

**TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DIYABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİNE YÖNELİK DOKU  
REJENERASYONU YAPAN HİDROJEL FORMÜLASYONLARININ  
GELİŞTİRİLMESİ**



**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Gökhan KAFES**

**Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Birsen CAN DEMİRDÖĞEN**

**ARALIK 2019**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Gökhan Kafes



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### DİYABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİNE YÖNELİK DOKU REJENERASYONU YAPAN HİDROJEL FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

Gökhan Kafes

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Birsen Can Demirdöğen

Eş Danışman: Doç. Dr. N. Selcan Türker

Tarih: Aralık 2019

Diyabetik retinopati diyabete bağlı olarak gelişen, gözün vasküler ve sinir yapısında değişikliklere sebep olan kronik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati, diyabet hastalarının %60-%75'ini etkilemektedir ve hastalığın ileri safhalarında körlüğe sebep olabilmektedir. Güncel tedavi yöntemlerinden lazer fotokoagülasyon ve göz içi iğne tedavisinin hastanın sinir dokusunu tahrip ettiği ve tedavi sürecinde hastada ağrıya sebep olduğu bilinmektedir. Diğer tedavi yöntemlerinden biri olan cerrahi operasyon ise hastalarda görme kaybına sebep olabilmektedir. Diyabetik retinopatinin tedavisi için gözün dejenere olmuş vasküler yapısında doku rejenerasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde doku rejenerasyonunu sağlamak ve kontrollü ilaç salımında kullanılmak için üretilmiş hidrojel sistemler yer almaktadır. Bu çalışmada diyabetik retinopati tedavisine yönelik olarak doku rejenerasyonu sağlayan taurin yüklü kitosan hidrojellerin üretilmesi ve karakterizasyonunun yapılması amaçlanmıştır. Diyabetik retinopati tedavisinde anti-diyabetik etkiye sahip olduğu, hücre proliferasyonunu arttırdığı ve vaskülarizasyonu sağladığı için taurin tercih edilmiştir. Çalışmada

hazırlanan hidrojellere çapraz bağlanma testi, şişme testi ve viskozite testi yapılmıştır. Yapılan testler sonucunda optimum kitosan konsantrasyonu %2, optimum glutaraldehit konsantrasyonu %4 olarak belirlenmiştir. Elde edilen kitosan hidrojellerin ve taurin hapsedilmiş hidrojellerin karakterizasyonu için çapraz bağlanma testi, şişme testi, viskozite testi, optik mikroskop, SEM ve FTIR analizleri yapılmıştır. Taurin hapsedilmiş hidrojellere 15 gün boyunca 25°C ve 37°C’de , pH 7,4 ve pH 8,5’da in vitro salım testi yapılmıştır. Optik mikroskop, SEM ve FTIR analizleri sonucunda taurinin hidrojele başarılı bir şekilde hapsedildiği bulunmuştur. Taurinin optimum konsantrasyonda kitosan (%2) ve glutaraldehit (%4) kullanılarak hazırlanmış boş hidrojellerde çapraz bağlanma yüzdesini ve viskoziteyi düşürdüğü, şişme yüzdesini arttırdığı bulunmuştur. Boş hidrojelin çapraz bağlanma yüzdesi  $70,64 \pm 3,27$ , taurin hapsedilmiş hidrojelin çapraz bağlanma yüzdesi  $61,33 \pm 0,58$  olarak tespit edilmiştir. Boş hidrojelin viskozitesi  $2.883.333 \pm 12.583,06$  cP, taurin hapsedilmiş hidrojelin viskozitesi  $1.075.000 \pm 65.000$  cP olarak ölçülmüştür. Boş hidrojelin 37°C sıcaklıkta ve pH 8,5’da, 90.dk sonunda şişme yüzdesi  $7,72 \pm 0,48$  olarak bulunmuştur. Taurin hapsedilmiş hidrojelin 37°C sıcaklıkta ve pH 8,5’da, 90.dk sonunda şişme yüzdesi  $7,93 \pm 0,04$  olarak bulunmuştur. In vitro salım testi sonucu elde edilen bulgulara göre pH 8,5’da sıcaklığın arttığı durumda hidrojellerden taurinin kümülatif salım yüzdesinde azalma olmuştur. Hidrojelden taurinin kümülatif salımı pH 8,5’da ve sıcaklık 25°C’de  $38,47 \pm 0,09$ , aynı pH ve sıcaklık 37°C’de  $18,69 \pm 0,02$  olarak bulunmuştur. Vücut sıcaklığında pH’ın yükselmesiyle taurinin kümülatif salım yüzdesinde artma tespit edilmiştir. Hidrojelden taurinin kümülatif salımı sıcaklık 37°C’de pH 7,4’de  $15,92 \pm 0,21$ , sıcaklık 37°C’de pH 8,5’da  $18,69 \pm 0,02$  olarak bulunmuştur. Taurin yüklü kitosan hidrojeller diyabetik retinopati tedavisi için başarılı bir şekilde hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Elde edilen bulguların doku mühendisliği teknolojilerindeki hidrojel çalışmalarına ışık tutacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidrojel, Diyabetik retinopati, Taurin, Kitosan

## **ABSTRACT**

Master of Science Thesis

### **DEVELOPMENT OF TISSUE REGENERATING HYDROGEL FORMULATIONS FOR THE TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY**

Gökhan Kafes

TOBB University of Economics and Technology Institute of Natural and Applied  
Sciences Biomedical Engineering Programme

Supervisor: Assoc. Prof. Birsen Can Demirdögen

Co-Advisor: Assoc. Prof. N. Selcan Türker

Date: December 2019

Diabetic retinopathy is a chronic diabetes related disease that causes changes in the vascular and nerve structures of the eye. Diabetic retinopathy affects 60% to 75% of diabetic patients and can cause blindness in advanced stages. Current therapy methods, such as laser photocoagulation and intraocular needle therapy, destroys the patients' nerve tissues and causes pain during treatment. Other than these treatments, patients can have surgery but surgery may result in visual loss for patients. Tissue regeneration in the degenerated vascular structure of the eye is needed for the treatment of diabetic retinopathy. In the literature, there are hydrogel systems which are produced to provide tissue regeneration in the treatment of various eye diseases and to be used in controlled drug release. The aim of this study was to produce and characterize taurine loaded chitosan hydrogels for tissue regeneration for the treatment of diabetic retinopathy. The reason for choosing taurine for the treatment of diabetic retinopathy in this study is that taurine increases cell proliferation, provides vascularization and has anti-diabetic effect. Cross-linking test, swelling test and viscosity test were performed on the hydrogels prepared in the study. As a result of the tests, the optimum chitosan concentration was %2 and the optimum

glutaraldehyde concentration was %4. For the characterization of chitosan hydrogels and taurine confined hydrogels, cross-linking degree test, swelling test, viscosity test, optical microscope, SEM and FTIR analysis were performed. In vitro release test was performed at 25°C and 37°C, pH 7,4 and pH 8,5 for 15 days for taurine confined hydrogels. Optical microscope, SEM and FTIR analysis showed that taurine was successfully confined to hydrogel. In empty hydrogels prepared using chitosan (%2) and glutaraldehyde (%4) at optimum concentration, taurine was found to reduce cross-linking percentage and viscosity and increase swelling percentage. The percentage of crosslinking of the empty hydrogel was  $70,64 \pm 3,27$  and the percentage of crosslinking of the taurine entrapped hydrogel was  $61,33 \pm 0,58$ . The viscosity of the empty hydrogel was measured as  $2.883.333 \pm 12.583,06$  cP, and the viscosity of the taurine confined hydrogel was  $1.075.000 \pm 65.000$  cP. The swelling percentage of the empty hydrogel at 37°C and pH 8.5 was found to be  $7,72 \pm 0,48$  at the end of 90 minutes. The swelling percentage of taurine confined hydrogel at 37°C and pH 8,5 was found to be  $7,93 \pm 0,04$  at the end of 90 minutes. According to the findings of in vitro release test, the cumulative release percentage of taurine from hydrogels decreased when pH was 8,5 and temperature increased. The cumulative release of taurine from the hydrogel was found to be  $38,47 \pm 0,09$  at pH 8,5 and 25°C, and  $18,69 \pm 0,02$  at 37°C. An increase in the cumulative release percentage of taurine was observed with increasing pH at body temperature. The cumulative release of taurine from the hydrogel was found to be  $15,92 \pm 0,21$  at pH 7,4 at 37°C and  $18,69 \pm 0,02$  at pH 8,5 at 37°C. Taurine loaded chitosan hydrogels have been successfully prepared and characterized for the treatment of diabetic retinopathy. The findings are thought to be useful for hydrogel studies in tissue engineering technologies.

**Keywords:** Hydrogel, Diabetic retinopathy, Taurine, Chitosan

## TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren tez danıőmanım Doç. Dr. Birsen CAN DEMİRDÖĞEN'e, çalıőmalarımda beni yönlendiren, yardım ve desteklerini esirgemeyen eş danıőmanım Doç. Dr. N. Selcan TÜRKER'e, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerine, değerli laboratuvar arkadaşlarım Ece BAYRAK, Canan AKÇİN, Merve DEMİR ve Pınar ER'e, yüksek lisans öğrenimim boyunca hep yanımda olan dostlarıma ve aileme, yüksek lisans eğitimim boyunca beni AR-GE burslusu olarak destekleyen TOBB Ekonomi ve Teknoloji üniversitesine en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.





## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ix</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>xi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>xv</b>
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b> .....	<b>xix</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>xxi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Diyabet.....	2
1.2 Diyabetik retinopati .....	5
1.3 Polimerler .....	7
1.3.1 Polimerlerin sentez yöntemleri .....	10
1.4 Kitosan.....	10
1.5 Kontrollü ilaç salım sistemleri.....	13
1.5.1 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajları.....	15
1.5.2 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dezavantajları .....	15
1.5.3 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulama alanları .....	16
1.5.4 Hidrojeller kontrollü ilaç salım sistemi .....	16
1.5.5 Difüzyon kontrollü sistemler .....	16
1.5.5.1 Rezervuar (membran) sistemler .....	17
1.5.5.2 Matriks sistemler .....	18
1.5.6 Kimyasal kontrollü sistemler .....	18
1.5.6.1 Biyoparçalanabilir polimerlerden ilaç difüzyonu.....	19
1.5.6.2 Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı .....	19
1.5.7 Çözücünün harekete geçirdiği sistemler .....	20
1.5.7.1 Şişme kontrollü sistemler.....	20
1.5.7.2 Osmotik kontrollü sistemler.....	20
1.6 Hidrojeller.....	21
1.6.1 Polimerizasyon yöntemleriyle hidrojellerin elde edilmesi .....	22

1.6.1.1	Kütle polimerizasyonu .....	23
1.6.1.2	Çözelti polimerizasyonu.....	23
1.6.1.3	Süspansiyon (boncuk) polimerizasyon.....	23
1.6.1.4	Emülsiyon polimerizasyonu .....	24
1.6.2	Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan diğer yöntemler .....	24
1.6.2.1	Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması.....	24
1.6.2.2	Yüksek enerjili ışınlar ile hidrojel hazırlanması .....	25
1.7	Hidrojellerde Suyun Konumu .....	25
1.8	Hidrojellerin şişme davranışları .....	26
1.8.1	Hidrojellerin dinamik şişme ölçümleri .....	26
1.8.2	Hidrojelin şişme kinetiğinin analizi .....	26
1.8.3	Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler.....	27
1.9	Hidrojellerin difüzyon mekanizması.....	27
1.9.1	Fick tipi difüzyon .....	28
1.9.2	Süper durum.....	28
1.9.3	Fick tipi olmayan difüzyon .....	28
1.10	Hidrojellerin kullanım alanları.....	29
1.11	Hidrojellerin sınıflandırılması.....	31
1.11.1	Fonksiyonel grupların yapısına göre hidrojeller .....	31
1.11.1.1	İyonik olmayan hidrojeller .....	31
1.11.1.2	İyonik hidrojeller .....	31
1.11.2	Çapraz bağlanma şekillerine göre hidrojeller .....	32
1.11.2.1	Fiziksel hidrojeller.....	32
1.11.2.2	Kimyasal hidrojeller .....	32
1.11.3	Hazırlanma yöntemlerine göre hidrojeller .....	32
1.11.3.1	Homopolimerik hidrojeller.....	32
1.11.3.2	Kopolimer hidrojeller .....	32
1.11.3.3	Yarı iç içe geçmiş ağ yapılı (yarı IPN) hidrojeller .....	32
1.11.3.4	İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojeller .....	33
1.11.4	Çevresel koşullara verdikleri tepkilere göre hidrojeller.....	33
1.11.4.1	pH'a duyarlı hidrojeller .....	33
1.11.4.2	Sıcaklığa duyarlı hidrojeller .....	33
1.11.4.3	Hem pH hem sıcaklığa duyarlı hidrojeller .....	34
1.11.4.4	Elektrik alana duyarlı hidrojeller.....	34
1.11.4.5	Manyetik alana duyarlı hidrojeller .....	34
1.11.4.6	Diol duyarlı hidrojeller.....	35
1.11.5	Fiziksel yapılarına göre hidrojeller .....	35

1.11.6 Kaynaklarına göre hidrojeller .....	35
1.11.6.1 Doğal hidrojeller .....	35
1.11.6.2 Sentetik hidrojeller .....	36
1.12 Taurin.....	36
1.12.1 Taurin ve diyabet .....	38
<b>2. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>41</b>
2.1 Malzemeler ve cihazlar .....	41
2.2 Metod .....	41
2.2.1 Kitosan hidrojellerin hazırlanması.....	41
2.2.2 Hidrojeller için kitosan konsantrasyonunun optimizasyonu.....	42
2.2.3 Kitosan hidrojeller için glutaraldehit konsantrasyonunun optimizasyonu .....	43
2.2.4 Kitosan Hidrojellere Taurin Hapsedilmesi .....	43
2.3 Kitosan Hidrojellerin Karakterizasyonu .....	43
2.3.1 Optik mikroskop .....	43
2.3.2 Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	44
2.3.3 Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi (FTIR).....	45
2.3.4 Çapraz bağlanma testi.....	46
2.3.5 Viskozite testi .....	47
2.3.6 Şişme testi.....	48
2.3.7 In vitro salım çalışmaları .....	49
2.4 İstatistiksel Analizler .....	51
<b>3. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
3.1 Optimum Kitosan Konsantrasyonunun Belirlenmesi İçin Elde Edilen Deneysel Bulgular .....	53
3.1.1 Şişme testi.....	53
3.1.2 Çapraz bağlanma testi.....	56
3.1.3 Viskozite testi .....	57
3.2 Optimum Glutaraldehit Konsantrasyonunun Belirlenmesi İçin Elde Edilen Deneysel Bulgular .....	60
3.2.1 Şişme testi.....	60
3.2.2 Çapraz bağlanma testi.....	62
3.2.3 Viskozite testi .....	64
3.3 Optimum Konsantrasyonlarda Kitosan ve Glutaraldehit Kullanılarak Hazırlanmış Hidrojellerin Deneysel Bulguları .....	66
3.3.1 Şişme testi.....	66
3.3.2 Çapraz bağlanma testi.....	70
3.3.3 Viskozite testi .....	71

3.3.4 Optik mikroskop ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri	72
3.3.5 Hidrojellerin FTIR analizi.....	74
3.3.6 In vitro ilaç salım testleri .....	77
<b>4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>85</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>87</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>99</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 1.1: A: Proliferatif, B: Proliferatif olmayan diyabetik retinopatiye sahip iki göz yapısı	7
Şekil 1.2: Aşı kopolimerin şematik gösterimi	9
Şekil 1.3: Kitinden deasetilasyon ile kitosan eldesi	11
Şekil 1.4: Konvansiyonel dozaj şekilleri ve kontrollü ilaç salım sistemlerinin karşılaştırılması	14
Şekil 1.5: Hidrojellerde difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi	18
Şekil 1.6: Biyoparçalanabilir polimerden ilaç difüzyonu şematik gösterimi	19
Şekil 1.7: Zincire takılı sistemlerden ilaç salımının şematik gösterimi	20
Şekil 1.8: Şişme kontrollü hidrojel ilaç salım mekanizması	20
Şekil 1.9: Osmotik kontrollü sistemlerden ilaç salım sistemi şematik gösterimi	21
Şekil 1.10: Hidrojelin şematik gösterimi	22
Şekil 1.11: Şişmiş bir hidrojeldeki su türlerinin konumları	25
Şekil 1.12: Taurinin kimyasal yapısı	37
Şekil 2.1: Farklı konsantrasyonlarda kitosan içeren hidrojeller	42
Şekil 2.2: Optik mikroskop	44
Şekil 2.3: Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	45
Şekil 2.4: Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi cihazı (FTIR)	46
Şekil 2.5: Çapraz bağlanma testi için örnekler	47
Şekil 2.6: Viskozimetre cihazı	48
Şekil 2.7: Şişme testi için örnekler	49
Şekil 2.8: Hidrojelin pH 7,4'deki in vitro salım testi için örnekler	50
Şekil 2.9: Hidrojelin pH 8,5'deki in vitro salım testi için örnekler	51
Şekil 3.1: Glutaraldehit kullanılmadığı durumda kitosan konsantrasyonunun artışının şişme üzerindeki etkisi, n:3, (pH:7,4 ve T: 25°C)	54
Şekil 3.2: Glutaralehit varlığında kitosan konsantrasyonundaki artışın şişme üzerine etkisi, n:3, (pH:7,4 ve T: 25°C)	55
Şekil 3.3: Glutaraldehit kullanıldığı durumda farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin şişme testinin istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan	55
Şekil 3.4: Hidrojellerin farklı kitosan konsantrasyonlarındaki çapraz bağlanma dereceleri (n:3)	56
Şekil 3.5: Farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin çapraz bağlanma testi için istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan	57

Şekil 3.6: Glutaraldehit kullanılmadığında kitosan konsantrasyonunun viskoziteye etkisi (n:3).....	58
Şekil 3.7: Glutaraldehit kullanılmadığında farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin viskozite testlerinin istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan.....	58
Şekil 3.8: Glutaraldehit varlığında (%2) kitosan konsantrasyonunun viskoziteye etkisi (n:3). .....	59
Şekil 3.9: Glutaraldehit varlığında farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin viskozite testlerinin istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan.....	60
Şekil 3.10: Glutaraldehit konsantrasyonundaki değişimin şişme üzerine etkisi, n:3 (pH:7,4 ve T:25°C).....	61
Şekil 3.11: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiği, GLU: Glutaraldehit.....	62
Şekil 3.12: Hidrojellerin farklı glutaraldehit konsantrasyonlarındaki çapraz bağlanma yüzdeleri (n:3). ....	63
Şekil 3.13: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin çapraz bağlanma testi istatistiksel analizi sonuç grafiği, GLU: Glutaraldehit.....	64
Şekil 3.14: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarının viskoziteye etkisi (n:3). ....	65
Şekil 3.15: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin viskozite testi istatistiksel analizi sonuç grafiği, GLU: Glutaraldehit.....	65
Şekil 3.16: Boş hidrojinin şişme yüzdeleri (Sıcaklık 25°C ve pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3)....	67
Şekil 3.17: Boş hidrojinin şişme yüzdesi (Sıcaklık 37°C ve pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3). ....	67
Şekil 3.18: Boş hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiği. ....	68
Şekil 3.19: İlaçlı hidrojellerin şişme yüzdesi (Sıcaklık 25°C ve pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3).68	
Şekil 3.20: İlaçlı hidrojellerin şişme yüzdesi (Sıcaklık 37°C, pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3). ...	69
Şekil 3.21: İlaçlı hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiği. ....	70
Şekil 3.22: Boş ve ilaçlı hidrojellerin çapraz bağlanma testlerinin istatistiksel analizi sonuç grafiği. ....	71
Şekil 3.23: Boş ve ilaçlı hidrojellerin viskozite testlerinin istatistiksel analizi sonuç grafiği.72	
Şekil 3.24: Şekilde a, b, c, d sırasıyla %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan içeren hidrojellerin optik mikroskop görüntüsü.....	73
Şekil 3.25: a, b, c, d sırasıyla %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan içeren %2 glutaraldehit kullanılarak üretilmiş hidrojellerin optik mikroskop görüntüsü.....	73
Şekil 3.26: Boş hidrojinin (a) ve ilaçlı hidrojinin (b) optik mikroskop görüntüleri.....	74
Şekil 3.27: Boş hidrojinin (a) ve ilaçlı hidrojinin (b) SEM görüntüleri.....	74
Şekil 3.28: Kitosanın FTIR spektrumu.....	75
Şekil 3.29: Taurin FTIR spektrumu. ....	76
Şekil 3.30: Boş hidrojinin FTIR spektrumu. ....	76
Şekil 3.31: İlaçlı hidrojinin FTIR spektrumu. ....	76
Şekil 3.32: Taurinin pH 7,4 ve sıcaklık 25°C için kalibrasyon grafiği. ....	77
Şekil 3.33: Taurinin pH 8,5 ve sıcaklık 25°C için kalibrasyon grafiği. ....	78
Şekil 3.34: Taurinin pH 7,4 ve sıcaklık 37°C için kalibrasyon grafiği. ....	78
Şekil 3.35: Taurinin pH 8,5 ve sıcaklık 37°C için kalibrasyon grafiği. ....	79
Şekil 3.36: pH 7,4'de sıcaklık 25°C'de taurinin vitro salım grafiği.....	80

Şekil 3.37: pH 7,4'de sıcaklık 37 °C'de taurin in vitro salım grafiği. ....	80
Şekil 3.38: pH 8,5'da sıcaklık 25°C'de taurin in vitro salım grafiği. ....	81
Şekil 3.39: pH 8,5'da sıcaklık 37°C'de taurin in vitro salım grafiği. ....	81
Şekil 3.40: Hidrojellerin pH 7,4'de, sıcaklık 25°C ve 37°C'de in vitro salım testi sonuçlarının istatistiksel analizi sonuç grafiği. ....	82
Şekil 3.41: Hidrojellerin pH 8,5'da, sıcaklık 25°C ve 37°C'de in vitro salım testi sonuçlarının istatistiksel analizi sonuç grafiği. ....	82







## ÇİZELGE LİSTESİ

### **Sayfa**

Çizelge 1.1: Kitin formları ve özellikleri.....	12
Çizelge 1.2: Kitosanın bazı özellikleri üzerine moleköl ağırlığı ve deasetilasyon derecesinin etkisi.....	13
Çizelge 1.3 : İnsan vücudunda organlarda yer alan taurin miktarı (mM/kg doku) .....	38





## KISALTMALAR

AA	: Akrilik asit
AAM	: Akrilamid
Chi	: Kitosan
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
G	: Gram
Glu	: Glutaraldehit
IPN	: İç içe geçmiş ağ yapılı
M	: Molar
mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
PAG	: Poli (aldehit guluronat)
PBS	: Fosfat tamponlu salin
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı
Sa	: Saat
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
UV	: Ultraviyole
UV-vis	: Ultraviyole görünür



## SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamalarıyla birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklama

cP

Senti poise (Viskozite birimi)

R

Radikal Grup

A

Alfa

B

Beta

$\Gamma$

Gama



## 1. GİRİŞ

Diyabet insülin hormon sekresyonunun ve/veya etkisinin eksikliği sonucu karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati diyabete bağlı olarak ortaya çıkan, gözün vasküler ve sinir yapısında dejenerasyona sebep olan kronik bir hastalıktır. Gelişmiş toplumlarda diyabetin ve diyabetik retinopatinin görülme oranı her geçen yıl artış göstermektedir. On yıl boyunca diyabet hastası olan bireylerde diyabetik retinopatinin görülme oranı %20 iken yirmi beş yıl diyabet hastası olan bireylerde diyabetik retinopatinin görülme oranı %85'e kadar yükselmektedir. Diyabetik retinopati hastalığının güncel tedavi yöntemleri arasında lazer fotokoagülasyon, vitreoretinal cerrahi tedavi ve medikal ilaç tedavisi yer alır. Literatürde çeşitli hidrojeller kullanılarak diyabetik retinopati tedavisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır [1, 2, 3, 4].

Polimer, çok sayıda aynı ya da farklı atomik gruplara sahip küçük moleküllü monomerlerin birbirlerine bağlanarak oluşturduğu yüksek molekül ağırlığına sahip bileşiklerdir. Polimerler kendilerini oluşturan maddelerin özelliklerine göre doğal polimerler ve sentetik polimerler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Doğal polimerlere selüloz ve türevleri olan polisakkaritler, kitosan, jelatin, polipeptitler ve DNA gibi nükleik asitler, sentetik polimerlere naylon, polistiren gibi polimerler örnek verilebilir [5].

Kitosan doğal polimerler sınıfında yer alıp kabuklu deniz canlılarının dış iskeletinden elde edilen kitin polisakkaritinden üretilir. Kitin N-asetil-D-glukozamin polimer zinciri olarak ifade edilirken, kitosan, D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin kopolimeri olarak ifade edilir. Anti-mikrobiyal özellikte olması, biyoçözünür olması, biyouyumlu özelliğe sahip olması gibi özellikleri kitosanın bir çok medikal uygulamada tercih edilmesini sağlamıştır. Kitosan kontakt lenslerin yapımında, hayvanlarda yaralı bölgelerin deriyle kaplanmasında, dokularda yara iyileşmesini sağlamak amacıyla ve akıllı jel, hidrojel gibi ilaç taşıyıcı sistemlerde biyomalzeme olarak kullanılmaktadır [6, 7].



Hidrojeller yapılarında –OH, –COOH veya –NH<sub>2</sub> gibi su molekülleriyle hidrojen bağı yapabilen gruplar içeren ve bu nedenle içerisine su alarak şişebilen, üç boyutlu ağ yapısına sahip polimerik yapılardır. Hidrojeller sıcaklık, pH, manyetik alan, elektrik alan ve çözelti derişimi gibi çeşitli uyarlarla ya şişerler ya da büzüşürler. Hidrojellerin yapısına absorbe ettiği su miktarı kendi ağırlığının on bin katına kadar çıkabilmektedir. Dışarıdan gelen uyarılara karşı bu şekilde hassas olmaları, biyouyumlu ve biyobozunur özellik göstermeleri, toksik ve alerjik etki göstermemeleri hidrojellerin biyomedikal alanda her geçen gün kullanımını arttırmaktadır. Hidrojeller kontakt lens üretiminde, osteoporoz, astım, diyabet ve kalp hastalıkları gibi rahatsızlıkları tedavi edici veya tedaviye destek olması amacıyla üretilmektedir [8, 9, 10].

Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler kandaki terapötik ilaç konsantrasyonunun sabit kalmasını sağlamak ve tedaviyi daha etkin hale getirmek için kullanılan sistemlerdir. Hastanın ilaç dozlaşma sıklığını azaltmak, ilaç dozunu azaltmak, ilacın yan etkilerini en aza indirmek, hastayı toksik ve alerjik etkilerden korumak ve ilacın hedef bölgeye yönlendirilmesi gibi kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerle ilgili bilimsel araştırmalar son yıllarda artış göstermiştir. Hidrojeller kullanılarak kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi konusunda literatürde bir çok araştırma yapılmıştır [8, 11 - 13].

Bu tez çalışmasında doku rejenerasyonu yapan, taurin hapsedilmiş kitosan hidrojel formülasyonlarının hazırlanması ve geliştirilmesi amaçlanmıştır. Hazırlanan hidrojellere taurin hapsedilerek taurinin çapraz bağlanma derecesi, şişme yüzdesi ve viskozite üzerine etkisi araştırılmış, taurinin hidrojelden salım profili pH 7.4 ve pH 8.5’da, 25°C ve 37°C sıcaklıkta incelenmiştir.

## **1.1 Diyabet**

Diyabet hiperglisemi ile karakterize edilen, pankreastan salgılanan insülin sekresyonunun eksikliğinden veya salgılanan insüline vücut hücreleri tarafından direnç geliştirilmesinden kaynaklanan bir çeşit metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kronik olarak görülen hiperglisemi insanın böbrek, göz, kalp, sinir hücreleri, kan damarları gibi çeşitli organlarında, doku ve hücrelerinde tahribatlara sebep olabilir [14].

Diyabetin gelişim sürecinde etkili olan bazı patolojik süreçler vardır. Bu patolojik süreçler pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile ortaya çıkan insülin yetersizliği ve insülin direnciyle ortaya çıkan anomalilerdir. İnsülin sekresyonunun bozukluğu ve vücut hücrelerinin insüline karşı direnç geliştirmesi aynı hastada bir arada görülebilmektedir ve genellikle hangi anomalinin hastada hiperglisemiye sebep olduğu tam olarak belirli değildir [14].

Diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar kısa ve uzun dönem komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bulanık görme gibi komplikasyonlar diyabetin kısa dönem komplikasyonları, retinopati, nefropati, nöropati, lipoprotein metabolizmasında bozulmalar, kardiyovasküler ve cinsel disfonksiyonlar gibi rahatsızlıklar ise diyabetin uzun dönem komplikasyonlarıdır [14].

Diyabet etiopatolojik sınıflandırmaya göre iki sınıfa ayrılır. Bunlar tip-1 diyabet ve tip-2 diyabettir. Tip-1 diyabette (insülin bağımlı diyabet) pankreastan insülin sekresyonu yoktur. Tip-1 diyabetin gelişimi insan vücudunda yer alan bazı lökosit antijenleri gibi genetik faktörlere bağlı olup genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerinde etkisiyle (virüsler, duygusal stres gibi) otoimmün sistem etkilenir ve  $\beta$ -hücre hasarı oluşur.  $\beta$ -hücre rezervinin %80-90 düzeyinde azalması diyabetin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına (ağız kuruluğu, poliüri, kilo kaybı, yorgunluk gibi) sebep olur. Tip-1 diyabette pankreatik adacık antijenlerine karşı antikolar gelişirse ve pankreatik beta hücre yıkımı otoimmün mekanizmalar içerirse buna otoimmün tip-1 diyabet denir. Otoantikora rastlanmayan fakat insülin bağımlı tip-1 diyabet türünde vardır. Bu diyabet türüne idiopatik tip-1 diyabet denir. Serolojik tahliller ve pankreatik adacıklardaki genetik belirteçlerle tip-1 diyabet tanısı konulur. Tip-1 diyabet başlangıç ve ilerleme şekline göre akut, fulminant veya yavaş ilerleyen şeklinde sınıflandırılabilir. Daha yaygın olarak görülen tip-2 diyabette ise insülin sekresyonu vardır fakat hücrelerde insülin direnci oluşmuştur. İnsülin direnci vücudun insüline karşı verdiği biyolojik yanıt mekanizmasının bozulması olarak tanımlanır. İnsülinin vücutta üç hedef dokusu olup bunlar kas, yağ ve karaciğer dokularıdır. İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi baskılayarak hepatik glikoz üretimini durdurur. Aynı zamanda glikozun kas ve yağ dokusuna alımını ve bu dokularda enerji kaynağı olarak depolanmasını sağlar. İnsülin direncinin gelişmesi durumunda glikoz kas ve yağ dokularına alınmaz, kanda hiperglisemi gelişerek periferik insülin direnci oluşur. Bu süreçte

hepatik glikoz çıkışında artış olur ve bu durum hepatik insülin direnci olarak adlandırılır. Oluşan hiperglisemiye düzenlemek için beta hücrelerinden daha fazla insülin salımı gerçekleşir fakat beta hücrelerinin fonksiyonunu kaybetmesi sebebiyle insülin salımı durur. Gelişen hiperglisemi durumu vücutta çeşitli organlarda (göz, böbrek, sinir ve damarlar gibi) uzun dönem süren disfonksiyonlara veya organların kaybına sebep olur. Plazma glikoz seviyeleri kontrol edilerek hastalığın tanısı koyulabilir. Obezite, egzersiz yapmamak, sigara kullanmak, fazla miktarda alkol kullanmak tip-2 diyabetin gelişimini tetikleyen çevresel faktörlerdendir [14, 15, 16].

Altıncı Diyabet Atlası'nın 2013 yılındaki verilerine göre dünya genelinde 382 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. Bu rakam dünya genelindeki tüm yetişkinlerin %8.3'ünün diyabet hastası olduğunu göstermektedir. Bu sayının 2035 yılında 592 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Altıncı Diyabet Atlası'nın verilerine göre diyabet hastası yetişkinlerin ortalama yarısı 40 ile 59 yaş aralığında yer almaktadır. Bu yaş aralığındaki bireylerin sayısının 2035 yılında 264 milyona çıkması beklenmektedir ve diyabetli bireylerdeki artışın bu yaş aralığında daha fazla olacağı tahmin edilmektedir. 2013 yılı verilerine göre diyabet hastası kadın bireyler diyabet hastası erkek bireylere göre 14 milyon daha fazladır (198 milyon kadın, 184 milyon erkek). 2035 yılında bu farkın 15 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Dünyadaki toplam diyabetli hastaların %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Dünya genelinde kentlerde yaşayan diyabet hastası birey sayısı kırsal kesimlerde yaşayan diyabet hastası birey sayısına göre daha fazladır. Kentlerde 246 milyon, kırsalda ise 136 milyon diyabet hastası vardır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde kentlerde diyabetli birey sayısı 181 milyon, kırsalda ise bu rakam 122 milyona düşmektedir [14].

Altıncı Diyabet Atlası verilerine göre diyabet hastalığının küresel prevalansı %8,8'dir. Tüm diyabetik hastaların %5-10'unu tip-1 diyabet oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık yüz bin kişide 7-17 kişiye tip-1 diyabet tanısı konulmaktadır. Tip-1 diyabet insidans hızı Asya, Latin Amerika ve Karayipler'de oldukça düşükken (0.1-3.5/100.000), kuzey ülkeleri, İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, Portekiz gibi ülkelerde yüksektir (21,2-36,8/100.000). Tip-2 diyabet insidansı ise yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Erkeklerde tip-2 diyabet prevalansı kadınlara göre 65 yaşına kadar daha düşüktür. 65 yaş üzerinde ise kadın ve erkeklerdeki prevalans farkı ortadan kalkmaktadır [17].

Türkiye’de gerçekleştirilen toplum temelli diyabet çalışmaları TURDEP-I ve TURDEP-II’den elde edilen verilere göre 1998 yılında diyabetik hasta sayısı toplam nüfusun %7,12’sini oluştururken, 2010 yılında bu oran %13,7’ye, 2015 yılında ise %15,0’e yükselmiştir. Elde edilen tüm bu sonuçlar diyabetin Türkiye’de görülme yüzdesinin her geçen yıl arttığını ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermiştir [14].

## 1.2 Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati, retinada yer alan venülleri, kapillerleri ve arteriyolleri etkileyen mikroanjiyopatik bir hastalık olarak tanımlanır. Temel görülme sebebi diyabetir fakat hipertansiyonun uzun dönemde görülen komplikasyonları arasında da yer alır. Diyabetik retinopati diyabetli hastalarda en sık rastlanan, 20-65 yaş aralığında körlüğe en sık sebep olan diyabetin en önemli uzun dönem komplikasyonları arasında yer alır [18, 19].

Tip-1 diyabetli hastaların diyabetik retinopati prevalansı %40 iken tip-2 diyabetli hastaların diyabetik retinopati prevalansı %20’dir. Türkiye’de diyabetik retinopati prevalansı 30 yaş altı için %27,7, 30 yaş üstü için ise %22,7 olarak tespit edilmiştir [20].

İlerleyen yıllarda tip-1 diyabet teşhisi konulan hastaların hemen hemen hepsi ve tip-2 diyabet teşhisi konulan hastaların ise yaklaşık %60’ının diyabetik retinopati hastalığına yakalanabileceği ön görülmektedir. Sadece Amerika’da diyabetik retinopati hastası olan kişilerin sayısının 2005 yılından 2050 yılına kadar 5.5 milyon insandan 16 milyon insana çıkması beklenmektedir [21, 22].

Diyabetin türü, hastanın yaşı, diyabetin süresi, diyabetin metabolik kontrolü, hipertansiyon, gebelik, genetik faktörler, sigara ve alkol kullanımı diyabetik retinopati oluşumundaki risk faktörleridir [20].

Diyabetik retinopatiyle ilgili patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında nonenzimatik glikolizasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu adı verilen biyokimyasal reaksiyonlar rol oynar.

Hipergliseminin uzun süreli görülmesi durumunda glikoz, proteinlere kimyasal olarak nonenzimatik yapışır ve bozulmaya dayanıklı bazı maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amadori adı verilen proteinler bir dizi reaksiyondan

geçerek bozulmaya dayanıklı ileri glikolizasyon ürünleri oluşmasını sağlar. Buna nonenzimatik glikolizasyon adı verilir. Bu ürünler parçalanmaya dayanıklı olup serbest radikal oluşumunu arttırarak diyabetik retinopati oluşumuna sebep olurlar. Oksidatif stres mekanizmasında ise ortaya çıkan serbest radikaller proteinlerin çapraz bağlantılarını etkileyerek aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına sebep olur. Serbest radikallere hassasiyetin artması protein davranışlarının değişmesine ve kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelmesine sebep olur. Aglütinasyon ve agregasyonlardaki artış ise gözde mikrotromboz oluşumuna yol açar. Vücuttaki glikoz aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole, sorbitol dehidrogenaz enzimi yardımıyla fruktoza dönüşerek vücutta enerji kaynağı olarak kullanılır. Glikozun sorbitole dönüşümü sırasında damarlarda disfonksiyona sebep olan myoinositol adı verilen karboksilik şeker ortaya çıkar. Vücutta fazla miktarda glikoz alındığı zaman aşırı sorbitol üretimi gerçekleşir ve sorbitol birikimi meydana gelir. Sorbitol birikiminin olması sorbitol dehidrogenazı etkisiz hale getirerek sorbitolun fruktoza dönüşümünü engeller ve myoinositol birikimini arttırır. Bu durum gözde yaygın vasküler disfonksiyonların oluşmasına sebep olur [23].

Diyabetik retinopati hastalığında retinanın mikrovasküler yapısındaki disfonksiyona bağlı olarak kılcal kan damarlarında kanama (hemoraji), mikroanevrizma, intraretinal yapıdaki mikrovasküler anormallikler gibi klinik belirtiler görülür. Hastalık son evrelerinde bireylerde körlüğe sebep olur [18, 24, 25].

Diyabetik retinopati proliferatif olan diyabetik retinopati ve proliferatif olmayan diyabetik retinopati olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Proliferatif olmayan diyabetik retinopati hastalığının ilk klinik belirtisi mikroanevrizma ve retinal kanamadır. Proliferatif diyabetik retinopatide klinik belirtiler ise göz kılcal kan damarlarında kanama ve buna bağlı olarak oluşan vitröz kanamalardır. Diyabetik retinopatide vasküler geçirgenlik arttığından herhangi bir evresinde diyabetik maküler edema oluşma riskide yüksektir [18].

Şekil 1.1'de proliferatif ve proliferatif olmayan diyabetik retinopatiye sahip göz yapısı gösterilmiştir [18].

Diyabetik retinopati hastalığının güncel tedavi yöntemleri arasında lazer fotokoagülasyon, vitreoretinal cerrahi tedavi ve medikal ilaç tedavisi yer alır [4].



Şekil 1.1: A: Proliferatif, B: Proliferatif olmayan diyabetik retinopatiye sahip iki göz yapısı [18].

Lazer fotokoagülasyon retinopatiye yönelik kalıcı bir tedavi sağlamayan, hastalığın etkilerinden olan kanamanın azaltılmasını sağlayan ve hastaya belirli periyotlarla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Vitreoretinal cerrahi tedavisi sadece belirli durumlarda, diyabetik retinopatinin sebep olduğu belirtileri hafifletmek için kullanılır ve diyabetik retinopati hastalığının tedavisine yönelik kesin bir çözüm değildir. Medikal tedavi için antioksidanlar, aldoz redüktaz inhibitörleri, ileri glikolizasyon son ürün inhibitörleri, protein kinaz c inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri, kortikosteroid ilaçlar kullanılmaktadır ve bu ilaç tedavilerinin amacı diyabetik retinopatinin gelişimini yavaşlatmaktır [4].

Literatürde yapılan çalışmalarda doğal veya sentetik polimerler kullanılarak hidrojel, membran ve fiber gibi yapılar üretilmiştir. Bu yapılar ilaç etken maddeleri hapsedilerek çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında diyabetik retinopati tedavisine yönelik doğal bir polimer olan kitosan ile hidrojeller üretilmiştir.

### 1.3 Polimerler

Polimerler, çok sayıda monomerin kovalent bağ yapısıyla bir araya gelerek polimerleşme reaksiyonu sonucu oluşturduğu makro molekül yapılarıdır [47, 93].

Polimerlerin hafif olması, maliyetinin düşük olması, mekanik özelliklerinin geliştirilebilir olması, kimyasal açıdan inert özellik göstermeleri, dekoratif olmaları, çeşitlerine göre biyobozunur olmaları ve toksik madde üretmemeleri bir çok alanda kullanımı için tercih edilmelerine sebep olmuştur. Polimerler plastik, kauçuk ve

elektronik cihazların, tıp ve medikal alandaki malzemelerin üretimi gibi çeşitli kullanım alanlarına sahiptir [47].

Polimerlerin sınıflandırılması farklı şekillerde yapılabilir.

Kimyasal yapılarına göre polimerler organik ve inorganik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Organik polimerler, organik yapıdaki monomerlerin polimerleşme reaksiyonuyla oluşurlar. Polimer ana zincirleri sadece C atomundan oluşmuşsa bu polimerler karbon zincirli polimerler, ana zincirlerinde C ve H atomlarının yanında N, O, S, P, F, Cl gibi atomlarda varsa hetero zincirli polimerler olarak adlandırılır. İnorganik polimerler ana zincirlerinde C içermeyen polimerler olup bu polimerler yapılarında Si, B, Ge, P gibi elementler içerir. Organik polimerlere göre ısıya daha dayanıklıdırlar ve daha sert yapıdadırlar [47].

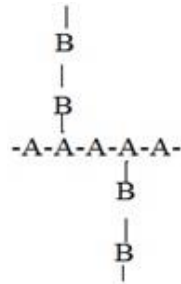
Makromolekül zincir yapılarına göre polimerler doğrusal (düz zincirli), dallanmış ve çapraz bağlı olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Düz zincirli (doğrusal) polimerler ana zincirleri kovalent bağlarla başka zincirlere bağlı olmayan polimerlerdir ve düz zincirli polimerler uygun çözücülerde çözünebilirler, bir çok kez eritilip yeniden şekillendirilebilirler. Dallanmış polimerler ana zincirlerinde kendi kimyasal yapılarıyla özdeş görünüme sahip farklı polimer zincirlerinin bağlı olduğu polimerlerdir. Dallanmış polimerlerin yan zincirlerinin boyutları birbirinden farklı olabilir ve yan zincirler başka dallara ayrılabilir. Çapraz bağlı polimerler farklı polimer zincirlerinin farklı uzunluktaki zincir parçalarıyla kovalent bağlarla bağlanması sonucu oluşurlar ve eğer çapraz bağ yapısı fazla ise bu polimerler ağ yapılı polimerlere dönüşür. Çapraz bağlı polimerler çözünme özelliğine sahip olmayıp bu polimer türleri belirli sınıflarda şişebilirler ve şişme dereceleri yapılarındaki çapraz bağ yoğunluğuna göre ters orantılı olarak değişir [76, 94].

Uzaydaki yapılarına göre polimerler, polimer zincirini bağlayan grupların uzaydaki yönelişine göre üç gruba ayrılırlar. Bunlar: izotaktik polimerler, sindiyotaktik polimerler ve ataktik polimerlerdir. İzotaktik polimerlerde zincir boyunca asimetric karbon atomlarının konfigürasyonu aynı olup sindiyotaktik polimerlerde zincir boyunca asimetric karbon atomlarının konfigürasyonu bir atlayarak değişiklik gösterir. Ataktik polimerlerin ise birbirini izleyen asimetric karbon atomları üzerindeki -R grupları gelişmiş güzel dağılmış olup belirli bir düzeni yoktur [77].

Isıya karşı verdikleri tepkiye göre polimerler termoplastik ve termosetting olmak üzere ikiye ayrılırlar. Termoplastik polimerler fiziksel olarak düz ve dallanmış zincir yapısına sahiptir ve ısıtıldıkları zaman önce yumuşarlar daha sonra kıvamlı akışkan haline gelirler. Çapraz bağ oranı yüksek olan polimerler ısıtıldıkları zaman erimeyip daha fazla sertleşirler. Sıcaklık arttıkça kimyasal olarak parçalanır ve bozulurlar. Bu şekilde ısıtıldıkları zaman sertleşen ve bozulma özelliği gösteren polimerlere termoset polimerler denir [47].

Polimerler yapılarında yer alan monomerin türüne göre iki sınıfa ayrılır. Homopolimerler tek bir cins monomerin polimerleşmesiyle oluşan polimerlerdir ve polistiren, polietilen bu gruba örnek verilebilir. En az iki veya daha fazla farklı monomer biriminden meydana gelen polimerlere kopolimer denir. Kopolimerler kendi arasında dörde ayrılırlar. Bunlar; ardışık kopolimer, rastgele kopolimer, blok kopolimer ve aşı kopolimerdir [95].

A ve B monomer birimlerinin polimer zinciri boyunca belirli bir düzen içerisinde bir A bir B şeklinde sıralanmasıyla oluşan kopolimerlere ardışık kopolimer denir. -A-B-A-B-A-B-A-B-A-B-A-B- şeklinde sıralanırlar. Rastgele kopolimerlerde A ve B monomer birimlerinin zincir boyunca diziliminde belirli bir düzen yoktur. -A-B-B-A-A-B-A-B-A-A-B-B-B- gibi dizilim gösterirler. Blok kopolimer ise kimyasal yapıları farklı olan iki homopolimer zincirinin uç uca bağlanmasıyla oluşan polimerlerdir. Blok kopolimerler -A-A-A-A-B-B-B-B-A-A-A-A- şeklinde dizilim gösterirler. Kimyasal yapıları farklı iki polimer zincirinin zincir sonları dışında bir yerden bağlanmasıyla oluşan kopolimerlere aşı (graft) kopolimer adı verilir. Şekil 1.2’de gösterildiği gibi dizilim gösterirler [95].



Şekil 1.2: Aşı kopolimerin şematik gösterimi [95].

Kaynağına göre polimerler elde edildikleri yere göre doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Doğal polimerler doğada yer alan canlıların vücut iskelesinden oluşmuş polimerler olup kitin, kitosan, selüloz ve türevleri, doğal kauçuk, nişasta



doğal polimerlere örnek verilebilir. Sentetik polimerler monomer birimlerinin kimyasal tepkimeleri sonucu oluşan polimerlerdir. Endüstriyel olarak sentezlenen polietilen, polipropilen, poliester ve poliamidler sentetik polimerlere örnek olarak verilebilir [13].

### **1.3.1 Polimerlerin sentez yöntemleri**

Polimerlerin iki farklı sentez yöntemi vardır. Bunlar basamaklı (kondenzasyon) polimerizasyon ve katılma (zincir) polimerizasyonudur. Basamaklı polimerizasyonda reaksiyona giren kimyasalların fonksiyonel grupları arasında farklı kimyasal reaksiyonlar gerçekleştirilerek polimer malzemeler elde edilirken katılma polimerizasyonunda reaksiyon başladıktan hemen sonra polimer molekülleri üretilir. Bu polimerizasyon türünde monomerler aktif merkezlere sırayla hızlı bir Şekilde katılarak zincir molekülünün büyümesini sağlarlar [96].

### **1.4 Kitosan**

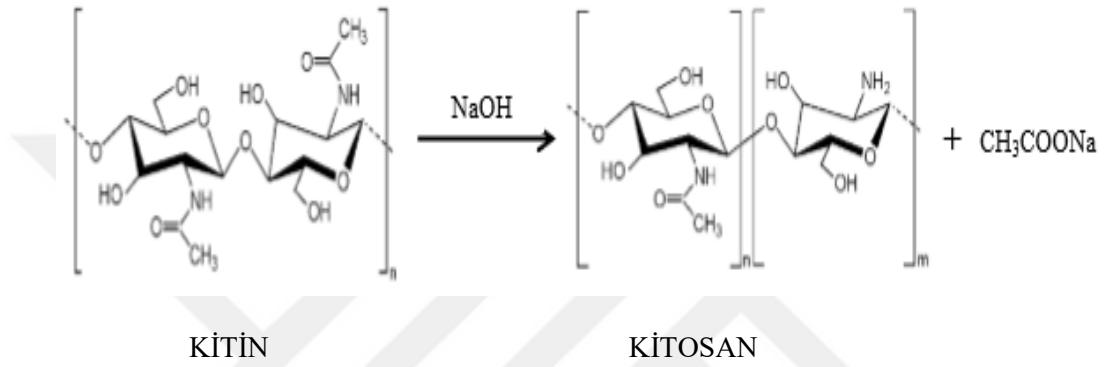
Kitosanın ana maddesi olan kitin selülozdan sonra dünyada en yaygın olarak bulunan doğal bir polimerdir. Kitin doğrusal, uzun yapılı, beyaz ve sert bir polisakkarit çeşididir. Algler, halkalı solucanlar, böcekler, eklem bacaklılar, yuvarlak solucanlar, su yosunları, mantarlar, yengeç, istakoz ve karides gibi canlıların kabuklarında yer alır. Kitin ticari olarak daha kolay ulaşılabilir olan yengeç ve karides kabuklarından elde edilir. İlk kez 1859 yılında Rouget tarafından kitinin derişik potasyum hidroksit ile kaynatılması sonucu kitosan üretilmiştir [97 - 101].

Günümüzde kitinden kitosan elde edilmesi tekniğinde kimyasal, enzimatik ve mikrobiyal yollar kullanılmaktadır ve kitinin eldesi için bu canlıların kabukları deproteinasyon, deasetilasyon ve deminerilizasyon içeren bir dizi işlemden geçer. Bu işlemlerle deniz canlılarının kabuk yapısındaki farklı mineraller ve proteinler uzaklaştırılır, geriye kalan kitin saflaştırılarak elde edilmeye çalışılır. Kitinin deasetilasyonuyla birlikte başlıca türevlerinden olan kitosan elde edilir [97 - 101].

Üretilen kitosanlar farklı molekl ağırlığına, farklı viskozite özelliğine ve deasetilasyon derecelerine sahip olabilir. Deasetilasyona uğramış N-asetil- D-glukozamin ünitelerinin sayısının toplam ünite sayısına oranı bize deasetilasyon derecesini verir. Deasetilasyon derecesinin değişmesi veya kitosanın moleküler

ağırlığının değişmesi kitosanın fizikokimyasal özelliklerinin değişmesine sebep olur. Bu özelliklerde kitinin kaynağına, sodyum hidroksit ile ne kadar süre işlem gördüğüne, kullanılan izolasyon yöntemine ve işlem sırasında uygulanan sıcaklığa bağlı olarak değişiklik gösterir. Kitosan nötr ortamlarda ve alkali pH'larda çözünme özelliğine sahip değildir çünkü kitosan stabil kristal bir yapıya sahiptir. Laktik asit, asetik asit gibi çözücülerde suda çözünebilecek formlara dönüşürler [97 - 101].

Şekil 1.3'de kitinin sodyum hidroksit ile deasetilasyonu sonucu kitosan oluşumu gösterilmiştir [102].



Şekil 1.3: Kitinden deasetilasyon ile kitosan eldesi [102].

Kitinin Çizelge 1.1'de gösterildiği gibi 3 farklı formu ve her formunun farklı özellikleri vardır [99].

Kitosan ile yaygın olarak kullanılan bir diğer polisakkarit selüloz arasındaki tek fark kitosanın pozitif yüke sahip olmasıdır. Kitosanın pozitif yüklü olması kitosana negatif yüklü lipidlerin, yağların, metal iyonlarının, proteinlerin ve makro moleküllerin bağlanması özelliğini sağlayıp kitosanı ve kitosan türevlerini kullanım açısından birçok alanda önemli kılmaktadır ve ticari olarak daha çok önem kazanmasını sağlamaktadır. Ayrıca kitin ve türevlerinin insan vücudundaki enzimler tarafından parçalanabilmesi, toksik ve alerjik etki göstermemesi ve parçalandıkları zaman glikoza dönüşebilen bir sakkarit yapısında olmaları insan vücudu için kullanılabilir olmasını sağlamış, değerini ve önemini daha çok arttırmıştır [97 - 101]. Çizelge 1.2'de kitosanın bazı özellikleri üzerine molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesinin etkisi gösterilmiştir [102].

Çizelge 1.1: Kitin formları ve özellikleri [99].

<b>Kitin Formu</b>	<b>Özellikleri</b>
$\alpha$ - Kitin	<ul style="list-style-type: none"><li>*Doğada en fazla bu formda bulunur.</li><li>*Diğer kristal yapılara göre daha serttir.</li><li>*En stabil olan formdur.</li></ul>
$\beta$ - Kitin	<ul style="list-style-type: none"><li>* <math>\alpha</math> - Kitin'e göre daha az kararlıdır.</li><li>*Çözülme ve şişme halinde <math>\alpha</math> - kitine dönüşür.</li><li>*Fungal hücre duvarlarının ana bileşinidir.</li></ul>
$\gamma$ - Kitin	<ul style="list-style-type: none"><li>*Diğer türlere göre daha nadir bulunur.</li><li>* <math>\alpha</math> ve <math>\beta</math> formlarının bir karışımı veya ara bir form olduğu düşünülmektedir.</li><li>*Hem paralel hem de anti-paralel bir düzleme sahiptir.</li></ul>

Kitosanın eczacılıkta ilaç taşıma sistemlerinde, medikal olarak yara bandı yapımında, biyoteknolojide bitki tohumu paketlemede, mikrokapsülasyonda, atık su arıtımında, antimikrobiyal özellik göstermesinden dolayı gıda raf ömrünün uzatılmasında, kâğıt üretiminde, antimikrobiyal özelliğinden dolayı tekstil alanında, yünlü kumaşlara çekmezlik özelliği kazandırmada, tıp alanında antioksidan, antiviral ve antifungal etkisinden dolayı kullanım alanları mevcuttur [97 - 101, 103].

Kitosan tüm bu üstün özelliklerinden dolayı hidrojel üretimi için de kullanılmaktadır. Kitosan tabanlı hidrojellerin ilaç taşınım sistemlerinde, doku ve kemik rejenerasyonu uygulamalarında kullanım alanları yer almaktadır [73, 104, 105].

Bu tez çalışmasında kitosan hidrojellere taurin hapsedilerek hidrojellerin salım profilleri araştırılmıştır.

Çizelge 1.2: Kitosanın bazı özellikleri üzerine molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesinin etkisi [102].

Özellik	Deasetilasyon Derecesindeki Artışın Etkisi	Molekül Ağırlığındaki Artışın Etkisi
Çözünürlük	Artar	Azalır
Kristalin yapı	Azalır	Artar
Biyolojik parçalanabilme	Azalır	Azalır
Viskozite	Artar	Artar
Biyolojik uyum	Artar	-
Antimikrobiyal özellik	Artar	Azalır
Antioksidan özellik	Artar	Azalır

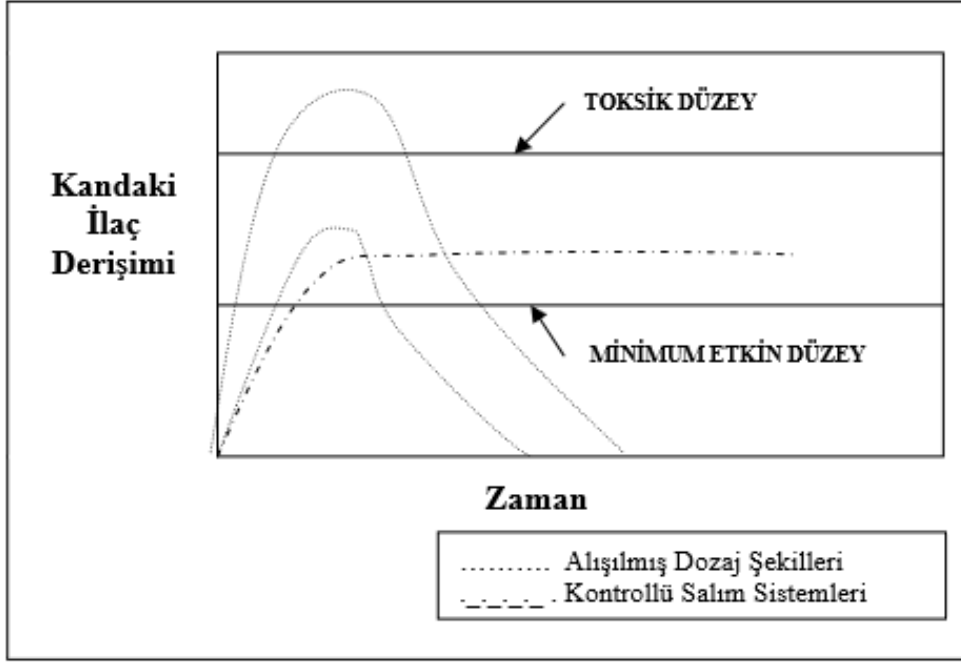
### 1.5 Kontrollü ilaç salım sistemleri

Hastanın ihtiyacı olduğu kadar etken maddeyi hedef organa ya da dokuya belirli bir hızda ulaştıran, salım hızını sürekli kontrol eden sistemlere kontrollü ilaç salım sistemleri adı verilir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde amaç kandaki terapötik ilaç konsantrasyonunun sabit kalmasını sağlamak, uzun süre boyunca tekrarlanabilir salım oranlarının elde edilmesini sağlamak, advers etkilerin, sık dozlaşmanın ve dozaj miktarının ortadan kaldırılmasına yardımcı olmak, hasta uyuncunu arttırmak, kısa yararlanma süresine sahip biyoaktif bileşikler korumak ve tedavinin daha iyi optimize edilmesini sağlamaktır [26, 27, 28].

İlaç kullanımlarında ortaya çıkan ilacın sık dozlaşmasının yapılması, kullanılan dozaj miktarının artması gibi sorunlar daha yeni ve daha efektif ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır [27, 28].

Oral yolla alınan tablet, kapsül gibi ilaçlarda ilaç etkinliğini sürekli kılmak için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. Bu sistemlerde ilaç vücuda alındıktan bir süre sonra kandaki etkin düzeyi düşer ve ilaç vücuda tekrar tekrar alınarak kan plazmasındaki seviyesinin teröpatik seviyede kalması sağlanır. Bu sistemlerde ilacın kan plazmasındaki derişimi teröpatik seviyenin üstüne yani toksik bölgeye (güvenilir olmayan bölge) veya teröpatik seviyenin altına düşebilir. Bu bölgeler ilacın yararlanılmadığı hatta hastaya yan etkilerinin olduğu bölgeler olarak ifade edilebilir [27, 28].

Kontrollü salım sistemlerinde ise etken madde düzeyi kan plazmasında sabit bir düzeyde (12 sa, 1 gün, 1 hafta veya 1 yıl kadar) bulunabilir ve daha az dozlamayla daha etkin (efektif) tedavi sağlanabilir. Şekil 1.4’de kanda yer alan ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü ilaç salım sistemleri ve konvansiyonel ilaç dozaj salım şekilleri için karşılaştırılması verilmiştir [27].



Şekil 1.4: Konvansiyonel dozaj şekilleri ve kontrollü ilaç salım sistemlerinin karşılaştırılması [27].

Kontrollü ilaç salım sistemleriyle konvansiyonel ilaç salım sistemlerinde karşılaşılan olumsuzlukları yok etmek veya en az düzeye indirmek amacıyla ilaç hedeflendirmesi yapılabilmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ilaç hedeflendirmesiyle ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri istenilen şekilde değiştirilebilir, düşük dozlarda etkin ve yüksek dozlarda güvenilir tedavi sağlanabilir, toksik ve alerjik etkiler en az düzeye indirilebilir, hücresel düzeyde taşıma artırılabilir ve vücudun başka bir bölgesinde advers bir etki oluşturmadan hedeflenen bölgede istenilen düzeyde farmakolojik olarak yanıt elde edilebilir [27].

İlacın vücuda verilış yolu ilacın etkisini terapötik olarak doğrudan etkileyecek faktörlerdendir. Kontrollü salım sistemlerinde ilacın salım yolu olarak en çok oral yol ve parenteral yol kullanılır. Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinde kullanımı artan ilaç salım yolları arasında transdermal ve akciğerlere salım yer almaktadır [27].

### **1.5.1 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajları**

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yararlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Düşük dozlarda etkin bir tedavi sağlanabildiği için var olan toksik etkiler ve advers etkiler en aza düşürülür veya hiç görülmez.
2. Bu sistemlerde ilaç hedef organa veya dokuya direk yönlendirilebildiği için vücuttaki diğer doku, organ ve sistemlerin zarar görmesi engellenebilir.
3. Hastaların yaşam kalitesi artar. Tedavi esnasında hasta sık ilaç almadığından dolayı ilacın yan etkileri, toksik etkileri görülmez ve böylece hasta uyuncu arttırılmış olur.
4. Kontrollü salım sistemlerinde ilaç kan plazmasında istenilen düzeyde ve istenilen sürede kaldığı için hasta ilacı sık sık almak zorunda kalmaz.
5. Hastanın uyumunu sağlayacak şekilde gerekli dozaj miktarı hastaya ayarlanabilir.
6. Sistem içerisindeki etken madde kapalı bir ortamda yer aldığı için dış ortamın pH, sıcaklık vs. gibi etkilerinden etkilenmez [27].

### **1.5.2 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dezavantajları**

Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanması ve ilaç salım hızlarının ayarlanması için bir veya birden fazla polimer kullanılmaktadır. Bu polimerler sahip oldukları kimyasal özelliklerden dolayı bazı advers etkilere sebep olabilmektedir [27].

Kontrollü ilaç sisteminin üretimi sırasında veya üretim sonrasında sistemde oluşabilecek bir çatlak, kırık veya sıyrık sistemin güvenilirliğine zarar verebilir, vücuda girdikten sonra ilaç salımı durdurulamayabilir ve bu durum beklenmedik toksik, alerjik etkilere yol açabilir [27].

Her ilaç kontrollü salım sistemi için uygun değildir ve her ilaca uygun bir hazırlama yöntemi bulunmamaktadır. İlaçlarda yer alan etken maddelerin türüne göre hazırlama yöntemleride değişiklik göstermektedir. Bu sebepler kontrollü salım sistemlerinin uygulama alanını kısıtlamaktadır [27].

### **1.5.3 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulama alanları**

Kontrollü salım sistemlerinin ilaç salımı dışında başka alanlarda uygulama sahası bulunmaktadır [27].

Bu sistemler nükleer tıp alanında radyoaktif işaretlenmiş ilaç taşıyıcı sistemler ile teşhis ve tedavi amacıyla kullanılabilir. Kozmetik sektörde transdermal yolla çeşitli güzellik uygulamalarında kullanım alanları mevcuttur [27].

Veterinerlik uygulamalarında da kontrollü salım sistemleri kullanılmaktadır ve insanlardaki uygulamalara benzerlik göstermektedir. Fakat hayvanların vücut yapıları, vücut ağırlıkları ve fizyolojik sistemleri insanlardan daha farklı olduğu için salım sistemlerinin yapısı ve özellikleride farklılık göstermektedir [27].

### **1.5.4 Hidrojeller kontrollü ilaç salım sistemi**

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan taşıyıcı sistemlerin ilaçla ve insan vücudu ile biyouyumlu özellik göstermesi gerekir. Hidrojellerin biyouyumlu özellikte olması, yumuşak yapılı olmaları, kolayca şekil verilebilmeleri, difüzyon kontrolünü sağlayabilmeleri, uyarılara karşı duyarlılığının kolayca kontrol edilebilmesi, kendilerine özgü şişme özelliklerine sahip olması ilaç taşıyıcı sistemler olarak seçilmesini sağlamıştır [26].

Hidrojellere ilaç yüklemesi iki farklı şekilde yapılabilir. İlk yöntemde polimerizasyon sırasında monomer, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve ilaç karıştırılarak yükleme yapılır. Bu aşamanın dezavantajı polimerizasyon süreci ilacı etkileyebilmektedir. İkinci yöntemde ise hidrojel ilk önce oluşturulur, daha sonra ilaç çözeltisi içerisinde bekletilir ve denge anına gelinceye kadar şişmeye bırakılır. Denge anına ulaştığında hidrojel kurutma işleminden geçirilir [29, 30].

Hidrojeller üç farklı salım mekanizmasına sahip olup bunlar; difüzyon kontrollü sistemler, kimyasal kontrollü sistemler ve çözücünün harekete geçirdiği sistemlerdir [26].

### **1.5.5 Difüzyon kontrollü sistemler**

Difüzyon, moleküllerin veya partiküllerin yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye enerji harcanmadan taşınması olarak tanımlanır [26].

Hidrojellerden ilaç salımında difüzyon kontrollü sistemler oldukça yaygın olarak kullanılır. Hidrojel içindeki ilaç öncelikle hidrojel yüzeyine geçer daha sonra çevredeki sıvıya nüfuz eder. Modelleme olarak genelde Fick'in difüzyon yasası uygulanır (Sabit veya değişken difüzyon kat sayıları ile kullanılır) [26].

Difüzyon kontrollü sistemlerde ilaç difüzyonu genelde deneysel olarak, hidrodinamik olarak veya obstrüksiyon tabanlı teorilerle değerlendirilir [31].

Difüzyon kontrollü sistemler rezervuar (membran) sistemler ve matriks sistemler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar [26].

### 1.5.5.1 Rezervuar (membran) sistemler

İlaç membran içerisinde çözünmüş olarak ya da membrana dağılmış olarak yer alır. Başlangıçta ilaç rezervuardan membrana geçer daha sonra membrandan sıvı ortama ya da dokuya geçiş yapar. Membran sistemlerde sıfırıncı dereceden salım kinetiği gözlenir ve bu salım kinetiği membran sistemlerde sabit salım hızına kolaylıkla ulaşılabilceğini ifade eder. Rezervuar sistemlerde difüzyonun hızını membran kalınlığı ve membranın geçirgenliği belirler [32].

Membran sistemlerin dezavantajı kullanılan polimer yapılar da meydana gelebilecek yırtılmalar ya da çatlaklar yüzünden ilacın aşırı dozda yüklenmesidir. Membran sistemler biyoçözünür özellikte olmayıp vücutta parçalanmadıkları için deri altı uygulamalarından sonra cerrahi bir işlemle tekrar vücuttan uzaklaştırılmaları gerekir. Bu durum hasta uyuncunu azaltan bir durumdur [33].

Tek boyutta membran içinden ilaç salımını açıklamak için Fick'in birinci kanunu olan aşağıdaki eşitlik 1.1 kullanılır [26].

$$J_A = -D \frac{dC_A}{dx} \quad (1.1)$$

Bu eşitlikte;

$J_A$  :İlacın akışı

$D$  :İlaç difüzyon katsayısı

$C_A$  :İlaç konsantrasyonu

$x$  :Difüzyonun etkili olduğu alana uzaklık



### 1.5.5.2 Matriks sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimer yapının içerisinde homojen olarak dağılmış ya da çözülmüştür. İlk olarak yüzeye yakın ilaçlar daha sonra yüzeyden daha uzaktaki ilaçlar sırasıyla salınırlar.

Bir boyutlu matris içerisinde ilaç difüzyonu Fick'in ikinci difüzyon yasası ile açıklanır. Fick'in bu yasasına göre ilacın konsantrasyon değişikliği yerel akı değişimine eşit olarak görülür [34, 35].

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = -\frac{\partial J_A}{\partial x} \quad \frac{\partial C_A}{\partial t} = D \frac{d^2 C_A}{dx^2} \quad (1.2)$$

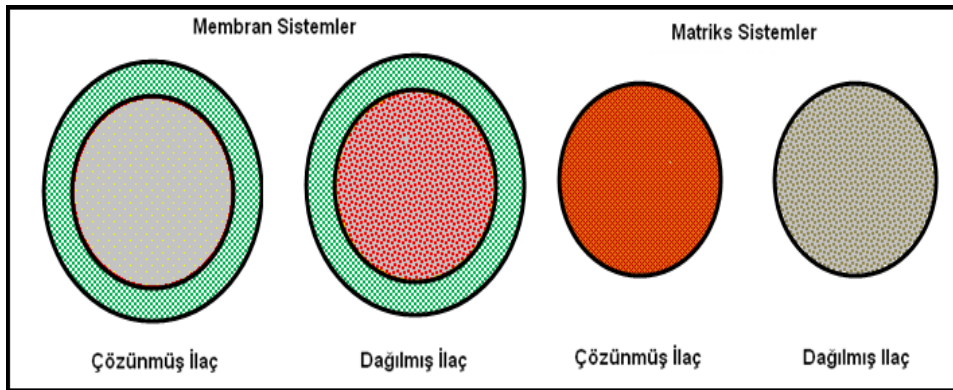
Burada t salım zamanıdır. Eşitlik 1.2'de yer alan denklemler sadece düzlemsel ve ince geometriye sahip sistemler ve konsantrasyondan bağımsız olan difüzyon kat sayıları için geçerlidir [26].

Difüzyon konsantrasyona bağlı olduğu zaman eşitlik 1.3 kullanılmaktadır [26].

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D(C_A) \frac{\partial C_A}{\partial x} \right) \quad (1.3)$$

$D(C_A)$ : Konsantrasyona bağlı difüzyon kat sayısı olarak verilir.

Şekil 1.5'de difüzyon kontrollü sistemler şematik olarak gösterilmiştir [13].



Şekil 1.5: Hidrojellerde difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi [13].

### 1.5.6 Kimyasal kontrollü sistemler

Bu sistemler kimyasal bir reaksiyonun gerçekleşmesine dayanarak salım yapan sistemler olup kimyasal reaksiyonlar polimer yapıyla ilaç arasında polimer zincirlerinin hidrolitik olarak veya enzimatik olarak yıkılmasıyla gerçekleşir. İlaç

salımı uygun koşullar altında yapının yüzeysel veya kütsel olarak erozyona (aşınmaya) uğramasıyla gerçekleşir [26, 31].

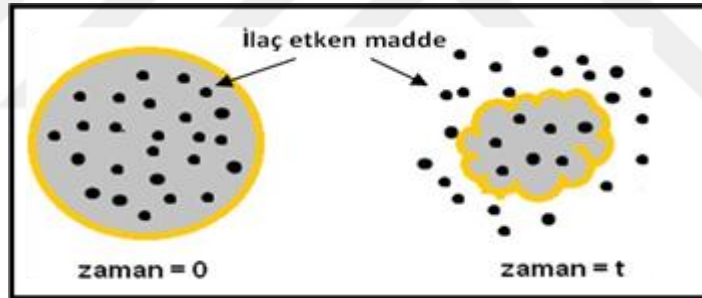
İki farklı kimyasal kontrollü ilaç salım sistemi vardır.

#### 1.5.6.1 Biyoparçalanabilir polimerlerden ilaç difüzyonu

Biyobozunur özelliği olan polimerlerden elde edilen, genellikle hidrofilik özellikte olan, matriks ve rezervuar şeklinde olabilen ilaç taşıyıcı sistemlerdir [32].

Polimer matriks aşınmaya uğradıkça ilaç salımı olur ve ilacın difüzyonu polimerin aşınmasından hızlı ise salım difüzyon kontrollü olarak gerçekleşir. İlaç difüzyonu polimer aşınmasından yavaş ise salım hızı aşınma kontrollü gerçekleşir. Biyoparçalanabilir sistemlerde dikkat edilmesi gereken en önemli husus parçalanmış polimer malzemelerinin toksik, alerjik veya kanserojen özellikte olmamasıdır [36].

Şekil 1.6'da biyoparçalanabilir polimerlerden ilaç difüzyonu şematik olarak gösterilmiştir [13].

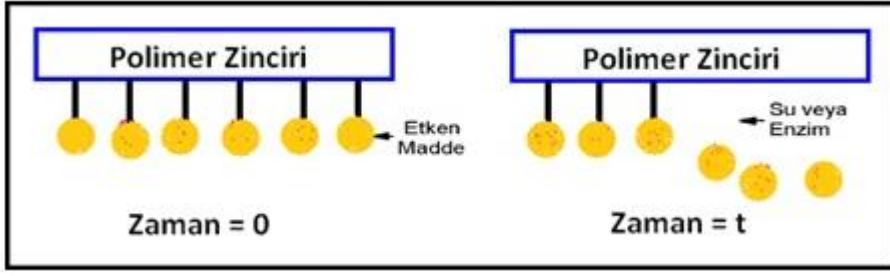


Şekil 1.6: Biyoparçalanabilir polimerden ilaç difüzyonu şematik gösterimi [13].

#### 1.5.6.2 Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı

Zincire takılı sistemlerde ilaç polimere enzimatik veya hidrolitik olarak bağlanmış olup bu bağların zaman içinde kopması ile ilaç salımı gerçekleşir. Bu bağlar suyla ya da enzimler ile kopartılır böylece ilaç doku ve organlara geçiş yapar. Bağların hidroliz oranı ile ilaç salımı kontrol edilir [26].

Şekil 1.7'de zincire takılı sistemlerden ilaç salımı şematik olarak gösterilmiştir [13].



Şekil 1.7: Zincire takılı sistemlerden ilaç salımının şematik gösterimi [13].

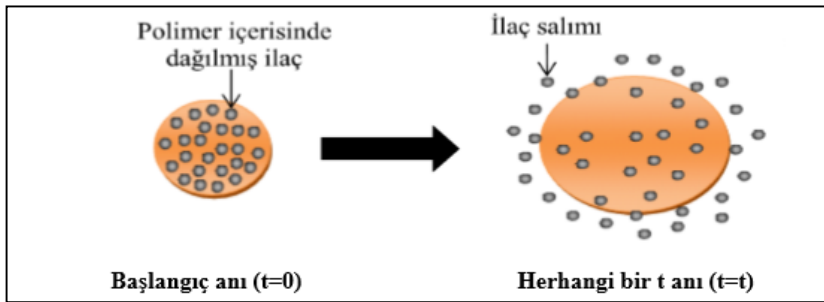
### 1.5.7 Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Bu sistemler şişme kontrollü sistemler ve osmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

#### 1.5.7.1 Şişme kontrollü sistemler

Hidrojellerde şişme kontrollü bir salımın gerçekleşmesi için ilacın difüzyon hızının hidrojelın şişme hızından yüksek olması gerekir. Matrise çözücü girişinin gerçekleşmesiyle katı halde yer alan polimer şişerek jele benzeyen bir yapı haline gelmeye başlar. Sistemdeki bu katı jel bir sınır tabakası oluşturarak geçiş sürecinde ortaya çıkan moleküllerin gevşemesi sonucu ilacı dışarı doğru difüze eder [36, 37].

Şişme kontrollü sistemlerden ilaç salım mekanizması şekil 1.8’de gösterilmiştir [26].



Şekil 1.8: Şişme kontrollü hidrojel ilaç salım mekanizması [26].

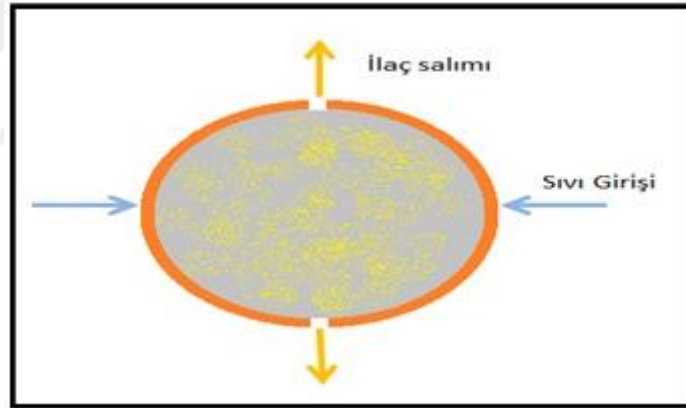
#### 1.5.7.2 Osmotik kontrollü sistemler

İlaç salımının gerçekleşmesi için osmotik basıncın kullanıldığı sistemler olup bu sistemler yarı geçirgen özelliğe sahip bir zar, bir etken maddeden ve mikro düzeyde büyüklüğe sahip bir delikten meydana gelir. Yarı geçirgen membran içerisine su gibi çözücü bir maddenin girmesiyle etken madde çözünür, membran

yapı şişer ve mikro delikten ilaç salımı gerçekleşir. Osmotik kontrollü sistemlerde etken maddenin türü ve çözünürlük hızı, rezervuar yapının osmotik basıncı, çıkış deliğinin büyüklüğü ve yarı geçirgen membranın mekanik özellikleri ilaç salım hızını belirleyen faktörler arasında yer alır. Osmotik kontrollü sistemler genelde sıfırıncı dereceden şişme kinetiğine sahip sistemlerdir [26, 38].

Tüm bunlardan farklı olarak biyobozunur özelliğe sahip peptid yapılı ilaçların salımında ve difüzyonunda kullanılan biyobozunur hidrojeller, çevredeki pH, sıcaklık gibi fiziksel değişimlere karşı duyarlı olan ve şişme dereceleri bu uyarılara göre azalan ya da artan akıllı hidrojel sistemleri ve vücuttaki bazı doku ve organları taklit ederek (örneğin ekstrasellüler matriks gibi) üretilmiş biyomimetik hidrojel denilen yeni mühendislik yaklaşımlarının ortaya çıkardığı hidrojel çeşitleri de yer almaktadır [31].

Şekil 1.9’da osmotik kontrollü sistemden ilaç salım sisteminin şematik şekli gösterilmiştir [13].



Şekil 1.9: Osmotik kontrollü sistemlerden ilaç salım sistemi şematik gösterimi [13].

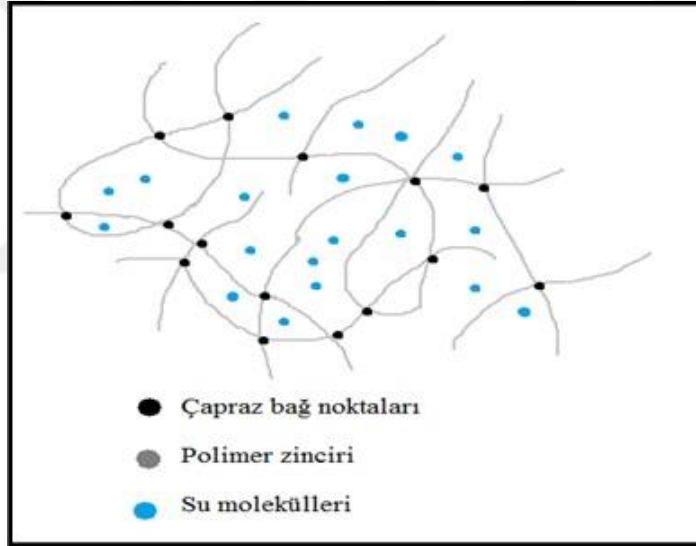
## 1.6 Hidrojeller

Hidrojeller su ve biyolojik sıvılarda şişme özelliğine sahip, yapısında yüksek oranda hidrofilik gruplar içeren, çevresindeki fiziksel ve kimyasal değişimlere karşı duyarlı olan üç boyutlu polimerlerdir [30, 39, 40, 41].

Hidrojellerde polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlar hidrojen bağları, kovalent bağlar, Van der Waals kuvvetleri, kohezyon kuvvetleri veya hidrofobik etkileşimler şeklinde olabilir. Suda çözünmeyen üç boyutlu ağ yapıları sayesinde şişme özelliği gösterirler. Hidrojellerin yapısında yer alan  $-OH$ ,  $-COOH$ ,  $-SO_3H$  gibi gruplar

hidrojellere hidrofilik özellik kazandırarak kendi ağırlıklarının %20-%100 katına kadar suyu absorplayabilmesini sağlar [41 - 44].

Hidrojellerin yüksek şişme potansiyeli, uygun mekanik özellikleri, vücut yapılarıyla biyouyumlu özellik göstermesi (biyogüvenilir ve biyofonksiyonel özelliklere sahip olması), ekstrasellüler matrikse benzer yapı göstermesi, mutajenik, karsinojenik, toksik etkilerinin olmaması, implante edildiği vücut yapısına visko-elastik yapısından dolayı minimum düzeyde zarar vermesi, aynı anda hem biyoaktif molekül olması hem de hücre taşınmasını gerçekleştirebilmesi, çapraz bağ derecelerinin ve kimyasal özelliklerinin kontrol edilebilir olması gibi bir çok üstün özelliği vardır. Bu özellikleri hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda ve ilaç taşınım sistemlerinde tercih edilmesini sağlamıştır [30, 39 ,40, 45 ,46 ,47]. Hidrojele ait şematik yapı şekil 1.10'da gösterilmiştir [43].



Şekil 1.10: Hidrojelin şematik gösterimi [43].

### 1.6.1 Polimerizasyon yöntemleriyle hidrojellerin elde edilmesi

Hidrojellerin hazırlanması için 3 farklı ana bileşen kullanılır. Bunlar; hidrojeli oluşturan monomerler, reaksiyonu başlatan başlatıcı ve çapraz bağlanmayı sağlayan çapraz bağlayıcı kimyasaldır. Kalan artık maddeleri hidrojelden uzaklaştırmak için yıkama işlemi gerçekleştirilir. Hidrojellerin eldesi için 4 farklı polimerizasyon yöntemi kullanılır [48].

### **1.6.1.1 Kütle polimerizasyonu**

Bu polimerizasyon yöntemiyle hidrojel elde etmek için aynı ya da farklı türlerde monomerler kullanılarak belirli bir sıcaklık ve basınç altındaki monomerler polimer haline getirilir. Kütle polimerizasyonunda başlatıcı olarak UV bir ortam ya da kimyasal katalizör kullanılır. Bu polimerizasyon yönteminde monomer konsantrasyonu eğer yüksekse ısı açığa çıkar ve sıcaklık sabit olması gerektiği için bu ısı reaksiyon kontrolünü zorlaştırır. Kütle polimerizasyon yöntemiyle elde edilen hidrojeller çubuk, partikül, membran gibi çeşitli form ve şekilde olabilir [49].

### **1.6.1.2 Çözelti polimerizasyonu**

Çözelti polimerizasyonu için ortamda monomer çözücü bir kimyasal ve eğer gerekliyse bir başlatıcı yer alır. İyonik yapıdaki monomerler ya da nötral monomerler birden fazla fonksiyona sahip olan çapraz bağlanma etkin maddesi ile karıştırılır. Çözelti polimerizasyon reaksiyonu başlatmak için UV içeren bir ortam ya da sistemde bir redoks başlatıcı kimyasal madde kullanılır. Hazırlanan hidrojeller saf su ile yıkama işleminden geçirilerek hidrojeller reaksiyona girmeyen monomerlerden, çapraz bağlanma maddesinden, reaksiyon başlatıcı gibi istenmeyen maddelerden arındırılır. Çözelti polimerizasyonunda viskozitenin düşük olması, sıcaklık kontrolünün sağlanabilmesi ve ürünün eldesinden hemen sonra kullanılabilmesi bu polimerizasyon yöntemini avantajlı kılar. Karışımın mol kütlelerini düşürmesi, polimer kirlenmesinin görülmesi ve maliyetli bir yöntem olması çözelti polimerizasyon yönteminin dezavantajlarıdır [48, 50].

### **1.6.1.3 Süspansiyon (boncuk) polimerizasyon**

Süspansiyon polimerizasyon monomerlerin suda süspansiyon haline getirilmesiyle gerçekleştirilir ve polimerizasyon boyunca kuvvetli bir karıştırma uygulanıp stabilizatör kullanılarak polimer parçacıklarının karıştırma esnasında bozulmadan üretimi sağlanır. Stabilizatör bu bozulmayı yapının etrafını sararak önler. Stabilizatör olarak ise jelatin, baryum, kalsiyum, magnezyum karbonat gibi suda çözünmeyen inorganik bileşikler kullanılabilir. Süspansiyon polimerizasyon sonucunda polimer yapı toz halinde olup sudan süzülerek ayrılır ve kurutma işlemi uygulandığında elde edilen polimer granül yapıda olur. Stiren, vinil klorür, vinil asetat, metilmetakrilat

süspansiyon yöntemiyle polimerize edilebilmektedir. Süspansiyon polimerizasyonda ısı aktarımının kolay olması, sıcaklık kontrolünün kolayca yapılabilmesi ve inorganik çözücülerin kullanılması bu yöntemi avantajlı kılan faktörlerdendir [50, 51].

#### **1.6.1.4 Emülsiyon polimerizasyonu**

Emülsiyon denen yapılar birbirine karışmayan iki sıvıdan meydana gelir ve emülsiyon polimerizasyon tekniğinde başlatıcı, monomer, çapraz bağlanmayı sağlayan kimyasal ve sürfaktan kullanılmaktadır. Bu yöntem bir sıvının diğer sıvıya dağıtılması esasına dayanır ve sistemde dağılan faza dispers faz, diğerine ise sürekli faz adı verilir. Polimerizasyonda ilk olarak miseller oluşur, daha sonra sulu fazdan miseller içine monomer molekülleri geçiş yaparak polimerizasyon başlar ve misel yapıdaki tüm monomerler uzun zincirli yapıların oluşması için kullanılıp biter, miseller ortadan kaybolur ve uzun zincirli radikaller birleşerek monomerlerinde kaybolmasıyla polimerizasyon sona erer [26].

#### **1.6.2 Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan diğer yöntemler**

##### **1.6.2.1 Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması**

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlarken bir veya daha fazla monomer bir miktar çapraz bağlayıcı kullanılarak doğrudan birbiriyle çapraz bağlanır. İlk önce çapraz bağlayıcı kimyasallarla monomerler birbirlerine bağlanarak polimerleri oluşturur ve polimer oluşuktan sonra bazı monomerler ile çapraz bağlayıcı yer değiştirip polimer zincirlerinin birbirine bağlanmasını sağlar. Polimer zincirlerinin birbirine bağlanması hidrojel oluşturur. Kullanılan çapraz bağın miktarıyla bağ yoğunluğu doğru orantılı olarak değişiklik gösterir ve bağ yoğunluğu arttıkça hidrojin şişme oranı azalır. En çok kullanılan çapraz bağlayıcı kimyasallara glutaraldehit, maleik asit, formaldehit ve etilen-glikol dimetakrilat örnek verilebilir [52 - 55].

Bu tez çalışmasında hidrojellerin eldesi için kimyasal çapraz bağlanma yöntemi tercih edilmiştir.

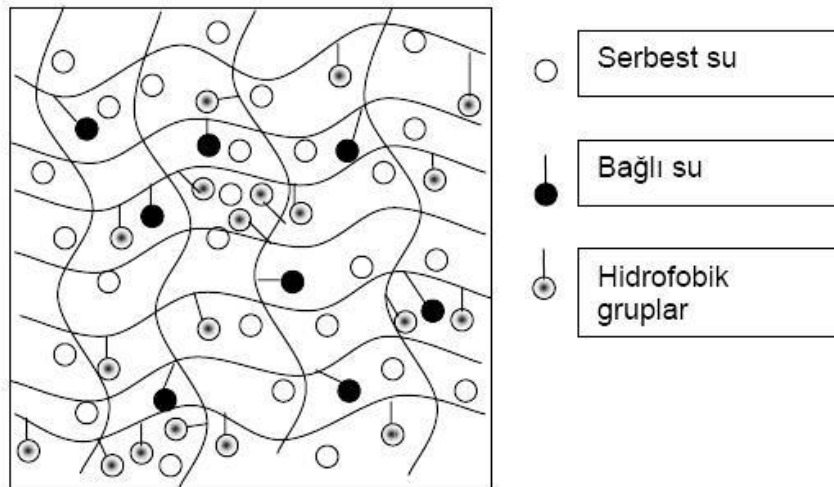
### 1.6.2.2 Yüksek enerjili ışınlar ile hidrojel hazırlanması

Yüksek enerjili ışınlar kullanılarak radikalik zincir polimerleşmesi başlatılır. Uyarılma elektron, nötron, proton gibi hızlandırılmış taneciklerle veya  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  ışınları ile gerçekleştirilir ve bu yöntemde başka yöntemlerle polimerleşmesi çok zor olan monomerler çok daha kolay polimerleştirilebilmektedir. Polimerleşme katı, sıvı veya gaz fazların herhangi birinde gerçekleşebilmektedir [56, 57].

### 1.7 Hidrojellerde Suyun Konumu

Çapraz bağ yapısına sahip homopolimerik ya da kopolimerik yapıların hidrojel olarak tanımlanabilmesi için yapılarında  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}$  gibi polar ve hidrofilik özelliğe sahip fonksiyonel grupların yer alması gerekir. Hidrofilik özellik gösteren ve polar yapıda yer alan bu fonksiyonel gruplar su ile etkileşime girdikleri zaman suya hidrojen bağıyla bağlanırlar ve su molekülleri bu fonksiyonel grupların etrafında bağlandıkça kütsel olarak bir büyüme meydana getirir ve hidrojel yapı şişer. Bu hidrofilik grupların türü ve sayısı arttıkça şişme artar [58, 59, 60].

Şişmiş konumda yer alan bir hidrojelde 3 tür sudan bahsedebiliriz. Bunlar; polimerin polar gruplarıyla hidrojen bağı yapan bağlı su, hidrofilik özellik gösteren fonksiyonel gruplarının çevresinde toplanan ara yüzey suyu ve polimerin gözeneklerini dolduran, polimerle herhangi bir etkileşimde bulunmayan serbest su veya diğer adıyla kütle suyudur [53, 54, 59, 60]. Şekil 1.11'de hidrojel yapısında yer alan üç tür suyun konumu gösterilmiştir [52].



Şekil 1.11: Şişmiş bir hidrojeldeki su türlerinin konumları [52].



## 1.8 Hidrojellerin şişme davranışları

Hidrojinin çevresinde meydana gelen fiziksel ya da kimyasal değişime bağlı olarak hidrojel oluşturulan polimerin yapısında bir değişim meydana gelir ve bu değişimle birlikte küçük moleküllü sıvılar polimer tarafından soğurulur. Bu duruma şişme adı verilir. Çözücü, polimerin yapısındaki yapılar arası boşluklara girerse buna yapılar arası şişme, eğer çözücü molekülleri direk yapının içine girmişse bu şişmeye de yapı içi şişme adı verilir. Şişme sınırlı bir düzeyde veya sınırsız olarak gerçekleşebilir. Sınırsız şişmede polimer kendi kendine çözeltiye dönüşür. Sınırlı şişmede ise polimer zincirleri birbirlerinden tam olarak ayrılamazlar ve gözle rahatça görülebilen 2 fazlı bir yapı oluştururlar [57].

Hidrojellerin hidrofilik/hidrofobik dengesi, iyonizasyon dereceleri ve çapraz bağlanma dereceleri hidrojellerin şişme dengesini, ilaçların taşıyıcı sistemlerden ilaç salımını ve hidrojinin boyutsal değişimini kontrol eden parametreler arasında yer alır [61].

### 1.8.1 Hidrojellerin dinamik şişme ölçümleri

Hidrojellerin karakterizasyonu için en çok kullanılan tekniklerden birisi şişme ölçümlerinin analiz edilmesidir. Dinamik şişme çalışmaları hidrojin kendi çözücüsünde veya başka bir çözücüde belirli bir süre bekletildikten sonra kütledeki veya hacmindeki artışın oranına göre belirlenir [8].

Eşitlik 1.4 kullanılarak hidrojin kütlece yüzde şişme değeri (%S) hesaplanır;

$$\%S = [(M_t - M_0) / M_0] * 100 \quad (1.4)$$

Bu eşitlikte  $M_0$ ; başlangıçtaki kuru hidrojel kütleini,  $M_t$ ; t süre sonraki şişmiş hidrojel kütleini göstermektedir.

### 1.8.2 Hidrojinin şişme kinetiğinin analizi

Hidrojellerin şişme prosesinin mekanizmasını deneysel olarak belirlemek için kinetik analizlerde aşağıdaki eşitlik 1.5 kullanılmaktadır [26].

$$dS/dT = k_s(S_{max} - S)^2 \quad (1.5)$$

Eşitlikte  $dS/dT$ ; şişme hızını,  $S_{max}$ ; jelin denge anındaki ( $t_d$ ) şişme değerini,  $S$ ;  $t$  anındaki şişme değerini  $ve k_s$ ; şişme hız sabitini gösterir.

Eşitliğin  $t=0$  da ve  $S=0$  ve  $t=t$  de  $S=S_{max}$  sınır koşullarında yapılan matematiksel düzenlemeler sonucu aşağıdaki eşitlik 1.6 elde edilir;

$$t/s=A+Bt \quad (1.6)$$

Eşitlikte  $A= 1/S_{max}^2 k_s$ ; başlangıç hızının tersini,  $B= 1/S_{max}$ ; en büyük şişme değerinin tersini ve  $k_s$ ; şişme hız sabitini göstermektedir.

### 1.8.3 Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler

Hidrojellerin şişmesini hidrojinin çapraz bağlanma derecesi, hidrojin kimyasal yapısı, çevresel uyarıcılar, hidrojin içinde bulunduğu çözeltinin özellikleri (pH, çözeltinin iyonik gücü vs.) gibi faktörler etkiler. Çapraz bağlanma derecesi hidrojin şişmesini etkileyen en önemli faktördür. Çapraz bağlanma derecesi; çapraz bağlanma maddesinin mol sayısının, monomerik tekrarlayan birimlerin mol sayısına oranı olarak tanımlanabilir. Çapraz bağlanma oranı yüksek ise hidrojel yapı olarak daha sıkı olur ve bu durum yapıdaki polimer zincirinin hareketini kısıtlar ve şişme oranını azaltır [26, 62].

Hidrojin kimyasal yapısında yer alan hidrofilik grupların veya hidrofobik grupların sayısı şişme üzerinde etkili olur. Hidrofilik grubu fazla olan hidrojeller daha çok şişme özelliğine sahiptirler [26, 62].

Çevreye duyarlı olan hidrojellede çevreden gelen spesifik bir uyarın (sıcaklık, pH gibi) hidrojin şişmesini etkileyebilir [26].

### 1.9 Hidrojellerin difüzyon mekanizması

Hidrojellerin şişme kinetiği ve difüzyon kontrolü fick yasasına göre belirlenir. Şişme davranışı gösteren hidrojellerde difüzyon mekanizmasının belirlenmesi hidrojin karakterizasyonu için önemli bir parametredir.

Hidrojellerde şişme kinetiğini etkileyen iki önemli parametre yer alır. Bu parametreler çözücünün difüzyon hızı ve hidrojel-çözücü sisteminin durulma hızıdır. Difüzyonun türü ve difüzyonun mekanizması bu parametrelere göre 3 gruba ayrılır [63].

### 1.9.1 Fick tipi difüzyon

Fick tipi difüzyonda durulma hızı difüzyon hızından daha büyük bir değere sahiptir ve dengedeki şişme değerine çok kısa sürede ulaşılır. Bu difüzyon tipinde şişme difüzyon olayı ile denetlenir. Bu sistemde difüzyon üsteli olarak bilinen n parametresi 0,5 olarak alınır [63].

### 1.9.2 Süper durum

Bu difüzyon tipinde fick tipinin tersine difüzyonun hızı durulma hızından daha büyük bir değere sahiptir. Difüzyon üsteli olan n değeri 1 olarak alınır [63].

### 1.9.3 Fick tipi olmayan difüzyon

Difüzyon hızının ve durulma hızının birbirine yakın olduğu ve şişme üzerinde aynı anda etkinlik gösterdiği durumdur. Difüzyon üsteli 0,5 değerinden daha küçük bir değerdir [63].

Çözücü dağıtım ve difüzyon mekanizmasını inceleyen araştırmacılar tarafından aşağıdaki eşitlik 1.7 ve eşitlik 1.8 önerilmiştir [64 - 66].

$$F=M_t/M_d=k*t^n \quad (1.7)$$

$$\ln(F)=\ln(k)+n*\ln(t) \quad (1.8)$$

$M_t$  = t anındaki hidrojin içerdiği çözücü kütlesi,

$M_d$  = Dengedeki jelin içerdiği çözücü kütlesi,

n = Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı,

k = Hidrojin yapısal ve geometrik özelliklerine bağlı olarak değişen bir sabit,

F = Hidrojin t anında içerdiği çözücü miktarının dengede içerdiği çözücü miktarına oranı.

'n' difüzyon üsteli değeri şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü kütlesinin %60'lık kısmının ( $F < 60$ ) hidrojel içine girmesi için geçen zaman sürecinde  $\ln(t) - \ln(F)$  doğrusunun eğimi kullanılarak hesaplanabilir. Bu çizilen doğrunun kesim noktası k değerini verir.

Silindirik yapıya sahip geometriler için difüzyonun üs değeri n aşağıdaki şekilde hesaplanabilir;

$n = 0.45 - 0.50$ , (Fick difüzyonudur.)

$n = 1$ , süper durum II difüzyon mekanizmasıdır.

$0.5 < n < 1$  olması difüzyon mekanizmasının Fick tipi olmadığını gösterir.

Silindirik yapılı hidrojellerin difüzyon katsayısının hesaplanması için eşitlik 1.9 kullanılır;

$$D = \frac{4}{\pi r^2} \left( \frac{k}{4} \right)^{1/n} \quad (1.9)$$

Eşitlikte D; difüzyon katsayısıdır, n ve k değerleri ise  $\ln(t) - \ln(F)$  ile elde edilen grafikten hesaplanan difüzyon üsteli ve difüzyon sabiti değerini ve r (cm) de şişmiş hidrojel yarı çapını ifade eder.

### 1.10 Hidrojellerin kullanım alanları

Hidrojeller sahip oldukları üstün şişme özellikleri, çevre dokularla sürtünmesinin az olması, yumuşak dokuda olması ve difüzyon özelliklerinin iyi olmasından dolayı biyoteknoloji, biyomühendislik, biyomedikal, eczacılık, tarım gibi bir çok sektörde kullanılmaktadır [26, 50].

Hidrojellerin tıp alanındaki kullanım alanlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Fizikokimyasal ve mekanik olarak ekstrasellüler matrikse benzediği için kemik rejenerasyonunda ve kırıldak onarımının gerçekleşmesinde hücrelere destek olur [45].
- Sıcaklığa duyarlı hidrojeller glokom adı verilen göz hastalığı için ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılır. Yine kitosan hidrojeller hidrofilik ve lipofilik özelliklere sahip olmasından dolayı oküler ilaç taşıyıcı sistemlerde tercih edilmektedir [67, 68].
- Kitosan hidrojeller anjiyogenezi kontrol altına almak ve akciğer ameliyatlarında meydana gelen hava sızıntısını engellemek için biyolojik yapıştırıcı olarak kullanılır [69, 70].
- Alkol-kitosan tabanlı hidrojeller diyabete bağlı olarak oluşan yaralarda yaranın iyileşmesini hızlandırmak için kullanılır [71].
- Hidrojeller anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuvar yara örtülerinin oluşturulmasında kullanılır [72].

- Kitosan hidrojeller herhangi bir inflamasyona sebep olmadığı için deri altından terapötik ilaçların ve lokal olarak kemoterapötik ilaçların uygulanmasında kullanılır. pH duyarlı ve mukoadhesif özelliklere sahip olması oral yollarla ilaç uygulanmasına, spesifik bölgelere ilaçların taşınmasına ve bazı anti-diyabetik ilaçların transdermal yollarla uygulanmasına yardımcı olur [73].
- Mukoadhesif özelliklerinden yararlanılarak vajinal ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılır [74].
- Hidrojeller mukoadhesif özelliklerinden dolayı nasal uygulamalarda ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılırlar. Özellikle protein yapılı ilaçların taşınmasında tercih edilirler [68].
- Biyoaktif proteinlerin ayrılması için kullanılırlar [50].
- İnsan vücudunda elektrokimyasal uyarıyı mekaniksel harekete çeviren hidrojeller yapay kas dokusu olarak kullanılır [50].
- Kontakt lensler için membran malzemesi olarak kullanılır [50].
- Mide içerisinde etkin ilaç salımının gerçekleşmesini sağlayan ilaç salım sistemlerinde kullanılır. Bu sistemlerde amaç hidrojellerin mide içerisinde hızlı bir şekilde şişmesi ve on iki parmak bağırsağından hidrojel geçemediği için mide içinde uzun süreli ilaç salımını gerçekleştirmesidir [50].
- Oral peptid salım sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılırlar. Daha öncesinde bu ilaçlar deri altından veya damar yoluyla vücuda enjekte edilmekteydi fakat süper gözenekli hidrojeller kullanılarak bu ilaçlar oral yolla alınabilir hale getirilmiştir. 200 kat şişebilme özelliğine sahip bu süper gözenekli hidrojeller bağırsağa yapışarak ilacın doğrudan bağırsak duvarına verilmesini sağlamaktadır. Daha sonra bağırsağın peristaltik hareketleriyle hidrojeller bağırsak içerisinde parçalanarak yok olur [50].
- Süper gözenekli hidrojeller kullanılarak midenin belirli bir bölgesi hidrojelin şişme özelliğinden yararlanılarak doldurulur. Böylece diyet amaçlı kullanılırlar [50].
- Anevrizma tedavisinde ve kanın tümörlü bölgelere akışını bloke edici ajanlar olarak kullanılırlar [50].

Eczacılık alanında ise nano boyutta ilaç taşıyıcı sistemler hidrojellerle entegre edilerek ilacın hedeflenen doku ya da organa taşınmasıyla kontrollü ilaç taşıma

sistemleri oluşturulmuştur. Esnek yapıda, yumuşak ve biyouyumlu özelliklere sahip olması ilaç taşıyıcısı olarak bu sistemlerin kullanımını arttırmıştır [50].

## **1.11 Hidrojellerin sınıflandırılması**

Hidrojeller sahip oldukları fonksiyonel grupların yapısına göre, yapılarındaki çapraz bağlanma şekillerine göre, hazırlanma yöntemlerine göre, fiziksel yapılarına göre, çevresel koşullara verdikleri tepkilere göre, kaynaklarına göre çeşitli sınıflara ayrılırlar [75, 76, 77].

### **1.11.1 Fonksiyonel grupların yapısına göre hidrojeller**

Fonksiyonel grupların yapısına göre hidrojeller iyonik olmayan ve iyonik hidrojeller olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

#### **1.11.1.1 İyonik olmayan hidrojeller**

İyonik olmayan hidrojeller nötral hidrojeller olup yapılarında anyon, katyon gibi iyonik gruplar yer almadığı için yüksüz özellik gösterirler. Elektrolitlerden, pH değişimlerinden etkilenmezler ve kararlı yapılarını korurlar. Nötral hidrojellerin şişmesi polimer ile sıvının etkileşimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir ve elektrostatik kuvvetler yer almadığı için bu hidrojeller sınırlı ölçüde şişme özelliğine sahiptir [36].

#### **1.11.1.2 İyonik hidrojeller**

Bu hidrojel grupları negatif yüklü anyonik, pozitif yüklü katyonik veya hem negatif hem pozitif yüklü amfoterik gruplara sahip olabilirler ve bu özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar. Anyonik hidrojeller karboksilik asit (-COOH) veya sülfonik asit (-SO<sub>3</sub>H) gibi negatif yüke sahip iyonik bir hidrojel grubu olup bazik pH ortamında şişme özelliği gösterirler. Katyonik hidrojeller amin (-NH<sub>2</sub>) gibi bazik gruplara sahip pozitif yüklü iyonik hidrojellerdir ve bu hidrojel grupları pH'ı düşük olan asidik ortamlarda iyonize oldukları için bu ortamda yüksek şişme özelliği gösterir. Amfoterik (poliamfolitik) hidrojeller ise hem negatif yüke hem de pozitif yüke sahip fonksiyonel gruplar içeren çapraz bağlı polimerik ağ yapısına sahip hidrojellerdir [78, 79, 80].

## **1.11.2 çapraz bağlanma Şekillerine göre hidrojel**

### **1.11.2.1 Fiziksel hidrojel**

Fiziksel hidrojel F,N,O atomları ve H atomu arasında gerçekleşen fiziksel bağların en güçlü bağı olan hidrojen bağına, iyonik etkileŐimlere ya da kısa süreli ve geçici olarak oluşan Van der Waals etkileŐimleri denen fiziksel bağlara sahip olup yapılarındaki bu bağlar sayesinde tersinir özellik gösterirler [81].

### **1.11.2.2 Kimyasal hidrojel**

Hidrojel oluşturan monomerler birbirlerine kovalent bağlarla baėlanmıŐtır ve üç boyutlu yapıları suda veya herhangi bir organik çözücüde bozulmaz. Kimyasal hidrojellerin monomerlerine akrilik asit (AA), akrilamid (AAm) rnek olarak verilebilir [81, 82].

## **1.11.3 Hazırlanma yöntemlerine göre hidrojel**

### **1.11.3.1 Homopolimerik hidrojel**

Homopolimerik hidrojel çapraz bağlanmış tek tip hidrofilik monomer biriminden oluşan hidrojelardır [41].

### **1.11.3.2 Kopolimer hidrojel**

Kopolimer hidrojel en az iki monomer biriminden oluşan ve bu monomer birimlerinden en az bir tanesinin çapraz bağlı olduğu hidrojelardır [41].

### **1.11.3.3 Yarı i içe geçmiş ağ yapılı (yarı IPN) hidrojel**

Polimerlerden bir tanesinde çapraz bağ yoksa yani lineer özellik gösteriyorsa, diğeri çapraz bağlanmışsa ve aralarında kimyasal bir bağ oluŐmamıŐsa bu hidrojel tipine yarı geçirgen i içe geçmiş ağ yapılı hidrojel adı verilir. Bu hidrojel tipi pH ve sıcaklık deėiŐimlerine hızlı cevaplar verebilir ve por büyüklükleri ayarlanabildiği için yavaş ilaç salımı için uygun özellik gösterir [41].

#### **1.11.3.4 İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidroojeller**

İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidroojeller çapraz bağlı ağ yapılı iki polimerin fiziksel etkileşimle bir araya getirilmesiyle oluşurlar. Polioksietilen ve poliakrilik asit kullanılarak elde edilen IPN yapılı hidroojeller örnek olarak verilebilir. IPN yapılı oluşturulan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmayıp kimyasal bağın olmaması yapılı oluşturulan her iki bileşenin kendi özelliklerini korumasını sağlar ve böylece istenen özelliklere sahip yeni bir yapının oluşması sağlanmış olur [83].

#### **1.11.4 Çevresel koşullara verdikleri tepkilere göre hidroojeller**

##### **1.11.4.1 pH'a duyarlı hidroojeller**

Polimer yapısına asidik veya bazik özellikteki fonksiyonel gruplar eklenerek elde edilirler ve ortamdaki pH değişikliğine göre proton alırlar veya verirler. pH duyarlı hidroojellerin hazırlanmasında akrilik asit, metakrilik asit, sodyum stiren sülfonat, sülfoksi etil metakrilat gibi asidik özellikteki veya amino etil metakrilat, N,N-dimetil amino etil metakrilat, vinilpridin gibi bazik özellikteki monomerler kullanılır. Sulu ortamda uygun pH ve iyonik kuvvetler askıda duran iyonik grupların iyonize olmasını ve polimer ağ yapısında sabit yük gruplarının gelişmesini sağlar. Oluşan sabit yük gruplarına bağlı olarak elektrostatik itme kuvveti meydana gelir ve hidrojelde şişme ya da büzüşme gözlemlenir. Eğer hidrojeli oluşturulan polimer yapı hidrofobik özellik gösteriyorsa ve polimer çözücüsü iyonlaşmayı engellemekteyse polimer kütle halinde çökme özelliği gösterir. pH duyarlı hidroojellerde hidrojin iyonlaşabilen monomer yükü, iyonik monomer pKa'sı, iyonlaşma derecesi, iyonlaşabilen monomer konsantrasyonu, çapraz bağ yoğunluğu, polimer ağ zincirlerinin hidrofilik ve hidrofobik özellikleri, hidrojin içinde bulunduğu çözeltinin pH değeri ve iyonik gücü şişmeyi etkileyen faktörler arasında yer alır [34, 62, 84].

##### **1.11.4.2 Sıcaklığa duyarlı hidroojeller**

Sıcaklık değişimine bağlı olarak hidroojeller şişer ya da büzüşür. Bu hidrojel tipleri sıcaklığa negatif olarak ya da pozitif olarak duyarlılık gösterirler. Sıcaklığa negatif olarak duyarlı olan hidroojeller alt kritik çözelti sıcaklığına sahip olup bu sıcaklığın



altında şişerler, bu kritik sıcaklığın üstünde de büzüşürler. Yani bu hidrojel limit bir sıcaklığın altında şişme özelliği gösterirken, bu limit sıcaklığın üstünde hidrofobik özellik göstererek su moleküllerini iterler ve büzüşme özelliği gösterirler. Sıcaklığa pozitif olarak duyarlı olan hidrojel ise üst kritik çözelti sıcaklığına sahip olup kritik sıcaklığın üstünde şişer, kritik sıcaklığın altında büzüşme özelliği gösterirler [85, 86, 87].

#### **1.11.4.3 Hem pH hem sıcaklığa duyarlı hidrojel**

Bu hidrojel tipleri hem sıcaklık değişimine hem de pH değişimine karşı duyarlılık gösterip genel olarak iki farklı polimerin kopolimerizasyonu ile oluşurlar ve bu polimerlerden bir tanesi sıcaklık değişimine karşı diğeri de pH değişimine karşı duyarlı özellik gösterir [88].

#### **1.11.4.4 Elektrik alana duyarlı hidrojel**

Bu hidrojel tipleri elektriksel alan uygulandığı zaman bu elektriksel alana tepki veren polimer yapılardan oluşturulurlar. Elektriksel alana duyarlı polimerler zincir yapılarında iyonlaşabilen fonksiyonel gruplar içerirler ve bu yapıdaki hidrojel elektriksel bir sinyale karşı veya elektrik akımına karşı şişme ya da büzüşme özelliği gösterirler. Hiyaluronik asit, agaroz, kalsiyum aljinat gibi polimerler elektriksel alana duyarlı doğal polimerlere örnek olarak verilebilir. Akrilat ve metakrilat türevleri de elektriksel alana duyarlı sentetik polimerlere örnek olarak gösterilebilir [89, 90].

#### **1.11.4.5 Manyetik alana duyarlı hidrojel**

Manyetik alan canlılar üzerinde önemli etkilere sahip olan bir enerji türüdür. Dünya üzerinde manyetik bakteriler gibi manyetik alan enerjisine sahip canlı organizmalar yer almaktadır ve bu canlılarda reseptör görevi gören manyetik parçacıklar olduğu tespit edilmiştir. Manyetik alan enerjisi hücre ayrılması, ilaç taşınımı, gen taşınımı, kanser teşhisi ve tedavisinin bir parçası olarak uygulanması gibi canlılar üzerinde geniş uygulama alanına sahip bir enerji türüdür [89].

Geleneksel polimerizasyon yöntemiyle manyetik parçacıklar polimerlere entegre edilebilmektedir. Manyetik alana duyarlı hidrojel tipleri de bu yöntemlerle yapılarına

nano boyutta manyetik özellik gösteren partiküller katılarak elde edilirler. Bu hidrojeller “ferrojel” olarak adlandırılırlar. Bu jeller dışarıdan uygulanan bir manyetik alan ile şişebilir, büzüşebilir veya eğilme davranışında bulunabilir ve manyetik alan özelliği kullanılarak bu jeller ısınma özelliği gösterebilir. Ferrojeller kontrollü ilaç salım sistemlerinde, yapay kas, enzim immobilizasyonu gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır [89, 91, 92].

#### **1.11.4.6 Diol duyarlı hidrojeller**

Diol duyarlı hidrojeller boronik asit veya boronik asitin fonksiyonel gruplarını içeren moleküller ile bir diol grubu (Glikoz, fruktoz moleküllerinin grupları) arasında gerçekleşen etkileşim sonucu ortaya çıkan duyarlı hidrojel tiplerindedir. Diol duyarlı hidrojeller glikoz sensörlerinin elde edilmesinde, optik nanosensör tasarlanmasında kullanılabilirler [89].

#### **1.11.5 Fiziksel yapılarına göre hidrojeller**

Fiziksel yapılarına göre hidrojeller amorf hidrojeller, yarı kristal hidrojeller ve hidrojen bağlı hidrojeller olmak üzere 3 sınıfa ayrılır.

Hidrojellerin makromolekül zincirleri gelişmiş güzel şekilde birbirine geçerek elde edilen hidrojel grubu amorf hidrojellerdir [13].

Yapısında yer alan makro molekül zincirlerinin bazı bölümleri kristal özellik gösterirken bazı bölümleri amorf özellik gösteriyorsa böyle hidrojellere yarı kristal hidrojeller denir [13].

Yapılarında hidrojen bağı yer alan polimerlerden oluşan hidrojeller ise hidrojen bağlı hidrojellerdir [13].

#### **1.11.6 Kaynaklarına göre hidrojeller**

##### **1.11.6.1 Doğal hidrojeller**

Kitin, kitosan, aljinat, kollajen, nişasta, selüloz gibi çeşitli doğal polimerlerin çapraz bağlanmasıyla elde edilebilen hidrojellerdir [34].

### **1.11.6.2 Sentetik hidrojel**

Çeşitli monomerlerin kimyasal reaksiyonu sonucu elde edilen hidrojel tipidir. Poli (etilenoksit), poli (etilen) örnek olarak verilebilir [34].

Bu tez çalışması kapsamında doğal bir polimer olan kitosan kullanılarak hidrojel üretilmiş ve hidrojellere ilaç olarak taurin hapsedilmiştir.

### **1.12 Taurin**

İlaç canlılarda meydana gelebilecek hastalıkların önlenmesi, var olan hastalıkların tedavisinin yapılması, canlıdaki herhangi bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da değiştirilmesi amacıyla bitki, bitki formları, hayvanlar, diğer biyolojik canlılar ve kimyasalların ham madde olarak kullanılması, bir veya birden fazla yardımcı maddeninde bu formlarla birlikte birleştirilerek üretildiği, katı, sıvı, süspansiyon gibi dozaj formlarında olabilen preparatlara denir [27].

İlaçların kullanılma amacı hastalıkların önlenmesi (profilaksi), tedavi (sağaltım) ve teşhistir. İlaç insan vücudunda üretimi gerçekleştirilen veya dışarıdan alınan maddelerin eksikliği sonucu oluşacak hastalıklarda bu aktif maddelerin yerine koyulur ve aynı zamanda vücutta istenmeyen patojenlerin, mikropların vücuttan uzaklaştırılmasında görev alır [27].

İlaçlar doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlar ve sentetik ilaçlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

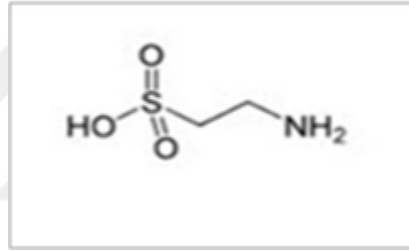
Doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlar bitkisel, hayvansal veya mineral kaynaklı ilaçlar olabilir. Bitkiler yapılarında çeşitli farmakolojik etkilere sahip etken maddeler içerirler ve bu etken maddeler kullanılarak ilaç üretimi gerçekleştirilir. Alkoloidler ve glikozidler bu etken maddelerin en önemlileri arasında yer alır. Bunların dışında bitkiler yapılarında enzim, selüloz, zamk, esans, tanen ve yağ gibi maddeler içerir. Bu maddeler ilaçlara renk, koku vermek gibi amaçlarla kullanılabilir. Hayvanlardan elde edilen ilaçların büyük bir kısmını hormonlar, serumlar, enzimler ve hayvanların çeşitli organlarından elde edilmiş preparatlar oluştururken, radyoaktif ışınlar yayan elementler, kükürt, demir gibi elementler ve magnezyum sülfat (müsil) ve alüminyum hidroksit (antasid) gibi yapılar mineral kaynaklı doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlar grubunda yer alır [27, 106, 107].

Günümüzde laboratuvar şartlarında doğal yollarla elde edilebilen bir çok ilaç üretilmeye başlamış olup bu ilaçlar sentetik ilaçlar sınıfını oluşturur. Bu yöntemin maliyet, zaman ve teknik açılardan avantajlı olması sentetik ilaçlara yönelimi hızlandırmıştır [27].

Taurin vücutta en yaygın serbest aminoasitlerden biri olup yaklaşık 160 yıl önce sığırsafirasından izole edilerek elde edilmiştir. Renksiz yapılı, suda kolayca çözünebilen, protein yapısına katılmayan, moleküler ağırlığı 125 dalton kadar olan bir çeşit  $\beta$  (beta) aminoasittir ve biyokimyasal yapısında sülfonat grubu yer aldığı için asidik özellik gösterir [108, 109].

Endojen olarak beyin ve karaciğer tarafından metionin ve sisteinden sentezlenir. Aynı zamanda taurin vücuda yumurta, et, balık ve diğer deniz canlıları tüketilerek alınabilir. Bitkisel kaynaklı besinler taurin içermez [109, 110, 111].

Şekil 1.12’de taurinin kimyasal yapısı gösterilmiştir [150].



Şekil 1.12: Taurinin kimyasal yapısı [150].

Taurinin suda çözünürlüğü yüksek, yağdaki çözünürlüğü daha azdır. Bu sebepten dolayı hücre içi taurin derişimi dışına göre daha yüksek orandadır. Beyin, böbrek, kalp, dalak ve iskelet kası hücrelerinde taurin derişimi diğer organ ve dokulara göre daha yüksektir. Diğer organlardan farklı olarak beyin taurin yetmezliği durumunda taurin derişimini sabit tutabilir [109, 110, 111]. Çizelge 1.3’de insan vücudunda organlarda yer alan taurin miktarı gösterilmiştir [108].

Hidrofilik özelliğe sahip olmasından dolayı taurin membranlardan geçemez ve “taurin transporter” adı verilen taşıyıcı proteinler sayesinde tüm dokulara aktif olarak taşınabilir. Taurin transporter adlı taşıyıcı proteinlerin taurin moleküllerini hücre membranlarında taşıyabilmesi için ortamda en az 2 Na<sup>+</sup> ve 1 Cl<sup>-</sup> iyonuna gereksinim vardır [112].

Çizelge 1.3: İnsan vücudunda organlarda yer alan taurin miktarı (mM/kg doku) [108].

Organ	Taurin	Organ	Taurin
Kalp	30	Karaciğer	2
Frontal Korteks	6	Böbrek	11
Pons	4	Dalak	16
Orta Beyin	3	Mide	9
Serebellum	3	İnce Barsak	15
M.Spinalis	4	Kalın Barsak	12
Timus	11	Kaslar	15
Akciğer	13		

Taurin insan vücudunda bir çok önemli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonun sürdürülmesinde görev alır. Özellikle beyin ve retina hücrelerinin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Taurin yağların ve yağ asitlerinde çözünen vitaminlerin emiliminde görevleri olan safra asitlerinin fizyolojik sıvıdaki pH'da çözünebilmeleri için glisinle bağlanarak bu fizyolojik olayın gerçekleşmesini sağlar. Hücrelerdeki ozmotik dengenin sağlanmasını (ozmoregülasyon), hücrede  $\text{Na}^+$  -  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{2+}$  gibi iyon değişimlerinin gerçekleşmesini, hücre membranının stabilizasyonunun düzenlenmesini sağlar [108].

Hiperglisemiye maruz bırakılmış hayvanlarda taurinin hipoglisemik etki oluşturduğu ve bu canlılarda hem karbonhidrat mekanizmasında insülini taklit ettiği hem de hücre içine aminoasit alımını arttırdığı görülmüştür ve bu özelliği taurinin anti-diyabetik ve anti-obezite özelliklerinin olduğunu göstermiştir. Taurin güçlü bir anti-piretik (ateş düşürücü), anti-inflamatuar, anti-tümör etkiye sahip olup kanserli canlılarda sağlıklı hücrelerin proliferasyonunu destekler ve vücutta oksidan ve antioksidan dengesini sağlar. Konvulsiv bozukluklar (epilepsi gibi), kardiyovasküler bozukluklar, makula dejenerasyonu, hiperkolesterolemi, yara iyileşmesi ve alkolizm gibi oksidatif hasar oluşturan durumlarda iyileştirici özelliğe sahiptir [108, 110, 111, 113 - 118].

### 1.12.1 Taurin ve diyabet

Diyabete bağlı olarak gelişen diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve makrovasküler diyabetik komplikasyonlarda (kardiyovasküler, serebrovasküler gibi) taurinin kullanımı mevcuttur [119].

Nefropati böbrek glomerüllerindeki kapillerde anjiyopatiye bağlı gelişen tahribat sonucu oluşan bir diyabetik komplikasyon olup tahribat sonucu nefron denilen yapılar görevini yerine getiremez ve böbrekler kandaki atıkları yeterli miktarda süzemezler, buna bağlı olarak atıklar vücutta birikir. Diyabetli hastalarda bu komplikasyonun görülmesi glikoz homeostazisindeki bir dizi hemodinamik ve yapısal değişimlerin görülmesiyle gerçekleşir [119].

Diyabetli sıçanlarda taurinin proteinüri ve albümin birikimini hemen hemen yarı yarıya azalttığı tespit edilmiştir. Diyabetik nefropati hastalığında taurinin hem koruyucu hem de terapötik etkisinin olduğu tespit edilmiştir [119].

Diyabetik retinopati diyabete bağlı olarak gelişen en önemli komplikasyonlardan biri olup tip-1 diyabeti olan kişilerin neredeyse hepsinde, tip-2 diyabeti olan kişilerin yaklaşık %60'ında diyabetik retinopati hastalığı görülmektedir. Diyabetik retinopatide genel olarak mikrovasküler veya kılcal damarlarda tıkanmalar meydana gelir. Diyabetik retinopati kanda sirkülasyon problemine ve neovaskülarizasyona sebep olarak kanamayı arttırır (vitröz hemoraji), fibrozise, retinal kopmalara sebep olur ve en son safhada hastanın kör olmasına yol açar [24, 119, 120].

Taurin retina nöronlarında protein kinaz-C aracılığıyla voltaj kapılı potasyum kanallarının regülasyonunu sağladığı ve yapılan çalışmalar retinal taurin seviyesinin retinal gangliyon hücrelerini ve retinanın diğer önemli hücrelerini korumakta önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir. Bu sebeplerden ötürü taurin diyabetik retinopati hastalığının teşhisinde kullanılabilir bir belirteç özelliği taşır. Taurin retinada doğal olarak yer aldığı ve retinanın fizyolojik gelişiminde önemli bir rol oynadığı için diyabetik retinopati hastalığının tedavisi içinde kullanılabilir bir aminoasit özelliği göstermektedir [24, 119, 120].

Diyabetik nöropati ise diyabete bağlı olarak gelişen, sinir sisteminin farklı bölgelerini etkileyebilen ve buna bağlı olarak hastalığa özgü farklı klinik belirtilerin ortaya çıktığı bir komplikasyondur. Periferik, otonom, proksimal ve fokal olmak üzere 4 farklı türü vardır. Diyabetik nöropatinin en sık görülen türü periferik olup daha çok ayak ve bacak hassasiyetinin gelişmesine sebep olur. Ayakta çeşitli hastalıkların gelişmesine veya his kaybına sebep olabilir [119, 121].

Taurin, schwann hücreleri denilen sinir hücrelerinde oksidatif stresi azaltır. Artan ağrı duyarlılığının azalmasına ve nörovasküler yetersizliğin ortadan kalkmasına

yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda tip-1 ve tip-2 diyabete sahip nöropati hastalığı görülen hayvanlarda taurinin sinir dokusunda kan akımını arttırdığı, elektrofizyolojik ve davranışsal eksiklikleri giderdiği gözlemlenmiştir [119, 121].

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları kalp krizi, kardiyomiyopati, koroner arter hastalıkları, kardiyovasküler rahatsızlıklar, inme gibi serebrovasküler hastalıklar ve periferel damarlarda görülen hastalıklar olup makrovasküler diyabetik komplikasyonlar hiperglisemiye bağı olarak kan damarlarında daralma ve damarın bulunduğu bölgede tahribata sebep olur. Makrovasküler komplikasyonlar tip-2 diyabeti olan hastalarda tip-1 diyabeti olan hastalara göre daha çok görülür [119].

Sağlıklı kadın bireylerde yapılan çalışmalarda taurinin 4 haftalık kullanımı sonucunda bireylerde kardiyovasküler hastalıkların görülme oranını düşürdüğü ve damar tıkanıklığını azalttığı tespit edilmiştir [122].

Yapılan çalışmalar taurinin diyabete bağı gelişen bir çok komplikasyonun tedavisinde kullanılmasının sonuçları olumlu etkilediğini ve tedavi amaçlı kullanılabileceğini göstermiştir [119].

## **2. MATERYAL VE METOD**

Bu bölümde yapılan deneyler, bu deneylerde kullanılan kimyasallar ve kullanılan cihazlar anlatılmaktadır.

### **2.1 Malzemeler ve cihazlar**

Hidrojellerin sentezi için kullanılan kimyasal maddeler glutaraldehit, asetik asit, sodyum hidroksit, kitosan, PBS ve taurindir. Bu tez çalışmasında kullanılan glutaraldehit (%50)(G6403-100ML) ve asetik asit (272252.5L) Sigma-Aldrich, St Louis, MO, A.B.D.'den, NaOH (1M) J.T.Baker (RS126250015)'dan, PBS (AIE-404-100) Amresco'dan, kitosan (50-190 kDa molekül ağırlıklı, deasetilasyon derecesi 75-85%) Sigma'dan (Almanya), taurin Hardline'dan (A.B.D) temin edilmiştir.

Çalışmada Arecmarka manyetik karıştırıcı, Binder marka etüv fırın, pH Enomenal VWR marka pH-metre, Nikon Eclipse LV150N marka optik mikroskop, SEM2 Emekech K550X marke taramalı elektron mikroskobu (SEM), Perkin Elmerspectrum 100 marka FTIR cihazı, Brookfield DV2T markalı viskozimetre cihazı ve HITACHI U-5100 marka UV-VIS spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

### **2.2 Metod**

#### **2.2.1 Kitosan hidrojellerin hazırlanması**

Kitosan hidrojelleri hazırlamak için ilk olarak 0,1 mL asetik asit ve 9,9 mL distile su karıştırılmıştır ve %1 (h/h) asetik asit oluşturulmuştur.

Asetik asit ve kitosan kullanılarak %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan çözeltileri oluşturulmuştur. Çözeltiler 25°C'de 100 rpm'de 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Böylece kitosanın asetik asit içerisinde çözünmesi sağlanmıştır.



Hazırlanan kitosan çözeltiler 1 M'lık NaOH içerisinde pipet yardımıyla damlatılmıştır ve kitosan kürecikler elde edilmiştir. Kitosan kürecikler 1 saat boyunca NaOH içerisinde bekletilmiştir. Bu işlem kitosan hidrojenlerin oluşmasını sağlamıştır. Daha sonra oluşan kitosan hidrojenler saf suyla dört kez yıkanmıştır. Yıkama işlemi sonucunda kitosan hidrojel küreciklerin pH ölçümü yapılmıştır.

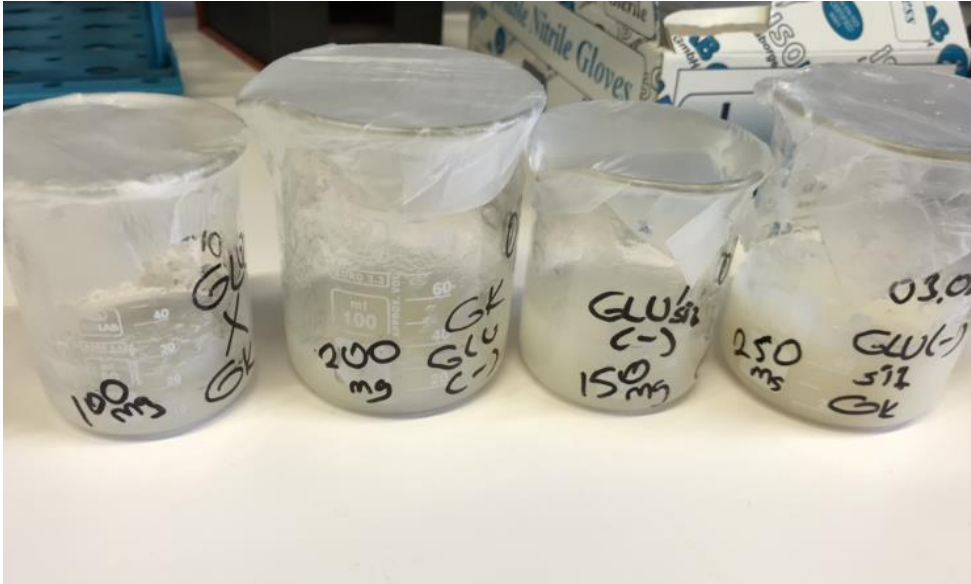
0,4 mL glutaraldehit ve 19,6 mL distile su alınarak 5 dk boyunca karıştırma işlemi yapılmıştır ve %2 glutaraldehit solusyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan solusyon içerisinde elde edilen kitosan hidrojenler koyularak 15 dk boyunca bekletilmiştir. Kitosan hidrojenlerin glutaraldehit içerisinde bekletilmesinin amacı hidrojenlerin çapraz bağlanmasını sağlamaktır. 15 dk bekletilen hidrojenler glutaraldehit solusyonu içerisinde alınmış ve saf su ile yıkama yapılmıştır.

Elde edilen kitosan hidrojenler saf su içerisinde ağzı kapalı olarak +4°C'de buzdolabında bekletilmiştir.

### 2.2.2 Hidrojeller için kitosan konsantrasyonunun optimizasyonu

Elde edilen %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan çözeltileri ve %2 glutaraldehit çözeltisi kullanılarak ve glutaraldehit kullanılmadan kitosan hidrojenler elde edilmiştir.

Şekil 2.1'de farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış kitosan hidrojenler gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Farklı konsantrasyonlarda kitosan içeren hidrojenler.

### **2.2.3 Kitosan hidrojel için glutaraldehit konsantrasyonunun optimizasyonu**

Hidrojel için optimize kitosan konsantrasyonuyla %2, %4 ve %6 glutaraldehit solusyonları kullanılarak kitosan hidrojel oluşturulmuştur.

### **2.2.4 Kitosan Hidrojellere Taurin Hapsedilmesi**

%2 kitosan çözeltisi ve %4 glutaraldehit solusyonu kullanılarak elde edilen kitosan hidrojele %10,6 konsantrasyonunda (19 g hidrojel, 2 g taurin) taurin hapsedilmiştir. Üretilen hidrojel 400 rpm hızda ve 35°C'de manyetik karıştırıcıda 30 dk boyunca karıştırılmıştır.

## **2.3 Kitosan Hidrojellerin Karakterizasyonu**

Boş kitosan hidrojel ile ilaç hapsedilmiş kitosan hidrojel karakterizasyonu için hidrojel optik mikroskop görüntüleri ve SEM görüntüleri alınmıştır. Çapraz bağlanma derecelerinin ölçümü için çapraz bağlanma testi, şişme oranlarını tespit etmek için şişme testi, dinamik viskozite testi ve taurin salım profilini belirlemek için in vitro salım testleri yapılmıştır.

### **2.3.1 Optik mikroskop**

Optik mikroskop küçük nesnelere büyütme için kullanılan ve yapısında mercek bulunan bir sistemdir. Optik mikroskoplar en eski mikroskop türlerindedir ve biyolojik araştırmalarda sık sık kullanılır. Optik mikroskoplar görüntüleri büyütebilir, konsantrasyon ve çözünürlüğü iyileştirebilir.

Hidrojel optik mikroskop görüntüleri, TOBB-ETÜ Teknoloji Merkezi'nde bulunan konfokal lazer tarama kafası ve Clemex Vision yazılımı ile donatılmış optik mikroskop (Nikon Eclipse LV150N) ile elde edilmiştir. Şekil 2.2'de çalışmada kullanılan optik mikroskop görüntüsü verilmiştir.

Hidrojel bir kesit lamel üzerine alınarak ışık mikroskopu altında 10x büyütme oranında incelenmiştir.



Şekil 2.2: Optik mikroskop.

### 2.3.2 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu veya SEM (Scanning Electron Microscope), odaklanmış bir elektron demeti ile numune yüzeyini tarayarak görüntü elde eden bir elektron mikroskobu türüdür. Elektronlar numunedeki atomlarla etkileşerek numune yüzeyindeki topografi ve kompozisyon hakkında bilgiler içeren farklı sinyaller üretir.

SEM’de görüntü oluşması, yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektronların numune üzerine odaklanması prensibine dayanır. Elektronların numune üzerinde taratılması sırasında elektron ve numune atomları arasında oluşan fiziksel etkileşimler sonucunda sinyaller meydana gelir. Bu sinyallerin toplanması ve incelenmesi ile numunenin analizi yapılmış olur.

Hidrojenlerin SEM ile incelenmesi Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü’nde (SEM2 Emekech K550X, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Hidrojenlerin yüzey morfolojilerine bakmak için öncelikle hidrojenler altın ile kaplanmıştır ve elektron mikroskobu altında incelenmiştir.

Şekil 2.3’de deney çalışmalarında kullanılan taramalı elektron mikroskobunun görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2.3: Taramalı elektron mikroskobu (SEM).

### 2.3.3 Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi (FTIR)

FTIR, düşük enerjili kızıl ötesi bölgedeki ışınların kullanıldığı absorpsiyon spektroskopisidir. Kızıl ötesi ışınlarla maruz kalan moleküllerin veya atomların bağlarının eğilmesi, bükülmesi, gerilmesi, titreşimi veya dönme hareketleri sonucu bir absorpsiyon verir ve spektrum elde edilir. Elde edilen spektrumun değerlendirilmesi sonucu moleküllerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile ilgili bilgi veren sistemlerdir.

Bu spektroskopik teknik, boyama, işaretleme gibi ek maddelerin kullanımını içeren uzun örnek hazırlama prosedürlerine gerek duymaz. Örneğe zarar vermeden hızlı, hassas ve etkin elde edilmesi bakımından diğer tekniklerle karşılaştırıldığında daha avantajlıdır.

Kızıl ötesi ışınlarının dalga boyu yaklaşık 15  $\mu\text{M}$  ve 2.5  $\mu\text{M}$  dalga boyu aralığında değişiklik göstermektedir ve her malzeme bu aralıkta farklı bir spektruma sahiptir.

TOBB-ETÜ Teknoloji Merkezi'nde yer alan Perkin Elmerspectrum 100 cihazı kullanılarak hidrojenlerin FTIR analizi gerçekleştirilmiştir.

Şekil 2.4'de tez çalışmasında kullanılan FTIR cihazı gösterilmiştir.



Şekil 2.4: Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi cihazı (FTIR).

### 2.3.4 Çapraz bağlanma testi

Çapraz bağlanma derecesi bir hidrojin şişme oranını ve viskozitesini etkileyen en önemli parametreler arasında yer alır. Çalışmada çapraz bağlanma testi hidrojin optimum kitosan miktarını, optimum glutaraldehit miktarını araştırırken ve kitosan hidrojele taurin hapsedildiğinde taurinin çapraz bağlanma derecesi üzerine etkisini incelemek için yapılmıştır.

Hidrojel gruplarından 0,2 g alınarak tüm örneklerin tartımı hassas teraziyle ölçülmüştür. Daha sonra asetik asitten (%99) çeker ocak altında 5'er mL çekilerek petri kaplarındaki hidrojelere damlatılmıştır. Bu petri kaplarının ağızları parafilmlemlenmiş daha sonra her birinin üzerine eşit miktarlarda delikler açılarak 24 sa boyunca çeker ocak altında kurutulması sağlanmıştır. Her bir hidrojelden 3'er örnek alınarak işlemler aynı anda yapılmıştır. Kurutma işlemi sonrası hassas teraziyle hidrojellerin kuru kütleleri ölçülmüştür.

Kurutma işlemi sonrası eşitlik 2.1'de belirtilen formül ile hesaplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

$W_G$  :Kurutma sonrası hidrojel kütlesi

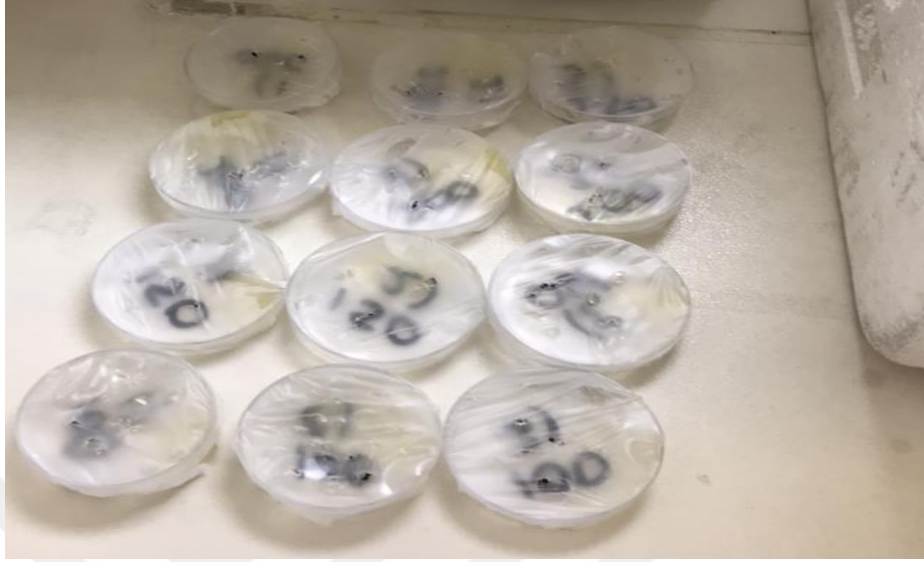
$W_O$  :Başlangıç hidrojel kütlesi

DC: Çapraz bağlanma derecesi

$$\%DC:(W_G/W_O)* 100$$

(2.1)

Şekil 2.5’de deney çalışmasında yapılan çapraz bağlanma testleri gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Çapraz bağlanma testi için örnekler.

### 2.3.5 Viskozite testi

Viskozite maddelerin akmaya karşı gösterdikleri direnç olarak tanımlanır. Yani maddenin ne kadar akışkan olduğu ya da ne kadar jel kıvamında olduğu hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar.

Viskozite hidrojeller için önemli bir parametredir çünkü hidrojelin kullanılacağı yere göre sıvıya yakın jel olması ya da katıya yakın jel olması istenebilir. Ayrıca viskozite ilacın doku içerisinde kalma süresini etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada hidrojelin sıvıya daha yakın bir formda olması hedeflenmektedir.

Çalışmada vizkozite testi hidrojelin optimum kitosan miktarını, optimum glutaraldehit miktarını araştırırken ve optimum kitosan hidrojele taurin hapsedildiğinde taurinin viskozite üzerine etkisini incelemek için yapılmıştır. Viskozite testi TOBB-ETÜ Teknoloji Merkezi Malzeme Mühendisliği bölümü laboratuvarında yer alan Brookfield marka viskozimetre cihazıyla, 25°C’de, uygun spindle başlık seçilerek 0-2 rpm aralığında yapılmıştır.

Şekil 2.6’da kullanılan viskozimetre cihazı gösterilmiştir.





Şekil 2.6: Viskozimetre cihazı.

### 2.3.6 Şişme testi

Şişme testi hidrojellerin karakteristiğini belirlemede kullanılan en önemli parametrelerden biridir. Şişme derecesi ve hızı hidrojellerin salım miktarını ve hızını etkileyeceği için çok iyi analiz edilmesi gerekir. Bu tez çalışmasında ilaç salımının daha uzun olması için şişmenin kontrollü ve yavaş olması hedeflenmektedir. Çalışmada şişme testi sağlıklı bireylerin fizyolojik sıvı pH değeri 7,4 ve diyabetik retinopati hastalığının gözde oluşturduğu pH değeri 8,5’da gerçekleştirilmiştir. Ayrıca deneyler oda sıcaklığı 25°C ve vücut sıcaklığı 37°C’de yapılmıştır. Optimum özelliğe sahip hidrojel üretmek için gerekli kitosan ve glutaraldehit miktarlarının belirlenmesindeki en önemli faktör şişme testi olup çalışmada hidrojin optimum kitosan miktarını, optimum glutaraldehit miktarını araştırırken ve kitosan hidrojele taurin hapsedildiğinde taurinin şişme yüzdesi üzerine etkisini incelemek için yapılmıştır.

Şişme testi için hidrojellerden 0,5 g alınarak 12 saat boyunca oda sıcaklığında çeker ocak altında bekletilmiş daha sonra 60°C’de 1 saat boyunca fırınlanmış böylece tamamen kurumaları sağlanmıştır. Daha sonra pH 7,4 (PBS) ve 8,5 değerine sahip çözeltilerden 0,5’er mL damlatılarak hidrojellerin 25°C ve 37°C sıcaklıkta kütleleri ölçülmüştür. Ölçümler 30, 60, 90 dk aralıklarla yapılmıştır.

Şişme yüzdelerinin hesaplanması için eşitlik 2.2’de verilen formülden yararlanılmıştır.

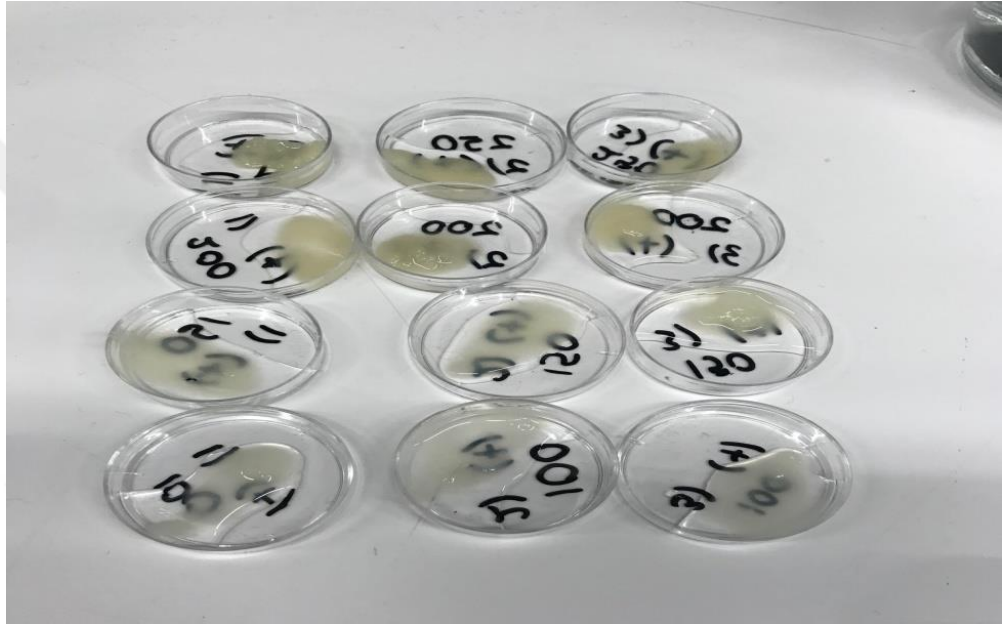
$W_D$ : Kuru jel ağırlığı (Şişme öncesi ağırlık)

$W_S$ : Şişmiş hidrojel ağırlığı

%S: Şişme yüzdesi

$$\%S: [(W_S - W_D) / W_D] * 100 \quad (2.2)$$

Şekil 2.7’de tez çalışmasında yapılan şişme testi gösterilmiştir.



Şekil 2.7: Şişme testi için örnekler.

### 2.3.7 In vitro salım çalışmaları

In vitro salım testi, bir ilacın belirli bir süre içerisinde ilaç salım sistemi içerisinde ne oranda salındığını öğrenmek ve ilacın salım profili hakkında bilgi sahibi olmak için yapılır. In vitro salım testi TOBB-ETÜ Teknoloji Merkezi’nde bulunan Ultraviyole Görünür Spektrofotometre (U-5100 Hitachi) cihazı ile yapılmıştır. Bu çalışmada in vitro ilaç salımının uzun süreli ve kontrollü olarak gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir.

In vitro salım testi için kitosan hidrojellerden üretilerek içerisine %10,6 konsantrasyonunda taurin hapsedilmiştir. Ependorflar içerisine 1 mL PBS ve 1 mL pH’ı 8,5 olan çözeltilerden konulmuştur. İlaç hapsedilmiş hidrojeller 2 mL çözelti



hacmine sahip ependorflara yerleştirilmiştir. Sıcaklık 25°C ve pH 7,4 için 3 örnek, sıcaklık 37°C ve pH 8,5 için 3 örnek, sıcaklık 37°C ve pH 7,4 için 3 örnek ve sıcaklık 25°C ve pH 8,5 için 3 örnek olmak üzere toplamda 12 örnek hazırlanmıştır. Örnekler uygun ortamlara konularak 1., 3., 6., 12., 24., 72., 120., 168., 240., 264., 312., 336. ve 360. Saatlerde olmak üzere toplam 15 gün boyunca ilaç salım ölçümleri yapılmıştır. 1 mL örnek hacmi alınarak UV spektrofotometre cihazıyla absorbans değerleri ölçülmüştür. Ölçüm sonrası tüm örnekler vortex cihazında 30 dk boyunca karıştırılmış ve uygun ortamlara tekrar koyulmuştur.

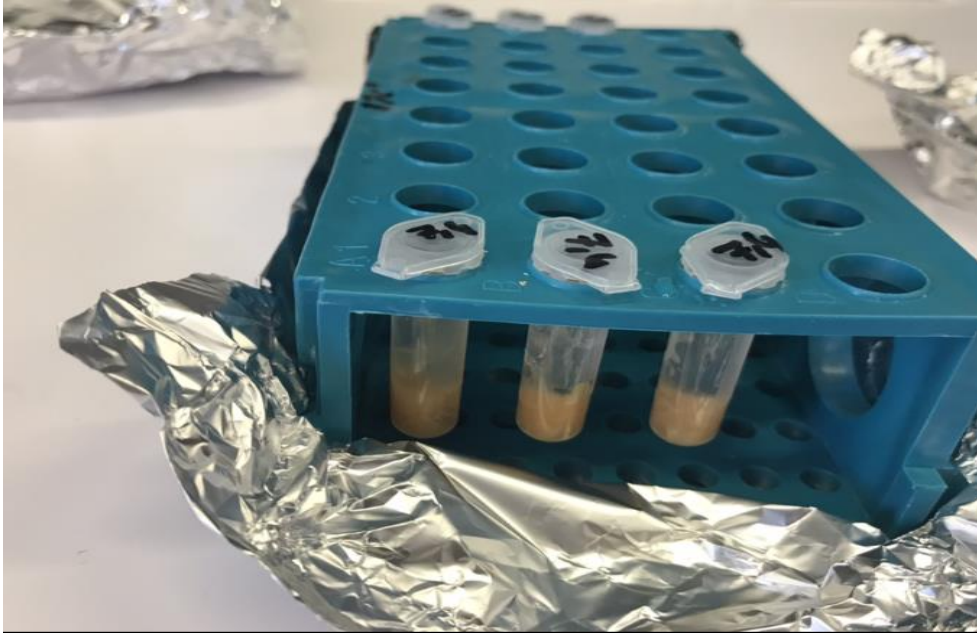
Miligram cinsinden kümülatif ilaç salım miktarının hesaplanması için eşitlik 2.3'de verilen formül kullanılmıştır.

$$\text{Kümülatif İlaç Salımı (\%)}: (0,8 * p(t-1)) + p(t) \quad (2.3)$$

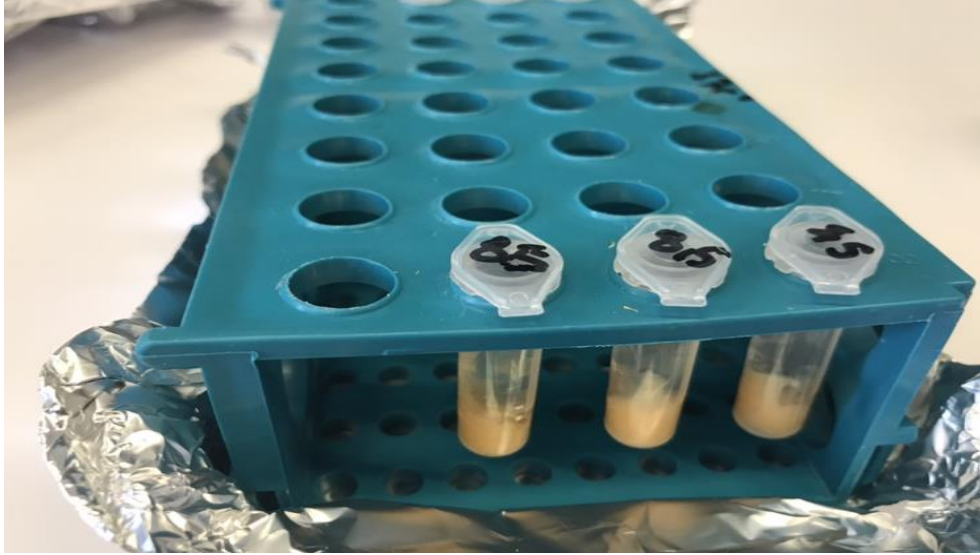
P(t-1): Son salım miktarından önceki salım yüzdesi

P(t): Son salım yüzdesi

Şekil 2.8 ve 2.9'da hidrojelin 2 farklı pH'daki (pH 7,4 ve 8,5) in vitro salım testi örnekleri gösterilmiştir.



Şekil 2.8: Hidrojelin pH 7,4'deki in vitro salım testi için örnekler.



Şekil 2.9: Hidrojelin pH 8,5'deki in vitro salım testi için örnekler.

In vitro salım çalışması için taurinin LOD (Tayin ya da dedeksiyon limiti) ve LOQ (Ölçüm limiti) değerleri bulunmuştur. LOD ve LOQ değerlerinin hesaplanması için eşitlik 2.4 ve 2.5 kullanılmıştır.

$$\text{LOD} : 3,3 \cdot \text{SD} \quad (2.4)$$

$$\text{LOQ} : 10 \cdot \text{SD} \quad (2.5)$$

SD: Standart sapma değeri

## 2.4 İstatistiksel Analizler

Deneyler sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analiz sonuçları SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) programı ile yapılmıştır. ANOVA testi kullanılarak şişme, çapraz bağlanma ve viskozite testi verilerindeki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakılmıştır. Paired samples t testi kullanılarak in vitro salım testi verilerinin arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığına bakılmıştır.  $p < 0,05$  olduğunda anlamlı fark kabul edilmiştir.



### 3. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1 Optimum Kitosan Konsantrasyonunun Belirlenmesi İçin Elde Edilen Deneysel Bulgular

##### 3.1.1 Şişme testi

Bu tez çalışmasında farklı konsantrasyonlarda kitosan kullanılarak üretilen hidrojellerin farklı pH'lar da (7,4 ve 8,5) ve farklı sıcaklıklarda (25°C ve 37°C) şişme miktarları (%) hesaplanmıştır.

Şekil 3.1'de üretilen hidrojellerin glutaraldehit olmadığı durumda kitosan konsantrasyonunun artışına ve zamana bağlı olarak değişimi gösterilmiştir (pH:7,4 ve T:25°C). %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan çözeltileri kullanılarak hazırlanan hidrojellerde 90. dk sonunda ortalama şişme yüzdesi sırasıyla  $8,89 \pm 0,04$ ,  $10,35 \pm 0,01$ ,  $10,68 \pm 0,01$  ve  $11,20 \pm 0,01$  olarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre glutaraldehit kullanılmadığı durumda kitosan konsantrasyonunun artması şişme yüzdesini arttırmıştır.

Oliveira ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kitosan konsantrasyonunun arttıkça kendi ağırlıklarından daha fazla şişme potansiyeline sahip olduklarını, şişme yüzdesinin arttığını ve bekletme süresinin şişme potansiyelini etkilediğini gözlemlemiştir [123].

Hossein çalışmasında polivinil alkol kullanarak hidrojeller üretmiş ve polivinilalkol konsantrasyonundaki değişimin hidrojellerin şişme yüzdelere etkisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda polivinil alkol konsantrasyonunun artması hidrojellerde şişme yüzdesini arttırmıştır [124].

Hai ve Syed'in yaptığı benzer başka bir çalışmada hidrojellerde kullanılan polimer konsantrasyonunun artması hidrojellerin şişme yüzdesini arttırmıştır [125].

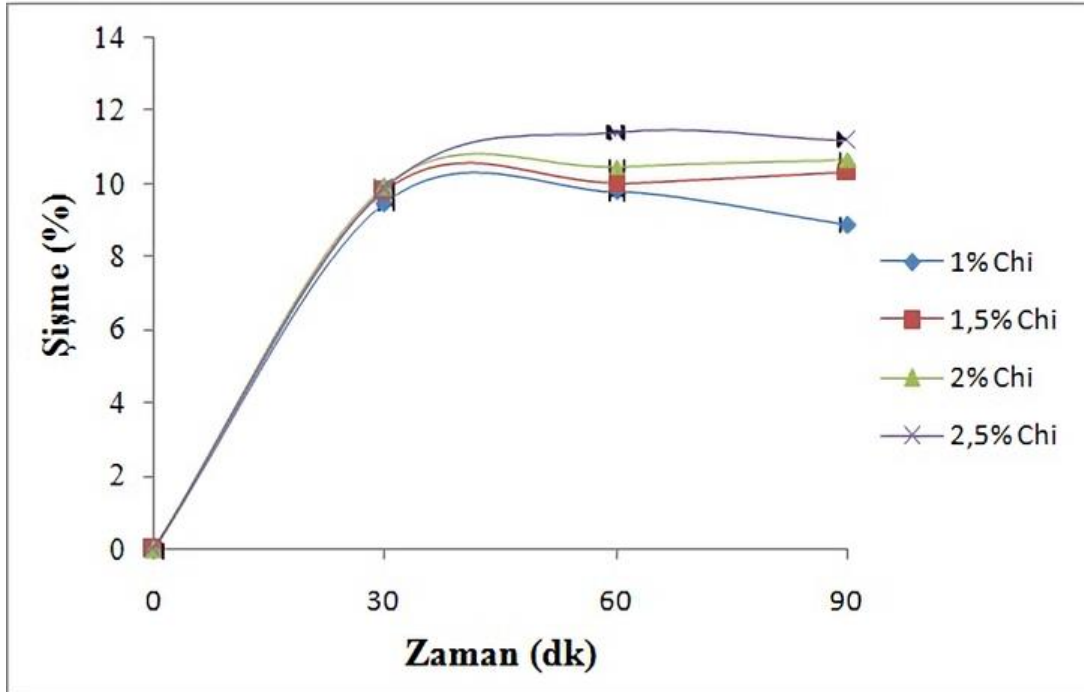
Şekil 3.2'de üretilen hidrojellerin glutaraldehit varlığında (%2) kitosan konsantrasyonunun artışına ve zamana bağlı olarak değişimi gösterilmiştir (pH:7,4

ve T:25°C). %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan çözeltileri kullanıldığı durumda 90.dk sonunda ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla  $6,87 \pm 0,87$ ,  $6,96 \pm 0,36$ ,  $7,79 \pm 0,71$  ve  $9,70 \pm 0,40$  olarak ölçülmüştür. Hidrojellerde kullanılan kitosan konsantrasyonu arttıkça şişme yüzdesinin arttığı belirlenmiştir.

Glutaraldehit kullanılarak hazırlanan hidrojellerin şişme yüzdesinin glutaraldehit kullanılmadan hazırlanan hidrojellere göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

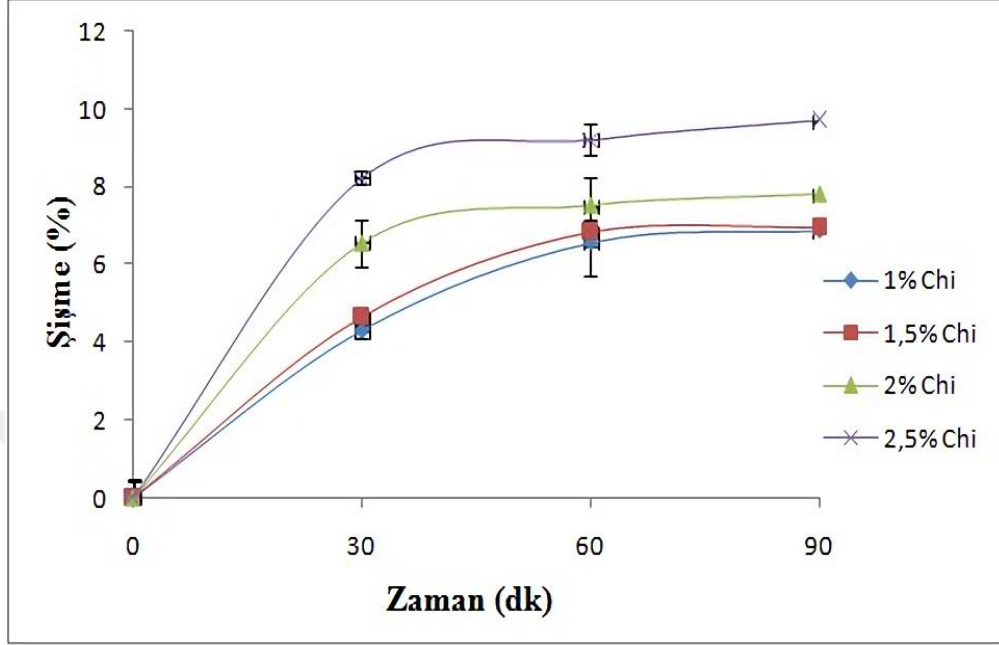
Mirzaei ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada glutaraldehit konsantrasyonunun hidrojelin şişme yüzdesi üzerine etkisi incelenmiştir ve çalışmanın sonucunda glutaraldehit kullanılan hidrojellerin glutaraldehit kullanılmayan hidrojellere göre şişme yüzdesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir [126].

Rohindra ve arkadaşları kitosan hidrojellerin şişme özellikleriyle ilgili yaptıkları çalışmada glutaraldehit kullanılarak ve kullanılmayarak kitosan hidrojeller üretmiş ve hidrojellerin şişme testlerini yapmıştır. Çalışmanın sonucunda glutaraldehit kullanılması durumunda kitosan hidrojellerin şişme yüzdesinin daha düşük olduğu bulunmuştur [101].



Şekil 3.1: Glutaraldehit kullanılmadığı durumda kitosan konsantrasyonunun artışının şişme üzerindeki etkisi, n:3, (pH:7,4 ve T: 25°C).

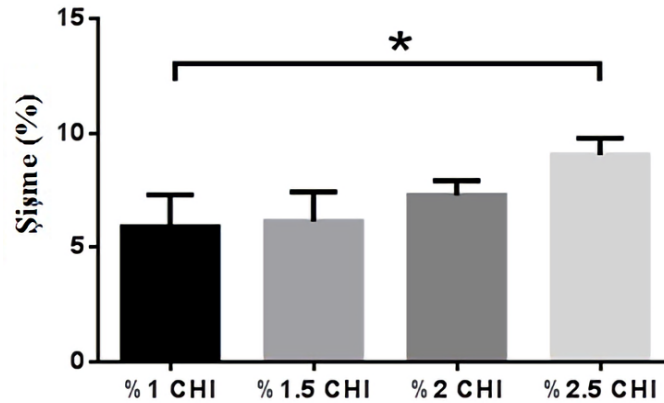
Glutaraldehit kullanılmadığı durumda kitosan konsantrasyonundaki değişimin şişme üzerindeki etkisini incelemek için yapılan şişme testi verilerinin istatistiksel analizi sonucunda veriler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil 3.2: Glutaralehit varlığında kitosan konsantrasyonundaki artışın şişme üzerine etkisi, n:3, (pH:7,4 ve T: 25°C).

Glutaraldehit kullanıldığı durumda yapılan şişme testinin istatistiksel analiz sonuçlarına göre %1-%2,5 kitosan konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Şekil 3.3 glutaraldehit kullanıldığı durumda kitosan optimizasyonu için yapılan şişme testinin istatistiksel analizi sonuç grafiğini göstermektedir ( $p<0,05$ ).



Şekil 3.3: Glutaraldehit kullanıldığı durumda farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin şişme testinin istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan.

Tüm örneklerin 30, 60 ve 90. dakikadaki şişme değerlerinin ortalaması alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

### 3.1.2 Çapraz bağlanma testi

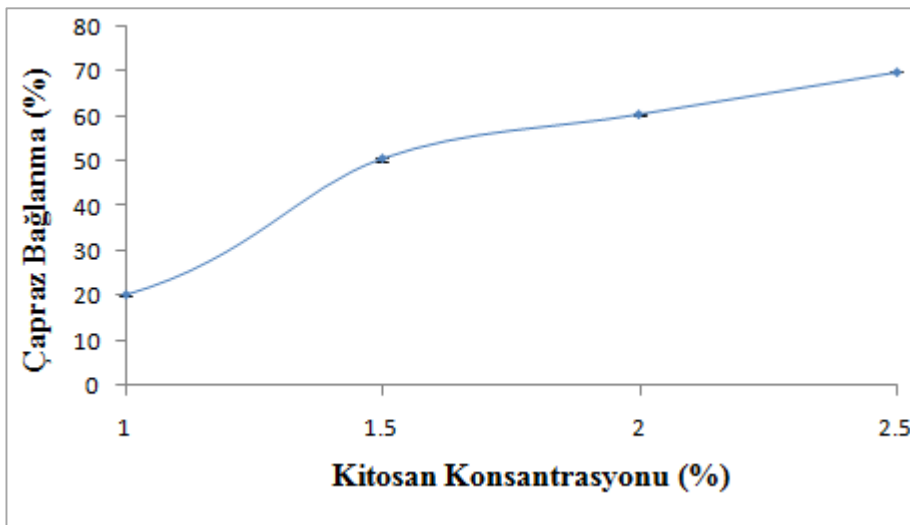
Çalışmada hidrojellerin çapraz bağlanma dereceleri farklı konsantrasyonlarda kitosan kullanılarak test edilmiştir. Çapraz bağlanma testi 25°C sıcaklıkta yapılmıştır.

Şekil 3.4’de verilen grafikte hidrojellerin farklı kitosan konsantrasyonlarındaki çapraz bağlanma dereceleri gösterilmiştir (Glutaraldehit konsantrasyonu %2 olarak alınmıştır). %1 kitosan konsantrasyonunda çapraz bağlanma yüzdesi  $20,10 \pm 0,08$ , %1,5 kitosan konsantrasyonunda çapraz bağlanma yüzdesi  $50,67 \pm 0,43$ , %2 kitosan konsantrasyonunda çapraz bağlanma yüzdesi  $60,55 \pm 0,39$  ve %2,5 kitosan konsantrasyonunda çapraz bağlanma yüzdesi  $70,06 \pm 0,02$  olarak bulunmuştur.

Tapdiqov ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kullanılan kitosan konsantrasyonu arttıkça çapraz bağlanma derecesinin arttığını tespit etmişlerdir [127].

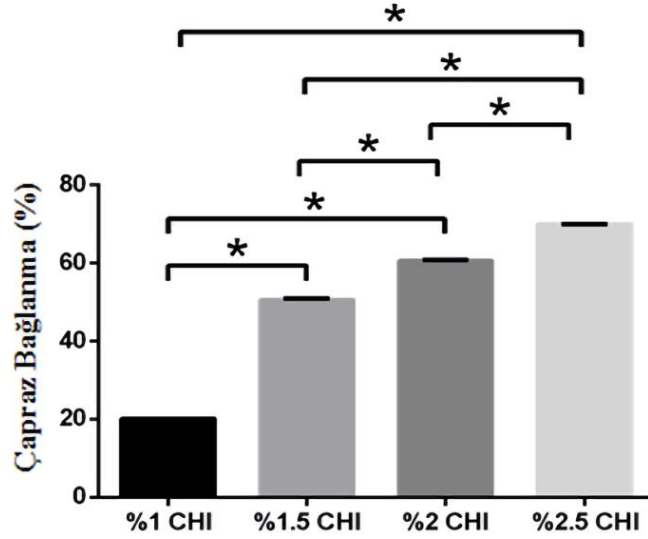
Ruvalcaba ve arkadaşlarının kitosan hidrojellerle yaptıkları çalışmada kitosan konsantrasyonu arttıkça hidrojel yapıdaki bağların sıkılaştığını ve çapraz bağlanma derecesinin arttığını tespit etmişlerdir [128].

Deng ve arkadaşlarının PAG ile yaptığı benzer bir çalışmada PAG konsantrasyonu arttıkça çapraz bağlanma derecesinin arttığını söylemişlerdir [129].



Şekil 3.4: Hidrojellerin farklı kitosan konsantrasyonlarındaki çapraz bağlanma dereceleri (n:3).

Şekil 3.5 hidrojenlerin farklı kitosan konsantrasyonları için yapılan çapraz bağlanma testinin istatistiksel analizi sonuç grafiğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre kitosan konsantrasyonu %1-%1,5, %1-%2, %1-%2,5, %1,5-%2, %1,5-%2,5 ve %2-%2,5 olan hidrojenlerin çapraz bağlanma testi sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Şekil 3.5: Farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojenlerin çapraz bağlanma testi için istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan.

Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

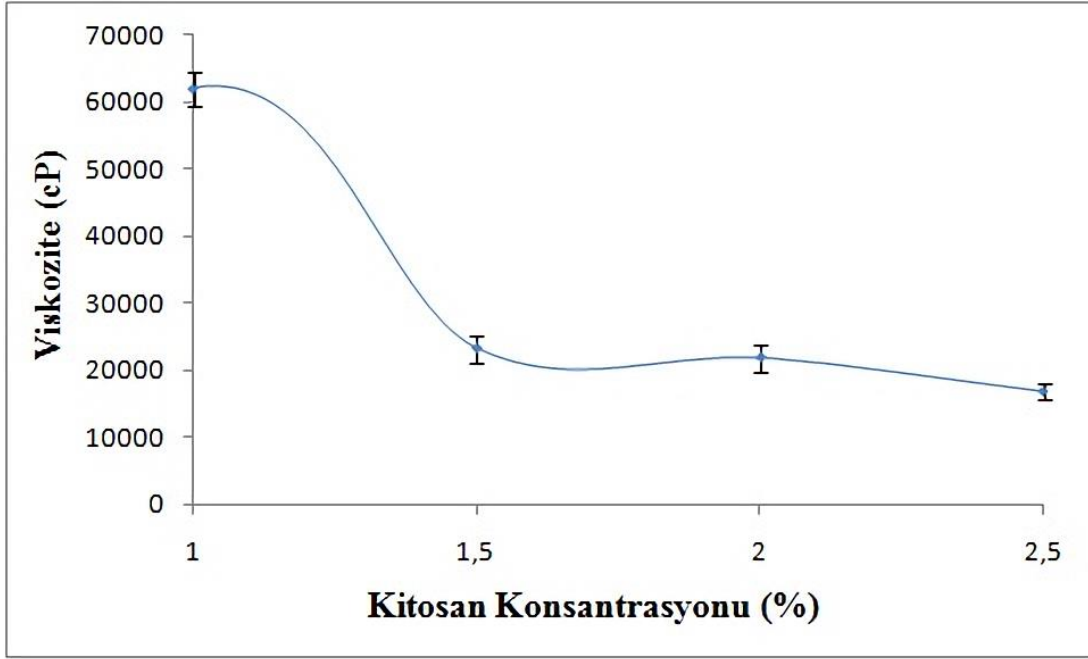
### 3.1.3 Viskozite testi

Farklı konsantrasyonlarda kitosan kullanılarak elde edilen hidrojenlere viskozite testi uygulanmıştır.

Şekil 3.6'da farklı kitosan konsantrasyonlarında glutaraldehit kullanılmadan elde edilen hidrojenlerin viskozite ortalamaları gösterilmiştir. Kitosan konsantrasyonu %1 iken viskozite  $62.000 \pm 2500,667$  cP, %1,5 iken  $23.217 \pm 2003,95$  cP, %2 iken  $21.767 \pm 2084,07$  cP ve %2,5 iken  $16.883 \pm 1125,09$  cP olarak ölçülmüştür.

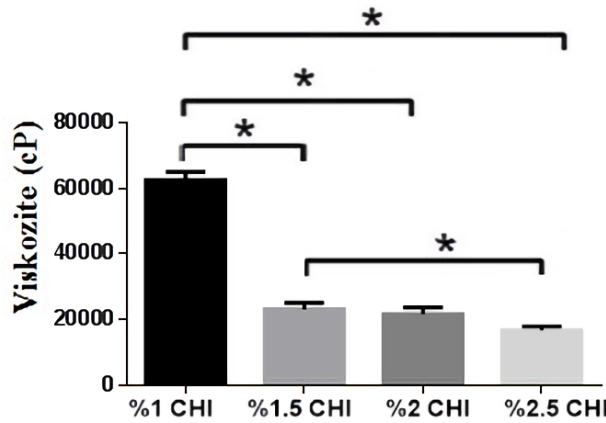
Magdalene ve arkadaşları yaptığı benzer çalışmada deneylerde kullanılan polimer konsantrasyonunun artması sonucunda viskozitenin azaldığını belirlemiştir [130].





Şekil 3.6: Glutaraldehit kullanılmadığında kitosan konsantrasyonunun viskoziteye etkisi (n:3).

Şekil 3.7’de glutaraldehit kullanılmadığı durumda farklı kitosan konsantrasyonları ile yapılan viskozite testinin istatistiksel analizi sonuç grafiği gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre %1-%1,5, %1-%2, %1-%2,5 ve %1,5-%2,5 kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojelilerin viskozite test sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Şekil 3.7: Glutaraldehit kullanılmadığında farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojelilerin viskozite testlerinin istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan.

Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

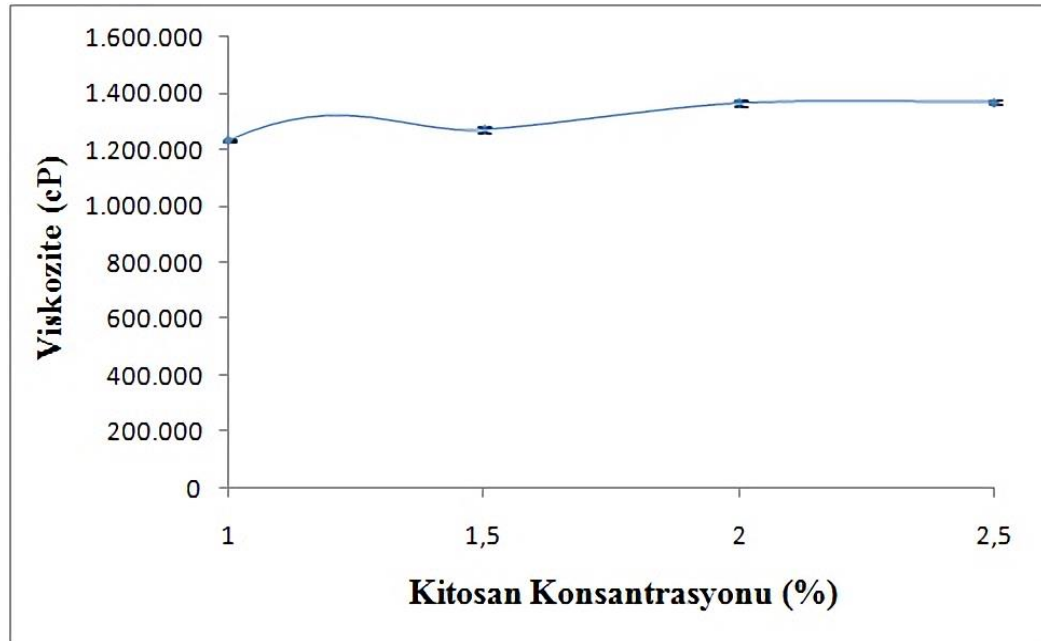
Glutaraldehit varlığında (%2) kitosan konsantrasyonu %1 iken viskozite  $1.232.000 \pm 2828,42$  cP, %1,5 iken  $1.271.000 \pm 10.606,60$  cP, %2 iken  $1.365.000 \pm 10.000$  cP ve %2,5 iken  $1.370.000 \pm 7071,06$  cP olarak ölçülmüştür. Kitosan konsantrasyonu arttıkça viskozitenin arttığı bulunmuştur.

Şekil 3.8’de glutaraldehit varlığında farklı kitosan konsantrasyonlarında elde edilen viskozite değerleri gösterilmiştir.

Anna ve arkadaşları yaptığı çalışmada, jel yapıların polimer konsantrasyonundaki ve çapraz bağlayıcı madde konsantrasyonundaki değişimin viskozite üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Anna ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda polimer konsantrasyonunun bir çapraz bağlayıcı kimyasal varlığında artması viskozite ortalamasını arttırdığını göstermiştir [131].

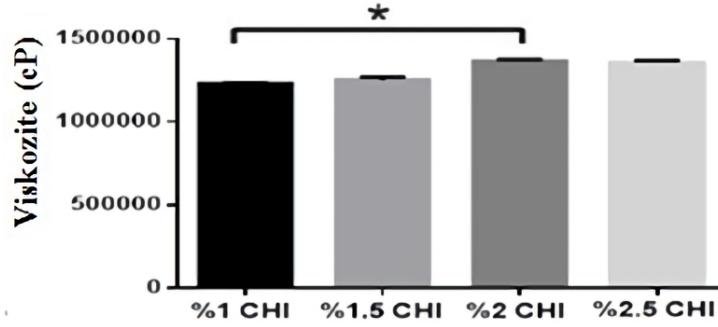
Esam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çapraz bağlayıcı bir ajan varlığında kitosan konsantrasyonunun artmasının viskozite ortalamasını arttırdığını bulmuşlardır [132].

Hwang ve arkadaşları çapraz bağlayıcı madde kullanarak ürettikleri kitosan hidrojellerin özelliklerini inceledikleri çalışmada kitosan konsantrasyonunun arttırdıkça hidrojellerin viskozitesinin arttığını tespit etmişlerdir [133].



Şekil 3.8: Glutaraldehit varlığında (%2) kitosan konsantrasyonunun viskoziteye etkisi (n:3).

Şekil 3.9’da glutaraldehit varlığında (%2) farklı kitosan konsantrasyonları ile yapılan viskozite testinin istatistiksel analizi sonuç grafiği gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre %1-%2 kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin viskozite testi sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Şekil 3.9: Glutaraldehit varlığında farklı kitosan konsantrasyonlarındaki hidrojellerin viskozite testlerinin istatistiksel analiz sonuç grafiği, CHI: Kitosan.

Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda optimum kitosan konsantrasyonu %2 olarak belirlenmiştir.

### 3.2 Optimum Glutaraldehit Konsantrasyonunun Belirlenmesi İçin Elde Edilen Deneysel Bulgular

#### 3.2.1 Şişme testi

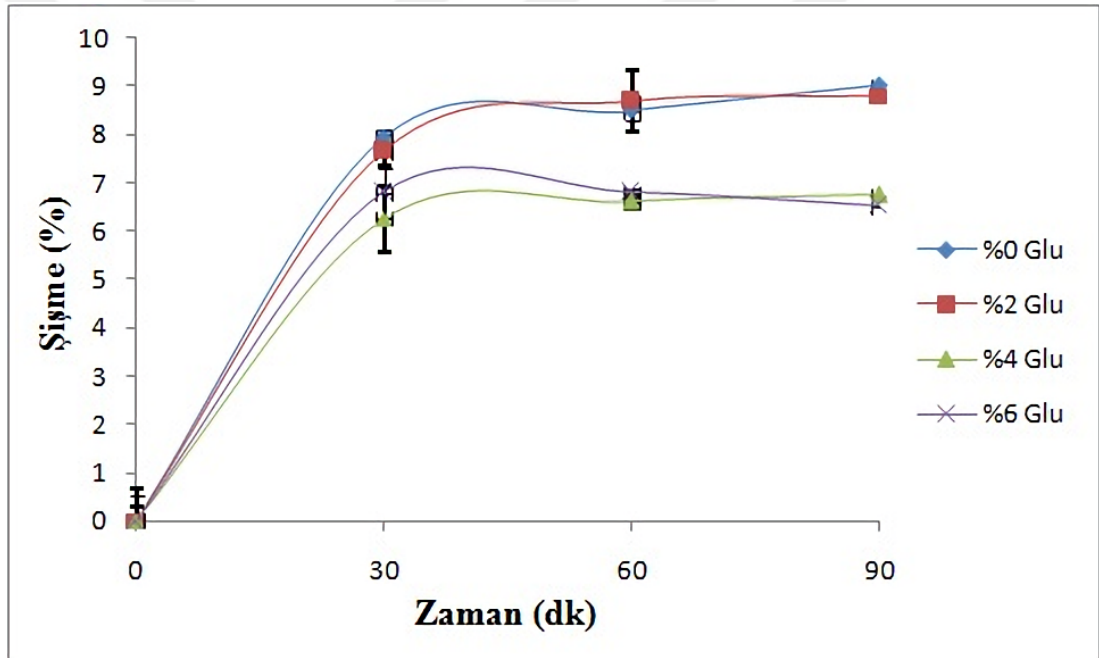
Farklı konsantrasyonlarda glutaraldehit kullanılarak hazırlanan hidrojellerin pH 7.4 ve sıcaklık 25°C’de şişme miktarları (%) hesaplanmıştır (Hazırlanan hidrojellerde kitosan konsantrasyonu %2’dir).

Şekil 3.10’da hazırlanan hidrojellerin glutaraldehit konsantrasyonlarındaki değişimin şişme üzerine etkisi gösterilmiştir (pH:7,4 ve T: 25°C). Glutaraldehit kullanılmadığı durumda, %2, %4 ve %6 glutaraldehit solusyonları kullanıldığı durumda ortalama şişme yüzdeleri 90. dk sonunda sırasıyla  $9,02 \pm 0,18$ ,  $8,80 \pm 0,65$ ,  $6,75 \pm 0,15$  ve  $6,53 \pm 0,11$  olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre kullanılan glutaraldehit konsantrasyonu arttıkça şişme yüzdelerinde azalma tespit edilmiştir.

Budianto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, kullanılan glutaraldehit konsantrasyonu arttıkça hidrojellerin şişme yüzdesinde azalma olduğu belirlenmiştir [134].

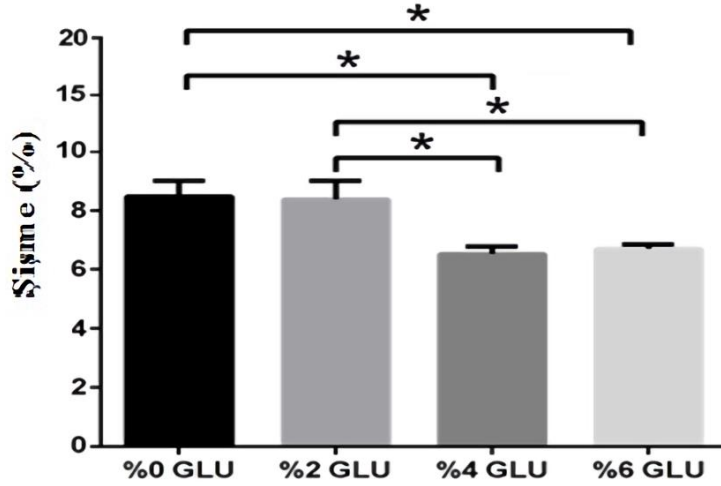
Mi ve arkadaşları kitosan jeller ile ilgili yaptıkları çalışmada kullanılan glutaraldehit konsantrasyonunun artmasının jellerin çapraz bağlanma derecesini arttırdığını, zincirlerin relaksasyon yeteneğini zayıflattığını ve jellerin şişme yüzdesini azalttığını tespit etmişlerdir [135].

Abdeen kitosan jeller ile ilgili yaptığı çalışmada, kullanılan çapraz bağlayıcı maddenin konsantrasyonu arttıkça jellerin şişme kapasitesini düşürdüğünü bulmuştur [136].



Şekil 3.10: Glutaraldehit konsantrasyonundaki değişimin şişme üzerine etkisi, n:3 (pH:7,4 ve T:25°C).

Şekil 3.11’de farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında yapılan şişme testinin istatistiksel analiz sonuç grafiği gösterilmektedir. Glutaraldehit konsantrasyonu %0-%4, %0-%6, %2-%4 ve %2-%6 arasında olan hidrojellerin şişme testlerinin sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).



Şekil 3.11: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiği, GLU: Glutaraldehit.

Tüm örneklerin 30, 60 ve 90. dakikadaki şişme değerlerinin ortalaması alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2 Çapraz bağlanma testi

Çalışmada hidrojellerin çapraz bağlanma dereceleri farklı konsantrasyonlarda glutaraldehit kullanılarak test edilmiştir. Çapraz bağlanma derecesi testi 25°C sıcaklıkta yapılmıştır.

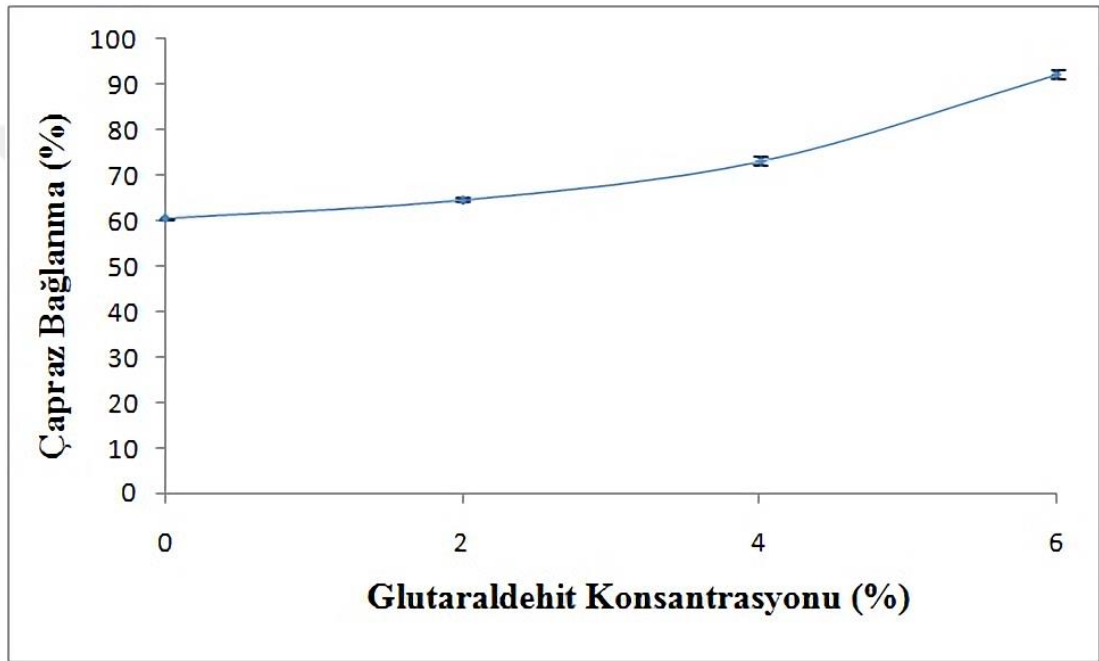
Bu çalışmada yapılan deneyler için daha önceden belirlenen optimum kitosan konsantrasyonu (%2) kullanılmıştır.

Şekil 3.12’de hidrojellerin farklı glutaraldehit konsantrasyonlarındaki çapraz bağlanma dereceleri gösterilmiştir. Hidrojelde kullanılan çapraz bağlayıcı glutaraldehit konsantrasyonu arttıkça çapraz bağlanma yüzdesinde artış olduğu tespit edilmiştir. Glutaraldehit kullanılmadığı durumda çapraz bağlanma yüzdesi  $60,46 \pm 0,20$  iken %2, %4 ve %6 glutaraldehit konsantrasyonları kullanıldığında çapraz bağlanma yüzdeleri sırasıyla  $64,70 \pm 0,42$ ,  $73,30 \pm 0,84$  ve  $92,30 \pm 0,85$  olarak bulunmuştur.

Budianto ve arkadaşları yaptığı çalışmada kitosan hidrojellerde kullanılan çapraz bağlayıcı ajanların konsantrasyonu artırıldığında çapraz bağlanma yüzdelerinde artış olmuştur [134].

Peng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kitosan jelatin mikrosfer yapılarda çapraz bağlayıcı madde konsantrasyonunun artmasıyla çapraz bağlanma yüzdesinin arttığını tespit etmişlerdir [137].

Dini ve arkadaşları ürettikleri mikrosfer yapılarda aynı moleküler ağırlığa sahip kitosanları ve farklı konsantrasyonlarda çapraz bağlayıcı maddeleri kullanarak çapraz bağlayıcı madde konsantrasyonunun çapraz bağlanma derecesi üzerine etkisine bakmışlardır. Kitosan ile üretilen mikrosferlerde çapraz bağlayıcı madde konsantrasyonu arttıkça çapraz bağlanma yüzdesinin arttığını bulmuşlardır [138].

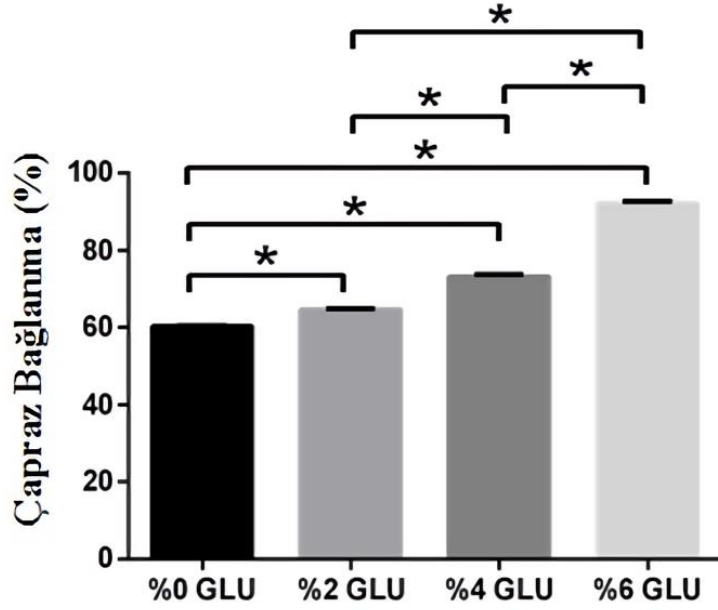


Şekil 3.12: Hidrojellerin farklı glutaraldehit konsantrasyonlarındaki çapraz bağlanma yüzdeleri (n:3).

Şekil 3.13 farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında yapılan çapraz bağlanma testinin istatistiksel analiz sonuç grafiğini göstermektedir.

Elde edilen sonuçlara göre glutaraldehit konsantrasyonu %0-%2, %0-%4, %0-%6, %2-%4, %2-%6 ve %4-%6 arasında olan hidrojellerin çapraz bağlanma test sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).



Şekil 3.13: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin çapraz bağlanma testi istatistiksel analizi sonuç grafiği, GLU: Glutaraldehit.

### 3.2.3 Viskozite testi

Farklı konsantrasyonlarda glutaraldehit kullanılarak elde edilen hidrojellere viskozite testi uygulanmıştır.

Şekil 3.14’de farklı glutaraldehit miktarlarının viskozite ortalamasına etkisi gösterilmiştir.

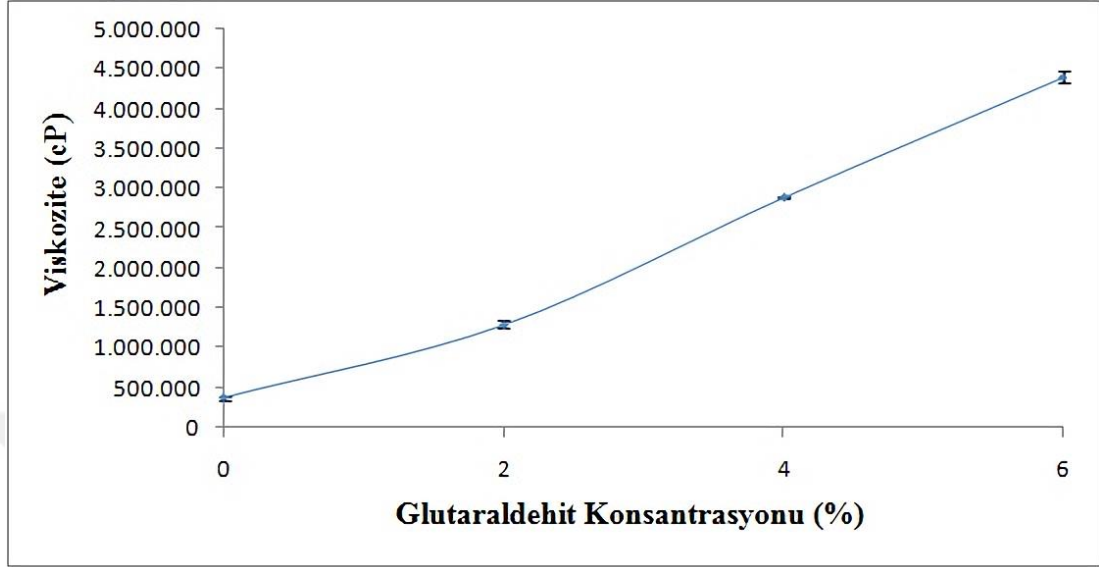
Glutaraldehit kullanılmadığı durumda hidrojin viskozitesi  $368.667 \pm 18.583,13$  cP olarak bulunmuştur. %2, %4 ve %6 glutaraldehit kullanıldığı durumda viskoziteleri sırasıyla  $1.296.000 \pm 55.244,91$  cP,  $2.890.000 \pm 18.027,76$  cP ve  $4.400.000 \pm 70.000$  cP olarak bulunmuştur.

Elde edilen sonuçlara göre kullanılan glutaraldehit konsantrasyonu arttıkça viskozitenin arttığı belirlenmiştir.

Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çapraz bağlayıcı ajanların konsantrasyonlarının hidrojellerin karakteristik özellikleri üzerine etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda çapraz bağlayıcı ajanların konsantrasyonu arttıkça hidrojel viskozitesinin arttığı bulunmuştur [139].

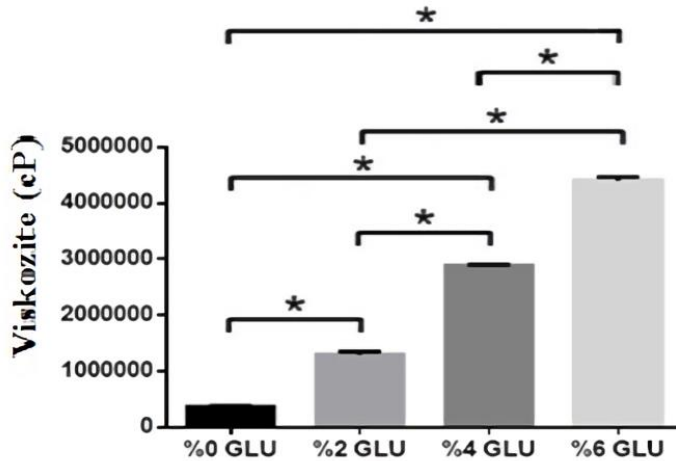
Yin kan plazmasıyla ilgili yaptığı çalışmada glutaraldehitin konsantrasyonunun arttıkça viskoziteyi arttırdığını tespit etmiştir [140].

Zahran ve arkadaşları doku grefti üretmek için kullandıkları çapraz bağlayıcı maddenin (N, N'-Metilen-BisAkrilamid) konsantrasyonunu arttırdıkça greftin viskozitesinin arttığını tespit etmişlerdir [141].



Şekil 3.14: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarının viskoziteye etkisi (n:3).

Şekil 3.15 farklı glutaraldehit konsantrasyonlarının viskozite testinin istatistiksel analiz sonuç grafiğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre glutaraldehit konsantrasyonu %0-%2, %0-%4, %0-%6, %2-%4, %2-%6 ve %4-%6 arasında olan hidrojellerin viskozite test sonuçlarında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).



Şekil 3.15: Farklı glutaraldehit konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin viskozite testi istatistiksel analizi sonuç grafiği, GLU: Glutaraldehit.

Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).



Yapılan testler sonucu optimum glutaraldehit konsantrasyonu %4 olarak seçilmiştir.

### **3.3 Optimum Konsantrasyonlarda Kitosan ve Glutaraldehit Kullanılarak Hazırlanmış Hidrojellerin Deneysel Bulguları**

#### **3.3.1 Şişme testi**

Bu çalışmada ilk olarak optimum boş hidrojellerin şişme davranışları farklı pH ve sıcaklıklarda (pH 7,4 ve 8,5, sıcaklık 25°C ve 37°C) 30, 60 ve 90 dk aralıklarla incelenmiştir. Hidrojellere taurin hapsedilerek taurinin şişme üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

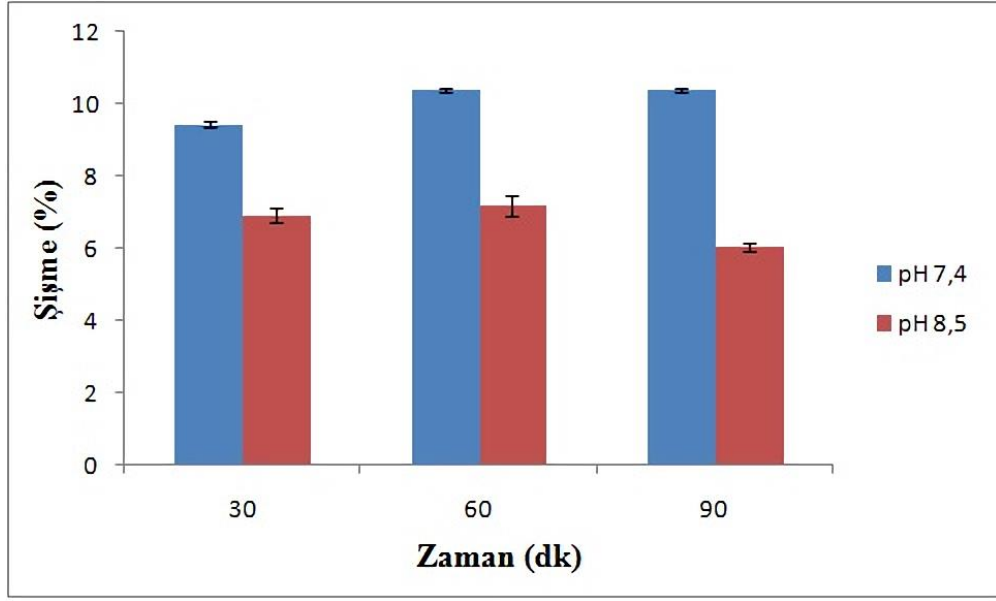
Boş hidrojelin 25 °C sıcaklıkta ve pH 7,4'de 30, 60 ve 90 dk sonunda ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla  $9,44 \pm 0,10$ ,  $10,38 \pm 0,06$  ve  $10,38 \pm 0,06$  olarak bulunmuştur. Aynı sıcaklıkta ve pH 8,5'de 30, 60 ve 90 dk sonunda ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla  $6,92 \pm 0,22$ ,  $6,85 \pm 0,29$  ve  $6,04 \pm 0,10$  olarak bulunmuştur. Aynı sıcaklıkta pH arttıkça şişme yüzdesinin azaldığı tespit edilmiştir.

Biophys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çapraz bağlanmamış ve glutaraldehit ile farklı oranlarda çapraz bağlanmış kitosan hidrojellerin, pH değerinin daha yüksek olduğu durumda şişme yüzdelerinde azalma olmuştur [104].

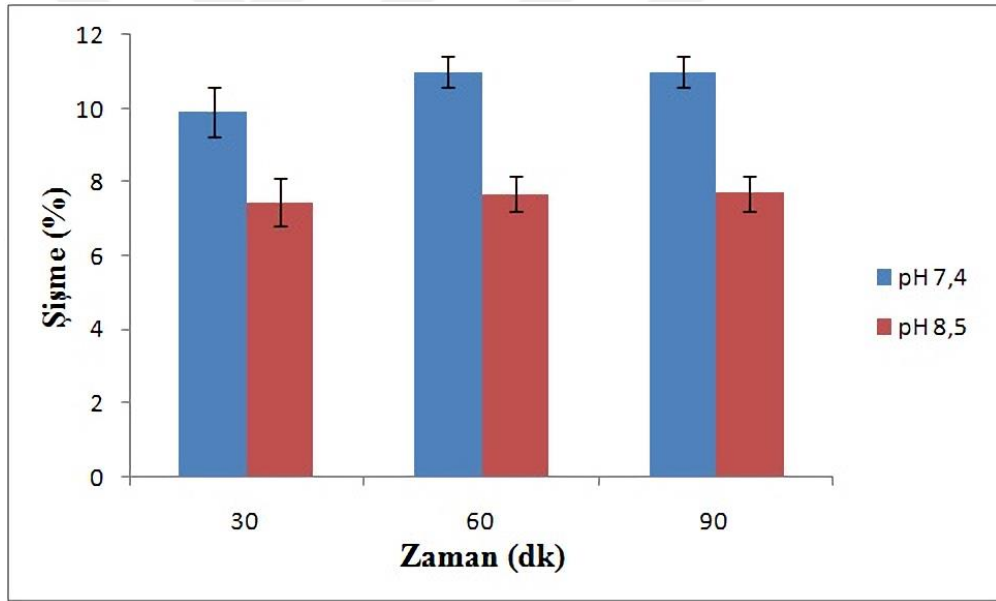
Şekil 3.16'da boş hidrojelin 25°C sıcaklıkta, pH 7,4 ve 8,5'da 30, 60 ve 90 dk aralıklarla şişme yüzdeleri gösterilmiştir.

Boş hidrojelin 37°C sıcaklıkta ve pH 7,4'de 30, 60 ve 90 dk sonunda şişme yüzdeleri sırasıyla  $9,92 \pm 0,68$ ,  $11,00 \pm 0,41$  ve  $11,00 \pm 0,41$  olarak bulunmuştur. Aynı sıcaklıkta, pH 8,5'da 30, 60 ve 90 dk sonunda ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla  $7,46 \pm 0,65$ ,  $7,70 \pm 0,48$  ve  $7,73 \pm 0,48$  olarak bulunmuştur. Elde edilen verilere göre 37°C sıcaklıkta pH arttıkça şişme yüzdesi azalmıştır.

Şekil 3.17'de boş hidrojelin 37°C sıcaklıkta, pH 7,4 ve 8,5'da 30, 60 ve 90 dk aralıklarla şişme yüzdeleri gösterilmiştir.



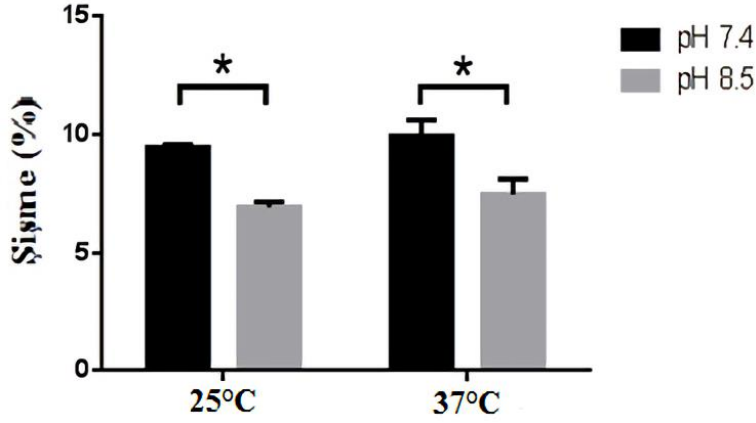
Şekil 3.16: Boş hidrojinin şişme yüzdeleri (Sıcaklık 25°C ve pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3).



Şekil 3.17: Boş hidrojinin şişme yüzdesi (Sıcaklık 37°C ve pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3).

Boş hidrojellerle yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre sıcaklık 25°C ve 37°C'de, pH 7,4 ve pH 8,5'da yapılan şişme testi sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Şekil 3.18 boş hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiğini göstermektedir.

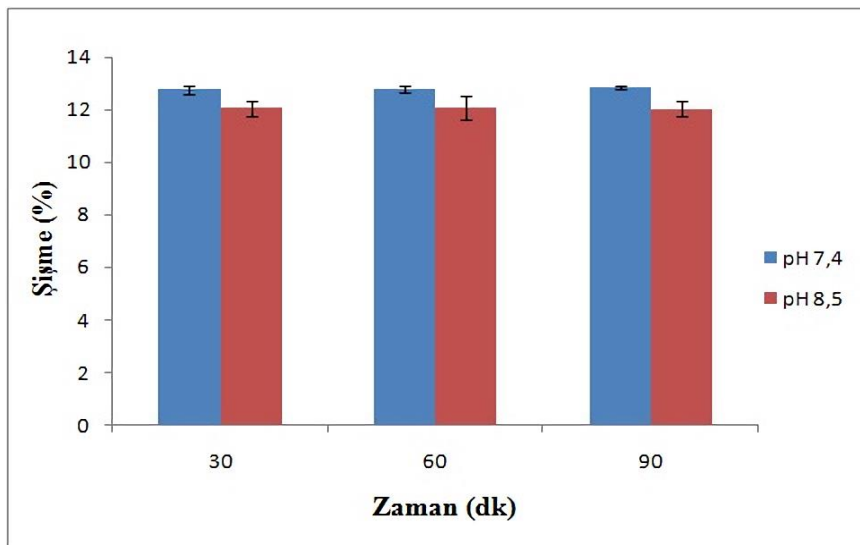


Şekil 3.18: Boş hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiği.

Tüm örneklerin 30, 60 ve 90. dakikadaki şişme değerlerinin ortalaması alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).

Taurin hapsedilmiş hidrojellerin sıcaklık 25°C ve 37°C’de, pH 7,4 ve pH 8,5 için şişme testleri yapılmıştır. 25°C sıcaklıkta, pH 7,4’de, 30, 60 ve 90 dk aralıklarla yapılan ölçümlerde ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla  $12,76 \pm 0,18$ ,  $12,77 \pm 0,12$  ve  $12,85 \pm 0,06$  olarak bulunmuştur. 25°C sıcaklıkta, pH 8,5’da, 30, 60 ve 90 dk aralıklarla yapılan ölçümlerde ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla  $12,41 \pm 0,29$ ,  $12,40 \pm 0,47$  ve  $12,03 \pm 0,29$  olarak bulunmuştur.

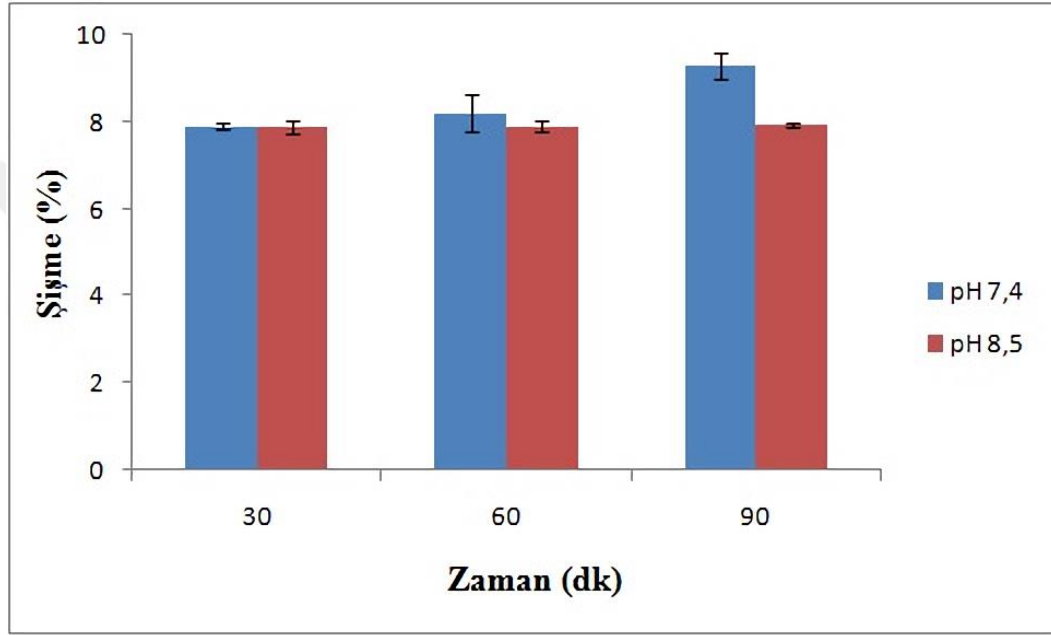
Şekil 3.19’da taurin hapsedilmiş hidrojellerin (ilaçlı hidrojellerin) sıcaklık 25°C’de , pH 7,4 ve pH 8,5’da 30, 60 ve 90 dk aralıklarla şişme yüzdeleri gösterilmiştir.



Şekil 3.19: İlaçlı hidrojellerin şişme yüzdesi (Sıcaklık 25°C ve pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3).

Taurin hapsedilmiş hidrojelilerin 37°C sıcaklıkta, pH 7,4'de, 30, 60 ve 90 dk aralıklarla yapılan ölçümlerde ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla %7,90 ± 0,06, %8,57 ± 0,41 ve %9,28 ± 0,29 olarak bulunmuştur. 37°C sıcaklıkta pH 8,5'da 30, 60 ve 90 dk aralıklarla yapılan ölçümlerde ortalama şişme yüzdeleri sırasıyla %7,88 ± 0,16, %7,90 ± 0,11 ve %7,93 ± 0,04 olarak bulunmuştur.

Şekil 3.20'de taurin hapsedilmiş hidrojelilerin (ilaçlı hidrojelilerin) sıcaklık 37°C'de , pH 7,4 ve pH 8,5'da 30, 60 ve 90 dk aralıklarla şişme yüzdeleri gösterilmiştir.

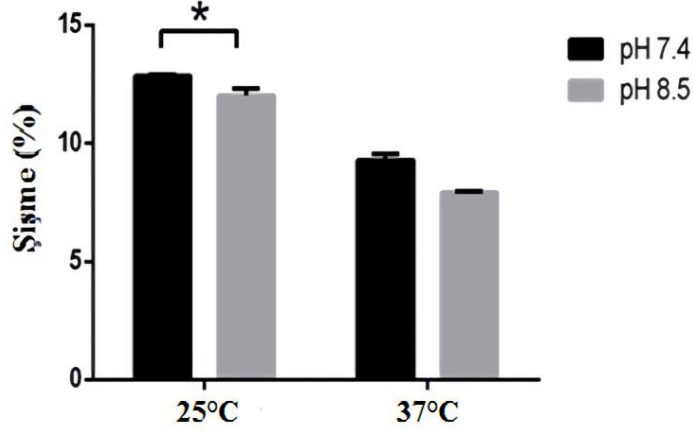


Şekil 3.20: İlaçlı hidrojelilerin şişme yüzdesi (Sıcaklık 37°C, pH 7,4 ve pH 8,5 için, n:3).

İlaçlı hidrojelilerin istatistiksel analizi sonucuna göre 25°C sıcaklıkta, pH 7,4 ve pH 8,5'da yapılan şişme testi sonuçlarının arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). 37°C için pH 7,4 ve pH 8,5'da yapılan şişme testi sonuçlarının arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Şekil 3.21 ilaçlı hidrojelilerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiğini göstermektedir.

Tüm örneklerin 30, 60 ve 90. dakikadaki şişme değerlerinin ortalaması alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).



Şekil 3.21: İlaçlı hidrojellerin şişme testi istatistiksel analizi sonuç grafiği.

Boş ve ilaçlı hidrojellerle 25°C sıcaklıkta pH 7,4 ve pH 8,5’da yapılan şişme testleri sonucunda ilaçlı hidrojellerin şişme yüzdelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

37°C sıcaklıkta pH 7,4 ve pH 8,5’da yapılan şişme testleri sonucunda ilaçlı hidrojellerin şişme yüzdeleri boş hidrojellerin şişme yüzdelerine göre pH 7,4’de daha az iken pH 8,5’da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Shin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada retinal pigment epitelyum rejenerasyonu için taurin yüklü hidrojeller üretmişler ve taurinin hidrofilik özelliğinden dolayı hidrojellerde şişme yüzdesini arttırdığını tespit etmişlerdir [142].

Goodarzi ve arkadaşları hidrojellerle ilgili yaptıkları çalışmada taurin yüklenmiş hidrojellerin şişme yüzdelerinin taurin yüklenmemiş hidrojellere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve taurinin hidrojellerde yüzey hidrofilitesini arttırdığını söylemişlerdir [143].

Wang ve arkadaşları çalışmalarında ürettikleri hidrojellere taurin yükleyerek taurinin şişme üzerine etkisini incelemişlerdir. Taurinin hidrojellerde şişme yüzdesini arttırdığını tespit etmişler ve bunun taurinin yapısındaki yoğun hidrofilik gruplardan kaynaklandığını belirtmişlerdir [144].

### 3.3.2 Çapraz bağlanma testi

Boş hidrojellerin ve ilaçlı hidrojellerin çapraz bağlanma testi yapılmıştır.

Boş hidrojellerin 3 farklı örneği için çapraz bağlanma yüzdeleri ölçülmüştür. Hidrojellerin ortalama çapraz bağlanma yüzdesi  $70,64 \pm 3,27$  olarak bulunmuştur.

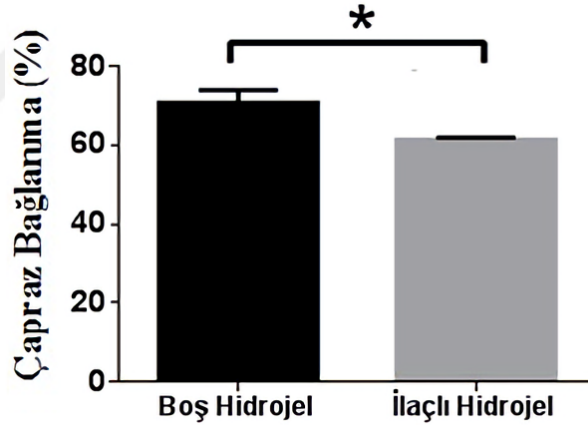
Taurin hapsedilmiş hidrojellerin 3 farklı örneği için çapraz bağlanma yüzdeleri ölçlmŖtir. Hidrojellerin ortalama çapraz bağlanma yüzdeleri  $61,33 \pm 0,58$  olarak ölçlmŖtir.

İlaçlı hidrojellerin boŖ hidrojellere göre çapraz bağlanma derecelerinin daha az olduğu bulunmuŖtur. Taurinin hidrojellerde çapraz bağları zayıflattığı tespit edilmiŖtir.

lmez ve arkadaşlarının yaptığı alıŖmada hidrojellere antibiyotik yüklenerek hidrojellerin karakteristik deđiŖimleri incelenmiŖtir. Hidrojellere yüklenen antibiyotiğin hidrojel karakteristiğini etkilediği ve hidrojellerin çapraz bağlanma derecesini dŖrdđ tespit edilmiŖtir [105].

BoŖ ve ilaçlı hidrojellerin istatistiksel analiz sonuçlarına göre çapraz bağlanma testi sonucu elde edilen veriler arasında anlamlı fark olduğu bulunmuŖtur ( $p < 0,05$ ).

Ŗekil 3.22 boŖ ve ilaçlı hidrojellerin çapraz bağlanma testlerinin istatistiksel analiz sonuç grafiğini göstermektedir.



Ŗekil 3.22: BoŖ ve ilaçlı hidrojellerin çapraz bağlanma testlerinin istatistiksel analiz sonuç grafiği.

Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıŖtır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.3 Viskozite testi

Optimum konsantrasyonlarda kitosan ve glutaraldehit kullanılarak hazırlanmıŖ boŖ ve ilaçlı hidrojellerin viskozite testleri yapılmıŖtır. Taurinin hidrojellerde viskozite üzerine olan etkisi araŖtırılmıŖtır.

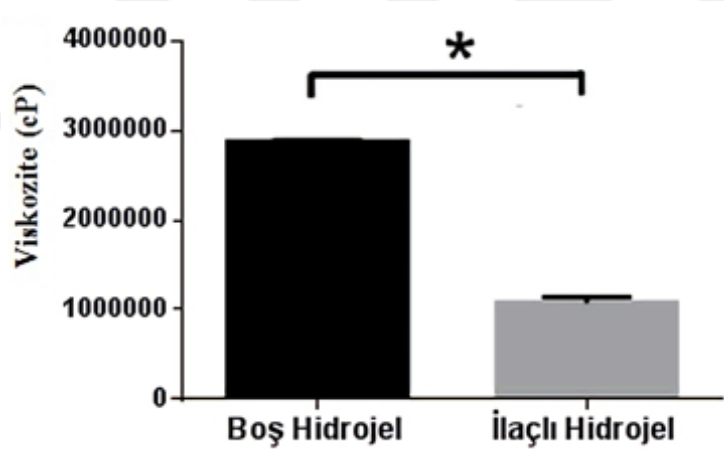
Boş hidrojellerin (n:3) ortalama viskozitesi  $2.883.333 \pm 12.583,06$  cP olarak ölçülmüştür. İlaçlı hidrojellerin (n:3) ortalama viskozitesi  $1.075.000 \pm 65.000$  cP olarak ölçülmüştür. Taurinin hidrojelere hapsedilmesi hidrojin viskozitesini azalttığı tespit edilmiştir.

Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada taurinin ve taurin konsantrasyonlarının viskozite üzerine etkisini incelemişlerdir. Taurinin viskoziteyi azalttığını tespit etmişlerdir [145].

Fedosov ve arkadaşları kitosan hidrojel ile ilgili yaptıkları çalışmada taurin hapsedilmiş kitosan hidrojellerin viskozitesinin diğer kitosan hidrojelere göre daha az olduğunu tespit etmişlerdir [146].

Boş ve ilaçlı hidrojellerin istatistiksel analiz sonuçlarına göre viskozite testi sonucu elde edilen veriler arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Şekil 3.23 boş ve ilaçlı hidrojellerin viskozite testlerinin istatistiksel analizi sonuç grafiğini göstermektedir.



Şekil 3.23: Boş ve ilaçlı hidrojellerin viskozite testlerinin istatistiksel analizi sonuç grafiği.

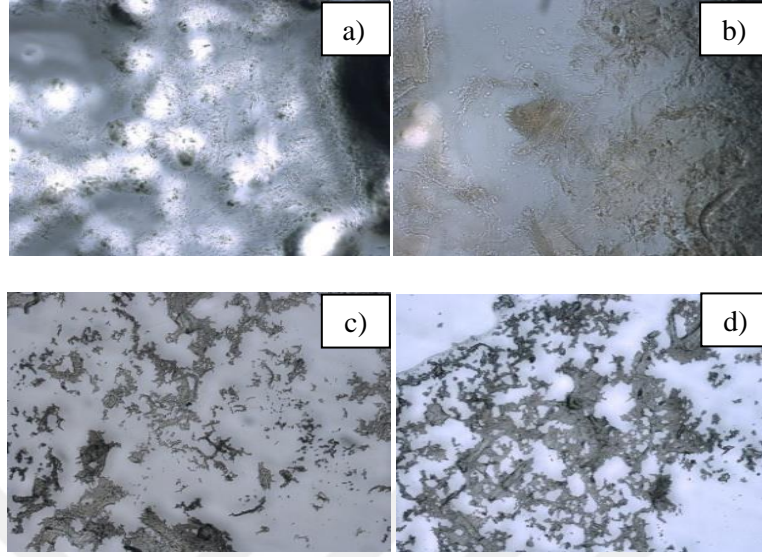
Tüm örneklerin 3 tekrarlı ölçüm sonuçlarının ortalama değerleri alınarak istatistiksel analizi yapılmıştır. \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.4 Optik mikroskop ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri

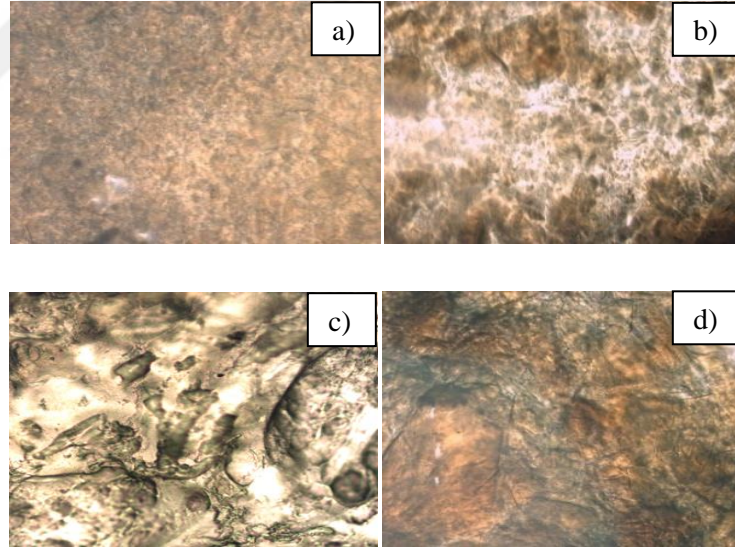
Hazırlanan örneklerin önce optik mikroskop görüntüleri alınmış sonra morfolojik yapılarını analiz etmek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır.



Şekil 3.24 ve şekil 3.25’de kitosan konsantrasyonu optimizasyonu için hazırlanan örneklerin optik mikroskop görüntüleri görülmektedir.



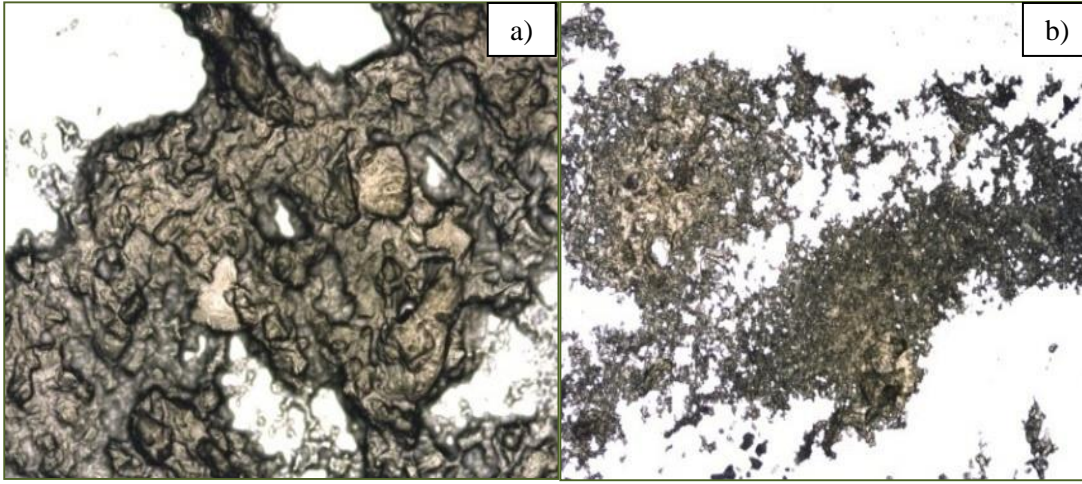
Şekil 3.24: Şekilde a, b, c, d sırasıyla %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan içeren hidrojenlerin optik mikroskop görüntüsü.



Şekil 3.25: a, b, c, d sırasıyla %1, %1,5, %2 ve %2,5 kitosan içeren %2 glutaraldehit kullanılarak üretilmiş hidrojenlerin optik mikroskop görüntüsü.

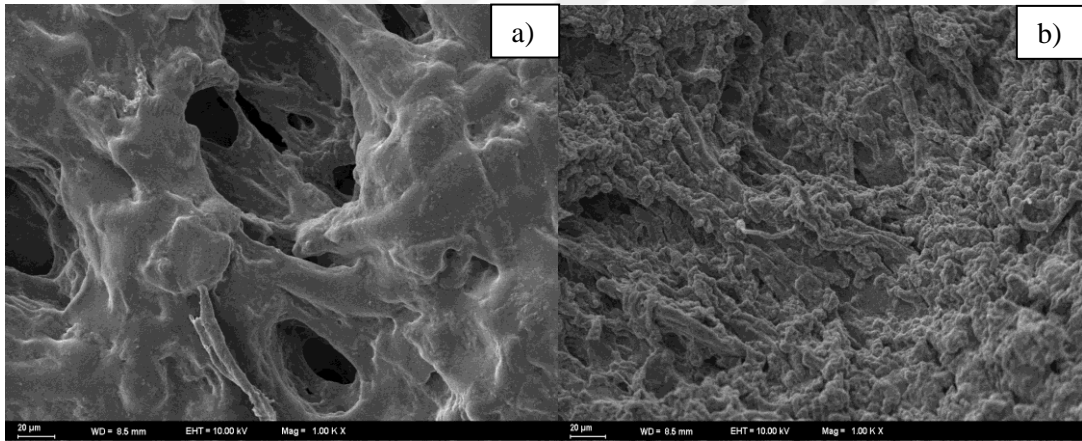
Şekil 3.26’ da optimum boş hidrojenin ve taurin hapsedilmiş hidrojenin optik mikroskop görüntüleri görülmektedir.





Şekil 3.26: Boş hidrojin (a) ve ilaçlı hidrojin (b) optik mikroskop görüntüleri.

Şekil 3.27’ de boş hidrojin ve taurin hapsedilmiş hidrojin SEM görüntüleri gösterilmiştir.



Şekil 3.27: Boş hidrojin (a) ve ilaçlı hidrojin (b) SEM görüntüleri.

### 3.3.5 Hidrojellerin FTIR analizi

Bu çalışmada hazırlanan örneklerin FTIR spektrumları incelenmiştir. İlk olarak saf haldeki taurin ve kitosanın spektrumları alınmıştır.

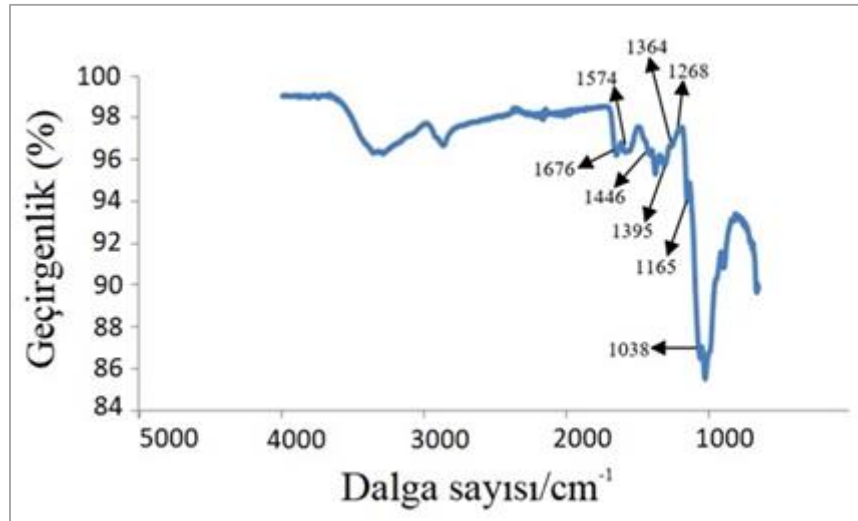
Şekil 3.28’de saf haldeki kitosana ait karakteristik pikler gösterilmiştir. Kitosan spektrumunda yer alan  $1038\text{ cm}^{-1}$  piki yapıdaki C-O gerilim titreşimini,  $1165\text{ cm}^{-1}$  piki C-O-C antisimetrik gerilim titreşimini,  $1268\text{ cm}^{-1}$  ve  $1364\text{ cm}^{-1}$  pikleri C-N gerilim titreşimini,  $1395\text{ cm}^{-1}$  ve  $1446\text{ cm}^{-1}$  pikleri C-H bükülme titreşimini,  $1574\text{ cm}^{-1}$  N-H düzlem içi bükülmesini ifade etmektedir.  $1676\text{ cm}^{-1}$  C=O ve  $\text{-NH}_2$  gruplarına aitt titreşimleri,  $2800\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$  aralığında yer alan bant kitosandaki  $\text{-OH}$  gruplarını sinyallendirmektedir [8].

Şekil 3.29’da saf taurine ait FTIR spektrumu gösterilmiştir. 1614  $\text{cm}^{-1}$  piki amin (-C-N) bağlarını, 3425  $\text{cm}^{-1}$  piki amid (-N-H) bağlarını ve 3440  $\text{cm}^{-1}$  piki yapıda yer alan H-O-H bağlarını ifade eder [143, 147].

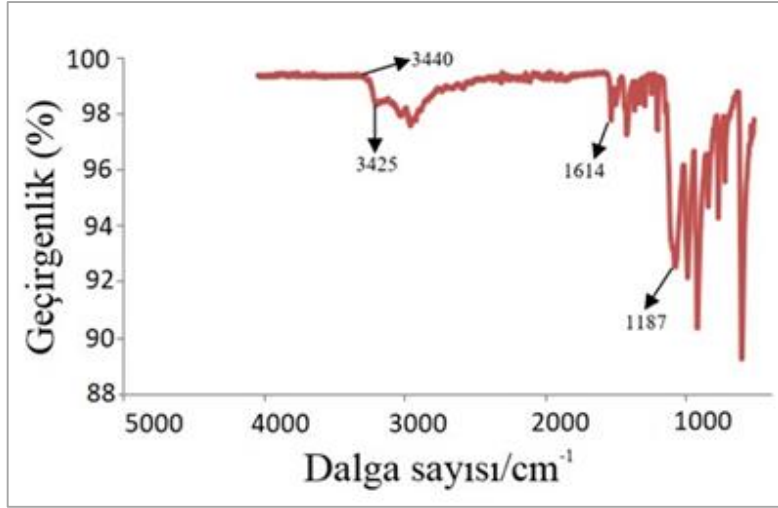
Şekil 3.30’da boş kitosan hidrojelinin FTIR spektrumu verilmiştir. Kitosanın 1550-1590  $\text{cm}^{-1}$  arasında pik yaptığı görülmüştür. Bu pik değerlerinin amin gruplarını temsil ettiği düşünülmektedir. 1651  $\text{cm}^{-1}$  piki kitosanın amin grupları ile aldehit grupları arasındaki amidleşme tepkimesi sonucu oluşan çapraz bağlanma (C=N) ile açıklanmaktadır. 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki pik kitosan hidrojelinin yapısındaki hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır [8, 134].

Şekil 3.31’de taurin hapsedilmiş kitosan hidrojel örneklerinin FTIR spektrumları verilmiştir. Hidrojelde 3600  $\text{cm}^{-1}$  ile 3150  $\text{cm}^{-1}$  pikleri arası -OH ve amid (-N-H) bağlarının olduğu bölgeyi ifade eder. Kitosan hidrojellerde amid pikinin yoğun olduğu bölgeler kitinin kısmi deasetilasyona uğradığı bölgeye karşılık gelir. 1637  $\text{cm}^{-1}$  piki N-H bağlarının titreşim yaptığı amid-1’i, 1558  $\text{cm}^{-1}$  karbonil bağlarının olduğu amid-2’yi ve 1414  $\text{cm}^{-1}$  amid-3’ü ifade eder [143, 147].

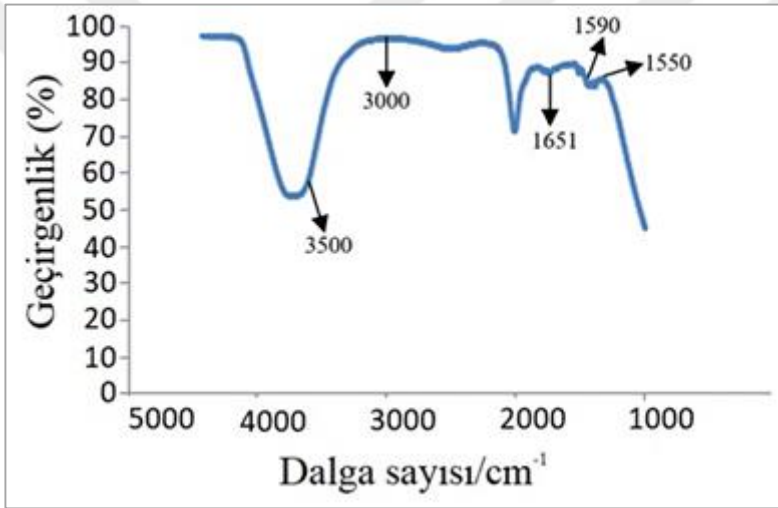
Elde edilen FTIR sonuçları taurinin kitosan hidrojele başarılı bir şekilde hapsedildiğini göstermektedir.



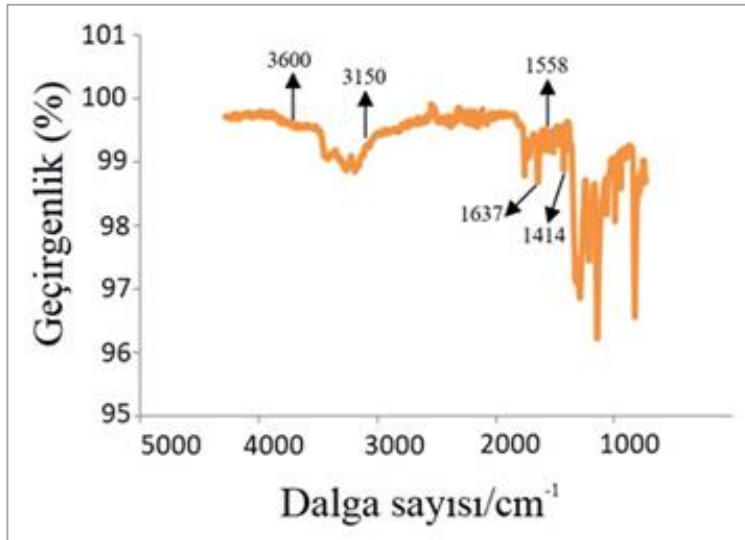
Şekil 3.28: Kitosanın FTIR spektrumu.



Şekil 3.29: Taurin FTIR spektrumu.



Şekil 3.30: Boş hidrojel FTIR spektrumu.



Şekil 3.31: İlaçlı hidrojel FTIR spektrumu.

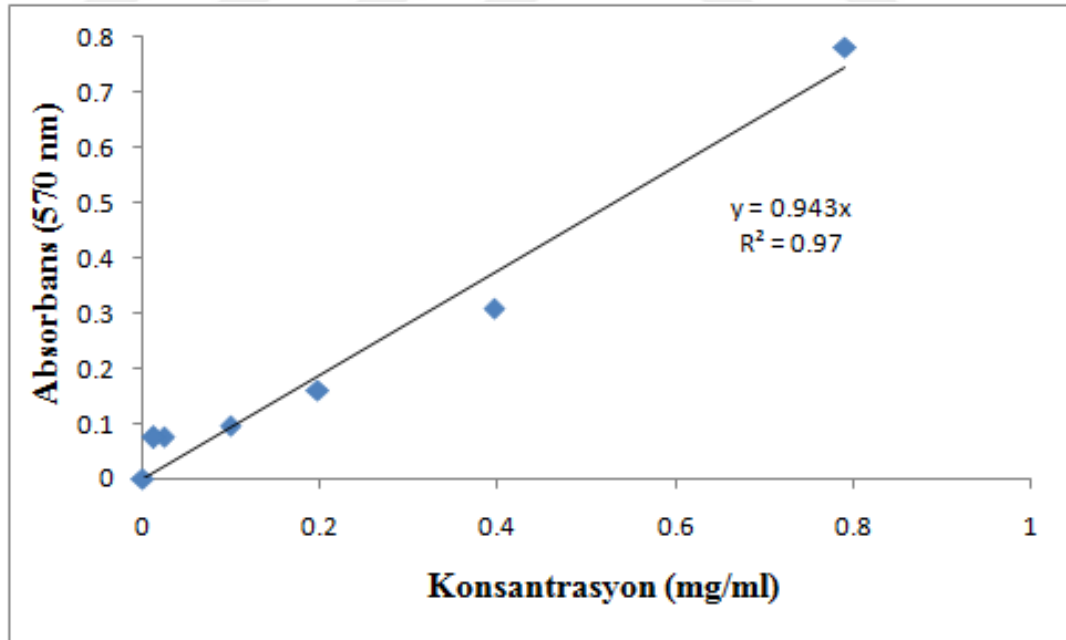
### 3.3.6 In vitro ilaç salım testleri

Taurin hapsedilmiş optimum hidrojellerin in vitro ilaç salım çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma pH 7,4 ile 8,5’da ve sıcaklık 25°C ile 37°C’de gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerden taurinin salım profili 15 gün (360 saat) boyunca izlenmiştir.

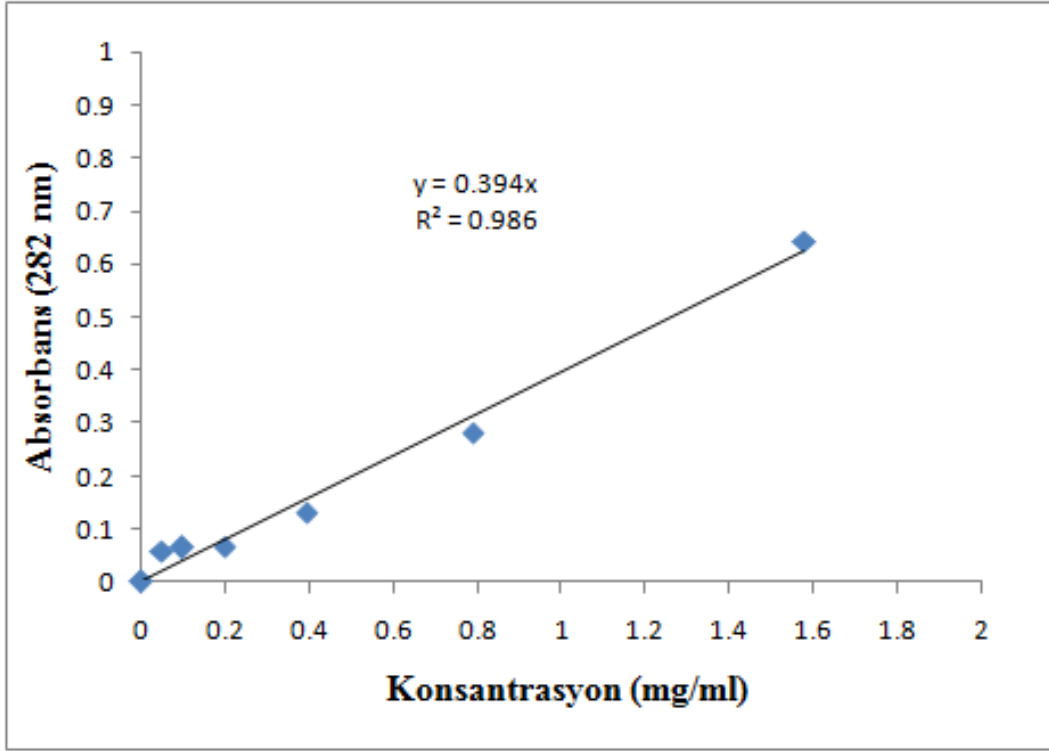
UV görünür spektrofotometrede 15 gün boyunca her gün için absorbans değeri (y) elde edilen kalibrasyon grafikleri aracılığıyla (taurin absorpsiyon piki pH 7,4 için 570 nm, pH 8,5 için 282 nm) taurinin ilaç konsantrasyon değeri (x) bulunmuştur.

Şekil 3.32, 3.33, 3.34 ve 3.35’ de farklı pH ve sıcaklık değerlerinde taurinin kalibrasyon grafikleri gösterilmiştir.

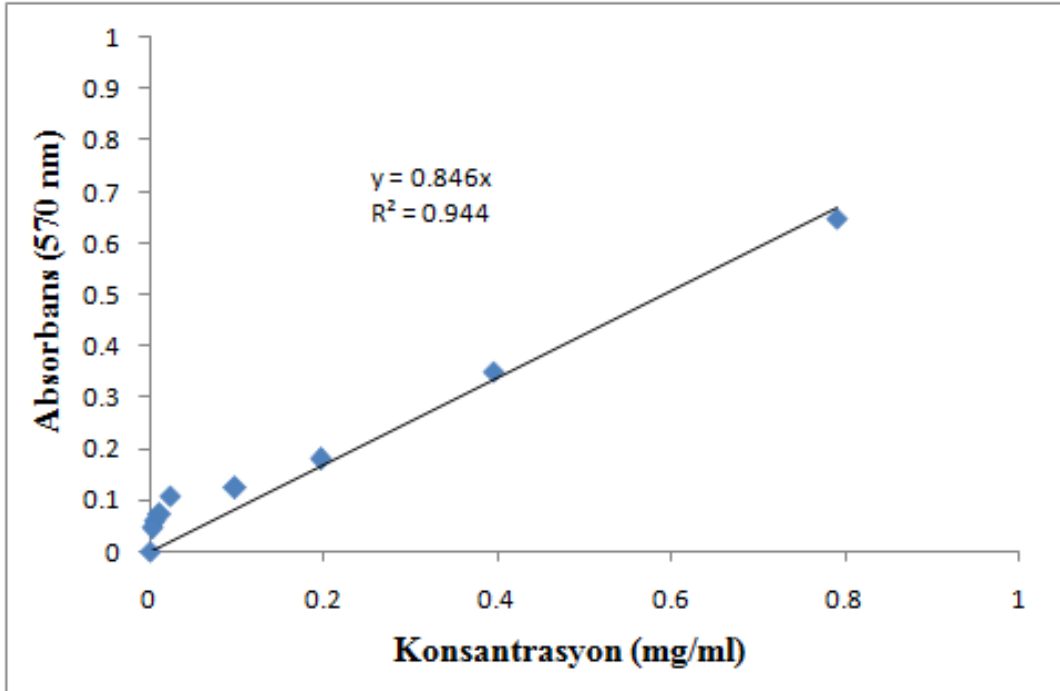
Kalibrasyon grafikleri oluşturulan taurinin pH 7,4 ve pH 8,5 değerlerinde, sıcaklık 25°C ve 37°C için LOD ve LOQ değerleri hesaplanmıştır. pH 7,4 ve sıcaklık 25°C için LOD değeri 0,76, LOQ değeri 2,29, pH 7,4 ve sıcaklık 37°C için LOD değeri 1,04, LOQ değeri 3,16, pH 8,5 ve 25°C sıcaklık için LOD değeri 4,76, LOQ değeri 6,92 ve pH 8,5, sıcaklık 37°C için LOD değeri 0,77, LOQ değeri 2,33 olarak bulunmuştur.



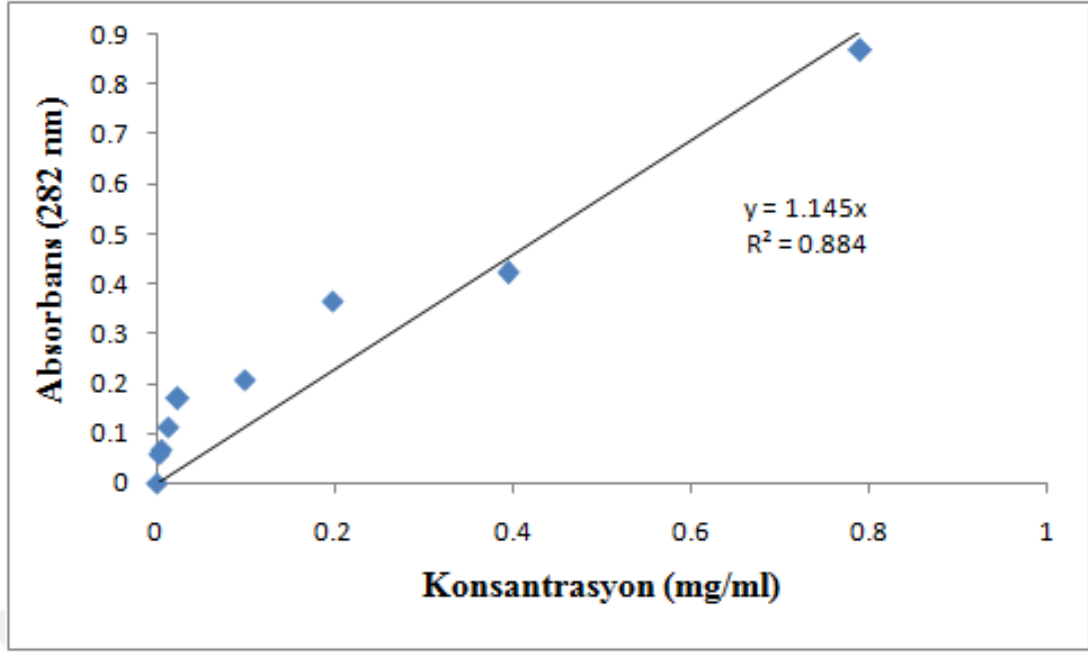
Şekil 3.32: Taurinin pH 7,4 ve sıcaklık 25°C için kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.33: Taurinin pH 8,5 ve sıcaklık 25°C için kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.34: Taurinin pH 7,4 ve sıcaklık 37°C için kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.35: Taurinin pH 8,5 ve sıcaklık 37°C için kalibrasyon grafiği.

15.gün sonunda taurinin hidrojelden kümülatif salım yüzdesi pH 7,4 ve sıcaklık 25°C için  $11,52 \pm 0,02$ , aynı pH ve sıcaklık 37°C için  $15,92 \pm 0,21$  olarak bulunmuştur.

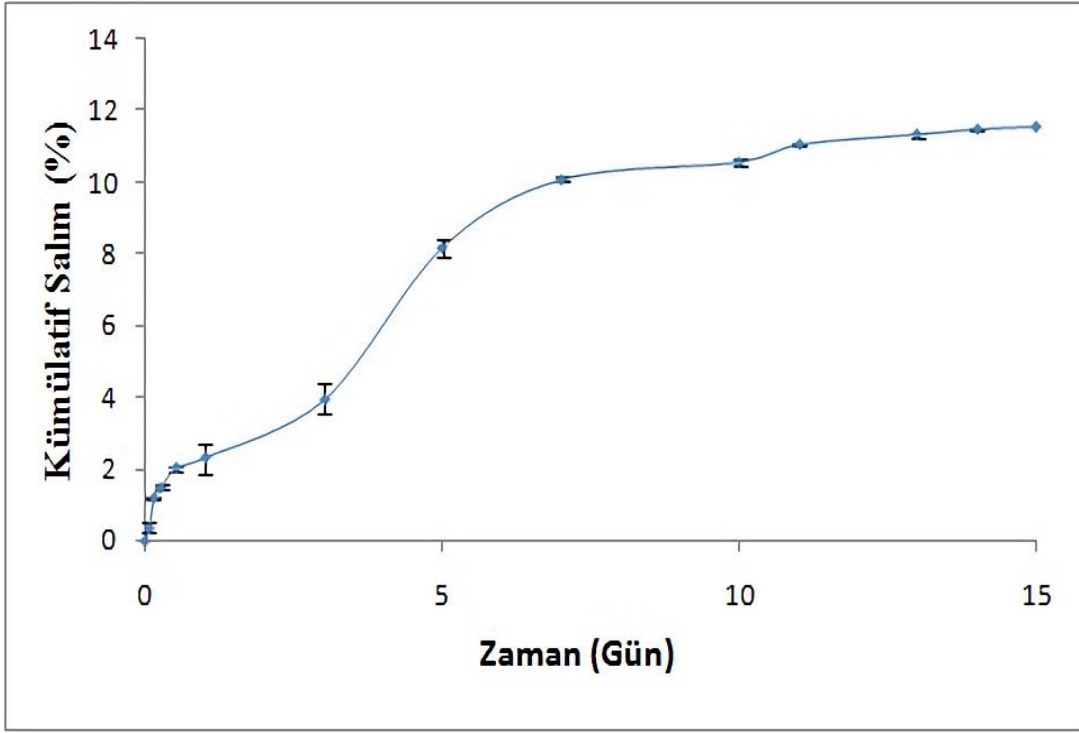
Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre in vitro salım testinin pH 7,4'de sıcaklık 25°C ve 37°C'deki sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

pH 7,4'de ve sıcaklık 25°C ile 37°C'de in vitro taurin salım profili şekil 3.36 ve 3.37'de gösterilmiştir.

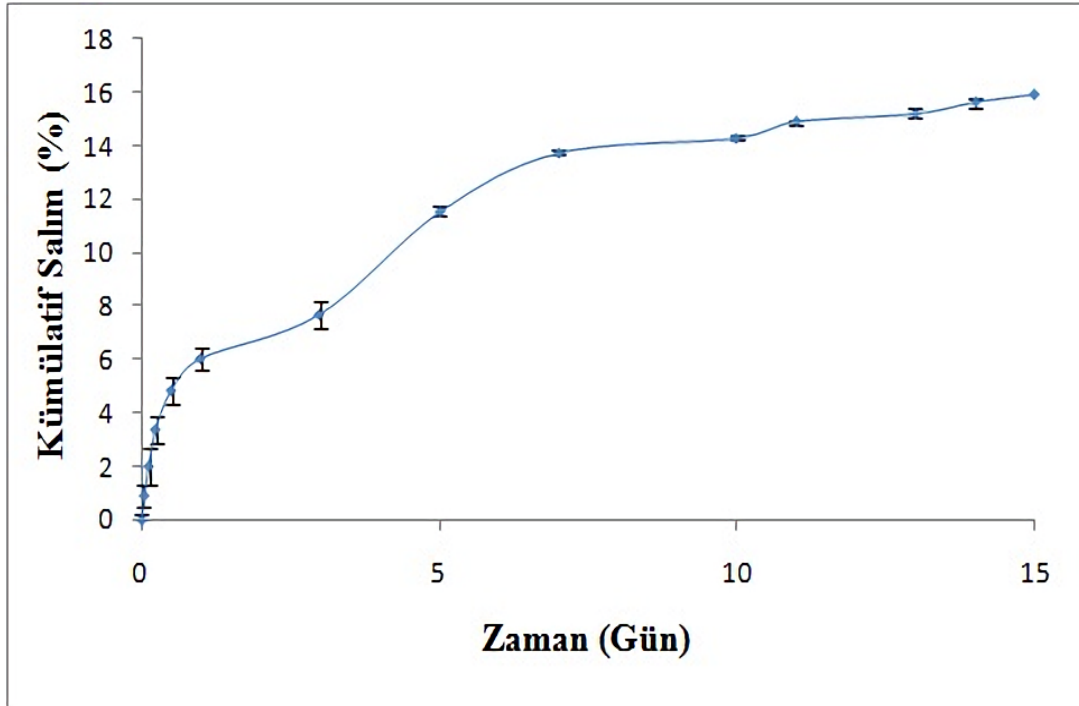
15.gün sonunda taurinin hidrojelden kümülatif salım yüzdesi pH 8,5 ve sıcaklık 25°C için  $38,47 \pm 0,09$ , aynı pH ve sıcaklık 37°C için  $18,69 \pm 0,02$  olarak bulunmuştur.

Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre in vitro salım testinin pH 8,5'da sıcaklık 25°C ve 37°C'deki sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

pH 8,5'da ve sıcaklık 25°C ile 37°C'de taurinin in vitro salım profili şekil 3.38 ve 3.39'da gösterilmiştir.

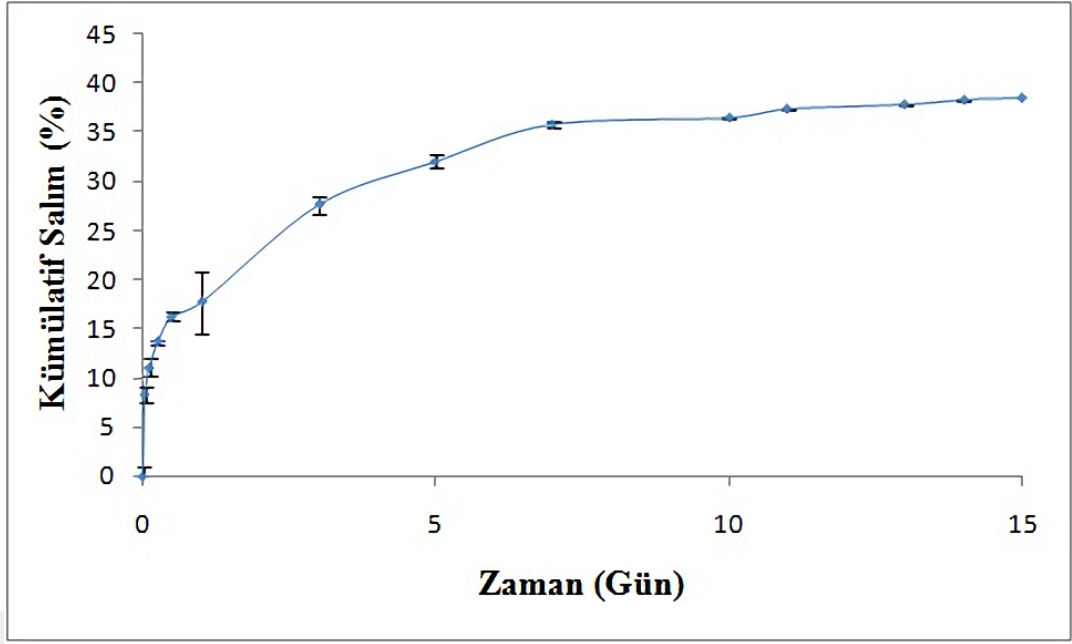


Şekil 3.36: pH 7,4’de sıcaklık 25°C’de taurinin vitro salım grafiği.

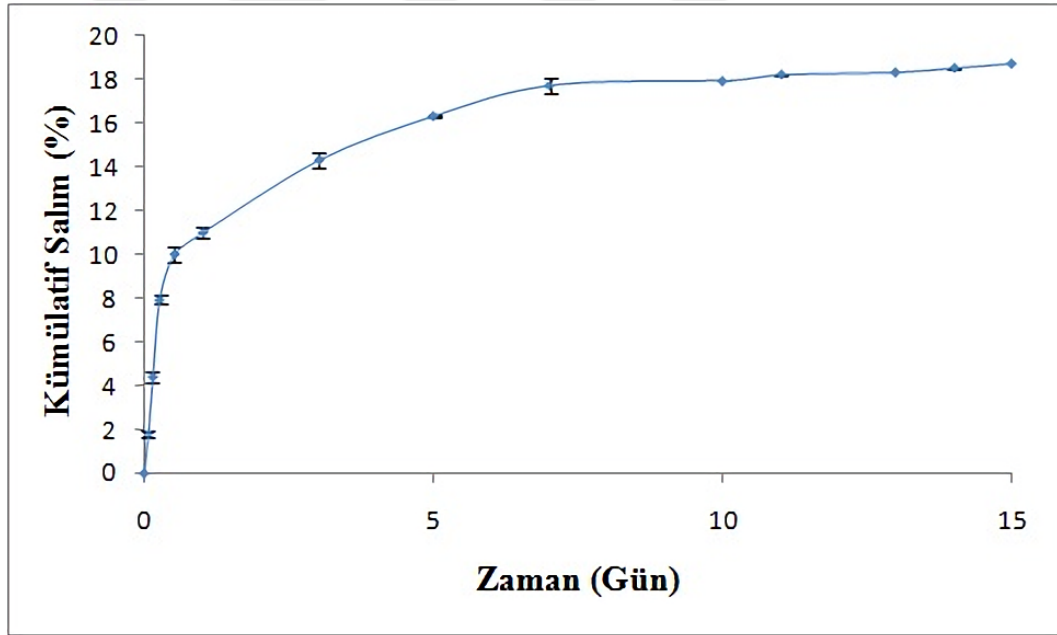


Şekil 3.37: pH 7,4’de sıcaklık 37 °C’de taurin in vitro salım grafiği.





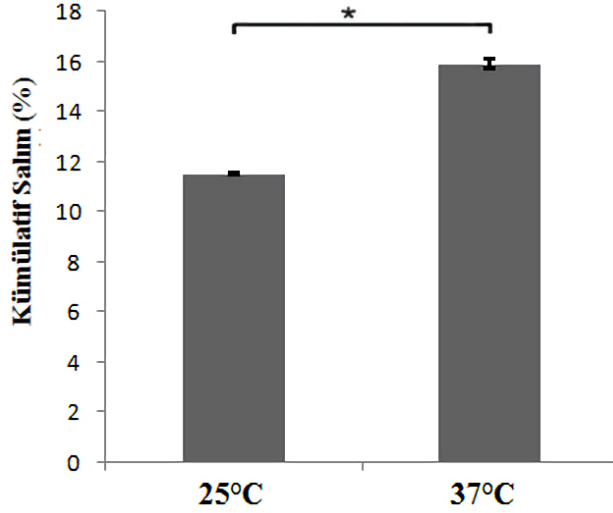
Şekil 3.38: pH 8,5'de sıcaklık 25°C'de taurin in vitro salım grafiği.



Şekil 3.39: pH 8,5'de sıcaklık 37°C'de taurin in vitro salım grafiği.

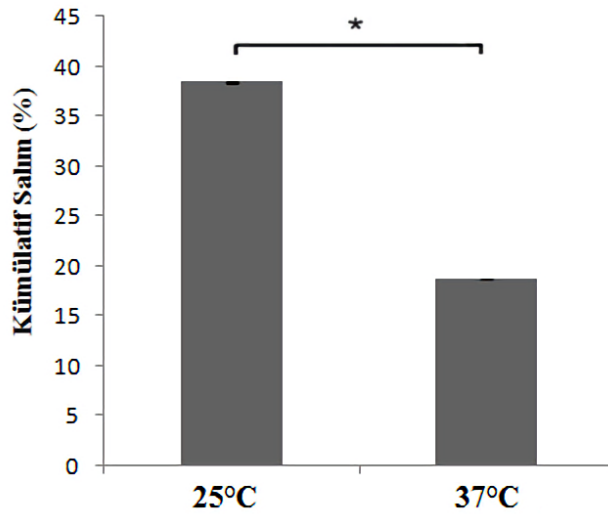
pH 7,4'de sıcaklık 25°C ile 37°C'de ve pH 8,5'de sıcaklık 25°C ile 37°C'de yapılan in vitro salım testi sonuçlarının istatistiksel analizi sonuç grafikleri sırasıyla şekil 3.40 ve 3.41'de gösterilmiştir.





Şekil 3.40: Hidrojellerin pH 7,4’de, sıcaklık 25°C ve 37°C’de in vitro salım testi sonuçlarının istatistiksel analizi sonuç grafiği.

İstatistiksel analiz için her grubun 15 gün boyunca yapılan in vitro salım testi sonuçlarının ortalama değerleri alınmıştır (n:3). \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).



Şekil 3.41: Hidrojellerin pH 8,5’da, sıcaklık 25°C ve 37°C’de in vitro salım testi sonuçlarının istatistiksel analizi sonuç grafiği.

İstatistiksel analiz için her grubun 15 gün boyunca yapılan in vitro salım testi sonuçlarının ortalama değerleri alınmıştır (n:3). \* gruplar arasındaki anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

Elde edilen sonuçlara göre kitosan hidrojellerden taurinin salımı başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir ve taurinin salımı 15 gün boyunca devam etmiştir. İlk başta taurinin hidrojelden salımı burst şeklinde gerçekleşirken daha sonra salım kontrollü

şekilde devam etmiştir. pH 7,4 iken sıcaklığın artması hidrojellerden taurinin kümülatif salım yüzdesini arttırmıştır. pH 8,5’da ise sıcaklığın artması hidrojellerden taurinin kümülatif salım yüzdesini azaltmıştır. Taurinin kümülatif salım yüzdesi pH 8,5’da pH 7,4’e göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Wu ve arkadaşlarının kitosan-taurin-fucoidan konjuge nanopartiküllerle yaptıkları çalışmada berberinin in vitro salım profili iki farklı pH değeri (2,0 ve 7,4) için incelenmiştir. Berberin salımının pH değeri arttıkça daha kolaylaştığını belirtmişlerdir. Kitosan ile taurin arasındaki elektrostatik çekimin pH 7,4’de pH 2,0’a göre daha zayıf olduğunu ve bu sebeple pH 7,4’de berberin salımının daha çok olduğunu belirtmişlerdir [147].

Kimiko ve arkadaşları hidrojel sistemlerde birbirinden farklı ilaç etken maddelerinin farklı sıcaklıklarda in vitro salım incelemelerini yapmışlardır. Çalışma sonucunda ilaç etken maddelerinin sıcaklık artışıyla salım oranlarında azalma olduğu saptanmıştır [148].

Guo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hidrojellerden ilaç salımında pH ve sıcaklık etkisi araştırılmıştır. pH 7,4’de, 25°C ve 37°C sıcaklıkta yaptıkları salım çalışması sonucunda sıcaklığın 37°C’de iken kümülatif salımın daha yüksek olduğunu söylemişlerdir. Sıcaklığın 37°C olduğu durumda iki farklı pH değerinde (2,1 ve 7,4) hidrojelin ilaç salım profile incelenmiştir. Salım sonuçlarına göre pH’ın 7.4 olduğu durumda kümülatif salımın daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [149].

Risbud ve arkadaşları kitosan hidrojellerle ilgili yaptıkları çalışmada pH 7,0 ve sıcaklık 37°C’de amoksisilinin in vitro salımını incelemişlerdir. Amoksisilinin hidrojelden ilk başta burst etkiyle salım yaptığı daha sonra lineer salım yaptığını tespit etmişlerdir. Hidrojelin ilk başta burst etkiyle salım yapmasının hidrojelin ilk başta çok hızlı şişmesiyle ilgili olduğunu, sonrasında lineer salım yapmasının kitosan hidrojellerin şişme dengesine ulaştığında hapsettikleri ilacı difüzyon yoluyla salmalarıyla ilgili olduğunu söylemişlerdir [149].

Goodarzi ve arkadaşları hidrojellerle ilgili yaptıkları çalışmada hidrojellere yüklenen taurinin ilk başta burst şekilde salım yaptığını (24 sa içerisinde) daha sonra lineer salım yaptığını söylemişlerdir [143].



#### 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada %1, %1,5, %2 ve %2,5 (a/h) konsantrasyonlarında kitosan kullanılarak hidrojel üretilmiştir. En optimize hidrojel %2 kitosan konsantrasyonunda elde edilmiştir. Optimum kitosan konsantrasyonu %2 kitosan seçildikten sonra, %2 kitosan hidrojellere %0, %2, %4 ve %6 (h/h) konsantrasyonlarında glutaraldehit eklenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda elde edilen kitosan hidrojellerde en optimize glutaraldehit miktarı %4 olarak belirlenmiştir. Optimum konsantrasyonlarda kitosan ve glutaraldehit kullanılarak üretilen hidrojellere %10,6 (a/h) konsantrasyonunda taurin hapsedilmiştir. Üretilen boş ve ilaçlı kitosan hidrojellerin karakterizasyonu için şişme testi, çapraz bağlanma testi, viskozite testi, optik mikroskop analizi, SEM analizi, FTIR analizi ve in vitro salım testi yapılmıştır. Optik mikroskop, SEM ve FTIR analizi sonuçları taurinin hidrojellere başarılı bir şekilde hapsedildiğini göstermiştir. Şişme testi sonuçlarına göre 90 dk sonunda pH 8,5'da (diyabetik retinopati hastalığının gözde oluşturduğu pH değeri) ve 37°C sıcaklıkta boş hidrojin şişme yüzdesi  $7,73 \pm 0,48$  iken taurin hapsedilmiş hidrojin şişme yüzdesi  $7,93 \pm 0,04$  olarak ölçülmüştür. Çapraz bağlanma testi sonucunda boş hidrojin ortalama çapraz bağlanma yüzdesi  $70,64 \pm 3,27$  olarak ölçülürken taurin hapsedilmiş hidrojin ortalama çapraz bağlanma yüzdesi  $61,33 \pm 0,58$  olarak ölçülmüştür. Boş hidrojellerin ortalama viskozitesi  $2.883.333 \pm 12.583,06$  cP, taurin hapsedilmiş hidrojellerin ortalama viskozitesi  $1.075.000 \pm 65.000$  cP olarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre taurinin kitosan hidrojellerde çapraz bağlanma yüzdesini ve viskoziteyi azalttığı, şişme yüzdesini arttırdığı bulunmuştur. Bu duruma taurine hidrofilik özelliği kazandıran sülfü grupları sebep olmuştur. Üretilen kitosan hidrojellerden pH 7,4 ve pH 8,5'da, sıcaklık 25°C ve 37°C'de taurinin in vitro salım çalışmaları 15 gün boyunca yapılmıştır. Hidrojellerden taurinin kümülatif salım yüzdesi pH 7,4'de sıcaklık 25°C'de  $11,52 \pm 0,02$ , sıcaklık 37°C'de  $15,92 \pm 0,21$  ve pH 8,5'da sıcaklık 25°C'de  $38,47 \pm 0,09$ , sıcaklık 37°C'de  $18,69 \pm 0,02$  olarak ölçülmüştür. pH 7,4'de sıcaklığın artmasıyla hidrojelden taurinin kümülatif salımında artış gözlemlenmiştir. pH 8,5'da sıcaklığın artmasıyla

hidrojelden taurinin kümülatif salımında azalma olmuştur. In vitro salım sonuçları değerlendirildiğinde hidrojellerden diyabetik retinopatide görülen artmış vücut fizyolojik sıvısının pH değerinde taurinin kontrollü salımı gerçekleştirilmiştir.

Yapılan analizler sonrasında, hazırlanan taurin yüklü hidrojellerin biyomedikal mühendisliği uygulamalarında doku rejenerasyonu amacıyla kullanılabilme potansiyeli başarılı bir şekilde gösterilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda farklı kitosan ve glutaraldehit konsantrasyonlarıyla üretilen hidrojellerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması için kaynak niteliği taşımaktadır.

Bu tez çalışmasını geliştirmek için öneriler şu şekilde sıralanabilir:

- Üretilen hidrojellerin amaca uygun optimize edilmesi için kitosan ve glutaraldehit miktarları değiştirilebilir.
- Hidrojeller üretilirken hidrojelin amaca uygun optimize edilmesi için kullanılacak kitosanın moleküler ağırlık, deasetilasyon derecesi gibi özellikleri değiştirilerek yeniden üretilebilir.
- Hidrojellerin toksisitesini azaltabilmek için glutaraldehitten daha farklı bir çapraz bağlayıcı madde kullanılabilir.
- Hidrojellerin dinamik viskozite ve dinamik şişme değerlerinin ölçümlerinin yanında intrinsic viskozite değerleri ve kinetik şişme değerleri ölçülebilir.
- Hazırlanmış ve karakterizasyonu yapılmış taurin hapsedilmiş hidrojellerin stabilite testleri, anti mikrobiyal testleri, toksikoloji testleri, hücre kültürü ve in vivo çalışmaları yapılabilir. Hidrojeller geliştirilerek biyomedikal ve doku mühendisliğine katkı sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Cahill, M., Halley, A., Codd, M., O'Meara, N., Firth, R., Mooney, D., & Acheson, R. W. (1997). Prevalence of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. *British journal of ophthalmology*, 81(3), 218-222.
- [2] Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D. & Klein, R. (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*, 27(suppl 1), s84-s87.
- [3] Özdoğan, E., Özdoğan, O., Altunoğlu, E. G., & Köksal, A. R. (2007). Tip 2 diyabet hastalarında kan lipid düzeylerinin Hba1c ve obezite ile ilişkisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*, 49(4), 248-254.
- [4] Stewart, M. W. (2016). Treatment of diabetic retinopathy: recent advances and unresolved challenges. *World journal of diabetes*, 7(16), 333.
- [5] Gibas, I., & Janik, H. (2010). Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications.
- [6] Jiang, T., James, R., Kumbar, S. G., & Laurencin, C. T. (2014). Chitosan as a biomaterial: structure, properties, and applications in tissue engineering and drug delivery. In *Natural and synthetic biomedical polymers* (pp. 91-113). Elsevier.
- [7] Vanlerberghe, G., & Sebag, H. (1975). *U.S. Patent No. 3,879,376*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [8] Ekici, S. (2016). Kitosan temelli hidrojellerin hazırlanması ve 5-Florourasil salımı davranışlarının incelenmesi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 18(2), 12-24.
- [9] Nierzwicki, W., & Prins, W. (1975). Hydrogels of crosslinked poly (1-glyceryl methacrylate) and poly (2-hydroxypropyl methacrylamide). *Journal of Applied Polymer Science*, 19(7), 1885-1892.
- [10] Swarbrick, J. (2013). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. CRC Press.
- [11] Wang, Q., Zhang, J., & Wang, A. (2009). Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. *Carbohydrate Polymers*, 78(4), 731-737.
- [12] Wittaya-areekul, S., Kruenate, J., & Prahsarn, C. (2006). Preparation and in vitro evaluation of mucoadhesive properties of alginate/chitosan microparticles containing prednisolone. *International journal of pharmaceutics*, 312(1-2), 113-118.

- [13] **Aydoğan, S.** (2015). *Kontrollü İlaç Salım Sistemleri İçin Polimer Kompozit Malzemelerin Geliştirilmesi, Karakterizasyonu ve Uygulanması*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi.
- [14] **Köseoğlu, Ö.** (2015). *Tip 2 diyabetik bireylerde beslenme eğitiminin diyabet durumu ve beslenme alışkanlıklarına etkisi*. Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [15] **American Diabetes Association.** (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*, 36(Supplement 1), S11-S66.
- [16] **Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P. & Salminen, V.** (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.
- [17] **D. Dogan.** (2008). *Tip-2 diyabetli hastalarda eğitim düzeyi ile diyabet başlangıç yaşı, vücut kitle indeksi HBA1C düzeyi ve mikroanjiopatik komplikasyonların karşılaştırılması*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- [18] **Mohamed, Q., Gillies, M. C., & Wong, T. Y.** (2007). Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama*, 298(8), 902-916.
- [19] **J.J.Kanski,** *Retinanın Vasküler Hastalıkları Klinik Oftalmoloji*, 4. Baskı (syf 79), Nobel Tıp Kitapevleri, (2001).
- [20] **Kenar, F.** (2009). *Diyabet Süresi ve Diyabetik Retinopati Evresinin Kornea Endotel Sayısına Etkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- [21] **Jones, S., & Edwards, R. T.** (2010). Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabetic medicine*, 27(3), 249-256.
- [22] **Saaddine, J. B., Honeycutt, A. A., Narayan, K. V., Zhang, X., Klein, R., & Boyle, J. P.** (2008). Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. *Archives of ophthalmology*, 126(12), 1740-1747.
- [23] **Bayrak, Y., Yanyalı, A., Özmen, D., Karaağaç, H., & Nohutçu, A. F.** (2003). Diyabetik retinopati hastalarda klinik olarak anlamlı maküla ödemi üzerine etkili risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 12(3), 133-138.
- [24] **El Agouza, I. M., Saad, A. H., Mahfouz, A. A., & Hamdy, K.** (2017). Clinical & Medical Biochemistry.
- [25] **Kowluru, R. A., & Chan, P. S.** (2007). Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Experimental diabetes research*, 2007.
- [26] **Brahima S.** (2016). *pH ve Sıcaklığa Duyarlı Hidrojellerin Sentezlenmesi ve İlaç Salım Davranışlarının Modellenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Malatya İnönü Üniversitesi.

- [27] **Başar M., H.** (2006). *Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salımı*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi.
- [28] **Sun, Y., Peng, Y., Chen, Y., & Shukla, A. J.** (2003). Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(9), 1201-1215.
- [29] **Song, S. Z., Cardinalx, J. R., Kim, S. H., & Kim, S. W.** (1981). Progesterin permeation through polymer membranes V: Progesterone release from monolithic hydrogel devices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 70(2), 216-219.
- [30] **Kim, S. W., Bae, Y. H., & Okano, T.** (1992). Hydrogels: swelling, drug loading, and release. *Pharmaceutical research*, 9(3), 283-290.
- [31] **Lin, C. C., & Metters, A. T.** (2006). Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 58(12-13), 1379-1408.
- [32] **Ranade, V. V.** (1990). Drug delivery systems 4. Implants in drug delivery. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30(10), 871-889.
- [33] **Ogata, T., Nagayoshi, K., Nagasako, T., Kurihara, S., & Nonaka, T.** (2006). Synthesis of hydrogel beads having phosphinic acid groups and its adsorption ability for lanthanide ions. *Reactive and Functional Polymers*, 66(6), 625-633.
- [34] **Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. S., & Ichikawa, H.** (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 50(1), 27-46.
- [35] **Amsden, B.** (1998). Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models. *Macromolecules*, 31(23), 8382-8395.
- [36] **Siepmann, J., Siegel, R. A., & Rathbone, M. J.** (2012). *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery*. New York: Springer.
- [37] **Dittgen, M., Durrani, M., & Lehmann, K. S. T. P.** (1997). Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications. *STP pharmaceutical sciences*, 7(6), 403-437.
- [38] **Peppas, N. A., & Khare, A. R.** (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced drug delivery reviews*, 11(1-2), 1-35.
- [39] **Wang, S., Liu, X., Villar-Garcia, I. J., & Chen, R.** (2016). Amino acid based hydrogels with dual responsiveness for oral drug delivery. *Macromolecular bioscience*, 16(9), 1258-1264.
- [40] **Lev, R., & Seliktar, D.** (2018). Hydrogel biomaterials and their therapeutic potential for muscle injuries and muscular dystrophies. *Journal of The Royal Society Interface*, 15(138), 20170380.
- [41] **Das, N.** (2013). Preparation methods and properties of hydrogel: A review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(3), 112-117.
- [42] **Byrne, M. E., Park, K., & Peppas, N. A.** (2002). Molecular imprinting within hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 149-161.



- [43] **Discher, D. E., & Eisenberg, A.** (2002). Polymer vesicles. *Science*, 297(5583), 967-973.
- [44] **Costantino, L., & Boraschi, D.** (2012). Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents?. *Drug discovery today*, 17(7-8), 367-378.
- [45] **Zhou, H. Y., Jiang, L. J., Cao, P. P., Li, J. B., & Chen, X. G.** (2015). Glycerophosphate-based chitosan thermosensitive hydrogels and their biomedical applications. *Carbohydrate polymers*, 117, 524-536.
- [46] **De France, K. J., Xu, F., & Hoare, T.** (2018). Structured macroporous hydrogels: Progress, challenges, and opportunities. *Advanced healthcare materials*, 7(1), 1700927.
- [47] **Baysal, B.** *Polimer Kimyası*, (syf 237), Ankara, (1981).
- [48] **Ahmed, E. M.** (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of advanced research*, 6(2), 105-121.
- [49] **Kiatkamjornwong, S.** (2007). Superabsorbent polymers and superabsorbent polymer composites. *ScienceAsia*, 33(s1), 39-43.
- [50] **Üner, B.,D.** (2015). *Süper Absorban Polimer Geliştirilmesi ve Uygulamaları*. Yüksek Lisans Tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi.
- [51] **Musiał, W. I. T. O. L. D., Pluta, J., & Michálek, J.** (2015). Thermosensitive microgels of poly-N-isopropylacrylamide for drug carriers— Practical approach to synthesis. *Acta Pol. Pharm*, 72, 409-422.
- [52] **Özgündüz, H. İ.** (2006). *Akrilik Asit Akrilamid-Poli (vinil alkol) içeren Yarı IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri ve Lipaz Salım Davranışları*. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü.
- [53] **Sezgin, O.** (2007). *Metakrilamid tabanlı hidrojel matrislerin sentez ve karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [54] **Gökalp, A.** (2018). *Gözenekli, iyonik süper absorban polimer jellerin hazırlanması ve karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi.
- [55] **Emik, S.** (2003). *Uyarıya Duyarlı Hidrojeller*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi.
- [56] **Chang, C., & Zhang, L.** (2011). Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects. *Carbohydrate polymers*, 84(1), 40-53.
- [57] **Basan S.** *Polimer Kimyası*, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, (syf 350), 2001.
- [58] **Turan, E.** (2005). *Sıcaklık Duyarlı Poli (N-t-bütillakrilamid-ko-akrilamid) Hidrojellerinin Şişme Davranışlarına Çapraz Bağlayıcı Türü ve Miktarının Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Gazi Üniversitesi.

- [59] **Huglin, M. B., & Zakaria, M. B.** (1986). Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma irradiation. *Journal of applied polymer science*, 31(2), 457-475.
- [60] **Tanaka, T., Annaka, M., IImain, F., Ishii, K., Kokufuta, E., Suzuki, A., & Tokita, M.** (1992). Phase transitions of gels. In *Mechanics of swelling* (pp. 683-703). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [61] **Bajpai, A. K., & Giri, A.** (2003). Water sorption behaviour of highly swelling (carboxy methylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical. *Carbohydrate polymers*, 53(3), 271-279.
- [62] **Gümüşderelioğlu, M., İmren, D., & Basan, H.** (2001). pH'ya duyarlı hidrojeller ve kontrollü ilaç salım sistemlerindeki uygulamaları. *FABAD Farm Bil Der*, 26, 81-92.
- [63] **Ercan, D.** (2018). *Klinoptilolit İçeren Yeni Akrilamid/polisakkarit Biyohibrit Hidrojellerin Hazırlanışı, Karakterizasyonu ve Biyopotansiyel Kullanım Kapasiteleri*. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi.
- [64] **Saraydın, D., Karadag, E., Işıkver, Y., Şahiner, N., & Güven, O.** (2004). The influence of preparation methods on the swelling and network properties of acrylamide hydrogels with crosslinkers. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 41(4), 419-431.
- [65] **Ende, M. T. A., & Peppas, N. A.** (1996). Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly (acrylic acid) and poly (acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. I. Polymer characterization. *Journal of applied polymer science*, 59(4), 673-685.
- [66] **Peppas, N. A., & Franson, N. M.** (1983). The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 21(6), 983-997.
- [67] **Cheng, Y. H., Tsai, T. H., Jhan, Y. Y., Chiu, A. W. H., Tsai, K. L., Chien, C. S. & Liu, C. J. L.** (2016). Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment. *Carbohydrate polymers*, 144, 390-399.
- [68] **Liu, L., Gao, Q., Lu, X., & Zhou, H.** (2016). In situ forming hydrogels based on chitosan for drug delivery and tissue regeneration. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 11(6), 673-683.
- [69] **Ishihara, M., Obara, K., Nakamura, S., Fujita, M., Masuoka, K., Kanatani, Y., & Maehara, T.** (2006). Chitosan hydrogel as a drug delivery carrier to control angiogenesis. *Journal of Artificial Organs*, 9(1), 8-16.
- [70] **Ishihara, M., Obara, K., Ishizuka, T., Fujita, M., Sato, M., Masuoka, K., & Kikuchi, M.** (2003). Controlled release of fibroblast growth factors and heparin from photocrosslinked chitosan hydrogels and subsequent effect on in vivo vascularization. *Journal of Biomedical*

*Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 64(3), 551-559.

- [71] **Amin, M. A., & Abdel-Raheem, I. T.** (2014). Accelerated wound healing and anti-inflammatory effects of physically cross linked polyvinyl alcohol–chitosan hydrogel containing honey bee venom in diabetic rats. *Archives of pharmacal research*, 37(8), 1016-1031.
- [72] **Elviri, L., Bianchera, A., Bergonzi, C., & Bettini, R.** (2017). Controlled local drug delivery strategies from chitosan hydrogels for wound healing. *Expert opinion on drug delivery*, 14(7), 897-908.
- [73] **Bhattarai, N., Gunn, J., & Zhang, M.** (2010). Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 62(1), 83-99.
- [74] **T, Demiröz, F.** (2017). Development of in situ poloxamer-chitosan hydrogels for vaginal drug delivery of benzydamine hydrochloride: Textural, mucoadhesive and in vitro release properties. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 762-770.
- [75] **Hamidi, M., Azadi, A., & Rafiei, P.** (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 60(15), 1638-1649.
- [76] **Saçak, M.** *Polimer Kimyası*, Gazi Kitapevi, Ankara, 2002.
- [77] **Bicerano, J.** (2002). *Prediction of polymer properties*. cRc Press.
- [78] **Qiu, Y., & Park, K.** (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 53(3), 321-339.
- [79] **Mocanu, G., Mihai, D., Dulong, V., Picton, L., Le Cerf, D., & Moscovici, M.** (2011). Anionic polysaccharide hydrogels with thermosensitive properties. *Carbohydrate polymers*, 83(1), 52-59.
- [80] **Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P.** (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217-23.
- [81] **Maolin, Z., Jun, L., Min, Y., & Hongfei, H.** (2000). The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers. *Radiation Physics and Chemistry*, 58(4), 397-400.
- [82] **Kloxin, A. M., Kasko, A. M., Salinas, C. N., & Anseth, K. S.** (2009). Photodegradable hydrogels for dynamic tuning of physical and chemical properties. *Science*, 324(5923), 59-63.
- [83] **Park, H., Park, K., & Shalaby, W. S.** (1993). *Biodegradable hydrogels for drug delivery*. CRC Press.
- [84] **Kost, J.** (1999). Intelligent drug delivery systems. *Encyclopaedia of controlled drug delivery*, 1(2), 445-459.
- [85] **Bromberg, L. E., & Ron, E. S.** (1998). Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 31(3), 197-221.

- [86] **Zrinyi, M., Szabó, D., & Kilian, H. G.** (1998). Kinetics of the shape change of magnetic field sensitive polymer gels. *Polymer Gels and Networks*, 6(6), 441-454.
- [87] **Gil, E. S., & Hudson, S. M.** (2004). Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Progress in polymer science*, 29(12), 1173-1222.
- [88] **Liang-Chang, D., Qi, Y., & Hoffman, A. S.** (1992). Controlled release of amylase from a thermal and pH-sensitive, macroporous hydrogel. *Journal of controlled release*, 19(1-3), 171-177.
- [89] **Ulaşan, M.** (2014). *Biyoyumlu Akıllı Polimerik Nanoparçacık Geliştirilmesi ve Kontrollü İlaç Salınım Uygulamaları*. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [90] **Crank, J.** (1979). *The mathematics of diffusion*. Oxford university press.
- [91] **Singh, G., Lohani, A., & Bhattacharya, S. S.** (2014). Hydrogel as a novel drug delivery system: A review. *J. Fundam. Pharm. Res*, 2(1), 35-48.
- [92] **Heim, E., Harling, S., Ludwig, F., Menzel, H., & Schilling, M.** (2008). Fluxgate magnetorelaxometry for characterization of hydrogel polymerization kinetics and physical entrapment capacity. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 20(20), 204106.
- [93] **K. Yasemin.** (2011). *Bazı Polimer Jellerin Hazırlanması ve İlaç Aktif Madde Salımında Kullanılması*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi.
- [94] **Saraç, A.** (1997). Vinil asetat monomerinin non-iyonik emülgatörler ile emülsiyon polimerizasyonu ve poli (vinil asetat) latekslerinin yüzey ve koloidal özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 1997.
- [95] **Engineers, N.** (2014). *Disposable Products Manufacturing Handbook*.
- [96] **Odian, G. G.** Principles of polymerization. 4th ed. 2004, Hoboken.
- [97] **Elibüyük, U., & Bulut, M. O.** (2017). Yengeç Kitininden Kitosan Üretimi. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 213-219.
- [98] **İmamoğlu, Ö.** (2011). Biyokontrolde doğal ürünlerin kullanılması; Kitosan. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 68(4).
- [99] **Üçgül, İ., Aras, S., & Küçükçapraz, D. Ö.** Farklı Hammadde Kaynaklarından Kitinin Saflaştırılması ve Tekstil Uygulamaları. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 46-56.
- [100] **Denkbas, E. B., & Ottenbrite, R. M.** (2006). Perspectives on: chitosan drug delivery systems based on their geometries. *Journal of bioactive and compatible polymers*, 21(4), 351-368.
- [101] **Rohindra, D. R., Nand, A. V., & Khurma, J. R.** (2004). Swelling properties of chitosan hydrogels. *The South Pacific Journal of Natural and Applied Sciences*, 22(1), 32-35.

- [102] **Yıldırım, Z., Öncül, N., & Yıldırım, M.** (2015). Kitosan ve antimikrobiyal özellikleri. *Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 5(1), 19-36.
- [103] **Tokatlı, K., & Demirdöven, A.** (2015). Kitosan ve kitosan bazlı yenilebilir film uygulamaları. *Akademik Gıda*, 13(4), 348-353.
- [104] **Akakuru, O. U., & Isiuku, B. O.** (2017). Chitosan Hydrogels and their Glutaraldehyde-Crosslinked Counterparts as Potential Drug Release and Tissue Engineering Systems-Synthesis, Characterization, Swelling Kinetics and Mechanism. *J Phys Chem Biophys*, 7(256), 2161-0398.
- [105] **Ölmez, S. S., Korkusuz, P., Bilgili, H., & Şenel, S.** (2007). Chitosan and alginate scaffolds for bone tissue regeneration. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(6), 423-431.
- [106] **Rates, S. M. K.** (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39(5), 603-613.
- [107] **Jalencas, X., & Mestres, J.** (2013). On the origins of drug polypharmacology. *MedChemComm*, 4(1), 80-87.
- [108] **Karafakıoğlu, Y. S.** Antioksidanlar ve Bir Antioksidan Olarak Taurin. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 3(1), 55-61.
- [109] **Timbrell, J. A., Seabra, V., & Waterfield, C. J.** (1995). The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *General Pharmacology: The Vascular System*, 26(3), 453-462.
- [110] **Zulli, A., Lau, E., Wijaya, B. P., Jin, X., Sutarga, K., Schwartz, G. D., & Hare, D. L.** (2009). High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein homologous protein and total plasma homocysteine but not lipidemia. *Hypertension*, 53(6), 1017-1022.
- [111] **Froger, N., Moutsimilli, L., Cadetti, L., Jammoul, F., Wang, Q. P., Fan, Y., & Sahel, J. A.** (2014). Taurine: the comeback of a neutraceutical in the prevention of retinal degenerations. *Progress in retinal and eye research*, 41, 44-63.
- [112] **Ozan, G., Türközkan, N., Bircan, F. S., & Balabanlı.** Endotoksemi modelinde taurinin beyin dokusu enerji durumu ve malondialdehit düzeylerine etkisi. *Bozok Medical Journal*, 11.
- [113] **Hansen, S. H.** (2001). The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 17(5), 330-346.
- [114] **Zhang, X., Tu, S., Wang, Y., Xu, B., & Wan, F.** (2014). Mechanism of taurine-induced apoptosis in human colon cancer cells. *Acta Biochim Biophys Sin*, 46(4), 261-272.
- [115] **Das, J., Roy, A., & Sil, P. C.** (2012). Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. *Food & function*, 3(12), 1251-1264.

- [116] **Murakami, S.** (2015). Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Molecular nutrition & food research*, 59(7), 1353-1363.
- [117] **Zheng, Y., Ceglarek, U., Huang, T., Wang, T., Heianza, Y., Ma, W., ... & Qi, L.** (2016). Plasma taurine, diabetes genetic predisposition, and changes of insulin sensitivity in response to weight-loss diets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(10), 3820-3826.
- [118] **Kuang, Y., Gao, Y., Shi, J., Li, J., & Xu, B.** (2014). The first supramolecular peptidic hydrogelator containing taurine. *Chemical Communications*, 50(21), 2772-2774.
- [119] **Sirdah, M. M.** (2015). Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: a rationale for antioxidant supplementation. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(1), 55-64.
- [120] **Song, M. K., Salam, N. K., Roufogalis, B. D., & Huang, T. H. W.** (2011). Lycium barbarum (Goji Berry) extracts and its taurine component inhibit PPAR- $\gamma$ -dependent gene transcription in human retinal pigment epithelial cells: possible implications for diabetic retinopathy treatment. *Biochemical pharmacology*, 82(9), 1209-1218.
- [121] **Bayram, E., & Elçioğlu, K.** (2016). Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20(3), 252-262.
- [122] **Ahn, C. S.** (2009). Effect of taurine supplementation on plasma homocysteine levels of the middle-aged Korean women. In *Taurine 7* (pp. 415-422). Springer, New York, NY.
- [123] **Oliveira, B., Santana, M. H. A., & Ré, M. I.** (2005). Spray-dried chitosan microspheres cross-linked with D, L-glyceraldehyde as a potential drug delivery system: preparation and characterization. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 22(3), 353-360.
- [124] **Hosseinzadeh, H.** (2013). Synthesis and swelling properties of a poly (vinyl alcohol)-based superabsorbing hydrogel. *Current Chemistry Letters*, 2(3), 153-158.
- [125] **Trieu, H., & Qutubuddin, S.** (1995). Poly (vinyl alcohol) hydrogels: 2. Effects of processing parameters on structure and properties. *Polymer*, 36(13), 2531-2539.
- [126] **Mirzaei B, E., Ramazani SA, A., Shafiee, M., & Danaei, M.** (2013). Studies on glutaraldehyde crosslinked chitosan hydrogel properties for drug delivery systems. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 62(11), 605-611.
- [127] **Tapdigov, S. Z., Zeynalov, N. A., Tagiyev, D. B., Safaraliyeva, S. F., Gasimov, E. M., Hasanova, M. K., & Sultanov, C. A.** (2018). Optimal conditions for graft radical copolymerization of N-vinylpyrrolidone and 4-vinylpyridine into chitosan. *Chemical Problems*, (4), 505-513.

- [128] **Martinez-Ruvalcaba, A., Sánchez-Díaz, J. C., Becerra, F., Cruz-Barba, L. E., & González-Álvarez, A.** (2009). Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels. *Express Polym Lett*, 3(1), 25-32.
- [129] **Deng, K. L., Zhong, H. B., Tian, T., Gou, Y. B., Li, Q., & Dong, L. R.** (2010). Drug release behavior of a pH/temperature sensitive calcium alginate/poly (N-acryloylglycine) bead with core-shelled structure. *Express Polymer Letters*, 4(12).
- [130] **Magdalena, B., & Szparaga, G.** (2015). The effect of sodium alginate concentration on the rheological parameters of spinning solutions. *Autex Research Journal*, 15(2), 123-126.
- [131] **Kjøniksen, A. L., & Nyström, B.** (1996). Effects of polymer concentration and cross-linking density on rheology of chemically cross-linked poly (vinyl alcohol) near the gelation threshold. *Macromolecules*, 29(15), 5215-5222.
- [132] **El-Hefian, E. A., Elgannoudi, E. S., Mainal, A., & Yahaya, A. H. B.** (2010). Characterization of chitosan in acetic acid: Rheological and thermal studies. *Turkish Journal of Chemistry*, 34(1), 47-56.
- [133] **Hwang, J. K., & Shin, H. H.** (2000). Rheological properties of chitosan solutions. *Korea-Australia Rheology Journal*, 12(3-4), 175-179.
- [134] **Budianto, E., Muthoharoh, S. P., & Nizardo, N. M.** (2015). Effect of crosslinking agents, pH and temperature on swelling behavior of cross-linked chitosan hydrogel. *Asian Journal of Applied Sciences (ISSN: 2321-0893)*, 3(05).
- [135] **Mi, F. L., Kuan, C. Y., Shyu, S. S., Lee, S. T., & Chang, S. F.** (2000). The study of gelation kinetics and chain-relaxation properties of glutaraldehyde-cross-linked chitosan gel and their effects on microspheres preparation and drug release. *Carbohydrate Polymers*, 41(4), 389-396.
- [136] **Abdeen, Z.** (2011). Swelling and reswelling characteristics of cross-linked poly (vinyl alcohol)/chitosan hydrogel film. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 32(9), 1337-1344.
- [137] **Peng, Z., Li, Z., & Shen, Y.** (2012). Influence of chemical cross-linking on properties of gelatin/chitosan microspheres. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 51(4), 381-385.
- [138] **Dini, E., Alexandridou, S., & Kiparissides, C.** (2003). Synthesis and characterization of cross-linked chitosan microspheres for drug delivery applications. *Journal of microencapsulation*, 20(3), 375-385.
- [139] **Wong, R., Ashton, M., & Dodou, K.** (2015). Effect of crosslinking agent concentration on the properties of unmedicated hydrogels. *Pharmaceutics*, 7(3), 305-319.
- [140] **Peng, M. J., Cai, J. G., He, H., Gong, P., Li, G. L., Tang, T., & Yin, D. Z.** (2008). Influence of carbonyl stress on rheological alterations of

blood materials and decarbonylation effect of glutathione. *Journal of Central South University of Technology*, 15(1), 540-544.

- [141] **Zahran, M. A., Mohamdy, M. M., & Basuni, M. M.** (2014). Study on Lignin Graft Copolymer as Additive agent for the Hydrocarbon Drilling industry. *International Journal of Advanced Scientific and Technical Research*, 4(4), 916-932.
- [142] **Shin, E. Y., Park, J. H., Shin, M. E., Song, J. E., Thangavelu, M., Carlomagno, C., & Khang, G.** (2019). Injectable taurine-loaded alginate hydrogels for retinal pigment epithelium (RPE) regeneration. *Materials Science and Engineering: C*, 103, 109787.
- [143] **Goodarzi, A., Khanmohammadi, M., Ebrahimi-Barough, S., Azami, M., Amani, A., Baradaran-Rafii, A., & Ai, J.** (2019). Alginate-Based Hydrogel Containing Taurine-Loaded Chitosan Nanoparticles in Biomedical Application. *Archives of Neuroscience*, 6(2).
- [144] **Wang, Y., Xue, M., Wei, J., Li, C., Zhang, R., Cao, H., & Tan, T.** (2012). Novel solvent-free synthesis and modification of polyaspartic acid hydrogel. *RSC advances*, 2(30), 11592-11600.
- [145] **Huang, H. Z., Liu, D., Sloey, C. J., & Gleason, C.** (2013). *U.S. Patent Application No. 13/582,357*.
- [146] **Alexandrovich, F. P., Anatolievich, N. V., Nikolaevich, C. Y., Vitalievna, B. A., Ivanovich, S. A., & Ilinichna, P. S.** (2017). Preclinical study of the efficacy and safety of wound healing gel containing chitosan, taurine and allantoin. *Research Results in Pharmacology*, 3(2).
- [147] **Wu, S. J., Don, T. M., Lin, C. W., & Mi, F. L.** (2014). Delivery of berberine using chitosan/fucoidan-aurine conjugate nanoparticles for treatment of defective intestinal epithelial tight junction barrier. *Marine drugs*, 12(11), 5677-5697.
- [148] **Makino, K., Hiyoshi, J., & Ohshima, H.** (2001). Effects of thermosensitivity of poly (N-isopropylacrylamide) hydrogel upon the duration of a lag phase at the beginning of drug release from the hydrogel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 20(4), 341-346.
- [149] **Risbud, M. V., & Bhone, R. R.** (2000). Polyacrylamide-chitosan hydrogels: in vitro biocompatibility and sustained antibiotic release studies. *Drug Delivery*, 7(2), 69-75.
- [150] **Ripps, H., & Shen, W.** (2012). Taurine: a “very essential” amino acid. *Molecular vision*, 18, 2673.





## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Gökhan KAFES  
**Uyruğu** : T.C  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 1992, Mersin  
**E-posta** : gokhankafes33@gmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU:

**Lisans** : 2016, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği  
**Yüksek Lisans** : 2019, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği

### MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

Yıl	Yer	Görev
2016-2019	TOBB ETÜ	AR-GE Burslu Yüksek Lisans Öğrencisi

**YABANCI DİL:** İngilizce

### TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

**Kafes, G.,** Bayrak, E., Demirdöğen, Can, B., Türker, S. (2019). Development and Characterization of Hydrogel Formulations For Tissue Renewal For Diabetic Retinopathy Treatment, III. International Scientific and Vocational Studies Congress-Engineering, June 27-30, Ürgüp, Nevşehir, Turkey.