

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ELEKTROAKTİF HİDROJELLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIM
DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

SALİH MUHCU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MELİKE FIRLAK DEMİRKAN

ŞUBAT 2025

**T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**ELEKTROAKTİF HİDROJELLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE KONTROLLÜ İLAÇ
SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

SALİH MUHCU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MELİKE FIRLAK DEMİRKAN

ŞUBAT 2025

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND
CONTROLLED DRUG RELEASE BEHAVIORS OF
ELECTROACTIVE HYDROGELS**

SALİH MUHCU

**A THESIS OF MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

ADVISOR: ASSOC. PROF. DR MELİKE FIRLAK DEMİRKAN

FEBRUARY 2025

YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 03/02/2025 tarih ve 2025/08 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 20/02/2025 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Salih MUHCU'nun tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Doç. Dr. Melike FIRLAK DEMİRKAN

ÜYE

: Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe N. GEVREK CİVAN

ÜYE

: Doç. Dr. Sabahattin DENİZ

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

*Bu tezimi, her zaman yanımda olan, beni
sevgi ve anlayışla destekleyen Aileme,*

Biricik eşime

ve

*hayatımın en değerli varlıkları, kızlarım
Melike Muhcu ve*

Amine Kübra Muhcu'ya

ithaf ediyorum.

ÖZET

Farmasötik ve tıbbi uygulamalarda büyük bir potansiyele sahip olan kontrollü ilaç salım teknolojisi, aynı zamanda sağlık alanındaki etkisi nedeniyle hem akademi hem de endüstride yoğun bir araştırma faaliyeti konusudur. Bu teknoloji ile, tedavinin etkinliği artar, tedavi maliyeti düşer, toksisite riskleri ve ilacın yan etkileri azalır, ilaçların kanda ve plazmada kararlı emilim seviyeleri ve daha fazla hasta konforu sağlanır. Ayrıca uyaranlara yanıt veren ilaç taşıyıcı sistemler, ilaçların belirli bölgelerde ve zamanlarda kesin miktarlarda kontrollü olarak verilmesi potansiyeline sahip oldukları ve bu nedenle her kişinin ihtiyaçlarına göre uyarlanabildikleri için bu tür durumların tedavisi için daha fazla dikkat çekmiştir.

Kontrollü salım teknolojisinin sağladığı bu avantajlar nedeniyle, kontrollü ilaç salımını sağlayabilen biyoyumlu malzemelere yönelik bir pazar ihtiyacı oluşmuştur. Bu teknolojilerin ilerlemesi, gelecekte daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Bu çalışmada, elektroaktif olan ve elektroaktif olmayan hidrojellerin hazırlanmasında öncelikle farklı yüzdelerde poli(etilen glikol di akrilat) (PEGDA), kitosan, 2-hidroksi etil akrilat (HEA) ve trimetilolpropan triakrilat (TMPTA) içeren 3 farklı formülasyon hazırlandı. Mekanik dayanım ve yüzde şişme değerleri incelenerek en uygun hidrojel belirlendi. Daha sonra bu hidrojel ile 4 farklı pirol yüzdeleri içeren elektroaktif hidrojel formülasyonu hazırlandı ve fotopolimerizasyon sonrasında %1 lik FeCl_3 çözeltisi içerisinde 24 saat bekletilerek kimyasal oksidatif polimerizasyon sağlanarak polipirol içeren elektroaktif hidrojeller elde edildi.

Hazırlanan bu pirol içeren hidrojellerin ve içermeyen hidrojellerin döngüsel voltamogramları oluşturuldu. Farklı pirol yüzdeleri içeren hidrojeller arasında en yüksek iletkenliği gösteren hidrojel formülasyonu belirlendi. Daha sonra bu formülasyon çeşitli tekniklerle (FTIR, TGA, CV) karakterize edildi. Hidrojinin yapısına model ilaç olarak diklofenak sodyum adsorpsiyon yöntemiyle yüklendi ve sabit gerilim uygulanarak yapıdaki ilacın kontrollü olarak salım profili incelendi.

Anahtar Kelimeler: Elektroaktif Hidrojel, Kontrollü İlaç Salım Sistemleri, Elektriksel Uyarımla İlaç Salımı.

ABSTRACT

Controlled drug delivery technology, which has great potential in pharmaceutical and medical applications, is also a subject of intense research activity in both academia and industry due to its impact on health. With this technology, the effectiveness of the treatment increases, the cost of treatment decreases, the risks of toxicity and side effects of the drug are reduced, stable absorption levels of drugs in blood and plasma and more patient comfort are provided. In addition, stimuli-responsive drug delivery systems have attracted more attention for the treatment of such conditions because they have the potential to deliver drugs in controlled amounts at specific sites and times and can therefore be adapted to each person's needs.

Due to these advantages provided by controlled release technology, a market need has emerged for biocompatible materials that can provide controlled drug release. The advancement of these technologies paves the way for the development of more effective treatment methods in the future.

In this study, in the preparation of electroactive and non-electroactive hydrogels, firstly 3 different formulations containing different percentages of poly(ethylene glycol diacrylate) (PEGDA), chitosan, 2-hydroxy ethyl acrylate (HEA) and trimethylolpropane triacrylate (TMPTA) were prepared. The mechanical strength and percentage swelling values were examined and the most suitable hydrogel was determined. Then, electroactive hydrogel formulations containing 4 different pyrrole percentages were prepared with this hydrogel and after photopolymerization, they were kept in 1% FeCl₃ solution for 24 hours and chemical oxidative polymerization was provided to obtain electroactive hydrogels containing polypyrrole.

Cyclic voltammograms of these hydrogels containing and not containing pyrrole were created. Among the hydrogels containing different pyrrole percentages, the hydrogel formulation showing the highest conductivity was determined. Then, this formulation was characterized by various techniques (FTIR, TGA, CV). Diclofenac sodium was loaded into the structure of the hydrogel as a model drug by adsorption method and the controlled release profile of the drug in the structure was examined by applying constant voltage.

Keywords: Electroactive Hydrogel, Controlled Drug Release Systems, Electrical Stimulation Drug Release.

TEŞEKKÜR

Öncelikle çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren sabırla bana değerli zamanını ayıran değerli hocam, danışmanım Doç. Dr. Melike Fırlak Demirkan'a tezimin yürütülmesinde desteğini hiç esirgemediği için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmaları esnasında hoşgörüsü, desteği ve tez çalışmamda kullandığım kalıpların hazırlığındaki katkıları için Melike Hocamın kıymetli eşi Metin Demirkan' a teşekkür ederim.

Tüm hayatımda olduğu gibi eğitim hayatımda da bana maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen babam Ahmet Muhcu'ya ve annem Fatma Muhcu'ya çok minnettarım.

Yüksek lisansımın başından sonuna kadar beni sürekli destekleyen sevgili eşim Bahar Muhcu'ya da çok teşekkür ederim.

Desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli arkadaşım Eylül Kösoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İsmi sayamadığım ve yüksek lisans boyunca desteklerinden dolayı tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

2023-A-101-10 nolu projeme maddi desteğinden dolayı Gebze Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğüne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIII
TABLolar DİZİNİ	XV
1. GİRİŞ	1
1.1. Literatür Özeti, Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	3
2. TEMEL BİLGİLER	9
2.1. Hidrojeller	9
2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması	10
2.1.2. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller	11
2.1.3. pH'a Duyarlı Hidrojeller	12
2.1.4. Elektriksel Alana Duyarlı Hidrojeller	12
2.1.5. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller	13
2.2. Hidrojellerin Sentezi	14
2.2.1. Serbest Radikal Polimerleşmesi	14
2.2.1.1. Radyasyonla Polimerizasyonun Avantajları	15
2.2.1.2. Radyasyonla Polimerizasyonun Dezavantajları	16
2.3. Ultraviyole ve Görünür Bölge (UV-Vis) Moleküler Absorpsiyon Spektroskopisi	16
2.4. Elektroaktif Malzemeler	17
2.5. Elektroaktif Polimerler ve Tarihçesi	17
2.6. Elektroaktif Polimerlerin Yapısı	18
2.7. Polipirol (PPy)	18
2.7.1. Polipirolün Kimyasal Sentezi	19
2.7.2. Polipirolün İletkenliğine Etki Eden Faktörler	20
2.8. İletken Polimerlerin Kullanım Alanları	20
2.9. Kontrollü Salım Sistemleri	21
2.9.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları	23
2.9.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları	23
2.9.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	24
2.9.3.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	24
2.9.3.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler	26
2.9.3.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	26
2.9.3.4. Diğer Sistemler	28
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	29
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
3.2. Kullanılan Cihaz ve Aletler	31
3.3. Deneysel Yöntem	33
3.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması	33

3.3.2. Elektroaktif Polimeri (PPy) Taşıyıcı Hidrojelin Hazırlanması	34
34 (P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN))	34
3.3.3. İlaç Taşıyıcı Adayı Elektroaktif Hidrojellerin Hazırlanması	35
(P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN))	35
3.3.4. İlaç Etken Maddesi Yüklü Elektroaktif Hidrojelin Hazırlanması	37
3.4. Karakterizasyon	38
3.4.1. FTIR Analizi	38
3.4.2. Termal Analiz	38
3.4.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) Analizi	38
3.4.4. İn Vitro Şişme Çalışmaları	39
3.4.5. Elektroaktif Hidrojellerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu	39
3.5. İn Vitro İlaç Salım Profilinin İncelenmesi	39
3.5.1. Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	40
4. SONUÇLAR	42
4.1. Karakterizasyon	42
4.1.1. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve	42
P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait FTIR	
Spektrumları	
4.1.2. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve	43
P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait	
Termogramlar	
4.1.3. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve	44
P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait SEM-EDS	
Analizi	
4.1.4. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve	46
P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait İn Vitro	
Şişme Çalışmaları	
4.1.5. Elektroaktif P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojelinin	46
Elektrokimyasal Karakterizasyonu	
4.2. İn Vitro İlaç Salım Profilinin İncelenmesi	50
5. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME	54
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	62
TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans (soğurma)
ϵ	: Molar soğurma katsayısı
c	: Çözeltinin molar konsantrasyonu
L	: Işık yolunun uzunluğu
$\lambda_{\max}$	: Lambda maksimum
cm^{-1}	: Dalga sayısı
%T	: Geçirgenlik
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat
cm	: Santimetre
CV	: Dönüşümlü voltametri
Darocur 1173	: 2-Hidroksi-2-Metilpropiofenon
EAP	: Elektroaktif polimer
EUS	: Elektriksel Uyarımla Salım
FTIR	: Fourier Dönüşümlü infrared spektroskopi
g	: Gram
HEA	: 2-hidroksi etil akrilat
IPN	: İççe geçmiş yapılar (interpenetrating network)
KSS	: Kontrollü ilaç salım sistemleri
l	: Litre
LCST	: Alt kritik sıcaklık
M	: Molar
MEMS	: Mikroelektro-mekanik sistemler
mL	: Mililitre
MNP	: Manyetik nanopartikül
$\text{m}\Omega$	: Mili Ohm
NIPA	: N-izopropilakrilamid
nm	: Nanometre
PA	: Poliasetilen
PAC	: Poliasetilen
PANI	: Polianilin
PEDOT	: Poli(3,4-etilendioksitiyofen)
PEGDA	: Poli(etilen glikol di akrilat)
PF	: Polifuran
PMMA	: Polimetil metakrilat
PNIPAM	: Poli(N-izopropilakrilamid)
PPP	: Poliparafenilen
PPV	: Oliparavinilen
PPy	: Polipirol
PTh	: Politiyofen
PS	: Pasif Salım
PVA	: Polivinil alkol
Py	: Pirol
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
TGA	: Termal gravimetrik analiz
TMPTA	: Trimetilolpropan triakrilat
UV	: Ultraviyole

UV-vis	: Ultraviyole ve görünür bölge
V	: Volt
W	: Watt
µg	: Mikro gram
µL	: Mikro litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1: Elektroaktif Polimerin İndirgenmesi İle İlaç Etken Maddesinin Salımı.	4
Şekil 2.1: Hidrojellerde Dört Temel Moleküler Etkileşim [42].	9
Şekil 2.2: Hidrojellerin Uyarı Çeşitleri [42].	11
Şekil 2.3: Hidrojellerin Hazırlanması.	14
Şekil 2.4: Plazmadaki İlaç Konsantrasyonunun Zamanla Değişimi.	22
Şekil 2.5: Difüzyon Kontrollü Membran Sistemlerin Şematik Görünümü [42], [69].	25
Şekil 2.6: Difüzyon Kontrollü Matriks Sistemlerin Şematik Görünümü [42].	25
Şekil 2.7: Şişme Kontrollü Salım Sistemlerinden İlaç Salımı, D: İlaç Molekülü.	27
Şekil 2.8: Ozmotik Kontrollü Salım Sistemlerinden İlaç Salımı [5], [67], [69].	27
Şekil 3.1: Hea Molekül Yapısı.	29
Şekil 3.2: Pegda Molekül Yapısı.	29
Şekil 3.3: Tmpta Molekül Yapısı.	30
Şekil 3.4: Kitosan Molekül Yapısı.	30
Şekil 3.5: Daracure Molekül Yapısı.	30
Şekil 3.6: Pirol Molekül Yapısı.	31
Şekil 3.7: Diklofenak Sodyum Molekül Yapısı.	31
Şekil 3.8: Polipirolün Sentez Mekanizması.	37
Şekil 3.9: İlaç Salımında Ve Hidrojellerin Elektrokimyasal Karakterizasyonunda Kullanılan 3 Elektrotlu Sisteminin Şematik Gösterimi.	40
Şekil 4.1: P(Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3 Hidrojeli) Ve P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3-3 Hidrojeli) Hidrojellerine Ait Ftr Spektrumları.	42
Şekil 4.2: P(Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3 Hidrojeli) Ve P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3-3 Hidrojeli) Hidrojellerine Ait Termogramlar.	43
Şekil 4.3: A; P(Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3 Hidrojeli) Ve B; P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3-3 Hidrojeli) Hidrojellerine Ait Sem Görüntüleri.	44
Şekil 4.4: P(Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3 Hidrojeli) Ve P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) (A3-3 Hidrojeli) Hidrojellerine Ait Eds Spektrumları.	45
Şekil 4.5: Zamana Bağlı Hidrojellerin (A3 Ve A3-3 Hidrojelleri) Şişme Yüzdesindeki Değişimlerin Grafiği.	46
Şekil 4.6: Camsı Karbon Elektroda Ait Döngüsel Voltagram (0,05 Vs ⁻¹ Tarama Hızında, Pbs; Ph:7,4).	48
Şekil 4.7: P(Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) Hidrojeline (A3 Hidrojeli) Ait Döngüsel Voltagram (0,05 Vs ⁻¹ Tarama Hızında, Pbs; Ph:7,4).	48
Şekil 4.8: %2,5 Ppy İçeren P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) Hidrojeline (A3-1 Hidrojeli) Ait Döngüsel Voltagram (0,05 Vs ⁻¹ Tarama Hızında, Pbs; Ph:7,4).	49
Şekil 4.9: %5 Ppy İçeren P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) Hidrojeline (A3-2 Hidrojeli) Ait Döngüsel Voltagram (0,05 Vs ⁻¹ Tarama Hızında, Pbs; Ph:7,4).	49

Şekil 4.10: %7,5 Ppy İçeren P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) Hidrojeline (A3-3 Hidrojeli) Ait Döngüsel Voltagram (0,05 Vs ⁻¹ Tarama Hızında, Pbs; Ph:7,4).	50
Şekil 4.11: %10 Ppy İçeren P(Ppy/Pegda/Hea/Tmpta/Kitosan) Hidrojeline (A3-4 Hidrojeli) Ait Döngüsel Voltagram (0,05 Vs ⁻¹ Tarama Hızında, Pbs; Ph:7,4).	50
Şekil 4.12: Diklofenak Sodyuma Ait Uv-Vis Absorbans Spektrumu.	51
Şekil 4.13: Kalibrasyon Eğrisi.	52
Şekil 4.14: Zamana Bağlı Pasif Ve Elektriksel Uyarımla Salımlara Ait % Kümülatif İlaç Salım Grafiği (Pbs; Ph:7,4).	52

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1: Fosfat Tambonlu Salin İçin Gerekli Kimyasallar.	34
Tablo 3.2: Elektroaktif Polimeri (Ppy) Taşıyıcı Aday Hidrojellerin Hazırlanması.	35
Tablo 3.3: Hazırlanan Elektroaktif Polimeri (Ppy) Taşıyıcı Aday Hidrojellerin Değerlendirilmesi.	35
Tablo 3.4: İlaç Taşıyıcı Elektroaktif Hidrojel Adaylarının Hazırlanması.	36
Tablo 4.1: İletken Ve İletken Olmayan Hidrojellerin Eds Tablosu.	45
Tablo 4.2: Zamana Bağlı Pasif Ve Elektriksel Uyarımla Salımlara Ait % Kümülatif İlaç Salım (Pbs; Ph:7,4).	53

1. GİRİŞ

İlaç etken maddesinin salım hızını denetleyerek hedef bölgeye ulaştırılmasını sağlayan sistemlere “kontrollü ilaç salım sistemleri (KSS)” adı verilir. Bu sistemler, etken maddenin belirlenmiş oranlarda ve belli zaman aralıklarında salımını sağlayarak, kan plazmasındaki etken madde düzeyini sabit tutmayı amaçlar. Geleneksel ilaç salım yöntemleri genellikle ağız yoluyla alınan tabletler veya kapsüller ile enjeksiyonlar şeklindedir ve bu yöntemler ilacın düzenli aralıklarla yeniden alınmasını gerektirir. Bu sistemlerde, kandaki ilaç yoğunluğu önce artış gösterir, ardından kısa bir süre için sabit kalır ve hızla düşmeye başlar. Bu düşüş, ilacın metabolize edilmesi, parçalanması veya etki alanından uzaklaşması gibi faktörlerle ilişkilidir. Bu süreç sonunda kan plazmasındaki ilaç miktarı etkin seviyenin altına düşebilir veya toksik bölgeye ulaşabilir; bunun neticesinde de hastada istenmeyen yan etkiler oluşabilir. Bu gibi nedenlerle kontrollü ilaç salım teknolojileri, günümüzde dikkat çeken bir araştırma alanı haline gelmiştir [1].

KSSin 1980’li yıllardan itibaren kimya, eczacılık, ziraat, gıda gibi alanlarda özellikle hızla kullanılmaya başlandığı görülmektedir [2]. Kontrollü salım yapan sistemler; difüzyon kontrollü sistemler, çözücü kontrollü sistemler, kimyasal kontrollü sistemler, ortama duyarlı sistemler olarak sınıflandırılırlar [3]. KSSde ilaç taşıyıcı dayanak olarak özellikle hidrojel formundan polimerler sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Hidrojeller, yüksek oranda su veya biyolojik sıvı absorplama kapasitesine sahip, fiziksel ya da kimyasal bağlar vasıtasıyla çapraz bağlanmış yapılardır. Hidrofilik polimer zincirlerinden oluşan ve üç boyutlu bir ağ yapısı sergileyen bu yapılar, homopolimer veya kopolimer biçiminde olabilirler. Çapraz bağlar içerdiği için suda çözünmeyen hidrojeller, hidrofilik gruplar sayesinde şişme eğilimi gösterir.

Diğer biyomateryallerle kıyaslandığında, canlı dokulara büyük oranda benzemeleri, yüksek su içermeleri, yumuşak ve elastik olmaları, organizmada pH ve sıcaklık değişimlerine uyum sağlayarak etken madde salımı yapabilmeleri ve hedeflenebilir yapıları nedeniyle hidrojeller, 21. yüzyılın biyomateryali olarak kabul edilmekte ve güvenilir bir taşıyıcı olarak öne çıkmaktadır [4].

İyonik kuvvetler, pH, enzim ve mobilite hızı gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenen KSSin temel hedefi, kan plazmasındaki etken madde miktarını sabitlemek, hastalıklı dokudaki ilacı korumalı bir etkileşimle genişletmek, sınırlamak ve hedeflemektir. Son yirmi yılda kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde akıllı hedefli taşıma kadar büyük bir değişim olmuştur ve salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerine duyulan ihtiyaç gün geçtikçe artış göstermektedir [5].

Yıllar geçtikçe artan hastalık oranı ile birlikte, hedefe yönelik ilaç salımına olan ilgi ve ihtiyaç da aynı oranda artmaktadır. Gelişen ilaçlarla birlikte farklı yan etkilerin de ortaya çıkıyor oluşu ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Bunun sonucu olarak da bu tür sistemlere olan ilgi artmıştır. İlaç taşıyıcı olarak kullanılabilecek birçok materyal arasında doğal biyolojik sistemlere benzerlikleri ve bu sistemlere benzetilebilir özelliklerde olmaları polimerik malzemelerin kullanımını oldukça yaygınlaştırmaktadır. Akıllı polimerler arasında iletken polimerler uygulama açısından değerlendirildiğinde, diğer polimerik malzemelerle karşılaştırıldıklarında oldukça ön plana çıkmaktadırlar.

İletken polimerler üzerine yapılan çalışmalar da aynı şekilde gün geçtikçe bilim insanlarının daha fazla ilgisini çekmektedir [6].

Bu bağlamda, bu tez çalışması kapsamında polipirol içeren yeni bir kontrollü ilaç salım sistemi fotopolimerizasyon ve ardından kimyasal oksidasyon teknikleri kullanılarak hazırlanmış, Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), termal gravimetrik analiz (TGA), dönüşümlü voltametri (CV), taramalı elektron mikroskobu (SEM) gibi tekniklerle karakterize edilmiş ve ilaç salım davranışı incelenmiştir. İletken polimerin yapısına model ilaç etken maddesi olarak ağrı kesici bir ilaç olan diklofenak sodyum, adsorpsiyon yöntemiyle yüklenmiştir ve sabit gerilim uygulanarak yapıdaki ilacın kontrollü olarak salımı gerçekleştirilmiştir. Salımı gerçekleştirilen ilacın miktar tayini UV-Vis spektrometresi ile tayin edilmiştir. Aynı zamanda hazırlanan ilaç yüklü iletken polimerin elektriksel uyarım olmadan salım profili de incelenerek, kontrollü salım sonuçları ile mukayese edilmiştir.

1.1. Literatür Özeti, Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Her sektörde olduğu gibi ilaç sektöründe de birçok teknolojik gelişime şahitlik edilmektedir. İlacın organizma içerisine alımının birçok farklı yolu vardır. Yüzyıllardır kullanılan geleneksel ilaç kullanımının aksine gelişen teknolojiyle beraber kontrollü salım ve hedefe yönelik ilaç salımı sistemlerinin önemi fark edilmiş ve araştırmalar bu yeni ve daha etkili ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi yönünde ilerlemeye başlamıştır [7], [8].

Kontrollü ilaç salım yöntemi geliştirilmeden önce geleneksel ve kontrolsüz ilaç salımı yapıldığı bilinmektedir. Geleneksel olan kontrolsüz şekilde salımı yapılan ilaçlar sadece patolojik bölgeye erişmezler, beraberinde sağlıklı dokuları da etken maddeye maruz bırakırlar. Bu durum da yan etkilerin artmasına ve hücrelerde birikmiş kimyasal kirliliğine neden olur. Kontrolsüz ilaç salımının bu dezavantajına ek olarak salınan ilaçların kişiye özel dozlarda olmaması, dozajının net bir şekilde ayarlanamaması, patolojik bölgeye etken maddenin konsantrasyonunun ani ve aşırı şekilde nüfuz etmesi ve maliyet gibi faktörlerden dolayı gün geçtikçe bu yöntemin tercih edilme oranı azalmaktadır [9].

Kontrollü salım, kullanılmak istenen etken maddenin hedef bölgeye istenen aralıklarla, istenen dozda ve belirlenmiş hızla gönderilmesini hedefleyen salım türüdür.

Kontrollü salım sistemlerinde çeşitli polimerler kullanılmaktadır, bu polimerler biyoparçalanabilen ve biyoparçalanmayan polimerler olmak üzere iki ayrı kategoride incelenir.

Biyoparçalanmayan polimerler, su harici olan bazı sıvılarla etkileşimi halinde fiziksel ya da kimyasal yapı değişime uğrayan polimerlerdir.

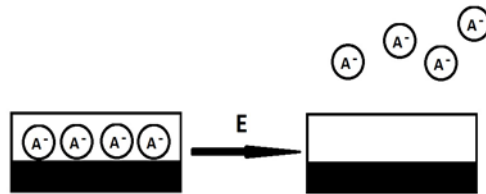
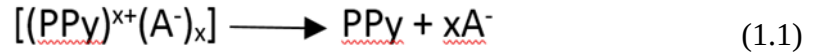
Biyoparçalanmayan polimerler ise hidrofilik ya da hidrofobik yapıda olabilirler ve biyolojik ortamda parçalanmazlar [10].

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimer türlerinden biri de hidrojellerdir. Hidrojeller, üç boyutlu hidrofilik polimer ağlar olarak tanımlanabilen suda çözünmeyen homopolimer veya kopolimerden oluşan yapılardır. Hidrojeller, yanık tedavisi, su saflaştırılması, yapay kas sistemleri gibi birçok alanda hali hazırda kullanılmaktadır. Hidrojeller, farklı çevresel koşullara duyarlılıklarına göre manyetik alana duyarlı hidrojeller, sıcaklığa duyarlı hidrojeller, pH'a duyarlı hidrojeller ve

elektriksel alana duyarlı hidrojel olarak sınıflandırılırlar.

Elektriksel alana duyarlı hidrojel, elektriksel kontrol altında şişen ve büzüşen hidrojeldirler ve elektroaktif bir polimer (polipirrol; PPy, polianilin; PANI, poli(3,4-etilendioksitiyofen); PEDOT, vd.) polielektrolitlerden (pektin, aljinatlar, vd.) ve diğer monomerlerden hazırlanmaktadır. Hidrojeller, bu tür uygulamalarda gözenekli bir yapı olacak şekilde hazırlanırlar. Hidrojel büzüldüğünde, zar üzerindeki gözenekler genişler ve bu durum sıvılar ile çözünmüş moleküllerin zardan geçişine imkân tanır. Hidrojel şiştiğinde ise gözenekler küçülerek akışı engeller. Araştırmacılar, uygulanan akımı düzenleyerek gözenek boyutunu kontrol edebilir ve böylece hangi akım seviyelerinde hangi moleküllerin geçiş yapabileceğini belirleyebilirler. Bu sistemler, farklı boyutlardaki moleküllerden oluşan karışımları ayırmak için de kullanılabilir [11], [12].

Elektriksel alana duyarlı hidrojel formülasyonlarında PPy iletken polimeri sıklıkla kullanılmaktadır. PPy'den elektrikle tetiklenen ilaç salımının temel prensibi şu şekilde açıklanabilir:



Şekil 1.1: Elektroaktif polimerin indirgenmesi ile ilaç etken maddesinin salımı.

Burada A^- ilaç etken maddesidir (dopant). Elektroaktif polimerin indirgenmesi veya oksidasyonu ile dopantların içeri veya dışarı hareketi ilaç salımının temelini oluşturur. Yukarıdaki örnekte ilaç etken maddesi ile dope edilmiş PPy'nin indirgenmesiyle ile dopant ilaç etken maddesi salınır.

Hidrojeller çeşitli yöntemlerle sentezlenmektedirler. Bu yöntemlerden biri de fotopolimerizasyon tekniğidir.

Fotopolimerizasyon tekniği, fonksiyonel monomerleri, oligomerleri ve polimerleri bir fotobaşlatıcı varlığında ışığa maruz bırakarak bir zincir reaksiyonunun başlatılması ile daha yüksek moleküler ağırlıklı polimerlere dđnüřtürölmesi işlemidir [13].

Kontrollü ilaē salım sistemleri ile ilgili yapılan literatür çalışması aşağda özetlenmiştir:

Kontrollü ilaē salım sistemleri, tedavi sürecinde kullanılmak istenen ilacın, terapiye ihtiyaēı olan bölgede, istenilen miktarda ve istenilen süre boyunca bulunmasını sağlayan sistemlerdir. İyonik kuvvetler, pH, enzim ve mobilite hızı gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenen kontrollü salım sistemlerinin temel hedefi, kan plazmasındaki etken madde miktarını sabitlemek, hastalıklı dokuya ulaştırılan ilacın kontrollü bir şekilde genişletmek, sınırlamak ve doğrudan hedefe yönlendirmek amaēlanmıřtır. Son yirmi yılda kontrollü ilaē taşıma sistemlerinde, akıllı hedefli taşıma gibi büyük bir değişim olmuştur ve salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerine gereksinim her geēen gün artış göstermektedir [5], [14]-[17].

Yıllar geētikēe artan hastalık oranı ile birlikte, hedefe yönelik ilaē salımına olan ilgi ve ihtiyaē da aynı oranda artmaktadır. Gelişen ilaēlarla birlikte farklı yan etkilerin de ortaya çıkıyor oluşu ilaē güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Bunun sonucu olarak da bu tür sistemlere olan ilgi artmıştır. İlaē taşıyıcı olarak kullanılabilecek birēok materyal arasında doğal biyolojik sistemlere benzerlikleri ve bu sistemlere benzetilebilir özelliklerde olmaları sebebiyle polimerik malzemelerin kullanımı oldukça yaygındır. Akıllı polimerler arasında, iletken polimerler uygulama potansiyelleriyle diğer polimerik malzemelere kıyasla dikkat çekici bir avantaj sağlamaktadır.

İletken polimerler üzerine yapılan çalışmalar da aynı şekilde gün geētikēe bilim insanların daha fazla ilgisini çekmektedir. Son zamanlarda bu konu üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarını literatürde görmek mümkündür [6], [18], [19]. İlaē moleküllerinin dopant olarak kullanılıp dış bir etkiyle salındığı araştırmalar büyük ilgi görmektedir [20]-[22].

Yaklaşık elli yıl öncesine kadar karbon-bazlı polimerlerin çok iyi yalıtkanlık özelliği gösterdiği biliniyordu fakat durumun sadece bundan ibaret olmadığı 1977’de Alan J. Heeger, Alan G. MacDiarmid ve Hideki Shirakawa isimli bilim insanların yaptıkları çalışmalarla birlikte anlaşıldı. Bir polimer olan poliasetilenin neredeyse bir metal gibi

iletken olabileceğini gösterdiler. Bu alanda yapmış oldukları çalışmalarının sonucunda bu bilim insanları 2000 yılında Nobel ödülünü almışlardır [23], [24].

Elektroaktif türlere karşı geçirgen olmaları, çeşitli tekniklerle kolayca modifiye edilebilmeleri, birçok yüzeyde kaplama olarak uygulanabilmeleri ve biyouyumlu malzemeler olmaları bakımından diğer polimerik malzemelere göre iletken polimerler daha ilgi çekicidir [23].

Poliasetilen (PA), poliparavinilen (PPV), polipirol (PPy), polianilin (PANI), poliparafenilen (PPP), politiyofen (PTh), polifuran (PF) gibi malzemeler iletken polimerin en temel örnekleridir [20], [25].

Karbon nanotüpler, grafen ve iletken polimerlere dayanan organik elektronik malzemeler, ilginç optik ve elektronik özelliklere sahiptir ve piller, biyoaktivatörler, biyosensörler, elektronik, doku mühendisliği gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadırlar [19], [26]-[28].

Wei ve arkadaşları nanoçubuk, nanotüp ve nanoağ yapılarındaki polipirole heparin dope ederek ilaç salımı uygulamalarında kullanılacak ilaç katkılı polimeri hazırlayıp karakterize etmişlerdir [29]. Pirolün heparin ile elektropolimerizasyonu ise Ma ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir [30].

Sirivisoot ve ekibi, titanyum yüzeyine pirol monomeri ve ilaç dopantı içeren fosfat tamponu kullanarak, dönüşümlü voltametri (CV) tekniğiyle (0,0-1,1 V aralığında) polipirol kaplaması yapmıştır. Sabit negatif gerilim uygulanmasının ardından, polimerik sistemden penisilin, streptomisin ve deksametazon gibi ilaçlar salınmıştır. Salınan ilaçlar, redoks aktiviteleri temel alınarak CV tekniğiyle ve ayrıca UV-Vis spektroskopisi ile tespit edilmiştir [31].

Lira ve Cordoba de Torresi, elektrokimyasal yöntemle hazırlanan polianilin-poliakrilamit kompozitlerini safran çözeltisinde bekleterek safranı kompozit içine yüklemiş ve asidik ortamda ya da sabit gerilim altında kontrollü salımını incelemiştir. Salım miktarı, UV-Vis spektroskopisi yardımıyla tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, polianilin ve poli(2-hidroksietilmetakrilat)-poli(N-vinilpirolidinin) kompozitleri, -0,2 V ile +0,8 V arasında 15 döngüde dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak Pt elektrot üzerine kaplanmıştır. Bu sistem, gözenek yapısındaki değişimlere bağlı olarak ilaç salımında kullanılmak üzere planlanmıştır [32].

Abidian ve çalışma arkadaşları, deksametazon salımını incelemek amacıyla poli(3,4-etilendioksitiyofen) ile modifiye edilmiş elektrotlardan yararlanmıştır. Polimerin yükseltgenmiş ve indirgenmiş halleri arasındaki hacim değişimi ile gözenek boyutlarının farklılaşması, ilacın kontrollü salımını sağlamıştır [26].

Ge ve çalışma arkadaşları, polipirol nanopartiküllerini ilaçlarla yükleyerek, elektrik alanı ve sıcaklığa duyarlı ilaç taşıma sistemleri tasarlamıştır [33].

Chiang ve çalışma arkadaşları, yakın kızılötesi ışığa dayalı ilaç salım sistemleri geliştirmiştir. Çalışmada, antibiyotik olarak kullanılan Vankomisin, polipirol nanopartikülleri ve poli(D,L-laktik asit-ko-glikolik asit) ile kaplanarak sistemin temel bileşeni olarak tasarlanmıştır [34].

Deksametazon varlığında poli(3,4-etilendioksitiyofen)/karbon nanotüp kompozitleri hazırlanmış ve bu yapılar kontrollü ilaç salımı amacıyla kullanılmıştır [35].

Seyfoddin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada polipirol üç elektrotlu bir galvanostatik yöntem kullanılarak polimetil metakrilat (PMMA) koloidal kristal filmler aracılığıyla elektro-çökeltildi, karşı elektrot olarak platin ağ kullanıldı ve referans elektrot Ag/AgCl kullanıldı [36].

Li ve arkadaşları, PPy-Polivinil alkol (PVA)-heparin filmi üzerine çalışma yapmıştır ve bu çalışmada filme farklı sürelerde verilen elektrik akımı sonundaki salım hızı incelenmiştir [37].

Kohjiya ve arkadaşları, sırasıyla hidroksil sonlu poli-(oksitetrametilen) ve hidroksil sonlu poli(oksietilen)-b-poli(oksitetrametilen)-b-poli-(oksietilen)den olan 2 farklı poliüretan jellerini hazırlamışlardır ve salım davranışlarını incelemişlerdir [38].

Elektro-tepki veren hidrojelerde istenmeyen ısıtma nedeniyle oluşan olumsuz etkilerin önüne geçmek için grafenin ısı dağıtma özelliklerini Servant ve arkadaşları incelemişlerdir [39].

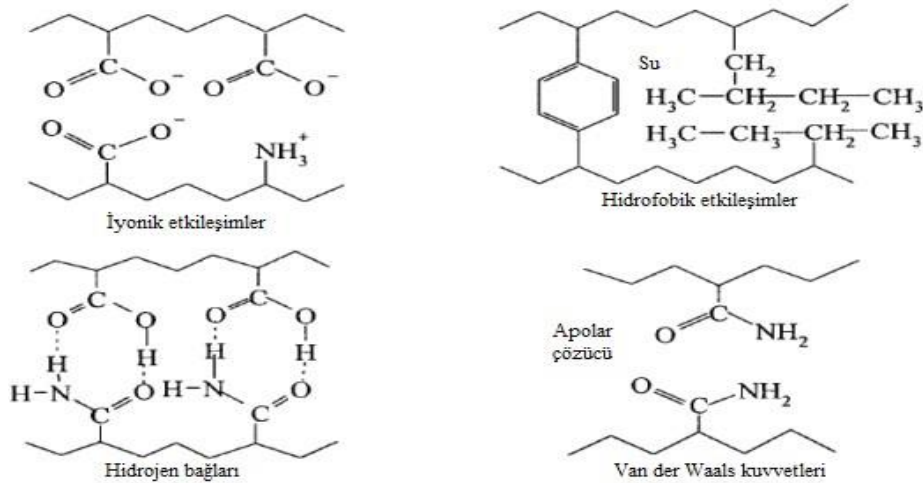
Bu tez çalışmasının amacı, kontrollü bir ilaç salım olarak kullanılmak üzere elektriksel alana duyarlı elektroaktif hidrojel geliştirilmesi, karakterize edilmesi ve bu hidrojelden negatif ya da pozitif yüklü ilaç etken maddesinin kontrollü bir şekilde salımını gerçekleştirmektir. Kontrollü salım sistemi olarak kullanılan elektroaktif hidrojel fotopolimerizasyon tekniği ve akabinde kimyasal oksidasyon yöntemi ile hazırlanmıştır. Yukarıda da özetlendiği gibi yapılan literatür taraması sonucunda

negatif ya da pozitif yüklü ilaç etken maddelerinin elektriksel uyarımla salımına dair rapor edilmiş çok fazla çalışmanın olmadığı görülmüştür ve geliştirilen hidrojel formülasyonu da daha önce bu amaçla kullanılmamış yeni bir formülasyondur. Negatif yüklü ilaç etken maddesinin hazırlanan yeni elektroaktif kontrollü salım sistemi yardımıyla elektriksel uyarımla salımı bu çalışmanın özgün değerini oluşturmaktadır. Kontrollü ilaç salımı sayesinde hastanın maruz kalabileceği tedavi kaynaklı birçok yan etkinin elimine edilmesi, kişinin ihtiyacı olan konsantrasyonda, yani kişiye özel olarak ilaç salımının yapılması, tedavi süresince harcanan fazla kimyasal miktarını ve buna bağlı olarak tedavi masraflarının azaltılması amaçlanmaktadır.

2. TEMEL BİLGİLER

2.1. Hidrojeller

Hidrojeller, üç boyutlu, çapraz bağlı ve hidrofilik polimerik ağlardır. Suda veya biyolojik sıvılarda çözünmeyen ve yapısını kaybetmeyen yapılardır. Büyük miktarlarda su veya biyolojik sıvıları absorplama kapasitesine sahip olabilirler. Bu üç boyutlu yapılar çapraz bağlı polimer zincirlerinden oluşur. Çapraz bağlanma hidrojel zincirleri arasında; kovalent (kimyasal çapraz bağlanma), hidrojen, hidrofobik veya iyonik (fiziksel çapraz bağlanma) bağlanma şeklinde olur. Hidrojeller, suda çözünmezler ancak suyu tutabilirler [40], [41].



Şekil 2.1: Hidrojellerde dört temel moleküler etkileşim [42].

Hidrojeller, suyu oldukça yüksek miktarda absorbe etme kapasitesine sahiptir ve polimer ağırlıklarının 100 katı ya da daha fazlasını çekebilirler [43]. Hidrojel olarak adlandırılabilmesi için bir jelin, kendi ağırlığının %10-20'si kadar su absorplaması gerekirken, bu oran ağırlığının 1000 katına kadar çıkabilir. Canlı dokularla büyük benzerlik gösteren hidrojeller, şiştiklerinde yumuşak ve esnek hale gelmeleri gibi pek çok fiziksel özelliğe sahiptir [44].

Camsı ve elastik özellikleri bir arada bulunduran hidrojeller, çeşitli alanlarda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir. Sensörler, ayırma membranları, adsorbanlar ve ilaç taşınımı gibi alanlarda işlev görmeleri ve bazı ekolojik ile biyolojik sorunların

özümünde modern teknolojilerle benzer başarılar sağlamaları, bu maddeleri oldukça ilgi çekici kılmaktadır [45], [46].

Hidrojeller, çevredeki pH, sıcaklık, çözücü bileşimi, iyonik yoğunluk, manyetik alan ve elektrik değişimlerine karşı şişme veya büzüşme tepkisi gösterebilir. Bu tür hidrojellere akıllı jeller (diğer adıyla uyarı-cevap polimerleri veya akıllı polimerler) denir [47].

2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller; iyonik yükleri, hazırlanma yöntemleri, fiziksel yapıları ve çapraz bağlanma durumları gibi çeşitli özelliklerine bağlı olarak aşığıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

Hazırlanma yöntemine göre;

- **Homopolimer hidrojeller:** Sadece tek tür hidrofilik monomer ünitesinden meydana gelen çapraz bağlı ağ yapılarıdır.
- **Kopolimer hidrojeller:** İki monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılarıdır. Bu monomerlerden biri mutlaka hidrofilik özellik göstermelidir.
- **Multipolimer hidrojeller:** Üç ya da daha fazla komonomerin birlikte reaksiyona girerek oluşturduğu hidrojellerdir [48].
- **İ içe geçmiş polimerik hidrojeller (IPN):** apraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesi ile oluşur. IPN'yi oluşturan iki polimer birbiriyle fiziksel olarak birleşmiş iki çapraz bağlı polimerik ağdan oluşur. Bu ağlardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir veya çapraz bağlanır. IPN'lerde polimer ağlarının uyumluluğu yapının stabilitesini artırır ve faz ayrılmasını engeller. Yarı-IPN hidrojellerde ise polimerlerden yalnızca biri çapraz bağ içerir [49].

İyonik yüklerine göre hidrojeller;

- **Nötral hidrojeller:** Yük taşımayan, kopolimerik veya homopolimerik yapıda olan nötr hidrojellerdir.
- **Anyonik hidrojeller:** Anyonik veya negatif yüklü asidik monomerlerden oluşan homopolimerlerden veya bir anyonik ve nötr monomerin kopolimerlerinden meydana gelir.

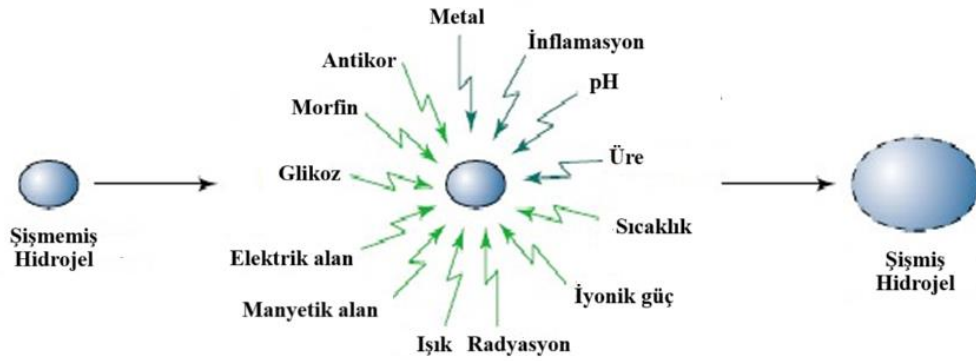
- **Katyonik hidrojeller:** Katyonik veya pozitif yüklü bazik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar.
- **Amfolitik hidrojeller:** Yapılarında hem negatif hem de pozitif yüklü gruplar bulunduran polimerlerdir [42], [50].

Fiziksel yapılarına göre hidrojeller;

- **Amorf hidrojeller:** Makromolekül zincirlerinin düzensiz şekilde yerleştiği hidrojellerdir.
- **Yarı kristalin hidrojeller:** Yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği yoğun kısımlar (kristalit) mevcuttur.
- **Hidrojen bağ yapılı hidrojeller:** Yapısında hidrojen bağları içerir ve üç boyutlu yapı oluşumunda bu bağlar etkili rol oynar [48].

Çevresel duyarlılıklarına göre:

Hidrojeller, çevresel koşullara duyarlılık açısından da farklılaşabilirler; pH, sıcaklık, elektriksel alan ve manyetik alan gibi çevresel faktörlere duyarlı hidrojeller olarak sınıflandırılabilirler [47].



Şekil 2.2: Hidrojellerin uyarı çeşitleri [42].

2.1.2. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Bu tür hidrojellerin akıllı hidrojeller arasında en yaygın kullanılan hidrojel olduğunu söylemek mümkündür. Yapısında hidrofobik gruplar bulunur. Bu hidrojeller, sıcaklık

uyaranlarına karşı pozitif veya negatif sıcaklık tepkileri açısından iki sınıfa ayrılır. Hidrojelin artan sıcaklıkla şişme davranışı, pozitif bir sıcaklık tepkisidir. Hidrojelin artan sıcaklığa karşı büzülme davranışı negatif bir sıcaklık tepkisidir. Özellikle ilaç salım araştırmalarında sıklıkla kullanılırlar [51].

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, dış sıcaklığa bağlı olarak sulu ortamda yapısal değişiklikler geçiren üç boyutlu polimer ağlarıdır. Alt kritik sıcaklık (LCST) vücut sıcaklığına yakın olduğundan, poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) biyomedikal uygulamalarda literatürde en çok kullanılan sıcaklığa duyarlı hidrojeldir. LCST'nin altında, PNIPAM hidrojelleri sulu ortamda şişerler, LCST'nin üzerinde ise çözünmez hale gelir ve büzülürler. Bu davranış, dış sıcaklıkla kontrol edilen ilaç salım sistemlerinin tasarlanmasını mümkün kılar. PNIPAM hidrojelinin şişme/büzülme tepkisi, çapraz bağlayıcı türü, çapraz bağ yoğunluğu, hidrofobik/hidrofilik denge ve başlatıcı türü gibi çeşitli faktörlere bağlıdır [52].

2.1.3. pH'a Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı hidrojeller, fizyolojik hidrojellerin en yaygın olarak araştırılan türlerinden biridir. Bu tür hidrojeller, yapılarında asidik veya bazik gruplar içeren iyonik ağlar sayesinde şişme özelliği gösterirler. Sulu ortamlarda pH ve iyonik kuvvet etkisiyle askıda kalan bu gruplar iyonize olabilir.

Nötr ağ yapılarında iyonik malzemelerin kullanımı pek çok avantaj sunar. Tüm iyonik malzemeler pH ve iyonik kuvvete karşı hassasiyet gösterir. Bu sistemlerde, şişme kapasiteleri noniyonik malzemelere kıyasla daha yüksektir. Şişme gücündeki bu artış, askıda kalan gruplarda sabit yüklerin lokalizasyonu ile uyumludur [53].

2.1.4. Elektriksel Alana Duyarlı Hidrojeller

Elektrik alana duyarlı hidrojeller; jellerin yeni gelişen çalışma alanlarından biridir [4]. Bu tür hidrojeller, gözenekli membran yapısında üretilir ve kenarlarından bir destek yapısına sabitlenir. Üzerlerine uygulanan elektrik akımı ile hidrojellerin büzülmesi veya şişmesi sağlanır. Hidrojel büzülüşünde, membrandaki gözenekler genişler ve bu durum, sıvıların ve çözünmüş moleküllerin zar üzerinden geçişine olanak tanır. Hidrojel şiştiğinde ise gözenekler küçülür ve akış durur [50].

Polielektrolit, bir makromolekül (kovalent olarak bağı anyonik veya katyonik gruplar makromolekül) ve elektron aktarımı sağlayan düşük molekülü karşı yüklü iyonlardır. Polistiren sülfonik asit, jelatin, polietilen imin polielektrolitlere örnektir. Elektrik alanına duyarlı hidrojellerin birçok kullanım alanı vardır. Örneğin kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürdükleri için birçok uygulamada aktüatör veya yapay kas olarak kullanılabilirler ve ayrıca ilaç dağıtım sistemlerinde de kullanılmaktadırlar [54].

Kitosan/poli(allilamin) IPN jeli, poli(PVA)/poli(akrilik asit) IPN jeli, kitosan/poli(akrilonitril) semi-IPN jelleri üzerinde yaygın olarak çalışılan elektrik alana duyarlı jellere [4].

2.1.5. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller

Son yıllarda nanoteknolojinin ilerlemesiyle birlikte, nanomalzemelerin sentezi ve çeşitli alanlardaki uygulamaları hem bilim hem de sanayi çevrelerinde büyük ilgi görmeye başlamıştır. Bu malzemeler arasında en dikkat çekici ve yaygın olarak kullanılanlardan biri manyetik nanopartiküllerdir (MNP). Bu tür nanoyapılar genellikle manyetik bir çekirdek ve bu çekirdeği çevreleyen bir kaplamadan oluşur. Çekirdek kısmı genellikle hematit (α -Fe₂O₃), maghemit (γ -Fe₂O₃), manyetit (Fe₃O₄) veya FeO gibi demir oksitlerinden meydana gelir [55].

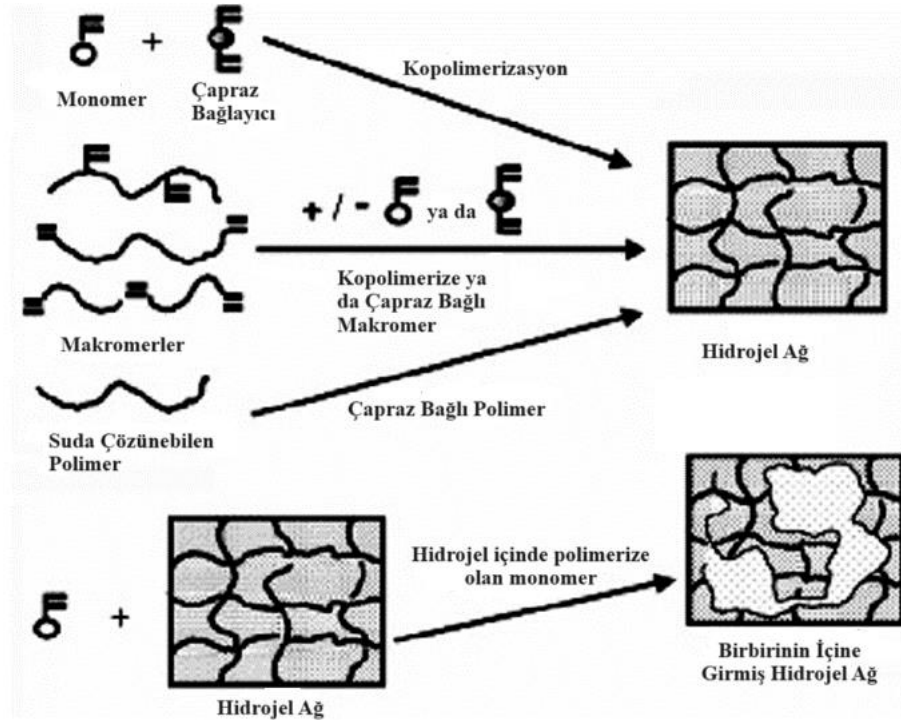
Manyetik alana duyarlı jellere ferrojel adı verilir. Ferrojel hazırlanırken, diğer jellerde olduğu gibi özel bir monomer seçimi gerekmez. Bu jellerde önemli olan, yapının çapraz bağlarla güçlendirilmiş olmasıdır. Ferrojel yapımında yaygın olarak kullanılan polimer ise polivinil alkoldür [4].

Manyetik alana duyarlı ferrojeller kolloidal haldeki manyetik parçacıkların çapraz bağı N-izopropilakrilamid (NIPA) ve polivinil alkol hidrojellerinin içine yerleştirilmesiyle oluşturulurlar. Dışarıdan uygulanan bir manyetik alan uyarıcısına karşı şişme veya büzülme davranışları sergilerler. Hidrojel, manyetik alan etkisi altına girdiğinde ısı üretir ve bu süreçte sıcaklığı artar. Manyetik alan kaldırıldığında ise hidrojel soğuyarak ilk formuna ve başlangıçtaki yapısına geri döner. Bu özellik, hidrojin dış uyarıcılara tepki vererek yapısal değişiklikler gösterebilmesine olanak tanır [50].

2.2. Hidrojellerin Sentezi

Hidrojeller, çeşitli yöntemlerle sentezlenmektedir. Bunlardan biri, yüksek enerjili ışınlar veya kimyasal başlatıcılı serbest radikal ile başlatılan radikalik zincir polimerizasyonu yöntemidir [42]. Radyasyon reaksiyonlarında polimeri uyararak çapraz bağlı bir yapı oluşturmak amacıyla gama ışınları, x-ışınları, elektron demetleri veya ultraviyole ışık kullanılır [50].

Kimyasal yöntemle hidrojel hazırlanması dört temel aşamadan oluşur; başlama, zincir büyümesi, çapraz bağlanma ve birleşme veya bölünme ile sonlanma basamakları. Şekil 2.3’de serbest radikal polimerizasyonu ile meydana gelen çapraz bağlı hidrojellerin oluşumu şematik olarak görülmektedir [42].



Şekil 2.3: Hidrojellerin hazırlanması.

2.2.1. Serbest Radikal Polimerleşmesi

Zincir polimerleşmesi, radikaller aracılığıyla gerçekleşen bir süreçtir ve serbest radikal polimerleşmesi üç ana aşamadan oluşur. İlk olarak, monomer molekülleri farklı yöntemlerle radikal hale getirilir. Radikal oluşumu ısı, fotokimyasal reaksiyonlar,

radasyon veya çeşitli başlatıcılar kullanılarak sağlanabilir. Bu işlemde en yaygın yöntem, ortama harici bir başlatıcı eklenmesidir. Başlatıcı, radikaller oluşturarak vinil grubundaki çift bağa saldırır ve böylece polimerleşme sürecini başlatır. Başlatıcı olarak peroksitler, diazo bileşikleri ve redoks çiftleri yaygın şekilde kullanılır. Peroksit başlatıcılardan en çok tercih edilenlerden biri benzil peroksittir. Bu bileşik, ısıyla kolayca ayrışarak serbest radikaller üretir ve polimerleşme reaksiyonunu başlatır.

Bu şekilde başlatılan serbest radikal polimerleşmesi, ilerleme aşamasında radikallerin monomerlerle ardışık olarak reaksiyona girip zincir şeklinde büyümesini sağlar. Her yeni eklenen monomer, radikal merkezini zincirin ucunda koruyarak büyümeye devam eder. Polimerleşmenin son aşaması ise sonlanma aşamasıdır; burada iki radikalin birleşmesi ya da bir radikalin başka bir molekülle reaksiyona girerek zinciri sonlandırmasıyla süreç tamamlanır. Sonuç olarak, bu yöntemle elde edilen polimerler, başlangıçtaki monomerlerin düzenli bir yapıda bağlandığı uzun zincirli moleküller oluşturur.

2.2.1.1. Radyasyonla Polimerizasyonun Avantajları

Radyasyonla polimerizasyon, yüksek enerjili ışınlar (gama ışınları, X-ışınları veya UV ışığı gibi) kullanılarak başlatılan bir serbest radikal polimerizasyonu türüdür. Bu yöntemin avantajları şunlardır:

- **Polimerleşmesi zor monomerler:** Diğer yöntemlerle polimerize edilmesi güç olan monomerlerin, radyasyon kullanılarak polimerleşmesi sağlanabilir.
- **Katı hâlde etkin polimerizasyon:** Katı fazda polimerleşme bu yöntemle kolay ve etkili bir şekilde gerçekleşir.
- **Yüksek saflık:** Başlatıcı veya katalizör kullanılmadığı için elde edilen polimer saftır. Bu durum, saflaştırma maliyetini azaltarak özellikle ilaç sektöründe büyük bir avantaj sağlar.
- **Geniş sıcaklık aralığı:** Radyasyonla polimerizasyon, farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilebilirken, diğer başlatıcılar daha yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyar.
- **Kesin kontrol imkânı:** Polimerizasyon süreci, absorplanan radyasyon dozuna göre kontrol edilir ve bu sayede reaksiyon daha dengeli yürütülür. Diğer

yöntemlerde, başlatıcı miktarına bağlı olarak polimerleşme hızı azalabilir ve egzotermik reaksiyonlarda sıcaklık artışı kontrolsüzlük yaratabilir.

2.2.1.2. Radyasyonla Polimerizasyonun Dezavantajları

Radyasyonla polimerizasyonun bazı dezavantajları da vardır:

- **Ekipman gereksinimleri:** Reaksiyon bölgesinde sabit bir doz hızına ihtiyaç duyulduğundan, gerekli ekipmanların kurulumu ve ilk yatırım maliyetleri yüksektir.
- **Zincir kırılması ve çapraz bağlanma riski:** İyonlaştırıcı radyasyon, polimer zincirlerinde kesilmeye veya çapraz bağlanmaya neden olabilir. Her ne kadar bu durum bazı uygulamalarda avantaj sağlasa da, kontrol edilmediğinde polimerin yapısını olumsuz etkileyebilir [50].

2.3. Ultraviyole ve Görünür Bölge (UV-Vis) Moleküler Absorpsiyon Spektroskopisi

Ultraviyole ve görünür bölge (UV-vis) moleküler absorpsiyon spektroskopisi, ışığın bir maddeden geçtikten veya yüzeyinden yansıdıktan sonra şiddetindeki azalmayı ölçen bir tekniktir. Bu yöntem, çoğunlukla çözeltilerdeki moleküllerin yanı sıra inorganik iyonların ve komplekslerin analizinde de kullanılır. Moleküller, UV veya görünür bölge dalga boylarını farklı oranlarda absorbe eder ve her bir molekül, kendine özgü dalga boylarını tercih eder. Işığın absorpsiyon özelliklerini incelemek için kullanılan cihazlar ise UV-vis absorpsiyon spektrofotometresi olarak adlandırılır. Absorpsiyon miktarı, Beer-Lambert yasasına göre numunenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Işığın ortamda soğurulan miktarı, soğurucu maddenin miktarıyla iki deneysel ilişki üzerinden tanımlanır:

1. **Lambert Kanunu:** Işığın şiddeti, maddenin içinden geçtiği mesafeyle (kat edilen yol) üstel olarak azalır. Yani, ışığın soğurulması, ışının soğurucu ortamda aldığı yol uzunluğuna bağlıdır.
2. **Beer Kanunu:** Soğurulan ışık miktarı, çözeltideki soğurucu maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Konsantrasyon arttıkça daha fazla ışık soğurulur.

Bu iki yasa birleştirilerek **Beer-Lambert Yasası** elde edilir. Bu yasa, ışığın şiddetindeki azalmayı, maddenin konsantrasyonu ve kat edilen yol uzunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade eder:

$$A = \epsilon c l \quad (2.1)$$

- **A:** Absorbans (soğurma)
- **ϵ :** Molar soğurma katsayısı ($L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
- **c:** Çözeltinin molar konsantrasyonu (mol L^{-1})
- **l:** Işık yolunun uzunluğu (cm)

Beer-Lambert Yasası, UV-vis spektroskopisinde analitlerin konsantrasyonunu belirlemek için yaygın olarak kullanılır [56].

2.4. Elektroaktif Malzemeler

Bilim ve teknolojiye gelişmeler, moleküler seviyede “akıllı” olarak adlandırılan malzemelerin hızla ilerlemesini sağlamıştır. Bu malzemelere “akıllı” denilmesinin nedeni, çevresel değişimleri algılayarak bu değişimlere hızlı bir şekilde tepki verebilmeleridir. Radyasyon, pH, elektrik alanı, manyetik alan, basınç, sıcaklık, ışık veya mekanik stres gibi çeşitli dış uyarılar bu malzemelere etki edebilir. Piezoelektrik malzemeler, şekil hafızalı alaşımlar ve aktif polimerler (ferroelektrik polimerler, dielektrik elastomerler, hidrojel, şekil hafızalı polimerler, karbon nanotüpler ve sıvı kristal elastomerler) bu gruba dahil edilir. Elektrik alanına karşılık tepki veren malzemeler ise elektroaktif malzemeler olarak tanımlanır [57].

2.5. Elektroaktif Polimerler ve Tarihçesi

Elektroaktif polimerlerin (EAP) tarihi, 1862 yılına kadar uzanmaktadır. İlk olarak, Londra Hastanesi Koleji'nde Kimya profesörü olan Lethby tarafından sülfürik asit (H_2SO_4) ortamında anilin platin elektrot üzerinde elektrokimyasal oksidasyonu ile tamamen çözünmez ve erimez anilin siyahı/polianilin ince tabaka şeklinde sentezlenmiştir [58].

1960'larda, aromatik birim içeren polimerlerin gelişimi ve yarı iletken malzeme özelliklerine sebep olan π -konjugasyonu anlaşılmağa başlanmıştır. Bu dönemde, Berets ve Smith, poliasetilen (PAC) tozlarının çeşitli Lewis asit ve bazları ile buhar fazında muamele edilmesi üzerine çalışmalar yapmışlardır. 1970'lerin başlarında, Shirakawa ve çalışma grubu, PAC filmlerinin cis-trans oranı gibi yapısal özelliklerini araştırmış ve bu filmlerin önemli elektronik özellikler taşıdığını değerlendirmişlerdir.

1977 yılında, Heeger, Shirakawa ve MacDiarmid PAC filmlerinin gaz fazı dopingi ve dopingin elektronik özellikleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, filmler kontrollü miktarlarda Br_2 , Cl_2 , I_2 ve AsF_5 ile muamele edildikten sonra, iletkenliğin 10^7 kattan daha fazla arttığı ve elektronik iletkenliğin organik polimerlerde görülmemiş bir değer olan 500 S/cm'ye ulaşılabilirdiği gösterilmiştir. Bu dönüm noktası niteliğindeki çalışma, 2000 yılında Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür.

1979 yılında, havanın neminden etkilenmeyen ve iletkenliği 100 S/cm olan polimer filmler hazırlanmıştır. Günümüzde ise, PPy filmleri oda koşullarında 1000 S/cm iletkenliğe sahip olarak hazırlanabilmektedir [58]-[60].

2.6. Elektroaktif Polimerlerin Yapısı

Elektroaktif polimerlerin elektriksel ve optik özellikleri, temel olarak tekrarlanan konjuge çift bağlara dayanır. EAP'ler, yarı iletken veya yalıtkan özellik gösteren yüksüz (doplanmamış) halde, ana zincir üzerinden elektronların uzaklaştırıldığı yükseltgenmiş (p-doplanmış) halde veya nötr olan ana zincire elektron eklenmesiyle indirgenmiş (n-doplanmış) halde bulunabilirler. Doplama işlemi genellikle yükseltgenme reaksiyonları ile gerçekleştirilir ve EAP'lerin iletkenliğini önemli ölçüde artırır [60].

2.7. Polipirol (PPy)

Pirol (Py), 131 °C kaynama noktasına sahip bir sıvıdır ve kendine özgü, hoş olmayan bir kokuya sahiptir. Havayla temas ettiğinde kararır; suda az, organik çözücülerde ise yüksek oranda çözünür. İlk defa, kemiklerin havasız bir ortamda ısıtılması sonucu oluşan kırmızımsı katrandan izole edilmiştir. Ayrıca taş kömürü katranında ve kemik, boynuz gibi hayvansal artıkların damıtılmasıyla elde edilen katranlarda da bulunur [61].

Polipirol, yüksek iletkenliği, çevresel dayanıklılığı ve kolay sentezlenebilme özellikleri sayesinde ticari uygulamalarda en çok kullanılan iletken polimerdir. İlk defa 1916 yılında kimyasal polimerizasyon yoluyla sentezlenmiş ve "pirol siyahı" adı verilmiştir.

PPy, elektronik cihazlar, şarj edilebilir piller ve süperkapasitörler için elektrotlar, kapasitörler için katı elektrolitler, elektromanyetik koruyucu malzemeler, sensörler, korozyon koruyucu malzemeler, aktüatörler, elektrokromik cihazlar ve membranlar gibi çeşitli potansiyel uygulamalar için temel bir malzeme olarak değerlendirilmektedir. PPy'nin heteroaromatik yapısı kimyasal kararlılık sağlarken, genişletilmiş π -konjuge omurgası elektriksel iletkenlik sağlar [62].

2.7.1. Polipirolün Kimyasal Sentezi

PPy, kimyasal veya elektrokimyasal yöntemlerle sentezlenebilir. Kimyasal sentezde, pirol monomerinin yükseltgenmesi için demir (III) klorür (FeCl_3) gibi bir yükseltgen madde kullanılır. Fe^{+3} gibi bir yükseltgen kullanılırsa toz halinde polipirol oluşur. Bu toz polipirol, erimez ve çözünmez özellikte olduğu için işlenmesi zordur; ancak presleme gibi yöntemlerle belirli şekiller verilebilir. Polipirol filmler ise pirolün elektrokimyasal polimerizasyonu yoluyla üretilir. Farklı boyutlarda veya sürekli polipirol filmler elde etmek için levha ya da tambur şeklindeki elektrotlar kullanılır. Polipirol filmler, diğer iletken polimerlere göre daha iyi mekanik özelliklere sahip olup, atmosferik koşullarda daha kararlıdır.

Kimyasal polimerizasyon, nano yapıda polipirol sentezi için oldukça uygun bir yöntemdir ve bu yolla elde edilen PPy nano-kompozitleri afinite kromatografisi gibi araştırmalarda kullanılır. Ancak, bu yöntem PPy'nin yüzeyler üzerine sağlam bir şekilde tutunmasını sağlayamadığı için yüzey uygulamaları açısından sınırlıdır. Polipirol yaygın çözücülerde çözünmez, bu nedenle çözünürlüğünü artırmak için özel reaktiflerle katkılanması gerekir. Çözelti içinde kolloidal formda olan polipirol, çöktürülerek elde edilebilir. Elektrokimyasal polimerizasyonla üretilen PPy filmleri yüzeye daha güçlü yapıştığından, kimyasal polimerizasyonun yüzeye zayıf tutunma gibi dezavantajları bu yöntemle aşılabılır [63].

Kimyasal yöntemle elde edilen PPy'nin elektriksel iletkenliği, elektrokimyasal yöntemle hazırlanan PPy filmlerinin iletkenliğinden biraz daha düşüktür. Bu yöntemle

sentezlenen PPy'nin kararlılığı, iletkenliği ve morfolojisi ise reaksiyon koşullarına bağlıdır. Bunlar; PPy sentezinde kullanılan yükseltgen madde, çözücü, sıcaklık, süre ve monomer/yükseltgen oranı gibi faktörlerdir [61], [64].

2.7.2. Polipirolün İletkenliğine Etki Eden Faktörler

PPy'nin iletkenliğini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan bazıları şunlardır:

- **Sıcaklık:** Düşük sıcaklıklarda PPy sentezi, daha yüksek iletkenlik sağlar.
- **Nem:** PPy'nin yüksek nem içeriği, iletkenliğe katkı sağlayabilir.
- **pH:** Düşük pH değerlerinde PPy sentezi, daha yüksek PPy içeriği ve dolayısıyla daha yüksek iletkenlik ile sonuçlanabilir.
- **Pirol (monomer) Derişimi:** Pirol konsantrasyonunun artması, belirli bir noktaya kadar iletkenliği artırır. Ancak, çok yüksek pirol konsantrasyonlarında iletkenlik azalabilir.
- **Yükseltgen Derişimi:** Yükseltgen derişiminin artması, belirli bir noktaya kadar iletkenliği artırır. Ancak, çok yüksek yükseltgen derişimlerinde iletkenlik azalabilir.
- **Polimerizasyon Süresi:** Polimerizasyon süresi, iletkenlik üzerinde belirli bir noktaya kadar olumlu etkiye sahip olabilir. Ancak, çok uzun süreli polimerizasyon, iletkenliği azaltabilir.
- **Çözücü:** Su ve alkol gibi çözücüler, PPy'nin iletkenliğini artırabilir [61].

2.8. İletken Polimerlerin Kullanım Alanları

İletken polimerler, çeşitli endüstriyel ve teknolojik uygulamalarda kullanılır. Bazı önemli kullanım alanları şunlardır:

- **Korozyon Önleyici Kaplamalar:** PPy ve diğer iletken polimerler, metallerin korozyonunu önlemek için kullanılabilir.
- **Sensörler:** İletken polimerler, gazlar, biyomoleküller ve diğer kimyasal türlerin tespiti için sensörlerde kullanılabilir.

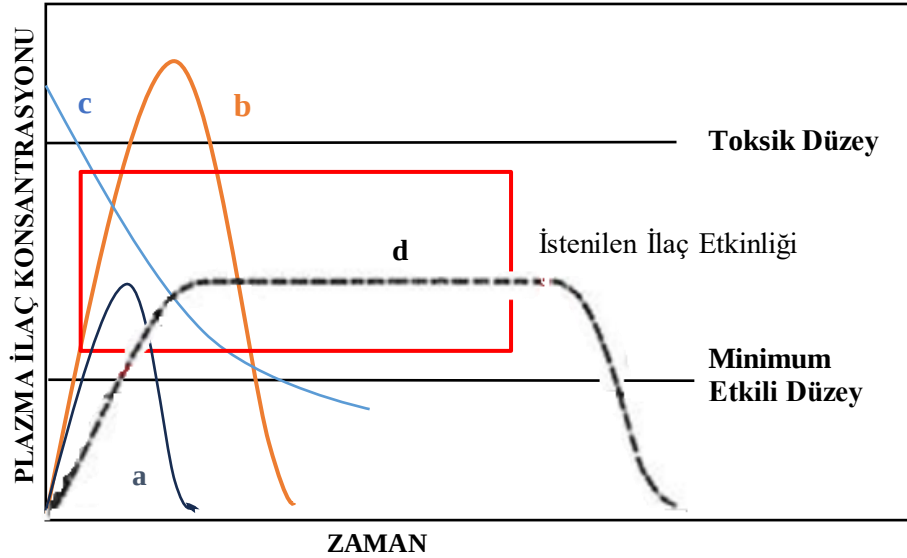
- **Aktüatörler:** İletken polimerler, elektriksel uyarılara yanıt olarak hareket edebilen yapay kaslar gibi aktüatörlerde kullanılabilir.
- **Piller:** İletken polimerler, lityum iyon piller gibi yüksek enerji yoğunluklu pillerde elektrot malzemesi olarak kullanılabilir.
- **Elektrokromik Cihazlar:** İletken polimerler, renk değiştiren akıllı pencereler ve ekranlar gibi elektrokromik cihazlarda kullanılabilir.
- **Organik Elektronik:** İletken polimerler, organik transistörler, organik ışık yayan diyotlar (OLED) ve organik güneş pilleri gibi organik elektronik cihazlarda kullanılabilir.
- **Biyomedikal Uygulamalar:** İletken polimerler, ilaç salımı, doku mühendisliği ve biyosensörler gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir.
- **Elektromanyetik Kalkanlama:** İletken polimerler, elektromanyetik girişimin (EMI) engellenmesi için kullanılabilir.
- **Kontrollü Salım Uygulamalar:** PPy nörolojide, glutamit ve ferrosiyonid gibi çeşitli anyonların kontrollü salımında kullanılmaktadır [64], [65].

2.9. Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salımı kavramı, hayatımıza resmi olarak Smith Kline&French tarafından 1952 yılında deksamfetaminin ilk uzun salımlı formülasyonunun piyasaya sürülmesiyle girmiştir [5]. Dissolüsyon, difüzyon, ozmoz ve iyon değiştirme gibi farklı ilaç salım mekanizmaları olduğu da 1970'lerin sonunda ortaya çıkmıştır [66]. Kontrollü ilaç sistemleri, ilacın vücutta yan etkilerini en aza indirerek belirli bir hız-zaman diliminde etkisini göstermesini sağlayan, kişiselleştirilmiş ve doğru dozda ilaç sunan platformlardır. Bu sistemlerin ana görevi, ilacın etken maddesini doğrudan tedavi edilecek bölgeye iletmek ve o patolojik alana doğru dozda ilacı doğru zamanda ulaştırmaktır. Kapsül, enjeksiyon, krem gibi geleneksel ilaç salım yöntemlerinin dezavantajları (tekrarlı doz gereksinimi, maliyet, toksisiteye neden olma, düşük biyoyararlanım, hedef bölgeden zayıf emilim) göz önüne alındığında, kontrollü ilaç salımına olan ilginin artma nedenini anlamak mümkündür [5].

Kontrollü salım sistemlerinde, belirli bir doz alındıktan sonra etkin maddenin plazmadaki düzeyi hedeflenen süre boyunca sabit kalır, bu da hastanın ilacı sık sık

almasını gerektirmez. Böylece, tedavi düşük dozda ve sabit bir aktif madde seviyesiyle sürdürülebilir. Salım sisteminin temel amacı, hedef bölgeye tedavi edici bir şekilde salım yaparak belirli bir süre boyunca bu bölgede gerekli ilaç derişimini sağlamaktır [67].



Şekil 2.4: Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi.

- a) Ağızdan kullanım (normal doz)
- b) Ağızdan kullanım (aşırı doz)
- c) Enjeksiyon
- d) Kontrollü ilaç salımı (ideal doz) [68]

Son on yılda yapılan çalışmalarda, ilaçların polimer taşıyıcılar kullanılarak çok uzun süreler boyunca (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli salınabileceği gösterilmiştir. Bu sistemlerde serbestleşme hızı polimerik taşıyıcı tarafından kontrol edildiğinden, ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azalmıştır [50].

Hidrojeller, çevresel faktörlere bağlı olarak jel yapısını kontrol ederek etken madde salımını düzenler. Bu nedenle, etken madde salımı şişme kontrollüdür ve hedef bölgeye özgü olarak yapılabilir. Özellikle pH duyarlı hidrojeller, oral yolla uygulanan kontrollü salım formülasyonlarında en yaygın kullanılan polimerlerdir. Ayrıca, ilaç taşıyıcı sistemlerin sentezinde uygun monomerlerin, koşulların ve çapraz bağlanma oranlarının sağlanmasıyla istenilen yer ve zamanda salım kontrolü mümkün hale gelir [4].

2.9.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları

- **Azalan Yan Etkiler:** İlaçların kontrollü salımı, kandaki ilaç seviyesinin daha stabil olmasını sağlar ve böylece toksik (yan etkiler) etkiler minimize edilir veya tamamen önlenir [4]. Anti kanser ilaçlarda bu etki çok daha belirgindir [67].
- **Uzun Süreli Etki:** Kontrollü salım sistemleri, ilaçların yavaş ve sürekli salımını sağlayarak etki süresini uzaltır. Bu sayede, dozlama sıklığı azalır ve hasta konforu artar.
- **İlaç İsrafının Önlenmesi:** Kontrollü salım, ilaçların gereğinden fazla salımını önler ve böylece ilaç israfını azaltır. Hastaneler için ekonomik avantaj sağlar. Ayrıca, çevre ve sağlık açısından olumlu sonuçlar doğurur.
- **Artan Hasta Uyumu:** Daha az sıklıkla ilaç almak, hastanın tedaviye daha kolay uyum sağlamasını kolaylaştırır, bu da hasta memnuniyetini artırır.
- **Hedeflenmiş Salım:** Etkin madde, tedavi edilmek istenen bölge, organ, doku veya hücreye yönlendirilebilir. Bu şekilde, kullanılan aktif maddenin sistemik yan etkileri ve gerekli doz miktarı azaltılabilir.
- **İlacın Parçalanmasının Önlenmesi:** Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçların vücutta hızla parçalanması önlenir.

2.9.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları

- **Yüksek Maliyet:** Kontrollü salım sistemleri, geleneksel ilaç formlarına göre daha karmaşık bir tasarıma ve üretim sürecine sahip oldukları için genellikle daha pahalıdır [4].
- **Doz Ayarlama Zorluğu:** Kontrollü salım sistemlerinde, ilacın salım hızı önceden belirlendiği için doz ayarlaması yapmak zor olabilir. Bu sistemler kırılmaya veya toz haline getirilmeye uygun olmadığı gibi suda da çözünmezler. Dolayısıyla bu ilaçlar kişiye özgü daha küçük dozlara bölünemezler [5].

- **Yanlış Kullanım Riski:** Kontrollü salım sistemleri, yanlış kullanıldığında (örneğin, ezilerek veya çiğnenerek alındığında) ilaçların hızlı salımına ve potansiyel olarak toksik etkilere neden olabilir [42].
- Polimerin istenilen bölgeye konumlandırılması cerrahi bir müdahale gerektirebilir ve yerleştirilen sistem, uygulama sonrasında ağrıya sebep olabilir [50].

2.9.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

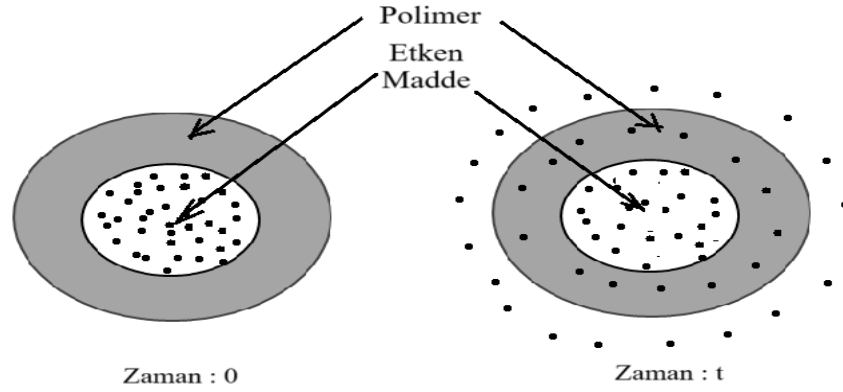
Kontrollü ilaç salım sistemleri, farklı özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir:

- **Salım Mekanizmasına Göre:**
 - Difüzyon kontrollü sistemler (membran veya matriks sistemleri)
 - Kimyasal olarak kontrollü sistemler (vücutta aşınan veya zincire takılı sistemler)
 - Çözücünün harekete geçirdiği sistemler (şişme veya ozmotik kontrollü sistemler)
 - Diğer sistemler (manyetik, mekanik, ortama duyarlı, elektrik veya nükleer enerji kullanan sistemler)
- **Uygulama Yerine Göre:**
 - Oküler, nazal, oral, bukkal, transdermal, implant, vajinal, servikal, intrauterin, rektal sistemler [69]

2.9.3.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemlerde, ilacın salımı, bir zar veya matriks boyunca difüzyon yoluyla gerçekleşir. Bu sistemlerde, ilaç bir polimerik zar veya matriks içinde dağılmış halde bulunur. İlaç molekülleri, zar veya matriks boyunca konsantrasyon gradyanına bağlı olarak difüzyona uğrar ve salınır.

- **Membran Sistemleri (Rezervuar Sistemler):** İlaç, polimerik bir zarla çevrili bir rezervuar içinde bulunur. İlaç molekülleri, zar boyunca difüzyona uğrayarak salınır. Zarın kalınlığı ve geçirgenliği, ilaç salım hızını kontrol eder.



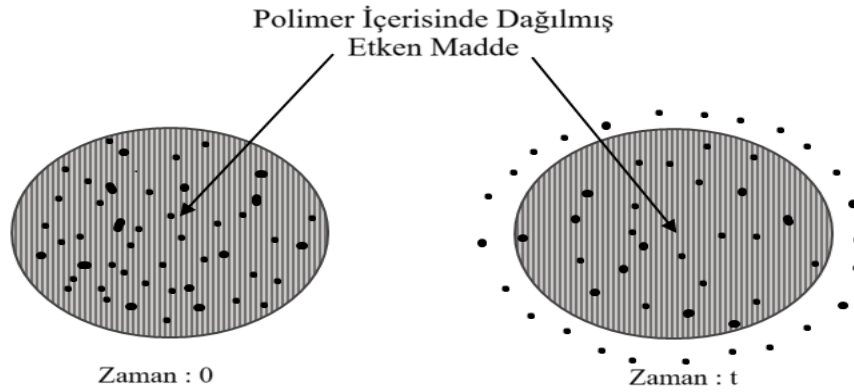
Şekil 2.5: Difüzyon Kontrollü Membran Sistemlerin Şematik Görünümü [42], [69].

Membranlar yapılarına göre, genellikle iki gruba ayrılırlar:

1. Gözeneksiz (Homojen) Membranlar
2. Gözenekli (Heterojen) Membranlar

Moleküllerin homojen membranlardan geçişi, “dağılım” ya da “çözünme-difüzyon” süreçleriyle sağlanır. Ancak gözenekli membranlarda durum farklıdır; ilaç, polimer matriks ile doğrudan etkileşime girmeden gözeneklerden geçerek membranı aşar.

- **Matriks Sistemler (Monolit Sistemler):** İlaç, polimerik bir matriks içinde homojen olarak dağılmıştır. İlaç molekülleri, matriks boyunca difüzyona uğrayarak salınır. Matriks erozyonu da ilaç salımına katkıda bulunabilir [67], [69].



Şekil 2.6: Difüzyon Kontrollü Matriks Sistemlerin Şematik Görünümü [42].

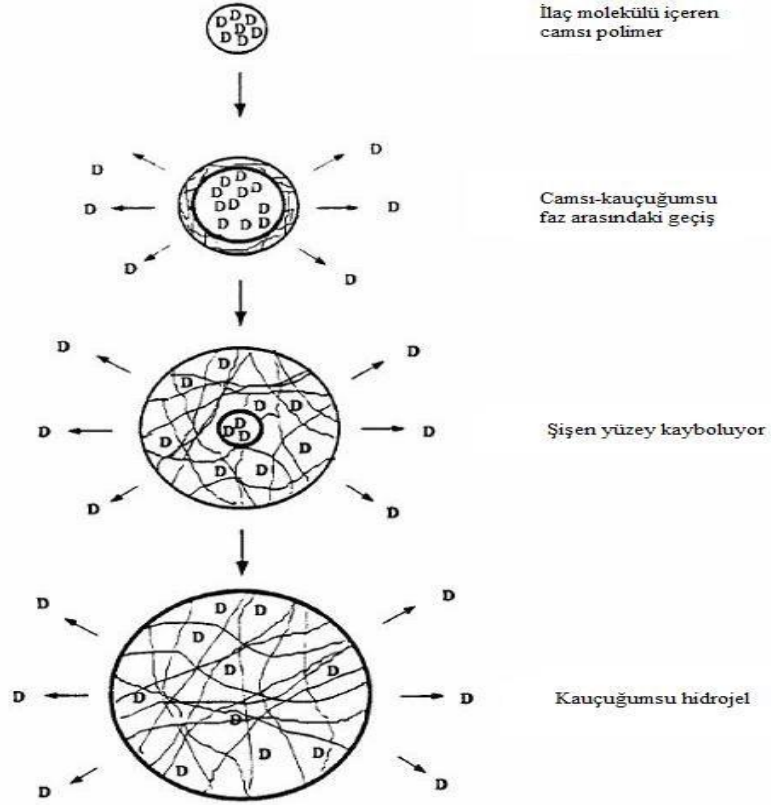
2.9.3.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

- **Vücutta Aşınan Sistemler:** Bu sistemlerde ilaç, polimer içinde dağıtılır ve polimer, salım süresince zamanla aşınarak azalır. Aşınma, yüzeyden veya yığın halinde olabilir. Polimer matriks aşındıkça, ilaç molekülleri serbest bırakılır. Aşınan polimerin vücut tarafından absorbe edilmesi, cerrahi işlem gereksinimini ortadan kaldırarak bu sistemlere avantaj sağlar. Ancak, parçalanma ürünlerinin toksik, immünojenik veya kanserojen olma riski dikkate alınmalıdır.
- **Zincire Takılı Sistemler:** Bu sistemlerde ilaç, polimer zincire kimyasal bağla tutunur ve bağın hidrolitik veya enzimatik kopmasıyla salınır. Kısa süreli uygulamalarda, zehirlenme riskini azaltmak, tedavi etkinliğini artırmak ve hedefe yönelik taşıma sağlamak için kullanılır. Çözünen polimerler hedef hücrelere taşıyıcı olarak kullanılırken, çözünmeyenler uzun süreli kontrollü salım amaçlı implantlarda kullanılır. Polimerler, vücutta immünojenik olmamalı ve alerjiye yol açmamalıdır. İlaç, salım hızını ayarlamak için doğrudan ya da bir ara grup üzerinden polimere bağlanabilir [5], [69].

2.9.3.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

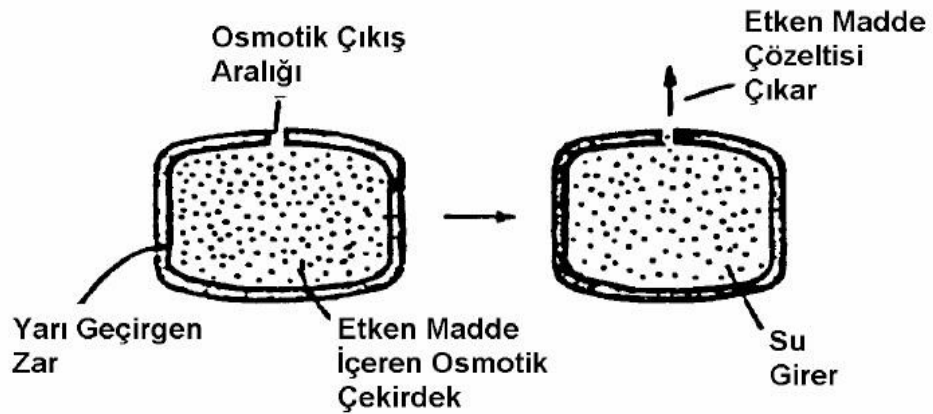
Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerde, ilacın salımı, çözücünün (genellikle su) polimerik matriks içine girmesi veya matriksteki çözücünün dışarı çıkması ile kontrol edilir.

- **Şişme Kontrollü Sistemler:** Şişme kontrollü sistemlerde etken madde salımı, polimerin çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçmesiyle gerçekleşir. Bu geçişle polimer, gevşeyerek etken maddenin serbest kalmasına imkan tanır. Başlangıçta çözücsüz camsı bir polimer matrisi oluşur, ancak çözücüyle temas ettiğinde polimer şişerek kauçuğumsu hale gelir ve etken madde serbest kalır. Salım hızını, şişmenin neden olduğu jelimsi bölgede meydana gelen polimer gevşemesi ve çözücünün polimer içindeki yoğunluğu kontrol eder.



Şekil 2.7: Şişme Kontrollü Salım Sistemlerinden İlaç Salımı, D: İlaç Molekülü.

- **Ozmotik Kontrollü Sistemler:** Ozmotik kontrollü ilaç salım sistemlerinde, dış ortamdan düşük yoğunlukta sıvı, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla ilacın yoğun olduğu bölgeye doğru hareket eder. Ozmotik basınç, membranın iki tarafı arasındaki derişim farkını dengeleme eğilimindedir. Bu sıvının içeriye doğru hareketi, çözülmüş ilacın küçük bir delikten dışarı salınmasını sağlar.



Şekil 2.8: Ozmotik Kontrollü Salım Sistemlerinden İlaç Salımı [5], [67], [69].

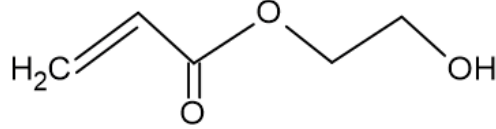
2.9.3.4. Diğer Sistemler

- **Manyetik Kontrollü Sistemler:** Manyetik etken madde taşıyıcılarına dıştan uygulanan bir manyetik alan ile istenilen zamanda hedef bölgeye yüksek konsantrasyonlarda salım yapılabilir. Bu yöntem, çevre dokulara zarar vermeden hassas bir salım sağlar.
- **Mekanik Kontrollü Sistemler (Ultrasonik Sistemler):** Gen tedavilerinde, antikanser ilaçların taşınmasında ve transdermal uygulamalarda kullanılır. Ultrasonik enerji ile doku permeabilitesi artırılarak etken maddenin istenen dokuya geçişi sağlanır veya maddenin kimyasal özellikleri değiştirilir.
- **Ortama Duyarlı Sistemler (pH ve Sıcaklık):** Bu sistemler çevresel değişkenlere, özellikle pH ve sıcaklık dalgalanmalarına duyarlı olarak çalışarak, belirli koşullarda ilacın salımını sağlar.
- **Elektrik ve Nükleer Enerji Kullanan Sistemler:** Özellikle kanser tedavisinde kullanılan bu yeni sistemlerde, elektrik enerjisi ile çalışan cihazlar etken madde salımı yapar. Bu amaçla geliştirilen mikroeletro-mekanik sistemler (MEMS), polimerik taşıyıcılara göre daha hassas dozlama ve zamanlama sağlar [4].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 2-Hidroksietil Akrilat (HEA)



Şekil 3.1: HEA Molekül Yapısı.

Molekül Ağırlığı: 116,12 g/mol

Molekül

Formülü:

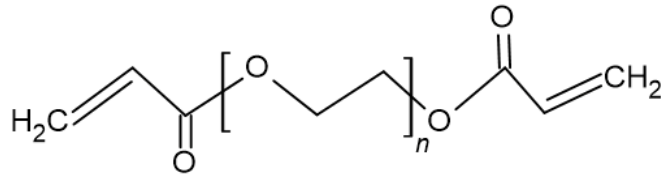
C₅H₈O₃,

C=CC(=O)OCCO

CAS No: 818-61-1

Yoğunluk: 1,011g/mL

- Poli (etilen glikol) diakrilat (PEGDA)



Şekil 3.2: PEGDA Molekül Yapısı.

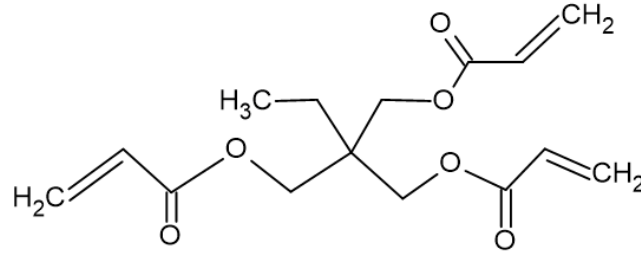
Molekül Ağırlığı: 575 g/mol

Molekül Formülü: C₃H₃O₂(C₂H₄O)_nOC₃H₃

CAS No: 26570-48-9

Yoğunluk: 1,12 g/mL

- **Trimetilolpropan triakrilat (TMPTA)**



Şekil 3.3: TMPTA Molekül Yapısı.

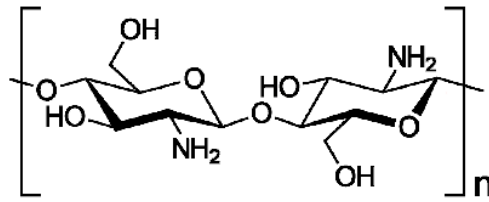
Molekül Ağırlığı: 296,319 g/mol

Molekül Formülü: $C_{15}H_{20}O_6$,
($H_2C=CHCO_2CH_2$)₃CC₂H₅

CAS No: 15625-89-5

Yoğunluk: 1,06 g/mL

- **Kitosan**



Şekil 3.4: Kitosan Molekül Yapısı.

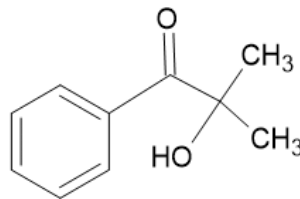
Molekül Ağırlığı: n(161,16) g/mol

Molekül Formülü: (C₆H₁₁NO₄)_n

CAS No: 9012-76-4

Yoğunluk: (1,3 – 1,4) g/mL

- **2-Hidroksi-2-metilpropiofenon (Daracure)**



Şekil 3.5: Daracure Molekül Yapısı.

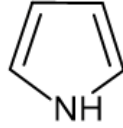
Molekül Ağırlığı: 164,20 g/mol

Molekül Formülü: C₆H₅COC(CH₃)₂OH

CAS No: 7473-98-5

Yoğunluk: 1,077 g/mL

- **Pirol**



Şekil 3.6: Pirol Molekül Yapısı.

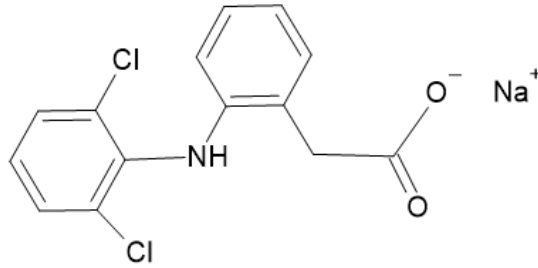
Molekül Ağırlığı: 67,09 g/mol

Molekül Formülü: C₄H₅N

CAS No: 109-97-7

Yoğunluk: 0,967 g/mL

- **Diklofenak Sodyum**



Şekil 3.7: Diklofenak Sodyum Molekül Yapısı.

Molekül Ağırlığı: 318,1 g/mol

Molekül Formülü: C₁₄H₁₀Cl₂NO₂.Na

CAS No: 15307-79-6

Erime Noktası: 288 – 290 °C

3.2. Kullanılan Cihaz ve Aletler

- **Ultra saf su cihazı:**

Tüm deneylerde kullanılan saf su 18,2 MΩ rezistivitede olup Purelab ultra saf su cihazından temin edilmiştir.

- **Terazi:**

Kullanılan kimyasal maddelerin ve hidrojenlerin tartılmasında Ohaus (Pioneer TM, hassasiyet = 0,0001 gr) marka analitik terazi kullanılmıştır.

- **UV Lamba:**

Tez çalışmasında kullanılmak üzere PPy taşıyıcı hidrojel ve elektroaktif hidrojenlerin hazırlanmasında Osram marka UV lambası (300 W $\lambda_{\max}=365 \text{ nm}$) kullanılmıştır.

- **Mikropipet:**

Yapılan çalışmalarda çözeltilerin hazırlanması ve hassas bir şekilde aktarılması amacıyla 10-100 μL ve 100-1000 μL hacimlerde ayarlanabilir Eppendorf marka mikropipetler kullanılmıştır.

- **pH-metre:**

Deneylerde kullanılan tampon çözeltilerin hazırlanması ve pH'a bağlı çalışmaların yapılması işlemlerinde Mettler Toledo marka pH metre kullanılmıştır.

- **Magnetik Karıştırıcı:**

Bu tez çalışmasında kullanılan çözeltilerin hazırlanması esnasında Wiggins (WH200) marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.

- **Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopisi:**

Perkin Elmer marka Spektrum 100 FT-IR ($500-4000 \text{ cm}^{-1}$) model spektrometre cihazı kullanılarak tez çalışması için hazırlanmış olan PPy taşıyıcı hidrojel ve elektroaktif hidrojenlerin fonksiyonel grup analizleri yapılmıştır.

- **Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):**

Hazırlanmış olan PPy taşıyıcı hidrojel ve elektroaktif hidrojenlerin morfolojik özelliklerini incelemek amacıyla Gebze Teknik Üniversitesi bünyesinde bulunan SEM-EDS (Philips XL 30 S-FEG, the Netherlands) taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır.

- **Termal Gravimetrik Analiz (TGA):**

Hazırlanan PPy taşıyıcı hidrojel ve elektroaktif hidrojenin termal özellikleri Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde mevcut olan TGA/SDTA851e model TGA cihazı (Mettler Toledo, Switzerland) kullanılarak incelenmiştir.

- **Orbital Çalkalayıcı:**

Elektroaktif hidrojellere diklofenak sodyum ilaç etken maddesinin yüklenmesi için Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde mevcut olan SHO-2D model orbital çalkalayıcı (Daihan Scientific, Korea) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- **Potansiyostat:**

Elektroaktif hidrojelin elektrokimyasal karakterizasyonu ve ilaç salım profilinin incelenmesi çalışmalarında Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde bulunan DropView 8400 yazılımı yüklü DropSens marka μ Stat 300 model potansiyostat kullanılmıştır.

- **UV-Vis spektrofotometresi:**

Elektroaktif hidrojelin ilaç salım profilinin incelenmesinde Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde bulunan Shimadzu marka UV-1800 model UV-Vis spektrofotometresi kullanılmıştır.

3.3. Deneysel Yöntem

3.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması

Tez çalışmasında hidrojellerin hazırlanmasında %2'lik (a/h) kitosan çözeltisi kullanılmıştır. Kullanılan bu kitosan çözeltisi orta moleküler ağırlıklı ticari olarak elde edilen kitosandan (190,000-310,000 Da, 75-85% deasetile edilmiş) aşağıda anlatılan şekilde hazırlanmıştır. % 2'lik (a/h) kitosan çözeltisi, 2 gram kitosanın 100 ml % 1'lik (h/h) asetik asit çözeltisinde kitosan tamamen çözünene kadar ortam sıcaklığında karıştırılması ile hazırlanmıştır. Çözelti homojen hale geldikten sonra, 1 M NaOH çözeltisi damla damla ilave edilerek kitosan çözeltisinin pH'sı 5,5'e getirilmiştir. pH'sı ayarlanan kitosan çözeltisi 24 saat karıştırıldıktan sonra kullanılabilecek kadar 4°C'da buzdolabında saklanmıştır [70].

İlaç salım çalışmalarında kullanılan 0,01 M fosfat tamponlu salinden 1 L hazırlanması için kullanılan kimyasallar, miktarları ve molariteleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1: Fosfat tamponlu salin için gerekli kimyasallar.

Bileşen	Miktar	Konsantrasyon
NaCl	8 g	0,137 M
KCl	0,2 g	0,0027 M
Na ₂ HPO ₄	1,44 g	0,01 M
KH ₂ PO ₄	0,245 g	0,0018 M

1 L'lik balonjoje içerisine 800 mL ultra saf su konulduktan sonra içerisine 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na₂HPO₄ ve 0,245 g KH₂PO₄ eklenmiştir. pH 7,4'e ayarlandıktan sonra çözeltinin hacmi 1 L'ye ultra saf su ile tamamlanarak 0,01 M fosfat tamponlu salin hazırlanmıştır.

Kalibrasyon grafiği için kullanılan 2,5, 5, 10, 15, 20 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarında diklofenak sodyum içeren standart çözeltiler, 50 µg/ml diklofenak sodyum içeren stok çözeltiden seyreltilerek hazırlanmıştır. Stok çözeltinin hazırlanmasında ve standart çözeltilerin seyreltilmesinde ultra saf su kullanılmıştır.

3.3.2. Elektroaktif Polimeri (PPy) Taşıyıcı Hidrojelin Hazırlanması (P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN))

İlaç salım çalışmalarında kullanılacak olan elektroaktif hidrojelilerin hazırlanmasından önce elektroaktif polimer olan PPy'yi taşıyacak olan taşıyıcı hidrojel hazırlanması gerekmektedir. Bu amaçla, kısmen elektroaktif olan taşıyıcı hidrojel adayı 3 farklı formülasyon, fotopolimerizasyon tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Bu formülasyonlarda temel polimer ve aynı zamanda çapraz bağlayıcı olarak PEGDA, çapraz bağlayıcı olarak TMPTA, yardımcı monomer olarak HEA, biyopolimer olarak kitosan ve fotobaşlatıcı olarak Darocur 1173 kullanılmıştır. **Tablo 3.2'**te belirtilen oranlarda tüm bileşenler ışığı geçirmemesi için etrafı alüminyum folyo ile kaplanmış bir beher içerisine tartıldıktan sonra cam bir baget yardımıyla karıştırılmış, daha sonra toplam ağırlığın %3'ü olacak kadar fotobaşlatıcı Darocur 1173 ilave edilip homojen bir karışım elde edilene kadar tekrar karıştırılarak karışım 3 mm çaplı, derinliği 1 mm olan yuvalar içeren Teflon® kalıba pastör pipet yardımıyla yuvaların alacakları maksimum hacme kadar doldurulmuştur. Bu işlemten sonra teflon kalıbın üzerini kapatacak ebatta polyester film ve yine aynı boyutta ince bir cam yerleştirildikten sonra Teflon® kalıp, UV ışınları ile sertleştirilmek üzere 3 dakika boyunca UV lamba (300 W λ_{maks}=365 nm) altında bekletilmiştir. Sertleşen taşıyıcı hidrojel adayı hidrojel kalıptan çıkarılmış ve polimerleşmeden kalan monomerlerin

uzaklaştırılması için 24 saat boyunca saf su içinde bekletilmiştir. Daha sonra hidrojeller sudan çıkarılmış, fazla su bir peçete yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra vakum etüvünde 40 °C’de 24 saat boyunca kurutulmuştur. Hazırlanmış olan hidrojellerin fiziksel ve mekanik dayanımları, % şişme değerleri incelenerek PPy taşıyıcı hidrojel formülasyonuna karar verilmiştir ve karar verilme kriterleri **Tablo 3.3**’de özetlenmiştir.

Tablo 3.2: Elektroaktif polimeri (PPy) taşıyıcı aday hidrojellerin hazırlanması.

Aday Hidrojel Kodu	Kitosan (%)	PEGDA (%)	TMPTA (%)	HEA (%)	Daracure 1173 (%)	% Şişme (Suda, 24 s)
A1	5	60	-	35	3	54,6
A2	-	50	20	30	3	22,8
A3	5	50	20	25	3	24,4

Tablo 3.3: Hazırlanan elektroaktif polimeri (PPy) taşıyıcı aday hidrojellerin değerlendirilmesi.

Aday hidrojel	Uygunluk durumu	Açıklamalar
A1	-	%54,6 oranında suda şişme değeri ileri aşamalarındaki elektrokimyasal çalışmaları olumsuz etkileyeceğinden ve formülasyon homojen hale getirilmek istenirken kitosanın tamamen dağılmaması, topaklanması nedeniyle kullanılmaya uygun bulunmamıştır.
A2	-	Kırılgan ve sert bir hidrojel elde edilmiştir. PPy ilavesiyle daha da sert ve kırılgan bir hidrojel elde edileceği öngörüldüğü için PPy taşıyıcı hidrojel olarak kullanılamayacağına karar verilmiştir.
A3	+	İlaç yükleme için yeterli ve sonraki çalışmaları olumsuz etkilemeyecek oranda şişme değeri gösterdiği ve mekanik ve fiziksel dayanımı iyi olduğu, yeterince esnek olması ve kırılgan olmaması gibi nedenlerden dolayı PPy taşıyıcı hidrojel olarak kullanılabileceğine karar verilmiştir.

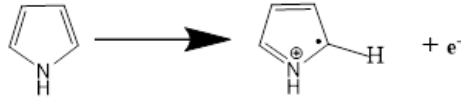
3.3.3. İlaç Taşıyıcı Adayı Elektroaktif Hidrojellerin Hazırlanması (P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN))

En uygun PPy taşıyıcı hidrojel formülasyonu (A3) belirlendikten sonra, belirlenen yüzdelerde çapraz bağlayıcı, yardımcı monomerler, toplam formülasyonun farklı

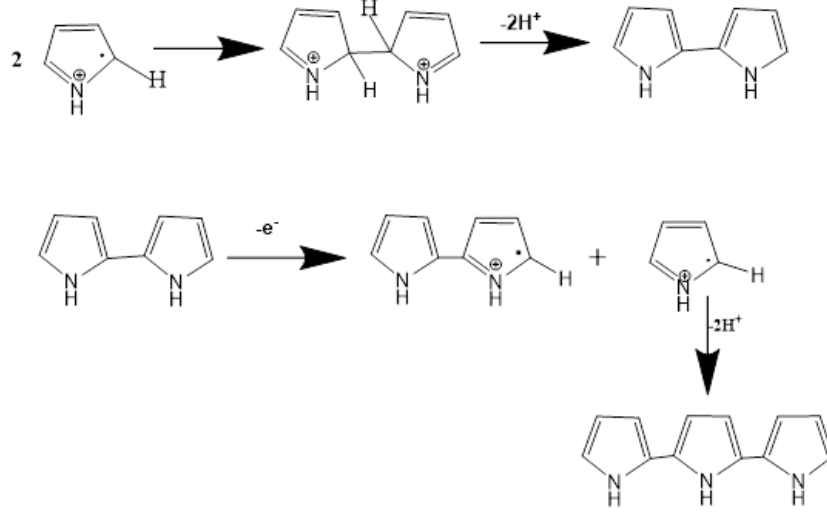
yüzdeleri kadar kadar pirol (Py, %2,5-10) ve toplam formülasyonun %3'ü kadar fotobaşlatıcı Darocur 1173 yine etrafı alüminyum folyo ile kaplanmış bir behere tartıldıktan sonra maddelerin çözünmesini sağlamak ve homojen hale getirmek için cam bir baget ile karıştırılmıştır (**Tablo 3.4**). Homojen hale gelen karışım çapı 3 mm, derinliği 1 mm olan yuvalar içeren teflon kalıba pastör pipet yardımıyla yuvaların içine eşit hacimde aktarılmıştır. Daha sonra hidrojel formülasyonunu içeren teflon kalıp polimerleştirilmek üzere 3 dakika boyunca UV lamba (300 W $\lambda_{maks.}=365$ nm) altında bekletilmiştir. Daha sonra polimerize edilen hidrojeller %1'lik FeCl₃ çözeltisinde 24 saat bekletilerek pirol monomerinin kimyasal polimerizasyonu sağlanmıştır. Daha sonra hidrojeller FeCl₃ çözeltisinden uzaklaştırılıp ve saf su ile yıkama suları berrak ve renksiz hale gelene kadar saf su içerisinde bekletilerek hidrojellerden FeCl₃ uzaklaştırılmıştır. Formülasyonundaki akrilatların fotopolimerizasyonu ve pirolün kimyasal polimerizasyonu tamamlanan hidrojeller üzerlerindeki fazla su bir peçete yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra vakum etüvünde 40 °C'de 24 saat boyunca kurutulmuştur. Elde edilmiş olan farklı yüzdelerde pirol içeren hidrojel formülasyonlarından hangisinin kullanılacağı dönüşümlü voltametre tekniği kullanılarak hidrojellerin iletkenlikleri incelenerek belirlenmiştir. En yüksek iletkenliği A3-3 hidrojeli gösterdiği belirlenmiştir. Daha sonra polipirolün mekanik dayanımı düşük olduğu ve yapıya kırılganlık kazandırabildiği için hidrojin mekanik dayanımı elle kontrol edilerek hidrojin kırılgan olup olmadığı incelenerek A3-3 hidrojinin ilaç salım çalışmalarında kullanılmaya en uygun formülasyon olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3.4: İlaç taşıyıcı elektroaktif hidrojel adaylarının hazırlanması.

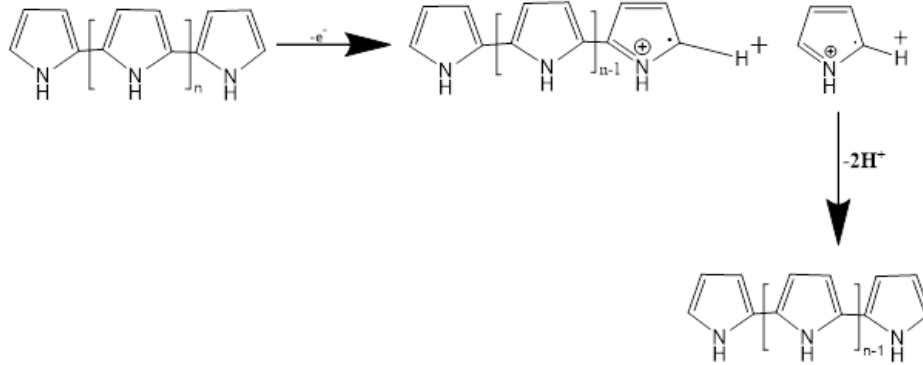
Aday Elektroaktif Hidrojel Kodu	Py (%)	Kitosan (%)	PEGDA (%)	TMPTA (%)	HEA (%)	Daracure 1173 (%)
A3-1	2,5	5	50	20	25	3
A3-2	5,0	5	50	20	25	3
A3-3	7,5	5	50	20	25	3
A3-4	10,0	5	50	20	25	3



İlk adım, pirol monomerinin oksidasyonudur.



İkinci adım, pirolün dimer ve trimerinin oluşumudur.



Üçüncü adım, polipirol oluşumudur.

Şekil 3.8: Polipirolün sentez mekanizması.

3.3.4. İlaç Etken Maddesi Yüklü Elektroaktif Hidrojelin Hazırlanması

Hazırlanan elektroaktif hidrojellere ilaç yüklemesi için ultra saf suda 1 mM'lık diklofenak sodyum çözeltisi hazırlanmış ve bu çözeltiden 4'er ml alınarak ağızları kapaklı cam viallere aktarılmıştır. Daha sonra bu çözeltinin içerisine daha önceden tartılmış ve tartımları not alınmış elektroaktif hidrojeller ilave edilmiş ve 24 saat boyunca 100 rpm'de çalkalanarak ilacın elektroaktif hidrojellere yüklenmesi sağlanmıştır. İlaç yüklemesi öncesinde ve sonrasında çözeltideki ilaç

konsantrasyonunu belirlemek amacıyla çözeltilerden örnekler alınmış ve UV-Vis spektrofotometrede absorpsanları okunmuştur. Elde edilen verilerden elektroaktif hidrojele yüklenen ilaç miktarı hesaplanmıştır.

3.4. Karakterizasyon

Hazırlanan elektroaktif hidrojel ve PPy taşıyıcı hidrojinin *in vitro* karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. FTIR Analizi

Hazırlanan elektroaktif hidrojel ve PPy taşıyıcı hidrojin fonksiyonel grup analizleri Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde mevcut olan Perkin Elmer Spektrum 100 FT-IR Spektrometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Spektrumlar, 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir. Hidrojellere ait spektrum **Şekil 4.1**'de görülmektedir.

3.4.2. Termal Analiz

Hazırlanan elektroaktif hidrojel ve PPy taşıyıcı hidrojin termal özellikleri Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde mevcut olan TGA/SDTA851e model TGA cihazı (Mettler Toledo, Switzerland) kullanılarak incelenmiştir. Hidrojellere ait termogram **Şekil 4.2**'de görülmektedir.

3.4.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) Analizi

Hazırlanan elektroaktif hidrojel ve PPy taşıyıcı hidrojin yüzey özelliklerinin belirlenebilmesi için Gebze Teknik Üniversitesi bünyesinde bulunan SEM-EDS (Philips XL 30 S-FEG, the Netherlands) taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır. Hidrojellere ait SEM fotoğrafları ve EDS spektrumları sırasıyla **Şekil 4.3**'te ve **Şekil 4.4**'te görülmektedir. Hidrojellere ait elemental analiz sonuçları **Tablo 4.1**'de özetlenmektedir.

3.4.4. In Vitro Şişme Çalışmaları

Hazırlanan ve kurutulan elektroaktif hidrojel ve PPy taşıyıcı hidrojel tartılarak ve 37 °C'de PBS çözeltisi (pH 7,4) içine daldırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında şişmiş hidrojel PBS çözeltisinden çıkarılmış ve yüzeylerindeki fazla su filtre kağıdı ile kurutulduktan sonra hidrojinin ağırlığı tartılmıştır. Bu işlem hidrojinin ağırlığı sabit bir denge değerine ulaşana kadar devam ettirilmiştir. Daha sonra şişme yüzdesi şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Şişme} = ((W_t - W_0) / W_0) \times 100 \quad (3.1)$$

Burada, W_t ve W_0 , sırasıyla şişmiş durumda ve kuru durumda hidrojinin ağırlıklarıdır.

Hidrojellere ait % şişme sonuçları **Şekil 4.5**'te görülmektedir.

3.4.5. Elektroaktif Hidrojellerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Elektroaktif hidrojinin elektrokimyasal karakterizasyonu dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Dönüşümlü voltametri ölçümleri DropView 8400 yazılımı yüklü DropSens marka μ Stat 300 model potansiyostat ile PBS çözeltisi içerisinde üç elektrotlu sistem (Ag/AgCl referans elektrodu, platin yardımcı elektrod, camsi karbon elektrod çalışma elektrodu) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dönüşümlü voltametri ölçümleri -1,0 V ile +1,0 V arasında 0,05 Vs⁻¹ tarama hızıyla gerçekleştirilmiştir. Hidrojellere ait voltagramlar **Şekil 4.6-4.11**'de görülmektedir.

3.5. İn Vitro İlaç Salım Profiline İncelenmesi

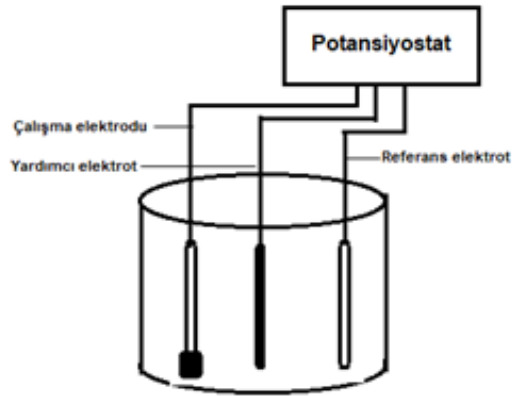
İlaç yüklü elektroaktif hidrojelden ilaç salım profili aşağıda anlatıldığı şekilde incelenmiştir.

Elektroaktif hidrojelden elektriksel uyarım ile ilaç salımı PBS çözeltisi içerisinde üç elektrotlu sistem (**Şekil 3.9**; Ag/AgCl referans elektrot, platin yardımcı elektrot ve camsi karbon elektrot çalışma elektrodu) kullanılarak amperometrik teknik ile gerçekleştirilmiştir (DropView 8400 yazılımı yüklü DropSens marka μ Stat 400 model potansiyostat). Elektriksel stimülasyondan önce, -0,1 V'luk bir potansiyelde 20

saniyelik hidrojele ön şartlandırma yapılmış, daha sonra hidrojellere 30 saniye boyunca -0,6 V'luk bir indirgeme potansiyeli ile uyarılmıştır. Her bir 30 saniyelik uyarmadan sonra 10.5 dakika dinlenme süresi verildikten sonra hidrojelden salınan ilaç miktarı Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde bulunan UV-Vis spektrofotometresi (Shimadzu UV-1800) kullanılarak belirlenmiştir. Her elektroaktif hidrojelden ilaç salımı yukarıda anlatıldığı gibi ardışık 3 kez gerçekleştirilmiştir ve kümülatif % ilaç salımı rapor edilmiştir.

İlacın elektroaktif hidrojelden pasif salımı için (elektriksel uyarım yapılmaksızın) hidrojeller ardışık olarak 3 kez 11 dakika boyunca PBS çözeltisinde bekletilmiş, daha sonra hidrojelden salınan ilaç miktarı Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümünde bulunan UV-Vis spektrofotometresi (Shimadzu UV-1800) kullanılarak belirlenmiştir. Diklofenak sodyuma ait UV-Vis spektrumu, kalibrasyon grafiği ve in vitro ilaç salım sonuçları sırasıyla **Şekil 4.12-4.14**'te görülmektedir.

Elde edilen tüm çözeltiler UV-Vis spektrofotometresinde konsantrasyonlarının belirlenmesi için ölçüm yapılana kadar 4°C'ta buzdolabında bekletilmiştir.



Şekil 3.9: İlaç salımında ve hidrojellerin elektrokimyasal karakterizasyonunda kullanılan 3 elektrotlu sistemin şematik gösterimi.

3.5.1. Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

İn vitro ilaç salım profilinin incelenmesi amacıyla ilaç yükleme öncesi, ilaç yükleme sonrası ve ilaç salımı sonrasında elde edilen çözeltilerin UV-Vis spektrofotometresinde konsantrasyonlarının belirlenmesi için kalibrasyon grafiği

izilmiştir. 2,5, 5, 10, 15, 20, 25 µg/ml diklofenak sodyum ilaç etken maddesini içeren standart çözeltileri ultra saf su içerisinde hazırlanmıştır. Daha sonra bu çözeltilerin absorbansları ölçölmüş ve konsantrasyona karşı absorbans değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Kalibrasyon grafiği **şekil 4.13'** de gösterildiği gibidir.

UV-Vis spektrofotometresinde konsantrasyonlarının belirlenmesi için ölçüm yapıłana kadar 4°C'ta buzdolabında bekletilmiřtir.

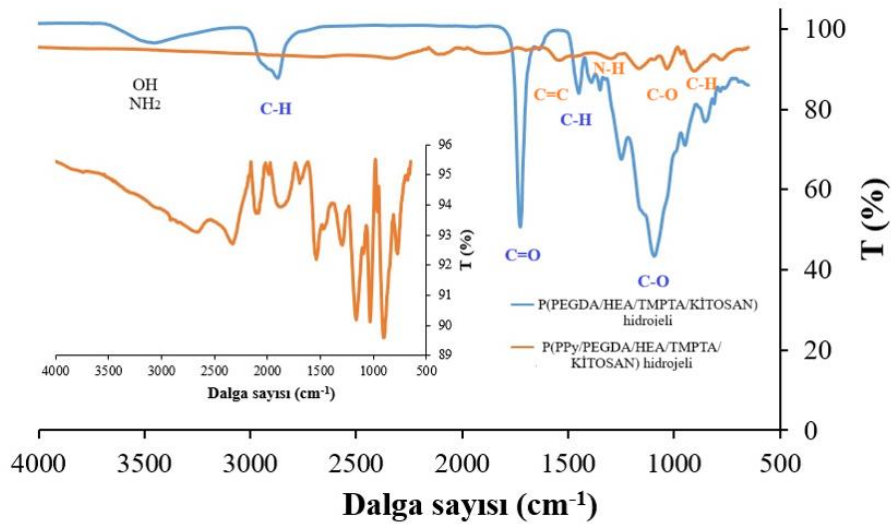
4. SONUÇLAR

4.1. Karakterizasyon

4.1.1. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait FTIR Spektrumları

Hazırlanan bu elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellerin 4000 cm^{-1} - 500 cm^{-1} dalga sayıları aralığında FT-IR spektrumları alınmış ve spektrumlar **Şekil 4.1**'te verilmiştir.

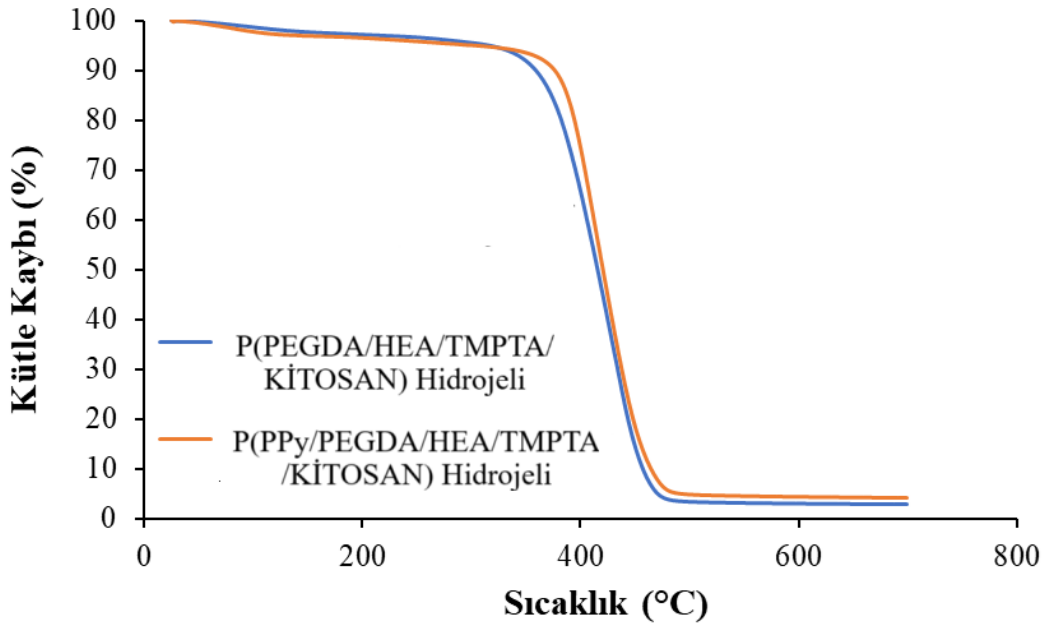
Spektrumlardaki $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ civarındaki geniş pik HEA'daki hidroksil gruplarından ve kitosandaki NH_2 gruplarından; $2900\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki pik C-H gerilme titreşimlerinden; 1700 cm^{-1} 'de gözlemlenen pikler PEGDA, TMPTA ve HEA'daki C=O titreşimlerinden; $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler pirol ve TMPTA'daki C=C gerilme titreşimlerinden; 1300 cm^{-1} 'deki pikler piroldeki N-H titreşimlerinden; $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler PEGDA, kitosan ve HEA'daki C-O-C gerilme titreşimlerinden ve $900\text{--}700\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.1: P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3 hidrojeli) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3-3 hidrojeli) hidrojellerine ait FTIR spektrumları.

4.1.2. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait Termogramlar

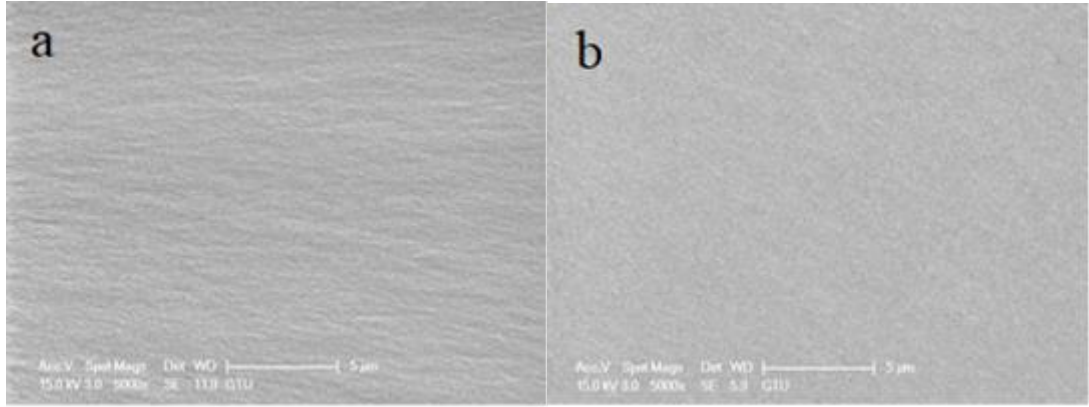
Elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellere ait termogramlar (Şekil 4.2) incelendiğinde, 100 °C'ye kadar gözlenen yaklaşık %5'lik kütle kaybının hidrojel yapılarındaki nemin uzaklaşmasından kaynaklandığı söylenebilir. Ana kütle kaybı ise elektroaktif olmayan hidrojel için 400 °C'de elektroaktif hidrojel için ise 420°C'de gözlenmiştir. Elektroaktif olmayan hidrojel için 700 °C'deki kül miktarı %2,88 iken elektroaktif hidrojel için %4,22 olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda elde edilen veriler, yapıya katılan polipirrolün hidrojelin termal dayanımını artırdığını göstermektedir. Aynı zamanda ana kütle kaybının 400 °C üzerinde gerçekleşmesi hazırlanan elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellerin termal dayanımlarının yüksek olduğunu göstermektedir.



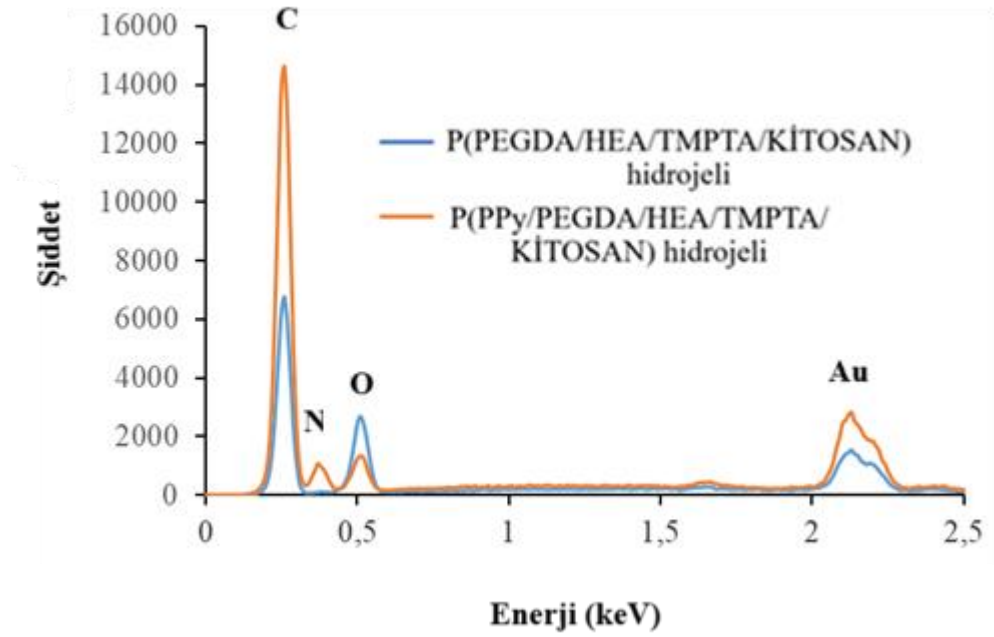
Şekil 4.2: P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3 hidroجلي) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3-3 hidroجلي) hidroجيلlerine ait termogramlar.

4.1.3. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait SEM-EDS Analizi

Elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellerin morfolojisi sırasıyla **Şekil 4.3 a** ve **b**'de verilmiştir. Bu iki farklı hidrojelin SEM görüntülerinden de görülebileceği gibi her iki yüzeyde de beklendiği gibi gözenek bulunmamaktadır. Hidrojellerin gözenekli yapıya sahip olmamaları % şişme davranışlarını da etkilemektedir. SEM görüntüleri incelendiğinde % şişme sonuçlarını desteklediği görülmektedir [71].



Şekil 4.3: a; P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3 hidrojeli) ve b; P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3-3 hidrojeli) hidrojellerine ait SEM görüntüleri.



Şekil 4.4: P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3 hidrojel) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) (A3-3 hidrojel) hidrojellerine ait EDS spektrumları.

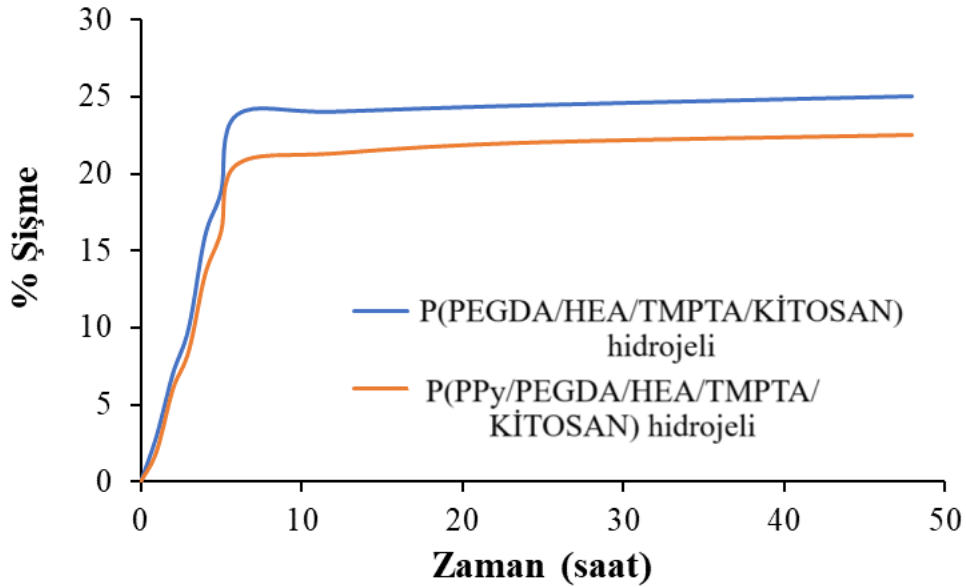
Tablo 4.1: İletken ve iletken olmayan hidrojellerin EDS tablosu.

P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojel (A3-3 Hidrojel)		P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojel (A3 Hidrojel)	
Element	% Ağırlık	Element	% Ağırlık
C	57,76	C	50,85
N	26,48	N	3,85
O	15,77	O	32,09

Hidrojellere ait enerji dispersif spektrum tablosu (**Tablo 4.1**) incelendiğinde elektroaktif olmayan hidrojeldeki azot yüzdesinin 3,85 olduğu görülmektedir. Elektroaktif hidrojeldeki azot yüzdesi ise 26,48 olarak bulunmuştur. Elektroaktif hidrojeldeki azot yüzdesindeki bu artış yapıya katılan polipiroldaki azotların varlığını bir kez daha desteklemektedir. Elektroaktif olmayan hidrojeldeki azot yüzdesi ise kitosandaki NH_2 gruplarından kaynaklanmaktadır.

4.1.4. P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) ve P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojellerine Ait İn Vitro Şişme Çalışmaları

Hidrojellerin şişme davranışı hidrojellerin yüzey alanı ve gözenekli yapıda olmalarıyla ilişkilidir. Yüzey pürüzlülüğü ve gözenekli yapı arttıkça hidrojeller daha fazla şişmektedirler. Elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellerin zamana karşı % şişme grafikleri incelendiğinde elektroaktif olmayan hidrojin, elektroaktif hidrojelden yaklaşık %5 daha fazla şiştiği gözlenmektedir (**Şekil 4.5**). Elektroaktif hidrojin yapısındaki PPy, elektroaktif olmayan hidrojelle karşılaştırıldığında daha fazla çapraz bağlanmaya neden olduğu için bu beklenen bir sonuçtur.



Şekil 4.5: Zamana bağlı hidrojellerin (A3 ve A3-3 hidrojelleri) şişme yüzdesindeki değişimlerin grafiği.

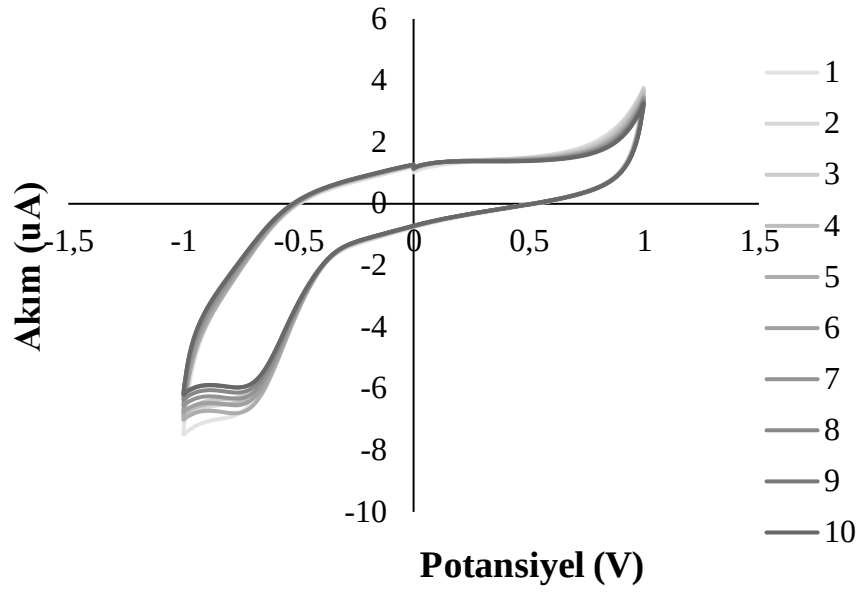
4.1.5. Elektroaktif P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) Hidrojinin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Hazırlanan elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellerin elektrokimyasal karakterizasyonu döngüsel voltametri tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, -1,0 V ile +1,0 V arasında 0,05 Vs⁻¹ tarama hızında, 10 taramayla gerçekleştirilmiştir. **Şekil 4.6-4.11**'de hidrojellerin bağlandığı camı karbon elektrodun (**Şekil 4.6**), elektroaktif olmayan hidrojin (**Şekil 4.7**) ve farklı yüzdelerde

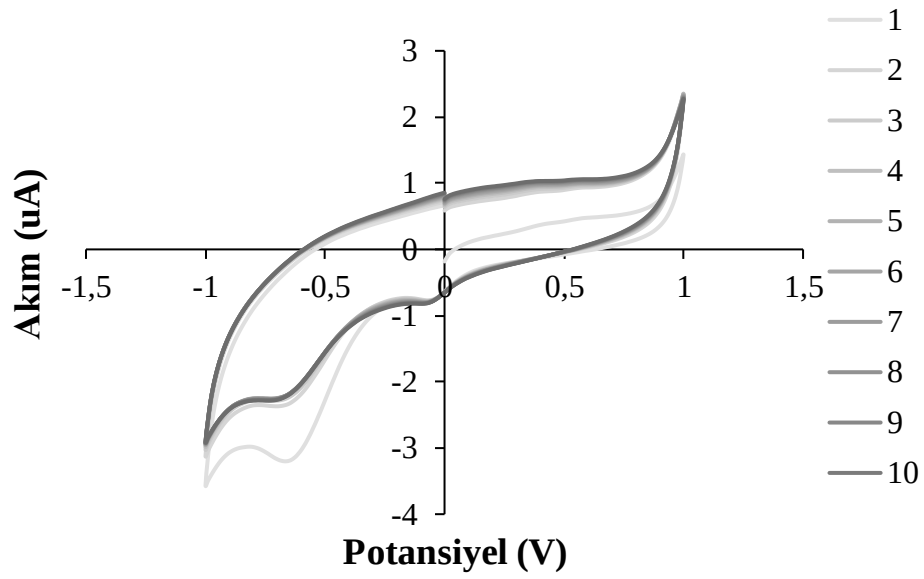
PPy içeren elektroaktif hidrojelere (**Şekil 4.8-4.11**) ait döngüsel voltaogramlar görülmektedir (hidrojeller plastik kapak ile camsı karbon elektrota sabitlenmiştir).

Hidrojellerin iletkenliklerini karşılaştırmak için voltamogramların içerisindeki alanların büyüklükleri karşılaştırılmıştır. Voltamogramların içerisinde kalan en büyük alana sahip hidrojel en iletken hidrojel olarak belirlenmiştir. Voltamogramları incelediğimizde hidrojel bağlanmamış camsı karbon elektrotun iletkenliğinin elektroaktif olmayan hidrojelden daha fazla iletken olduğu görülmektedir. Daha sonra elektroaktif hidrojellerdeki artan PPy yüzdesi ile elektroaktif hidrojellerin iletkenliklerinin arttığını gözlenmektedir. Ancak iletkenlikteki bu artış %7,5 PPy içeren elektroaktif hidrojelde son bulmuştur ve hidrojeldeki % PPy oranı (%10 PPy) artsa da hidrojin iletkenliğinde artışa neden olmamıştır. Bu sonuç literatürle uyum göstermektedir. Literatürde de belirtildiği gibi yapıdaki pirol konsantrasyonunun artması iletkenliği arttırmaktadır, ancak yüksek pirol konsantrasyonu bu durumu olumsuz etkileyip iletkenliği azaltabilmektedir [63].

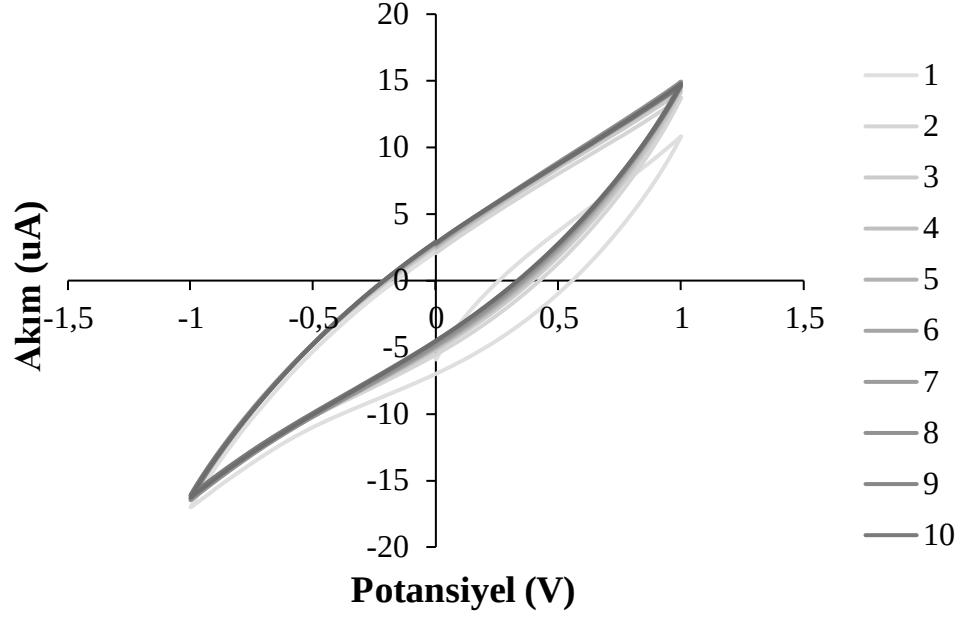
Gerçekleştirilen elektrokimyasal karakterizasyonu çalışmalarından elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurularak en fazla iletkenliğe sahip olan elektroaktif hidrojin %7,5 PPy içeren elektroaktif hidrojel olduğu belirlenmiş ve bu hidrojele ait ilaç salım profili incelenmiştir. Döngüsel voltametri ölçümlerinde her döngüde hidrojin indirgenip yükseltgenmesi gözlemlenmektedir. Başlangıçta hidrojel yüksek iletkenlik gösterirken, döngü sayısı arttıkça polimer yapısında bozulmalar oluşur ve iletkenliğin azaldığı görülmektedir [72].



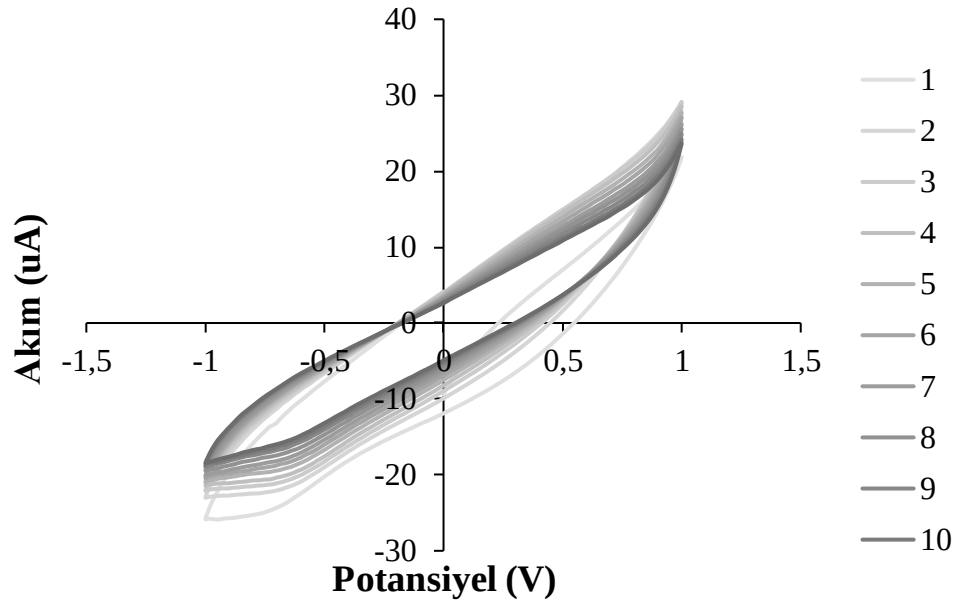
Şekil 4.6: Camı karbon elektroda ait döngüsel voltagram ($0,05 \text{ Vs}^{-1}$ tarama hızında, PBS; pH:7,4).



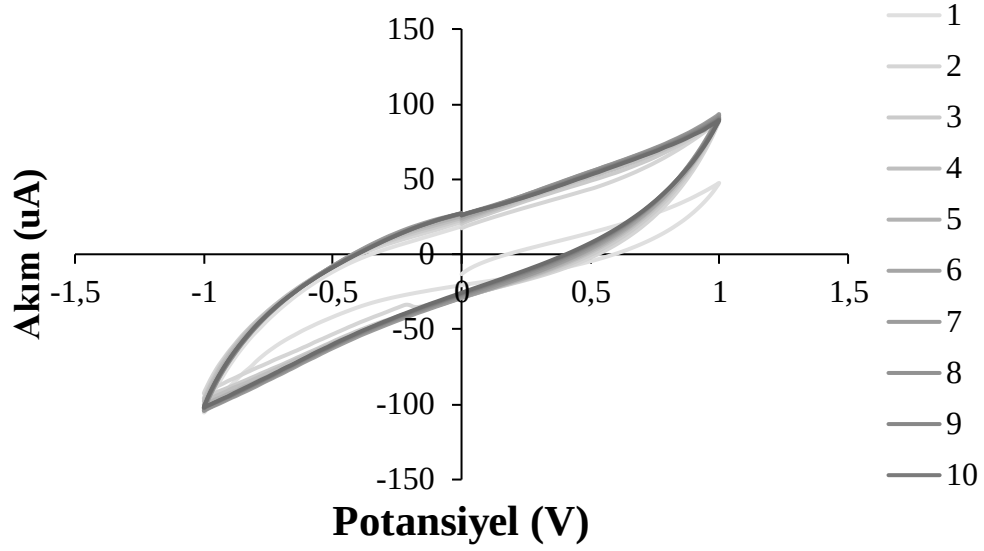
Şekil 4.7: P(PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojeline (A3 hidrojel) ait döngüsel voltagram ($0,05 \text{ Vs}^{-1}$ tarama hızında, PBS; pH:7,4).



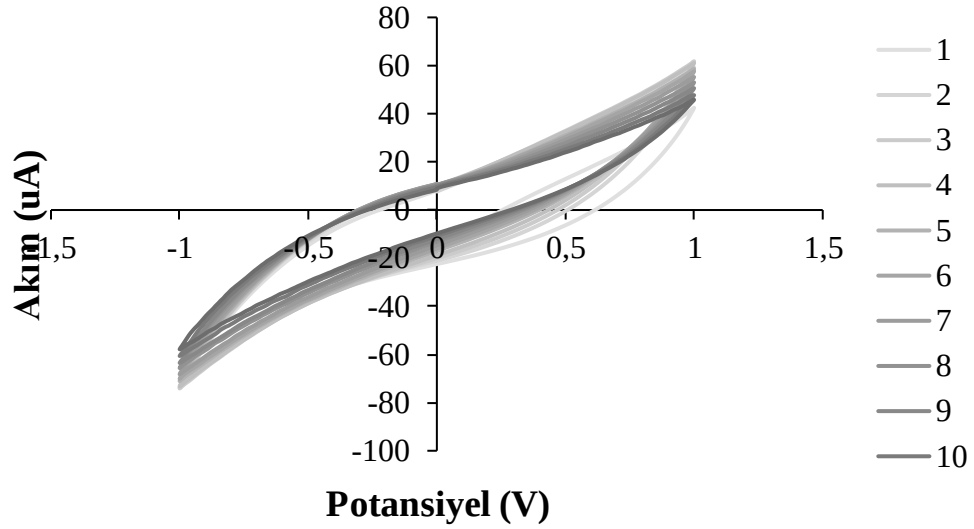
Şekil 4.8: %2,5 PPy içeren P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojeline (A3-1 hidrojel) ait döngüsel voltagram ($0,05 \text{ Vs}^{-1}$ tarama hızında, PBS; pH:7,4).



Şekil 4.9: %5 PPy içeren P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojeline (A3-2 hidrojel) ait döngüsel voltagram ($0,05 \text{ Vs}^{-1}$ tarama hızında, PBS; pH:7,4).



Şekil 4.10: %7,5 PPy içeren P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojeline (A3-3 hidrojeli) ait döngüsel voltagram ($0,05 \text{ Vs}^{-1}$ tarama hızında, PBS; pH:7,4).

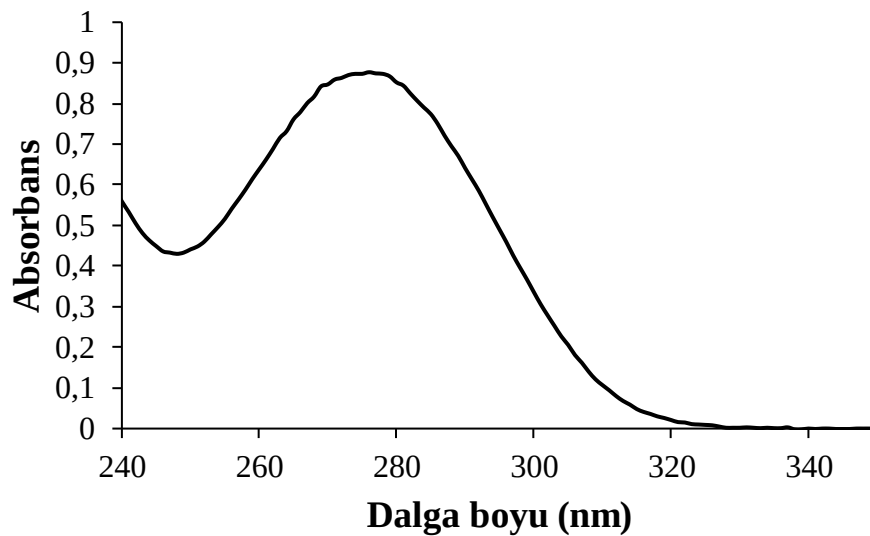


Şekil 4.11: %10 PPy içeren P(PPy/PEGDA/HEA/TMPTA/KİTOSAN) hidrojeline (A3-4 hidrojeli) ait döngüsel voltagram ($0,05 \text{ Vs}^{-1}$ tarama hızında, PBS; pH:7,4).

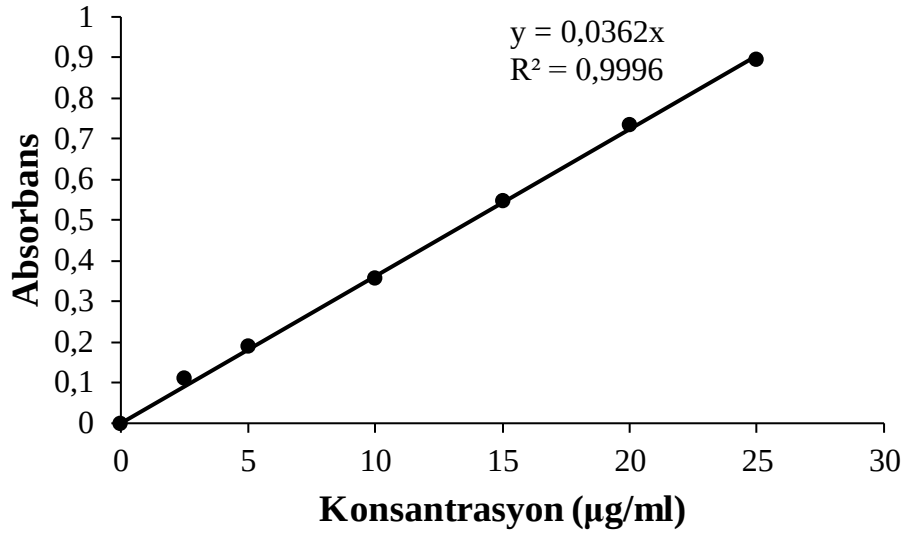
4.2. İn Vitro İlaç Salım Profiline İncelenmesi

Hazırlanan ilaç yüklü elektroaktif hidrojelin ilaç salım profilinin incelenmesi için, elektriksel uyarım ($-0,6 \text{ V}$) varlığında ve yokluğunda diklofenak sodyum yüklü

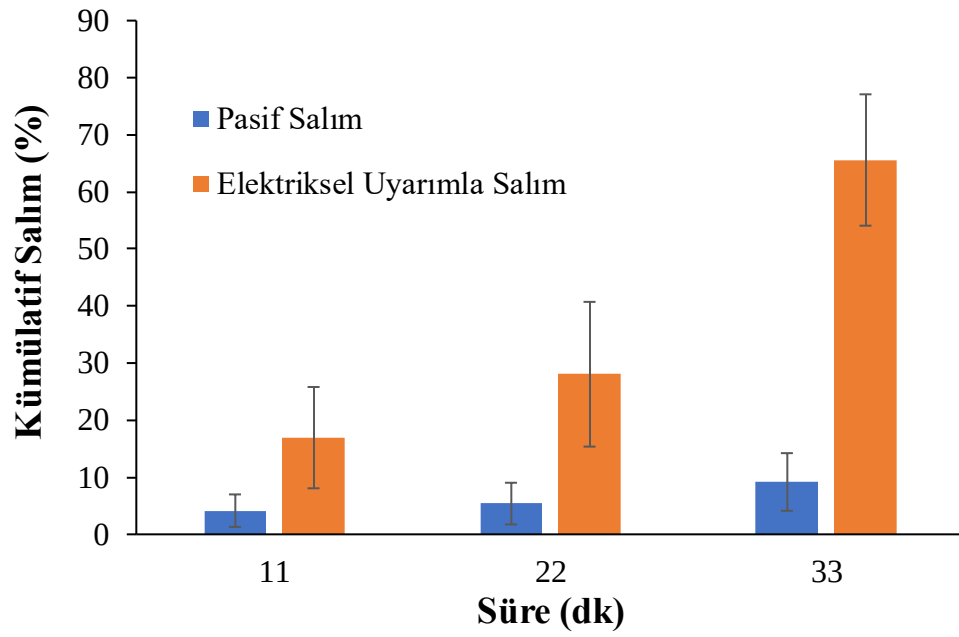
elektroaktif hidrojeller PBS çözeltisinde (pH 7,4) bekletilmiş ve hidrojelden salınan ilaç miktarının belirlenmesi amacıyla PBS çözeltilerinin UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak 282 nm'deki absorbensleri ölçülmüştür (**Şekil 4.12.**). Daha sonra farklı konsantrasyonlarda ilaç etken maddesini içeren standart çözeltilerinin de absorbensleri UV-Vis spektrofotometresinde ölçülerek kalibrasyon eğrisi (**Şekil 4.13.**) çizilmiştir. Kalibrasyon eğrisine ait denklem ve PBS çözeltilerinin absorbensleri kullanılarak hidrojellerden salınan ilaç miktarları belirlenmiştir. Hidrojellerden salınan ilaç miktarları % kümülatif salım olarak rapor edilmiştir (**Şekil 4.14, Tablo 4.2**). **Şekil 4.14** incelendiğinde elektriksel uyarım olmadığı durumlarda ilaç yüklü elektroaktif hidrojelden ilaç salımının oldukça düşük olduğu (11. dakikada %4,15, 22. dakikada %5,38, 33. dakikada ise %9,17) gözlenmektedir. Diğer taraftan elektriksel uyarım varlığında ilk 30 saniyelik uyarım ve 10,5 dakikalık bekleme süresinden sonra elektroaktif hidrojeldeki ilacın %16,94'ü salınmıştır. İkinci 30 saniyelik uyarım ve 10,5 dakikalık bekleme süresinden sonra ilacın %28,05'i ve son 30 saniyelik uyarım ve 10,5 dakikalık bekleme süresinden sonra ilacın %65,58'inin salımı gerçekleşmiştir (**Tablo 4.2**). Sonuçlardan da görüleceği üzere, elektriksel uyarımla salımda daha ilk uyarımdan sonra, 33 dakikalık pasif salımda gerçekleşen % kümülatif ilaç salımından (yaklaşık 6 kat) daha fazla ilaç salımı gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, hazırlanan elektroaktif hidrojelden elektriksel uyarımla diklofenak sodyum ilaç etken maddesinin kontrollü bir şekilde salımının gerçekleştirilebildiğini göstermektedir.



Şekil 4.12: Diklofenak sodyuma ait UV-Vis absorbens spektrumu.



Şekil 4.13: Kalibrasyon eğrisi.



Şekil 4.14: Zamana bağlı pasif ve elektriksel uyarımla salımlara ait % kümülatif ilaç salım grafiği (PBS; pH:7,4).

Tablo 4.2: Zamana bağı pasif ve elektriksel uyarımla salımlara ait % kümülatif ilaç salım (PBS; pH:7,4).

Süre (dakika)	Pasif Salım (PS)	PS – std sapma	Elektriksel Uyarımla Salım (EUS)	EUS – std sapma
11	4,15	2,85	16,94	8,87
22	5,38	3,65	28,05	12,68
33	9,17	5,05	65,58	11,51

5. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Bu tez çalışmasında, elektriksel uyarımla ilaç salımında kullanılmak üzere elektroaktif hidrojel UV polimerizasyon ve sonrasında kimyasal oksidasyon teknikleriyle hazırlanmış, karakterize edilmiş ve ilaç salım profili incelenmiştir. Elektroaktif hidrojel, kitosan, PEGDA, TMPTA, HEA ve Py belirli oranlarda karıştırılmış ve UV ışığı altında sertleştirilmiştir. Hazırlanan bu polimerler daha sonra pirolün polimerleşerek iletken polimer polipirolün eldesi için FeCl_3 çözeltisinde bekletilmiştir. FeCl_3 çözeltisinin tamamen uzaklaştırılması amacıyla yıkama suları berrak hale gelene kadar hidrojeller saf suda bekletilmiştir. Adsorpsiyon tekniği kullanılarak ilaç etken maddesi elektroaktif hidrojellere yüklenmiştir.

Hazırlanan elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellerin FT-IR spektrumları çekilmiştir. Spektrumlarda, formülasyonlarda kullanılan monomerlere ait fonksiyonel grupların karakteristik pikleri gözlenmiştir. Hidrojellerin termal dayanımları incelendiğinde, polipirol formülasyona eklenmesi ile elektroaktif olmayan hidrojelde karşılaştırıldığında elektroaktif hidrojin termal dayanımının arttığı görülmüştür. Hidrojellerin termal özellikleri genel olarak incelendiğinde ise her iki hidrojin de yüksek sıcaklıklara karşı dayanıklı olduğunu gözlenmiştir.

Yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskopu ile incelenen elektroaktif olmayan ve elektroaktif hidrojellere ait SEM görüntüleri, hidrojellerin gözeneksiz bir yapıya sahip olduklarını göstermiştir, bu da şişme davranışlarını sınırlamaktadır. SEM analizi, hidrojellerin düşük şişme yüzdelerini desteklemektedir.

Hidrojellere ait EDS spektrumları incelendiğinde, elektroaktif hidrojelde azot yüzdesinin %26,48'e yükselmesi, polipirolün formülasyona eklendiğini doğrularken; elektroaktif olmayan hidrojeldeki %3,85 azot, kitosandan kaynaklanmaktadır.

Elektroaktif olmayan hidrojel, elektroaktif hidrojelden %5 daha fazla şişme göstermiştir. Bu fark, elektroaktif hidrojeldeki PPy'nin daha fazla çapraz bağlanmaya yol açarak şişme kapasitesini sınırlamasına bağlanmaktadır. Gözeneklilik ve yüzey alanı gibi faktörlerin şişme davranışında etkili olduğu görülmektedir.

Döngüsel voltagramlara göre, elektroaktif olmayan hidrojel, camı karbon elektrotun iletkenliğinden daha düşük iletkenlik göstermektedir. Elektroaktif hidrojellerde PPy oranı arttıkça iletkenlik de artmış; ancak bu artış %7,5 PPy içeren hidrojelde

maksimum seviyeye ulaşmıştır. %10 PPy içeren hidrojelde ek bir iletkenlik artışı gözlenmemiştir. Sonuç olarak, en yüksek iletkenliğe sahip olan hidrojinin %7,5 PPy içeren elektroaktif hidrojel olduğu belirlenmiş ve bu hidrojel formülasyonuna ait ilaç salım profili incelenmiştir.

Diklofenak sodyum yüklü elektroaktif hidrojinin in vitro salım profili, elektriksel uyarım varlığında ve yokluğunda incelenmiştir. Elektriksel uyarım uygulanmadığında, hidrojelden ilaç salımı oldukça düşük kalmıştır (%9,17'ye kadar). Ancak elektriksel uyarım uygulanmasıyla salım oranı çarpıcı şekilde artmış, üçüncü uyarım sonrası %65,58 kümülatif salıma ulaşılmıştır.

Elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde, tez çalışması kapsamında hazırlanan elektroaktif hidrojinin elektriksel uyarımla kontrollü ilaç salımı sağlayabildiğini görülmektedir ve bu yeni ilaç taşıyıcı hidrojinin hedefe yönelik tedavi için bir potansiyel sunduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Siepmann, J., Siegel, R. A., Rathbone, M. J. (Eds.), (2011), “Fundamentals and applications of controlled release drug delivery” (p. 19). Springer Science & Business Media
- [2] Aydın, Ö., Ünlüel, İ., (2021), “Enkapsülasyon Teknikleri ve Kontrollü Salım”, Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (32), 640-648.
- [3] Jiménez-Jiménez, S., Cordero-Sánchez, S., Mejía-Hernández, J. G., Quintanar-Guerrero, D., Melgoza-Contreras, L. M., Villalobos-García, R., (2025), “Monte Carlo simulation methods-based models for analyzing the kinetics of drug delivery from controlled release systems”, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 61, e24249.
- [4] Baker, Ş. B., (2012), “Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları”, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı.
- [5] Adepu, S., Ramakrishna, S., (2021), “Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions”, Nanotechnology: Engineering the Future of Medicine, 26(19), 5905.
- [6] Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z., Jing, X., (2014), “Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications”, Journal of Controlled Release, 185, 12-21.
- [7] Tıraş, H. H., (2020), “Türkiye’de ilaç sektörünün gelişimi; bir durum değerlendirmesi”, Journal of Economics and Research, 1(1), 42-59.
- [8] Coelho J.F., Ferreira P.C, Alves P., Cordeiro R., Fonseca A.C., Góis J. R., Gil M. H., (2010), “Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments”, EPMA Journal, 1, 164–209.
- [9] Senapati S., Mahanta A.K., Kumar S., Maiti P., (2018), “Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance”, Signal Transduction and Targeted Therapy, 41392-017.
- [10] Kamaly, N., Yameen B., Wu, J., Farokhzad, O.C., (2016), “Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release”, Journal of the American Chemical Society, 116, 2602–2663.
- [11] Yang, S., Jang, L. K., Kim, S., Yang, J., Yang, K., Cho, S.W., Lee, J.Y., (2016), “Polypyrrole/Alginate Hybrid Hydrogels: Electrically Conductive and Soft Biomaterials for Human Mesenchymal Stem Cell Culture and Potential Neural Tissue Engineering Applications”, Macromolecular Journals, 16(11):1653-1661.
- [12] Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari A.D., Selvanathan -, V., Sonsudin, F., Abouloula, C.N., (2017), “pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery:

Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications”, *Polymers Journal*, 9, 137.

[13] Crivello, J. V., Reichmanis E., (2013), *Photopolymer Materials and Processes for Advanced Technologies*”, ACS Publications, 97, 1574-1583.

[14] Allen, T.M., Cullis, P.R., (2004), “Drug delivery systems: entering the mainstream”, *Science American Association for the Advancement of Science*, 18,1818-1822.

[15] Greiner, A., Wendorff, J.H., Yarin, A.L., Zussman, E., (2006), “Biohybrid nanosystems with polymer nanofibers and nanotubes. *Applied Microbiology Biotechnology*”, 71, 387-393.

[16] Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N., Dai, H., (2007), “Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery”, *ACS Nano*, 1, 50-56.

[17] Gilmore, J.L., Yi, X., Quan, L., Kabanov, A.V., (2008), “Novel nanomaterials for clinical neuroscience”, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3, 83-94.

[18] Xu, L., Chen, W., Mulchandani, A., Yan, Y., (2005), “Reversible conversion of conducting polymer films from superhydrophobic to superhydrophilic”, *Angewandte Chemie International Edition*, 44, 6009- 6012.

[19] Ravichadran, R.R., Sundarajan, S., Venugopal, J.R., Mukherjee, S., Ramakrishna, S., (2010), “Applications of conducting polymers and their issues in biomedical engineering”, *Journal of the Royal Society Interface*, 7, S559–S579.

[20] Guimard, N.K., Gomez, N., Schmidt, C.E., (2007), “Conducting polymers in biomedical engineering”, *Progress in Polymer Science*, 32, 876-921.

[21] Bayer, C.L., Peppas, N.A., (2008), “Advances in recognitive, conductive and responsive delivery systems”, *Journal of Controlled Release*, 132, 216-221.

[22] Collazos-Castro, J.E., Polo, J.L., Hernandez-Labrado, G.R., Padial-Canete, V., Garcia-Rama, C., (2010), “Bioelectrochemical control of neural cell development on conducting polymers”, *Biomaterials*, 31, 9244-9255.

[23] Demirci, S., (2015), “İletken Polimer Temelli Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Geliştirilmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.

[24] Shirakawa, H., Louis, E. J ., MacDiarmid, A. G., Chiang, C. K., Heeger A. J., (1977), “Synthesis of electrically conducting organic polymers - halogen derivatives of polyacetylene (CH)X.” *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, 16, 578-580.

- [25] Gökoğlu, T.C., (2016), “Development of Amperometric Glucose Biosensors Based On Conducting Polymers And Different Providing Enhanced Performance”, Master’s thesis, Middle East Technical University.
- [26] Abidian, M.R., Kim, D.H., Martin, D.C., (2006), “Controlled polymer nanotubes for on-demand and precisely controlled drug release”, *Advanced Materials*, 18, 405-409.
- [27] Abidian M. R.; Martin D. C., (2009), “Multifunctional Nanobiomaterials for Neural Interfaces”, *Advanced Functional Materials*, 19, 573–585.
- [28] Schmidt, C. E., Shastri, V. R., Vacanti, J. P., Langer, R., (1997), “Stimulation of neurite outgrowth using an electrically conducting polymer”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 94, 8948–8953.
- [29] Wei, M., Dai, T., Lu, Y., (2010), “Controlled fabrication of nanostructured polypyrrole on ion association template: tubes, rods and networks”, *Synthetic Metals*, 160, 849-854.
- [30] Ma, R., Sask, K.N., Shi, C., Brash, J.L., Zhitomirsky, I., (2011), “Electrodeposition of Polypyrrole-Hydroxyapatite Films”, *Materials Letters*, 65, 681-684.
- [31] Sirivisoot, S., Pareta, R., Webster, T.J., (2011), “Electrically controlled drug release from nanostructured polypyrrole coated on titanium”, *Nanotechnology*. 22, 085101.
- [32] Lira, L.M., Cordoba de Torresi, S.I., (2005), “Conducting polymer-hydrogel composites for electrochemical release devices: synthesis and characterization of semi-interpenetrating polyaniline-polyacrylamide networks”, *Electrochemistry Communications*, 7, 717-723.
- [33] Ge, J., Neofytou, E., Cahill, T.J., Beygui, R.E., Zare, R.N., (2012), "Drug release from electric-field-responsive nanoparticles", *ACS Nano*, 6 - 227.
- [34] Chiang, W.L., Lin, T.-T., Sureshbabu, R., Chia, W.T., Hsiao, H.C., Liu, H.Y., Yang, C.M., Sung, H.W., (2015), “A rapid drug release system with a NIR light activated molecular switch for dual-modality photothermal/antibiotic treatments of subcutaneous abscesses”, *Journal of Controlled Release*, 199, 53-62.
- [35] Kolarcik, C.L., Catt, K, Rost, E., Albrecht, I.N., Bourbeau, D., Du, Z., Kozai, T.D.Y, Luo, X., Weber, D.J, Cui, X.T., (2015), “Evaluation of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/carbon nanotube neural electrode coatings for stimulation in the dorsal root ganglion”, *Journal of Neural Engineering*, 12, 016008.
- [36] Seyfoddin A., Chan A., Chen W.T., Rupenthal I.D., Waterhouse G.I.N., Svirskis D., (2015), “Electro-responsive macroporous polypyrrole scaffolds for triggered dexamethasone delivery”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94, 419-426.

- [37] Li, Y., Neoh, K.G., Kang, E.T., (2005), "Controlled release of heparin from polypyrrolepoly(vinyl alcohol) assembly by electrical stimulation", *Biomed Mater Res A*, 73 (2), 171–181.
- [38] Kohjiya, S., Ikeda Y., Takesako S., Yamashita S., (1991), "Drug Release Behaviour From Polyurethane Gel", Elsevier Science Publishers B.V., 91, 0923-1137.
- [39] Servant, A., Methven, L., Williams, R.P., Kostarelos K., (2013), "Electroresponsive Polymer–Carbon Nanotube Hydrogel Hybrids for Pulsatile Drug Delivery In Vivo", *Adv. Healthcare Mater.*, 2, 806–811.
- [40] Gehrke, S. H., (1999), "Synthesis and properties of hydrogels used for drug delivery". In G. L. Amidon, P. I. Lee, E. M. Topp (Eds.), "Transport processes in pharmaceutical systems" (pp. 486-559). CRC Press.
- [41] Rosiak, J. M., Yoshii, F., (1999), "Hydrogels and their medical applications. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms", 151(1-4), 56-64.
- [42] Özbaş, Z., (2014), "Uyariya duyarlı biyopolimer jellerin sentezi, karakterizasyonu ve ilaç salımında kullanımlarının incelenmesi", Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimyasal Teknolojiler Programı.
- [43] Peppas, N. A., Huang, Y., Torre-Lugo, M., Ward, J. H., Zhang, J., (2000), "Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology". *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2, 9–29.
- [44] Islam, M. R., Oyen, M. L., (2022), "Mechanical characterization of hydrogels". In M. L. Oyen (Ed.), "The mechanics of hydrogels" (pp. 1–24). Woodhead Publishing.
- [45] Karadağ, E., Saraydın, E., Güven, O., (2003), "Cationic dye adsorption by acrylamide/itaconic acid hydrogels in aqueous solutions". *Polymers for Advanced Technologies*, 8, 574–578.
- [46] Karadağ, E., Üzümlü, Ö. B., Saraydın, D., (2002), "Swelling equilibria and dye adsorption studies of chemically crosslinked superabsorbent acrylamide/maleic acid hydrogels". *European Polymer Journal*, 38(12), 2133–2141.
- [47] Andrade, F., Roca-Melendres, M. M., Durán-Lara, E. F., Rafael, D., Schwartz, S., Jr., (2021), "Stimuli-Responsive Hydrogels for Cancer Treatment: The Role of pH, Light, Ionic Strength and Magnetic Field". *Cancers*, 13(5), 1164. <https://doi.org/10.3390/cancers13051164>
- [48] Maleki, B., Kargar, P. G., Ashrafi, S. S., Ghani, M., (2024), "Perspective chapter: Introduction to hydrogels–Definition, classifications, applications, and methods of preparation". In P. K. Bhowmik (Ed.), "Ionic liquids - Recent advances" (pp. 7–9).
- [49] V. Mishra, Leslie H. Sperling., (1996), "The Current Status of Interpenetrating Polymer Networks", *Polymers for Advanced Technologies*, 7, 197–208.

- [50] Arslan, A., (2006), “Akrilatların fotopolimerizasyonu ile hidrojellerin üretimi ve kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanımları”, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı.
- [51] Park, T. G., Hoffman, A. S., (1992), “Synthesis and characterization of pH-and/or temperature-sensitive hydrogels”, *Journal of Applied Polymer Science*, 46(4), 659-671.
- [52] Çakır Hatır, P., Yalçın Çapan, Ö., (2019), “Comparison of crosslinker types and initiation systems of thermoresponsive PNIPAM hydrogels”, *Düzce University Journal of Science & Technology*, 7(3), 1237-1248.
- [53] Fırlak, M., (2008), “2-Akrilamido-2-metilpropan sülfonik asit bazlı hidrojellerle ağır metallerin adsorpsiyonu, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya Programı.
- [54] Oktay, S., (2018), “Fabrication of hydrogel for controlled drug delivery by using photopolymerization technique”, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü.
- [55] Boztepe, C., (2021), “Manyetik Alana Duyarlı poli(AAm-VSA)-PVA/Fe₃O₄ Nanokürelerin Sentezlenmesi ve AMF Altında İlaç Salım Davranışlarının İncelenmesi”, *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (24), 93-97.
- [56] Erdik, E., (2020), “Organik kimyada spektroskopik yöntemler”, (7. baskı), Gazi Kitabevi.
- [57] Löwe, C., Zhang, X., Kovacs, G., (2005), “Dielectric elastomers in actuator technology”, *Advanced engineering materials*, 7(5), 361-367.
- [58] Monk, P., Mortimer, R., Rosseinsky, D., (2007), “Conjugated conducting polymers, Electrochromism and electrochromic devices”. In: Monk, P., Mortimer, R., Rosseinsky, D. (eds.), Chapter 10, Cambridge, Cambridge university press, 312-340.
- [59] Reynolds, J. R., (2013), “Pi-conjugated polymers: The importance of polymer synthesis”. In K. Müllen, J. R. Reynolds, T. Masuda (Eds.), “Conjugated polymers: A practical guide to synthesis”, The Royal Society of Chemistry.
- [60] Zarras, P., Stenger-Smith, J. D., (2003), “An introduction to corrosion protection using electroactive polymers”. In P. Zarras, J. D. Stenger-Smith, Y. Wei (Eds.), “Electroactive polymers for corrosion control” ACS Symposium Series, Vol. 843, Chapter 1, pp. 2–17.
- [61] Aşcı Kıymaz N. E., (2020), “Polipropilen/Polipirol ve Polyester/Polipirol Kompozit Liflerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu”, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi.
- [62] Yuan, X., Floresyona, D., Aubert, P.-H., Bui, T.-T., Remita, S., Ghosh, S., Brisset, F., Goubard, F., Remita, H., (2019), “Photocatalytic degradation of organic pollutant

with polypyrrole nanostructures under UV and visible light”, *Applied Catalysis B: Environmental*, 242, 284-292.

[63] Yuan, X., Remita, H., (2022), “Conjugated Polymer Polypyrrole Nanostructures: Synthesis and Photocatalytic Applications”, *Topics in Current Chemistry*, 380(32), 1-22. <https://doi.org/10.1007/s41061-022-00388-4>

[64] Hao, L., Dong, C., Yu, D., (2024), “Polypyrrole Derivatives: Preparation, Properties and Application”, *Polymers* (20734360), 16(16), 2233. <https://doi.org/10.3390/polym16162233>

[65] Sapurina, I., Li, Y., Alekseeva, E., Bober, P., Trchová, M., Morávková, Z., Stejskal, J., (2017), “Polypyrrole nanotubes: The tuning of morphology and conductivity”, *Polymer*, 113, 247–258. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.02.064>

[66] Özçelik E., Erdal M. S., Özsoy Y., (2022), “Kontrollü İlaç Salımında Son Teknolojiler”, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 5(2), 122-129. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1122852>.

[67] Langer, R., (1990), “New methods of drug delivery”, *Science*, 249 (4976), 1527-1533.

[68] Petrusic, S., Koncar, V., (2016), “Controlled release of active agents from microcapsules embedded in textile structures”. In V. Koncar (Ed.), “Smart textiles and their applications” (pp. 89–114), Woodhead Publishing.

[69] Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., Kankane, S., (2008), “Responsive polymers in controlled drug delivery”, *Progress in Polymer Science*, 33(11), 1088–1118.

[70] Leone, F., Firlak, M., Challen, K., Bonnefin, W., Onida, B., Wright, K. L., Hardy, J. G., (2019), “In situ crosslinking bionanocomposite hydrogels for wound healing”, *Journal of Functional Biomaterials*, 10(4), 50. <https://doi.org/10.3390/jfb10040050>

[71] Franke, D., Gerlach, G., (2020), “Swelling Studies of Porous and Nonporous Semi-IPN Hydrogels for Sensor and Actuator Applications”, *Micromachines*, 11(4), 425. <https://doi.org/10.3390/mi11040425>

[72] Shah, S. A. A., Firlak, M., Berrow, S. R., Halcovitch, N. R., Baldock, S. J., Yousafzai, B. M., Rania, M. H. Hardy, J. G., (2018), “Electrochemically enhanced drug delivery using polypyrrole films”, *Materials*, 11(7), 1123.

ÖZGEÇMİŞ

Salih MUHCU, 2008 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden mezun olmuştur. Ayrıca aynı yıl Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliğinden yandal yaparak yandal sertifikası almıştır.

2021 yılında Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Analitik Kimya Ana Bilim Dalı'na yüksek lisans öğrencisi olarak kabul edilmiştir.

TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR

Muhcu S., Fırlak Demirkan M., (2023), “Elektroaktif Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Kontrollü İlaç Salım Davranışlarının İncelenmesi”, Poster Sunumu, 6th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara, Turkey, 11-13 October 2023.