

**TABAKA TABAKA KAPLAMA METODU
KULLANILARAK HAZIRLANAN İLAÇ YÜKLÜ
KONTAK LENSlerden KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI**

**CONTROLLED DRUG RELEASE FROM CONTACT
LENSES PREPARED BY USING THE LAYER-BY-
LAYER METHOD**

Nihan ERCİOĞLU

**Prof.Dr. Nihal AYDOĞAN
TEZ DANIŞMANI**

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
KİMYA Mühendisliği Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2018

NİHAN ERCİOĞLU' nun hazırladığı "**Tabaka Tabaka Kaplama Metodu Kullanılarak Hazırlanan İlaç Yüklü Kontak Lenslerden Kontrollü İlaç Salımı**" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI'** nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğretim Üyesi Erhan BAT
Başkan


.....

Prof. Dr. Nihal AYDOĞAN
Danışman


.....

Doç. Dr. Selis Önel
Üye


.....

Dr. Öğretim Üyesi Eda Çelik Akdur
Üye


.....

Dr. Öğretim Üyesi Emre BÜKÜŞOĞLU
Üye


.....

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- ☐ **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- ☐ **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- ☒ **Tezimin/Raporumun 09/05/2019 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- ☐ **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

09 / 05 / 2018

(İmza)

Öğrencinin Adı Soyadı

Dilek ERGİÖZÜ



ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içinde ki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

09./05/2018

NIHAN ERCİOĞLU



ÖZET

TABAKA TABAKA KAPLAMA METODU KULLANILARAK HAZIRLANAN İLAÇ YÜKLÜ KONTAK LENSLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Nihan ERCİÖĞLU

Yüksek Lisans, Kimya Mühendisliği

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nihal AYDOĞAN

Mayıs 2018, 120 sayfa

Bu tez kapsamında, iki önemli göz hastalığından olan konjonktivit ve glokom hastalıklarının aynı anda tedavi edilmesi amacıyla p-HEMA kontak lensler sentezlenmiştir. İlaç etkin maddesi olarak Dekametazon ve Timolol ilaçları kullanılmıştır. Gözde ilaç etkileşimini arttırmak ve salım süresini uzatmak için sentezlenen yumuşak kontak lenslerin yüzeyleri "Tabaka Tabaka Kaplama (TTK)" yöntemi kullanılarak modifiye edilmiştir. Bu yöntemin amacı tamamlayıcı fonksiyonel gruplar arasında elektrostatik etkileşimi sağlayarak tabakaları meydana getirmektir.

Bu yöntem ile yüzeyin modifiye edilmesi için katyonik yapıda olan kitosan ve anyonik yapıda olan hiyaluronik asit kullanılmıştır. Kullanılan malzemelerin biyouyumlu ve biyobozunur olması özel olarak tercih edilmiştir. Sentezlenen hidrojellerin yapıları FTIR, DSC ve SEM analizleri

kullanılarak karakterize edilmiştir. Hidrojellerin fiziksel özelliklerini tespit etmek amacıyla da yüzey temas açısı ölçümü, ışık geçirgenliği analizi ve kaplama kontrolü için metilen mavisinin absorpsiyon değerlerindeki değişim ölçülmüştür.

UV-vis spektroskopisi kullanılarak, elde edilen hidrojellerden salınan ilacın salım kinetiği incelenmiştir. Hidrojel üzerine eklenen iki çift tabaka (2TTK) ile ilacın %50'sini 25 saatte saldıgı tespit edilmiştir. Salımı yavaşlayan ilacın gözdeki etki süresi de artmıştır. Bunun yanı sıra ilaç salım verimini geliştirmek için iki çift tabaka üzerine, ilaç içermeyen farklı kalınlıklardaki kitosan tabakaları eklenmiştir. Böylece, ilaç salımının başlangıcında daha önce kontak lens uygulamalarında görülmemiş "gecikme süresi" meydana gelmiştir. Gecikme süresi boyunca ilaç salımı tabaka miktarına bağlı olarak değişmektedir. Her bir ilaçsız kitosan tabakasının (CH) kalınlığı 1,85 μm 'dir. 2TTKCH, 2TTK2CH, 2TTK3CH ve 2TTK4CH için gecikme süreleri sırasıyla 5, 12, 20 ve 25 dakikadır. İlaç içermeyen kitosan tabaka miktarının artması ile gecikme süresi de artmıştır. Kitosan kalınlığının iki katına çıkması ile gecikme süresi de yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır. Elde edilen taşıyıcı sistem sayesinde ilaç salım hızı kontrollü bir profil çizmiştir.

Bu çalışmayı daha ileri aşamaya taşıyarak, elde ettiğimiz kontak lens taşıyıcı sistemi içine deksametazon ve Timolol ilacı yüklenmiştir. Bu sayede, hidrojel içinden Timolol, tabakalarda bulunan kitosandan ise deksametazon salımı aynı anda gerçekleştirilmiştir. Böylece aynı anda iki hastalığı tedavi etmenin mümkün olduğu tespit edilmiştir.

Geliştirilen bu yöntem ile tedavi edici oranda ilaç düzeyi sürekli korunabilmektedir. Aynı zamanda literature kıyasla ilaç salım süresi önemli ölçüde uzatılmıştır. İlaç salımında problem haline gelen ilk başta salınan fazla ilacın yan etkileri de en aza indirilmiş hatta ilaç içermeyen kitosan tabakaları sayesinde yok edilmiş olmaktadır. Böylece atılan ilacın göz kapağı arasından dolaşım sistemine katılarak ciddi yan etkilere neden olması engellenmiş olacaktır. En önemlisi, iki göz hastalığını aynı anda

tedavi etmeyi mümkün kılan, özelliklerinden dolayı da biyoyararlanımı yüksek bir sistem elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidrojel, Kitosan, Tabaka Tabaka Kaplama, İlaç Taşınımı, Biyouyumluluk, Kontak Lens



ABSTRACT

CONTROLLED DRUG RELEASE FROM CONTACT LENSES PREPARED BY USING THE LAYER-BY-LAYER METHOD

Nihan ERCİÖĞLU

Master of Science, Department of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Nihal AYDOĞAN

May 2018, 120 pages

In this study it is aimed to use the drug loaded p-HEMA contact lenses for the treatment of the conjunctivitis and glaucoma at the same time, which are the most important eye diseases. A synthetic polymer p-HEMA is used frequently for controlled release applications as well as being used as a soft material. Dexametasone and Timolol were used as model drugs. The surfaces of hydrogels were modified via "Layer by Layer" (LbL) technique. This method is based on the electrostatic interaction between complementary functional groups.

By using LBL method, we modified the surface of hydrogels with chitosan and hyaluronic acid. Furthermore it is important that the studied material must be biodegradable and biocompatible for using the biomedical applications. Hydrogels were characterized by using FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), DSC (Differential Scanning Calorimetry) and SEM (Scanning Electron Microscope). The formation of each layer was monitored by measuring the absorbance of methylene

blue, light transmittance and water contact angle of the lenses. Drug release concentration was measured by using UV-vis spectroscopy.

Hydrogels prepared by LbL methods (2 double layer) have sustained drug release in which only 50 % of drug was released in 25 hours. It was demonstrated that the formed CH/HA layers act as a barrier for drug release. Furthermore, addition of the drug-free chitosan layers on top of this surface modified hydrogels (2 double layer) at different thickness gave rise to further reduction at the drug release.

As a unique result, for the first time in literature, it is seen that addition of drug free chitosan layers on the top of the surface modified hydrogels had allowed us to observe a "delay time". The observed delay time varied with the changing thickness of the layer applied. Thickness of drug free chitosan layer is 1,85 μm . The delay time increased from 5 minutes to 25 minutes with increasing thickness. Thus, controlled drug release was accomplished.

Moreover, addition of chitosan layer on top of the contact lenses allowed us to see a delay time before the release of drug as well as preventing the burst release. Also, side effects of the drug were eliminated, which was released at the beginning. The dose of drug, which each patient must receive according to his/her drug regimen, can be adjusted by varying the thickness or the changing the number of the layers applied without losing the other functions of contact lenses such as correcting the vision. A system treating multiple diseases at the same time has been provided. The material which was never used before was developed for transport of the ophthalmic drug release.

Keywords: Hydrogel, Chitosan, Layer by Layer, Drug Delivery, Bioavailability, Contact Lenses

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca, ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren değerli hocam Prof. Dr. Nihal AYDOĞAN'a,

Araştırmalarım sırasında değerli bilgilerini, tecrübelerini benimle paylaşan ve bir an olsun yardımlarını esirgemeyen değerli akıl hocalarım Dr. Gökçe ALP, Dr. Erdem ALP, Dr. Dicle KALAYCIOĞLU ve Dr. Hande ÜNSAL'a,

Her türlü destekleri ve dostlukları için değerli arkadaşlarım Merve GÖKDEMİR, Merve ÖZKAN'a,

Çocukluğumdan bu zamana ihtiyaç duyduğum her zaman her türlü desteği ile yanımda olan sevgili arkadaşlarım Esra DEMİRKOL, İlgi YİĞİTBAŞI, Ekin Deniz İLHAN, Tuğçe YERLİTAŞ, Deniz KALELIOĞLU'na

Çalışmalarım süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde arkamda olduklarını bildiğim benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım değerli ailem; babam Tamer ERCİOĞLU, annem Ayşen ERCİOĞLU ve ablam Elif ERCİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	viii
TEŞEKKÜR	x
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Polimerler	4
2.1.1.Hidrojeller	5
2.1.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	7
2.1.1.2. Hidrojellerin Sentezi.....	9
2.1.1.3. Hidrojellerin Kullanım Alanları	12
2.1.2. Kitosan	13
2.2. Kontrollü Salım Sistemleri	15
2.2.1. Şişme Kontrollü Sistemler	15
2.2.2. Difüzyon Kontrollü Sistemler.....	16
2.2.3. Higuchi model.....	18
2.2.4 Korsmeyer- Peppas Model	19
2.3. Gözün Yapısı	20
2.3.1. Göz Hastalıkları.....	23
2.3.1.1. Göz Hastalıklarının Tedavi Yöntemleri.....	27
2.4. Kontak Lensler.....	29
2.4.1 Kontak Lens Tipleri	29
2.4.2. Kontak Lenslere İlaç Yüklenmesi	32
3.DENEYSEL YÖNTEMLER	36
3.1. Kimyasal Maddeler	36
3.2. p-HEMA Hidrojin Sentezi.....	37

3.2.1. Biyobozunur Malzemelerin İlavesi.....	39
3.2.2. Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi ile Hidrojellerin Yüzeyinin Modifiye Edilmesi.....	40
3.3. Hidrojellerin Karakterizasyon Çalışmaları.....	41
3.3.1. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi	41
3.3.2. DSC Analizi	42
3.3.3. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM).....	43
3.4. Hidrojellerin Fiziksel Özellikleri.....	44
3.4.1. Yüzey Temas Açısı Ölçümü	44
3.4.2. Hidrojellerin Dengedeki Şişme Ölçümü	46
3.4.3. Işık Geçirgenliği	46
3.4.4. Kaplama Kontrolü.....	47
3.4.5. Aşındırma Testi	47
3.5. İlaç Salım Çalışmaları	48
3.5.1 Tabaka Tabaka Kaplanan Hidrojellerin İlaç Salımı	49
3.5.2. İki ilaç İçeren Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları	52
3.5.3. Difüzyon Katsayısının Hesaplanması	52
4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMASI	54
4.1. Hidrojellerin Karakterizasyonu	54
4.1.1. FT-IR spectroscopy.....	54
4.1.2. DSC Analizi	61
4.2. Hidrojellerin Fiziksel Özellikleri.....	64
4.2.1. Yüzeyi modifiye edilen Hidrojellerin Kaplamalarının Oluşum Kontrolü	65
4.2.2. Işık Geçirgenliği	68
4.2.3. Yüzey Temas Açısı	71
4.2.4. Hidrojellerin Şişme Çalışmaları	73
4.2.5. Hidrojellerin Aşınma Yüzdesi Ve Birim Alandaki Aşınma	76
4.4. Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları	78
4.4.1. Hidrojellerden İlaç Salımında Biyobozunur Malzemelerin Etkisi .	78
4.4.2. Yüzeyleri Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi İle Modifiye Edilen Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları.....	81

4.4.3. İki farklı İlaç İçeren Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları	90
4.4.4 Difüzyon Katsayısı	94
4.5. SEM görüntüleri	97
5. SONUÇLAR.....	101
KAYNAKLAR	107
ÖZGEÇMİŞ.....	120



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Çapraz Bağlı Hidrojellerin Yapısı	6
Şekil 2.2. Hema Monomerinin Polimerizasyonu İle P-Hema Eldesi	9
Şekil 2.3. Kitin Ve Kitosanın Yapısı	14
Şekil 2.4. Gözün Önden Ve Yandan Görünümü	21
Şekil 2.5. Konjonktivit Hastalığının Etkileri	24
Şekil 2.6. Normal Görüş Ve Glokom Hastalarının Görüşü.....	25
Şekil 2.7. Katarakt Hastalığı Sebebiyle Opaklaşan Korneanın Gözdeki Görüntüsü	26
Şekil 2.8. Gözün Orta Kısımını Oluşturan Bölüm Olan Üvea Tabakası...	26
Şekil 2.9. Kornea Nakli.....	28
Şekil 2.10. Göz Hastalıklarının Tedavisinde Kullanılan Göz Damlası ve Merhem.....	29
Şekil 2.11. Ticari Konak Lens	30
Şekil 2.12. Kontak Lenslere İlaç Yüklenmesi.....	32
Şekil 2.13. Surfaktan İçeren Jellerin Mikro Yapılarının Şematik Görüntüsü	33
Şekil 2.14. Tabaka Tabaka Kaplama Metodu	34
Şekil 3.1. İki Cam Kesit Arasına Dökülmüş Monomer Çözeltisi	38
Şekil 3.2. Uv-Transilluminator (Benchtop Uv Transilluminator, Uvp) ...	38
Şekil 3.3. Sentezlenen P-Hema Hidrojellerin Üstten Ve Yandan Görünüşü	39
Şekil 3.4. Çeşitli Fonksiyonel Grupların Absorbladıkları Frekans Aralıkları	42
Şekil 3.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri Isı Akış Eğrisi	43
Şekil 3.6. Taramalı Elektron Mikroskopu	44
Şekil 3.7. Yüzey Temas Açısı Ölçüm Cihazı.....	45
Şekil 3.8. Katı Yüzey İle Temas Halindeki Sıvı Yüzey Arasında Açısı	45
Şekil 3.9. Uv-Vis Spektrokopisi.....	47
Şekil 3.10. P-Hema Üzerine Ch/Ha Bir Çift Tabakası Eklendikten Sonraki Temsili Görüntüsü	50

Şekil 3.11. P-Hema Üzerine Ch/Ha İki Çift Tabakasının Kaplandıktan Sonra İlaç İçermeyen Kitosan Tabakası İlave Edilen Hidrojeller	50
Şekil 3.12. Tabaka Tabaka Kaplanan P-Hema Hidrojeli Üzerine Enjekte Edilen İlaç İçermeyen Kitosan Miktarının Salıma Etkisi.....	51
Şekil 3.13. İki Farklı İlaç Taşıma Kapasitesine Sahip Yüzeyi Modifiye Edilmiş Kontak Lens Sistemi	52
Şekil 4.1. Hema Monomerinden P-Hema Polimerizasyonu	54
Şekil 4.2. İlaç İçeren P-Hema Hidrojeli	55
Şekil 4.3.Kitosan Ve Hiyaluronik Asidin Kimyasal Yapıları	56
Şekil 4.4. Ft-İr Sonuçları	57
Şekil 4.5. Hiyaluronik Asitte Tutulma Sürelerinin Ft-İr Sonuçları	58
Şekil 4.6. Tabaka Tabaka Kaplamanın Ft-İr Grafiklerine Etkisi	60
Şekil 4.7. Tabaka Tabaka Kaplama Prosedürünün Her Basamağı İçin Elde Edilen Ft-İr Sonuçları	61
Şekil 4.8. P-Hema Hidrojellerin Dsc Sonuçları.....	62
Şekil 4.9. Yüzeyi Kitosan İle Modifiye Edilmiş P-Hema Hidrojellerin Dsc Sonuçları.....	63
Şekil 4.10. Tabakaların Oluşumundan Sonra Dsc Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	64
Şekil 4.11. Hiyaluronik Asit İçinde 664 Nm’de Farklı Bekleme Sürelerinin Kaplama Üzerine Etkisinin Optimizasyonu	65
Şekil 4.12. Tabaka Oluşumu Sırasında Meydana Gelen 664 Nm’de 30 Saniye Hiyaluronik Asitte Bekletilmesiyle Absorbans Değişimi Ve Üzerine Eklenen Farklı Kalınlıktaki Kitosan Tabakalarının Kaplama Üzerine Etkisi	67
Şekil 4.13. Hiyaluronik Asitte Tutulma Sürelerine Göre Işık Geçirgenliği Değerleri	70
Şekil 4.14. Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi İle Tabakaların Eklenmesinin Işık Geçirgenliğine Etkisi	71
Şekil 4.15. Tabakaların Kaplanması İle Yüzey Temas Açısı Değişimleri	73
Şekil 4.16. Dengedeki Şişme Değerleri	74
Şekil 4.17. Ch/Ha Tabakalarının Şişme Üzerindeki Etkisi	75

Şekil 4.18. Hidrojellerin Yüzeyinin Modifiye Edilmesinden Sonra Pbs'de Bekletilen Hidrojellerin Aşınma Miktarları	77
Şekil 4.19. İlaç Yüklü P-Hema Ve Kitosan Jellerden İlaç Salımının Karşılaştırılması	78
Şekil 4.20. Kitosan Tabakasının Kalınlığına Bağlı Olarak İlaç Salımını Profilineki Değişim	79
Şekil 4.21. Biyobozunur Malzemelerin İlaç Salım Profiline Etkisi	81
Şekil 4.22. Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi İle Yüzeyleri Modifiye Edilen Hidrojellerin İlaç Salım Profilleri	82
Şekil 4.23. Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi İle Yüzeyleri Modifiye Edilen Hidrojellerin Ve İki Çift Tabaka İle Modifiye Ettikten Sonra Üzerine İlaç İçermeyen Kitosan Tabakasının Eklenmesinin İlaç Salım Profilleri	83
Şekil 4.24. İki Çift Tabaka Kaplanan Hidrojellerin Üzerine İlaç İçermeyen Kitosan Tabakasının Kalınlığının İlaç Salım Profilleri	84
Şekil 4.25. İki Çift Tabaka Kaplanan Hidrojellerin Üzerine İlaç İçermeyen Kitosan Tabakasının Kalınlığının Eklenmesinin Gecikme Sürelerine Etkisi	86
Şekil 4.26. Yüzeyi Modifiye Edilmiş Hidrojellerin Kalınlığına(± 2) Karşılık Gecikme Süresindeki Değişiminin Karşılaştırılması	87
Şekil 4.27. Modifiye Edilmiş Kontak Lens Sistemimizin Farklı Tabakalarındaki İlacın Yerlerinin Değiştirilmesi Ve Bu Sistemin Hastanın Rejimine Uygun Olarak Modifiye Edilebileceğinin Gösterimi	88
Şekil 4.28. Ticari Kontak Lensler İle Tasarladığımız Jel Sisteminin Karşılaştırılması	89
Şekil 4.29. Kontak Lenslerin İki Çift Tabaka Ve İlaçsız Kitosan Tabakaları İle Modifiye Edilmesinin Şematik Gösterimi	91
Şekil 4.30. İki İlaç İçeren Tek Bir İlaç Taşıyıcı Sistemden Timolol Ve Dekametazon İlaçlarının Salım Profilleri	92
Şekil 4.31. İki İlaç İçeren İlaç Taşıyıcı Sistemden Timolol Ve Dekametazon Salım Profili İle Yüzeyleri Modifiye Edilmemiş Hidrojellerin Salım Profiline Karşılaştırılması	93
Şekil 4.32. Yüzeyi Modifiye Edilmemiş Hidrojeller	98

Şekil 4.33. Yüzeyleri İki Çift Tabaka İle Modifiye Edilmiş Hidrojellerin Sem Görüntüsü	99
Şekil 4.34. Yüzeyleri Modifiye Edilmiş Hidrojellerin Üzerine İlk İlaçsız Kitosan Tabakasının Kaplanması Ve Dördüncü Enjeksiyon Sonrası Hidrojellerin (2ttk4ch) Sem Görüntüleri.....	100



ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Hidrojellerin Kullanım Şekline Göre Kullanım Yerleri.....	13
Çizelge 2.2. Korsmeyer-Peppas difüzyon üssünün (n) ilaç salım mekanizması ile ilişkisi	20
Çizelge 4.2. Biyobozunur malzemelerin eklenmesinin ışık geçirgenliği üzerindeki etkisi	72
Çizelge 4.4. Elde edilen hidrojellerin fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması	76
Çizelge 4.5. Modifiye edilmiş hidrojellerin ortalama ilaç salım süreleri..	91
Çizelge 4.6. Biyobozunur maddelerin hidrojellere eklenmesinin difüzyon katsayılarına etkisi.....	96
Çizelge 4.7. Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile modifiye edilen hidrojellerin difüzyon katsayıları	96
Çizelge 4.8. İlaçsız kitosan tabakalarının kalınlığının difüzyon katsayılarına etkisi.....	97
Çizelge 4.9. İki ilaç içeren hidrojellerin difüzyon katsayıları	98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

M_t	Polimerden t anında absorplanan veya desorplanan kütle
M_∞	Polimerden dengede ($t=\infty$) desorplanan ilaç kütle
k	Ampirik hız sabiti
t	Zaman
n	Difüzyonel üstel
D	Difüzyon katsayısı
W_d	Dengedeki Kuru Hidrojelin Ağırlığı
W_w	t Süresi Geçtikten Sonra Şişmiş Hidrojelin Ağırlığı

Kısaltmalar

HEMA	2-hidroksietil metakrilat
p-HEMA	Poli hidroksi etil metakrilat
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
TPO	2, 4, 6-Trimetilbenzoil difenil fosfinoksit
HA	Hiyaluronik Asit
CH	Kitosan
HEV	E-vitamini emdirilmiş hidrojeller
HCH	Kitosan kaplı hidrojeller
TTK	CH/HA bir çift tabakası kaplanan hidrojeller
2TTK	CH/HA İki çift tabakası kaplanan hidrojeller
2TTK4CH	CH/HA İki çift tabaka kapladıktan sonra ilaçsız kitosan tabakası eklenen hidrojeller
DSİ	Dengedeki Şişme miktarı
PBS	Tampon Çözelti (Phosphate buffered saline)

1.GİRİŞ

Günümüzde pek çok insan, çeşitli göz hastalıklarından mağdur olmaktadır. Bilinen en yaygın göz hastalığı konjunktivitdir. Konjunktivit, göz akını kaplayan şeffaf zarın ve göz kapaklarının iç çeperinin iltihaplanması sonucunda meydana gelmektedir. Konjunktivit hastalığına genel olarak bir virüs veya bakteriyel enfeksiyon sebep olmaktadır. Bunun haricinde toksik maddeler, alerjiler ve diğer hastalıklar da önemli rol oynamaktadır [1] [2]. Bir diğer önemli göz hastalığı da glokom hastalığıdır. Göz tansiyonunun (glokom) başlıca nedeni göz içinde ki basıncın yükselmesidir. Bulanık görme ve baş ağrıları glokom hastalığının semptomlarından bazılarıdır. Glokom hastalığının ilerlemesi durumunda, hastada görme kaybına hatta körlüğe neden olabilmektedir [3]. Oftalmolojik hastalıklar için etkili bir tedavi yöntemi, birçok araştırmacının ilgi odağı haline gelmiştir [4].

Göz hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere uygulanan formülasyonların yaklaşık %90'ı göz damlası ve jel formundaki uygulamalardır. Fakat göz damlası uygulamasının biyoyararlanımı çok düşük olmakla birlikte, ilacın %1-5'i hedef dokuya ulaşabilmektedir. İlacın geriye kalan %95-99 oranındaki kısmı göz kapağı ve göz arasından dolaşım sistemine katılıp ciddi yan etkilere sebep olabilmekte veya burun boşluğundan dışarı atılıp ziyan olmaktadır [5]. Bu sebeple, bu tedavi yöntemlerinde gözün arka segmentinde etkin bir ilaç dozu elde etmek mümkün değildir [6]. İlaç taşınımını sağlamak amacıyla araştırmacılar bir takım yöntemler geliştirmiştir. Viskozite ve korneanın geçirgenliğini arttırıcılar, kontakt lensler, nano ve mikro parçacıklar, gibi bazı yöntemler geliştirilmiştir [7].

Sentetik bir polimer olan p-HEMA biyomedikal uygulamalarda en yaygın kullanılan yumuşak kontak lens materyalidir. p-HEMA hidrojel (2-hydroxy ethyl methacrylate) HEMA monomerinin polimerizasyonu sonucu elde edilmektedir [8].

p-HEMA materyalinin oftalmik ilaçların kontrollü salımında kullanım potansiyeli üzerine çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde p-HEMA kontak lensler, damla ve merhem şeklindeki ilaç formülasyonlarına göre başarılı olsa da arzu edilen uzun süreli ilaç salımı elde edilememektedir. Bu sebeple ilacın hidrojel içerisinden salım kinetiğinin yavaşlatılması gerekliliği öngörülmüştür.

Sunulan tez çalışmasının asıl hedefi, iki önemli göz hastalığından olan konjonktivit ve glokom göz hastalıklarının aynı anda tedavisinde kullanılmak üzere poli hidroksietil metakrilat kontak lenslerin sentezlenmesi hedeflenmiştir. p-HEMA kontak lenslerin yüzeyleri, ilacın gözde bulunma sürelerinin arttırılmasını sağlamak için, "Tabaka Tabaka Kaplama (TTK)" yöntemi kullanılarak modifiye edilmiştir. Yüzeyin modifiye edilmesi için kitosan (katyonik) ve hiyaluronik asit (anyonik) kullanılmıştır. Bu yöntemle tamamlayıcı fonksiyonel gruplar arasındaki elektrostatik etkileşim sayesinde tabakalar meydana gelmiştir.

Elde edilen hidrojellerin yapıları ve karakterizasyonları FT-IR, DSC ve SEM kullanılarak incelenmiştir. Bunun yanı sıra ilaç salım miktarları UV-vis spektroskopisi ile ölçülmüştür. Fiziksel özelliklerini tespit etmek amacıyla yüzey temas açıları, ışık geçirgenliği, kaplama kontrolü için metilen mavisinin absorbanans değerleri ve hidrojellerin şişme özellikleri incelenmiştir. Sistem, kullanılan malzemelerin biyouyumlu ve biyobozunur özellikleri dikkate alınarak tasarlanmıştır. Yüzeyi modifiye edilerek oluşturulan hidrojellerin; tedavi edici düzeyde ilaç seviyesini sürekli stabil tutabilmesi, belirlenmiş hücre ya da dokuya salım yapabilmesi ve bu sayede ilacın zararlı etkileri en aza indirmesi ve ihtiyaç duyulan ilaç miktarını düşürebilmesi, en önemli özelliklerindendir.

Bu sayede hastanın rejimine uygun olan tedavi miktarı kontrol altında tutulabileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra, ilacın göz kapağından dolaşım sistemine katılarak ciddi yan etkilerini göstermesine engel olunacaktır.

Aynı zamanda iki farklı göz hastalığının aynı anda tedavi edilmesi sağlanacak olup, bu özelliklerinden dolayı biyoyararlanımı da yüksek bir sistem haline gelmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polimerler

Kimya biliminin en gelişmiş alanlarından birisi polimer kimyasıdır. Polimerler temel yapı taşları olan monomerlerin birbirlerine kovalent bağlarla bağlanması ile oluşmuşlardır. Genellikle yapılarında karbon ve hidrojen bulunduran küçük moleküllerin birbirine bağlanması ile elde edilirler. Kolay sentezlenmeleri, ucuz olmaları ve modifiye edilebilir olmaları nedeni ile medikal uygulamalarda tercih edilen malzemeler olmuşlardır. Tek tür monomerden meydana gelen polimerlere "homopolimer" denilmektedir. Yapısında farklı iki tür monomer bulunduran polimerlere ise "kopolimer" adı verilir. Polimerler elde edilme yöntemlerine göre çapraz bağlı, dallanmış ve doğrusal yapıda bulunabilirler [9]. Çapraz bağlı polimerler, üç boyutlu ağ yapısına sahiptirler. Çapraz bağları sayesinde birbirlerine güçlü kovalent bağlar ile bağlanmışlardır. Bu sayede hiçbir çözücünde çözünmezler [10].

Biyobozunur Polimerler; Sentetik ve doğal olmak üzere iki çeşidi mevcuttur. Biyolojik olarak oluşturulan doğal polimerler eşsiz kullanışlı özelliklerine sahip olan polimerlerdir. Polinükleotidler (RNA ve DNA), polisakkaritler (kitin, dekstran, nişasta, selüloz vb) ve proteinler (aktin, jelatin, kollajen, elastin, vb) bilinen başlıca doğal polimerlerdir. Biyomalzeme yapımı, kayganlaştırıcı yapıştırıcı, dağıtma ajanı, bağlayıcı, jel yapıcı ve kalınlaştırıcı çeşitli kullanım alanlarıdır [11].

Doğal polimerler spesifik uygulamalar için gerekli olan boşlukları doldurmakta sık kullanılırlar, ancak bazı sentetik polimerlerin üretim maliyetlerinin düşük olması doğal polimerlerin kullanımını olumsuz yönde etkilemektedir. Biyomalzeme alanında kullanılan doğal polimerler olmazsa olmaz kaynaklardır. Biyolojik ortamdaki makromoleküllerle birebir veya yakın özelliklere sahip olduklarından, canlı vücuduyla temasları halinde zehirleyici etki, iltihaplanma benzeri istenmeyen reaksiyonlara neden olmazlar.

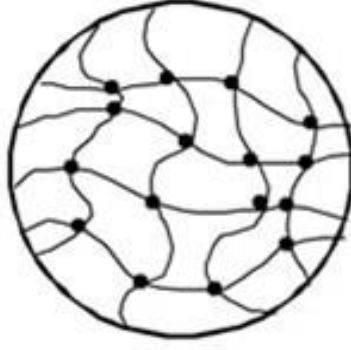
Ancak, bileşimlerinin elde edildikleri kaynağa göre farklılık göstermesi, yüksek sıcaklıklarda bozunma dayanımlarının düşük olması ve bu nedenle şekillendirilebilirliklerinin zor olması ve en önemlisi bağışıklılık tepkisine yol açmaları önemli dezavantajlarındandır. Enzimin varlığında yapılarının bozulması (biyobozunur özellikleri) biyomalzeme olarak kullanımı açısından avantajlarındandır [11].

Doğal Biyobozunur Polimerler; Doğal bazlı polimerlerdir. Kitin/kitosan polisakkaritler/nisasta, alginat veya proteinler (ipek, fibrin, soya) güçlendirici/destekleyici olarak kullanılan doğal fibriller olarak sıralanabilirler [11].

Sentetik Biyobozunur Polimerler; Kontrol edilen şartlarda üretilen ve bu sebeple genel olarak davranışları ön görülebilir. Bozunma hızları, gerilme dayanımları, elastik modül ve bunun gibi tekrarlanabilir mekanik ve fiziksel özelliklere sahip malzemelerdir. Malzeme safsızlığı sentetik polimerlerde kontrol edilebilir bir özelliktir. Yapı iskelesi üretiminde genellikle sentetik biyobozunur polimerlerin kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir [11].

2.1.1.Hidrojeller

Hidrojeller çok çeşitli alanlarda uygulanabilirliği nedeniyle son elli yıldır büyük ilgi görmektedir. Araştırmacılar tarafından yıllar boyunca hidrojeller farklı yollarla tanımlanmışlardır. Bunlardan en yaygın olanı, suda çözünmeden şişebilen, su tutma kapasiteleri yüksek, üç boyutlu ağ yapısına sahip ve bir veya daha fazla monomerin basit reaksiyonu sonucunda üretilen çapraz bağlı ağ yapısına sahip polimerlerdir (Şekil 2.1) [12] [13] [14].



Şekil 2.1. Çapraz Bağlı Hidrojellerin Yapısı(12)

İçeriğinde sahip olduğu büyük su oranı sayesinde doğal dokuya çok benzerdirler. Böylece esnek bir yapıya sahiptirler. Hidrojellerin su absorplama yeteneği polimer omurgasına bağlı hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanmaktadır [15]. Hidrojellerin yapısında hidrofilik özellik sağlayan bu fonksiyonel gruplar $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$ vb. olarak sıralanabilir. Hidrojellerin üç boyutlu ağ yapısının temelinde hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, kimyasal bağlar/iyonik etkileşim, Van der Waals kuvvetleri gibi kohezyon kuvvetleri ve fiziksel etkileşimler vardır.

Hidrofobik etkileşimler hidrojellerin şişme davranışına etki etmektedir [16]. Hidrojellerde şişme, polimerik ağ yapılarının temel karakteristiğidir. Polimerik ağlar çözünmeden çapraz bağlanma miktarlarına bağlı olarak yüksek miktarlarda sıvı absorplayabilme özelliğine sahiptirler. Böylece çapraz bağ oranı düşük hidrojeller daha fazla şişerken yüksek çapraz bağlı olan hidrojellerin yapıları daha sıkı olduğundan daha az şişmektedirler. Hidrojellerin çapraz bağlanma özellikleri polimer zincirlerinin hareketlerini engelleyicidir buna bağlı olarak hidrojelin şişme miktarı düşmektedir. [17] [18].

Hidrojeller, dış ortamdaki çevre koşullarında ki değişikliklere cevap olarak şişme ve büzüşme davranışı gösterirler. Bu uyaranlar fiziksel ve kimyasal olarak sıralanabilir.

Kimyasal uyaranlara; pH, iyonik kuvvetler, molekül türleri, çözücü bileşeni örnek olarak verilirken, fiziksel uyaranlar; sıcaklık, basınç, manyetik alan, ışık ve elektrik olarak sayılmaktadır [19].

Hidrojeller hem sentetik hem de doğal bileşenlerden meydana gelebilir. Hidrojelleri oluşturan doğal bileşenlere kolajen, jelatin ve polisakkaritler (nişasta, aljinat, agaroz) örnek olarak verilebilir. Son yirmi yıldır doğal hidrojeller, sentetik hidrojellerin uzun hizmet ömründen, yüksek mukavemet özelliklerinden dolayı yavaş yavaş yerini sentetik hidrojellere bırakmıştır. Şişme oranını yüksek miktarda elde edebilmek için pratikte sentetik polimer kullanımı yaygındır. Sentetik hidrojeller, tamamen sentetik bileşenlerden sentezlenebilir. Aynı zamanda sıcaklığın hızlı ve şiddetli değiştiği şartlarda kararlı bir yapıya sahiptir [15].

2.1.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojellerin sınıflandırılmasında fiziksel yapıları (amorf hidrojel, yarı-kristalin hidrojeller), hazırlama yöntemleri (kopolimer veya homopolimer hidrojeller, çoklu polimer hidrojeller), içerdikleri yan grupları (iyonik ve iyonik olmayan hidrojeller), fiziksel görünüşlerine bağlı olarak, doğal veya sentetik hidrojel oluşları ve çapraz bağlanma durumları göz önüne alınarak incelenmektedir [20]

Hazırlama Yöntemlerine Göre; Homopolimer, kopolimer ve çoklu polimer hidrojeller olarak üç grupta incelenmektedirler. Homopolimerik hidrojeller, tek bir tür monomerden elde edilen polimer ağ yapısına sahip hidrojellerdir [21]. Çapraz bağlı homopolimerler, ilaç salım sistemlerinde ve yumuşak kontakt lens yapımında sıkça tercih edilip kullanılmaktadırlar. Kopolimerik hidrojeller, rastgele düzenlenmiş en az bir hidrofilik bileşen içeren iki veya daha çok farklı monomerin bir araya gelmesi ile oluşmaktadırlar. Polimer ağının zinciri boyunca blok ya da alternatif konfigürasyonunda bulunabilirler. Çoklu polimer hidrojeller (IPN) hidrojellerin önemli sınıflarındandır.

İç içe geçmiş polimer hidrojeller bir ağ formunda bulunmaktadır. Sentetik veya doğal bir polimer bileşenden yapılmışlardır. İki veya daha çok sayıda komonomerin reaksiyonuyla sonucunda oluşan hidrojellerdir. Yarı IPN hidrojelleri, bir bileşeni çapraz bağlı polimer olup diğer bileşeni ise çapraz bağlanmamış bir polimer olmaktadır [22] [23] [24] .

Fiziksel ve Kimyasal Yapılarına Göre; Hidrojeller fiziksel ve kimyasal yapılarına bağlı olarak, amorf (kristal olmayan), yarı kristal (amorf ve kristal fazın kompleks karışım) ve kristal olarak sınıflandırılmaktadırlar [23].

Çapraz Bağlanma Durumlarına göre; Bu grupta yer alan hidrojeller fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojellerdir. Kimyasal çapraz bağlı ağlar kalıcı bağlanma yerlerine sahiptir. Fakat fiziksel çapraz bağlı ağların bağlanma yerleri geçici bağlanmıştır [23]. Fiziksel jeller; fiziksel etkileşimlerin (hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler vb.) sonucunda oluşan hidrojellerdir.

Fiziksel jeller pH, sıcaklık gibi faktörlerin değişmesi ile homojen bir çözelti oluştururken başlangıç haline dönüldüğünde tekrar jelleşme özelliklerinden dolayı tersinir jeller olarak da bilinirler. Kimyasal jeller; kimyasal bağlarla çapraz bağlanmanın gerçekleştiği tersinmez jellerdir. pHEMA yaygın olarak kullanılan kimyasal jellerdendir. [25] [26]

Fiziksel Görünümlerine Göre; Hidrojeller, hazırlanması sırasında polimerizasyonun tekniğine bağlı olarak mikroküre, film ve matriks görünümlü olarak ayrılmaktadırlar [15].

İçerdikleri Yan Grupları; Hidrojeller çapraz bağlanmış zincirler üzerinde bulunan elektrik yükü varlığında veya yokluğunda iyonik olmayan, iyonik, amfoterik ve zwitteriyonik olarak dört grupta incelenmektedirler. Yapılarında yük bulunmayan hidrojellere iyonik olmayan (nötr) hidrojeller denir. İyonik olmayan hidrojellerin şişme büzüşme tepkileri çevre sıcaklığındaki değişimin sonucunda meydana gelir.

İyonik yüklü monomerlerden (pozitif veya negatif yüklü) hazırlanan hidrojellere iyonik hidrojeller denir.

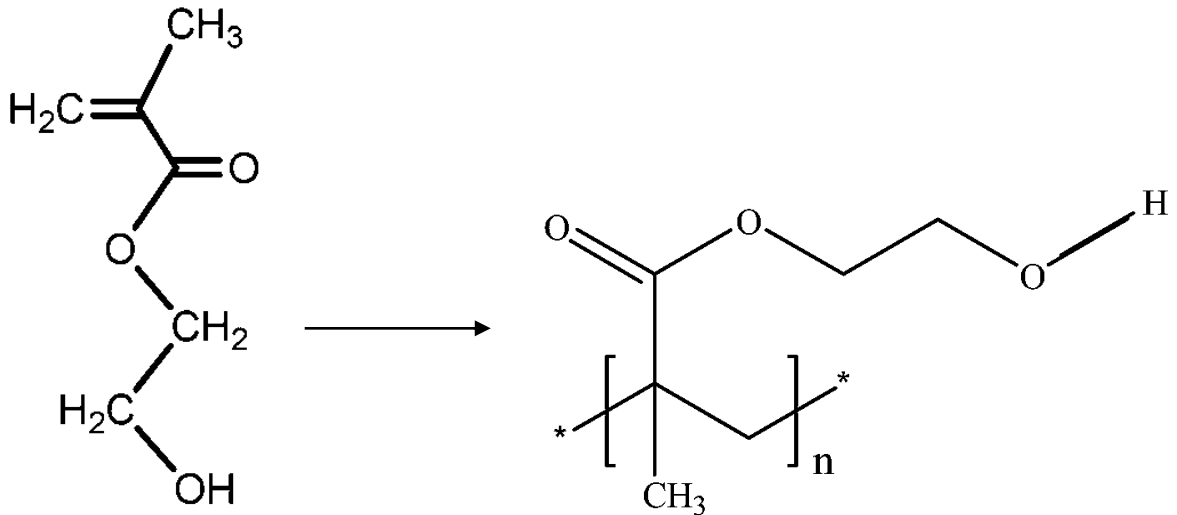
Amfoterik hidrojeller hem asidik hem de bazik gruplar içeren hidrojellerdir. Zwitteriyonik hidrojeller anyonik ve katyonik gruplar içerir. Aynı zamanda çift kutuplu hidrojeller olarak da adlandırılabilir [27] [15].

2.1.1.2. Hidrojellerin Sentezi

Hidrojel­ler hem doğal hem de sentetik polimerlerde bir dizi yolla sentezlenebilmektedirler.

- Kimyasal reaksiyon ile (polimer zincirlerinin oluşturulması)
- Fiziksel Etkileşimler ile (kristalin oluşumu, elektrostatik vb.)
- İyonlaştırıcı radyasyon kullanımı ile (ana zincirde serbest radikaller oluşturularak)

Hidrojel­lerin hazırlanması için üç ana parça (monomer, başlatıcı, çapraz bağlayıcı) gerekmektedir. Biyomedikal alanda hidrojel­lerin sentezinde kullanılan monomerler; metakrilik asit (MA), metil metakrilat (MMA), akrilamid (AAM), 2- hidroksietil metakrilat (HEMA), akrilik asit (AAc), N- vinilpirolidon (NVP) örnek olarak verilebilir. şekil 2.2’de Hema monomerinin polimerizasyonu sonucu elde edilen p-HEMA malzemenin kimyasal yapı verilmiştir. Doğal polimerler olarak karragenan, jelatin, nişasta, kitin, kitosanın yanı sıra aljinat ve agaroz gibi polisakkaritler de kullanılabilmektedir [26] .



şekil 2.2 Hema monomerinin polimerizasyonu ile p-HEMA eldesi (26)

UV ışınları, yüksek enerjili ışınlar, kimyasal başlatıcılar ısı ve ses dalgaları gibi çeşitli yöntemler kullanılarak monomer molekülleri radikal haline getirilmektedir. Bu amaçla sisteme dışarıdan kimyasal başlatıcıların

entegre edilmesi uygulanan en yaygın yöntemdir. Anyonik ve radikal başlatıcıların her ikisi de bu tür tepkimeler için kullanılabilir.

Sıklıkla kullanılan başlatıcılar; inorganik veya organik başlatıcılar (hidrojen peroksit, potasyum persülfat (KPS), benzoil peroksit, N,N,N',N'-tetrametilendiamin, amonyum persülfat), redoks başlatıcıları ve diazo bileşikleri (azobisisobutironitril, trifenil azo benzen) (alkil peroksit, hidroperoksitler ile yükseltgenebilen metal iyonları) olarak bilinmektedir [20] [28].

Hidrojellerin çapraz bağlanma yoğunluğu, mekanik dayanım ve şişme oranı gibi fiziksel özelliklerin yorumlanmasında yardımcı olmaktadır.

Hidrojellerin çapraz bağ dereceleri yüksek olduğunda polimer zincirinin hareket yeteneği engellenir böylece daha sıkı bir örgüye sahip olurlar. Aynı zamanda daha az şişme özelliği gösterirler [29] [30].

Hidrofilik polimerlerin büyük çoğunluğunda çapraz bağ yoğunluklarını artırmak ve çapraz bağ oluşumunu hızlandırmak için çapraz bağlayıcı olarak, triallil amin divinil sülfat asetaldehit, formaldehit, ve glutaraldehit gibi aldehitler, poli(etilen glikol) diakrilat, okzalik asit, etilen glikol dimetakrilat, poli(etilen glikol) dimetakrilat, trimetilol propan triakrilat, 1,4-bütandiol dimetakrilat, ve N,N'-metilen bisakrilamid hidrojel sentezinde kullanılmaktadırlar [31] [32].

Yığın Polimerizasyonu: Birçok vinil monomeri hidrojellerin üretimi için kullanılabilir. Genellikle, çapraz bağlama maddesi küçük bir miktar eklenilmektedir. Polimerizasyon reaksiyonu, normalde mor ötesi radyasyonla ya da kimyasal katalizörlerle başlatılır. Uygun bir başlatıcı seçimi kullanılan monomer ve çözücü türüne bağlıdır. Polimerize edilen hidrojel, filmler, membranlar, çubuklar, partiküller ve emülsiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli formlarda üretilir.

Monomerin konsantrasyonu yüksek olduğu için polimerizasyon derecesi de yüksektir. Bununla birlikte, polimerizasyon esnasında ki ısı üretimiyle reaksiyonun viskozitesinde belirgin bir şekilde artış görülmektedir. Bu

sorun düşük dönüşümde reaksiyonu kontrol altına alarak engellenebilir. Yığın polimerizasyonu, camsı homojen, ışık geçirgenliği yüksek bir hidrojel üretmek için kullanılır. Suyu batırıldığında camsı matris şişer ve yumuşak esnek yapıya dönüşür [33].

Çözelti Polimerizasyonu/ Çapraz Bağlanma; iyonik veya nötr monomerler çok fonksiyonlu bir çapraz bağlama maddesi ile karıştırılır. Polimerizasyon, UV-ışını ile ya da bir redoks başlatıcı sistemi ile termal olarak başlatılır.

Hidrojellerin çözelti polimerizasyonu için genellikle kullanılan çözeltiler; su, etanol, etanol-su ve benzil alkol olarak sıralanabilir.

Süspansiyon Polimerizasyonu Ya da Ters Süspansiyon Polimerizasyonu; Süspansiyon polimerizasyonunun ürünleri toz ya da mikro küreler olarak elde edilebilir. Bu teknikte, monomerler ve başlatıcı homojen bir karışım olarak bir hidrokarbon faz içinde dağıtılır. Monomer çözeltisinin viskozitesi, karıştırma hızı ve rotor tasarımına bağlı olarak boyut ve şekiller ayarlanabilmektedir [34]. Süspansiyon termodinamik olarak stabil değildir.

2.1.1.3. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Biyouyumlu olmayan malzemeler vücutla temas ettiğinde reaksiyona sebep olmaktadır. Bu reaksiyonun sebebi malzeme ve vücut arasındaki serbest enerji farkından meydana gelmektedir. Hidrojelin yapısal özelliklerinden kaynaklı olarak, hidrojeller ve insan vücudu benzerlik göstermektedirler. Hidrojeller vücut sıvılarına karşı geçirgen yapıdadırlar bu sebeple oksijen gibi yararlı maddelerin geçmesine engel olmazlar. Aynı zamanda çevreden gelen dış etkenlere karşı (pH, sıcaklık, iyonik şiddet vb.) şişme ve büzüşme davranışı gösterirler. Bu sayede hidrojellerin biyomalzeme olarak biyomedikal uygulamalarda kullanımı oldukça avantaj sağlamaktadır [30].

Hidrojeller, Wichterle ve Lim tarafından 1954 yılında ilk kez sentezlenmiştir [38]. Daha sonra hidrojeller çeşitli alanlarda uygulanmaya başlanmıştır. Tarım alanında [39], kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak [15] [40], biyotıp ve eczacılık alanında [41] [42], kontakt lens yapımında [7], ameliyat ipliği, yara örtü/zarı [43] ve benzeri bir çok uygulamada etkili bir biçimde kullanılmaktadırlar.

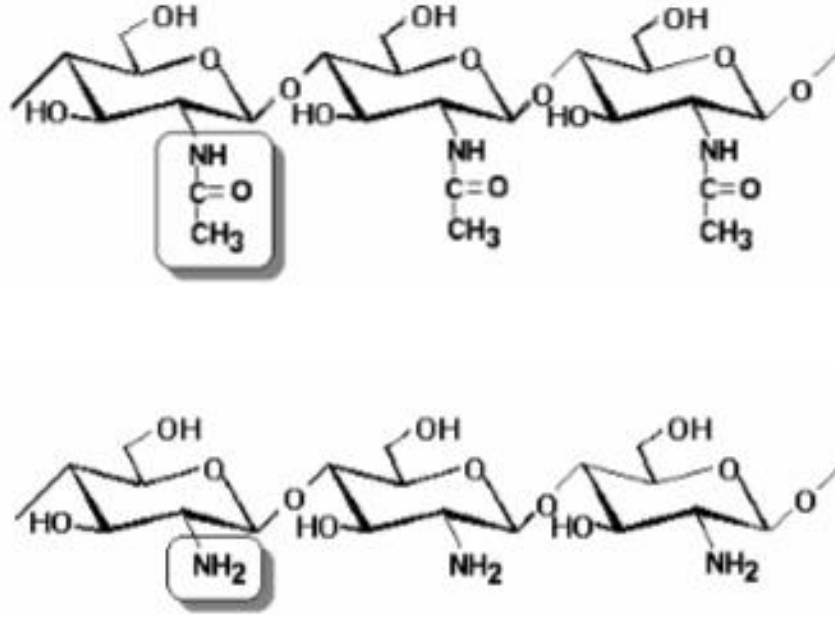
Hidrojeller kontrollü salım sistemleri dışında, biyosensör alanında da uygulamalarında [44] ve gıda sektöründe katkı maddesi olarak [45] ve yüksek su tutma yeteneklerinden dolayı da atık su arıtımında, ağır metal iyonlarının ve organik kirletici malzemelerin tutulmasında kullanılmaktadırlar. Hidrojellerin kullanım yerleri ve kullanım şekilleri Çizelge 2.1’de özetlenmiştir [46] [47] [48] [49].

Çizelge 2.1. Hidrojellerin Kullanım Şekline Göre Kullanım Yerleri (41-44)

Kullanım Şekli	Kullanım Yeri
Çözelti/Jel	• Kozmetik • İlaç Salım Sistemleri • Biyoprotezlerin Kaplanması • Üç Boyutlu Hücre Kültürü
Sünger	• Hemostatik Ajan • Üç Boyutlu Hücre Kültürü • Yara ve Deri Örtü Materyali • İlaç Salım Sistemleri
Küre/Mikroküre	• Hücre Kültürü için Taşıyıcı • İlaç Salım Sistemi
İnce İçi Boş Tüp	• Tübüler Doku Malzemesi • Sinir Hücre Rejenerasyonu
Membran	• Yara Örtü Materyali • Diyaliz Membranı • Yamalar • Kornea Koruyucusu
Toz/Rijit Form	• Kemik Onarımı

2.1.2. Kitosan

Kitosan, kitinin deasetilenmiş formudur (Şekil 2.3). Kaytonik bir polimerdir. Biyobozunur (insan vücudunda parçalanabilir), biyouyumlu, anti bakteriyel, toksisitesi bulunmayan (nontoksik), doğal bir polisakkarittir.



Şekil 2.3. Kitin ve kitosanın yapısı (11)

Karakteristik özelliklerinden kaynaklı olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Gen taşıması, hücre kültürü, doku mühendisliği, ilaç taşıma sistemleri, antimikrobiyal ajan uygulamaları, metal iyon adsorpsiyonu ve boya giderimi gibi biyoteknolojik ve endüstriyel uygulama alanlarında tercih edilmektedirler [50].

Alkali ve nötral pH'da kitosan çözünmez, ancak asetik asit, laktik asit, glutamik asit, hidroklorik asit gibi inorganik veya organik asitler ile suda çözünabilir formlara dönüşürler. Stabil kristal yapıya sahip olması kitosanın pH 7'nin üzerindeki sulu çözeltilerde çözünmemesine sebep olmaktadır [11].

Kitosan asidik ortamlarda çok iyi bir viskozite arttırıcıdır bunun sebebi molekül ağırlığının fazla ve dallanma göstermeyen düz bir yapıya sahip olmasıdır. Kitosan çözeltisinin viskozitesi; kitosan konsantrasyonu ve kitosanın asetilasyon derecesi ile doğru, ortam sıcaklığı ile ters orantılıdır. Kitosan çözeltisinin hazırlandığı asit türü ile de viskozite değişimi meydana gelmektedir [51].

2.2. Kontrollü Salım Sistemleri

Hidrofilik polimerler olmasıyla da bilinen hidrojellerin karakteristik özelliklerinden, su tutabilme kapasitelerinin yüksek oluşu ve canlı olan dokularla biyo uyumları kontrollü salım sistemleri ve adsorpsiyon için bu polimerleri oldukça kullanışlı sistemler haline getirmektedir [52] [53]. Etkin maddenin kontrollü salım çalışması ve uygulama alanı göz önüne alınarak dört kısımda incelenebilir.

Salım mekanizmasına göre; etkin maddenin difüzyonu ile difüzyon kontrollü sistemler, kimyasal tepkimeler sonucu kimyasal kontrollü sistemler, çözücünün harekete geçtiği sistemler ve diğer sistemler olarak sınıflandırılırlar. Uygulama yerine göre; [54] [55].

- Transdermal sistemler
- Oküler sistemler
- Rektal ve Vajinal sistemler
- Oral sistemler
- Nazal sistemler
- İmplant sistemler olarak incelenmektedirler.

Hidrojellerle taşınan etkin maddenin, salım hızını dış etkenlerle (iyonik şiddet, manyetik alan, pH ve sıcaklık) kontrol altına almak mümkündür [56] [57] [58].

2.2.1. Şişme Kontrollü Sistemler

Hidrojellerin yapısında hidrofilik fonksiyonel gruplar bulunmaktadır. Bu gruplar su ile etkileşime girerek hidrojen bağlarını meydana getirirler. Hidrofilik fonksiyonel grupların su ile doyurulması sonucunda jelin hacmi ve kütlesi artar. Bu duruma birincil bağlı su oluşumu denilmektedir. Böylece jel şişmeye başlar. Bir hidrojin fonksiyonel hidrofilik gruplarının fazlalığı ile şişme miktarı arasında doğrusal bir oran bulunmaktadır [59].

Oluşan yapı su ile doyuruldukça hidrojel şişmeye ve hidrofobik gruplar meydana gelmeye devam eder. Meydana gelen hidrofobik gruplar da su ile doyurularak ikincil bağlı suyu oluşturur. Birincil ve ikincil bağlı sular

birleşerek 'toplam bağlı su' adını alır. İkincil bağlı su oluştuktan sonra hidrojel yapısındaki osmotik kuvvetlerin etki etmesi ile jel fazladan su emer. Bu fazladan emilen suyun neden olduğu şişmeye kovalent veya fiziksel çapraz bağlar direnç gösterir.

Gösterilen direnç elastik ağ geri çekme kuvvetinin ortaya çıkmasına neden olur. Hidrojelin denge şişme noktasına gelmesi için, osmotik kuvvetlerin ve elastik kuvvetlerinin eşitlenmesi gerekmektedir [52] [60].

Jelin şişme davranışına etki eden faktörler;

- Hidrojellerin gözenekliliği
- Ortamın pH'ı
- Çapraz bağlanma derecesi
- Hidrojelin yapısı (Boyut, iyonik kuvvet, ağ geometrisi)
- Hidrojelin içinde ki fonksiyonel gruplar olarak sıralanabilir [61].

Polimerin şişme miktarını bulmak için, t süre sonra dengeye ulaştığı andaki şişme değeri (mt) ve başlangıçta tartılan kuru ağırlığı (m0) kullanılarak Eş.2.1' den hesaplanmaktadır.

$$\text{Denge Şişme Yüzdesi (\%)} = \frac{mt-m_0}{m_0} * 100 \quad (2.1)$$

Polimerin kütlece şişme oranını tespit etmek için, hidrojin kütlesi (mh) ve kuru hidrojin ağırlığı Eş.2.2' de kullanılmıştır.

$$\text{Kütlece Şişme Oranı} = \frac{mh}{m_0} \quad (2.2)$$

2.2.2. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Matriks ve membran sistemler olarak da bilinen difüzyon kontrollü salım sistemleri, şişebilen sistemlerde difüzyonun konsantrasyon değişimine bağlı olduğunda Fick kanunu ile tanımlanmaktadır. Taşınan miktarın konumuna ve zamana bağlı olarak değişimi Fick yasalarına göre Eşitlik 2.3 ve 2.4 ile gösterilmektedir [20].

$$J_A = -D \frac{dCA}{dx} \quad (2.3)$$

$$\frac{dCA}{dt} = -D \frac{d^2CA}{dx^2} \quad (2.4)$$

Bu eşitliklerde verilen D difüzyon sabiti, C_A konsantrasyon, x mesafe, J_A akı, $\frac{dC_A}{dx} x$ —ekseni boyunca konsantrasyon değişimini ifade etmektedir.

Polimerlerin dinamik şişme özellikleri, çözücünün absorpsiyon hızını, çözücü ilerleme hızını ve denge şişmesine yaklaşım hızını kontrol eden Fickian transport mekanizmasına dayanmaktadır. Bu da difüzyon katsayısı ile karakterize edilmektedir. Gevşeme, şişme sırasında polimerdeki gerilim sonucu olarak oluşur. Gevşeme sırasında kauçuğumsu durumdan camsı duruma geçiş meydana gelmektedir. Difüzyon mekanizması, absorpsiyon verilerinin güç kanunu modeline entegrasyonu ile analiz edilir. (Eşitlik 2.5) [62].

$$\frac{M_t}{M_s} = kt^n \quad (2.5)$$

$$\ln (M_t/M_s) = \ln k + n \ln t \quad (2.6)$$

Bu eşitliklerde verilen M_t ; t süresinde absorplanan suyun miktarını, M_s ; dinamik dengeye geldiğinde absorplanan suyun miktarını, n ; difüzyon üsteli, k ; jelin karakteristik difüzyon sabiti olarak tanımlanmaktadır. Difüzyon üstelini bulmak için, M_t/M_s değeri ve t değerinin logaritmik değerleri grafiğe geçirilir. Buradan elde edilen doğrunun eğimi n değerini verirken, k değeri doğrunun ordinatı kestiği noktadan bulunabilir.

Fickian tip difüzyon: Çözücünün difüzyon hızının, polimerin reaksiyon hızından daha küçük olduğu sistemler Fickian tipi difüzyon olarak tanımlanır. Polimerler, kısa sürede denge şişme değerine ulaşmaktadır ($n=0,5$).

Süper durum: Polimerin reaksiyon hızının, difüzyonun hızından daha küçük olduğu difüzyon sistemleridir. Polimer zincirleri yeterince hareketli değildir. Çözücünün polimer içerisine difüzyonu zordur ($n=1$).

Fickian tip olmayan difüzyon: Polimer matrisin yavaş reaksiyonunun sonucunda ortaya çıkmaktadır. Gevşeme hızı ve difüzyon hızı yaklaşık olarak aynıdır. ($0,5 < n < 1$).

Polimerik jellerin şişme ve büzüşme hareketi genellikle basit difüzyon kontrollü bir harekettir. Fick yasası kullanılarak difüzyon katsayısı (D) hesaplanabilir [63].

$$\frac{M_t}{M_s} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} [8/(2n+1)^2 \pi^2] \exp[-(2n+1)^2 \pi^2 (Dt/L^2)] \quad (2.7)$$

Eşitlik 2.7' de verilen D; difüzyon katsayısı, L hidrojel kalınlığı olarak ifade edilmektedir. Difüzyon katsayısı hesaplanırken bir takım kabuller yapılmaktadır. Bunlar; difüzyon katsayısının jel konsantrasyonundan bağımsız olduğu, difüzyon olmayan akışların olmadığı ve ısı transferi gibi hız sınırlayan basamakların olmadığı kabul edilmesidir [64].

Kısa Zaman Yaklaşım Yöntemi; Difüzyon katsayısı farklı yöntemlerle hesaplanabilmektedir. Kısa zaman yaklaşım yöntemi bu yöntemlerden biridir. Difüzyon katsayısı Eşitlik 2.8' de bulunan denklem kullanılarak hesaplanmaktadır

$$\frac{M_t}{M_s} = 4[Dt / \pi L^2]^{1/2} \quad (2.8)$$

Difüzyon üsteli hidrojellerin film, silindir ve küre formlarına göre çeşitlilik göstermektedir. Silindir formunda bulunan hidrojellerde difüzyon sabiti Eşitlik 2.9 kullanılarak hesaplanmaktadır [64].

$$\frac{M_t}{M_s} = 4[Dt / \pi L^2]^{1/2} - [Dt / \pi r^2] - \pi/3 [Dt / \pi r^2]^{3/2} + \quad (2.9)$$

Denklemin yüksek dereceli terimleri ihmal ederek kısaltırsak, Eşitlik 2.10 elde edilmektedir.

$$\frac{M_t}{M_s} = F = 4[Dt / \pi r^2]^{1/2} \quad (2.10)$$

Denkleminde belirtilen F; su alım oranını verirken, r başlangıçtaki kalınlık miktarını göstermektedir.

2.2.3. Higuchi model

Higuchi 1961 yılında, ilacın matriks sistemlerinden salımını açıklayan ilk modeli tanımlamıştır [65]. Higuchi modeline göre, gözenekli bir matristen ilacın serbest bırakılarak salımı Fick yasasına uygun difüzyon kontrollü bir prosedür olarak tanımlanabilmektedir [66].

Bu modele göre, serbest bırakılan ilaç miktarı aşağıdaki eşitlik 2.11 kullanılarak kolayca bulunabilmektedir:

$$F = K_H \sqrt{t} \quad (2.11)$$

Bu eşitlikte; F, t zamanında salınan ilaç miktarı, K_H ise Higuchi salım sabiti olarak tanımlanmıştır. Difüzyon kontrollü sistemler için kullanılan bu denklemde, F ilacının salınan miktarı zamanın karekökü ile lineer bir ilişki sergilemektedir [67].

2.2.4 Korsmeyer- Peppas Model

1983 yılında Korsmeyer ve Peppas, polimerik sistemlerin ilaç salım mekanizmasını basit bir modelle açıklamışlardır. Korsmeyer ve Peppas modeli, salınan ilaç ile zaman arasında doğrusal bir ilişki olduğunu açıklamaktadır. Korsmeyer-Peppas modeline göre ilaç salım mekanizması, salım verilerinin% 60'ını kullanarak bulunmuştur [68]. Eşitlik 2.12 'de Korsmeyer – Peppas modeli için oluşturulan denklem verilmiştir:

$$F = K_{kp} t^n \quad (2.12)$$

Eşitlik 2.12 kullanılarak Eşitlik 2.13 geliştirilmiştir:

$$\ln F = \ln K_{KP} + n \ln t \quad (2.13)$$

Denklemde verilen F, t zamanında salınan ilaç miktarına karşılık gelmektedir. Korsmeyer- Peppas sabiti K_{KP} simgesi ile ifade edilmektedir [67]. n değeri, ilaç salım mekanizmasını tanımlayan önemli faktör olan salımın üstelidir (Çizelge 2.2) [69]. Zamana karşılık olarak çizilen ilaç salım grafiğinde elde edilen eğim ile tespit edilmektedir.

Çizelge 2.2. Korsmeyer-Peppas difüzyon üssünün (n) ilaç salım mekanizması ile ilişkisi (67)

Difüzyon Üsteli (n değerleri)	İlaç Salım Mekanizması
$\leq 0,43$	Fickian Tipi Difüzyon
$0,43 < n < 0,85$	Non-Fickian Tipi Difüzyon
$> 0,85$	Süper Durum Difüzyon

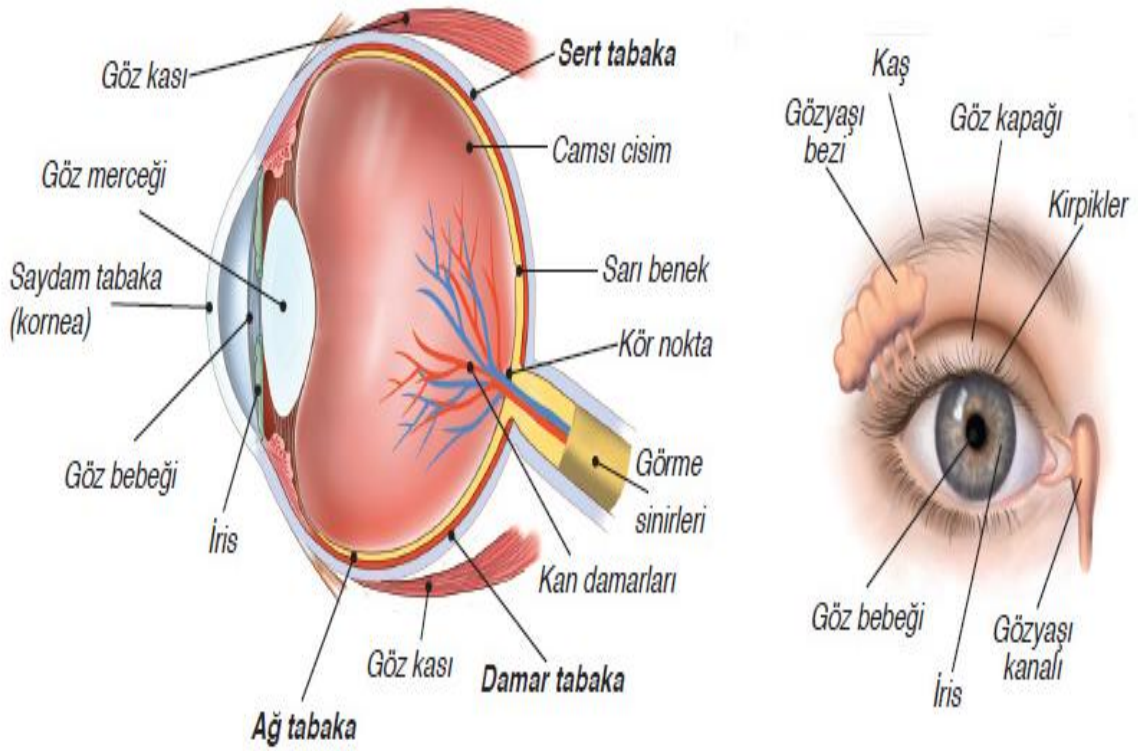
Korsmeyer-Peppas model parametrelerinden, matrisin ortalama çözünme süresi (MDT) belirlenebilir. Ortalama çözünme süresi (MDT), ilacın çözüldüğü ortalama süreyi açıklamak için kullanılan bir terimdir. Böylece hidrojellerin ilaç tutma kapasiteleri tanımlanmış olur [70]. MDT Eşitlik 2.14 ile hesaplanabilmektedir:

$$MDT = \frac{n}{n+1} K^{-\frac{1}{n}} \quad (2.14)$$

2.3. Gözün Yapısı

Beş duyumuz (koku alma, işitme, tat alma, dokunma, görme) vasıtasıyla beyine iletilen bilgilerin yarısını görme organımızdan iletilen bilgiler meydana getirir. Bu sebeple göz en önemli organlarımızdan biridir. Göz yapısının önden ve yandan görünümü Şekil 2.4’de gösterilmiştir. Göz çukurunun içine yerleşmiş olan göz küresi, kemik duvarları tarafından sarılmıştır.

Göz küresinin hareketleri parasempatik ve sempatik sinir sistemi ile ayarlanmaktadır. Göz küresinin ön kısmındaki en çıkıntılı kısım korneayı meydana getirmektedir. Korneanın oksijen ihtiyacı direkt olarak atmosferden karşılanır. Kornea saydam bir tabakadır.



Şekil 2.4. Gözün önden ve yandan görünümü (71)

Korneanın arkasında lens bulunmaktadır. Lens, gözdeki en kırıcı ortamlardan biridir. Lensin içeriğindeki su miktarının korunması önemlidir. Göz kapakları, göz küresini dış etkenlere karşı korur. Bunun yanı sıra göz kırpması refleksi ile gözyaşının homojen bir şekilde dağılmasını sağlayarak gözün kurumasını engeller. Aynı zamanda göze gelen ışık miktarını kısıtlar. Göz kapaklarının haricinde drenaj sistemleri (Nazolakrimal sistem), gözyaşı bezleri ve kirpikler gözün yardımcı organlarını oluştururlar. Gözyaşı bezleri, gözyaşı üretiminden sorumludur. Gözyaşının öncelikli görevi gözün yüzeyinde pürüzsüz bir ortam sağlamaktır. Gözyaşının içeriği aktimikrobiyaldir. Bu sayede gözü enfeksiyonlara karşı korur. Gözyaşı burun boşluğuna drenaj sistemleri ile iletilir.

Göz kapaklarının altında kalan ince saydam kısma konjonktiva denilmektedir. Zengin damar yapısına sahiptir. Sert tabakayı örter [71] [72].

Göz üç ana kısımdan meydana gelmektedir. Dıştan içe; sert tabaka (sklera), damar tabaka ve ağ tabakadır.

a) Sert tabaka (sklera): Gözün en dıştaki tabakasıdır. Bu tabaka kalın ve dayanıklı fibröz olmasından dolayı koruyucudur. Göz küresinin şeklinin korunmasını sağlamaktadır.

b) Damar tabaka: Üzerinde bulunan kan damarları sayesinde, gözü besleyen bölüme damar tabaka denilmektedir. Damar tabaka, gözün ön bölümünde düzleşerek "iris" meydana getirir. İris göze rengini verir. İrisin orta kısmında göz bebeği bulunmaktadır.

Göz bebeği (pupilla) sayesinde retinaya ulaşan ışık miktarını ayarlamaktadır. Farklı Koşullarda büyüme ve küçülme özelliği göstererek akomodasyonu sağlar.

c) Ağ tabaka: Gözün en içte kalan en ince tabakasıdır. Ağ tabaka sinir hücrelerinden oluşmaktadır. Işık ve renk duyarlı sinir hücrelerinin bulunduğu tabakadır. Ağ tabakası görmeyi sağlayan iki sinir hücresine sahiptir. Bu sinir hücreleri; Koni hücreleri ve çomak (çubuk) hücreleridir. Renklere karşı duyarsız olan çomak hücreleri, beyaz ışığı çok iyi almaktadırlar. Gözün renk alabilen hücrelerine ise, Koni hücreleri denilmektedir.

Görme sinirleri, göz katmanlarını geçerek içeriye doğru uzanır. Bu kısımda sinir hücrelerinin iletimini sağlayan dendritlerin bulunmamasından dolayı ışığa duyarlı değildir. Bu sebeple ışık duyusunu alamaz. Işığa duyarlı olmayan ağ tabakanın en arka bölümüne kör nokta denir. Gözün saydam kısmından geçen ışık, ağ tabakaya ulaşmaktadır.

Işığın ağ tabakaya düşen küçük alanı görüntülerin en düzgün şekilde biçimlendiği gözün en iyi gören bölgesidir. Bu alana sarı benek (makula lutea) adı verilir [73].

2.3.1. Göz Hastalıkları

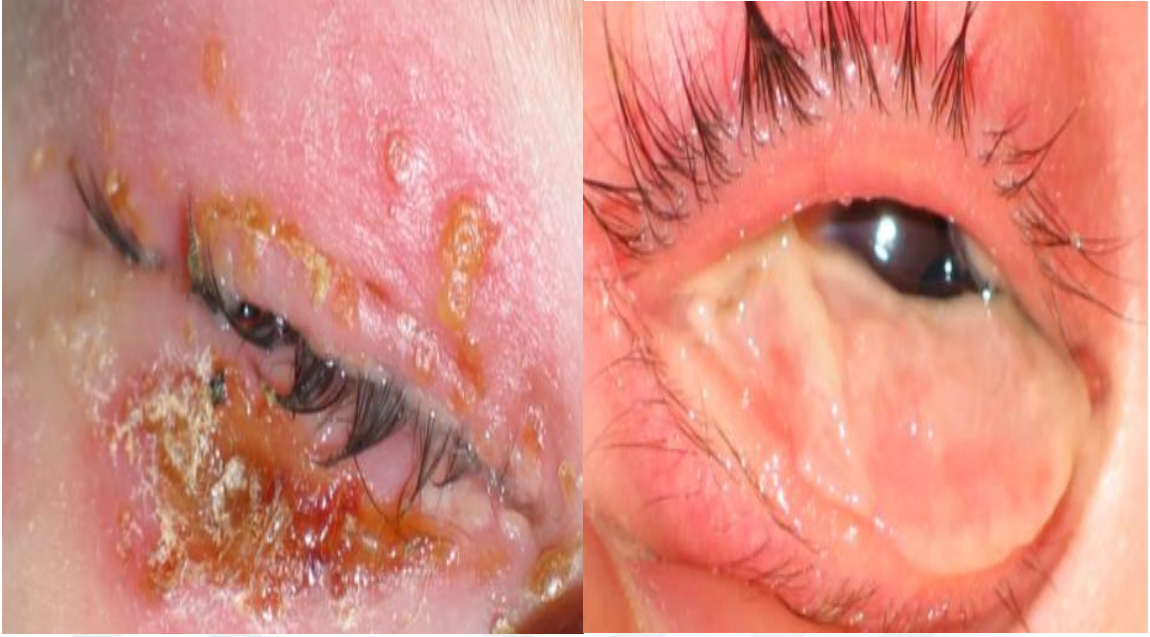
a) Konjonktivit: Pembe göz olarak da bilinmektedir. Göz ve göz kapağının iç yüzeyinin iltihaplanması ile oluşur. Belirtileri arasında yanma, batma, gözün beyaz kısmında şişlik, gözde akıntı, kaşıntı, kızarıklık ve fotofobi bulunmaktadır [1].

Konjonktivit hastalığını türlerine göre sınıflandırırsak,

- Toksik Konjonktivit [74]
- Alerjik Konjonktivit [2]
- Bakteriyal Konjonktivit
- Viral Konjonktivit [75] olarak sıralanabilir.

Bakteriyel konjonktivit, genellikle mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır. Konjonktivit tedavisinde pomadlar ve antibiyotikli damlalar (tobramisin, polimiksin, neomisin, gentamisin vs.) kullanılmaktadır. Genellikle sıkça görülen ve virüslerin sebep olduğu konjonktivit türü Viral konjonktivittir (Şekil 2.5a). Tedavisinde damla ve pomadlar kullanılabilir. Deneylerin sonucunda korneanın üst bölümünde hastalığa yakalananların %75'inde bölgesel keratit belirtileri gözlemlenmiştir. Tedavi edilmemesi durumunda, hastalık kronikleşerek korneada saldırgan doku oluşumu gerçekleşir (Şekil 2.5b).

Alerjik konjonktivit, mevsimsel olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın nedeni spesifik bir alerjen değildir. Polen, parfüm, kozmetik ve sigara dumanı neden olabilir. Tedavisinde pomadlar, antihistaminikli göz damlaları, soğuk uygulama ve güneş ışınlarından korunma gibi yöntemler yer almaktadır. Toksik konjonktivit, Kullanılan bazı ilaçların yan etkileri sonucu konjonktivite meydana gelmektedir. Gözdeki toksik reaksiyonlar en fazla, ömür boyu ilaç kullanan glokom hastalarında gözlemlenir [2].



Şekil 2.5. Konjonktivit Hastalığının etkileri a) Viral Konjonktivit b) Konjonktival pseudomembran (2)

b) Glokom; Göz içerisindeki basınç dengesini sağlayan saydam sıvı, gözün balonumsu şekli korumasına yardımcı olur. Aynı zamanda, içerisinde bulunan oksijen, çeşitli şekerler ve besini taşıyarak gözü besler. Gözün bölümlerinde dolaşan saydam sıvı ağ sistemi içerisinde tekrar kan dolaşımına karışır.

Göze giden damarların tıkanması sonucunda göz içi basınç artar (Şekil 2.6). Böylece, optik sinirler zarar görür ve görüş kaybına sebep olan glokom hastalığı meydana gelir. Glokom katarakt hastalığından sonra körlüğe sebep olan ikinci önemli hastalıktır.

Glokom hastalığının en sık görülen tipi açık açılı glokom olup daha az rastlanan tipleri ise kapalı açılı glokom ve normal tansiyonlu glokomdur. Açık açılı glokom yavaş yavaş gelişim gösterir. Tedavi edilmediği takdirde merkezi görme kaybının ardından körlükle sonuçlanır [76]. Kapalı açılı glokom aniden veya yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Ani ortaya çıkması halinde göz ağrısı, görüşte bulanıklık, göz kızarıklığı ve bulantı belirtileri gözlenmektedir [76] - [77].

Glokom hastalığı için risk grubundakiler, yüksek tansiyon hastalığına sahip olanlar, migren hastaları, ailesinde glokom hastası bulunanlar (genetik taşıyım), yüksek göz basıncına sahip olanlar ve obezite hastaları sayılabilmektedir [76]. Göz basıncı için 21 mm Hg ya da 2.8 kPa'dan daha büyük bir değerde olması risk faktörünün yüksek olduğunu göstermektedir [77] [78].

Açık açılı glokom genellikle optik sinir çukurlaşması olarak bilinmektedir. Göz muayenesi ile tanı konulabilmektedir. Erken tedavi veya ilaç tedavisi ile yavaşlatılabilmektedir. Lazer tedavisi veya cerrahi ameliyat hastalığı durdurmak için etkili bir yöntemdir. Ameliyat İlaç tedavisine yanıt vermeyen hastalara uygulanmaktadır [76] [78].



Şekil 2.6. Normal görüş ve Glokom hastalarının görüşü (76)

c) Katarakt: Göz içerisinde bulunan lensin saydamlığını kaybetmesi ile meydana gelen göz hastalığıdır (Şekil 2.7). Bir gözde veya ikisinde de meydana gelebilir. Yavaş bir şekilde ortaya çıkar. Katarakt hastalığının belirtileri; bulanık görme, gece görme sorunu, ışık etrafında meydana gelen hareler, soluk renkler görme bu belirtilerden bazılarıdır [79].

Dünya üzerindeki görme bozukluğunun 33%'ünün ve körlüğün 51%'inin katarakt hastalığının neden olduğu bilinmektedir [80]. En fazla görülen katarakt sebebi yaşlanmadır. Fakat travmaya bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Bunların dışında radyasyona maruz kalınması ve doğumdan itibaren mevcut olması sonucunda katarakt hastalığına sahip olunmaktadır. Risk faktörleri olarak sigara, alkol, diyabet ve güneş ışığına uzun süre maruz kalma sayılabilmektedir. [79].



Şekil 2.7. Katarakt Hastalığı Sebebiyle Opaklaşan Lensin Gözdeki Görüntüsü (79)

d) Üveit; Göz yuvarlağının iç kısmını saran üç tabaka vardır. Bunlardan orta kısımda bulunan bölüme üvea adı verilir (Şekil 2.8). Üvea'nın iltihaplanması sonucunda ise 'Üveit' göz hastalığı meydana gelir [81].



Şekil 2.8. Gözün orta kısmını oluşturan bölüm olan üvea tabakası(81)

Üveit hastalığına sebep olan çeşitli nedenler vardır. Bunlar, mantar, virüs ve parazitler gibi sebepler olabilir. Genellikle bulanık görme ve gözde kızarıklık, ışık hassasiyeti şikayetleri ile ortaya çıkabilir.

Hastalığın ilerlemesi durumunda iltihap nedeniyle, göz tansiyonunda artma ve katarakt gibi kalıcı etkiler bırakabilir. Bu da ani görme azalması ve kalıcı görme kaybına neden olmaktadır. İltihapla mücadele etmek için kullanılan tedavi yöntemi olarak ilk adım, göz damlası ile tedavidir.

e) Göz Kuruluğu; Göz kuruluğu gözyaşının düzenli bir şekilde üretilmemesinden kaynaklanmaktadır. Bunun dışında gözyaşının doğru kıvamda olmamasından gözyaşı hızla buharlaşır. Böylece kuru göz hastalığı meydana gelir.

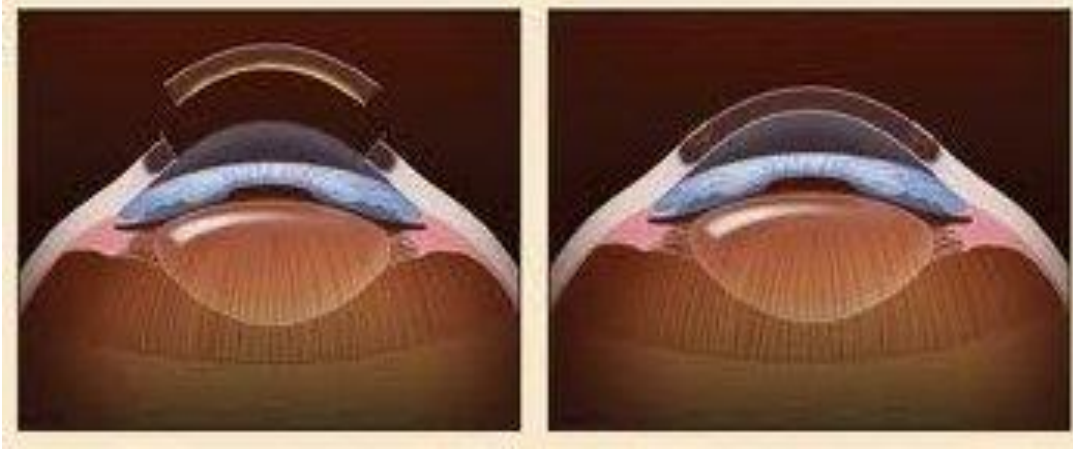
Kuru göz hastalığı kronik ve ilerleyici bir göz hastalığıdır. Şiddetine bağlı olarak tamamen iyileşmesi söz konusu olmayabilir.

Genellikle bilgisayar kullanımı ve uzun süreli okuma gibi sebeplerden dolayı ortaya çıkmaktadır. Bunlara ek olarak göz kuruluğu ile birlikte göz yüzeyinin iltihaplanması da görülebilir. Çoğu durumda, kuru göz hastalığı başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Sonucunda da kuru göz semptomlarında azalma, belirgin olarak gözde rahatlama gözlenmektedir. En iyi tedavi yöntemi olarak göz damlaları (suni gözyaşı) kullanılmaktadır [82] [83].

2.3.1.1. Göz Hastalıklarının Tedavi Yöntemleri

a) Kornea Nakli; Kornea opaklığı dünya çapında körlük ve görme bozukluğunun önde gelen nedenidir [84]. Şekil 2.9'da görüldüğü gibi sağlıklı donörden alınan kornea cerrahi bir operasyonla opaklaşmış kornea ile yer değiştirilir [85]. Gözün aktif katılımını gerektiren durumların (ince derinlik algısı v.b.) operasyon sonrası incelenmesi gerekmektedir.

Başarılı nakil gerçekleşmesi ile bireylerin yaşam kalitesi arttırılmış olur. Fakat bireyler nakilden sonra gözler arasında görüş farkıyla karşılaşabilir. Nakledilen göz sağlıklı gözden görme kalitesi açısından önemli ölçüde düşük olabilmektedir. Bu sebeple de göz aktif görüşe katılamayabilir [86].



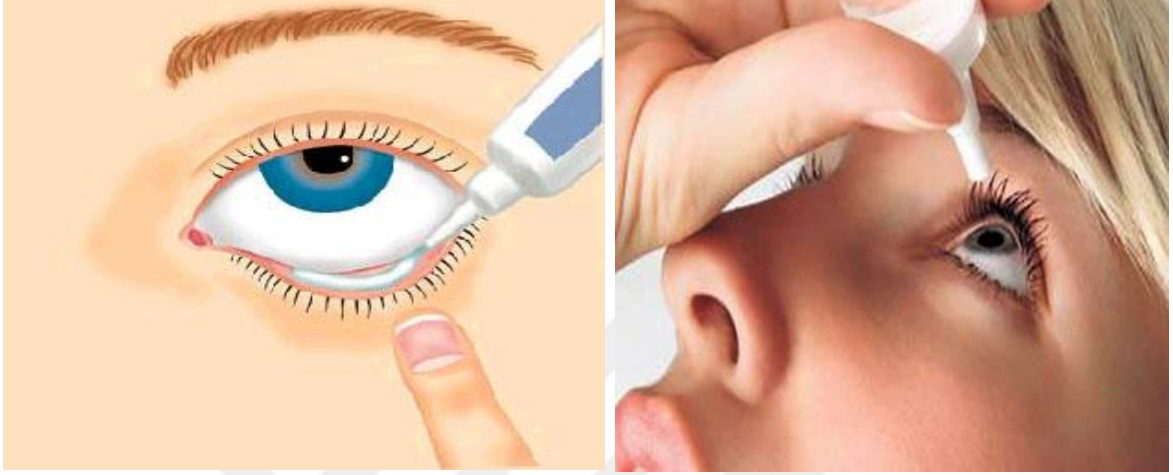
Şekil 2.9. Kornea Nakli (85)

b) Göz damlası ve merhem; Birçok göz rahatsızlığının tedavisinde topikal ilaçlar kullanılmaktadır (Şekil 2.10). Göz hastalıklarının tedavi edilmesi için uygulanan ilaç yöntemlerinin yaklaşık olarak %90'ı göz damlası ile tedavi edilmesi ile gerçekleşmektedir [87].

Suni gözyaşı olarak kullanılan göz damlalarının viskoziteleri geniş bir yelpazede bulunmaktadır. Düşük viskoziteli göz damlaları genellikle daha hızlı bir rahatlama sağlarlar. Fakat düşük viskoziteli göz damlalarının yatıştırıcı özelliği kısa ömürlü olduğundan sık olarak damlanın kullanılması gerekmektedir. Diğer bir taraftan yüksek viskoziteye sahip göz damlaları daha uzun süreli bir tedavi sağlamaktadırlar. Ancak bu göz damlaları uygulandıktan sonra görüşte birkaç dakika boyunca önemli bir bulanıklık gözlenmektedir. Bu sebeple bu damlalar sadece yatmadan kullanılması tavsiye edilmektedir [82].

Göz damlası ile tedavi edilmesi sırasında hedef dokuya ilacın sadece %1-5 ulaştırılabiliyorken, %95-99 oranındaki geriye kalan ilaç göz kapağı ve göz arasından geçerek dolaşım sistemine katılır. Bunun sonucunda da ilacın ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilmekte ve aynı zamanda burun boşluğundan dışarı atılmak suretiyle ziyan olmaktadır. Bu sebeple de göz damlalarının biyoyararlanımları çok düşük olmaktadır [88].

Göz damlası kullanımının meydana getirdiği zararların ortadan kaldırılması ve uzun süreli oftalmik ilaç salınımının devam ettirilebilmesi için araştırmacılar mikro ve nano parçacıklar, kornea geçirgenliği arttırıcılar, viskozite arttırıcılar ve kontakt lensleri kullanarak çeşitli yaklaşımlar geliştirmiştir [89].



Şekil 2.10. Göz Hastalıklarının Tedavisinde Kullanılan Göz damlası ve merhem (87)

2.4. Kontakt Lensler

Kontakt Lensler, korneanın yüzeyine konularak görme kusurlarını (görme keskinliği) tedavi etmek veya göz hastalıklarını iyileştirmek amacıyla kullanılan materyallerdir. Kontakt lensler, materyalin yapısına, tasarımına, dokusuna ve kullanım süresine göre iki çeşittir. Yumuşak kontakt lensler (hidrojel ve silikon içerir) materyal boyunca oksijen difüzyonuna izin vererek korneaya oksijen sağlar.

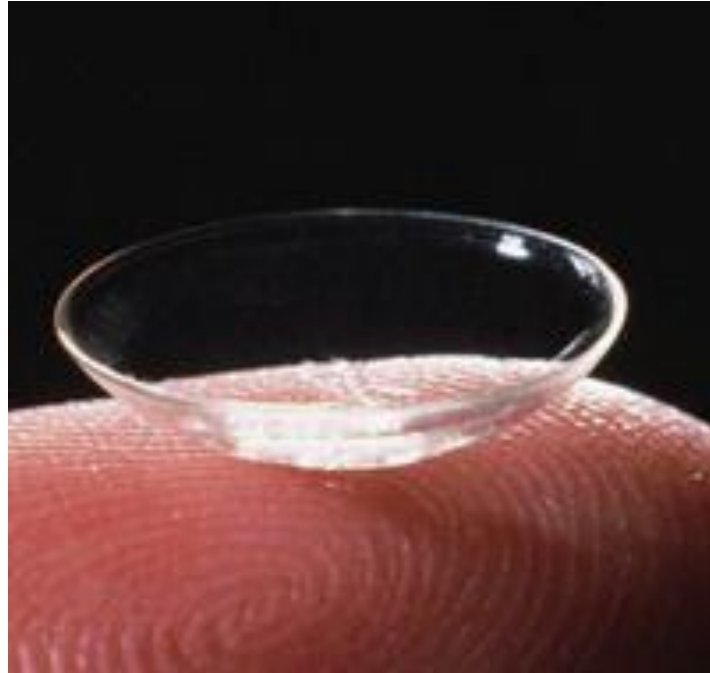
Sert kontakt lensler (polimetil metakrilattan oluşur) ise titreşim hareketi ile oksijen içeren gözyaşının lensin altından akışına izin verir [90].

2.4.1 Kontakt Lens Tipleri

Vizyon düzeltici olarak gözlük yerine kullanılan ticari kontakt lensler (Şekil 2.11), skleranın yüzeyinde bulunan konjonktiva tabakasına tutturularak optik bozuklukların tedavi edilmesinde kullanılmaktadır.

Uzun kullanımlı kontakt lensler, yirmi dört saat veya daha uzun sürelerle kullanılabilen kontakt lenslerdir. Birbirine yakın aralıklarla değiştirilerek kullanılan kontakt lensler, bir gün veya üç ay süresi içerisinde farklı zamanlarda kullanılıp atılan kontak lenslerdir. Günlük ve olarak kısa aralıklarla değiştirilen kontakt lensler ise her gün değiştirilerek sonraki kullanımda yeni bir tane takılan lenslerdir. Kozmetik amaçlar ile kullanılan kontakt lensler, estetik görünüşü bozuk olup göremeyen gözü örtmek için (prostatik (takma) kontakt lens), renkli iris tabakası bulunmayan gören bir gözde, doğuştan gerçekleşen gözün oluşumunu tamamlayamaması durumunda (kolobom), kullanılan renkli kontakt lenslerdir. Bu kontakt lenslerin üstünde gözde bulunan irisin rengini taklit eden bir baskı da bulunmaktadır.

Kontakt lensler materyal bileşimi bakımından ayrıldığında yumuşak veya sert yapıda olabilirler. Gaz geçirgen kontakt lensler, karbon dioksit ve oksijen geçiren materyale sahip olan kontakt lenslerdir. Bu özelliğe sahip olan lensler, yumuşak kontakt lenslerdir. Yumuşak kontakt lensler kendi içinde hidrofobik (suyu sevmeyen) ve hidrofilik (suyu seven) olarak ikiye ayrılırlar [91].



Şekil 2.11. Ticari Konak Lens (91)

Sert Kontak Lensler: Yüksek dayanımlı pMMA hidrojelı sert kontak lens yapımında kullanılmaktadır. Aynı zamanda hafif olan, amorf ve ışık geçirgenliğinin çok yüksek (kırılma indeksi cama yakın), hidrofobik, bükölmez özelliklere sahip olan malzemelerdir [30].

Sert kontak lensler, doğal ışığın yaklaşık olarak % 90-95'ini geçirmesinden dolayı optik özellikleri de bir hayli gelişmiştir. Aynı zamanda, sert kontakt lenslerin avantajlarının arasında, gözyaşının akışına daha kolay olanak sağlamaları, uzun ömürlü olmaları ve protein birikimine karşı dayanıklılıkları şeklinde sıralanabilmektedir [[92] [93] [94]]. Bu avantajlarının yanı sıra sert kontakt lensler, kullanım süresinin aşılması takdirde toksik ürün birikimine sebebiyet vermektedir. Aynı zamanda, gözlük bulanıklığına (sert lensten gözlüğe geçişte oluşabilen bulanıklık) sebep olup korneadan kolay kayabilme riskine de sahiptir. Diğer dezavantajları ise, göze uyumu zor olan ve oksijen geçirgenliği düşük olan kontakt lenslerdir [92] [93] [94].

Yumuşak Kontak Lensler: Wichterle ve Lim tarafından çapraz bağı poli(hidroksietil metakrilat) hidrojelinin (pHEMA) biyomedikal uygulamalarda kullanılması ve sonrasında yumuşak kontak lens olarak kullanılarak patentinin alınması 1960 yılına dayanmaktadır [95].

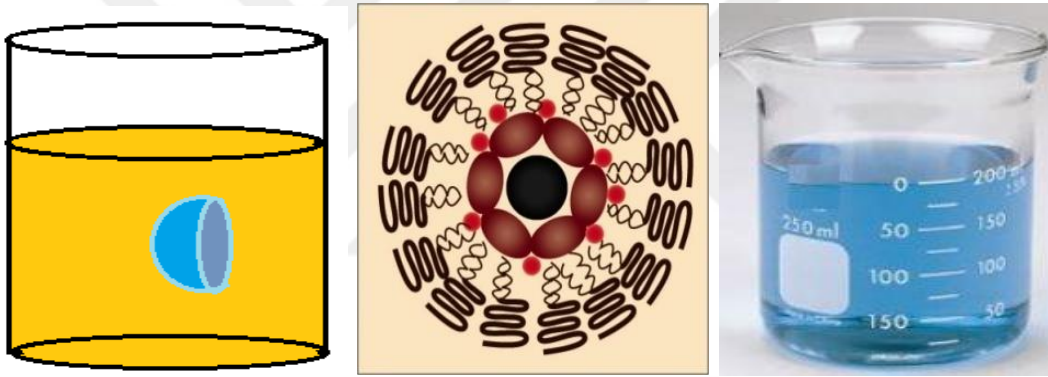
Kontak lens yapımında kullanılan HEMA esnek, korneanın şeklini alabilen, içerdği çapraz bağlar nedeniyle %30-80 oranında su tutma yeteneğine sahip, süngerimsi, hidrofilik plastiktir. Lensin yapısındaki su miktarındaki artış, dayanıklılığı ve gözyaşına hassasiyeti olumsuz yönde etkilerken, oksijen geçirgenliği ve rahatlığını arttırmaktadır. Yumuşak kontak lenslerin uyum süresi kısa olmakla birlikte günlük kullanılma süreleri de uzundur (10-14 saat). Bunun yanında, çap genişliklerinden dolayı da korneada sabit olarak kalarak kullanımı rahat olan lenslerdir [92] [93].

Ancak yumuşak lenslerin de çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Hidrofilik yapılarından kaynaklı olarak gözyaşından sağlanan protein, musin, lipit gibi birikintileri ve mikroorganizmaları depolamaları;

taşıdıkları enfeksiyon riskinin temel nedenleri arasında sayılabilir [92] [93] [94].

2.4.2. Kontak Lenslere İlaç Yüklenmesi

Kontakt lensler, geometrik bariyere sahip yapıda olmaları sebebiyle ilacın jel matrisden gözyaşı tabakasına yayılması sırasında uzun süreli bir tutunma sağlarlar. Bu özellikleri de kontak lensleri, ilacın verimli bir şekilde taşınması konusunda önemli bir yere taşıyıp diğer ilaç tedavilerinden ayırmaktadır [96]. Kontakt lenslere ilaç yüklenmesi (Şekil 2.12), henüz polimerizasyonun gerçekleştiği yapı oluşumu aşamasında polimer solüsyonunun içerisine ilacın eklenmesi [97] veya kontakt lensin ilaçlı çözelti içerisine doğrudan batırılarak bekletilmesi [98] [99] [100] yollarıyla gerçekleştirilebilmektedir.



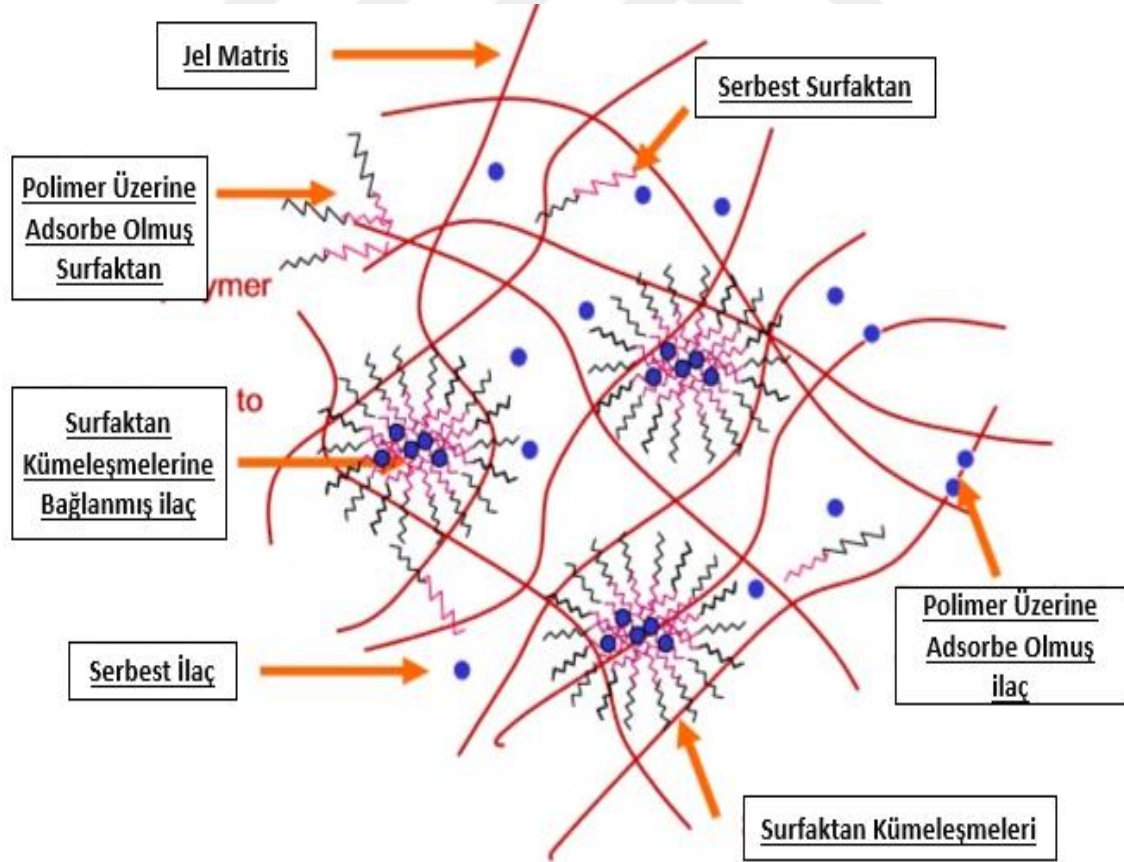
Şekil 2.12. Kontak Lenslere ilaç yüklenmesi a) İlaç Solüsyonuna Lensin Daldırılması (98) b) İlacın Bir Nanopartiküle Yüklenmesi Ve Jel Matris İçinde Dağılması c) Polimerizasyondan Önce İlacın Monomer Çözeltisinde Çözdürülmesi (97)

Kontakt lenslerin ilacın içerisine daldırılması yönteminde bir takım sınırlamalar bulunmaktadır. Bu sınırlamalardan bir tanesi, lens matrisine koyulacak ilacın miktarıdır. İlacın miktarının, lens matrisindeki ilacın çözünürlük dengesi ile sınırlanması nedeniyle kontakt lensin içerisine ilaçların yüklenmesi bir kaç saat almaktadır. Aynı zamanda, kontakt lens içerisine yüklenen bütün ilaç, bir iki saat içerisinde göze yayılarak uzun süreli ve yavaş bir ilaç salım sağlayamamaktadır [101].

Diğer bir yöntem olan, polimerizasyonun gerçekleştiği sırada ilacın eklenmesiyle de ilacın uzun süreli ve kontrollü olarak salımının gerçekleşmesi mümkün olmamaktadır.

Kontakt lenslerde uzun süreli bir ilaç salımı sağlamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [89] [102] [103]. Kontakt lenslerde ilaç salımı için hedef, ilaçların belli sürelerde verilerek ve gerekli organlara istenilen dozlarda ulaştırılmasıdır. Bunun nedeni ise; yan etkilerin en aza indirgenmesi ve ilaç ziyanını ortadan kaldırmaktır.

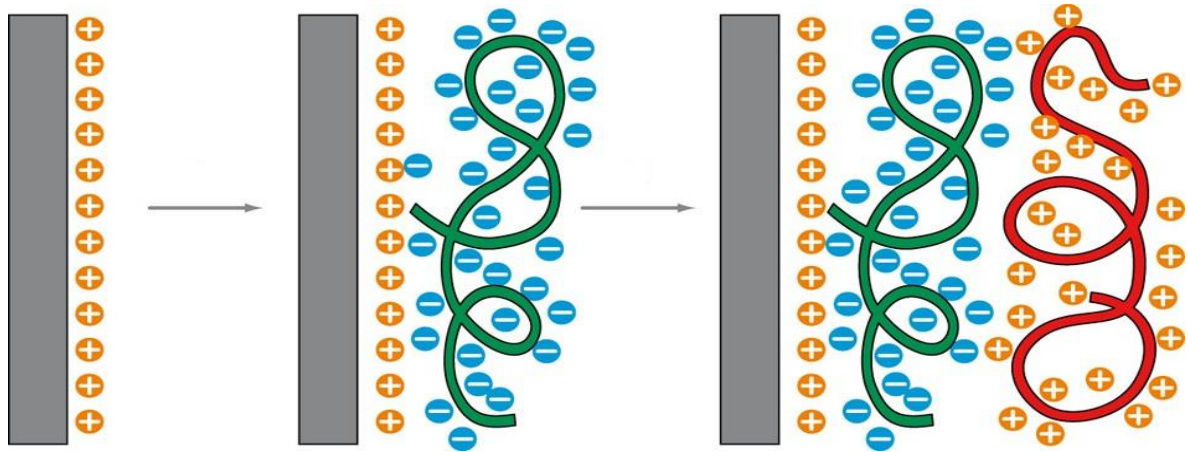
Bilimsel ve endüstriyel olarak önemi her geçen gün artan yüzey aktif maddeler, hem hidrofilik hem de hidrofobik kısımlara sahip olmaları sebebiyle, polimer matrisi ile birleşerek jel sistemi içerisinde misel adı verilen özel yapılar oluştururlar (Şekil 2.13). İlaçların yüzey aktif madde ile etkileşimlerinin artması sonucunda da ilacın etki süresi artarak, ilaç salımı da azalmış olur [7].



Şekil 2.13. Sürfaktan içeren jellerin mikro yapılarının şematik görüntüsü
(7)

Bunun yanı sıra salımı geciktirmek için bir takım difüzyon geciktirici maddeler eklenebilir. A. Chauhan ve arkadaşları [103] glokom tedavisinde kullanılmak üzere kontak lenslerden ilaç salımını incelemişlerdir. Difüzyon önleyici malzeme olarak E-vitamini kullanmışlardır. Çalışmada E-vitamini kontak lensler içerisine emdirilmiş ve salım profilleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde içerisine E-vitamini emdirilen kontak lenslerin ilaç salımını büyük ölçüde yavaşlattığı görülmüştür. Difüzyon önleyici madde olarak kullanılan malzemelerden bir başkası kitosandır. Arıca ve arkadaşları [104] kitosan ve hema monomerini çeşitli oranlarda karıştırarak UV ışması yardımı ile hidrojel oluşturmuşlardır. Karışımda ki kitosan miktarının artırılması ile ilaç salımın da önemli miktarda yavaşlama gözlenmiştir.

P-hema jelin ilaç salımını uzun süreli hale getirmek için uygulanan bir diğer yöntem de hidrojel yüzeyinin modifiye edilmesidir. Hidrojel yüzeyini modifiye etmek için kullanılan yöntemlerden biri tabaka tabaka kaplama (TTK) yöntemidir. Bu yöntem tamamlayıcı fonksiyonel gruplar arasındaki kuvvet olarak tanımlanır. Y. S. Zhang ve arkadaşları bu yöntem ile hidrojel yüzeyini modifiye etmek için kitosan ve hiyaluronik acid kullanılmıştır. Hiyaluronik asit anyonik yapıda iken kitosan katyonik yapılıdır. Bunun sonucunda da elektrostatik etkileşim oluşarak birbirlerini tutarlar ve Şekil 2.14’de verilen tabakalar oluşmuş olur.



Şekil 2.14. Tabaka Tabaka Kaplama Metodu [102]

Kitosan kullanılması en önemli nedenleri biyobozunur ve vücutla uyumlu hidrofilik doğal polisakkarit olmasıdır. Kontak lenslerde ilaç taşınmasında TTK tekniğinin kullanımı sayesinde ilaç salım süresi uzatılmış ve proses yavaşlatılmıştır [102].



3.DENEYSEL YÖNTEMLER

Tezin bu bölümünde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarla ilgili, ayrıntılı bilgiler verilmiştir. Öncelikle çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler özetlenmiştir. İkinci bölümde, kontak lens olarak kullanılmak amacıyla sentezlenen hidrojin, elde edilme yöntemi ve yüzey modifikasyonu ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Üçüncü bölümde, hidrojinlerin karakterizasyonu amacıyla yürütülen çalışmalarda kullanılan yöntemlerden ve fiziksel özelliklerinden bahsedilmiştir. Son bölümde ise, hidrojinlerin ilaç salım çalışmaları kapsamında yapılan deneylerin çalışma basamaklarına yer verilmiştir.

3.1. Kimyasal Maddeler

Tez çalışması kapsamında gerçekleşen hidrojin sentezi için monomer olarak Hidroksi etil metakrilat (HEMA) monomeri (Sigma Aldrich Chemicals), çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol di-metakrilat (EGDMA, Sigma Aldrich Chemicals), başlatıcı olarak 2, 4, 6-Trimetilbenzoil difenil fosfinoksit (TPO, Sigma Aldrich Chemicals) kullanılmıştır. Model ilaç olarak, Dekametazon (DM) ve Timolol (TM, Sigma Aldrich Chemicals) ilaç etken maddeleri kullanılmıştır.

Hidrojinlerin yüzey modifikasyonunda kullanılmak üzere seçilen Hiyaluronik asit (HA) ve Kitosan (CH, Düşük molekül kütlesi), kitosan çözeltisi hazırlamak için kullanılacak olan asetik asit (AA) Sigma Aldrich Chemicals' dan temin edilmiştir. Çalışmalar üzerinde, biyobozunur maddelerin etkisinin incelenmesi için E-vitamini (D-alfa tokoferol, Solgar, 200 IU) kullanılmıştır. Alınan tüm kimyasal malzemeler herhangi bir saflaştırma aşamasından geçmeden kullanılmıştır. Deneylerin tümünde ultra saf su ile çalışılmıştır.

Hidrojinler için yapılan tüm salım deneylerinde, salım ortamı olarak Dulbecco'nun fosfat tampon çözeltisi kullanılmıştır. Dulbecco's fosfat tampon hazırlamak için (PBS, pH=7.4), Sodyum Klorit (NaCl) (Sigma Aldrich Chemicals), Sodyum Dihidrojen Fosfat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (Sigma

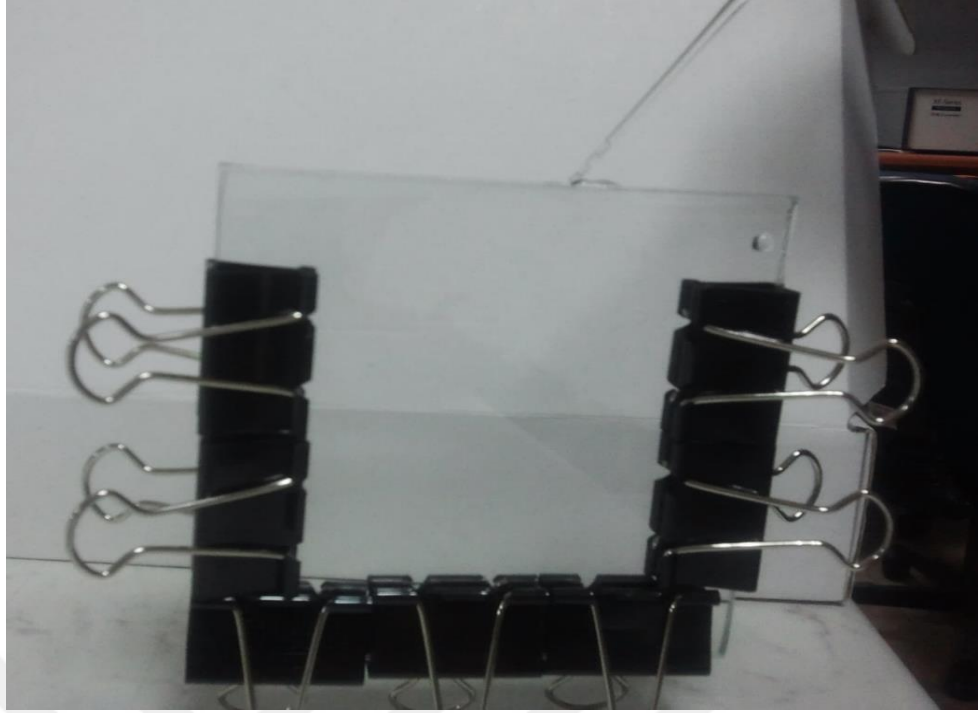
Aldrich Chemicals), Sodyum Dihidrojen Fosfat Dodecahydrate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) (Sigma Aldrich Chemicals) kullanılmıştır.

3.2. p-HEMA Hidrojelin Sentezi

İlaç salımlarını inceleyeceğimiz kontak lens benzeri hidrojel yapılar fotopolimerizasyon yöntemi ile belli bir deney sistemine [7] göre oluşturulmuştur.

Hidrojel sentezinde uygulanacak yöntemler sırasıyla;

- 3,5 mg model ilaç (Deksametazon) 2,7 mL Hema monomeri içerisinde 600 rpm'de manyetik karıştırıcı yardımı ile beş saat boyunca karıştırılarak çözdürülmüştür.
- Beş saatin sonunda elde edilen ilaçlı monomer karışımı, çapraz bağlayıcı olarak kullanılan 15 μL Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) ile 2 mL ultra saf su ilave edilerek 300 rpm'de 10 dakika süresince karıştırılmıştır.
- Karıştırma işlemi sırasında çözelti 10 dakika boyunca azot gazına maruz bırakılmıştır.
- On dakika sürenin sonunda çözeltiye başlatıcı olarak görev yapacak olan 2, 4, 6-Trimetilbenzoil difenil fosfinoksit (TPO) 6 mg eklenerek tekrar on dakika boyunca azot gazı maruz bırakılmıştır.
- Sürenin sonunda elde edilen karışım iki cam kesit arasına dökülmüştür (Şekil 3.1).



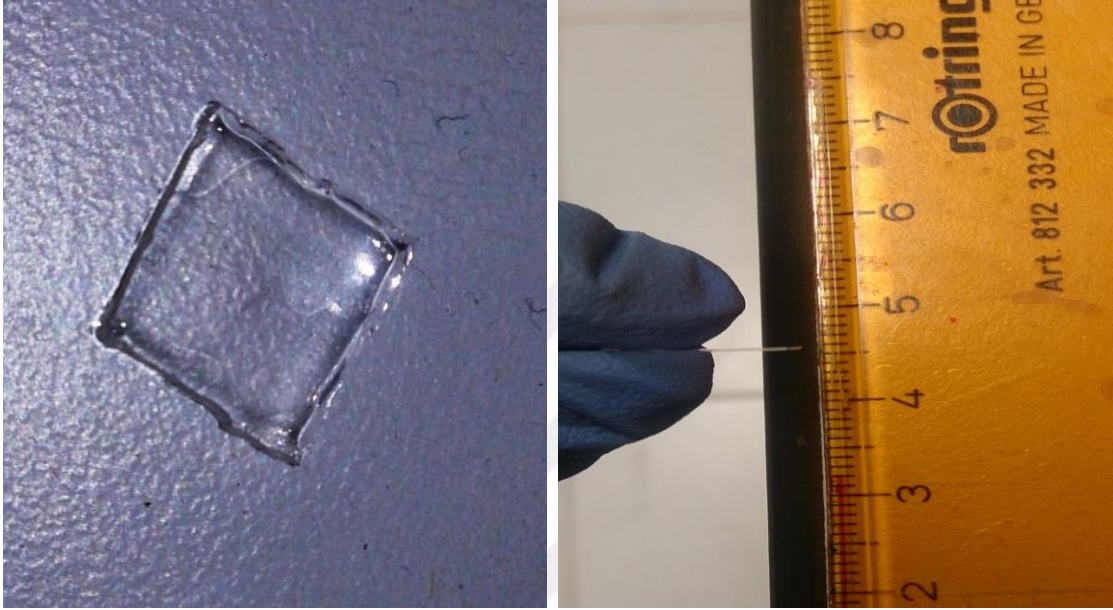
Şekil 3.1. İki cam kesit arasına dökülmüş monomer çözeltisi

- UV-transilluminator (Benchtop UV Transilluminator, UVP) yardımıyla 305 nm’de 40 dakika boyunca iki cam arasındaki monomer çözeltisinin polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. UV-transilluminator (Benchtop UV Transilluminator, UVP)

- Polimerizasyondan sonra elde edilen hidrojel üzerindeki, reaksiyona girmemiş olan monomer, çapraz bağlayıcı, yan reaksiyonlar vasıtasıyla oluşan istenmeyen ürünlerden uzaklaştırılması için yıkama işleminden geçirilmiştir.
- Hidrojellerin her birinin ağırlığı 0,1 gram olacak şekilde kesilerek oda sıcaklığında saklamaya bırakılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Sentezlenen p-HEMA hidrojellerin üstten ve yandan görünüşü

3.2.1. Biyobozunur Malzemelerin İlavesi

Elde edilen hidrojellerin yüzeyleri modifiye edilmeden önce, biyobozunur maddelerin hidrojel üzerine eklenmesinin ileriki çalışmalarda sağlayacağı avantajlardan yararlanmak için, kitosan ve E-vitamininin ilaç salımında ve fiziksel özellikler üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Hidrojellere E-vitamini emdirmek için, bir adet E-vitamini soft jeli kesilerek içerisindeki yağ solüsyonunda bulunan E-vitamini (D-alfa tokoferol, 200 IU (134 mg)) behere koyulmuştur. Sonrasında hidrojeller yirmi dört saat süresince beherde bekletilerek E-vitamini emdirilmiştir. Doğal Yağ olarak kullanılan E-vitamini ilaç salımında difüzyon geciktirici olarak kullanılmıştır.

Kitosan çözeltisi, 1,02 g kitosan, 0,952 ml asetik asit ve 50 ml ultra saf su ile karıştırılarak (kütlece %1'lik kitosan kütlece %1'lik asetik asit ve ultra saf su) hazırlanmıştır. Elde edilen çözeltiden 200 µl alınarak hidrojel üzerine damlatılmıştır. Ardından kurumaya bırakılmıştır. Her bir kitosan tabakasının kalınlığı 1,85 µm'dir. Farklı kitosan kalınlıklarının (10 µm, 20 µm, 30 µm, 40 µm) fiziksel özelliklerde ve ilaç salımında etkileri incelenmiştir.

3.2.2. Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi ile Hidrojellerin Yüzeyinin Modifiye Edilmesi

Tabaka tabaka kaplama metodu ile hidrojellerin yüzeyini modifiye etmek için; kitosan (CH) çözeltisi ve hiyaluronik asit (HA) çözeltisi kullanılmıştır. Bu yöntemde, kitosan katyonik olarak görev alırken, hiyaluronik asit anyonik olarak görev yaparak tamamlayıcı fonksiyonel grupları oluşturmaktadırlar. Bu sayede aralarında oluşan elektrostatik etkileşim sayesinde tabakalar meydana gelmektedir. Yüzeyin tabaka tabaka kaplama prosedürü için öncelikle hiyaluronik asit çözeltisi ve ilaç içeren kitosan çözeltisi hazırlanmıştır.

İlk tabaka olarak kaplanacak olan, ilaç ihtiva eden kitosan çözeltisini hazırlamak için, önceki prosedür tekrarlanmıştır. Kütlece %1'lik kitosan, kütlece %1'lik asetik asit çözeltisi, ultra saf su ve 3,5 mg Deksmetazon (DM) model ilacı ile karıştırılarak hazırlanmıştır. Çözelti tamamen homojen oluncaya kadar manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılmıştır. Hazırlanan karışımdan 200 µl alınarak hidrojel üzerine damlatılmıştır. Hidrojeller oda sıcaklığında tutularak kitosan çözeltisinin emdirilmesi sağlanmıştır.

İkinci tabaka olarak kaplanacak olan hiyaluronik asit hazırlanması için, 0,001g hiyaluronik asit, sodyum klorit (NaCl) çözeltisi içerisinde final konsantrasyonu 1 mg/ml olacak şekilde gözdürülmüştür. Kitosan kaplanmış hidrojeller hiyaluronik asit (HA) çözeltisine batırılmıştır.

Hidrojellerin hiyaluronik asitin içerisinde tutulma süresi fiziksel özellikleri kontrol edilerek optimize edilmiştir. Bu prosedürün tekrarlanması ile hidrojellerin üzerinde CH/HA çift tabakaları oluşturulmuştur.

3.3. Hidrojellerin Karakterizasyon Çalışmaları

Sentezlenen hidrojellerin yapıları, yüzeyleri modifiye edilmeden önce ve CH/HA çift tabaka kaplamaları gerçekleştikten sonra FTIR, DSC ve SEM kullanılarak karakterize edilmiştir.

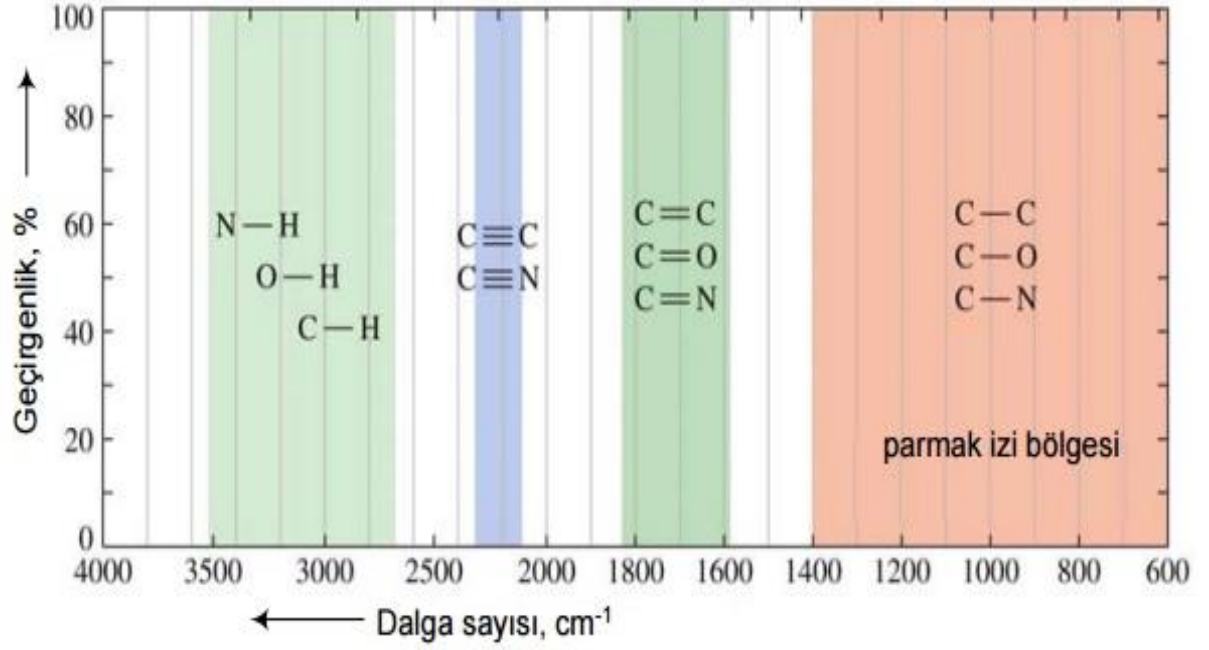
3.3.1. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi (FT-IR) (Nicolet 6700 FTIR, Thermo scientific) kullanılarak hidrojellerin analizi yapılmıştır. Hazırlanmış örneklerin FT-IR grafikleri 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir.

Fourier dönüşümlü kızılötesi uygulaması ile veri zaman alanından frekans alanına aktarılır. Böylece veri değişik frekanslarda oluşan absorpsiyonlar kullanarak grafiğe geçirilir.

Bu yöntem kullanılarak, hidrojellerin yapılarındaki fonksiyonel gruplar, bileşiklerindeki benzerlikleri, yapının alifatik yada aromatik olup olmadığı, yapıdaki bağlanma yerleri ve bağların durumu belirlenebilir. Aynı zamanda örneklerin bağ karakterizasyonlarının yanında moleküllerin hidrojel üzerine bağlanmalarıyla beraber verdikleri karakteristik pikler ve pik kaymalarının belirlenmesi için de kullanılmaktadır.

Farklı fonksiyonel grupların absorplandıkları frekans aralıkları "ilişki çizelgeleri" adı altında bir araya getirilerek daha sistematik ve anlaşılır bir biçime dönüştürülmüştür. Bu ilişki çizelgeleri sayesinde herhangi bir molekülün hangi fonksiyonel gruplarının olabileceği ve bağlanma yerleri hakkında tahmin yapmamızı sağlamaktadır. Çizelgeler fonksiyonel grupların tanımlanması işlemlerinde başlangıç noktası olarak iyi birer yardımcıdır. Çeşitli fonksiyonel grupların absorplandıkları frekans aralıkları Şekil 3.4'de verilmiştir.



Şekil 3.4. Çeşitli fonksiyonel grupların absorblandıkları frekans aralıkları

3.3.2. DSC Analizi

Hacettepe Üniversitesi kimya mühendisliği bölümünde bulunan Diferansiyel Taramalı Kalorimetresi (Diamond DSC, Perkin Elmer) cihazı yüzeyi modifiye edilmiş hidrojellerin termal özelliklerinin karakterize edilmesinde kullanılmaktadır. Örnekler için sıcaklık tarama aralığı -50°C ve 250°C (ısıtma hızı 10°C/dak.) değerleri arasında bulunmaktadır.

Bu teknik kullanılarak, örnek sabit sıcaklıkta tutulurken, soğutulurken veya ısıtılırken, salınan ya da soğurulan enerji miktarını ölçerek zamana bağlı olarak gösterilmektedir. Nicel kalorimetrik ölçümler için geliştirilmiştir. Eğer referans ve örnek arasında entalpi farkı tespit edilirse, örneğe verilen enerji (güç) miktarı değiştirilerek sıcaklık aynı seviyede tutulur. Bu yöntemle örnekte meydana gelen faz değişimi sırasında açığa çıkan ısı transferinin miktarı saptanabilir. Böylece ısı akış eğrileri oluşmaktadır. Şekil 3.5’ de Diferansiyel taramalı Kalorimetri ile ölçülen örnekler için ısı akış eğrilerini oluşturan piklerin tanımları verilmiştir. Diferansiyel taramalı kalorimetre cihazından elde edilen eğriler, verilen ısıнын sıcaklığa karşılık olarak çizilen grafiklerdir.

Grafiklerden tespit edilen piklerin altında kalan alan, tepkimede açığa çıkan ya da emilen ısıyla; piklerin yükseklikleri ise de tepkime hızıyla doğrudan orantılıdır.

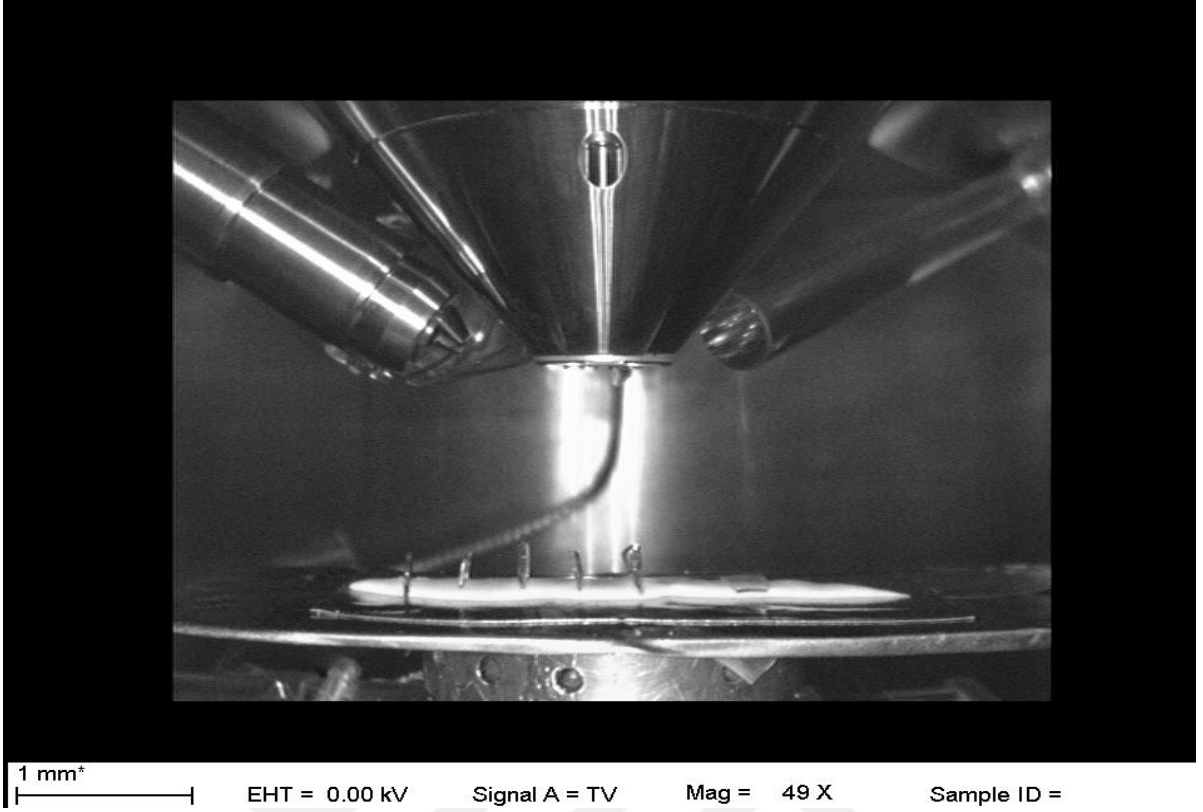


Şekil 3.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri Isı Akış Eğrisi

3.3.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM ölçümleri (QUANTA 400F Field Emission) yüksek çözünürlüklü (1,2 mm) elektron mikroskobu kullanılarak, derişimi 1×10^{-4} g/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Örnekler bakır levha üzerinde dik konumda olacak şekilde yerleştirilerek hava ortamında oda sıcaklığında kurutulmuştur. Hazırlanan örneklerin üzerine, yüzey iletkenliğinin sağlanması için vakum altında ince film şeklinde altın kaplanmıştır. Örnekler SEM cihazına dikey bir şekilde Şekil 3.6'da görüldüğü gibi yerleştirilmiştir. Sonrasında SEM analizi gerçekleştirilmiştir.

Taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM), görüntü elde etmek amacıyla numunenin yüzeyini odaklanmış bir elektron demetiyle tarayan elektron mikroskobu türüdür. Numunedeki atomlar ile elektronlar etkileşerek numune yüzeyindeki kompozisyon ve topografisi hakkında bilgi veren çeşitli sinyaller üretirler. Elektron demetinin yüzeyi taraması sırasında algılanan sinyalle demetin konumu eşleştirilerek görüntü oluşturulur [105].



Şekil 3.6. Taramalı Elektron Mikroskopu

3.4. Hidrojellerin Fiziksel Özellikleri

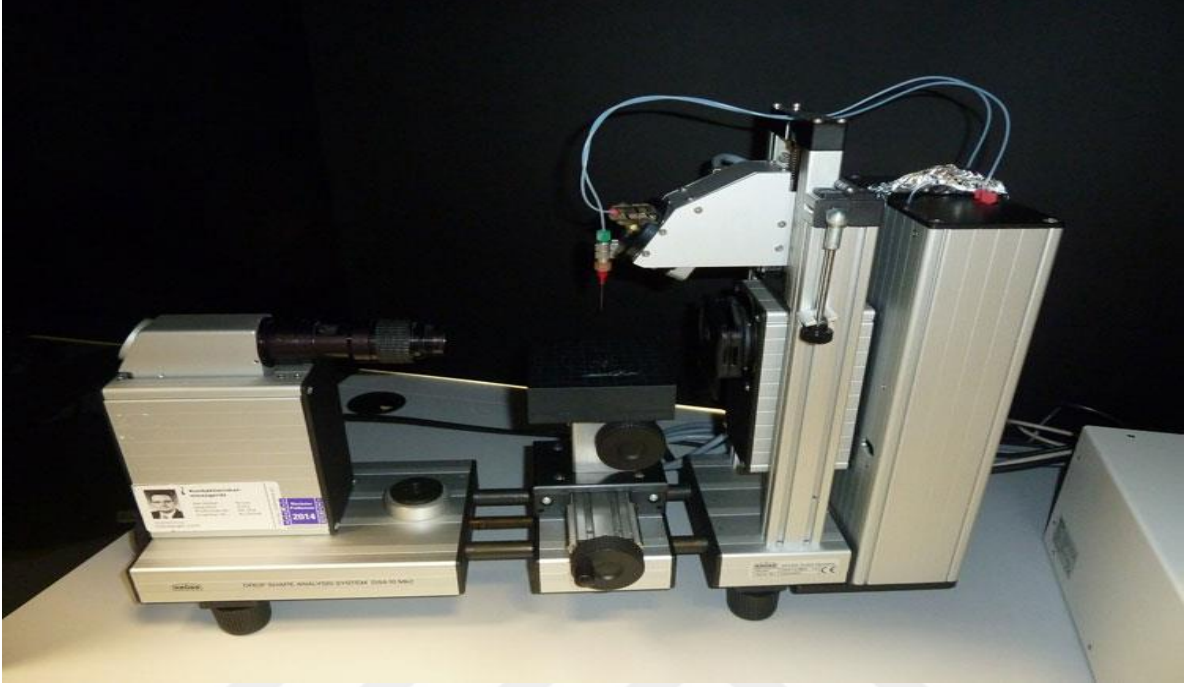
Hidrojellerin fiziksel özelliklerini tespit etmek amacıyla ise yüzey temas açısı ölçümü, metilen mavisi ile kaplama kontrolü, ışık geçirgenliği analizi ve dengede şişme testleri yapılmıştır.

3.4.1. Yüzey Temas Açısı Ölçümü

Yüzeyi modifiye edilmiş hidrojellerin, yüzey temas açısı ölçümleri Şekil 3.7’de gösterilen, laboratuvarımızda bulunan Drop Shape Analyzer (Krüss, DSA10-Mk2, Almanya) kullanılarak yapılmıştır.

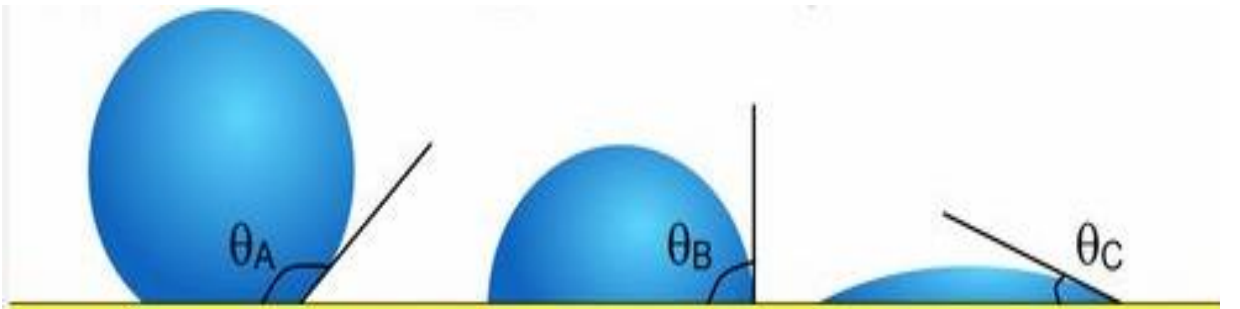
Drop Shape Analyzer araç kontrol panelinden şırınga modu S1’den S2’ye geçirilir. Cihazın kalibrasyonunun ardından ölçümü alınacak hidrojeller düz ve yatay bir düzlem üzerinde olacak şekilde cihaz üzerine yerleştirilir. Yüzey gerekli yüksekliğe ayarlanarak iğnenin ucundan manuel modda ve yavaş hızla bir damla oluşturulur ve yüzeye damlatılır. Katı yüzey ve temas halinde bulunan damlanın (sıvı) yüzeyi arasında bir açı ortaya çıkmaktadır.

Yüzeylerin arasında meydana gelen bu açının büyüklüğü kohezyon ile adezyon kuvvetlerinin arasındaki farka bağlı olup, temas açısı olarak adlandırılmaktadır (Şekil 3.8).



Şekil 3.7. Yüzey Temas Açısı Ölçüm Cihazı

Sıvı ve katı yüzeyin arasında oluşan adezyon kuvveti (çekim kuvveti), sıvı molekülerinin kendi içerisindeki kohezyon kuvvetinden (çekim kuvveti) ne kadar küçükse yüzeylerin arasında oluşan temas açısının değeri de o kadar büyük olacaktır [105]. Bu yöntem sayesinde hidrojenlerin yüzeyinin hidrofilitesi ve hidrofobitesi parametreleri hakkında kolayca fikir edinmiş oluruz.



Şekil 3.8. Katı yüzey ile temas halindeki sıvı yüzey arasında açı (105)

Tabaka tabaka kaplama süresinin, her aşamasında hidrojellerin yüzeylerinin temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Yüzey temas açısı ölçümleri, hidrojellerin yüzeyinden üç farklı noktadan ölçüm alınarak yapılmıştır (Şekil 3.8).

3.4.2. Hidrojellerin Dengedeki Şişme Ölçümü

Hazırlanan p-HEMA hidrojellere ve yüzeyi modifiye edilen hidrojellere 25°C’ da dinamik şişme testleri uygulanmıştır. Bu amaçla kuru haldeki bir hidrojel laboratuvarımızda bulunan 0,001 g duyarlılıkla tartım yapabilen (CP224S, Sartorius) elektronik tartı vasıtasıyla tartılmıştır. İçerisinde ultra saf su olan behere koyularak şişmesi için bırakılmıştır.

Hazırlanan hidrojel örneklerinin suya koyulduğu andaki kütle değerleri $t=0$ kabul edilerek kaydedilmiştir. Belli zaman aralıklarında sudan alınan örneklerin yüzeylerinde bulunan su kurularak aynı hassaslıkla tartılmıştır. Kütle değerlerinden elde edilen veriler zamanla değişmeyene kadar düzenli aralıklarla tartıma devam edilmiştir.

Değerlerin değişmediği veriler elde edildiği zaman, şişmenin denge durumuna ulaştığı varsayımı yapılarak deney sonuçlandırılmıştır.

Dinamik şişme testleri sonucunda elde edilen veriler sayesinde dengedeki su içeriğinin (DSİ) yüzdesi hesaplanmıştır. Bu sayede % DSİ - t grafikleri çizilmiş ve şişme izotermi elde edilmiştir. Dengede ki su içeriği yüzdesi, aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\% DSİ = \frac{W_w - W_d}{W_d} * 100 \quad (3.1)$$

Bu eşitlikte verilen W_d , dengede ki kuru hidrojin ağırlığını verirken, W_w t süresi geçtikten sonra şişmiş hidrojin ağırlığını vermektedir.

3.4.3. Işık Geçirgenliği

Çalışma kapsamında hazırlanan hidrojellerin ışık geçirgenliği yüzdeleri, laboratuvarımızda bulunan Şekil 3.9’da gösterilen UV-vis Spektrometresi (Genesys 10S UV-vis spectrophotometer, Thermo scientific) kullanılarak ölçülmüştür.

Ölçüm seçeneklerinden 'Transmittance' modu seçilmiştir. Hidrojellerin üzerine her bir tabakanın kaplanmasından sonra örnekler UV spektrometresi içerisine yerleştirilerek "full scan" özelliği kullanılarak, dalga boyu 190nm ve 1100 nm aralığına ayarlanmıştır.

Örneklerin 600 nm'de okunan ışık geçirgenliği değerleri, tabaka miktarına karşılık grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 3.9. UV-vis spektroskopisi

3.4.4. Kaplama Kontrolü

Hidrojellerin üzerine kaplanan tabakaların oluşumunu takip etmek için, UV-vis spektroskopisi (Genesys 10S UV-vis spectrophotometer, Thermo scientific) kullanılmıştır. Ölçüm seçeneklerinden absorbands fonksiyonu seçilmiştir. Her bir tabakanın kaplanmasından önce, metilen mavisi çözeltisine daldırılarak 664 nm'deki absorbands değerlerindeki değişimler incelenmiştir. Ölçümde kullanılan küvetlerin özellikleri, Quartz hücre tipi TQP-Q462 ve boyutu 10 mm'dir.

3.4.5. Aşındırma Testi

Tabaka tabaka kaplama metodu kullanılarak yüzeyleri CH/HA bir çift tabakası, CH/HA iki çift tabakası ve 2TTK4CH kaplanan hidrojeller için aşındırma testi yapılmıştır.

İlk olarak, örnekler ağırlıkları sabitlenene kadar kurutulmuştur. İkinci aşamada ise, kuruyan örnekler 60 dakika, 120 dakika ve 180 dakika süreleri boyunca PBS çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Her bir zamanın sonunda, örnekler tekrar kurutularak aradaki ağırlık farkından aşınma yüzdeleri hesaplanmıştır (Eşitlik 3.2).

$$\% \text{ Aşınma} = \frac{M_w - M_d}{M_w} * 100 \quad (3.2)$$

3.5. İlaç Salım Çalışmaları

İlaç salım çalışmaları için öncelikle model ilaç olan deksametazon için kalibrasyon denklemi oluşturulmuştur. Literatür çalışmalarına göre deksametazon' un pik verdiği absorbans değerinin 245 nm olduğu bilinmektedir. Kalibrasyon grafiğini oluşturmak için öncelikle, ilaç konsantrasyonlarını bildiğimiz tampon çözeltisi (PBS, pH: 7,4) hazırlanmıştır. UV-vis spektroskopisi ile okunan absorbans değerlerine bağlı konsantrasyon grafiği elde edilmiştir. Bu veriler kullanılarak excell yardımı ile absorbans konsantrasyon denklemi (Eşitlik 3.3) çıkartılmıştır.

$$y = 23,517x - 0.00248 \quad (R^2=0.99) \quad (3.3)$$

UV-vis spektroskopisi kullanılarak, hidrojellerin ilaç salım konsantrasyonu hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında zamana karşı salınan ilaç konsantrasyonu yüzdesi grafiğe geçirilmiştir.

Hazırlanan örneklerin ilk salım çalışmaları için, hidrojellere ilaç yüklenmiştir. Bunun için iki farklı yol denenmiştir. Hidrojellere ilaç, polimerizasyon esnasında monomer çözeltisi içerisine ilacın eklenmesiyle veya polimerizasyon sonrasında elde edilen hidrojellerin ilaçlı saf su içerisinde bırakılmasıyla elde edilmişlerdir.

İkinci aşamada, hidrojellerin içerisine eklenen çapraz bağlayıcı miktarının optimizasyonu için çalışmalar yapılmıştır. Bunun için sentez aşamasında monomer çözeltisine eklenen çapraz bağlayıcı miktarı 12 ml, 15ml ve 17 ml konularak denenmiştir.

Bu aşamada hazırlanan hidrojel;ler;

- Dexamethasone içeren hidrojel;ler
- Dexamethasone içeren hidrojel;lerin üzerine model ilaç (DM) ihtiva eden kitosan çözeltisi kaplanması sonucunda elde edilen hidrojel;ler
- Dexamethasone içeren hidrojel;lerin üzerine ilaç ihtiva etmeyen kitosan çözeltisi enjeksiyon edilmesi sonucunda elde edilen hidrojel;ler

Hidrojel;lerin bu yöntemlerle modifiye edilmelerinin amacı, ilaç içermeyen kitosan tabakasının ilaç salımına etkisinin incelenmek istenmesidir. Buna ek olarak, Deksametazon içeren hidrojel;lerin üzerine ilaç içermeyen farklı kalınlıklardaki kitosan tabakasının enjekte edilmesinin ilaç salım profilinde meydana getirdiği değişim gözlenmiştir.

3.5.1 Tabaka Tabaka Kaplanan Hidrojel;lerin İlaç Salımı

İlaç salım sürelerini uzun süreli hale getirmek için hidrojel yüzeylerinin modifiye edilmesinin gerekliliği öngörülmüştür. Bu sebeple elde edilen p-HEMA (H) hidrojel;leri kitosan(CH) ve hiyaluronik asit (HA) kullanılarak tabaka tabaka kaplama prosedürüne göre kaplanmıştır. Tabaka tabaka kaplama metodunda hidrojel;ler üzerine uygulanan kitosan ve hiyaluronik asitin uygulanma şekli ve süresi için optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.

İlk tabaka - Hidrojel;lerin kitosan kaplanması;

- Daldırma (model ilaç içeren kitosan çözeltisine hidrojel;lerin daldırılması)
- Emdirme (model ilaç içeren kitosan çözeltisinin hidrojel;lerin üzerine enjekte edilmesi)

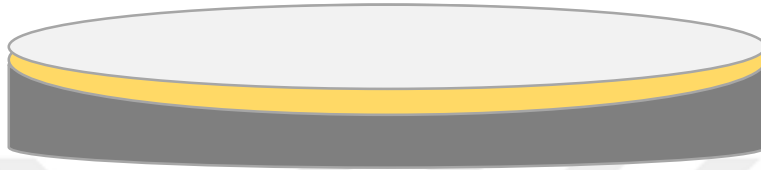
İkinci tabaka - Hidrojel;lerin hiyaluronik asit ile kaplanması;

Hidrojel;lerin, hiyaluronik asitte tutulma sürelerinin optimizasyon çalışmaları için,

- 30 saniye
- 5 dakika

- 10 dakika
- 20 dakika boyunca, hidrojeller hiyaluronik asit çözeltisi içinde bekletilmiştir.

Şekil 3.10'da temsili görüntüsü verilen CH/HA bir çift tabakası eklenmiş hidrojellerin, her bir katman kaplama sonrası, kontak lens uygulamaları için uygunluğu açısından fiziksel özellikleri kontrol edilmiştir. Aynı zamanda ilaç salım konsantrasyonları hesaplanmıştır.



Şekil 3.10. p-HEMA üzerine CH/HA bir çift tabakası eklendikten sonraki temsili görüntüsü (koyu gri; p-HEMA, açık sarı; kitosan, açık gri; hiyaluronik asit)

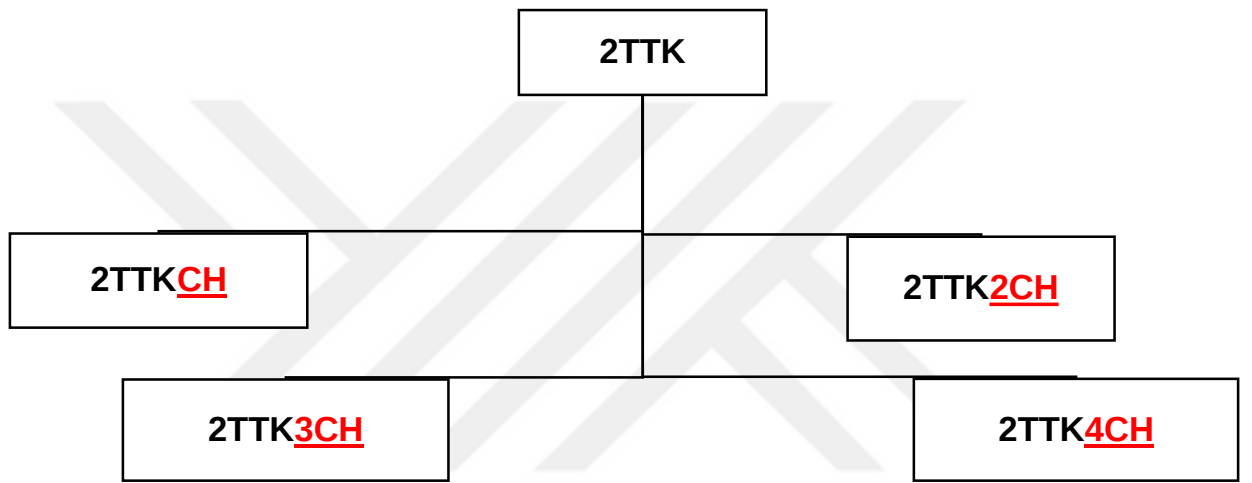
Bu optimizasyonlar yapıldıktan sonra, CH/HA iki çift tabaka ile kaplanan hidrojellerin (2TTK) üzerine başta denemelerini yaptığımız ilaç salımında avantaj sağlayacağını düşündüğümüz içerisinde ilaç olmayan kitosan (CH) çözeltisi kaplanmıştır.

Şekil 3.11'de p-HEMA üzerine CH/HA iki çift tabakasının kaplanmasından sonra ilaç içermeyen kitosan tabakası ilave edilen hidrojellerin temsili görüntüsü verilmiştir. Eklenen ilaçsız kitosan çözeltisinin (CH) kaplanmasının ilaç salım konsantrasyonuna etkisi incelenmiştir.



Şekil 3.11. p-HEMA üzerine CH/HA iki çift tabakasının kaplandıktan sonra ilaç içermeyen kitosan tabakası ilave edilen hidrojeller (koyu gri; p-HEMA açık sarı; kitosan, açık gri; hiyaluronik asit, koyu turuncu; ilaçsız kitosan)

Bu çalışmanın bir sonraki aşamasında, tabaka tabaka kaplama yöntemi ile hazırlanan hidrojelere (2TTK) üzerine eklenen, ilaç içermeyen kitosan (CH) çözeltisinin kalınlığının artmasının ilaç salım sonuçlarına etkisi incelenmiştir. Bunun için her birinin kalınlığı 2,1 µm olacak şekilde 4 defa 200µl'lik kitosan çözeltisi damlatılmıştır. Son tabaka olarak ilaçsız kitosan kaplama kalınlığı 7,4 µm'ye ulaşmıştır. İlaç içermeyen kitosan miktarının ilaç salımına etkisini incelemek için yapılan deney şeması Şekil 3.12'de verilmiştir.



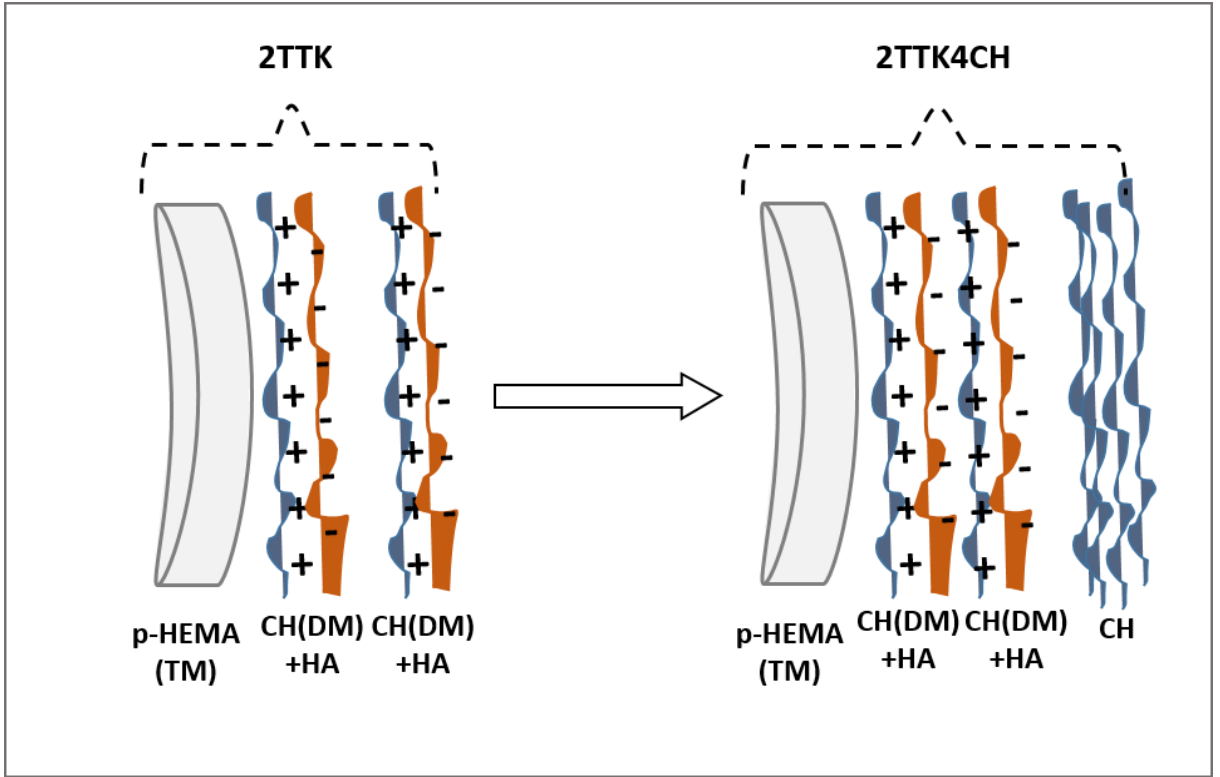
Şekil 3.12. Tabaka tabaka kaplanan p-HEMA hidrojel üzerine enjekte edilen ilaç içermeyen kitosan miktarının salıma etkisi

Sistemin gelişim aşamalarının sonunda, kontak lenslerden ilaç salımı için en verimli tasarım yapılmıştır. Salım ortamı olarak seçilen PBS içerisinde ilaç salımı incelenmiştir. PBS içerisinde tutulması süresince belirli saatlerde taze tampon çözelti eklenmiştir. Eklenen PBS tampon çözeltisinin ilaç salımı üzerindeki etkisinin incelenmesi için;

- PBS sabit tutularak (değiştirilmeden)
- PBS her yirmi dört saatte bir değiştirilerek
- PBS her sekiz saatte bir değiştirilerek
- PBS her saat başı değiştirilerek ilaç salım çalışmaları tekrar edilmiştir.

3.5.2. İki ilaç İçeren Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları

Aynı anda iki farklı ilacın salımını gerçekleştirmek için tasarladığımız kontak lens sistemi (2TTK4CH) kullanılmıştır. Tasarlanan sistem Şekil 3.13’de gösterilmiştir. p-HEMA hidrojel i içersine önceki prosedür tekrarlanarak Timolol ilacı eklenmiştir. Üzerine eklenen CH/HA çift tabakalarındaki kitosan tabakalarının içine deksametazon ilacı eklenmiştir. İlaçlı kitosan tabakası, kitosan çözeltisi hazırlama prosedürü takip edilerek hazırlanmıştır. İki ilaç içeren 2TTK hidrojel i üzerine ilaçsız kitosan tabakası eklenerek hidrojellerin salım profilleri incelenmiştir.



Şekil 3.13. İki farklı ilaç taşıma kapasitesine sahip yüzeyi modifiye edilmiş kontak lens sistemi

3.5.3. Difüzyon Katsayısının Hesaplanması

Polimerik jellerin davranış kinetiği basit difüzyon kontrollü bir proses için yalnız bir parametreyle tanımlanmakta olup o da difüzyon katsayısıdır. Difüzyon katsayısı hesaplanırken bir takım kabuller yapılmıştır. Bunlar;

- Difüzyon katsayısının jel konsantrasyonundan bağımsız olduğu,
- Difüzif olmayan akışların olmadığı

- Isı transferi gibi hız sınırlayan basamakların olmadığı kabul edilmiştir.

Difüzyon katsayısının hesaplanabilmesi için öncelikle difüzyon türünün belirlenebilmesi gerekir. Bunun için difüzyon üsteli tespit edilmelidir. Difüzyon üsteli n , henüz salımın dengeye ulaşmadığı bölgede olup $\ln t$ - $\ln C$ grafiği kullanılarak elde edilecek doğrunun eğiminden tespit edilebilmektedir. Difüzyon katsayısının hesaplanması için ise, bulunan bu değerler kullanılır.

$$M_t / M_\infty = kt^n \quad (3.4)$$

Eşitlik 3.4'ün her iki tarafta bulunan denklemlerin logaritmasının alınması ile aşağıda verilmiş olan Eşitlik 3.5 elde edilir. Buna göre zamanın logaritmasının M_t/M_∞ 'nin logaritmasına göre değişimi grafiğe geçirildiğinde, lineer regresyon ile grafiğin y - eksenini kestiği noktanın tespit edilmesiyle 'k' değeri, doğru eğiminin hesaplanması ile 'n' değeri tespit edilmiş olur.

$$\ln(M_t / M_\infty) = \log k + n \log t \quad (3.5)$$

Zamana bağlı olarak taşınan madde miktarı ile tabakanın kalınlığının (L) ve difüzyon katsayısının (D) ilişkisi aşağıdaki Eşitlik 3.6 ile hesaplanabilmektedir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp \left[-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D}{L^2} t \right] \quad (3.6)$$

Elde edilen bütün hidrojeller için Difüzyon katsayısı hesaplanarak tabloya geçirilmiştir.

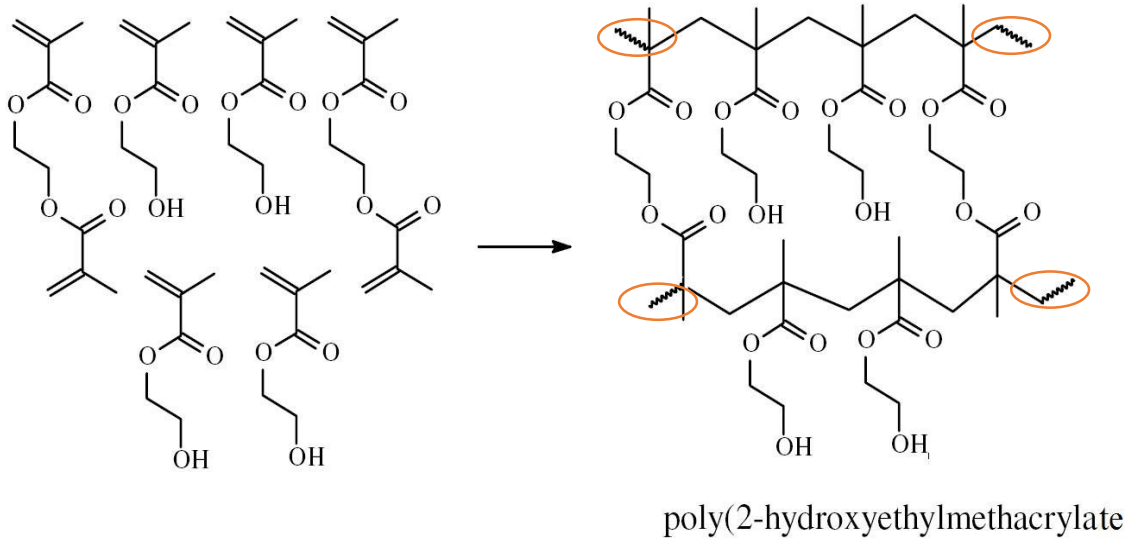
4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMASI

4.1. Hidrojellerin Karakterizasyonu

4.1.1. FT-IR spectroscopy

Hema monomerinin polimerizasyonu sonucunda oluşan ilaç yüklü p-HEMA hidrojel, kitosan kaplı p-HEMA'nın ve tabaka tabaka kaplama metodu ile yüzeyleri modifiye edilen hidrojel, FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) analizleri yapılarak, sonuçları karşılaştırılmıştır.

Şekil 4.1'deki bağ yapıları incelendiğinde hidroksietil metakrilat'ın polimerizasyonu sırasında C=C bağlarının açılarak poli hidroksietil metakrilat'ı oluşturduğu görülmektedir. Bu sebeple ilaç içermeyen p-HEMA'da C=C absorpsiyon pikini FT-IR sonuçlarında görememekteyiz. Fakat DeksaMetazon' un yapısında C=C bağ gerilmelerinin bulunmasından dolayı ilaçlı p-HEMA hidrojelinde bu bağların meydana getirdiği absorpsiyon pikleri ortaya çıkmaktadır.



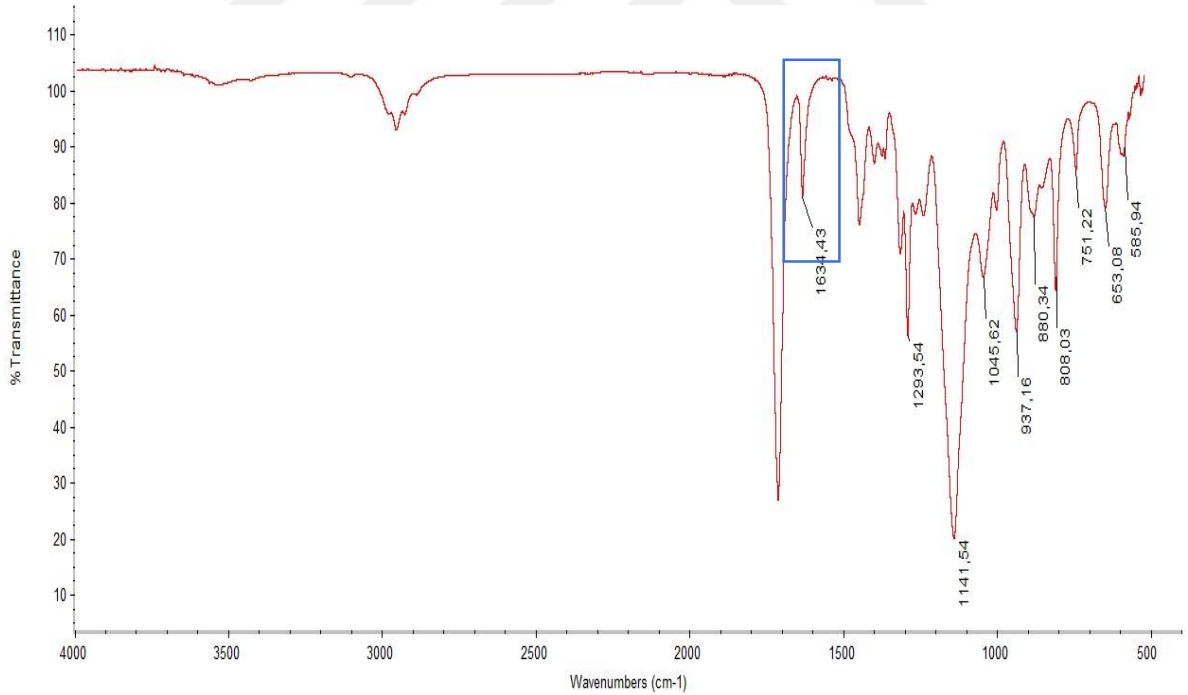
Şekil 4.1. HEMA monomerinden p-HEMA polimerizasyonu

Elde edilen FT-IR grafikleri bu bilgiler ışığında incelenmiştir. Hema monomerinin polimerizasyonu sırasında monomer çözeltisine ilaç

eklenerek elde edilen p-HEMA'nın FT-IR sonuçları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Şekil 4.2'de görüldüğü gibi Deksametazon'un yapısında p-HEMA'nın yapısından farklı olarak bulunan iki karakteristik pik vardır. Bunlar; C-F ve C=C bağ gerilmelerinden kaynaklanan absorbands pikleridir.

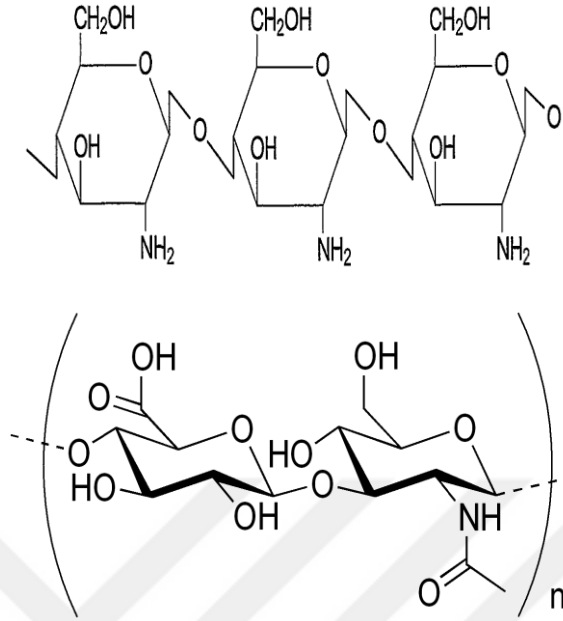
Deksametazon 'da bulunan C=C gerilme titreşimlerinden ileri gelen absorbands piki 1700 - 1500 cm^{-1} değerleri arasında gözlenmektedir. Aynı zamanda, 1000-1400 cm^{-1} değerleri arasında C-F gerilme titreşimlerinden kaynaklı olarak güçlü bir absorbands piki meydana gelmektedir. Bu incelenen FT-IR sonuçları sayesinde ilacın polimer içerisindeki ağ örgüye tutunup tutunmadığı hakkında bilgi sahibi olunmuş olur. Bu bağların varlığını gösteren piklerin Şekil 4.2'de bulunan sonuçlardaki varlığı model ilacın hidrojel içerisinde bulunduğunu ispatlamaktadır.



Şekil 4.2. İlaç içeren p-HEMA hidroجلي

Yüzey modifikasyonunun gerçekleşme aşamalarını takip etmek için FT-IR sonuçlarını doğru yorumlamamız gerekmektedir. Bunun için öncelikle kullanılan malzemelerin kimyasal yapıları incelenmiştir. Şekil 4.3'de

deneylerde hidrojellerin yüzeylerini modifiye etmek için kullandığımız kitosanın ve hiyaluronik asidin kimyasal yapıları verilmiştir.



Şekil 4.3.Kitosan ve hiyaluronik asidin kimyasal yapıları (11)

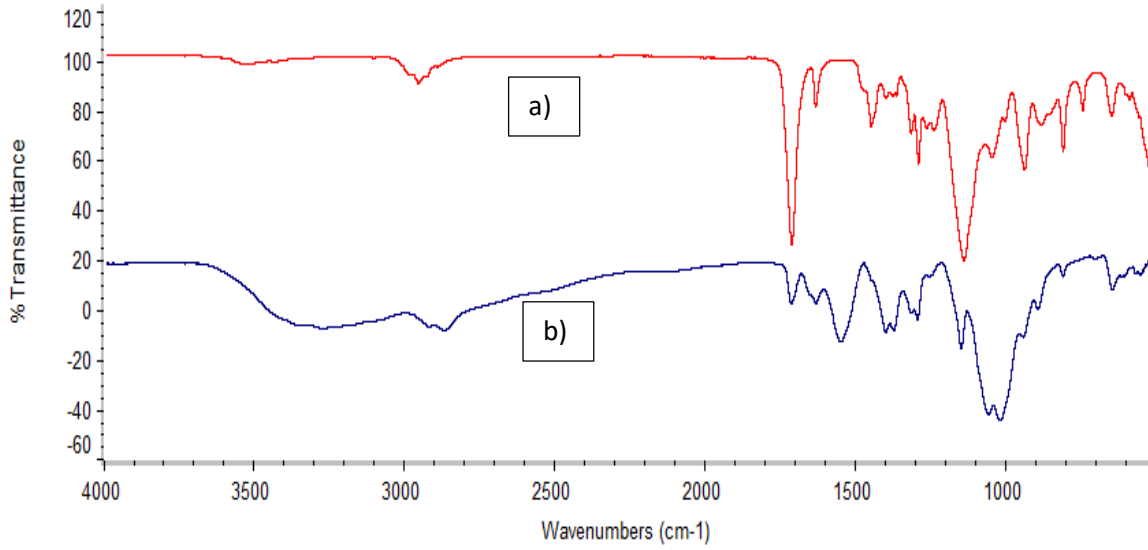
Kimyasal yapılarında incelendiğinde, her ikisinin yapısında ortak olarak alifatik ve aromatik eterin yanı sıra alkol gruplarının da bulunduğu görülmektedir. Karşılaştırma yapabilmek için yapıdaki karakteristik pikler incelenmiştir. Bunlar; hiyaluronik asit için, karboksilik asit bağları, amit yapısı içerisinde bulunan C=O ve N-H bağ gerilmeleridir. Kitosan için karakteristik olarak bulunan fonksiyonel grup ise primer amin grubunda bulunan N-H (R-NH₂) bağ gerilmeleri olduğu görülmektedir.

Bu bilgiler ışığında Şekil 4.4' de yüzeyi kitosan ile modifiye edilmeden önce ve yüzeyleri kitosan ile modifiye edildikten sonra hidrojellerin FT-IR sonuçları karşılaştırılmıştır. Grafik sonuçlarına göre, kitosanın yapısında bulunan alifatik ve siklik eter fonksiyonel gruplarından kaynaklı olarak sırasıyla 1000-1300 cm⁻¹ ve 1220-1260 cm⁻¹ aralıklarında güçlü absorban pikleri meydana geldiği görülmektedir.

Bunun yanı sıra yapısında bulunan alkol grubunun 3200-3600 cm⁻¹ değer aralığında geniş ve güçlü bir pik meydana getirdiği Şekil 4.4'de görülmektedir.

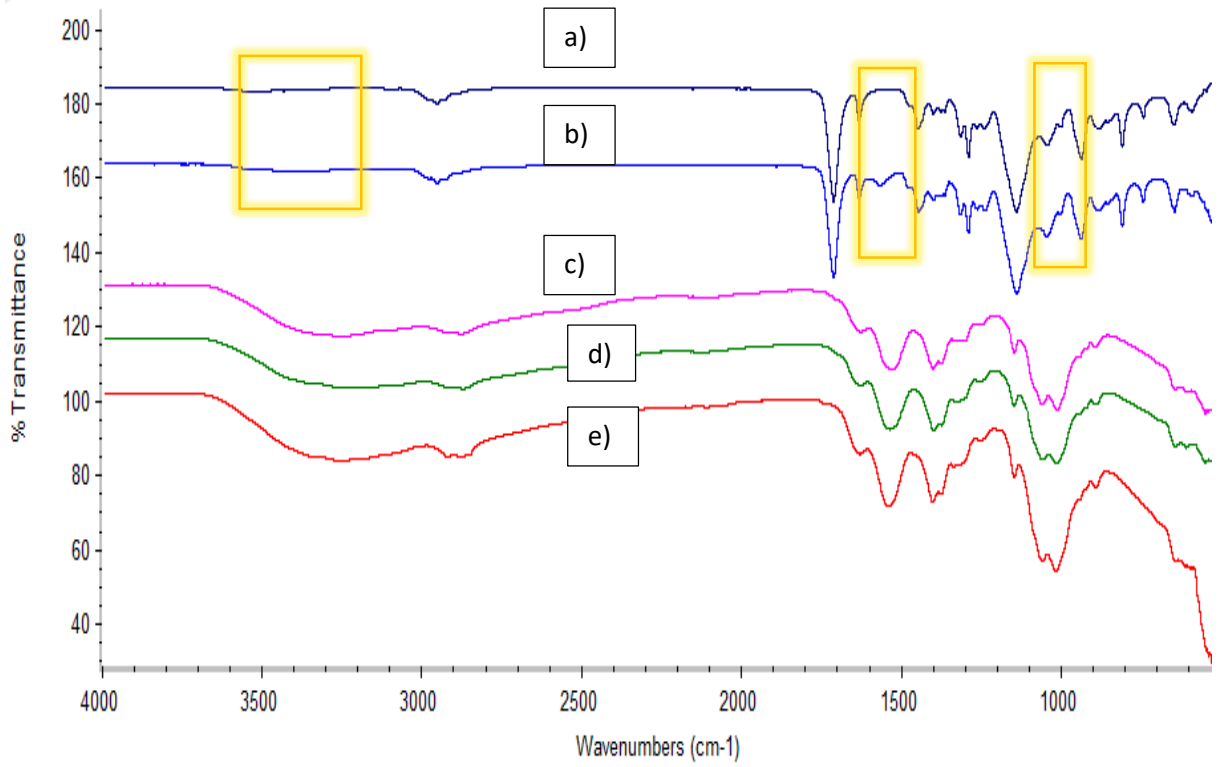
Diğer bir absorbands piki meydana getirdiği bölge primer amin fonksiyonel grubundan kaynaklı olarak karakteristik piki olan N-H bağ titreşim gerilmeleridir. Bu bağ gerilmeleri de $3400-3500\text{ cm}^{-1}$ ve $1560-1640\text{ cm}^{-1}$ değer aralıklarında absorbands pikleri meydana getirirler.

Hidrojellerin üzerine kitosan kaplanması sonucunda bu bağ yapılarından kaynaklı olarak bahsedilen absorbands piklerinin meydana gelmesi ile hidrojellerin yüzeyinin kitosanla kaplandığı ispatlanmış olmaktadır.



Şekil 4.4. FT-IR sonuçları a) p-HEMA(kırmızı) b) Yüzeyi Kitosan ile kaplanan p-HEMA (mavi)

Kitosan kaplanan hidrojellerin yüzeyini tabaka tabaka kaplamak için kitosanın ardından hyaluronik asite tutularak CH/HA bir çift tabakası oluşturulmuştur. Hiyaluronik asit ile modifiye edilen hidrojellerin ilk olarak hyaluronik asitte tutulma sürelerinin optimizasyonu yapılmıştır. Bu süre kitosanın stabilitesini koruması açısından önemli bir parametredir. Şekil 4.5’de hyaluronik asit içerisinde tutulan hidrojeller için 20, 15, 10, 5 dakika ve 30 saniye olmak üzere beş parametrenin FT-IR sonuçları karşılaştırılarak optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.

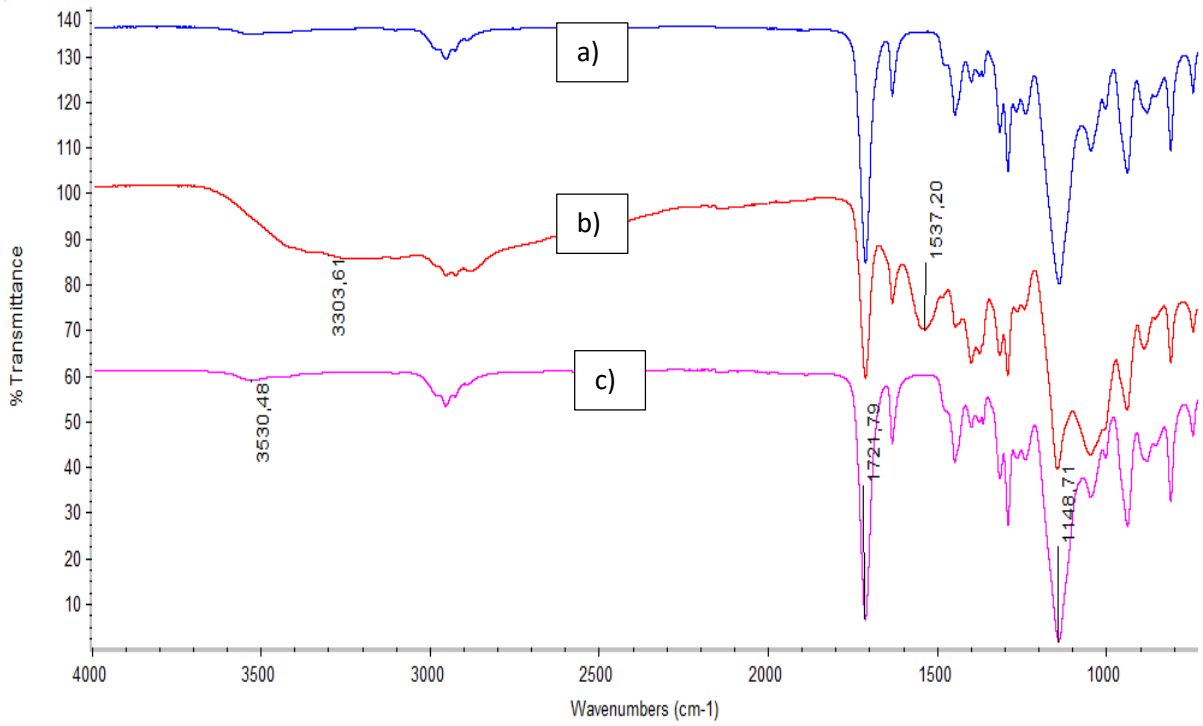


Şekil 4.5. Hiyaluronik Asitte tutulma sürelerinin FT-IR sonuçları a) Otuz saniye boyunca hiyaluronik asit içinde tutulan hidrojeller (H30S) b) 5 dakika boyunca hiyaluronik asit içinde tutulan hidrojeller (H5) c) On dakika boyunca hiyaluronik asit içinde tutulan hidrojeller (H10) d) on beş dakika boyunca hiyaluronik asit içinde tutulan hidrojeller (H15) e) yirmi dakika boyunca hiyaluronik asit içinde tutulan hidrojeller (H20)

Kitosanın yapısından farklı olarak hiyaluronik asit içerisinde bulunan fonksiyonel grupların absorbanı verdiği pikler, karboksilik asit için $1700-1725\text{ cm}^{-1}$, amid grubundan kaynaklanan C=O ve N-H için sırasıyla $1690-1630\text{ cm}^{-1}$ ve $3700-3500\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasındadır. Bu bilgiler dahilinde Şekil 4.5'ü yorumladığımızda, meydana gelmesini beklediğimiz piklerin sadece H30S ve H5'de bulunduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak H5'de gözlenen primer amin grubundan kaynaklı $1560-1640\text{ cm}^{-1}$ değer aralığında meydana gelen pikin şiddetindeki az miktardaki artış süreye bağlı olarak bozunmanın gerçekleştiğini göstermektedir. Süre arttırıldığında, diğer örneklerde kitosan için karakteristik piklerin daha net ortaya çıktığı görülmüştür. Bunun sebebi, kitosanın $\text{pH} < 6$ değerinde olan organik asitlerde çözünme özelliğine sahip olmasıdır.

Hiyaluronik asitin pH değeri ise 5,5'dur. Böylece, hiyaluronik asit içerisinde tutulma süresinin artmasıyla, hiyaluronik asit ve kitosan birbiri içinde çözündüğünden kitosan için karakteristik pikler ortaya çıkmıştır. Tutulma süresinin artmasıyla da bu absorbans piklerinin şiddetinde artış meydana gelmiştir. Deneylerin devamında CH/HA kaplamalarının gerçekleşmesi için hiyaluronik asit kaplama süresi olarak otuz saniye seçilmiştir.

Şekil 4.6'da CH/HA bir çift tabakası ile tabaka tabaka kaplanmış p-HEMA hidrojel ile yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojellerin FT-IR sonuçlarının karşılaştırılması görülmektedir. Şekil 4.3'de bulunan kimyasal yapılarından da görüldüğü gibi hiyaluronik asit' in kimyasal yapısı bağ çeşidi bakımından genel olarak kitosanın kimyasal yapısı ile benzerlik göstermektedir. Bunun yanı sıra hiyaluronik asidin kimyasal yapısı, kitosandan farklı olarak karboksilik asit ve amit gruplarını içermektedir. Bu fonksiyonel gruplar $1700-1725\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında güçlü, $1690-1630\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında güçlü ve $3700-3500\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında orta şiddetli absorbans pikleri vermektedir. Bu absorbans değerlerinin şiddetlerinde hiyaluronik asit ile kaplandıktan sonra Şekil 4.6'da görüldüğü gibi artış meydana gelmiştir.

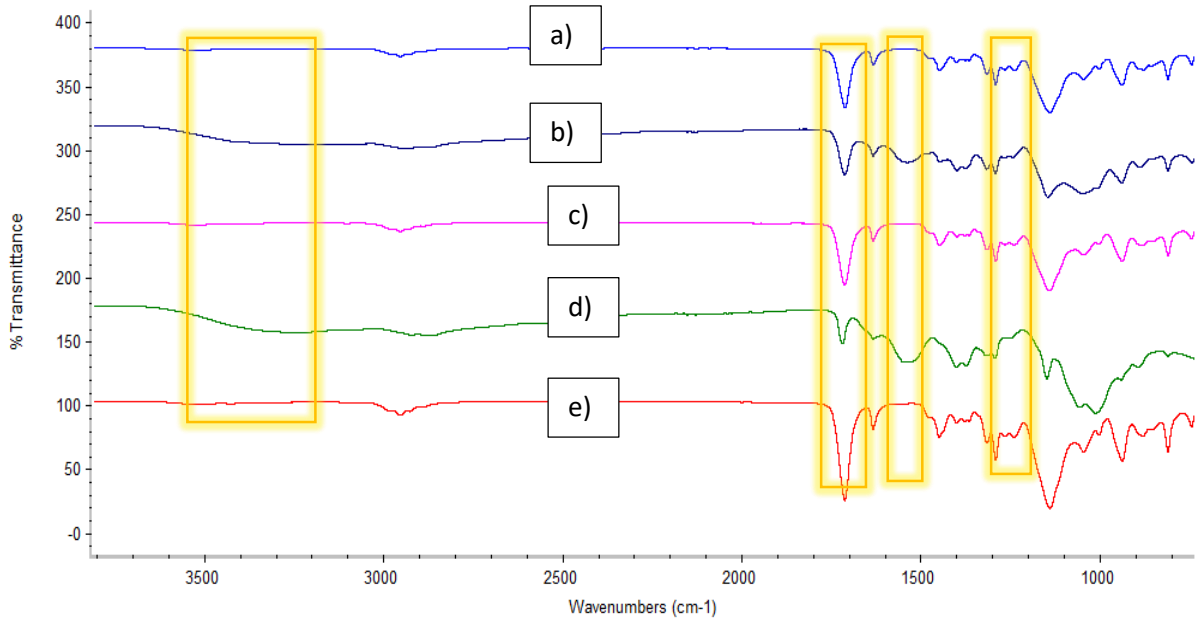


Şekil 4.6. Tabaka tabaka kaplamanın FT-IR grafiklerine etkisi a) yüzeyleri modifiye edilmemiş hidrojel (p-HEMA) b) Kitosan kaplı hidrojeller (HCH) c) Tabaka tabaka kaplama metodu ile kaplanan hidrojeller (HTTK)

Şekil 4.6'da görüldüğü gibi hiyaluronik asit ile kaplandıktan sonra elde edilen hidrojellerde(TTK), kitosan ve hiyaluronik asit için ortak olan yapılarında aynı yoğunlukta olan alifatik gruplarının absorbands pikleri artarken, geniş bir pik veren alkol grubunun, CH/HA oluştuktan sonra 3200-3600 değer aralığındaki pikin şiddetinde azalma görülmüştür.

Bu değer HA kaplamasından önce fazla olmasının sebebi, bu aralıkta alkol grubunun meydana getirdiği pikin yanı sıra, aynı zamanda kitosanın amid grubunun olmasıdır. Fakat HA kaplandıktan sonra bu absorbands değerinde sadece alkol fonksiyonel gruplarından kaynaklanan absorbands değeri bulunmaktadır. Bu sebeple de, 3300-3500 değer aralığındaki pik yoğunluğunda azalma meydana gelmiştir. Şekil 4.6'da görülen değerlerde kaplamalara bağlı olarak gerçekleşen artış ve azalışlar CH/HA bir çift tabakasını meydana getirdiğimizi ispatlar niteliktedir.

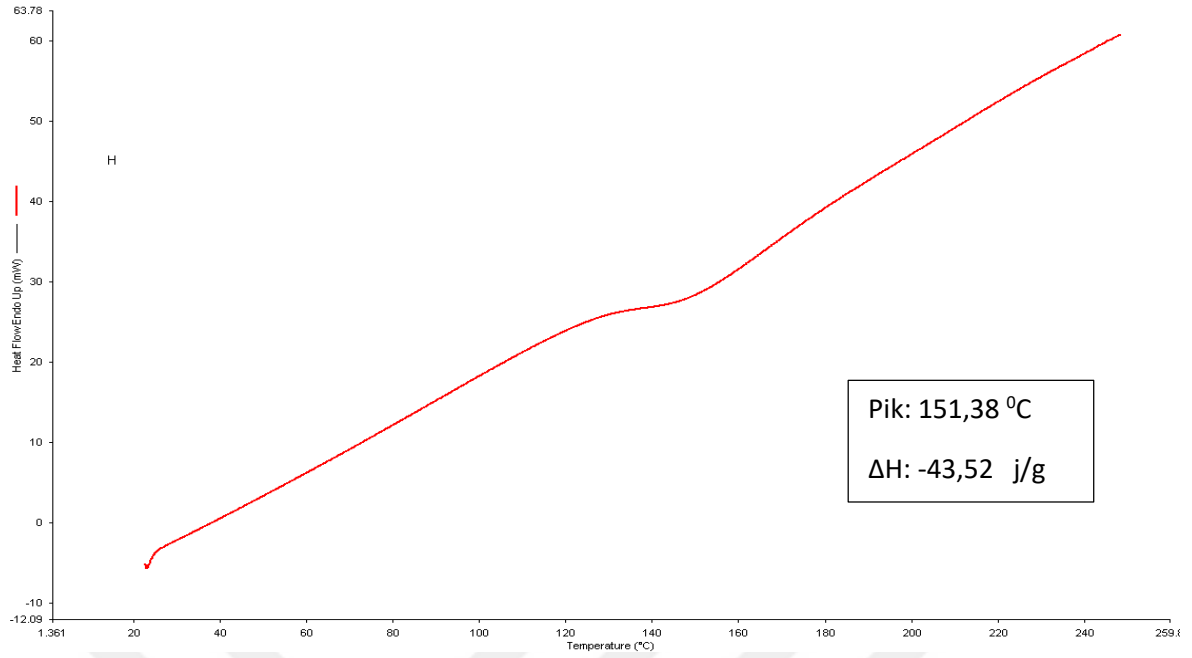
Kontak lens sistemimiz için fiziksel özellikleri dikkate alarak tasarladığımız, CH/HA iki çift tabakasının meydana gelmesi aşamasını kontrol etmek amacıyla; iki çift tabakanın kaplanması sırasında FT-IR sonuçları analizlenmiştir. Bu veriler yukardan aşağı olacak şekilde H, CH, TTK, TTKCH, 2TTK verilerine ait olup Şekil 4.7’de gösterilmektedir. Şekil 4.7’de bulunan sonuçlarla aynı değer aralıklarında meydana gelen karakteristik piklerin belirtilen değer aralıklarındaki artış ve azalışları ile hidrojellerin üzerinin CH/HA iki çift tabakası ile tabaka tabaka kaplama metodu kullanılarak modifiye edilebildiğini kanıtlamış olmaktadır.



Şekil 4.7. Tabaka tabaka kaplama prosedürünün her basamağı için elde edilen FT-IR sonuçları a) H b) CH c) TTK d) TTKCH e) 2TTK

4.1.2. DSC Analizi

Malzeme hakkında daha zengin bilgi edinmek ve oluşturulan hidrojellerin karakterizasyonu amacıyla hızlı ve kolay bir şekilde analiz yapabilen Diferansiyel kalorimetrik analiz kullanılmıştır. Şekil 4.8’de polimerizasyon sonucunda elde edilen p-HEMA hidrojellerinin DSC sonuçları gösterilmektedir.



Şekil 4.8. p-HEMA hidrojenlerin DSC sonuçları

Şekil 4.8’de bulunan DSC sonucundan da görüleceği üzere elde edilen piklerin endotermik proseslere ait olduğu söylenebilmektedir. Elde edilen grafikte meydana gelen kayma değeri 151,53 °C’dir. Bunun sebebinin, ilacın hidrojel içerisine entegre olması olarak açıklanmaktadır. p-HEMA’nın polimerizasyonu sırasında eklenen model ilacın simetrik yapısının kısmen bozularak erime noktasını 151,38 °C’ye düşürdüğü tespit edilmiştir.

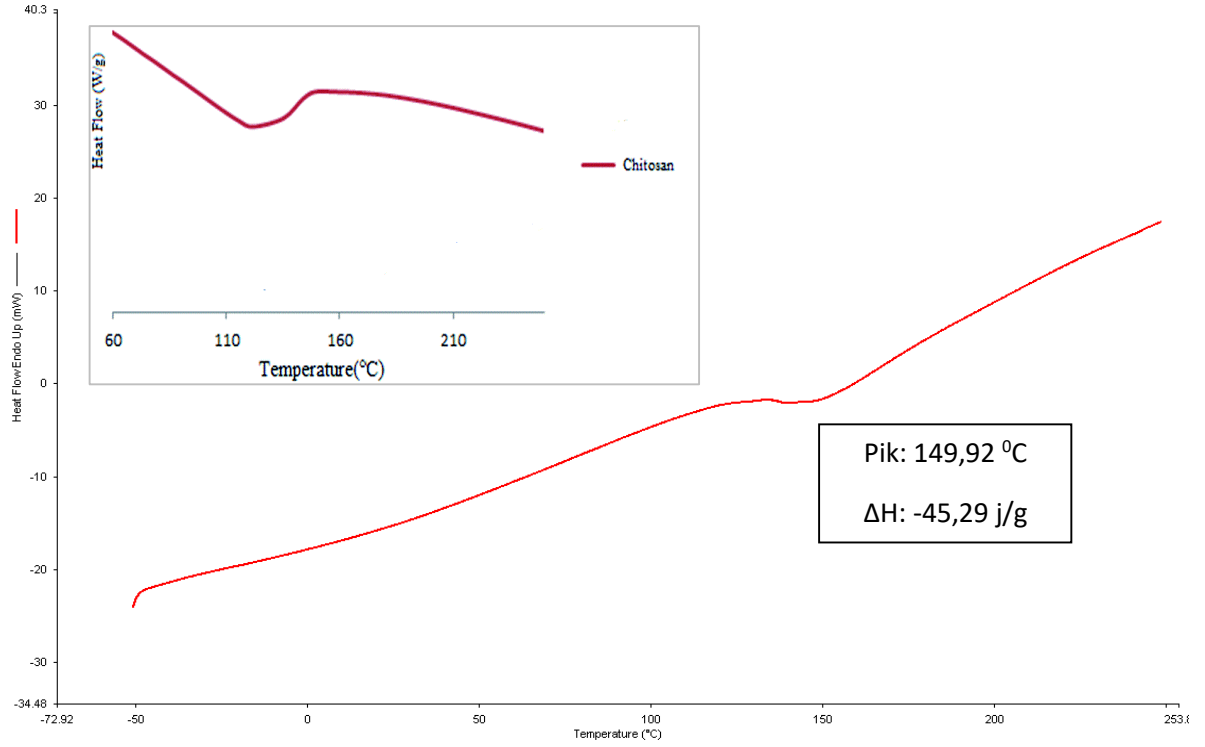
Buna ek olarak, p-HEMA numunede hal değişimi gözlemlendiğinde referans ile numune arasında ortaya çıkan entalpi farkı ΔH : -43,52 j/kg olarak okunmuştur. Yüzeyi kitosan ile modifiye edilmiş hidrojenlerin Şekil 4.8’de bulunan DSC sonuçları incelendiğinde, pik verdiği noktanın 149,92 °C olduğu tespit edilmiştir. Şekil 4.9’da bulunan sonuca göre bu değer düşmüş olmasını nedeni kitosanın erime noktasıdır.

Kitosanın DSC sonuçlarında pik verdiği değer 120 °C olarak okunmuştur. Aynı zamanda ortaya çıkan sıcaklık farkının ΔH : -45,29 j/kg olduğu grafik sonuçlarından görülmektedir.

Bu sonuçlardaki ΔH değerinde, kaplamadan önceki değere göre azalış olması, ısı transferinin hidrojenlerin kitosan ile kaplanmasından sonra

daha hızlı olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi, hidrojellerin kitosan kaplanmasından sonra ΔH değerinin düşmesinin sebebini numune içine ısı akışının kolaylaşması olarak açıklayabiliriz.

Erime noktasında ve Entalpi değerinde meydana gelen değişikliğin küçük olmasının nedeni ise, yapıdaki düzensizliklerin kristalizasyonu daha zor hale getirmesinden kaynaklanmaktadır.



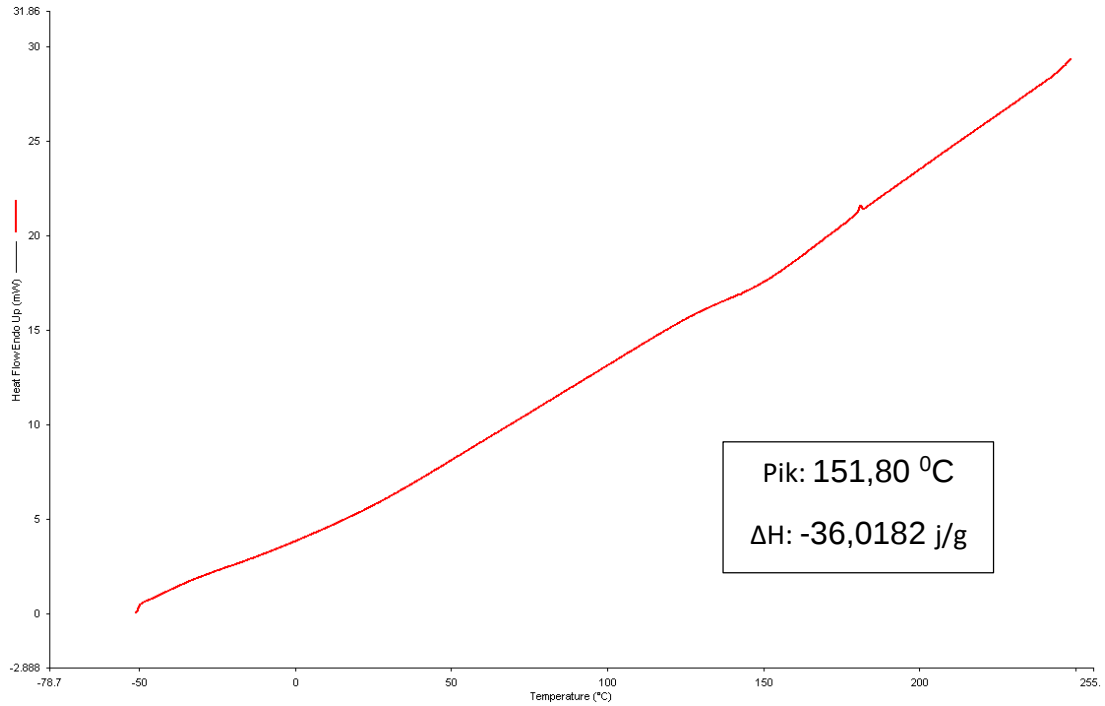
Şekil 4.9. Yüzeyi kitosan ile modifiye edilmiş p-HEMA hidrojellerin DSC sonuçları

Şekil 4.10' da verilen grafikler her bir tabakanın, hidrojel yüzeyine eklenmesinin DSC sonuçları üzerindeki etkisini incelemek ve aynı zamanda kaplamaların gerçekleşip gerçekleşmediğini tespit etmek için yapılmıştır.

Şekil 4.10' de bulunan grafikte yüzeyleri tabaka tabaka kaplama metodu ile CH/HA bir çift tabakası ile kaplanmasından sonra ölçülen DSC sonuçları verilmiştir. Şekil 4.10' de CH/HA bir çift kaplamasından sonra elde edilen DSC grafiklerinde pik verdiği değer 151,80 °C olarak okunurken ΔH değeri ise -36,02 j/g'dır.

Kitosan kaplı hidrojellerin, hiyaluronik asit ile kaplanmasından sonra pik verdiği nokta ve ΔH değeri düşmüştür. Bunun sebebi kitosan ve hiyaluronik asit arasında oluşan elektrostatik kuvvettir. Bu kuvvet sayesinde tabakalar arasında çekim kuvveti oluşur. Bunun sonucunda numuneye verilen ısı azalarak ortaya çıkan sıcaklık değişimini de azalmıştır.

DSC sonuçları da FT-IR sonuçlarımızı destekler nitelikte olup, hidrojellerin yüzeylerinin CH/HA çift tabakası ile modifiye edilebildiğini ve kaplamalarımızın gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.10. Tabakaların oluşumundan sonra (bir çift tabaka) DSC sonuçlarının karşılaştırılması

4.2. Hidrojellerin Fiziksel Özellikleri

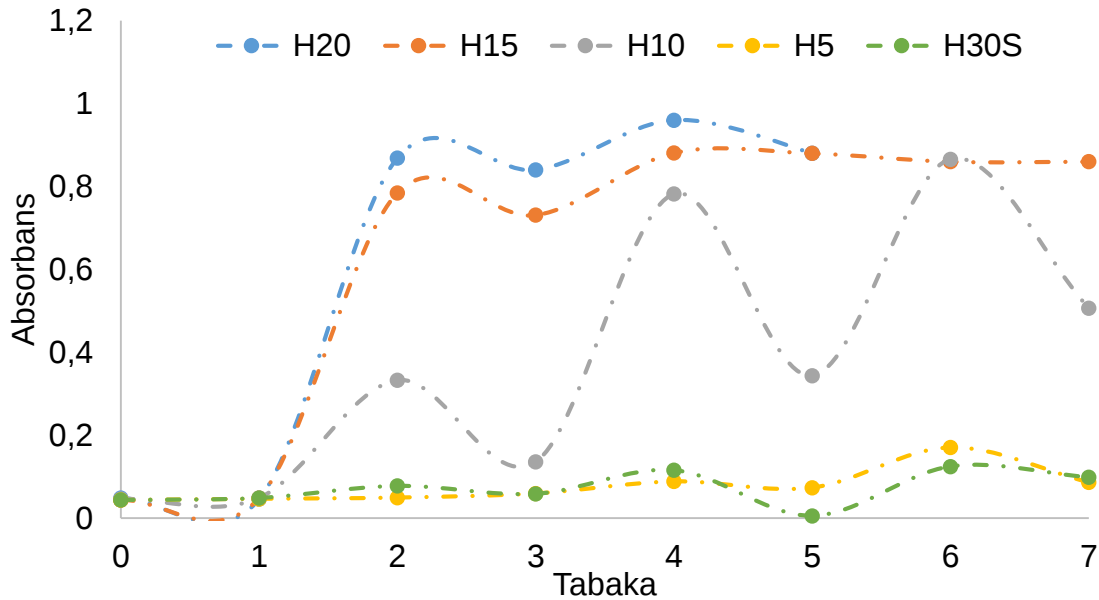
Yüzeyi modifiye edilen hidrojellerin ticari kontak lens olarak kullanılabilirliğinin yorumlanabilmesi için mekanik ve fiziksel özelliklerinin ticari kontak lensler ile uyumlu olması gerekmektedir.

Bu özellikleri analiz etmek amacıyla yüzey temas açısı ölçümü, ışık geçirgenliği analizi ve kaplama oluşumlarının tespiti için absorbans değişimleri incelenmiştir.

Bunun yanı sıra, kitosan miktarı, hiyaluronik asit içerisinde tutulma süresi, hidrojel sentezinde kullanılan çapraz bağlayıcı miktarı ve yüzeyin stabilitesini yorumlayabilmek için aşınma miktarları parametreleri dikkate alınarak optimize edilmiştir.

4.2.1. Yüzeyi modifiye edilen Hidrojellerin Kaplamalarının Oluşum Kontrolü

Hidrojel yüzeylerinin modifiye edilmesinde kullanılan hiyaluronik asit çözeltisi içinde tutulma süresinin optimize edilmesi, kaplamaların oluşumunun kontrolü için önemli bir parametredir. Bu sebeple çeşitli sürelerde hiyaluronik asit çözeltisi içinde bekletilmesiyle hazırlanan hidrojeller UV-vis analizini gerçekleştirebilmek için metilen mavisi ile etkileştirilmiştir. Boyar madde olarak metilen mavisi kullanılmasının sebebi, pozitif yüklü olmasıdır. Hiyaluronik asit ise, içerisindeki karboksilik asitlerin varlığından dolayı, yüksek negatif yükü yüklenmiştir. Böylece yükler birbirine kuvvet uygulayarak, elektrostatik çekim oluştururlar. Metilen mavisinin 664 nm’de ki absorbans değerlerinde meydana gelen değişimler Şekil 4.11’de verilmektedir.



Şekil 4.11. Hiyaluronik Asit İçinde 664 nm’de Farklı Bekleme Sürelerinin Kaplama Üzerine Etkisinin Optimizasyonu

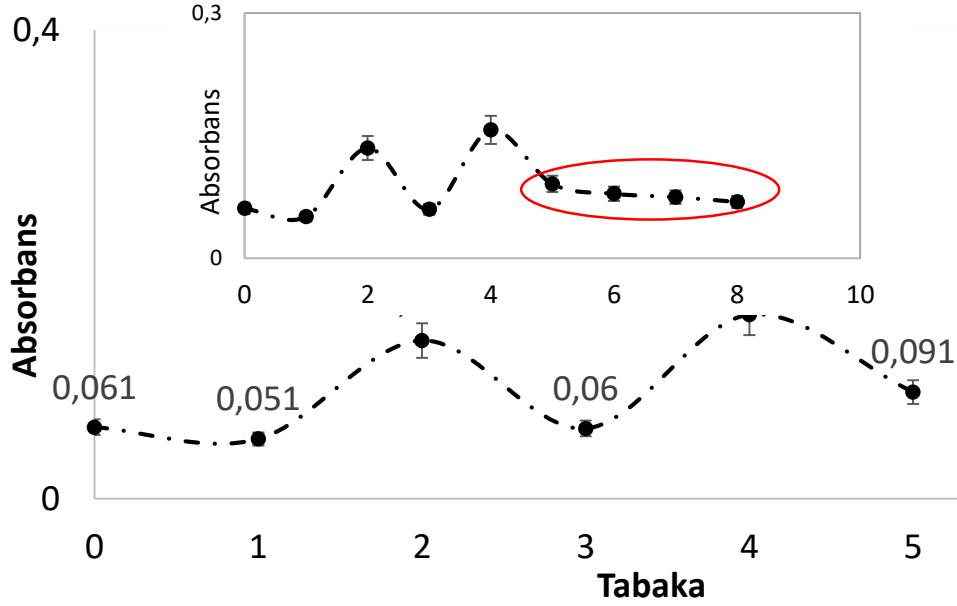
Hidrojel, hiyaluronik asit içerisinde bekleme suresinin artması ile birlikte absorbans değerinin arttırdığını Şekil 4.11’de bulunan 2.tabakaların absorbans değerlerinin incelenmesi ile gormekteyiz. Bunun yanı sıra yirmi dakika ve on beş dakika hiyaluronik asit içerisinde bekletilen hidrojellerin absorbans değerlerinin diğerlerine kıyasla daha fazla arttığı gorlmektedir.

Hiyaluronik asit ile kaplanan hidrojeller kitosan ile kaplanmıştır. Kitosan ozeltisi içinde hiyaluronik asitte olduğu gibi karboksilik asitler bulunmamaktadır. Bu sebeple 664 nm dalga boyundaki absorbans değerinde düşmenin meydana gelmesi beklenmektedir. 3. Tabakaya ait 664nm deki absorbans verileri incelendiğinde özellikle 20 dakika HA etkileştirilmiş örneklerin absorbansı kitosan etkiletiğinde 664 nm dalga boyundaki absorbansta en az azalmayı vermektedir. Bunun sebebinin kitosanın $pH < 6,5$ değerindeki organik asitlerde nyor olmasıyla ve kitosanın hiyaluronik asit tabakası içerisinde kısmen nmş olabileceği olarak açıklanabilmektedir.

Şekil 4.11’de bulunan H15 hidrojeli için absorbans değerleri hiyaluronik asit kaplaması ile artarken, kitosan kaplaması ile birlikte azalmaktadır. Bu artış ve azalış kaplamaların gerçekleştiği hakkında bilgi verse bile uzun sure hiyaluronik asit içerisinde tutulmanın yapıya zarar verip vermediği hakkında bilgi vermemektedir. Bu sebeple bu hidrojellerin diğer fiziksel özelliklerini de karşılaştırmak gerekmektedir.

H30 ve H5 hidrojellerinin Şekil 4.11’de ki absorbans değerlerinde ki daha düzenli ve kontrollü artış sure optimizasyon için yol gösterici olmaktadır. Bu iki değerin absorbans değerlerinin çok yakın olduğu grafikten görülmektedir. Otuz saniye boyunca hiyaluronik asit içerisinde bekletilen hidrojelleri içeren deney setindeki artışın kontrollü olması ve kısa surede beş dakika bekleyen set ile aynı etkiyi göstermesi ile sonraki uygulamalarda tercih edilmiştir. H30 deney seti için tabaka oluşumlarını kontrol etmek amacıyla, her bir kaplamanın ardından meydana gelen absorbans değişimleri Şekil 4.12’de verilmiştir.

Kırmızı yuvarlak ile gösterilen kısımlar ilaç içermeyen kitosan tabakalarının eklenmesinden sonraki 664 nm deki absorbansta ki değişimini göstermektedir. Şekil 4.12’de bulunan grafikteki absorban değişimlerinin nedeni bundan kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.12. Tabaka oluşumu sırasında meydana gelen 664 nm’de 30 saniye Hiyaluronik asitte bekletilmesiyle absorban değişimi ve üzerine eklenen farklı kalınlıktaki kitosan tabakalarının kaplama üzerine etkisi

Modifiye edilmemiş p-HEMA hidrojelini 0.tabaka olarak tanımlamaktadır. Metilen mavisine batırıldıktan sonra elde edilen absorban değeri 0,061’dir. Üzeri kitosan ile kaplandıktan sonra bu değer 0,051’e düşmüştür. 2.tabaka olarak eklenen hiyaluronik asit ile birlikte tutulan boyar madde ile etkileşiminden dolayı artmaktadır. Bunun sonucu olarak, okunan absorban değeri 0,135 değerine yükselmiştir. Bu değerleri karşılaştırdığımızda, ilk çift tabakanın ardından %62’lik bir absorban yükselişi olmuştur.

Sonrasında eklenen kitosan çözeltisi ile absorban değeri tekrar 0,06 değerine düşmüştür. Böylece, kitosan tabakasının eklenmesinin absorban değerlerini %56 düşürmesi ile tabakaların oluşumu kanıtlanmıştır.

Oluşturulan iki çift tabakanın ardından üzerlerine, biyobozunur malzemelerin ilaç salımını yavaşlatan özelliği de göz önünde bulundurularak çeşitli kalınlıklarda kitosan tabakaları metot kısmında bahsedildiği şekilde eklenmiştir.

Şekil 4.12’de eklenen kitosan tabakasının kalınlığına bağlı olarak (kırmızı yuvarlak ile gösterilen kısımlar) absorbans 0,079’dan 0,069 absorbans değerine düşmüştür. Bu düşüş miktarı tabaka oluşumu değerleri ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir kabul edilmiştir.

4.2.2. Işık Geçirgenliği

Hidrojellerin yüzeyinin modifiye edilmesi sırasında her bir kaplamadan sonra, UV-vis spektroskopi kullanılarak hidrojellerin ışık geçirgenliği değerleri ölçülerek grafiğe geçirilmiştir. Bu sayede kaplamaların gerçekleşip gerçekleşmediği de farklı bir yolla kontrol edilmiştir.

Hidrojellerin yüzeylerinin modifiye edilme aşamasındaki absorbans ve ışık geçirgenliği ölçüm sonuçları hiyaluronik asitte kalma süresi, kitosan tabakasının kalınlığı, çapraz bağlayıcı miktarı gibi parametreler dikkate alınarak karşılaştırılmış ve optimize edilmiştir.

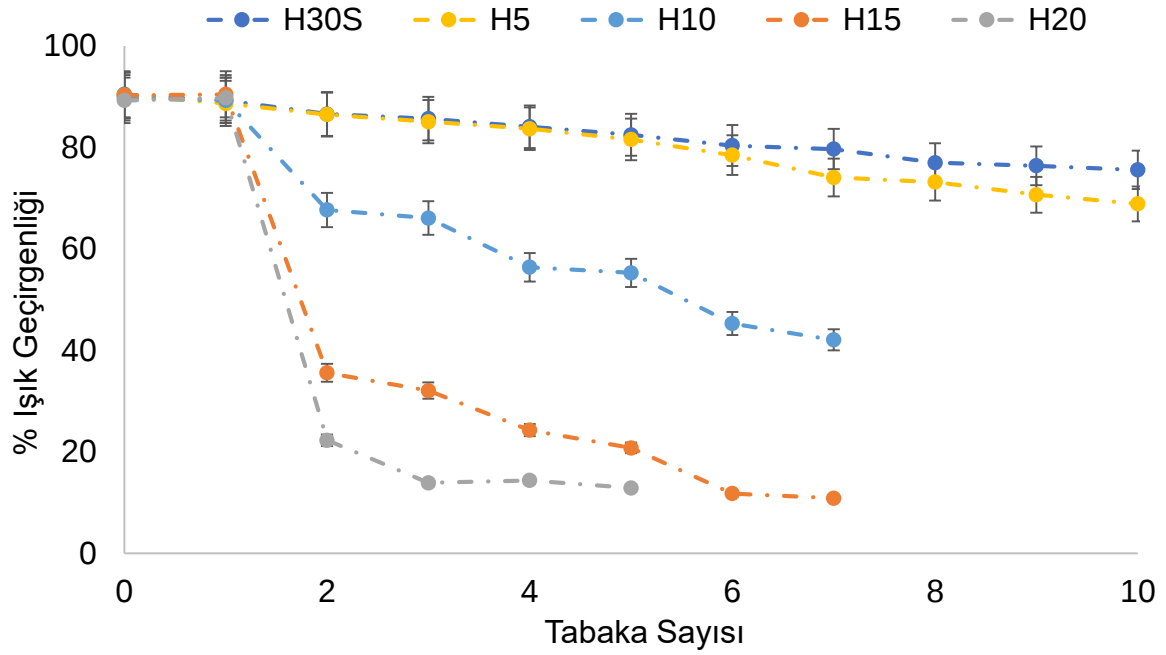
Çizelge 4.2. Biyobozunur malzemelerin eklenmesinin ışık geçirgenliği üzerindeki etkisi

Işık Geçirgenliği(%)	
p-HEMA	90,5±1
HCH	87,7±1
H2CH	86,4±1
H3CH	85,9±1
H4CH	85,5±1
HEV	80,1±1

Işık geçirgenliği özelliği kontak lens kullanımı için çok önemli bir özelliktir. Polimerizasyon sonucunda elde ettiğimiz hidrojel ve biyobozunur malzemelerin ışık geçirgenlikleri üzerinde ki etkisi Çizelge 4.2' de gösterilmektedir. Üzerine eklenen kitosan kalınlığının artması ile ışık geçirgenliğinde $90,5 \pm 1$ değerinden $85,5 \pm 1$ değerine düştüğü görülmektedir. Buna ek olarak yirmi dört saat içinde E-vitamini içerisinde bekletilen hidrojellerin ışık geçirgenliği $80,1 \pm 1$ olarak ölçülmüştür.

Şekil 4.13'de hiyaluronik asitte tutulma sürelerine göre ışık geçirgenliği değerleri verilmiştir. Işık geçirgenlik değerlerindeki farklılaşmalardan yararlanılarak oluşturulan tabakalar hakkında fikir edinilmeye çalışılmıştır. Yüzeyi modifiye edilen hidrojel incelenildiğinde kaplama miktarının artmasıyla ışık geçirgenliğinin düştüğünü tespit edilmiştir. HA çözeltisi içinde uzun süreli beklemenin ışık geçirgenliğini önemli derecede azalttığı görülmektedir. En yüksek değerler olan H30S ve H5 için tabaka sayısı 10'a çıkmasına rağmen ışık geçirgenliği değerleri sırasıyla $75,6$ ve kaynak intensitesine oranla $68,9$ olarak okunmuştur. Bu örneklerde her bir tabakanın eklenmesi ışık geçirgenliğinde kabul edilebilir bir azalma meydana getirmiştir.

Ticari kontak lenslerle karşılaştırıldığında bu değerler kabul edilebilir sınırlar arasında olsa bile yine de düşük değerlerdir. Bu sebeple tabaka sayısının miktarını belirlerken bu parametre de göz önünde bulundurulmuştur.

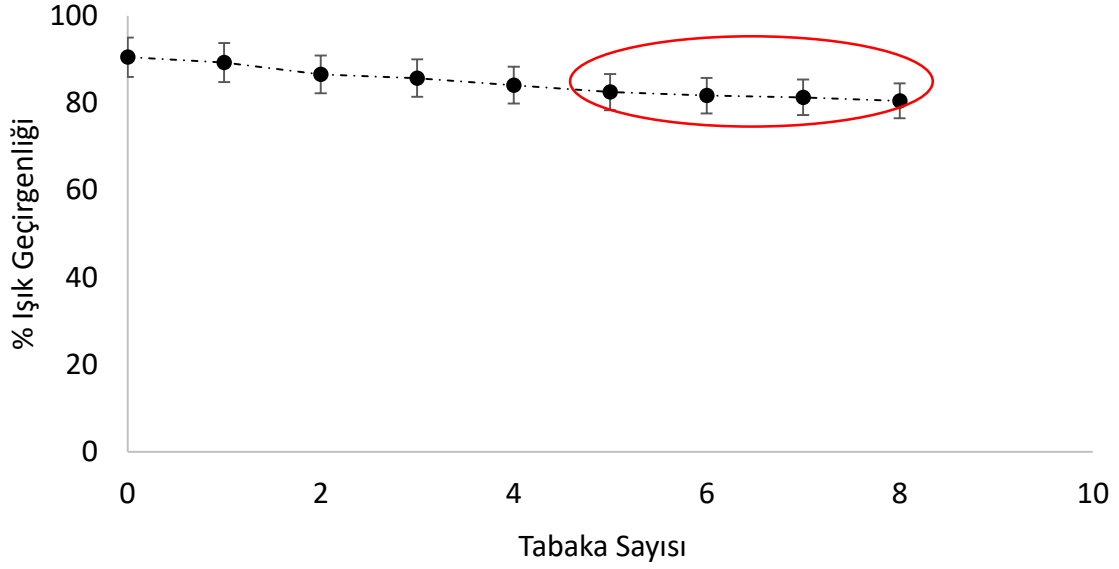


Şekil 4.13. Hiyaluronik Asitte Tutulma Sürelerine Göre Işık Geçirgenliği Değerleri

Hiyaluronik asit içerisinde en iyi tutulma süresi olarak 30 saniye tutulma süresi seçilerek kaplama deneylerine devam edilmiştir. Tabaka sayısını belirlemek için, ileriki aşamalarda düşünülerek, CH/HA iki çift tabakası ile kaplanmasının yeterli olduğu düşünülmüştür. Sonraki aşamada, ilaç salımını uzun süreli hale getirecek avantajı sağlayacağını düşündüğümüz, farklı kalınlıktaki kitosanın, modifiye edilen hidrojellerin üzerine eklenmesinin ışık geçirgenliğine etkisi kırmızı yuvarlak içine alınarak Şekil 4.14’de incelenmiştir.

İki çift tabaka üzerine eklenen kitosan tabakası ile ışık geçirgenliği değeri %82,5’e düşmüştür. Kitosan kalınlığının artmasıyla birlikte ışık geçirgenliği değeri düşmektedir. Kitosan kalınlığı 7,4 μm ’ye ulaştığında ışık geçirgenliği değeri %80,5 olduğu tespit edilmiştir.

İki çift tabaka üzerine eklenen, her birinin kalınlığı 1,85 μm olan kitosan tabakalarının eklenmesi ile hidrojin toplam kalınlığı SEM görüntülerinden 125,5 μm olarak ölçülmüştür.



Şekil 4.14. Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile Tabakaların eklenmesinin Işık geçirgenliğine etkisi

Yüzeyleri modifiye edilen hidrojellerin ışık geçirgenliği ve kalınlık sonuçlarını ticari kontak lensler ile yapılan literatür çalışmaları ile karşılaştırdığımız zaman biyomateryal uygulamalarında kullanılması için uygun değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir [106].

4.2.3. Yüzey Temas Açısı

Hazırlanan hidrojellerin hidrofilik özellikte olması kontak lens uygulamaları için aranan diğer önemli özelliklerden biridir. Biyobozunur malzemelerin hidrojeller üzerine eklenmesinin temas açısı üzerindeki etkisi Çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

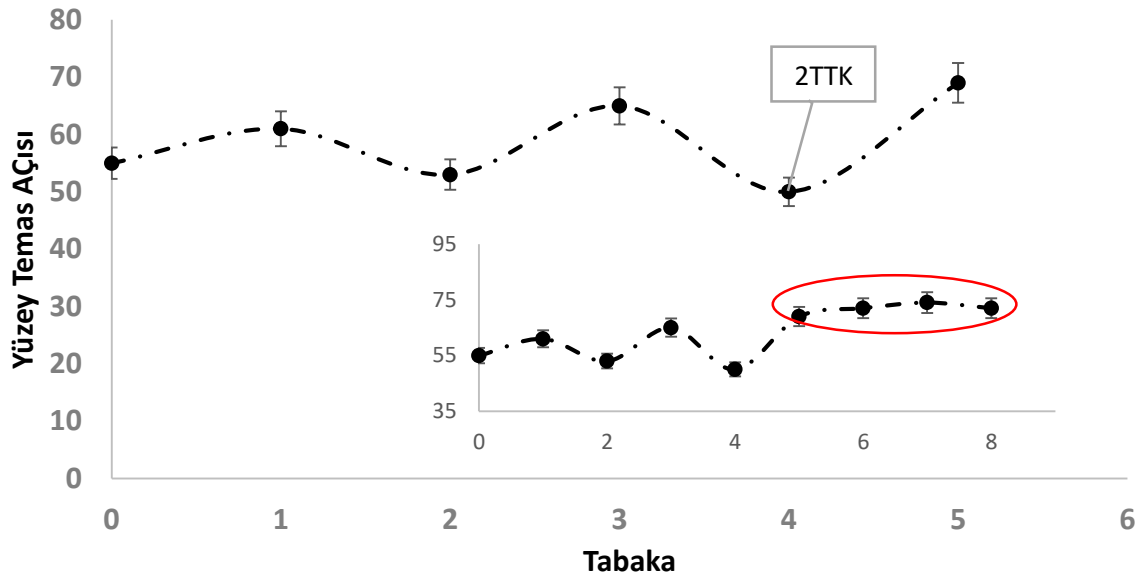
İlk kitosan tabakasının eklenmesi ile yüzey temas açısı $55 \pm 2^\circ$ değerinden kitosanın hidrofobik özellikte ki yapısından dolayı $60 \pm 2^\circ$ değerine yükselmiştir. Kitosan kalınlığını artması ile yüzey temas açısında büyük oranda bir değişme görülmemiştir. E-vitamini emdirilen hidrojellerin yüzey temas açıları 78° değerine kadar yükselmektedir. Bu artışında sebebi E-vitamininin hidrofobik özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Çizelge 4.3. Biyobozunur malzemelerin eklenmesinin temas açısı üzerindeki etkisi

	Yüzey Temas Açısı (°)
H(i)	55±1
H(i)CH	60±1
H(i)2CH	62±1
H(i)3CH	61±1
H(i)4CH	61±1
HEV	78±1

Hidrojellerin yüzeyleri CH/HA tabakaları ile kaplandıktan sonra, DSA10 cihazı ile ölçülen temas yüzey açısı değerleri tabaka miktarına bağlı olarak çizelge 4.3’de bulunan tabloda verilmiştir. Hidrojellerin (0.tabaka) yüzey temas açısı 55° olarak ölçülmüştür. Kitosanın 1.tabaka olarak hidrojellerin üzerine eklenmesinden sonra, hidrofobik özellikte olmasından dolayı hidrojele hidrofobik özellik kazandırmıştır. Böylece ölçülen değer kaplamadan sonra yüzey temas açısının arttığını tespit edilmiştir. çizelge 4.3’de görüldüğü gibi yüzey temas açısı 61°’e yükselmiştir. Kitosan kaplı hidrojellerin üzeri, hiyaluronik asit ile kaplandıktan sonra (2.tabaka) okunan yüzey temas açısı değeri düşerek 53°’ye ulaşmıştır. Bunun sebebi ise, hiyaluronik asidin hidrojele hidrofilik özellik kazandırmasıdır.

Kaplamaların devam etmesiyle de yüzey temas açısı değeri kaplama türüne bağlı olarak artıp azalmıştır. CH/HA İki çift tabakasının (2TTK) eklenmesi ile son değer 50°’ye ulaşmıştır. Şekil 4.15 içerisinde bulunan küçük grafikte kırmızı ile yuvarlak içine alınan bölgede, İki çift tabaka (CH/HA) üzerine farklı kalınlıklarda ilaç içermeyen kitosanın enjekte edilmesinin ışık geçirgenliğine etkisi de bu aşamada öngörülerek incelenmiştir.



Şekil 4.15. Tabakaların Kaplanması ile Yüzey Temas Açısı Değişimleri

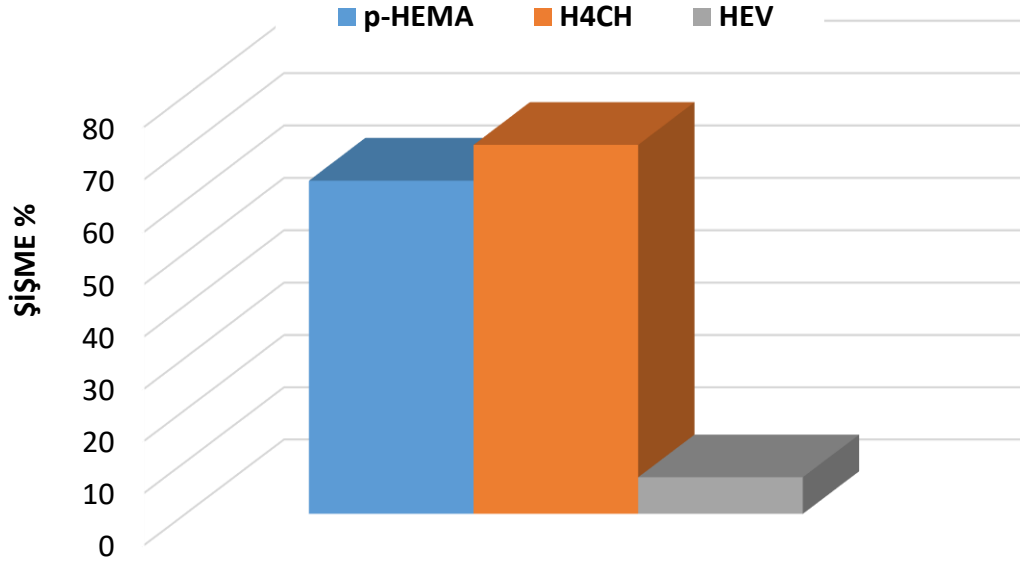
Şekil 4.15’de kitosan tabakasının kalınlığının arttırılmasının yüzey temas açısındaki değişimi verilmiştir. Eklenen ilk kitosan tabakasının kalınlığı olan 2,1 μm ile birlikte yüzey temas açısı değeri 69°’ye çıkmıştır.

Kitosan kaplama miktarının 7,4 μm kalınlığına artması ile yüzey temas açısı değerlerinin küçük miktarda değişmesi ile ihmal edilebilir değişimler gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil 4.15’de bulunan grafikte ulaşılan son değer 72°’dir. Bu değer 90°’den az olduğu için elde ettiğimiz malzememizi hidrofilik olarak tanımlanabilmektedir. Tasarladığımız kontak lenslerin hidrofilik bir yüzeye sahip olması ile yabancı madde duyarlılığı da azaltılmış olmaktadır.

4.2.4. Hidrojellerin Şişme Çalışmaları

Hidrojinin şişme kapasitesi ne kadar yüksek ise oksijen geçirgenliği de o kadar yüksek olmaktadır. Bu sebeple, hidrojeller için şişme davranışı önemli özelliklerdendir. Dinamik şişme deneyleri sonucunda zamanla ağırlık değişimlerinden elde edilen şişme yüzdeleri Şekil 4.16’da özetlenmiştir. Grafikten görüldüğü üzere, yüzeyinin modifiye edilmesiyle ilaç salım profilinin geliştirilmesinin yanı sıra aynı zamanda şişme özelliği de iyileştirilmiştir.

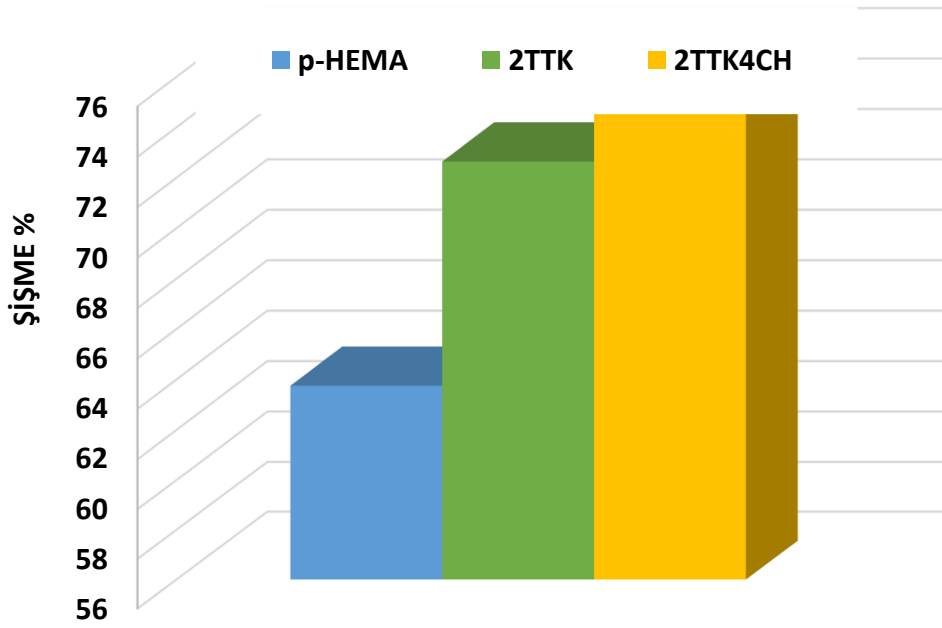
Biyobozunur malzemelerin şişmeye etkisini görmek için, E-vitamini içerisinde bekletilmiş hidrojel (HEV), üzerine 7,1 µm kalınlığında kitosan kaplanan p-HEMA (H4CH) ve hiçbir işlem uygulanmamış p-HEMA hidrojellerin şişme değerleri hesaplanarak Şekil 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.16. Dengedeki Şişme Değerleri

Ağırlığı sabitlenene kadar PBS çözeltisinde bekletilen örneklerin şişme değerleri Şekil 4.16'da görüldüğü üzere, sırasıyla %63,75, %70,58 ve %7,03'dir. E-vitamini emdirilmiş hidrojin (HEV) şişme değerinin az olmasının nedeninin emdirme işleminden sonra hidrojin porlarının e-vitamini ile dolması olduğu düşünülmektedir. H4CH hidrojinin şişme değerinin yüksek çıkmasının nedeni, düşük molekül ağırlığına sahip kitosandan hazırlanan kitosan filmlerin su buharını daha az geçirgen olmasıdır. Bu sebeple, su tutma kapasiteleri daha yüksek filmler elde edilmiş olur. H4CH hidrojinin fiziksel özellikleri yeterli olsa da E-vitamininin şişme kapasitesi düşük olduğundan dolayı ticari kontak lens materyali olarak kullanımı yeterli olmamaktadır.

CH/HA tabakalarının şişme üzerindeki etkisi Şekil 4.17’de verilmiştir. CH/HA iki çift tabakası (118,1 nm) ve 7,4 µm kalınlığındaki kitosan tabakası ile kaplanan hidrojellerin her tabakasının suya doyması için daha çok suyu absorbe etmesi gerekmektedir. Bu sebeple de su tutma kapasitesi hepsinden daha yüksek olup %76 şişme kapasitesine ulaşmaktadır. Polimerlerin dinamik şişme özellikleri; çözücünün ilerleme hızına, denge şişmesine yaklaşım hızına ve çözücü absorpsiyon hızına bağlıdır.



Şekil 4.17. CH/HA tabakalarının şişme üzerindeki etkisi

Kontak lens materyali olarak kullanımı için elde ettiğimiz hidrojellerden en uygun olanını seçmek için tüm fiziksel özellikleri karşılaştırılarak Çizelge 4.4’de verilmiştir. Bu tablodan da açıkça seçilebileceği gibi 2TTK4CH hidrojelinin kontak lens uygulamalarında biyomateryal olarak kullanımı uygundur.

Çizelge 4.4. Elde edilen hidrojellerin fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması

	Işık Geçirgenliği	Yüzey Temas Açısı	Dengedeki Şişme Yüzdesi
p-HEMA	90±3	55±2	63±3
HEV	80±3	78±2	7±3
H4CH	85±3	66±2	70±3
2TTK	84±3	50±2	72±3
2TTK4CH	80±3	72±2	76±3

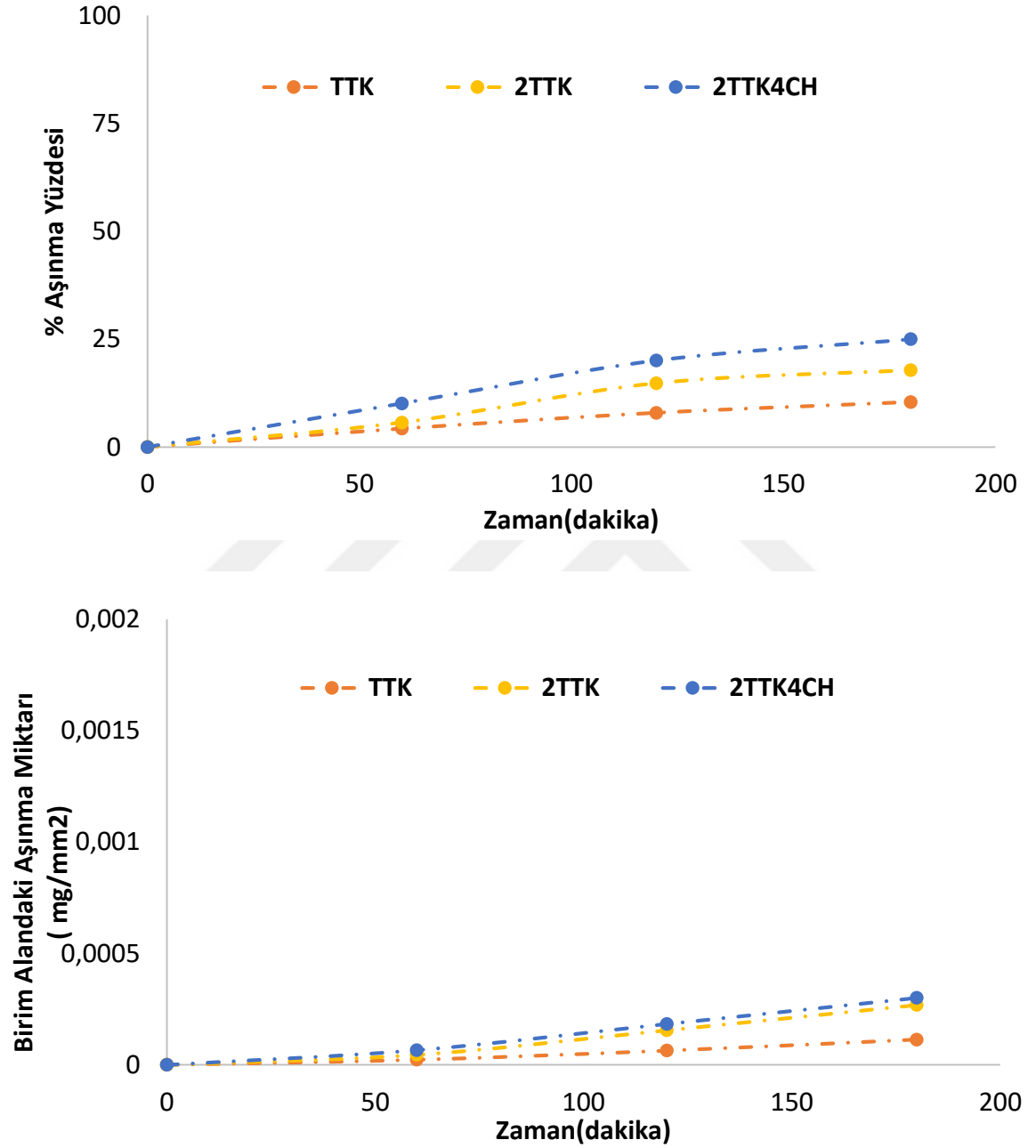
4.2.5. Hidrojellerin Aşınma Yüzdesi Ve Birim Alandaki Aşınma

Kullanılan malzemenin ömrü ve yüzeyin homojen kalması için aşındırma testi önem arz etmektedir. Hidrojellerin aşınma yüzdesi ve birim alandaki aşınma miktarının zamana karşı grafiği Şekil 4.18’de verilmiştir. Grafiklerden de görülebileceği üzere tabaka miktarının artması ile PBS içerisinde bekletilen hidrojellerin, tabakalarının arasında kısmen bir yıpranmanın meydana geldiği görülmektedir. Hidrojellerin üzerine bir çift tabaka ilave edilmesi sonucu hazırlanan hidrojel de aşınma yüzdesi 10,4 olarak hesaplanırken, İki çift tabaka ve 7,4 µm kalınlığındaki kitosan tabakası eklenmiş hidrojel de aşınma yüzdesi artarak 25’e ulaşmıştır.

Aşınma yüzdesinin artmasının sebebi, HA ve kitosan arasında elektrostatik kuvvet varken, kitosan tabakaları arasında kovalent bağlar bulunmaktadır. Bu sebeple iki çift tabaka üzerine eklenen kitosan tabakaları ile aşınma yüzdesi kısmen artmıştır.

Bunun yanı sıra, hem hiyaluronik asit çözeltisine batırdıktan sonra bir miktar kitosanın çözünebileceği hem de hidrojellerin suda bekletilmesi ile tabakaların stabilitesinin azalmış olabileceği aşınma yüzdesinin artmasına etken olabilmektedir.

Bu artışlar birim alandaki aşınma miktarları olarak karşılaştırıldığında 0,0003 mg/mm² ve 0,00011 mg/mm² olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar ihmal edilebilir düzeydedir.



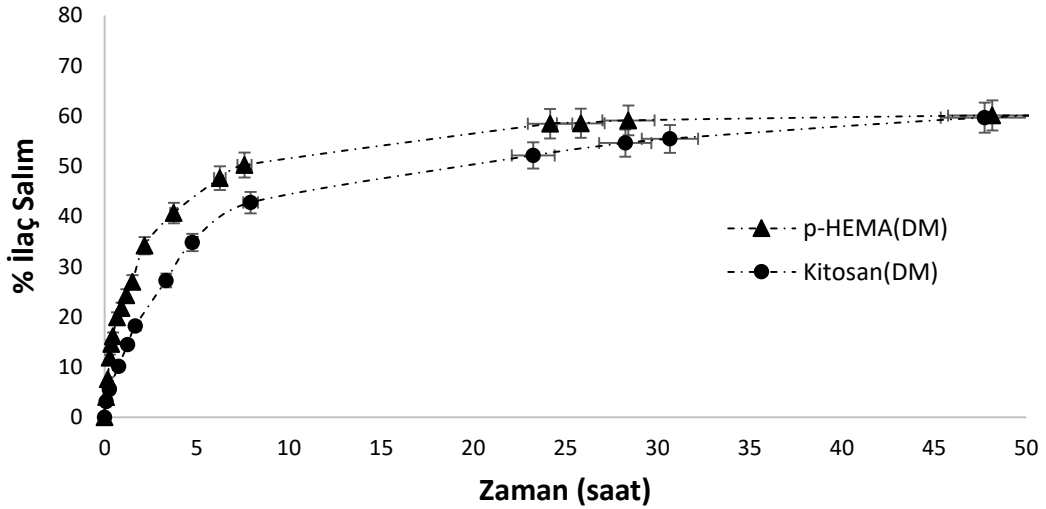
Şekil 4.18. Hidrojellerin yüzeyinin modifiye edilmesinden sonra PBS’de bekletilen hidrojellerin aşınma miktarları a) Hidrojellerin aşınma yüzdeleri b) Birim alandaki aşınma miktarları

4.4. Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları

4.4.1. Hidrojellerden İlaç Salımında Biyobozunur Malzemelerin Etkisi

İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanacağımız kontak lenslerin yüzeyini modifiye etmeden önce, ilaç salım kapasitesini arttıracak olan biyobozunur malzemelerin etkisinin incelenmesi gerekmektedir.

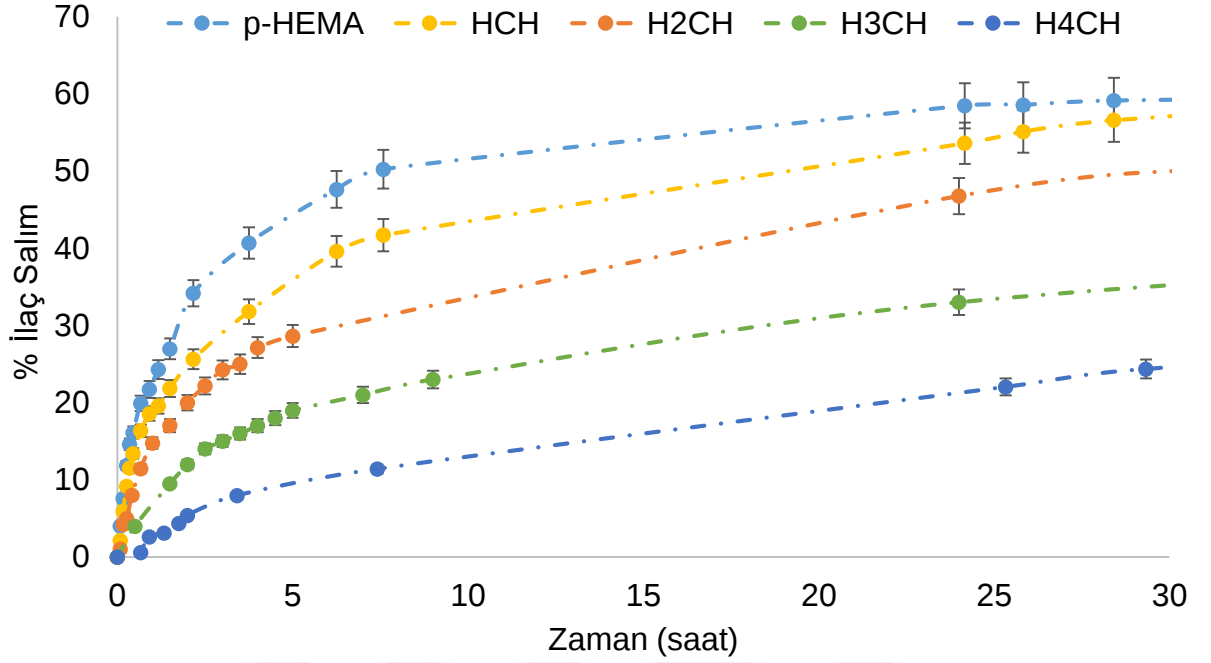
Şekil 4.19’da verilen grafikte, kontak lens materyali olarak kullanılacak olan ilaç yüklü p-HEMA hidrojelinin ilaç salım değerleri ilaç yüklü kitosan jellerle karşılaştırılması verilmiştir. Bu grafikte görüldüğü gibi kitosan jellerden ilaç salımı hidrojellerden salınan ilaç miktarına göre kısmen daha yavaş olmaktadır. İlk on saatte ki salınan ilaç miktarı göz önüne alınırsa, hidrojeller ilacın %50’sini salarken, kitosan jeller %43’ünü salmaktadır. Kitosan jellerin ilaç salım deneylerinde bariyer gibi davranarak salımı yavaşlattığı görülmektedir.



Şekil 4.19. İlaç yüklü p-HEMA ve kitosan jellerden ilaç salımının karşılaştırılması

Bu karşılaştırmadan yola çıkarak, kontak lens materyali olarak kullanılacak p-HEMA hidrojellerin kitosan tabakası ile modifiye edilmesinin ilaç salımını kısmen azaltacağı öngörülmüştür. Bu verinin kullanılabilirliğini tespit etmek için, hidrojellerin üzerine farklı miktarlarda (200 µl, 400 µl, 600 µl, 800 µl) kitosan çözeltisi damlatılmıştır.

Şekil 4.20’de verilen grafikte, hidrojel üzerine damlatılan kitosan miktarına bağlı olarak ilaç salım konsantrasyonu grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 4.20. Kitosan Tabakasının Kalınlığına bağlı olarak ilaç salım profilindeki değişim a) Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojel (p-HEMA) b) Hidrojel üzerine 200µl kitosan damlatıldıktan sonraki ilaç salım profili (HCH) c) Hidrojel üzerine 400µl kitosan damlatıldıktan sonraki ilaç salım profili (H2CH) d) Hidrojel üzerine 600µl kitosan damlatıldıktan sonraki ilaç salım profili (H3CH) e) Hidrojel üzerine 800µl kitosan damlatıldıktan sonraki ilaç salım profili

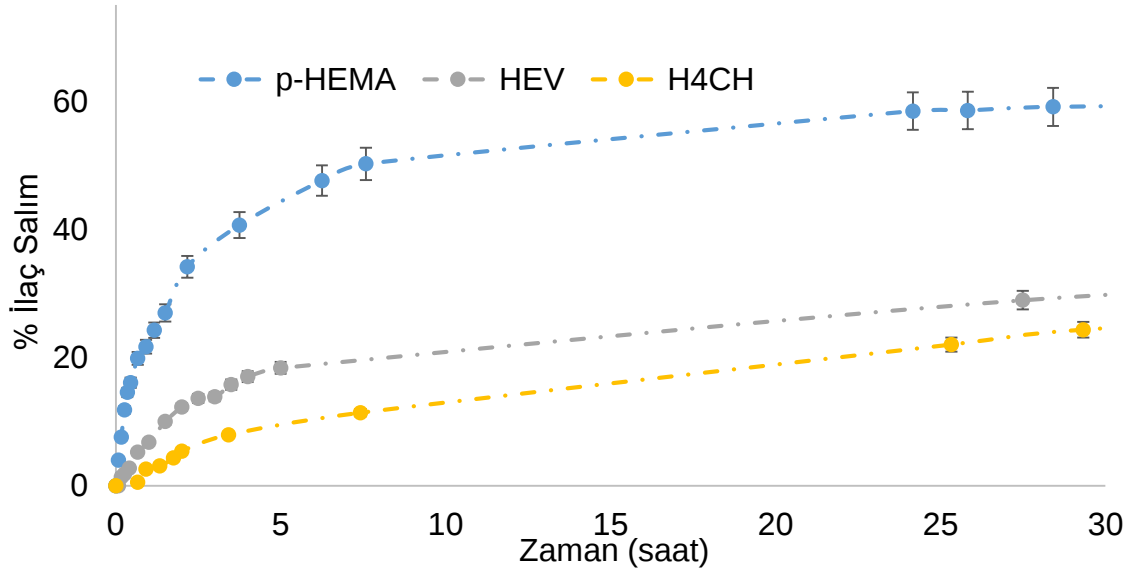
Enjekte edilen kitosan miktarının artmasıyla ilaç salım konsantrasyonu önemli ölçüde yavaşlamıştır. İlk 25 saat ele alındığında, sırasıyla yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojel (p-HEMA) ilacın %58’ini, üzerine 200µl kitosan damlatıldıktan sonra(HCH) ilacın %54’ünü, üzerine 400µl kitosan damlatıldıktan sonra(H2CH) ilacın %47’sini, üzerine 600µl kitosan damlatıldıktan sonra(H3CH) ilacın %24’ünü ve son olarak üzerine 800µl kitosan damlatıldıktan sonra (H4CH) ilacın %22’sini saldığı tespit edilmiştir.

Bunun sebebi kitosanın hidrojel üzerinde bariyer olarak görev yapmasıdır. Aynı zamanda kitosan ve ilaç etkileşimi de ilaç salım hızını etkilemektedir.

Biyobozunur malzeme olarak kullanılan kitosanın kalınlığının ilaç salım hızına büyük oranda etki ettiği Şekil 4.20’de bulunan grafikte de görülmektedir. Aynı zamanda kitosan miktarına bağlı olarak ilaç salımı daha kontrollü ve uzun süreli bir hale getirmiştir.

Aynı zamanda hidrojellerin kontak lens materyali olarak kullanımı açısından, önemli bir yeri olan fiziksel özelliklerinin de kabul edilebilir değer aralıklarında olması, hem salım profili hem biyomateryal olarak kullanımı açısından uygun olduğunu kanıtlamaktadır.

Kitosanın yanı sıra E-vitamininin de yapılan araştırmalarda ilaç salımını yavaşlatmak için kullanabilen biyobozunur malzemelerden olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkarak Şekil 4.21’de p-HEMA hidrojellerin E-vitamini içerisinde 24 saat bekletilmesinin ardından ve 800µl kitosan damlatılmasıyla elde edilen hidrojellerin ilaç salım profilleri incelenerek biyobozunur malzemelerin etkisi incelenmiştir. Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojellerin ilk beş saatin sonunda ilacın %48’ini saldığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra E-vitamini emdirilmiş hidrojellerin ilk beş saatin sonunda ilaç salımı %18’e ulaşmıştır. Hidrojellerin üzerine eklenen kitosan tabakası ile birlikte ise bu zaman aralığındaki salım miktarı %11 olarak hesaplanmıştır.



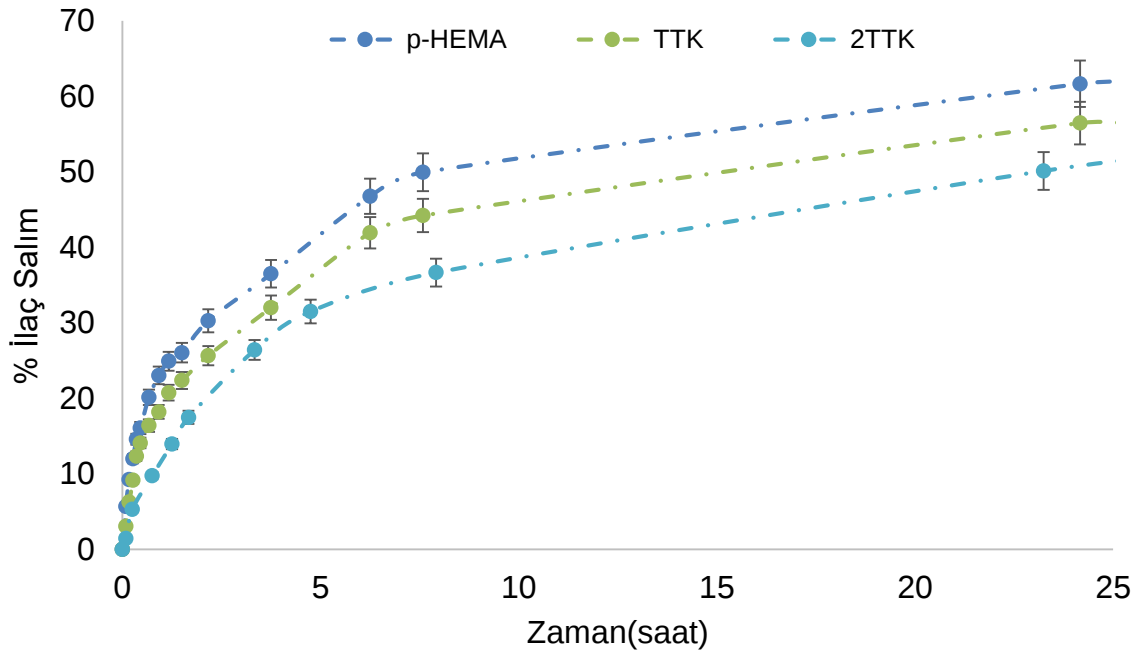
Şekil 4.21. Biyobozunur malzemelerin İlaç Salım Profiline Etkisi a) Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojel (p-HEMA) b) E-vitamini içerisinde bekletilen hidrojellerin ilaç salım profili (HEV) c) Hidrojellerin üzerine 800µl kitosan emdirildikten sonraki ilaç salım profili

E-vitamini emdirilmiş hidrojellerin salım profilin de ki düşüşün nedeni, E-vitamininin yüksek viskoziteye sahip olmasıdır. Böylece ilaç salımı yavaşlamaktadır. İlaç salım profilleri 24 saatin sonunda incelendiğinde iki biyobozunur malzemenin de uzun süreli bir salım eğrisi elde etmek için uygulanabilir olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarda göstermektedir ki, hidrojel içerisine emdirilen biyobozunur malzemeler ile ilaç salımını 3 katı kadar azaltıp, salım süresini uzatmak mümkündür. İlaç salım profili iki malzeme için de umut vaat edici olsa da, E-vitamini emdirilen hidrojellerin fiziksel özellikleri, kontak lens uygulamalarında kullanılması için uygun değildir.

4.4.2. Yüzeyleri Tabaka Tabaka Kaplama Yöntemi İle Modifiye Edilen Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları

Tabaka tabaka kaplama yöntemi kullanılarak yüzeyleri modifiye edilen hidrojellerin ilaç salım profilleri Şekil 4.22’de gösterilmiştir. İşlem görmemiş p-HEMA hidrojellerin ilaç salımı yaklaşık olarak iki saatin sonunda %30’a ulaşmaktadır. Daha sonra 8 saat içerisinde hidrojel içerisindeki ilacın yaklaşık olarak %50’ini saldıgı tespit edilmiştir.

Bu sonuçtan görüldüğü gibi başlangıçta hızlı bir şekilde salınarak kısa sürede ilacın yarısını hidrojel içerisinden uzaklaştırmaktadır. Bu sebeple etkili, uzun süreli ve kontrollü bir ilaç salım profili elde edilememektedir. Bu da ilaç tedavi için kullanıldığı takdirde belli dozlarda ve belli sürelerde ilacın bünyeye alınamamasına bunun aksine alınması gereken dozdan fazla ilacın vücuda alınmasına neden olacaktır.

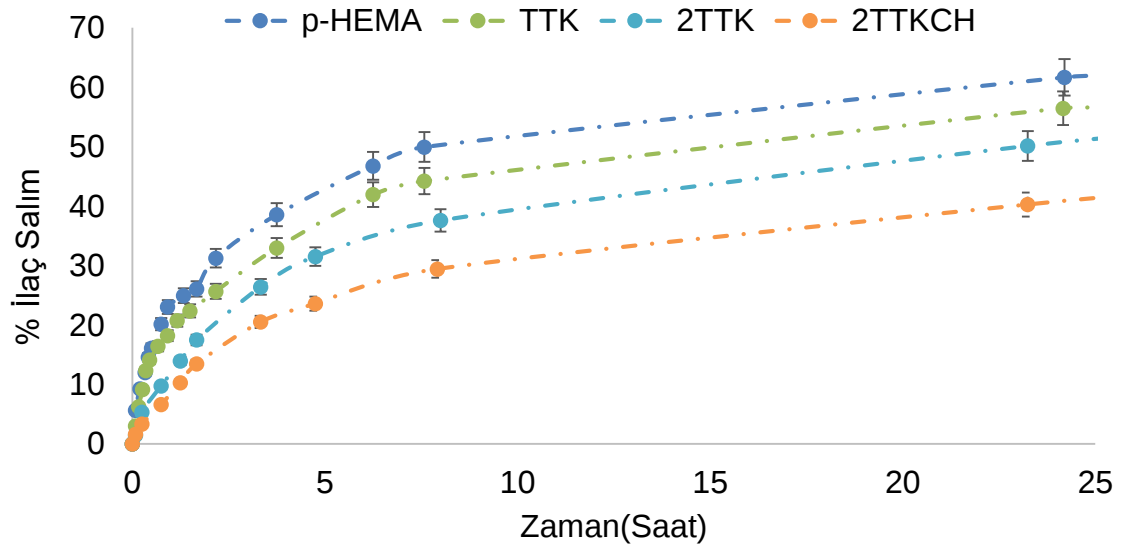


şekil 4.22. Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile yüzeyleri modifiye edilen hidrojellerin ilaç(DM) salım profilleri a) Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojel (p-HEMA) b) Hidrojellerin yüzeylerinin bir çift tabaka ile kaplandıktan sonra elde edilen ilaç salım profili c) Hidrojellerin yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra elde edilen ilaç salım profili

Hidrojellerin zerine bir çift tabakanın kaplanması ile elde edilen hidrojeller ilk sekiz saat içerisinde ilacın %49'unu salmıştır. Bu da tabakaların eklenmesinin ilaç salımına etki ettiğini göstermektedir. İkinci ift tabakanın eklenmesi ile birlikte sekiz saatin sonunda ilacın %36'sını salınmıştır. Çalışmanın yüzey modifikasyonu kısmı ileriki aşamalarda geliştirileceğinden ışık geçirgenliği özelliklerinin kontrol edilmesi gerekmektedir.

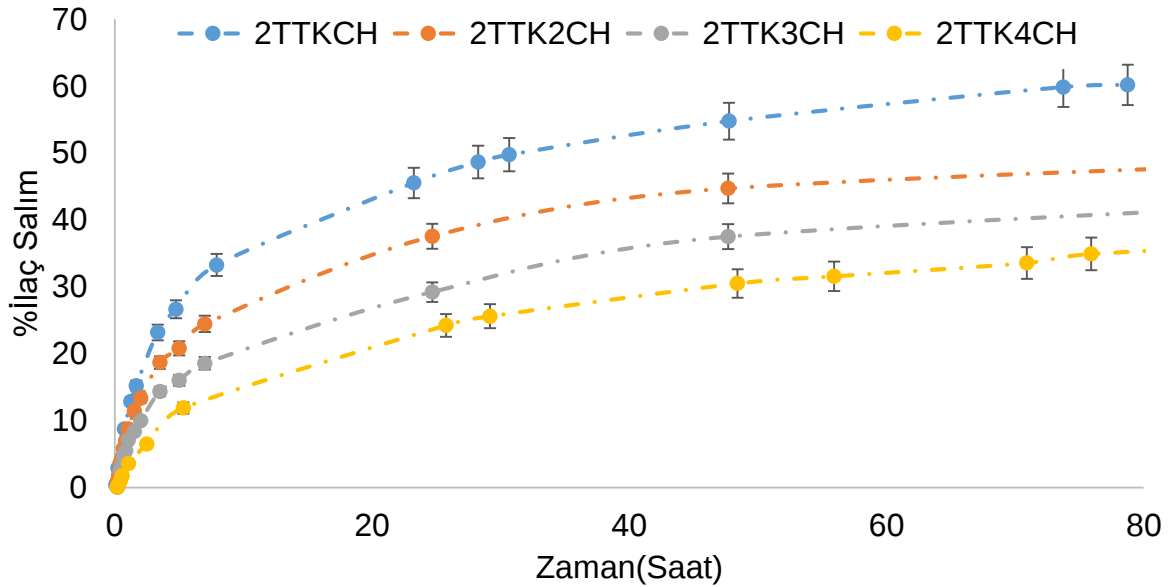
Bu sebeple, fiziksel özellikleri göz önüne alınarak kabul edilebilir değer aralığında kalabilmesi için, çalışmanın başlangıcı olarak iki çift tabakanın yeterli olduğu tespit edilmiştir.

Kontrollü ilaç salım çalışmaları, ilacın başlangıçta saldığı ilaç miktarı önemli bir husustur. Bunun sebebi, ilaç salımı aniden gerçekleşerek yüklü miktarda ilacı vücuda salabilir. Yapılan çalışmalarda, bu durumun önüne geçilebilmek için, tabakalar arasındaki elektrostatik kuvvet ve biyobozunur maddelerin salım üzerindeki etkisi göz önüne alınarak bir sistem tasarlanmıştır. Şekil 4.23’de ki tasarlanan sistemde hidrojeller tabaka tabaka kaplama yöntemi kullanılarak iki çift tabaka(2TTK) ile modifiye edildikten sonra üzerlerine ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi incelenmiştir.



Şekil 4.23. Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile yüzeyleri modifiye edilen hidrojellerin ve iki çift tabaka ile modifiye ettikten sonra üzerine ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç (DM) salım profilleri a) Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojel (p-HEMA) b) Hidrojellerin yüzeylerinin bir çift tabaka ile kaplandıktan sonra elde edilen ilaç salım profili c) Hidrojellerin yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra elde edilen ilaç salım profili d) Yüzeyleri iki çift tabaka ile modifiye edildikten sonra üzerine ilaç içermeyen kitosan tabakası eklenen hidrojellerin ilaç salım profilleri

Yeni tasarlanan sistem sayesinde ilk iki saatte başlangıçta aniden salınan ilaç miktarı (p-HEMA ve 2TTKCH) yaklaşık 3 katı kadar azalma göstermiştir. Birinci günün sonuna gelindiğinde (24 saat), yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojeller ilacın yarısından fazlasını salarken yeni tasarlanan sistemde (2TTKCH) ilacın yaklaşık %40'ı salınmaktadır. Bu sonuçlar fiziksel özellikler de göz önüne alınarak çalışmaların geliştirilebileceği hakkında yol gösterici olmuştur. Başlangıçtaki kitosan miktarına bağlı ilaç salım deneyleri dikkate alınarak, iki çift tabaka(2TTK) üzerine ilaç içermeyen farklı miktarlarda ki kitosan tabakalarının eklenmesinin ilaç salımına etkisi Şekil 4.24'de incelenmiştir.

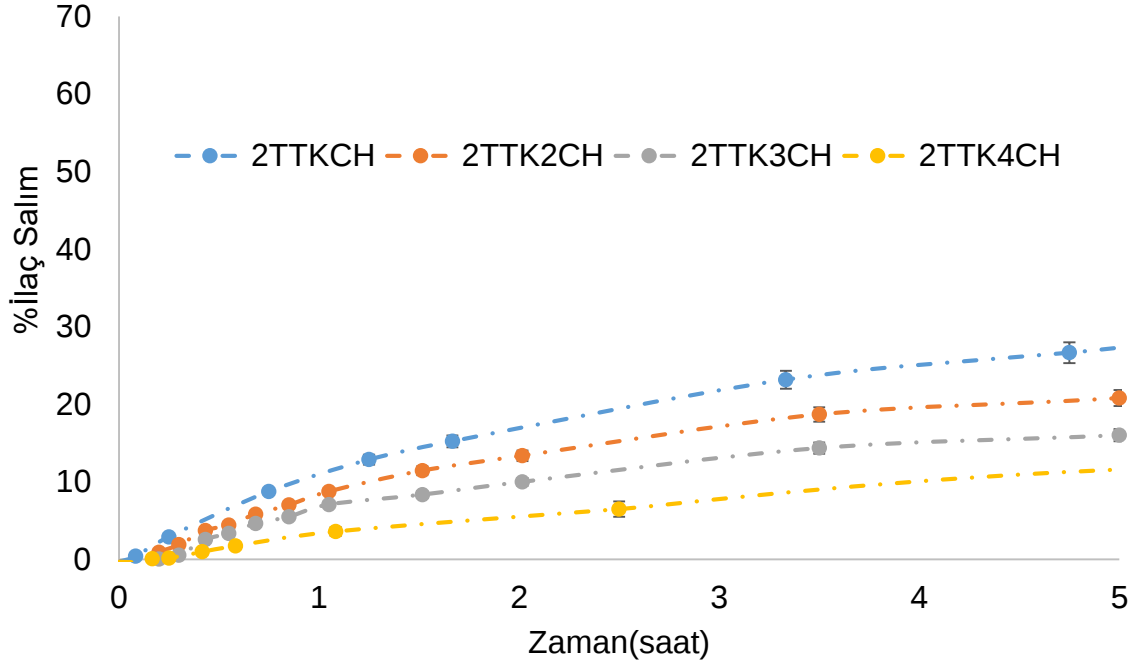


Şekil 4.24. İki çift tabaka kaplanan hidrojellerin üzerine ilaç içermeyen kitosan tabakasının kalınlığının ilaç (DM) salım profilleri a) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 200µl ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTKCH) c) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 400µl ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTK2CH) d) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 600µl ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTK3CH) e) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 800µl ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTK4CH)

Şekil 4.24’de verilen grafik incelendiğinde, kitosan miktarındaki artışa bağlı olarak başlangıçta salınan ilaç miktarı büyük oranda düşmüştür. İlk ilaç içermeyen kitosan tabakasının kaplanması ile 80 saatte ilacın %60’ı salınmaktadır. İlaç içermeyen kitosan miktarının 4 kat arttırılması ile ilaç salım oranı %35’e düşmektedir.

Aynı zamanda uzun süreli ilaç salımı incelendiğinde ilaç salımının daha kontrollü bir artışla ilerleyerek uzun süreli bir profil oluşturduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi, İlaç salım miktarı yarı yarıya düşmekte olup salım süresi 150 saate kadar uzamaktadır. Tabaka miktarının artmasıyla salınan ilaç miktarının azalarak salım hızının yavaşladığı tespit edilmiştir.

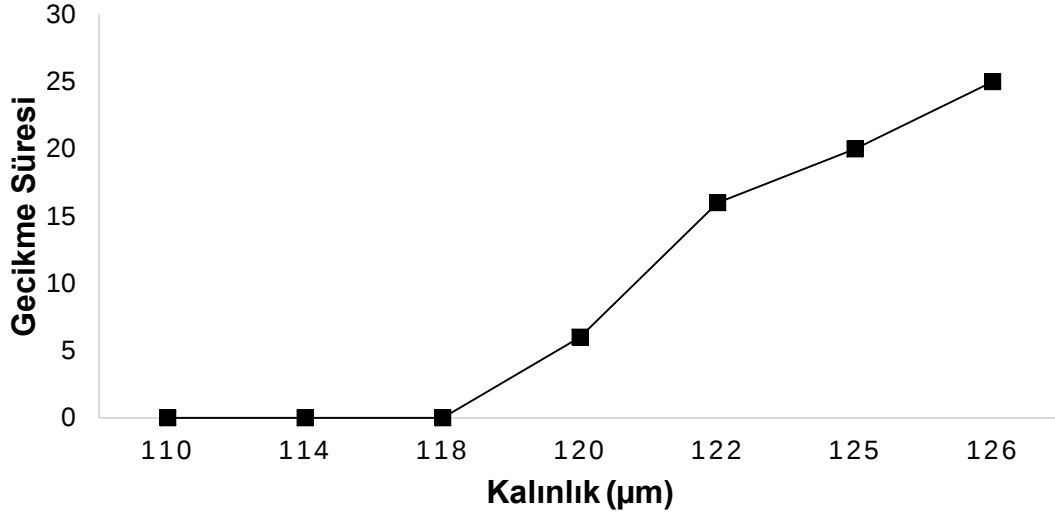
İlaç içermeyen kitosan miktarının artması ile ilaç salımının başlangıcında ‘gecikme süresi’ meydana gelmiştir. Şekil 4.25’de İki çift tabaka(2TTK) kaplanan hidrojellerin üzerine farklı kalınlıktaki ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin kısa zamanda (ilk beş saat için) gecikme sürelerine etkisi gösterilmiştir.



Şekil 4.25. İki çift tabaka kaplanan hidrojellerin üzerine ilaç içermeyen kitosan tabakasının kalınlığının eklenmesinin gecikme sürelerine etkisi a) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 2,1 μm ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTKCH) b) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 4,2 μm ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTK2CH) c) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 6,4 μm ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTK3CH) d) Yüzeyleri iki çift tabaka ile kaplandıktan sonra 7,4 μm ilaç içermeyen kitosan tabakasının eklenmesinin ilaç salım profiline etkisi (TTK4CH)

Şekil 4.24 ve 4.25’de bulunan sonuçlarda görüldüğü gibi oluşturduğumuz katmanlar sayesinde istediğimiz süre zarfında ilacı salma özelliği kazandırılmıştır. Elde ettiğimiz gecikme süreleri sayesinde ilaç salımında problem haline gelen ilk başta salınan fazla ilacın zararları da en aza indirilmiş hatta yok edilmiş olmaktadır. Tasarlanan ilaç salım sistemi ile literatürde ilk defa kontak lens uygulamalarında ‘gecikme süreleri’ görülmüştür. İki çift tabaka üzerine eklenmiş 2,1 μm kalınlığındaki ilaçsız kitosan tabakası ile 6 dakikalık bir gecikme süresi elde edilmiştir.

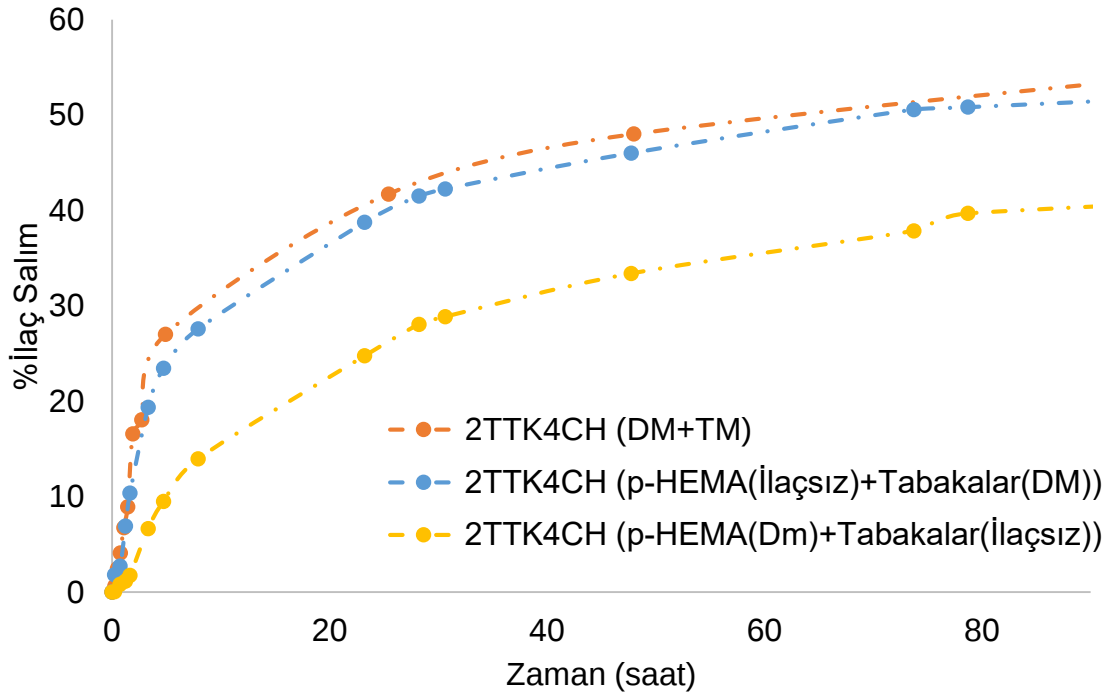
İlaçsız kitosan kalınlığı 7,4 μm kalınlığına ulaştığında gecikme süresi 25 dakikaya çıkmıştır. Böylece ilaçsız kitosan tabakaları ile bariyer oluşturarak ilaç salımının neredeyse durdurulduğu görülmüştür.



Şekil 4.26. Yüzeyi modifiye edilmiş hidrojel­lerin kalınlığına(± 2) karşılık gecikme süresindeki değişiminin karşılaştırılması

Şekil 4.26’da görüldüğü gibi 109,7 μm olan p-HEMA hidrojel­lerin yüzeylerinin ilaçlı kitosan ve hiyaluronik asit ile kaplanması ile kalınlık 113,9’a çıkmaktadır. Bu hidrojelin üzerine tekrar aynı kaplamanın ilave edilmesi ile 2TTK hidrojeli 118,1 μm kalınlığına ulaşmıştır. Sonrasında ilave edilen ilaçsız kitosan tabakaları ile gecikme süreleri görülmeye başlanmıştır. Gecikme süresinin ilaçsız kitosan tabakasının kalınlığının artması ile artarak 25 dakika olduğu gözlemlenmiştir.

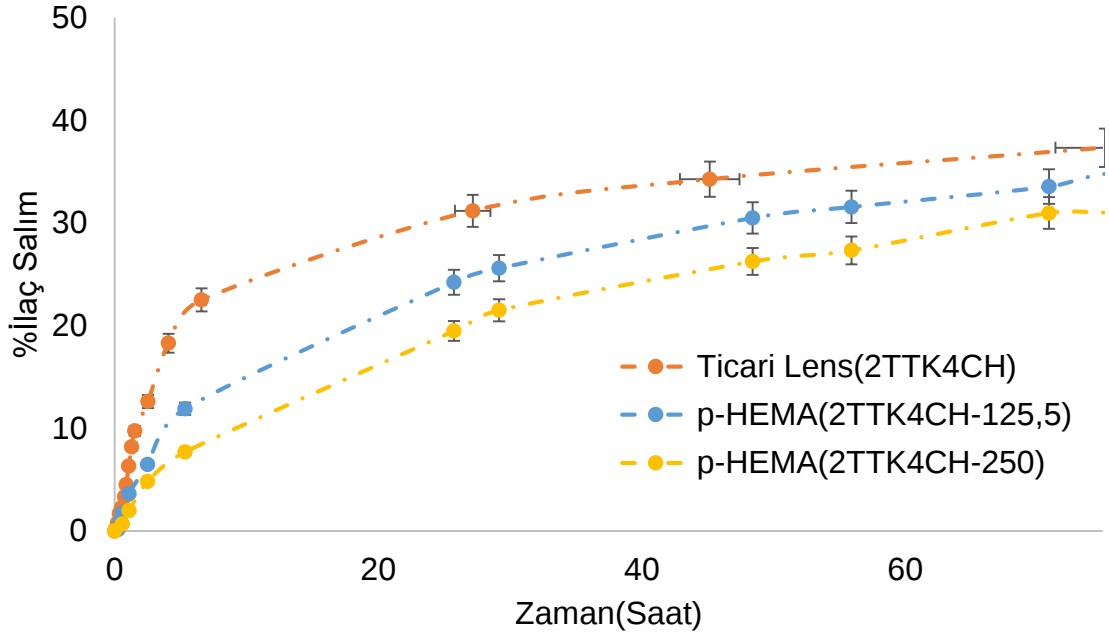
Bunun yanı sıra, modifiye edilmiş kontak lens sistemimizde bulunan tabakalardaki ilacın yeri veya ilaçsız tabakaların yerlerinin değiştirilmesiyle birbirinden farklı ve hastaya en uygun olan taşıyıcı sistem elde edilebilir. Aynı zamanda farklı özellikte bulunan birden fazla ilacı farklı tabakalara ekleme özelliği ile daha önce literatürde bulunmayan bir ilaç taşıyıcı sisteme dönüştürülmüştür. Şekil 4.27’de Modifiye edilmiş kontak lens sistemimizin farklı tabakalarındaki ilacın yerlerinin değiştirilmesi ile istenilen doz ve süre­lere uygun olarak modifiye edilebileceği gösterilmiştir.



Şekil 4.27. Modifiye edilmiş kontak lens sistemimizin farklı tabakalarındaki ilacın yerlerinin değiştirilmesi ve bu sistemin hastanın rejimine uygun olarak modifiye edilebileceğinin gösterimi

Bu deneyler sonucunda istenilen miktarda ilacı istenilen zamanlarda hastanın alabileceği şekilde ayarlamanın mümkün olduğu açıkça görülmektedir. Meydana gelen 'gecikme süresi' sayesinde ilacın yan etkilerini azaltmanın yanı sıra vücutta birikmesini de engellemek mümkündür. Ayrıca hastanın ilaç rejimini de uygun olarak ilaç salımının gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır.

Ticari kontak lenslerde de uygulanabilirliğini göstermek için tasarladığımız jel sistemini ticari kontak lense uyguladık. Şekil 4.28'de bulunan grafikte ilk yetmiş beş saat için yüzeyi modifiye edilmiş satın alınan ticari kontak lens ile laboratuvarımızda sentezlenen farklı kalınlıktaki (125 μm ve 250 μm) TTK4CH hidrojellerinin karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 4.28. Ticari Kontak Lensler ile Tasarladığımız Jel Sisteminin Karşılaştırılması a) Yüzeyi modifiye edilmiş Ticari Kontak Lens (2TTK4CH) b) Kalınlığı 125,5 µm olan yüzeyi modifiye edilmiş hidrojel (2TTK4CH) c) Kalınlığı 250 µm olan yüzeyi modifiye edilmiş hidrojel (2TTK4CH)

Bu grafikten de görüleceği üzere, ilaç taşıyıcı jel sistemimizi ticari lenslere entegre ettiğimizde, kendi sistemimizde olduğu gibi ilaç salımı daha uzun süreli hale gelmiştir. Yetmiş saatin sonunda ticari kontak lenslerden ilaç salımı %36'a ulaşmıştır. Laboratuvarımızda sentezlediğimiz farklı kalınlıklardaki hidrojellerde ise yetmiş saatin sonunda 125,5 µm kalınlığındaki 2TTK4CH hidrojel %34, 250 µm kalınlığa sahip 2TTK4CH hidrojel %30 ilaç salmıştır. Kalınlığın artması ile ilaç salımı 1,2 oranında yavaşlamıştır. Bu değerlerin düşük olması bize ilaç salımının difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

Ortalama çözünme süresi (MDT), ilacın çözüldüğü ortalama süreyi açıklamak için kullanılan bir terimdir. Böylece hidrojellerin ilaç tutma kapasiteleri tanımlanmış olur. Hesaplamalara ek olarak çizelge 4.5'de MDT değerleri verilmiştir. MDT değerlerinin yüksek olması, ilaç tutma kapasitelerinin de yüksek olmasını sağlamaktadır.

Çizelge 4.5’de gösterildiği gibi, iki çift tabaka ile modifiye edilmiş hidrojellerin üzerine eklenen ilaç içermeyen kitosan miktarının artması ile İlaç salım süresi 1 günden 6 güne uzamaktadır. MDT değeri en yüksek olan hidrojel ‘2TTK4CH’ kodlu ilaç yüklü hidrojel olup ilaç salım süresi altı günden fazla sürmektedir.

Çizelge 4.5. Modifiye edilmiş hidrojellerin ortalama ilaç salım süreleri

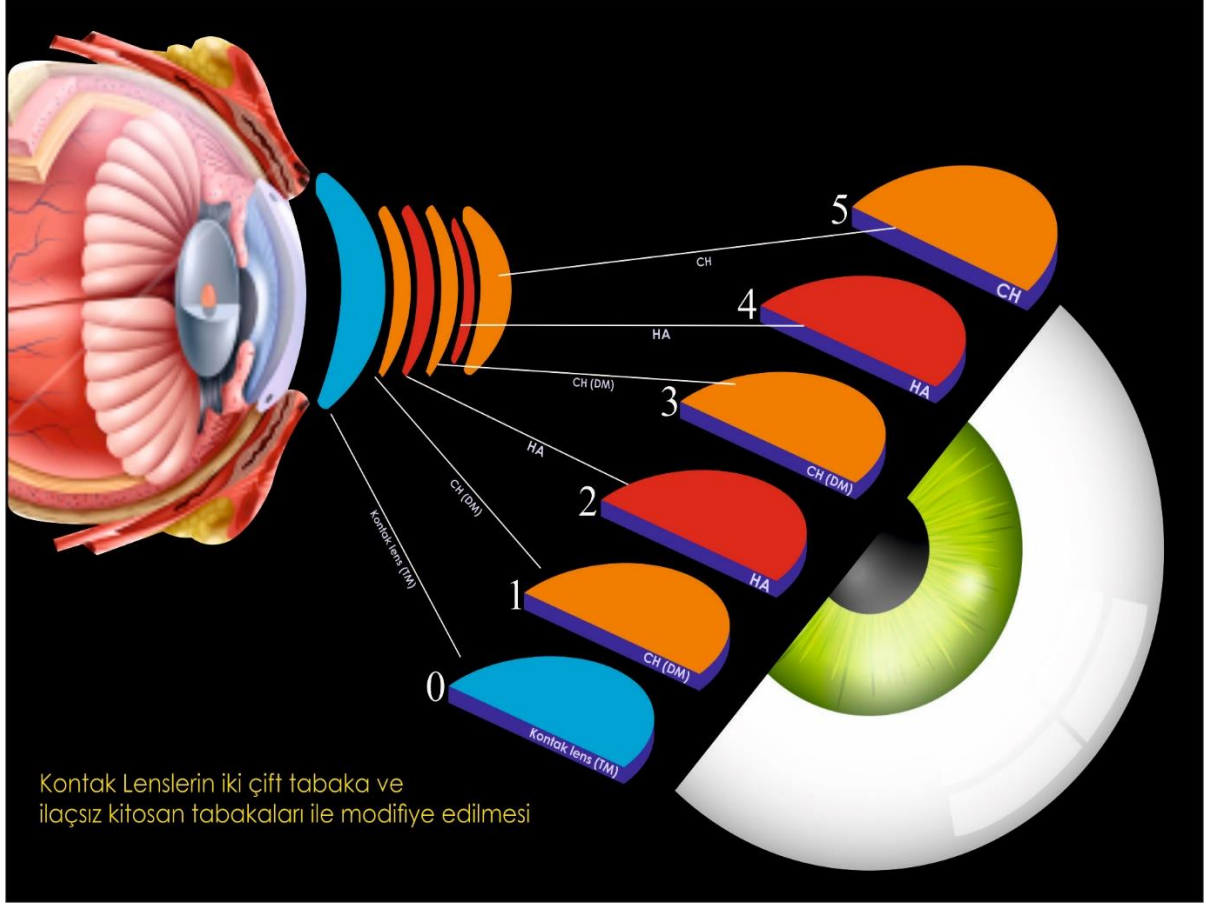
	n	k	MDT (Saat)	Gün
Hema	0.39	0.24	11.59	-
TTK	0.42	0.19	15.79	0.7
2TTK	0.43	0.14	26.90	1.12
2TTKCH	0.46	0.11	41.52	1.7
2TTK2CH	0.46	0.09	54.05	2.25
2TTK3CH	0.47	0.07	87.90	3.66
2TTK4CH	0.49	0.05	148.47	6.19

Bu sonuçlarda bize, herhangi bir ticari kontak lensi hastanın rejimine uygun olarak farklı ilaçlarla ve tabakalarla tasarlayabileceğimizi göstermektedir.

4.4.3. İki farklı İlaç İçeren Hidrojellerin İlaç Salım Çalışmaları

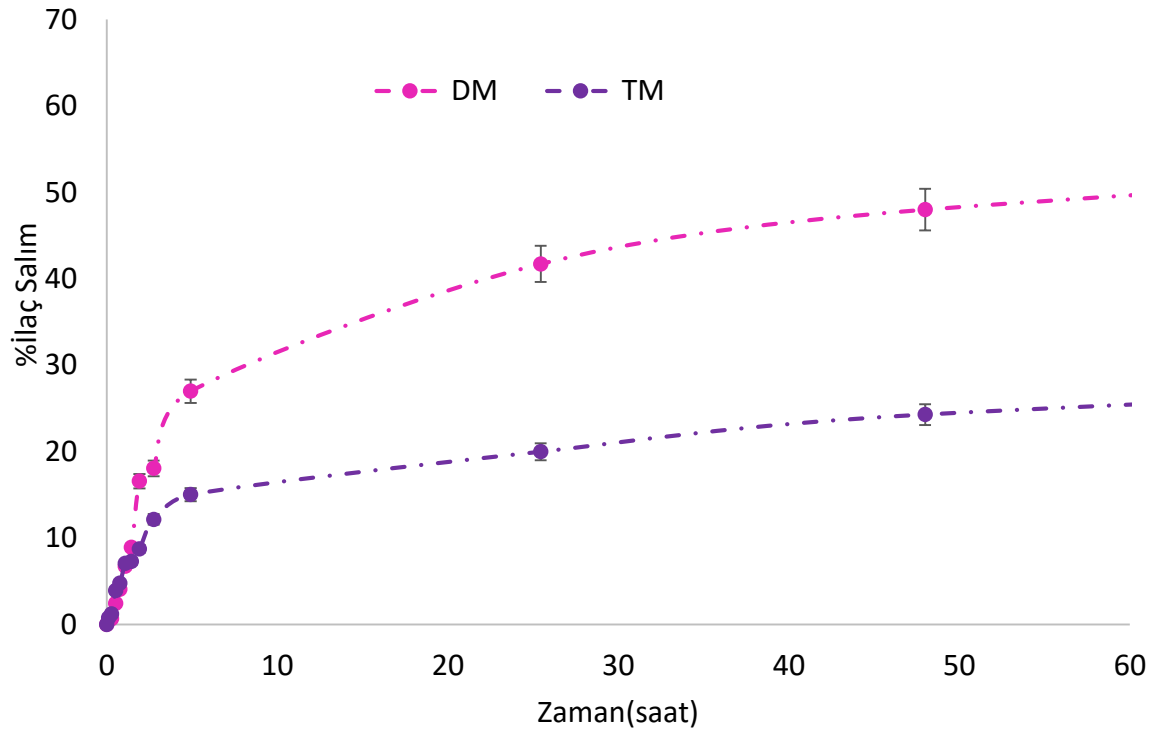
Bu çalışmayı daha ileri aşamaya taşıyarak, Şekil 4.29’da görüldüğü biçimde tasarlanarak, ilaç taşıyıcı sistemimize (2TTK4CH), p-HEMA jelin içine Timolol ilacı, üzerine kaplanan tabakalardaki kitosan jelin içerisine ise Deksametazon ilacı olacak şekilde iki ilaç yüklenmiştir. Bu ilaçların kullanılmasının nedeni deksametazon ilaç etken maddesi, iltihap önleyici olarak konjonktivit tedavisinde kullanılmaktadır.

Bunun yanında Timolol etken maddesi ise, glokom tedavisinde kullanılarak göz içerisindeki basıncın dengelenmesini sağlar. Bu iki hastalığın bir arada tedavi edilmesi aynı zamanda üveit hastalığının da tedavi edilmesini sağlayacaktır.



Şekil 4.29. Kontakt Lenslerin iki çift tabaka ve ilaçsız kitosan tabakaları ile modifiye edilmesinin şematik gösterimi

Şekil 4.30'da tek bir hidrojel içerisinde ilk 60 saat süresince salınan Dekametazon ve Timolol ilaçlarının aynı anda ilaç salım profilleri gösterilmektedir. Aynı anda salınan iki ilacın uzun süreli salım profili incelendiğinde 140 saat boyunca ilaç salımının devam ettiği görülmüştür.

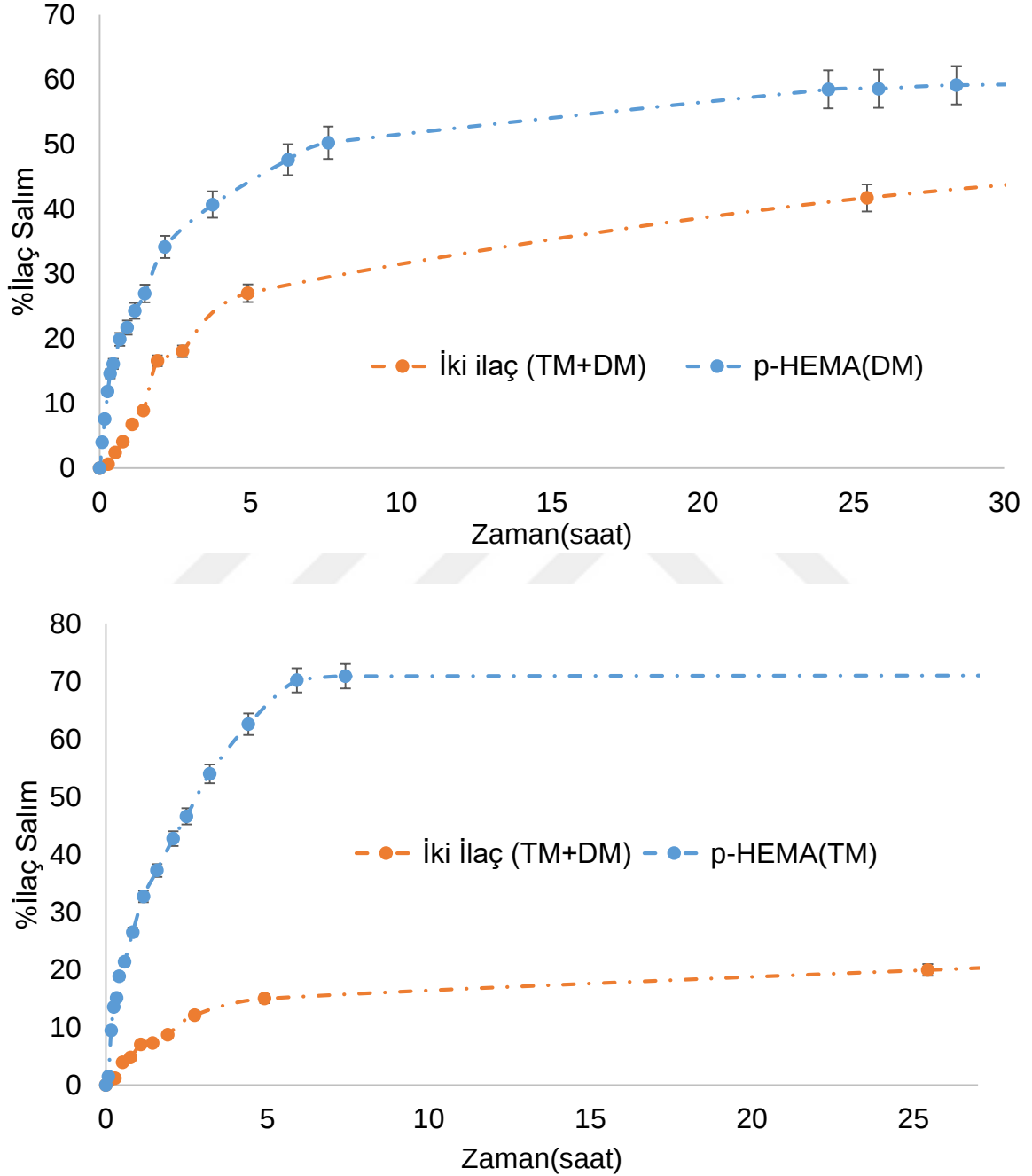


Şekil 4.30. İki ilaç içeren tek bir ilaç taşıyıcı sistemden Timolol ve Deksametazon ilaçlarının salım profilleri a) İki ilaç içeren ilaç taşıyıcı sistemden Deksametazon salım profili b) İki ilaç içeren tek bir ilaç taşıyıcı sistemden Timolol salım profili

Şekil 4.30'da bulunan iki grafikte, yüzeyleri modifiye edilmemiş p-HEMA hidrojeller ile yüzeyleri iki çift tabaka ve ilaçsız kitosan ile modifiye edilmiş (2TTK4CH) iki ilaç içeren hidrojellerin karşılaştırılması verilmektedir.

Şekil 4.31'de bulunan iki grafikte, ilaç yüklü, yüzeyleri modifiye edilmemiş p-HEMA hidrojeller ile yüzeyleri iki çift tabaka ve ilaçsız kitosan ile modifiye edilmiş (2TTK4CH) iki ilaç (DM+TM) içeren hidrojellerin karşılaştırılması verilmektedir. Bu grafiklerden ilkinde yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojellerden deksametazon salımı ile iki ilaç yüklü taşıyıcı sistemden salınan Deksametazon miktarları karşılaştırılmıştır. Birinci günün sonuna gelindiğinde modifiye edilmemiş p-HEMA jelin Deksametazon'un yaklaşık %60'ını saldıgı görülmüştür. İki ilaç içeren modifiye edilmiş taşıyıcı sistemde ise, deksametazonun %40'ı salınmıştır.

Şekil 4.31’de bulunan ikinci grafik incelendiğinde, modifiye edilmemiş p-HEMA jel Timolol’un yaklaşık %71’ini salarken, İki ilaç içeren modifiye edilmiş taşıyıcı sistemden Timolol ilacının %20’si salınmıştır. Bu değer üç katından fazla miktarda sistemde salımın yavaşlatıldığını göstermektedir.



Şekil 4.31. İki ilaç içeren ilaç taşıyıcı sistemden Timolol ve Deksametazon Salım Profili ile yüzeyleri modifiye edilmemiş hidrojellerin salım profilinin karşılaştırılması a)Deksametazon salım profili b)Timolol salım profili

Grafiklerden de açıkça görülebileceği gibi, ilaç taşıyıcı sistem olarak iki ilaç içeren hidrojelilerin kullanılması ile hem aynı anda iki farklı göz hastalığını tedavi etmenin mümkün olduğunu hem de 150 saat boyunca ilaç salımı yapan bir taşıyıcı sistem elde edildiği görülmektedir.

4.4.4 Difüzyon Katsayısı

Çapraz bağlı polimerik yapıların difüzyon türünün tespit edilmesinde kullanılan en temel yasa Fick yasasıdır. Fick yasası ışığında geliştirilen eşitlikler dikkate alınarak hesaplanan difüzyon katsayısı ve eğime karşılık gelen 'n' değeri tezin deneysel kısmında verilen eşitliklerle hesaplanmıştır.

Bu değerler $n < 0,5$ aralığında yer almaktadır. 'n' değerinin bu aralıkta çıkması ile hidrojelilerin difüzyon türünün Fickian difüzyon sınıfına girdiği şeklinde yorumlayabiliriz. Difüzyonun Fickian kontrollü olması durumunda çözücünün difüzyon hızı küçük olmaktadır. Böylece polimer zincirleri yüksek hareket kabiliyetine sahip olacak olup, çözücünün penetre olmasına kolaylıkla izin verecektir.

Biyobozunur malzemelerin etkisinin incelenmesi için, yüzeyleri modifiye edilmemiş p-HEMA hidrojellerle, yirmi dört saat boyunca E-vitamini içerisinde beklemiş olan p-HEMA (HEV) hidrojellerinin ve üzerlerine ilaç içermeyen 7,4 μm kalınlığındaki kitosan tabakasına sahip H4CH jellerinin 'n' değerleri ve difüzyon katsayıları hesaplanarak Çizelge 4.6'da verilmiştir. Difüzyon katsayılarından önce difüzyon üstelinin değerinin bilinmesi gerekmektedir. Bunun sebebi "n" değerinin, difüzyon türünün belirlenebilmesi amacıyla kullanılan önemli bir parametre olmasıdır. p-HEMA, HEV ve H4CH için hesaplanan eğim değerleri sırasıyla 0.49, 0.4 ve 0.45 olarak grafiğin eğiminden tespit edilmiştir.

Hesaplanan difüzyon katsayıları değerleri Çizelge 4.6'da görüldüğü üzere, p-HEMA, HEV ve H4CH hidrojellerin difüzyon katsayısı sırası ile $5,20 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$, $3,9 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ ve $2,41 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.6. Biyobozunur maddelerin hidrojellere eklenmesinin difüzyon katsayılarına etkisi

Hidrojel Türü	Eğim (n)	Difüzyon katsayısı (m ² /s)
p-HEMA (DM)	0,49	5,20x10 ⁻¹³
HEV	0,4	3,9x10 ⁻¹³
H4CH	0,45	2,41x10 ⁻¹³

Modifiye edilmemiş p-HEMA hidrojelinin ilaç (DM) salımındaki difüzyon katsayılarını karşılaştırdığımızda, HEV hidrojeller ile ilaç salımında ki difüzyon katsayısı 1,33 oranında, H4CH hidrojelleri ile ilaç salımında ki difüzyon katsayısı 2,16 oranında azalma göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında yüzeyleri biyobozunur malzemeler ile modifiye edilen hidrojellerin ilaç salım profilleri karşılaştırıldığında, ilaç salımının yavaşlatıldığı görülmektedir.

Çizelge 4.7’de tabaka tabaka kaplama yöntemi ile bir çift tabaka ve iki çift tabaka ile modifiye edilen hidrojellerin n değerleri ve difüzyon katsayıları verilmektedir. n değerleri TTK için 0,27, 2TTK için 0,41 olarak elde edilen grafiğin eğiminden elde edilmiştir. Bu değerler 0,5 değerinden küçük olduğu için bir çift ve iki çift tabaka ile kaplanan hidrojellerin ilaç salımlarının Fickian difüzyon kontrollü olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.7. Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile modifiye edilen hidrojellerin difüzyon katsayıları

Tabaka sayısı	Eğim	Difüzyon katsayısı (m ² /s)
TTK	0,27	3,56 x10 ⁻¹³
2TTK	0,41	2,38 x10 ⁻¹³

Difüzyon katsayıları TTK hidrojel­leri için $3,56 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ çıkarken 2TTK için $2,38 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlardan da açıkça görüldüğü gibi yüzeyleri modifiye edilen hidrojellerin kitosan ve hiyaluronik asit tabakaları sayesinde bariyer oluşturmasıyla ilacın hidrojelden dışarı geçiş hızının düştüğü tespit edilmiştir. Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojeller ile iki çift tabaka ile kaplanan hidrojellerin difüzyon katsayıları oranlandığında, 2,20 kat yavaşlatıldığı hesaplanmıştır.

İlaç taşıyıcı sistemimizin son aşamasında iki çift tabaka üzerine eklenen ilaç içermeyen kitosan tabakalarının kalınlığının etkisi Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Kitosan kalınlığı arttıkça difüzyon katsayısı $2,36 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ değerinden $1,41 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ değerine azalmıştır. Elde ettiğimiz ilaç taşıyıcı sistemimiz yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojeller ile karşılaştırıldığında, %40 oranında ilaç salımında yavaşlama olduğu tespit edilmiştir. Çizelge 4.8’de verilen difüzyon katsayılarının azalıyor olması bize ilacın ilaçsız kitosan tabakaları sayesinde yavaş bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında yüzeyi modifiye edilmiş hidrojellerin son katmanına boş kitosan tabakaları eklenmesiyle ilaç difüzyonun kontrol altına alınır hale geldiği kanıtlanmıştır.

Çizelge 4.8. İlaçsız kitosan tabakalarının kalınlığının difüzyon katsayılarına etkisi

Tabaka sayısı	Eğim	Difüzyon katsayısı (m^2/s)
2TTKCH	0,39	$2,36 \times 10^{-13}$
2TTK2CH	0,41	$2,29 \times 10^{-13}$
2TTK3CH	0,47	$2,03 \times 10^{-13}$
2TTK4CH	0,46	$1,41 \times 10^{-13}$

İlaç taşıyıcı sistemimizi tasarladıktan sonra, çalışmanın son basamağı olan taşıyıcı sistem içerisinde iki ilacın aynı anda salımının gerçekleştiği hidrojel için n değerleri ve difüzyon katsayıları hesaplanmıştır.

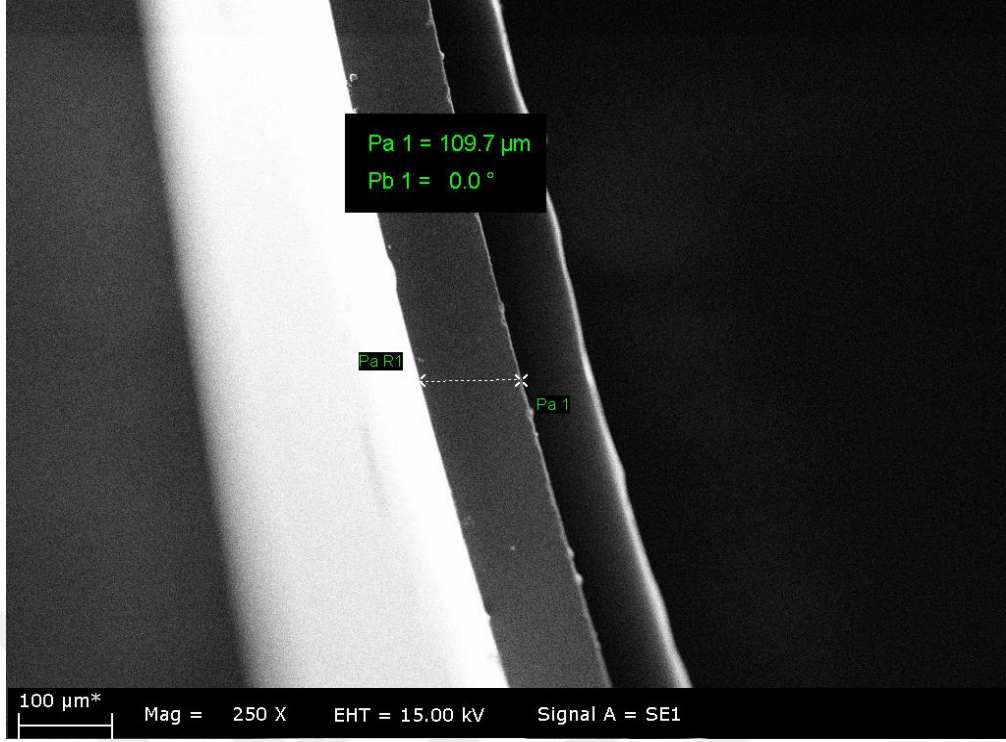
Çizelge 4.9’da gösterildiği üzere, Deksametazon ve Timolol için ayrı ayrı grafikten okunan n değerleri sırasıyla, 0,47 ve 0,41’dir. Bu sonuçlar, ilaç taşıyıcı sistemimizin difüzyon kontrollü olarak ilaç salımı gerçekleştirdiğini göstermektedir. Difüzyon katsayıları deksametazon için $2,2 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$, Timolol için $1,02 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ olarak hesaplanmıştır. Timolol hidrojel içerisinde bulunduğu için difüzyon katsayısı kitosan içinde bulunan Deksametazon’a göre daha az çıkmıştır. Bu sonuçlardan da tespit edilebileceği gibi, hem ilaç salımı yavaşlatılmış hem de aynı jel içerisinde iki farklı ilacın salımı gerçekleştirilmiş olmaktadır.

Çizelge 4.9. İki ilaç içeren hidrojellerin difüzyon katsayıları

İlaç Türü	Eğim	Difüzyon katsayısı(m^2/s)
Deksametazon	0,47	$2,2 \times 10^{-13}$
Timolol	0,41	$1,02 \times 10^{-13}$

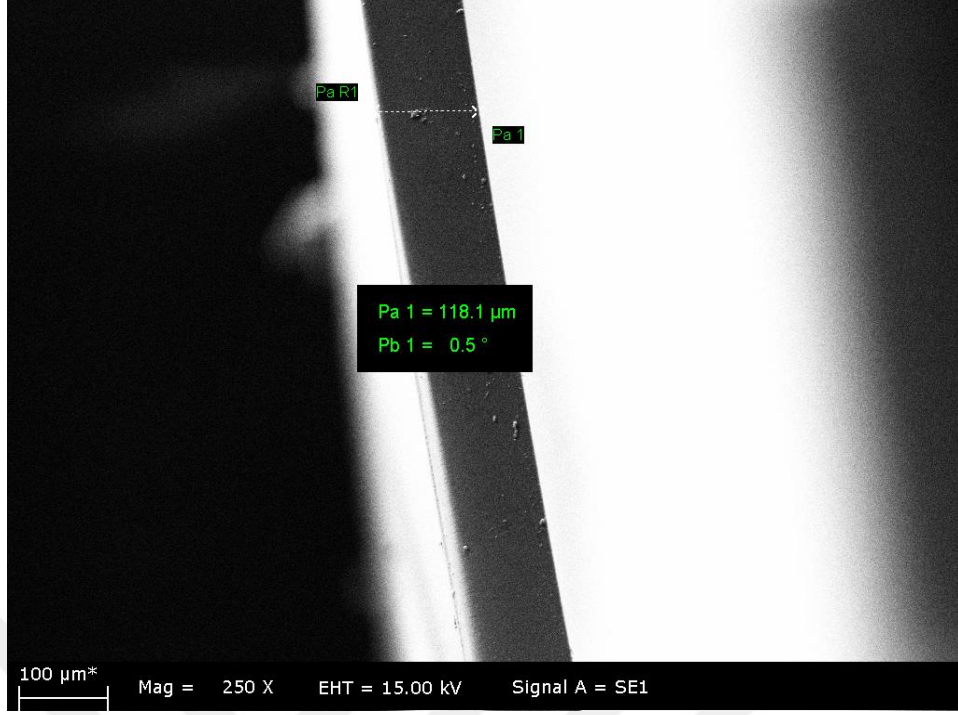
4.5. SEM görüntüleri

Polimerizasyon sonucunda elde edilen hidrojellerin modifiye edilmeden önce ve yüzeyleri kaplandıktan sonraki hallerinin SEM görüntüleri alınmıştır. Yüzeyi modifiye edilmemiş olan hidrojellerin topografik SEM görüntüleri Şekil 4.32’de görülmektedir.



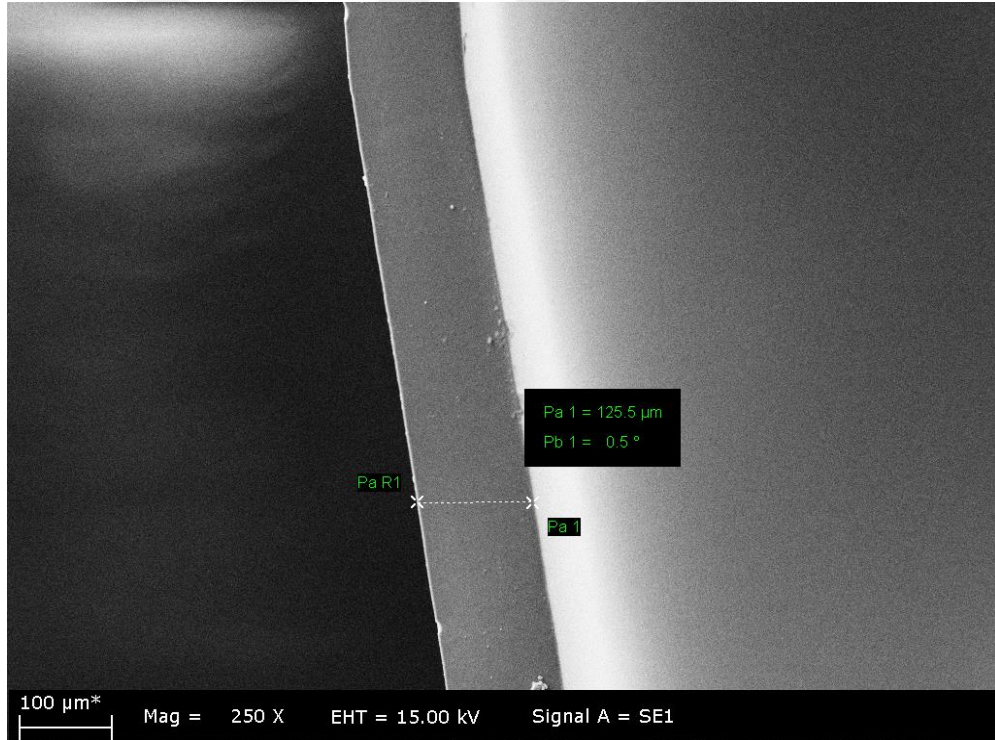
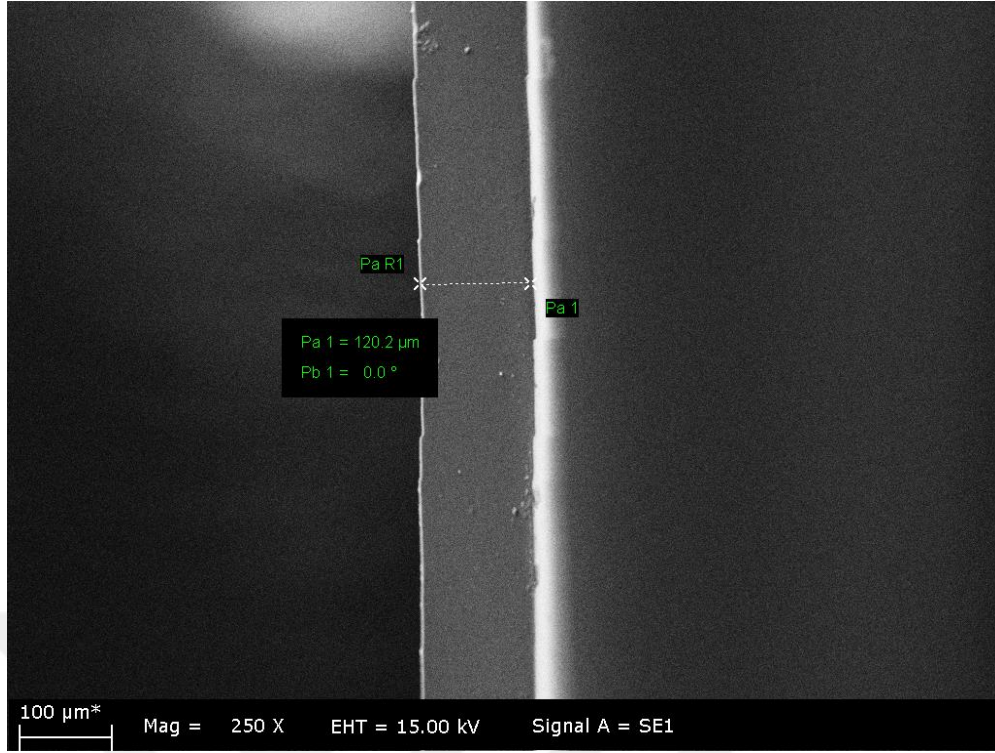
Şekil 4.32. Yüzeyi modifiye edilmemiş Hidrojelin SEM görüntüsü

Elde edilen hidrojellerin SEM görüntülerinden de tespit edilebileceği gibi yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojellerin kalınlığı $109,7(\pm 2)$ μm olarak ölçülmüştür. Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile iki çift tabaka kaplanan hidrojellerin (2TTK) Şekil 4.33’de bulunan resminde görüldüğü gibi kalınlığı eklenen tabakalar ile $118,1(\pm 2)$ μm ’ye çıkmıştır. Hidrojellerin kalınlıkları hem gözün konforu hem de ışık geçirgenliği yüzdesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu kalınlık değeri kontak lens materyali olarak kullanımı açısından kabul edilebilir değer aralığındadır.



Şekil 4.33. Yüzeyleri iki çift tabaka ile modifiye edilmiş hidrojellerin-2TTK- SEM görüntüsü

Tabaka tabaka kaplama yöntemi ile hazırlanan hidrojellerin yüzeyleri ilaçsız ilk kitosan tabakasının kaplanmasından sonra Şekil 4.34’de görüldüğü gibi $120,2(\pm 2)$ μm kalınlığına ulaşmıştır. İlaçsız kitosan ile hidrojellerin kaplanmasından sonra 2,1 μm daha kalınlaştığı görülmektedir. İlaçsız kitosan tabaklarını artması ile kalınlıkta da artış olmaktadır. Bu artış kontak lens materyalimiz için fiziksel özellikler açısından ve gözün konforu açısından önemlidir. Dördüncü ilaçsız tabakanın eklenmesinin ardından gelinen kalınlık değeri $125,5(\pm 2)$ ’dir. Elde edilen bu sonuçlarda kaplamaların düzenli bir şekilde meydana geldiğini göstermektedir.



Şekil 4.34. Yüzeyleri modifiye edilmiş hidrojellerin üzerine ilk ilaçsız kitosan tabakasının kaplanması ve dördüncü enjeksiyon sonrası hidrojellerin (2TTK4CH) SEM görüntüleri.

5. SONUÇLAR

Günümüzde önemli göz hastalıklarından olan glokom ve konjonktivit hastalıklarının tedavisinde damla ve jel formundaki ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat bu tedavi yöntemlerinde gözün arka sekmeninde etkin bir ilaç dozu elde etmek mümkün değildir. Bu sebeple tez çalışması kapsamında, gözde ilaç etkileşimini arttırmak ve salım süresini uzatmak için, poli (hidroksietil metakrilat) kontak lensler sentezlenmiştir. Bu çalışmalarda ilacın hidrojel içinden salım kinetiğinin yavaşlatılması gerekliliği görülmüştür. Bu sebeple, biyobozunur maddelerin ilaç salımındaki yavaşlatıcı etkisi sistemimize entegre edilmiştir. Bundan yararlanarak sentezlenen hidrojellerin yüzeyleri tabaka tabaka kaplama metodu kullanılarak CH/HA iki çift tabakası ile modifiye edildikten sonra ilaç içermeyen kitosan tabakası ile kaplanmıştır. İlaç etkin maddesi olarak deksametazon ve timolol kullanılmıştır. Hidrojellerin yüzeylerinin modifiye edilmesinin ilacın salım kinetiğine etkisi incelenmiştir. Bu amaçlarla yapılan çalışma kapsamında elde edilen önemli sonuçlar listelenmiştir:

- Biyobozunur malzemelerin ilaç salımına etkisinin araştırılabilmesi için ilk olarak hidrojellere E-vitamini ve kitosan emdirilmiştir. İlaç salım sonuçları incelendiğinde, saf hidrojeller 25 saatte ilacın %60'ını salarken, E-vitamini emdirilmiş hidrojeller 25 saatte %25'ini salmaktadır. Bunun yanı sıra kitosan emdirilen hidrojellerde, kitosan kalınlığının artması ile birlikte 25 saatte ilacın %20'sini saldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi ilaç salım yüzdesi aynı sürede yarı yarıya yavaşlatılmıştır. Biyobozunur malzemelerin eklenmesinin ilaç salımını daha kontrollü hale getirdiği açıkça görülmektedir.
- Sentezlenen hidrojellerin kitosan ile kaplanmasından sonra, FT-IR sonuçları incelendiğinde 3000-3600 cm⁻¹ arasında geniş bir pik görülmektedir. Bunun sebebi, kitosanın kimyasal yapısında N-H

gerilme titreşimlerinin bulunmasıdır. Enjekte edilen kitosan miktarının artması ile FT-IR sonuçlarında görülen bu piklerin şiddetlerinde artış görülmektedir. Bu verilerde kaplamaların gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir.

- Biyobozunur malzemeler ilave edildikten sonra hidrojellerin fiziksel özellikleri karşılaştırılmıştır. E-vitamini emdirilmiş hidrojellerde; ışık geçirgenliği 80 ± 3 okunurken, yüzey temas açısı 78 ± 2 olarak okunmuştur.

Bunu yanı sıra, dengedeki şişme yüzdesi 7 ± 3 olarak hesaplanmıştır. İlaç salımı uzun süreli ve kontrol edilebilir olsa bile, şişme kapasitesinin düşük olması ticari kontak lens materyali olarak kullanımı için yeterli olmamaktadır.

- Kitosan emdirilen hidrojellerde ise ışık geçirgenliği 90 ± 3 ' den kitosan tabakalarının artması ile $85,5 \pm 1$ değerine düşmüştür. Dengedeki şişme kapasitesi ise; 70 ± 3 değerindedir. Kitosan emdirilen hidrojellerin fiziksel özellikleri ticari kontak lens materyali olarak kullanımı için uygundur.

Çalışmada sentezlenen poli (hidroksietil metakrilat) HEMA hidrojellerin yüzeylerinin CH/HA iki çift tabakası ile modifiye edilmesinden sonra, ticari kontak lens olarak kullanılabilirliğinin tespit edilmesi için fiziksel özellikleri; ışık geçirgenliği, kaplama kontrolü için metilen mavisinin absorbans değerindeki değişimler, su tutma kapasitesi ve yüzey temas açıları tespit edilmiştir.

- Her bir kaplama sonrası hidrojellerin ışık geçirgenliği sonuçları incelenmiştir. Elde edilen hidrojellerin ışık geçirgenliği 90 ± 3 olarak UV-vis spektroskopisi ile okunmuştur. Hidrojellerin yüzeyi modifiye edildikten sonra tabakaların artmasıyla ışık geçirgenliği değeri 84 ± 3 kadar düşmektedir. Ölçülen değerler göz önüne alınarak, iki çift tabaka kullanarak yüzeyi modifiye etmenin, fiziksel özelliklerini korumak için yeterli olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar

kontak lenslerin ışık geçirgenliği değerleri için kabul edilebilir değerler aralığındadır.

- Hidrojellerin şişme yeteneğini, çözücüyle ve içerdiği fonksiyonel grupların birbiri ile etkileşimi belirlemektedir. Hidrojelin şişme kapasitesi ne kadar yüksek ise oksijen geçirgenliği de o kadar yüksek olmaktadır. Elde edilen hidrojellerin dengedeki şişme yüzdesi 63 ± 3 olarak hesaplanırken, yüzeylerinin modifiye edilmesinden sonra dengedeki şişme yüzdesi 72 ± 3 olarak hesaplanmıştır.
- Kaplamaların oluşumunun gözlenebilmesi için metilen mavisinin absorbans değerlerindeki değişimden yararlanılmıştır. Ölçülen absorbans değerleri beklenildiği gibi, yüzeyin hyaluronik asit ile kaplanmasından sonra yükselirken, kitosan tabakalarının eklenmesi ile azalmaktadır. Bu da sonuçlar hidrojelin yüzeyinde tabakaların meydana geldiğini ispatlar niteliktedir.

Bunun yanı sıra hyaluronik asit kitosanın bozunmasını önlemek için de önemlidir. Aynı zamanda hidrojellerin ıslanabilirlik özelliğini arttırmaktadır. Bunlara ek olarak, mikroorganizmalar ve protein adsorpsiyonundan kaçınarak göz konforunu iyileştirmek için de kullanılmaktadır.

- Hyaluronik asitte tutulma süresi tabakaların oluşması için önemli bir parametredir. Bu yüzden 30 saniye, 5-10-15 ve 20 dakika tutma süreleri için kitosanın kaplanması incelendiğinde hyaluronik asit çözeltisinde uzun süre kalan kitosanın kısmen çözündüğü görülmektedir. Yirmi, on beş ve on dakika boyunca hyaluronik asit çözeltisinde kalan hidrojellerin yapısında bozulma meydana geldiği tespit edilmiştir. Bozulmanın nedeninin hyaluronik asit çözeltisinin pH'ının 5.0 olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kitosanın pH<6,0 değerinde olduğu zaman organik asitlerde çözünüyor olması bu yaklaşımı doğrulamaktadır. Uzun süre bu pH'a maruz bırakılan örnekler bozulduğundan hyaluronik asit içinde tutulma süresinin kısa olması önemli bir parametredir. Otuz saniye

hiyaluronik asitte tutulan hidrojenlerin fiziksel özellikleri incelendiğinde, sonuçlar uygun değer aralıklarında olduğundan deneylere bu süre seçilerek devam edilmiştir.

- Polimerizasyon sonunda elde edilen hidrojenlerin yüzey temas açısı değerleri 55 ± 2 olarak okunmuştur. Hidrojenlerin yüzeyleri kitosan ve hiyaluronik asit ile modifiye edildikten sonra, yüzey temas açısı sırasıyla 61 ± 2 ve 53 ± 2 değerlerinde olduğu tespit edilmiştir. Kitosanın hidrofobik özellikte olmasından dolayı hidrojenler kitosan ile kaplandıktan sonra, hidrofobik özellik kazanırken, hiyaluronik asit eklenmesi ile hidrofobik özelliği azalmaktadır. Böylece yüzey teması açısı, kitosan eklenmesi ile artarken, hiyaluronik asite eklenmesi ile azalmaktadır. Elde edilen değerler bu durumu doğrulamaktadır.
- Kaplamaları tamamlanan TTK, 2TTK ve TTK4CH hidrojenlerinin yüz seksen saatin sonunda aşınma yüzdeleri sırasıyla %10, %17 ve %25 olarak hesaplanmıştır. Yüzey alanı $2,1 \text{ mm}^2$ olan hidrojenlerin birim alandan aşınan miktar ise; TTK4CH hidrojeni için $0,0003 \text{ mg/mm}^2$, 2 TTK hidrojeni için $0,00027 \text{ mg/mm}^2$ ve TTK hidrojeni için $0,00011 \text{ mg/mm}^2$ olarak hesaplanmıştır. Tabaka miktarının artması ile aşınan yüzey arttığı için buna bağlı olarak aşınma yüzdesi de artış göstermektedir.

Hidrojenlerin yüzeyleri CH/HA iki çift tabaka ile modifiye edildikten sonra, oluşturulan tabakaların ilaç salımına etkisini incelemek için, ilaç salım kapasiteleri hesaplanmıştır.

- Yüzeyi modifiye edilmemiş hidrojenlerden deksametazon salım yüzdesi 25 saatte %62 olarak hesaplanırken, iki çift CH/HA tabakaları ile modifiye edilmesinden sonra %50 değerine düşmüştür. Tabakaların miktarının artmasının ilaç salımını uzattığı tespit edilmiştir.

- Salım süresini uzatmak ve ilaç salımını daha kontrollü bir hale getirmek için, biyobozunur ilaç içermeyen kitosan tabakalarının etkisi bu sisteme entegre edilmiştir.
- Yüzeyi modifiye edilmiş (2 çift tabaka) hidrojellerin üzerine ilaç içermeyen kitosan tabakalarının eklenmesi ile birlikte ilaç salım süresinin başlangıcında literatürde ilk defa kontak lenslerde "gecikme süreleri" meydana gelmiştir.
- Gecikme süresi ilaç içermeyen kitosan tabakasının kalınlığının artmasıyla birlikte artmaktadır. İlk ilaçsız 2,1 μm 'lik kitosan tabakası ile birlikte gecikme süresi 5 dakika olarak hesaplanmıştır. Hidrojelin kalınlığın 125,5 μm ' ye artması ile birlikte 25 dakikalık gecikme süresi elde edilmiştir. Bu sayede ilaç salımında problem haline gelen ilk başta salınan fazla ilacın yan etkileri de en aza indirilmiş hatta yok edilmiş olmaktadır.
- Bu ilaç taşıyıcı jel sistemi, ticari kontak lenslere entegre edildiğinde laboratuvarımızda sentezlediğimiz kontak lensler gibi ilaç salımı yavaşlatmaktadır. Bu sonuç bize, herhangi bir ticari kontak lensi hastanın rejimine uygun olarak farklı ilaçlarla ve tabakalarla tasarlayabileceğimizi göstermektedir.
- Bu çalışmayı daha ileri bir aşamaya taşıyarak, elde ettiğimiz yüzeyi modifiye edilmiş hidrojel sistemini içerisine iki ilaç yükleyerek taşıyıcı bir sistem haline getirdik. Yüzeyi modifiye edilen hidrojellerin (2TTK4CH) en alt tabakası olan p-HEMA'ya Timolol, CH/HA tabakalarındaki kitosan tabakasına ise Deksametazon ilacı eklenmiştir. Bu sayede iki farklı göz hastalığı aynı anda tedavi etmenin mümkün hale geldiği bir taşıyıcı sistem elde edilmiştir.
- İki ilaç içeren hidrojellerle (2TTK4CH) sadece bir model ilaç (Deksametazon) içeren hidrojellerin (2TTK4CH) deksametazon salım sonuçları incelendiğinde, tek ilaç içeren hidrojellerden (2TTK4CH) ilaç salımının daha uzun süreli olduğu uzadığı tespit edilmiştir. İki ilaç içeren hidrojellerin salımının daha hızlı olmasının

sebebi, Deksametazon ve Timolol ilaçları arasında ilaç-ilac etkileşimi meydana gelmesinden kaynaklanmaktadır.

- İki ilaç içeren hidrojellerin salım sonuçları incelendiğinde, deksametazon'un daha hızlı salındığı görülürken, Timolol'ün daha yavaş bir şekilde salındığı tespit edilmektedir. Bunun sebebi, Timolol'ün hidrojelin içinde bulunan hidrojen bağlarıyla etkileşmesidir. Aynı zamanda, hidrofilik ilaçlar hidrofobik yapılardan geçerken difüze olmakta zorlanırlar. Bu sebeple hidrofilik özellikteki Timolol'un p-HEMA'dan sonra karşılaştığı, hidrofobik tabaka olan kitosan'dan geçerken çözünürlüğü azalarak, salım süresi uzamıştır. Böylece Timolol modifiye edilmiş hidrojellerden deksametazon'a göre daha yavaş salınmaktadır.
- Konjonktivit ve glokom hastalıklarının semptomlarını aynı anda azaltacak bir ilaç taşıyıcı kontak lens geliştirilmiştir. Böylece biyoyararlanımı çok yüksek bir sistem elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] G. C. J. Richards A, «Conjunctivitis,» *Pediatr Rev*, p. 31 (5): 196–208, **2010**.
- [2] F. M. Bielory L, «Allergic conjunctivitis,» *Immunol Allergy Clin North America*, p. 28 (1): 43–58, **2008**.
- [3] M. B. C. D. C. A.-L. C. G. H. C. d. S. V. P. Costa, «Anti-glaucoma drug-loaded contact lenses prepared using supercritical solvent impregnation,» *cilt 53*, **2010**.
- [4] A. C. C. Gupta, «Ophthalmic Delivery of Cyclosporine a by Punctal Plugs',» no. 150, **2011**.
- [5] J. Lang, «Ocular Drug-Delivery Conventional Ocular Formulations,» *cilt 16*, **1995**.
- [6] Le Boursais, «Ophthalmic Drug Delivery Systems - Recent Advances,» *cilt 17*, **1998**.
- [7] A. C. Yash Kapoor, «Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophtalmic drugs,» *Biomaterials*, pp. 867-878, **2009**.
- [8] A. C. C. Alvarez Lorenzo, «Soft Contact Lenses Capable of Sustained Delivery of Timolol,» **2002**.
- [9] L. Sperling, %1 *Introduction to Physical Polymer Science* Hoboken, New Jersey, USA, John Willey & Sons Inc., **2006**.
- [10] W. R. F. S. a. T. W. C. Sorenson, %1 *Preparative Methods of Polymer Chemistry*, US, John Wiley & Sons Inc., **2001**.

- [11] S. SEZER, «PEG ile Stabilize Edilmiş Kollajen-Kitosan Hidrojellerin Biyomalzeme Olarak Geliştirilmesi,» Ankara Üniversitesi, Ankara, **2011**.
- [12] G. A. Buchholz FL, «Hydrogel: Preparation, characterization, and applications,» %1 Modern superabsorbent polymer technology. , New York: Wiley- VCH, **1998**, p. [chapters 1–7]..
- [13] H. R. Brannon-Peppas L, «Absorbent polymer technology,» Journal Controlled Release, p. 17(3):297–8, **1991**.
- [14] F. Li Yuhui, «Magnetic hydrogels and their potential biomedical applications,» Advance Functional Materials, p. 23(6):660–72, **2013**.
- [15] E. M. Ahmed, «Hydrgel: Preparation, characterization and applications: A review,» Journal of Advancede Research, pp. 105-121, **2013**.
- [16] H. Özgündüz, «Akrilik asit-Akrilamid-Poli(Vinil Alkol) içeren yarı-ıpn tipi hidrojenlerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları,,» Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, **2006**.
- [17] G. S. S. Deen, « Influence of a new stiff crosslinker on the swelling of poly(N-isopropyl acrylamide-co-sodium acrylate) hydrogels and silver nanocomposite,» International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, p. 62: 517:523, **2013**.
- [18] I. Kim, «Properties of smart hydrogels composed of poly(acrylic acid)/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli,» Smart Materials and Structures, pp. 13: 317-322, **2004**.
- [19] B. P. L. W. Shin Jinsub, «Fast response photonic crystal pH sensor based on templated photopolymerized hydrogel inverse opal,» Sensors and Actuators B: Chemical, p. 150(1):183–90, **2010**.

- [20] O. Sezgin, «Metakrilamid tabanlı hidrojel matrislerin sentez ve karakterizasyonu,» Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, **2007**.
- [21] Takashi L, «Synthesis of porous poly(N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology,» Journal Application Polymer Science, p. 104(2):842. , **2007**.
- [22] Maolin Z, «The swelling behaviour of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers,» Radiation Physics and Chemistry, p. 58:397–400. , **2000**.
- [23] M. A. Hacker MC, Synthetic polymers, principles of regenerative medicine. 2nd ed, **2011**.
- [24] J. Yang L, «Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation,» International Journal of Pharmaceutics, p. 235:1–15, **2002**.
- [25] A. Hoffman, «Hydrogels for biomedical applications,» Advanced Drug Delivery Reviews, p. 64: 18–23, **2012**.
- [26] Singh, «Hydrogels: A review,» International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research,, pp. 4(2) 97-105, **2010**.
- [27] Y. F. M. Gnanou, «Organic and physical chemistry of polymers.,» Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc, **2008**.
- [28] Martinez-Ruvalcaba, «Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-coitaconic acid/chitosan hydrogels.,» Express Polymer Letters, pp. 3: 1, 25-32, **2009**.
- [29] H. Güney, «Yüksek oranda şişebilen kimyasal çapraz bağlı akrilamid/itakonik asit hidrojellerinde su ve model molekül

soğurumunun temellerinin araştırılması,,» Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Ankara, **2006**.

- [30] K. Nam, «Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers,» International Journal of Pharmaceutics, pp. 275 (1), 259-269, **2004**.
- [31] C. C. A. Alvarez-Lorenzo, «Reversible adsorption by a pH-and temperature-sensitive acrylic hydrogel,» Journal of Controlled Release, pp. 80: 247-257, **2002**.
- [32] C. Hennink, «Novel crosslinking methods to design hydrogels,» Advanced Drug Delivery Reviews, pp. 54: 13-36, **2002**.
- [33] K. Suda, «Superabsorbent polymers and superabsorbent polymer composites,» Science Asia Journal, p. 39-43., **2007**.
- [34] Ogata Tomonari, «Synthesis of hydrogel beads having phosphinic acid groups and its adsorption ability for lanthanide ions,» Reactive and Functional Polymers, p. 66(6):625-33, **2006**.
- [35] G. Z. Qunyi Tong, «Rapid synthesis of a superabsorbent from a saponified starch and acrylonitrile/ AMPS graft copolymers,» Carbohydr Polymers, p. 62:7 4-9, **2005**.
- [36] S. D. G. v. O. Karadağ E, «Radiation induced superabsorbent hydrogels. acrylamide/itaconic acid copolymers,» Macromolecular Materials and Engineering, p. 286:34-42, **2001**.
- [37] Ajji Z, «Use of electron beam for the production of hydrogel dressings,» Radiation Physics and Chemistry, p. 77(2):200-2, **2008**.

- [38] O. Wichterle, «Hydrophilic gels for biological use,» *Nature*, p. 185:117, **1960**.
- [39] A. K. Saxena, «Saxena synthetic biodegradable hydrogel (Pleura Seal) sealant for sealing of lung tissue after thoracoscopic resection,» *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, p. 139(2):496–7, **2010**.
- [40] P. Hamidi Mehrdad, «Hydrogel nanoparticles in drug delivery,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, p. 60(15):1638–49, **2009**.
- [41] Kashyap N, «Hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications,» *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems Journal*, p. 22:107–49, **2005**.
- [42] P. Kaihara Sachiko, «Synthesis and characterization of cyclic acetal based degradable hydrogels,» *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, p. 68(1):67–73, **2008**.
- [43] P. Sikareepaisan Panprung, «Preparation and characterization of asiaticoside-loaded alginate films and their potential for use as effectual wound dressings,» *Carbohydrate Polymers*, p. 83(4):1457–69, **2011**.
- [44] R. Krsko Peter, «Length-scale mediated adhesion and directed growth of neural cells by surface-patterned poly(ethylene glycol) hydrogels,» *Biomaterials*, pp. 30(5):721–9, **2009**.
- [45] Chen X, «Carbohydrate Polymers,» *Enzymatic and chemoenzymatic approaches to synthesis of sugar based polymer and hydrogels*, p. 28:15–21, **1995**.
- [46] E. Kundakci, «Swelling and dye sorption studies of acrylamide/2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid/bentonite highly

swollen composite hydrogels.,» *Reactive & Functional Polymers*, , pp. 68: 458-473, **2008**.

- [47] J. Kostić, «Comparison of the swelling kinetics of a partially neutralized poly (acrylic acid) hydrogel in distilled water and physiological solution,» *Journal of the Serbian Chemical Society*, pp. 72 (11), 1139-1153, **2007**.
- [48] D. Suresh, «Review: Chitosan-based interpenetrating polymer network (ipn) hydrogels: a potential multicomponent oral drug delivery vehicle,» *Pharmacie Globale: International Journal of Comprehensive Pharmacy*, p. 2, **2011**.
- [49] G. Gulrez, «Hydrogels: Methods of preparation, characterisation and applications in molecular and environmental bioengineering in carpi,» *Analysis and Modeling to Technology Applications*, pp. ISBN: 978-953-307-268-5, **2011**.
- [50] P. Berger, « Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical application,» *cilt 57*, **2004**.
- [51] A. a. C. M. Singla, «Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects-an update.,» no. 53, **2001**.
- [52] F. V.-F. S. V.-F. E. Ganji, «Theoretical description of hydrogel swelling: A review,» *Iranian Polymer Journal*, pp. 19: 2010, 375-398, **2010**.
- [53] Y. P. K. Qiu, «Environment-sensitive hydrogels for drug delivery,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, p. 64: 49–60, **2012**.
- [54] N. Liechty, «Polymers for drug delivery systems,» *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, pp. 1: 149-173, **2010**.

- [55] S. Bajpai, «Responsive polymers in controlled drug delivery,» Progress in Polymer Science, pp. 33: 1088-1118, **2008**.
- [56] W. Fan T., «Preparation of thermoresponsive and pH-sensitivity polymer magnetic hydrogel nanospheres as anticancer drug carriers,» Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, pp. 88: 593-600., **2011**.
- [57] E. François, «Composites of Polymeric Gels and Magnetic Nanoparticles: Preparation and Drug Release Behavior,» Journal of Applied Polymer Science,, pp. 105:647-655, **2007**.
- [58] S. S. D. Ekici, «Interpenetrating polimeric network hydrogels for potential gastrointestinal drug release,» Polymer International, pp. 56: 1371-1377, **2007**.
- [59] A. Datta, «Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications,» Thesis of Master of Science, Department of Chemical Engineering, India, **2007**.
- [60] A. Gökalp, «Gözenekli iyonik süper absorban polimer jellerin hazırlanması ve karakterizasyonu,» Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2009**.
- [61] H. P. K. Omidian, «Swelling agents and devices in oral drug delivery,» Journal of Drug Delivery Science and Technology, pp. 18 (2), 83, **2008**.
- [62] S. Bajpai, « Analysis of swelling behavior of poly (methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake,» Reactive and Functional Polymers, pp. 66 (4), 431-440, **2006**.

- [63] X. Masaro, « Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids.,» Progress in Polymer Science, pp. 24(5), 731-775, **1999.**
- [64] D. İmren, «pH-duyarlı ve/veya Biyobozunur dekstran hidrojeller: sentez, karakterizasyon ve kolona-özümlü ilaç salımı,» Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2003.**
- [65] Dash S, «Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery system,» cilt 3, no. 67, **2010.**
- [66] L. Jenny Andersson, «Influences of Material Characteristics on Ibuprofen Drug Loading and Release Profiles from ordered micro and mesoporous silica matrices,» no. 16, **2004.**
- [67] O. C. a. O. I. Chime A, «Kinetics and Mechanisms of Drug Release from Swellable and Non Swellable Matrices: A Review,» no. 4, **2013.**
- [68] S. M. Singhvi G, «In-vitro drug release characterization models,» cilt 1, no. 2, **2011.**
- [69] M. Carbinatto, «Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices,» cilt 1, no. 9, **2014.**
- [70] R. J. N. B. Kanungo I, «Influence of PCL on the material properties of collagen based biocomposites and in vitro evaluation of drug release,» cilt 8, no. 33, **2013.**
- [71] İ. Malkoç, «Layers of the Bulbus Oculi: An Anatomic and Histological Review,» The Eurasian Journal of Medicine, **2006.**
- [72] H. Başmak, Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi, Eskişehir: Esen Ofset Matbaacılık, **2005.**

- [73] W. C. Omid Y, «Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidoses disease on stucture and function- a review,» Clinical & Experimental Ophthalmology, p. 38: 2–11, **2010**.
- [74] B. J. Zentani A, «Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: use of litmus paper in chemical eye injury,» Emergency Med Journal, p. 26 (12): 887, **2009**.
- [75] S. D. W. A. Forbes BA, %1 içinde Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, 12th Edition. Mosby Elsevier, **2007**, p. p. 834.
- [76] «Facts About Glaucoma,» National Eye Institute. Retrieved , **2016**.
- [77] A. Mantravadi ve N. Vadhar, «Glaucoma,» Primary care, p. 42 (3): 437–49, **2015**.
- [78] D. J. Rhee, «Glaucoma (2 ed.),» Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, p. p. 180, **2012**.
- [79] «Facts About Cataract,» National Eye Institue, **2009**.
- [80] S. P. Mariotti, «Global data on impairments,» world Health Organization, Switzerland, **2010**.
- [81] A. Kozarsky, «What is Uveitis,» The Ocular Immunology and Uveitis Foundation, Michigan, USA, **2016**.
- [82] R. Adler, «Dry Eye Treatment: Getting Relief From Dry Eyes,» All About Vision, 2015.
- [83] «Facts About Dry Eye,» National Eye Institue, **2013**.
- [84] S. P. Mariotti, «Global data on visual impairments 2010,» Geneva: World Health Organization, p. 1–17, **2012**.

- [85] M. W. G.E Boynton, «Evolving Techniques in Corneal Transplantation.,» Current surgery, **2015**.
- [86] S. M. Lovasik JV, «Effects of aniseikonia, anisometropia, accommodation, retinal illuminance and pupil size on stereopsis,» Investigative Ophthalmology & Visual Science, pp. 26:741-750, **1985**.
- [87] C. Le Boulrais, «Ophthalmic Drug Delivery Systems - Recent Advances,» Progress in Retinal Eye Research, pp. 17(1),33-58, **1998**.
- [88] J. Lang, «Ocular Drug-Delivery Conventional Ocular Formulations,» Adv Drug Deliver Rev, pp. 16(1), 39-43, **1995**.
- [89] JY. Kapoor, «Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs,» Biomaterials, p. 867-878, **2009**.
- [90] Öztürk B, «Bakteri yüzey slime yapısındaki moleküllerin, bakteri aderansı ve antibiyotik direncine etkisi,,» Uzmanlık tezi, Aydın, **2006**.
- [91] O. D. H. OR, Kontak Lens, İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği Kontakt Lens Birimi , **2005**.
- [92] B. L. A. Pastewski, «Contact Lens Care (Part 1),» Am. Drug., pp. 192 (11): 117- 139, **1985**.
- [93] C. N. A. Anderson, «Contact Lenses and Their Care (Part 1),» Pharm.J., pp. 249 (Oct 17): 503-505, **1992**.
- [94] P. Soni, «Contact Lenses and Their Care,» Pharm.Times, pp. 56 (9): 73-82, **1990**.
- [95] Sannino, « Biodegradable cellulose-based hydrogels: Design and applications,» Materials, pp. 2 (2), 353-373, **2009**.

- [96] McNamara, «Tear Mixing Under A Soft Contact Lens: Effects of Lens Diameter,» American Journal of Ophthalmology, pp. 127(6), 659–65, **1999**.
- [97] A. C. J.Kim, «Dexamethasone transport and ocular delivery from poly(hydroxyethyl methacrylate) gels,» International Journal of Pharmaceutics, p. 205–222, **2008**.
- [98] A. Chauhan, «Modeling ophthalmic drug delivery by soaked contact lenses,» Industrial & Engineering Chemistry Research, pp. 45, 3718–3734, **2006**.
- [99] Wong, «In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials,» International Journal of Pharmaceutics, p. 141–151, **2003**.
- [100] J Xu, «Preparation and Evaluation of a Contact Lens Vehicle for Puerarin Delivery,» Journal of Biomaterials Science, p. 271–288, **2010**.
- [101] A. C. D. Gülşen, «Investigative Ophthalmology & Visual Science,» Ophthalmic Drug Delivery through Contact Lenses, pp. 2342–2347, **2004**.
- [102] H. Hu, «Synthesis and surface modification of chitosan containing hydrogel for ophthalmic drug delivery,» Materials Technology: Advanced Performance Materials, pp. 144–151, **2014**.
- [103] C. Cheng-Chun Peng, «Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy,» no. 162, **2012**.
- [104] M. Y. A. Gülay Bayramoğlu, «A novel pH sensitive porous membrane carrier for various biomedical applications based on

pHEMA/chitosan: preparation and its drug release characteristics
», **2003**.

- [105] D. McMullan, «Scanning Electron Microscopy 1928 – 1965,» Cincinnati, **1993**.
- [106] C. E. D. Michael G. Harris, «Ultraviolet Transmittance of the Vistakon Disposable Contact Lenses,» no. 23, **2000**.
- [107] S. Swami, «Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swellingcontrolled drug release studies,» Doctor of Philosophy, University of Western Sydney New South Wales, Australia, **2004**.
- [108] H. Park, «Biodegradable hydrogels for drug delivery,» Basel, Technomic Publishing Company, Inc., **1993**, pp. 1-12, 35-66.
- [109] A. Güneş, «Konjunktiva Hastalıkları,» DEermanMedical Publishing, **2015**.
- [110] S. S. D. Ekici, «Synthesis, characterization and evaluation of IPN hydrogels for antibiotic release,» Drug Delivery, pp. 11: 381-388, **2004**.
- [111] H. G. O. Savaş, «Inverstigation of active substance release from poly(ethylene oxide) hydrogels,» International Journal of Pharmaceutics, pp. 224: 151-158, **2001**.
- [112] M. P. N. Ende, «Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. II. Diffusion and release studies,» Journal of Controlled Release, pp. 48: 47-56., **1997**.
- [113] N. H. J. Satarkar, «Hydrogel nanocomposites as remote-controlled biomaterials,» Acta Biomaterialia, , pp. 4: 11-16, **2008**.

- [114] P. J. M. M. E. Johnson, «Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome,» no. 23, **2004**.
- [115] M. B. B. Nosonovsky, «Hierarchical roughness optimization for biomimetic superhydrophobic surfaces,» %1 Ultramicroscopy, **2007**.



ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Nihan ERCİOĞLU

Doğum Yeri : Keçiören

Medeni Hali :Bekar

E-posta : nihanercioglu@gmail.com

Adresi :Konutkent mah. Oyak 9.sitesi 33/2 Çayyolu-ANKARA

Eğitim

Lise : Ankara Lisesi (2005-2019)

Lisans : Gazi Üniversitesi (2010-2014)

Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi (2014-2018)

Yabancı Dil Düzeyi

-

İş Deneyimi

TORRECİD - 05/01/2017 – 10/07/2017 (Arge Mühendisi)

SİMPAŞ HOLDİNG - Seranit Seramik Fabrikası - 15/11/2017 – Halen (Arge Mühendisi)

Deneyim Alanları

Seramik, Biyoteknoloji

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

-

Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster sunumu ile Katıldığı Toplantılar

Ercioğlu N, Aydoğan N, Contact Lenses Prepared by Using the Layer-by-Layer Method for Sustained Drug Delivery, Oral Presentation, American Institute of Chemical Engineers (AIChE), USA , 2016.

Ercioğlu N, Aydoğan N, 'Controlled Drug Release from Contact Lenses Prepared by Using the Layer-by-Layer Method', Poster Presentation, 30th Conference of the European Colloid and Interface Society (ECIS), Italy, 2016.

Ercioğlu N, Aydoğan N, 'Preparation and Characterization of Hydrogels Combined with Biodegradable Materials for Controlled Drug Release', Poster Presentation, 30th Conference of the European Colloid and Interface Society (ECIS), Italy, 2016.

Ercioğlu N, Aydoğan N, 'Tabaka Tabaka Kaplama Metodu Kullanılarak Hazırlanan İlaç Yüklü Kontak Lenslerden Kontrollü İlaç Salımı', Sözlü Sunum, 12.Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi (UKMK), İzmir, 2016.

Ercioğlu N, Aydoğan N, 'Kontrollü Salınımına Yönelik İlaç Yüklü Hidrojellerin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu', Poster Sunumu, 6.Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi, Ankara, 2016.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 9.5.2018

Tez Başlığı / Konusu: Tabaka Tabaka Kaplama Metodu Kullanılarak Hazırlanan İlaç Yüklü Kontak Lenslerden Kontrollü İlaç Salımı

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 115 sayfalık kısmına ilişkin, 24/04/2018 tarihinde ~~şahin~~/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 3 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/dâhil
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Tarih ve İmza

09/05/2018
KES

Adı Soyadı: NİHAN ERCİOĞLU
Öğrenci No: N14129124
Anabilim Dalı: KİMYA MÜHENDİSLİĞİ
Programı: YÜKSEK LİSANS
Statüsü: ☒ Y.Lisans ☐ Doktora ☐ Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Prof. Dr. Nihal AYDOĞAN
(Unvan, Ad Soyad, İmza)