

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ULTRASONA DUYARLI HİDROJELLERİN  
SENTEZİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Şule BALCI**

**Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı**

**TEMMUZ 2023**



**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ULTRASONA DUYARLI HİDROJELLERİN  
SENTEZİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Şule BALCI**

**Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cuma BİNDAL**

**TEMMUZ 2023**



Şule BALCI tarafından hazırlanan “ULTRASONA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ” adlı tez çalışması 26.07.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

### **Tez Jürisi**

**Jüri Başkanı :**        **Prof. Dr. Cuma BİNDAL**        .....

Sakarya Üniversitesi

**Jüri Üyesi :**        **Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR**        .....

Sakarya Üniversitesi

**Jüri Üyesi :**        **Doç. Dr. Gözde F. ÇELEBİ EFE**        .....

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “ULTRASONA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete ’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(26/07/2023)

Şule BALCI





*Başta anneannem olmak üzere salgın hastalıklar ve depremde hayatını  
kaybedenlere ithaf ediyorum.*



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın geekleőme sũresi boyunca birçok kiőiden destek aldım ve onların desteklerini hissettim.

İlk olarak, verdiği değerli tavsiyeleri, bilgi, tecrũbe ve destekleri için sayın kıymetli danıőman hocam Prof. Dr. Cuma BİNDAL'a

Bu alıőma ve deneylerde bilgi ve tecrũbesiyle her konuda yardımda bulunan sayın Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR ve Doç. Dr. Serbũlent TÜRK'e,

Deneyleri gerçekleőtirirken sunduğu tũm imkanlar için Sakarya Őniversitesi Biyomedikal, Manyetik ve Yarıiletken Malzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne,

Hayatımın her dũneminde varlıklarından her zaman gurur duyduğum sevgi, hoőgörü ve maddi manevi desteklerini esirgemedен sunan baőtta sevgili ailem olmak üzere tũm değerli dost ve arkadaőlarıma,

Sonsuz teőekkũr ve őũkranlarımı sunarım.

Saygılarımla...

Şule BALCI



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|   |              |
|---|--------------|
| <b>ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ</b> .....              | <b>v</b>     |
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....   | <b>ix</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....  | <b>xi</b>    |
| <b>KISALTMALAR</b> .....  | <b>xv</b>    |
| <b>SİMGELER</b> .....   | <b>xvii</b>  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b> .....  | <b>xix</b>   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....  | <b>xxi</b>   |
| <b>ÖZET</b> .....   | <b>xxiii</b> |
| <b>SUMMARY</b> .....  | <b>xxv</b>   |
| <b>1.GİRİŞ</b> .....  | <b>1</b>     |
| 1.1. Tezin Kapsamı.....   | 2            |
| 1.2. Tezin Amacı .....  | 2            |
| 1.3. Literatür Araştırması .....                                      | 3            |
| <b>2.TEORİK TEMELLER</b> .....  | <b>7</b>     |
| 2.1. Hidrojeller .....  | 7            |
| 2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması.....                           | 8            |
| 2.1.1.1. Kaynağına göre hidrojeller.....                              | 8            |
| 2.1.1.2. Polimerik hazırlanış yöntemine göre hidrojeller.....         | 9            |
| 2.1.1.3. Çapraz bağ yapılarına göre hidrojeller .....                 | 10           |
| 2.1.1.4. Biyobozunurluklarına göre hidrojeller .....                  | 12           |
| 2.1.1.5. Konfigürasyona göre hidrojeller .....                        | 13           |
| 2.1.1.6. Elektrik yüküne göre hidrojeller .....                       | 13           |
| 2.1.1.7. Fiziksel davranışına göre hidrojeller .....                  | 14           |
| 2.1.2. Akıllı (uyarıya duyarlı) hidrojellerin sınıflandırılması ..... | 16           |
| 2.1.2.1. Fiziksel uyarılara duyarlı hidrojeller .....                 | 16           |
| 2.1.2.2. Kimyasal uyarılara duyarlı hidrojeller .....                 | 21           |
| 2.1.2.3. Biyokimyasal uyarılara duyarlı hidrojeller .....             | 22           |
| 2.1.3. Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan teknikler.....        | 25           |
| 2.1.3.1. Kütle polimerizasyonu .....                                  | 25           |
| 2.1.3.2. Çözelti polimerizasyonu.....                                 | 25           |
| 2.1.3.3. Süspansiyon polimerizasyonu .....                            | 26           |
| 2.1.3.4. Emülsiyon polimerizasyonu.....                               | 26           |
| 2.1.4. Hidrojellerde temel etkileşimler.....                          | 27           |
| 2.1.4.1. Hidrofobik etkileşimler .....                                | 27           |
| 2.1.4.2. İyonik etkileşimler .....                                    | 28           |
| 2.1.4.3. Hidrojen bağ etkileşimi .....                                | 28           |
| 2.1.4.4. Van der Waals etkileşimi .....                               | 29           |
| 2.1.5. Hidrojellerin şişme davranışı .....                            | 29           |
| 2.1.6. Hidrojellerin kullanım alanları.....                           | 31           |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri .....                                  | 32        |
| 2.2.1. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde hidrojel                          | 34        |
| 2.2.2. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılması .....           | 34        |
| 2.2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler .....                                 | 34        |
| 2.2.2.2. Kimyasal kontrollü sistemler .....                                 | 35        |
| 2.2.2.3. Çözücü kontrollü sistemler .....                                   | 37        |
| 2.2.2.4. Responsif sistemler .....  | 39        |
| 2.3. Temas Açısı ve Yüzey Enerjisi .....                                    | 44        |
| 2.3.1. Yüzey enerji hesaplama metotları .....                               | 45        |
| 2.3.1.1. Van Oss Asit-Baz Metodu .....                                      | 45        |
| 2.3.1.2. Fowkes Metodu .....  | 47        |
| 2.3.1.3. Wu Metodu .....  | 48        |
| 2.3.1.4. Durum Denklemi (Equation of State) metodu .....                    | 49        |
| 2.3.1.5. Zisman metodu .....  | 49        |
| 2.4. Ultrason .....   | 51        |
| 2.4.1. Termal (hipertermi) etki .....                                       | 52        |
| 2.4.2. Termal olmayan etki .....  | 52        |
| 2.4.2.1. Atalet (kararsız) kavitasyon .....                                 | 52        |
| 2.4.2.2. Kararlı kavitasyon .....   | 53        |
| <b>3. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>  | <b>55</b> |
| 3.1. Materyal .....   | 55        |
| 3.1.1. Kullanılan kimyasal çözeltiler ve özellikleri .....                  | 55        |
| 3.1.1.1. Polivinil Alkol (PVA) .....  | 55        |
| 3.1.1.2. Melamin (M) .....  | 55        |
| 3.1.1.3. Tannik Asit (TA) .....   | 56        |
| 3.1.1.4. Dokсорubisin-hidroklorür (DOX-HCl) .....                           | 57        |
| 3.1.2. Kullanılan araç-gereçler .....                                       | 58        |
| 3.2. Yöntem .....   | 58        |
| 3.2.1. Hidrojelin hazırlanması .....  | 58        |
| 3.2.2. Hidrojele DOX yüklenmesi ve standart doğrunun çizilmesi .....        | 60        |
| 3.2.3. Hidrojellerin şişme oranı .....                                      | 61        |
| 3.2.4. DOX ilacının enkapsülasyon oranı .....                               | 62        |
| 3.2.5. DOX yüklü hidrojellerin ilaç salımı .....                            | 62        |
| 3.2.6. DOX yüklü hidrojellerin ilaç salım kinetiği .....                    | 64        |
| 3.2.7. Karakterizasyon analizleri .....                                     | 64        |
| 3.2.7.1. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) .....            | 64        |
| 3.2.7.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) .....                           | 64        |
| 3.2.7.3. Enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi (EDS) .....                | 64        |
| 3.2.7.4. X-ışını difraksiyon (XRD) .....                                    | 64        |
| 3.2.7.5. Temas açısı ve yüzey enerjisi .....                                | 65        |
| <b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>   | <b>67</b> |
| 4.1. Şişme Analizleri .....   | 67        |
| 4.2. FTIR Analizleri .....  | 68        |
| 4.3. SEM-EDS Analizleri .....   | 69        |
| 4.4. XRD Analizleri .....   | 71        |
| 4.5. Hidrofobik Özelliklerin Karşılaştırılması .....                        | 72        |
| 4.6. Hidrojellerin Serbest Yüzey Enerjisi Açısından Karşılaştırılması ..... | 73        |
| 4.7. Hidrojellerin Enkapsülasyon Verimi .....                               | 75        |
| 4.8. Hidrojellerin İlaç Salım Davranışları .....                            | 76        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.9. DOX Yüklü Hidrojellerin İlaç Salım Kinetik Modelleme Sonuçları..... | 80         |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>   | <b>83</b>  |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>   | <b>87</b>  |
| <b>EKLER.....</b>  | <b>101</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>   | <b>115</b> |





## KISALTMALAR

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>5-FU</b>              | : 5-Fluorourasil                             |
| <b>AA</b>                | : Akrilik asit                               |
| <b>BaTiO<sub>3</sub></b> | : Baryum titanat                             |
| <b>BBB</b>               | : Kan-beyin bariyeri                         |
| <b>Con A</b>             | : Konkanavalin A                             |
| <b>CPT</b>               | : Kamptotesin                                |
| <b>CS</b>                | : Kitosan                                    |
| <b>Dk</b>                | : Dakika                                     |
| <b>DOX</b>               | : Doksorubisin                               |
| <b>EDS</b>               | : Enerji dağıtıcı x-ışını spektroskopisi     |
| <b>FTIR</b>              | : Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi |
| <b>GSN</b>               | : Gelsolin                                   |
| <b>HCl</b>               | : Hidroklorür                                |
| <b>HEMA</b>              | : Hidroksi etil metakrilat                   |
| <b>HIFU</b>              | : Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason      |
| <b>HPMA</b>              | : N-(2-hidroksipropil) metakrilat            |
| <b>Ibu</b>               | : İbuprofen                                  |
| <b>IPN</b>               | : İç içe geçmiş polimer ağ yapı              |
| <b>LCST</b>              | : Düşük kritik çözelti sıcaklığı             |
| <b>LFUS</b>              | : Düşük frekanslı ultrason                   |
| <b>LIFU</b>              | : Düşük yoğunluklu odaklanmış ultrason       |
| <b>M</b>                 | : Melamin                                    |
| <b>MAA</b>               | : Metakrilik asit                            |
| <b>mL</b>                | : Mililitre                                  |
| <b>MNP</b>               | : Manyetik nanopartikül                      |
| <b>MS</b>                | : Mezogözenekli Silika                       |
| <b>NIPA</b>              | : N-izopropil akrilamid                      |
| <b>nm</b>                | : Nanometre                                  |
| <b>NO</b>                | : Nitrik oksit                               |

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>NP</b>    | : Nanoparçacık                 |
| <b>NVP</b>   | : N-vinil-2-pirolidon          |
| <b>PAH</b>   | : Para amino hippurik asit     |
| <b>PEG</b>   | : Polietilen glikol            |
| <b>PFH</b>   | : Perfloroheksanın             |
| <b>PLGA</b>  | : Polilaktik-ko-glikolik asit  |
| <b>PMAA</b>  | : Polimetakrilik asit          |
| <b>PVA</b>   | : Polivinil alkol              |
| <b>PVPON</b> | : poliN-vinilpirolidon         |
| <b>Rb</b>    | : Ruboksil                     |
| <b>RF</b>    | : Radyo frekansı               |
| <b>SEM</b>   | : Taramalı elektron mikroskobu |
| <b>TA</b>    | : Tannik asit                  |
| <b>UCST</b>  | : Üst kritik çözelti sıcaklığı |
| <b>US</b>    | : Ultrason                     |
| <b>UV</b>    | : Ultraviyole                  |
| <b>VA</b>    | : Vinil asetat                 |
| <b>Vb</b>    | : Ve benzeri                   |
| <b>XRD</b>   | : X-ışını difraksiyon          |

## SİMGELER

|                      |                          |
|----------------------|--------------------------|
| <b>%</b>             | : Yüzde                  |
| <b>°</b>             | : Derece                 |
| <b>°C</b>            | : Derece Santigrat       |
| <b>Ba</b>            | : Baryum                 |
| <b>C</b>             | : Karbon                 |
| <b>d</b>             | : Düzlemler arası mesafe |
| <b>H</b>             | : Hidrojen               |
| <b>N</b>             | : Azot                   |
| <b>n</b>             | : Kırınım derecesi       |
| <b>O</b>             | : Oksijen                |
| <b>Ti</b>            | : Titanyum               |
| <b>V</b>             | : Hacim(L)               |
| <b>w</b>             | : Ağırlık(g)             |
| <b>θ</b>             | : Geliş açısı (derece)   |
| <b>λ</b>             | : Dalga boyu [nm]        |
| <b>R<sup>2</sup></b> | : Regresyon katsayısı    |



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Korsmeyer-Peppas denklemi n değerine göre salım mekanizmaları .....                         | 43 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Deneyde kullanılan kimyasal maddeler .....  | 57 |
| <b>Tablo 3.2.</b> Kullanılan test sıvılarının Attention Tensiometer cihazından alınan teknik özellikleri..... | 66 |
| <b>Tablo 3.3.</b> Hidrojelin yüzeyi ile farklı sıvıların temas açılarının ölçüleri .....                      | 66 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hidrojellerin farklı methodlara göre serbest yüzey enerji değerleri .....                   | 74 |
| <b>Tablo 4.2.</b> US uygulanmayan hidrojelinin farklı kinetik modellere göre elde edilen parametreleri .....  | 80 |
| <b>Tablo 4.3.</b> US'la uyarılan hidrojelinin farklı kinetik modellere göre elde edilen parametreleri .....   | 81 |



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

|   |    |
|---|----|
| Şekil 2.1. Hidrojelin çapraz bağlanmış polimerik yapısı.....  | 7  |
| Şekil 2.2. Hidrojelin şişmesinin şematik gösterimi .....  | 8  |
| Şekil 2.3. Hidrojellerin sınıflandırması (h: hidrojel, çb: çapraz bağlı) .....  | 8  |
| Şekil 2.4. Çapraz bağlama türleri: fiziksel çapraz bağ ve kimyasal çapraz bağ .....   | 11 |
| Şekil 2.5. (a) İyonik etkileşim, (b) Hidrofobik etkileşim.....  | 12 |
| Şekil 2.6. Hidrojellerin özelliklerine göre sınıflandırılması .....   | 15 |
| Şekil 2.7. Akıllı hidrojellerin sınıflandırılması .....   | 16 |
| Şekil 2.8. (a) Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller, (b) Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojeller .....   | 18 |
| Şekil 2.9. (a) İlaç salımı için polimerler üzerinde düşük ve yüksek US'un çalışma prensibinin şematik diyagramı (b) US duyarlı iyonik çapraz bağlı hidrojelin bozulması ve kendi kendini iyileştirmesi..... | 19 |
| Şekil 2.10. Manyetik alanın hidrojelde bulunan MNP'ler üzerindeki etkisi .....  | 20 |
| Şekil 2.11. pH duyarlı hidrojellerin şişme davranış.....  | 21 |
| Şekil 2.12. Glikoza duyarlı bir hidrojelin sol-jel geçişi .....   | 22 |
| Şekil 2.13. Enzim ve biyomolekülleri serbest bırakma mekanizması .....  | 24 |
| Şekil 2.14. Serbest antijene yanıt olarak bir antijen-antikor hidrojelinin şişmesi .....  | 24 |
| Şekil 2.15. Çözelti polimerizasyonu .....   | 26 |
| Şekil 2.16. Emülsiyon polimerizasyonu .....   | 27 |
| Şekil 2.17. Hidrojellerin içindeki temel etkileşimlerin gösterilmesi .....  | 27 |
| Şekil 2.18. İyonik etkileşimler ile hidrojelın şişme veya büzülme davranışı.....  | 28 |
| Şekil 2.19. Hidrojen bağının hidrojelın hacmi üzerindeki etkisi.....  | 29 |
| Şekil 2.20. Çapraz bağlanma yoğunluğu ve hidrojel özellikleri arasındaki ilişki.....  | 31 |
| Şekil 2.21. İlacın geleneksel ve kontrollü salım mekanizmasının zamanla değişimi.....   | 33 |
| Şekil 2.22. Difüzyon kontrollü sistemler: (a) Membran, (b) Matris ilaç salım sistemi .....  | 35 |
| Şekil 2.23. Kimyasal kontrollü biyobozunur sistemlerin mekanizması .....  | 36 |
| Şekil 2.24. Kimyasal kontrollü zincire takılı sistemler.....  | 37 |
| Şekil 2.25. Şişme kontrollü ilaç salımı .....   | 38 |
| Şekil 2.26. Osmotik kontrollü ilaç salım sistemi. ....  | 39 |
| Şekil 2.27. Kapalı döngü ilaç iletimi .....   | 39 |
| Şekil 2.28. Young temas açısının ölçülmesinin şematik gösterimi .....   | 45 |
| Şekil 2.29. Katı yüzeyinin su damlası ile yaptığı temas açısı değerleri ile katının hidrofobik/hidrofilik özellik ilişkisi .....  | 45 |
| Şekil 2.30. Katı yüzeyinin farklı sıvılarla temas açısının ölçülmesi.....   | 50 |
| Şekil 2.31. Zisman yöntemine göre katıların serbest yüzey enerjilerinin hesaplanması .....  | 50 |
| Şekil 2.32. Kararlı ve kararsız kaviteasyonun şematik gösterimi.....  | 53 |
| Şekil 3.1. PVA'nın molekül yapısı .....   | 55 |

|   |    |
|---|----|
| Şekil 3.2. Melamin'in molekül yapısı .....  | 56 |
| Şekil 3.3. Hidrojellerin hazırlanması .....   | 59 |
| Şekil 3.4. Hidrojinin oluşum mekanizması .....  | 60 |
| Şekil 3.5. PVA/M/TA hidrojellerinin görünüşü.....   | 60 |
| Şekil 3.6. Standart kalibrasyon eğrisi.....   | 61 |
| Şekil 3.7. İlaç yükleme sonrasında toplanan serbest ilaç içeren süpernatant.....                                    | 62 |
| Şekil 3.8. Ultrasonik banyoda ilaç salımı .....   | 63 |
| Şekil 3.9. Hidrojellere ilaç yükleme ve salım mekanizmasının şematik gösterimi ...                                  | 63 |
| Şekil 4.1. Hidrojellerin şişme oranının zaman ve TA miktarına göre değişimi.....                                    | 67 |
| Şekil 4.2. Hidrojellerin FTIR spektrum grafiği.....   | 69 |
| Şekil 4.3. Hidrojellerin SEM görüntüleri: (a) PVA/M, (b) PVA/M/%5TA, (c)<br>PVA/M/%10TA, (d) PVA/M/%15TA .....      | 70 |
| Şekil 4.4. (a) PVA/M/%5TA hidrojeli SEM-EDS haritalama görüntüleri .....  | 71 |
| Şekil 4.5. Hidrojellerin XRD spektrumu .....  | 72 |
| Şekil 4.6. (a) PVA/M, (b) PVA/M/%5TA, (c) PVA/M/%10TA, (d) PVA/M/%15TA<br>hidrojellerin temas açısı ölçümleri ..... | 73 |
| Şekil 4.7. Hidrojellerin yüzey serbest enerji grafiği .....   | 74 |
| Şekil 4.8. Hidrojellerin enkapsülasyon verim grafiği .....  | 75 |
| Şekil 4.9. US'la uyarılmayan hidrojellerin ilaç salım grafiği .....   | 76 |
| Şekil 4.10. US'la uyarılan hidrojellerin ilaç salım grafiği .....   | 77 |
| Şekil 4.11. PVA/M hidrojellerin ilaç salım grafiği .....  | 78 |
| Şekil 4.12. PVA/M/%5TA hidrojellerin ilaç salım grafiği .....   | 78 |
| Şekil 4.13. PVA/M/%10TA hidrojellerin ilaç salım grafiği .....  | 79 |
| Şekil 4.14. PVA/M/%15TA hidrojellerin ilaç salım grafiği .....  | 79 |
| Şekil 4.15. Hidrojellerin 3D ilaç salım grafiği.....  | 80 |



## ULTRASONA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

### ÖZET

İlaç taşıyıcı sistemler, tıpta ve sağlık hizmetlerinde ilaçların vücuttaki etkilerini kontrol etmek için kullanılan bir teknolojidir, çünkü dokсорubisin (DOX) gibi ilaçların normal dokular üzerindeki çoklu olumsuz yan etkileri vardır ve serbest ilaç tedavisinde kullanımını sınırlamaktadır. İlaç salımını kontrol etmek için tipik ilaç verme sistemleri, polimer bozunmasına ve pasif difüzyona dayanır ancak gerektiğinde ilaç salım hızını geçici olarak kontrol etme yeteneğine sahip değildir. Bu yüzden kontrollü salım sistemleri kullanılarak ilaç daha verimli ve güvenli hale getirilebilmektedir. Son yıllarda sağlık alanında kendinden kontrollü bir şekilde ve çevresel faktörlerin etkisi altında sıvıyı serbest bırakabilen hidrojeller büyük ilgi görmektedir. Hidrojellere yüklenen ilacın, ilaç salım hızını geçici olarak kontrol etmek için kullanılan fiziksel enerjilerden biri ultrasondur (US). Enkapsülasyon ile normal dokular üzerindeki olumsuz etkiler önlenir ve US kullanılarak ilaç hedefleme ile sorunlu bölgeye ilaç verilmesi sağlanabilir. Bu çalışmada, Polivinil alkol (PVA), Melamin (M) ve Tannik asit (TA) malzemeleri kullanılarak donma-çözülme yöntemiyle US'a duyarlı hidrojeller sentezlenmiş ve US etkisinin ilaç salım davranışlarını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Hidrojel sentezlenirken farklı oranlarda (%5, %10, %15) TA ekleyerek enkapsülasyon verimi ve kontrollü ilaç salımı geliştirmek için yeni bir yaklaşım önerilmektedir. Ağırlıkça %35 PVA bazlı hidrojellere önce ağırlıkça %1,5 M ilave edilmiş daha sonra ağırlıkça TA ilave edilerek sentezlenmiştir. TA ilave edilerek hazırlanmış PVA/M hidrojelleri, donma-çözülme yöntemiyle oda sıcaklığında (22°C) en az 6 saat erime ve -20°C'de 30 dk donma işlemi yapılarak sentezlenmiş ve bu donma çözülme döngüsü dört defa tekrarlanmıştır. Dondurma-çözülme işlemi, iyi mukavemetli hidrojeller oluşturduğu ve uygulaması kolay bir yöntem olduğu için tercih edilmiştir. Hazırlanan hidrojeller şişme oranı, fourier transform infrared (FTIR) analizi, taramalı elektron mikroskopu-enerji dağılım spektroskopisi (SEM-EDS) analizi, x-ışını difraksiyon (XRD) analizi, temas açısı ve yüzey gerilimi(enerjisi) ile karakterize edilmiştir. XRD, SEM-EDS analizleriyle PVA'nın kristal yapısını değiştirmediği ve homojen bir morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. TA oranı arttıkça FTIR analizinde beklendiği gibi hidrojellerin daha hidrofobik hale geldiği şişme testinde su absorplama kapasitesinin %73'ten %63'e düşmesi, yüzey enerjisinin azalması ve temas açısının ortalama değeri 10,15°'ten 62,27°'ye artması ile doğrulanmıştır. PVA/M/TA hidrojellerine dokсорubisin-hidroklorür (DOX-HCl) yüklenmiştir. İlaç salım deneyleri 15,30,45 ve 60 dk sürelerle oda sıcaklığında (22 °C) US varlığında 40 kHz ultrasonik banyoda ve US olmadan gerçekleştirilmiştir. Salınan ilaç miktarı spektrofotometrik yöntem ile tayin edilmiştir. DOX yüklü hidrojellerin deiyonize su içerisinde bulunduğu ortamda salım

gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen tüm hidrojellerde, US'la tetiklenen numunelerin, tetiklenmemiş numunelere göre yaklaşık 2 kat kadar fazla ilaç salımı gerçekleştirdiği görülmüştür. TA oranı arttıkça ilaç salımı yaklaşık 1.5 kata kadar düşmüş ve enkapsülasyon etkinliği ise %50 oranında artmıştır. US süresi arttıkça ilaç salımı ortalama 3,7 kat arttı. Kontrollü ilaç salım kinetiğinin belirlenmesi için Korsmeyer-Peppas, birinci derece ve sıfırıncı derece kinetik modellemeleri kullanılmıştır. PVA/M/TA hidrojellerin kinetik modelleme içinde Korsmeyer-Peppas kinetik modellemeyle daha uyumlu olduğu ve Fickian olmayan difüzyon gösterdiği belirlenmiştir. Ultrason etkisi ile süper durum II taşınım mekanizması gösterdiği görülmüştür. Çalışmada, elde edilen bulgulara göre TA 'nın ilaç salımını azalttığı halde US 'un ilaç salımı ve kinetiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve salımı belirgin derecede artırdığı tespit edilmiştir. Tüm analizler değerlendirildiğinde kontrollü ilaç salımında hidrojellerin yapısının ve US gibi fiziksel etkilerin etkili olduğu anlaşılmıştır.

# **SYNTHESIS OF ULTRASENSITIVE HYDROGELS AND INVESTIGATION OF DRUG RELEASE BEHAVIOR**

## **SUMMARY**

Drug delivery systems are a technology used in medicine and healthcare to control the effects of drugs in the body, as drugs such as doxorubicin (DOX) have numerous undesirable side effects on normal tissues, limiting their use in free drug therapy. Typical drug delivery systems to control drug release rely on polymer degradation and passive diffusion but do not have the ability to temporarily control the rate of release when needed. Controlled release systems can therefore be used to make drug delivery more efficient and safer.

In recent years, hydrogels that can release liquid in a self-controlled manner under the influence of environmental factors have attracted great interest in the healthcare field. Hydrogels that can release drugs by self-control and under the influence of environmental factors are of interest in the health field. Hydrogels are very similar to living tissues. Thanks to the high water absorption ability of hydrogels, they show high biocompatibility. Therefore, they are often preferred in drug delivery systems. Hydrogels are three-dimensional network structures formed by crosslinking polymers with a large number of hydrophilic groups. Despite the many advantages of hydrogel-based delivery systems, they limit the ability of a hydrophilic hydrogel to retain a hydrophobic drug, i.e., to load the drug onto the hydrogel. Hydrogels used in controlled drug release are hydrophilic, and hydrophilic drugs released often have undesirable release kinetics and times. Reducing the solvent properties and increasing the hydrophobic properties in the design of hydrogels has contributed to overcoming these problems. The design, synthesis, and characterization of hydrogel materials can improve their poor properties by enhancing their properties. The degree of swelling of hydrogels is adjustable, and they respond differently to different physical conditions. Thanks to the porous structure of hydrogels, a smart hydrogel that responds to stimuli can change its responses by changing the ambient conditions (pH, temperature, solution concentration, solvent type, type of solvent, UV radiation, electric field strength, magnetic field strength, etc.). The hydrogel can enhance the release of the drug by physical stimuli at rates determined by the diffusion parameter.

One of the physical stimuli used to temporarily control the rate of release of the drug contained in hydrogels is ultrasound (US). US is an easy technique to use and is harmless when used correctly. For example, the magnetic field is inconvenient for people with pacemakers, but the use of US is harmless. The physiological effects of US application to stimulus-sensitive hydrogels can be grouped into thermal (hyperthermia) and mechanical (non-thermal) effects. In the thermal effect, heat energy is released as US energy is absorbed by the tissue. The amount of heat generated varies depending on the absorption capacity of the tissue, duration of application, dose, and method of application. The thermal effect can cause disruption

of the cell membrane and increased permeability of blood vessels. High intensity focused ultrasound (HIFU) can be used to induce the thermal effect. HIFU can lead to a rapid local temperature rise and cause unpredictable and irreversible damage. In non-thermal impacts, acoustic energy is transferred to mechanical energy in the form of oscillation and force. The non-thermal effect can also be divided into stable and unstable cavitation. Unstable cavitation is characterized by rapid growth and collapse of microbubbles, while stable cavitation is characterized by continuous oscillation of microbubbles. The sustained release of microbubbles creates velocities that cause shear stresses that affect the release of the encapsulated drug in the fluid. Stable cavitation is thought to break down the cross-links of the hydrogel, and this breakdown increases the size of the pores in the hydrogel, temporarily altering its characteristic diffusion properties and enhancing drug release.

Negative effects on normal tissue can be prevented by encapsulation, and the drug can be targeted to the problem area by using US. In this study, US-sensitive hydrogels were synthesized using polyvinyl alcohol (PVA), melamine (M), and tannic acid by freeze-thaw method and investigated how the effect of US affects the drug release behavior. A new approach is proposed to improve the encapsulation efficiency and controlled drug release by adding TA at different rates (5%, 10%, 15%) during the synthesis of the hydrogel. It was synthesized by adding 1.5 wt% M to 35 wt% PVA-based hydrogels followed by addition of TA. The PVA/M hydrogels prepared by adding TA were synthesized by freeze-thaw method by melting at room temperature (22°C) for at least 6 hours and freezing at -20°C for 30 minutes. This freeze-thaw cycle was repeated four times. The freeze-thaw process is a type of physical crosslinking method that uses the crystallization process of precursor solutions and hydrogen bonding interactions between polymer chains to produce hydrogels. The freeze-thaw method was preferred because it forms hydrogels with good strength and is an easy-to-use method.

The prepared hydrogels were characterized by swelling analysis, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy-energy dispersive spectroscopy (SEM-EDS), X-ray diffraction (XRD), contact angle, and surface tension (energy) measurement.

The functional groups of the hydrogel were characterized by FTIR analysis. FTIR analysis supports that TA binds with the hydroxyl groups of PVA, reducing the density of hydroxyl groups and increasing the hydrophobic properties of the compound.

In the SEM results, it is thought that the decrease in aggregation with increasing TA ratio, a more homogeneous distribution, and a partially smooth texture are due to the increase in hydrogen bond density. The presence and distribution of carbon, oxygen and nitrogen signals in the hydrogel structure were confirmed by determining the EDS map.

The absence of a large difference in the measured peak density of the hydrogels in XRD analysis indicates that the TA molecules did not change the crystal structure of PVA.

In the swelling test of the hydrogel, as the TA ratio increased, the hydrogel chains were bound together, restricting the penetration of water molecules into the hydrogel. Thus, the water absorption capacity decreased from 73% to 63%.

The average value of the contact angle increased from 10.15° to 62.27°. This indicates that as the TA ratio increased, hydrogen bonding with the -OH groups of PVA, the main component of the hydrogel, decreased the polarity of the hydrogel and increased its hydrophobic property. By determining the contact angle, the surface energy was calculated according to the equations in Van Oss Acid-Base, Fowkes, Wu, and Equation of State methods with the help of a software program. As the contact angle increased, hydrophobic properties increased and surface energies decreased. FTIR analysis confirmed these results.

For drug loading, hydrogels were immersed in 100 mL of 200 ppm DOX-HCl solution at 22 °C for three days and shaken at 200 rpm. Drug release analysis was performed both in the presence of ultrasound (US) and without US, using a 40 kHz ultrasonic bath and at room conditions (22°C). Drug release from DOX-loaded hydrogels was performed in tubes containing 5 mL of deionized water. Samples were taken from the tubes at 15-minute intervals to determine the amount of DOX released. The drug concentration in each sample taken was measured at 480 nm and pooled to be 15-30-45-60. Each sample was tested three times at specified intervals. In order to keep the liquid volume in the tube constant, after the samples were taken, all the remaining volume in the tubes was poured out and filled again with 5 ml of deionized water.

The amount of drug released was determined by spectrophotometric method. It was measured at 480 nm using a UV-Vis spectrophotometer. Release was carried out in the presence of DOX-loaded hydrogels in deionized water.

The release was carried out in the presence of DOX-loaded hydrogels in deionized water. In all synthesized hydrogels, it was observed that US-triggered samples released approximately two times more drug than untriggered samples. As the TA ratio increased, the drug release decreased approximately 1.5 times, and the encapsulation efficiency increased by 50%. As the duration of the US increased, the drug release increased by an average of 3.7 times.

Korsmeyer-Peppas, first-order, and zero-order kinetic models were used to determine the kinetics of controlled drug release. It was found that PVA/M/ TA/DOX hydrogels were more compatible with the Korsmeyer-Peppas model in kinetic modeling and showed non-Fickian diffusion. It was observed that it showed a super-state II transport mechanism with the effect of ultrasound.

In the study, it was found that TA decreased drug release, while US had a significant effect on drug release and kinetics and significantly increased release. Evaluation of all analyses showed that it was understood that the structure of hydrogels and physical effects such as US were effective in controlled drug release.



## 1. GİRİŞ

Hidrojeller polimerlerin çok sayıda hidrofilik çapraz bağlanmasıyla oluşan, kendine has özellikleri olan ve yüksek derecede biyouyumluluğa sahip, canlı dokulara çok benzeyen, biyomedikal uygulamalarda da sıklıkla tercih edilen malzemeler olarak bilinmektedir (Hamidi ve ark., 2008). Hidrojeller hidrofilik gruplardan dolayı su içerisinde büyük miktarda suyu absorplayarak şişmektedirler. Hidrojellerin şişme dereceleri sentezlenirken kullanılan malzemelere veya ortam şartlarına bağlı olarak manipüle edilebilmektedir. Manipüle edilebilen hidrojeller tıpta ve farmasötik alanda özellikle de kontrollü ilaç salım uygulamalarında oldukça yoğun şekilde kullanılmaktadır (Jagur-Grodzinski, 2010).

Hidrojeller fiziksel etkileşimlerle sentezlenebilirler. Bu fiziksel etkileşimler moleküler dolaşıklık, van der Waals bağları, hidrojen bağları, iyonik etkileşimler, kristalleşme, hidrofobik etkileşimler, elektrostatik etkileşimler veya bu etkileşimlerin bir kombinasyonu olabilir (Zhu ve ark., 2022). Bu fiziksel etkileşimler sayesinde ortam şartları (pH, sıcaklık, çözelti konsantrasyonu, solvent türü, ışık, ultraviyole (UV) radyasyonu, elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti vb.) değiştirilerek manipüle edilebilen akıllı bir hidrojel, ilacın difüzyon parametresi tarafından belirlenen oranda salınmasına imkân vermektedir (Chen ve ark., 2022; El-Husseiny ve ark., 2022; Kass ve Nguyen, 2022; Sharma ve ark., 2022; Wei ve ark., 2022).

Farmasötik teknolojik çalışmalarda farklı terapötik ajanlar için yenilikçi kontrollü ilaç salım sistemleri her geçen gün ilerlemekte ve geliştirilmesine de ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç salımında aktif ve toksik seviyelerin altındaki alanlar, boşa harcanan ilaç miktarlarını temsil etmektedir. İstenilen özellikleri sağlayan hidrojel sentezi ile tasarlanan ilaç taşıyıcı sistem, ilacı vücutta hedeflenen bölgeye uygun miktarı, uygun oranda bırakabilmekte böylece ilaç etkin şekilde kullanılabilir (Khalifa ve ark., 2022).

Kontrollü ilaç salıverme sistemleri fizyolojik, kimyasal bir tetikleyici ya da fiziksel bir enerji vasıtasıyla ilacın dozunu ve vücuttaki etkinliğini istenilen hız ve zaman aralıklarında kontrol edebilmektedir (Xia ve ark., 2016). Bu Fiziksel enerjilerden biri

US'dur ve akıllı hidrojelleri uyarmak için kullanılabilir. US, talep üzerine ilaç dağıtımının yer ve zaman dağılımını kontrol etmek için oldukça etkili bir fiziksel sistemdir (Qureshi ve ark., 2019; Tachibana ve ark., 1999; Tu ve ark., 2021).

US, hiçbir olumsuz yan etkisi olmayan, kullanımı kolay bir tekniktir. Örneğin kalp pili olan kişiler için manyetik alan sakıncalıdır ama US kullanımı zararsızdır. Ultrasonik bir dalga sıvı bir ortamdan geçtiğinde sıvının mekanik titreşimine neden olur, çok kısa süreler içinde büyüyen ve çöken çok sayıda mikro-kabarcık oluşur. Ultrasonik bir alan altında mikro-kabarcıkların büyümesi ve çökmesi olgusu "akustik kavitasyon" olarak bilinir (Purkait ve ark., 2018; Rahim ve ark., 2021). Akustik kavitasyonda, ilaç salımını arttırmak için bir hücre zarının geçirgenliği geçici olarak değiştirilebilir (Ashokkumar, 2011).

### **1.1. Tezin Kapsamı**

Bu çalışmada, %35 (a/h) polivinil alkol (PVA), %1,5 (a/a) melamin(M) ve farklı oranlarda (%5, %10, %15 (a/a)) tannik asit (TA) malzemeleri kullanılarak donma-çözülme yöntemiyle US'a duyarlı hidrojeller sentezlenmiştir. Enkapsülasyon verimi ve US etkisinin ilaç salım davranışlarını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Kontrollü ilaç salımı geliştirmek için US'a duyarlı hidrojellerle yeni bir yaklaşım önerilmektedir. Hazırlanan hidrojeller şişme oranı, Fourier transform infrared (FTIR) analizi, taramalı elektron mikroskopu-enerji dağılım spektroskopisi (SEM-EDS) analizi, x-ışını difraksiyon (XRD) analizi, temas açısı ve yüzey gerilimi(enerjisi) ile karakterize edilmiştir. Bu çalışma DOX-HCl gibi ilaçların, TA ile geliştirilen hidrojellerle taşınması ve US kullanılarak istenilen zamanda ilaç salım etkinliğinin artırılması ile farmakolojik alana katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### **1.2. Tezin Amacı**

Bu çalışma, iyi stabiliteye ve vücutta artan ilaç salım etkinliğine sahip bir hidrojel oluşturmayı ve analiz etmeyi amaçlamaktadır. Ardından, Doksorubisin Hidroklorür (DOX-HCl) yüklü hidrojelin ilaç salım davranışı, US tetiklemeli ve US etkisi olmadan oda şartlarında araştırılmıştır. Ayrıca çalışmanın orijinal yerini gösteren açık



literatürde bu konuda çok az çalışma olduğu için TA ve M etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### **1.3. Literatür Araştırması**

İlaç, insanların hastalıklarını tedavi etmek ve yaşam kalitelerini arttırmak için kullanılan doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaç alanındaki çalışmalar özellikle son 30 yılda her geçen gün artmakta ve gelişmektedir. Bir ilacın çevre doku ve hücreleri etkilemeden hedef hücre ve dokulara etkin bir şekilde verilmesi tıpta gelişmesine ihtiyaç duyulan konulardandır. İlacın, hedeflemek için kullanılan fiziksel enerjilerden biri US 'dur. US uyarımı ile malzemedeki ilacın salım miktarında artış gözlemlendiği bilinmektedir. Uyarıya duyarlı polimerlerin istenilen şartlara ve özelliklere göre modifiye edilebilmesi ve uyarılara karşı tepki oluşturması bu alanda çalışılmasını cazip kılmaktadır. US'a duyarlı malzemelerle ilgili yapılan literatür taramaları aşağıda özetlenmiştir.

Miyazaki ve arkadaşları (Miyazaki ve ark., 1985), Etilen-Vinil alkol kopolimerine 5-fluorourasil (5-FU) dahil ederek bir salım sistemini araştırmışlardır. Bu çalışmada sulu ortamda ve US etkisinde salım oranlarını incelenmişlerdir. US etkisiyle daha yüksek bir ilaç salındığını ve US etkisini ortadan kaldırıncaya salım oranlarının taban çizgi seviyelerine geri döndüğü gözlenmiştir. Kısaca 5-FU'nun polimerlerden salım hızlarının istenen zamanlarda harici 1 MHz'lik US kullanılarak artırılabilirliğini göstermişler.

Kost ve arkadaşları (Kost ve ark., 1989), US 'un polimerin bozunması üzerindeki etkisi, bu polimerler içindeki birleşik moleküllerin salım oranını incelemiştir. PAH (para amino hippurik asit) yüklü biyobozunur polimer farelere implante edilmiş ve US uygulandığında farelerin idrarındaki PAH 'in konsantrasyonlarında önemli bir artış gözlemlenmiştir.

D'Emanuele ve arkadaşları (D'Emanuele ve ark., 1992), yaptıkları çalışmada terapötik US etkisiyle polimere yüklenen p-nitro anilin, p-aminohippurat, sığır serum albumini ve insülin salımını incelemişler. Terapötik olarak kabul edilebilir yoğunluklar ve frekanslar kullanılarak polimer erozyonu üzerinde önemli etkilerin elde edilebileceği ve ilaç salımının artış gösterdiği gösterilmiştir.

Husseini ve arkadaşları (Husseini ve ark., 2000), yaptıkları çalışmada 20 ila 90 kHz frekans aralığında sürekli dalga (CW) veya darbeleri US altında Pluronic P-105 misellerinden akustik olarak tetiklenen ilaç salımını ölçmek için gerçek zamanlı floresan algılamalı özel bir ultrasonik maruz kalma odası kullanılmış. Ayrıca ilaç olarak iki floresans ilaç olan doksorubisin (DOX) ve ruboksil (Rb) kullanılmıştır. Salım ölçümleri, ilaç misel çekirdeğinden sulu ortama aktarıldığında floresan yoğunluğundaki azalmaya dayanıyordu. Elde edilen veriler geçici kaviteasyonun ilaç salımında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İlaç absorpsiyonuyla aktive olan misel ilaç dağıtımını için akustik olarak ilaçların katı tümörlere hedefli olarak verilmesi için etkili bir terapötik teknolojiye dönüşebileceği vurgulanmıştır.

Norris ve arkadaşları (Norris ve ark., 2005), yaptıkları çalışmada US'a duyarlı bir kaplama oluşturan düzenli metilen zincirleriyle kaplanmış bir poli (2-hidroksietil metakrilat) hidrojelden oluşan yeni bir ilaç dağıtım polimer matrisi geliştirmişler. Bu sistem, US yokluğunda polimer içinde siprofloksasin ilacını tutmayı başarmış ve düşük yoğunluklu US uygulandığında önemli ilaç salımı gösterdiği belirtilmiştir.

Depan ve arkadaşları (Depan ve ark., 2010), yaptıkları çalışmada US'la tetiklenen uyarılara duyarlı hem Mezogözenekli Silika (MS) hem de Kitosan (CS) hibritlerinin in vitro ilaç salım özelliklerini araştırmışlar. Simüle edilmiş bir vücut sıvısında (pH 7,4) US tarafından tetiklenen İbuprofen (Ibu) salımını incelemişlerdir. US'un polimerik malzemelerden ilaç salımı için invazif olmayan bir teknik olarak kullanılabilmesini ve US'un ilaç salımı üzerindeki artırıcı etkisinin, polimer morfolojisi üzerinde önemli bir tahribata neden olmadan kaviteasyon etkisinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Epstein-Barash ve arkadaşları (Epstein-Barash ve ark., 2010), yaptıkları çalışmada hidrojeller ilaç içeriğinin ve salımının ayarlanabilmesine izin veren çok sayıda parametreye sahip bir kompozit tetiklemeli salım sistemi geliştirilmiş. İlaç salımı, mikro-kabarcıkların ve lipozomların konsantrasyonunu ve oranını değiştirerek ve US darbelerinin süresini ve yoğunluğunu modüle ederek kontrol edilebileceği vurgulanmıştır.

Lin ve arkadaşları (Lin ve ark., 2014), yaptıkları çalışmada, DOX içeren lipozom, 20-kHz, 1.0-MHz ve 3.0-MHz'de düşük yoğunluklu US ile iyi bir DOX salımı sergilediğini ve DOX'un neden olduğu kardiyotoksitenin yan etkilerini azaltma potansiyeline sahip olduğunu belirtmişler.

Komesli ve arkadaşları (Komesli ve ark., 2014), yaptıkları çalışmada diltiazem hidroklorürün değişen oranlarında etil selülozla hazırlanmış kontrollü salım tabletleri kullanmışlar. *In vitro* salım çalışmaları ultrasonik su banyosu kullanılarak gerçekleştirilmiş. Elde ettikleri sonuçlarda US'un ilaç salımında önemli bir etkiye sahip olabileceği ve ilaç salımını belirgin şekilde artırabileceğini belirtmişler.

Sun ve arkadaşları (Sun ve ark., 2019), yaptıkları çalışmada dinamik çapraz bağlayıcılar olarak TA ve fenil boronik asit arasında boronat ester bağları olan çift çapraz bağlı bir hidrojel geliştirmişler. Hidrojel omurgası ile iltihaplanma önleyici bileşik olan TA arasındaki dinamik kovalent boronat ester bağlantıları, TA US'la tetiklenen salımına izin verir. Bu haliyle hidrojel, US altında farklı ilaç salım profilleri göstermiştir. Bu tür hidrojellerin US yoluyla uygulanan harici mekanik uyarılara cevap verebildiğini ve US'la tetiklenen TA salımı üzerine makrofajların enflamasyon aktivasyonunun baskılanmasına ilişkin bir prensipten bahsetmişlerdir.

Alford ve arkadaşları (Alford ve ark., 2018) bu çalışmada, ~7 kDa G-dörtlü uyarılara duyarlı poli (metakrilik asit) / poli (N-vinilpirolidon) (PMAA/PVPON) çok katmanlı hidrojel kapsüller hazırlamışlar. Kapsüllerin hem enzimatik hem de US ile tetiklenen bozunmaya cevap olarak talep üzerine DNA'ları serbest bıraktığını belirtmişlerdir.

Kubota ve arkadaşları (Kubota ve ark., 2021), yaptıkları çalışmada hidrojel mikro boncuklara 20 kHz'de US uygulanarak, virüs vektörleri, miseller ve proteinler için bir ilaç modeli olan floresan silika nanoparçacıklarının salımını test etmişler. US'a karşı yüksek hassasiyete sahip tungsten partikülleri içeren hidrojinin US etkisiyle ilaç salımını arttırdığını raporlamışlardır.

Qin ve arkadaşları (Qin ve ark., 2022), yaptıkları çalışmada gelsolin (GSN)-hedefli faz geçiş polimeri nanoparçacıklarını (NP) (GSN-PLGA-PFH-DOX) oluşturmak üzere perfloroheksanın (PFH) ve DOX Poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) NP'larını kapsüllemişler ve ayrıca GSN monoklonal antikorunu NP'lerin yüzeyine konjuge

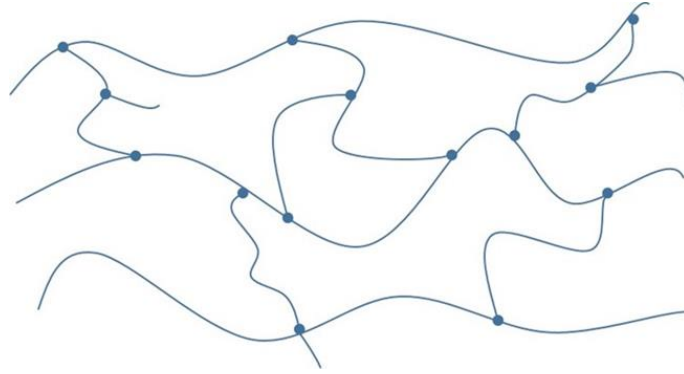
etmişler. Talep üzerine ilaç salımını teşvik etmek ve tetiklemek için, kapsüllenmiş ilacın kontrol edilebilir bir salımını elde etmek için düşük yoğunluklu odaklanmış US (LIFU) uygulamışlar. GSN- PLGA-PFH-DOX NP'ler, GSN aracılı hedefleme ve biyoterapötik etkilerin yanı sıra LIFU'ya cevap veren ilaç salımına olanak tanıyarak in vitro olarak GSN'yi aşırı eksprese eden hücrelerde sinerjistik sitotoksik etkilere yol açtığını belirtmişlerdir.

Wang ve arkadaşları (Wang ve ark., 2023), bu çalışmada Nitrik oksit (NO) ve Kamptotesin'in (CPT) sinerjistik iletimi ile pankreas kanserini tedavi etmek için piezoelektrik nanomalzemeler baryum titanat nanopartikülünü (BaTiO<sub>3</sub>) tiyoketal bağ bağlantılı kemoterapi ilacı kamptotesin (CPT) ve NO-donör l-arginin amfifilik ön ilaç moleküllerini kapsülleyen CPT-t-R-PEG2000@BaTiO<sub>3</sub>'ün US'a duyarlı bir nanoparçacık sentezlemişler. 1 MHz'lik US kullanımı ile NO üretmenin, NO'nun hücre dışı matrisi inhibe etmek için derin tümör bölgelerine serbestçe difüze olduğu ve CPT'nin tümör penetrasyonunu önemli ölçüde artırabildiğini, böylece kemorez direncini önemli ölçüde inhibe ettiğini ve antitümör etkinliğini geliştirdiğinden bahsetmişlerdir.

## 2. TEORİK TEMELLER

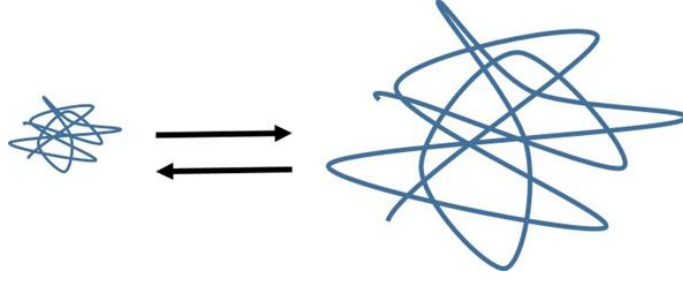
### 2.1. Hidrojeller

Hidrojeller, hidrofilik yapıları nedeniyle büyük miktarlarda su ve biyolojik sıvıları emebilen üç boyutlu, fiziksel (hidrojen, iyonik ya da hidrofobik) veya kimyasal (kovalent) bağlarla Şekil 2.1'deki gibi çapraz bağlanarak oluşturulan polimer sınıfıdır. Yapısındaki çapraz bağlar olduğundan yapılarını koruyabilirler ve suda çözünmezler. Suyu emme özellikleri hidroksil (-OH), karboksil (-COOH), amid (CONH<sub>2</sub>), sülfonik (-SO<sub>3</sub>H) gibi hidrofilik grupların varlığından kaynaklanmaktadır ve hidrofilik grupların sayısı arttıkça suyu emme özellikleri artmaktadır (Hoffman, 2012; Peppas ve ark., 2010; Peppas ve Khare, 1993).



**Şekil 2.1.** Hidrojelin çapraz bağlanmış polimerik yapısı.

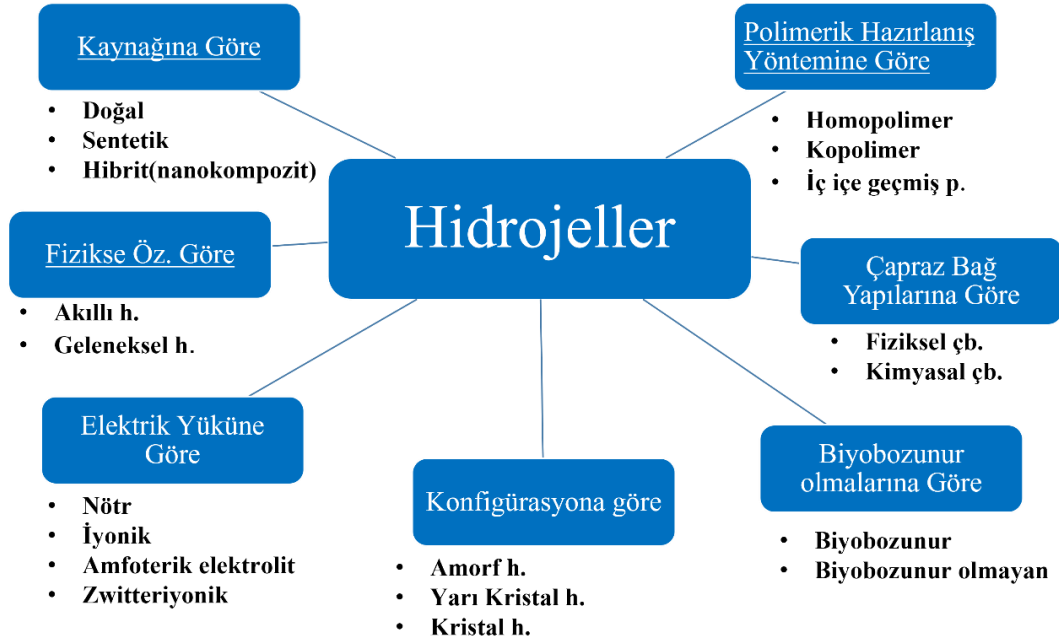
Hidrojeller konuldukları ortamlarla etkileşim içindedirler. Sıvı ortama konulduklarında suyu absorplayıp şişebilmektedirler (Şekil 2.2). Şişme dereceleri ayarlanabilir. Şişme derecelerinin ayarlanabilmesi ve farklı fiziksel şartlarda farklı değerler alması, onların istenilen uygulamalarda kullanılacak bir malzeme olmalarını sağlamaktadır (Hamidi ve ark., 2008). Hidrojeller biyoyumlu ve canlı dokulara oldukça benzerlik göstermektedirler. Yumuşak ve esnek yapıları gibi özellikleri farklı fonksiyonel gruplar kullanarak oluşturulması halinde değiştirilebilir (C. C. Lin ve Metters, 2006). İstenilen özellikler doğrultusunda (biyobozunurluk, hidrofiliklik, mekanik vb.) oluşturulan hidrojel yapay doku, yapay organ, ilaç salımı gibi birçok biyomedikal alanda kullanılmayı cazip kılmaktadır ve kullanımı her geçen gün artmaktadır.



Şekil 2.2. Hidrojelin şişmesinin şematik gösterimi.

### 2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller çapraz bağ yapılarına, polimerik hazırlanış yöntemlerine, biyobozunurluklarına, elektrik yüklerine vb. pek çok karakteristik özelliklerine göre Şekil 2.3'teki gibi sınıflandırılabilir (Ahmed, 2015).



Şekil 2.3. Hidrojellerin sınıflandırılması (h: hidrojel, çb: çapraz bağlı).

#### 2.1.1.1. Kaynağına göre hidrojeller

Hidrojeller kaynağına göre doğal, sentetik ve hibrit olarak üç sınıfına ayrılmaktadır.

### **Doğal hidrojeliler**

Bitkiler, mikroorganizmalar ve hayvanlar gibi doğal kökenlidir. Bitkilere ve hayvanlara yapısal destek sağlayan karbonhidratlar ve proteinler içerirler. Doğal hidrojeliler doğal polimerler kullanılarak hazırlanmışlardır. Altı ana doğal polimer türü vardır: proteinler, polisakkaritler, polinkleotitler, poliizoprenler, polyesterler ve lignin. Kolajen, kitosan, hiyalüronik asit, jelatin, aljinat, fibrin vb. doğal polimerlere örnek olarak verilebilir (Calvo Catoira ve ark., 2019). Diğer sınıfla karşılaştırıldığında, doğal polimerler ekonomiktir, kolayca temin edilebilir, potansiyel olarak biyolojik olarak parçalanabilir ve kökenleri nedeniyle biyolojik olarak uyumludur (Varghese ve ark., 2020).

### **Sentetik hidrojeliler**

Herhangi bir doğal biyoaktiviteye sahip olmayan ama istenen uygun özellikleri verecek şekilde tasarlanabilir. Sentetik hidrojeliler kimyasal polimerizasyon ile sentezlenerek özellikle mekanik özellikleri doğal polimerlere göre daha dayanıklı hale getirilebilir (Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021; Ullah ve ark., 2015). Vinil asetat (VA), Hidroksi etil metakrilat (HEMA), N-izopropil akrilamid (NIPA), Akrilik asit (AA), N-(2-hidroksipropil) metakrilat (HPMA), N-vinil-2-pirolidon (NVP), Metakrilik asit (MAA) vb. sentetik polimerlere örnek olarak verilebilir (G T ve Jayabalan, 2013).

### **Hibrit (nanokompozit) hidrojeliler**

Doğal veya sentetik malzemelerin bir kombinasyonundan elde edilen iki veya daha fazla farklı molelden oluşur. Bir hibrit hidrojelde farklı molellerin yapısının ve organizasyonunun birleştirilmesi, fiziksel, elektriksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri iyileştirebilir ve hem sentetik hem de doğal hidrojellerin istenen özelliklerine sahip hibrit polimer üretmek için manipüle edilebilir ve birleştirilebilir. Hidroksiapatit nanopartiküller + polietilen glikol matris, tetra hidroksil polietilen glikol (PEG) akrilat + tiyol peptid, hibrit polimerlere örnek olarak verilebilir (Khansari ve ark., 2017).

#### **2.1.1.2. Polimerik hazırlanış yöntemine göre hidrojeliler**

Polimerik hazırlanış yöntemine göre hidrojeliler homopolimer, kopolimer, i ie geçmiş polimer ağ yapılı (IPN) olarak sınıflandırılabilir.

### **Homopolimer hidrojel**

Temel bir yapısal birim olan tek bir hidrofilik monomer türünden türetilen polimer ağından oluşur. Homopolimerler, monomerin doğasına ve polimerizasyon tekniğine bağlı olarak çapraz bağlı iskelet yapısına sahip olabilir (Ahmed, 2015).

### **Kopolimer hidrojel**

Polimer ağ zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif bir konfigürasyonda düzenlenmiş en az bir hidrofilik bileşene sahip iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşur (Yang ve ark., 2002).

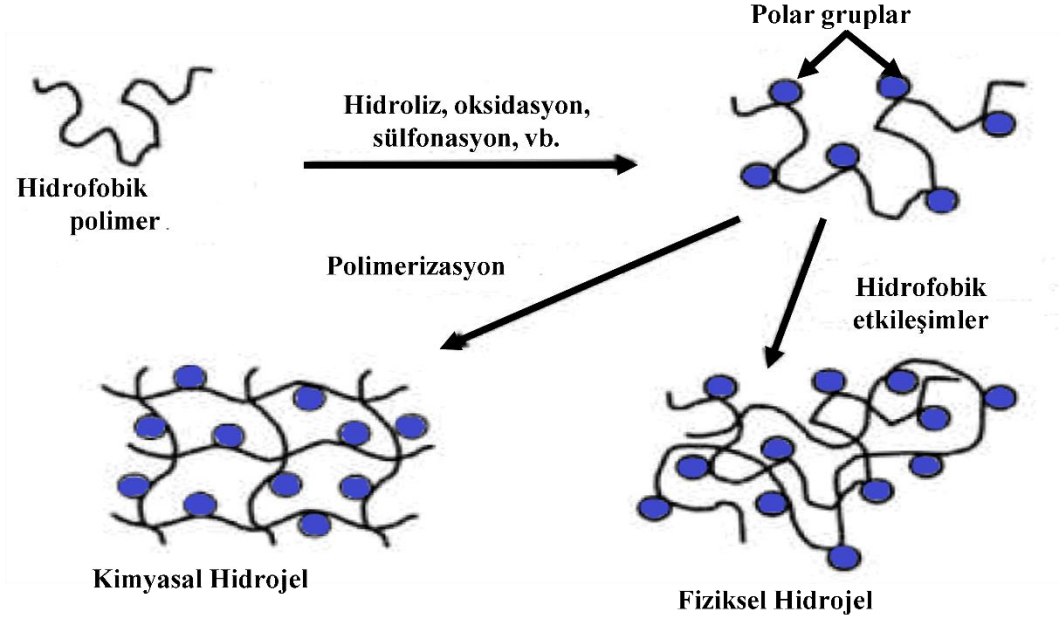
### **İç içe geçmiş polimer ağ yapılı (IPN) hidrojel**

Bir ağ formunda bulunan iki bağımsız polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle çapraz bağlı doğal ve / veya sentetik polimer bileşeninden oluşur. IPN'yi oluşturan polimerler arasında fiziksel bağ olduğundan her iki polimer de kendi özelliklerini koruyarak istenilen şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir (Swami ve Campbell, 2005).

#### **2.1.1.3. Çapraz bağ yapılarına göre hidrojel**

Hidrojel çapraz bağ yapılarına göre fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojel olarak gruplandırılabilir (Şekil 2.4).



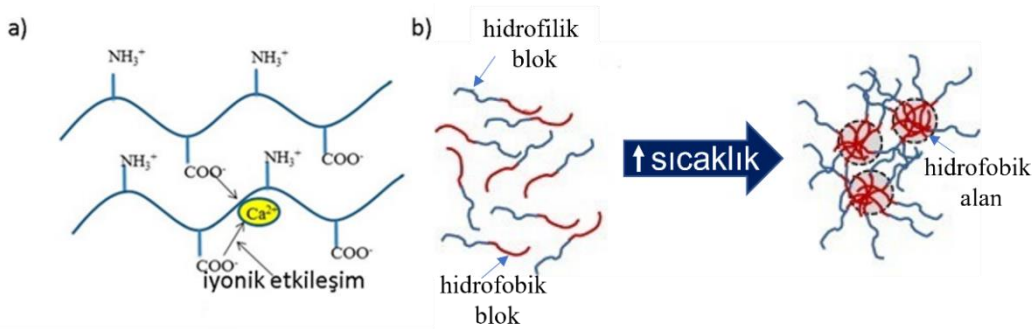


**Şekil 2.4.** Çapraz bağlama türleri: fiziksel çapraz bağ ve kimyasal çapraz bağ (Yahia ve ark., 2015).

#### **Fiziksel çapraz bağlı hidrojel**

Hidrojel hidrojen bağı, iyonik etkileşim, donma çözülme tekniği, hidrofobik polisakkaritler, protein etkileşimi ve kristalizasyon ile sentezlenebilmektedir. Hidrojen bağlı hidrojel, karboksil grupları içeren polimer çözeltisinin pH'ını düşürerek elde edilebilir. İyonik etkileşimle elde edilen hidrojel oda sıcaklığında ve fizyolojik pH'ta çapraz bağlanabilir ve polimerde iyonik grupların varlığını gerektirmez (Maitra ve Shukla, 2014). Sodyum aljinat gibi iyonik polisakkarit, karşı iyonların (kalsiyum iyonları gibi) eklenmesiyle çapraz bağlanabilir (Şekil 2.5.a). Dondurarak çözme ile sentezlenen hidrojel genellikle polimer çözeltisinin nispeten düşük sıcaklıkta ( $-20$  ila  $-80^{\circ}\text{C}$ ) dondurulup ardından oda sıcaklığında eritilmesi ile elde edilir. Hidrojel nihai özelliği, pH, donma süresi, sıcaklık, çözülme hızı ve çözülme döngülerinin sayısı izlenerek modüle edilebilmektedir (Akbar ve Ahmed, 2018). Hidrofobik alanlara sahip polimerler, "sol-jel" kimyası olarak da bilinen ters termal jelleşme yoluyla sulu ortamlarda çapraz bağlanabilir. Hidrofobikliğe dayalı jelleşme genellikle Şekil 2.5.b'de gösterilen mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Bir hidrofobik bölüm, bir polimer amfifil oluşturmak için polimerizasyon sonrası aşılama veya doğrudan bir blok kopolimerin sentezlenmesi yoluyla bir hidrofilik polimer segmentine bağlanır.

Bu tür amfifiller (hem hidrofobik hem hidrofilik özellikleri olan organik bileşikler), düşük sıcaklıkta suda çözünür. Bununla birlikte, sıcaklık arttıkça, hidrofobik alanlar toplu suyla temas eden hidrofobik yüzey alanını en aza indirmek için toplanır, hidrofobik alanları çevreleyen yapılandırılmış su miktarını azaltır ve solvent entropisini en üst düzeye çıkarır. Jelleşmenin meydana geldiği sıcaklık, polimerin konsantrasyonuna, hidrofobik bloğun uzunluğuna ve polimerin kimyasal yapısına bağlıdır; segment ne kadar hidrofobikse, su yapılanmasının entropi o kadar yüksek, hidrofobik agregasyon için itici güç o kadar büyük olur ve jelleşme sıcaklığı o kadar düşük olur (Hoare ve Kohane, 2008).



**Şekil 2.5.** (a) İyonik etkileşim, (b) Hidrofobik etkileşim (Akbar ve Ahmed, 2018; Hoare ve Kohane, 2008).

### **Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller**

Kimyasal çapraz bağlama, hidrojellerin mekanik özelliklerini geliştirmek için çok yönlü bir yöntemdir. Zincir büyüme polimerizasyonu, ekleme ve yoğunlaşma polimerizasyonu ile polimer zincirleri kovalent bağlarla sentezlenerek kimyasal çapraz bağlı hidrojel ağların şekil kararlılığı oluşmaktadır. Kimyasal çapraz bağlama ajanları genellikle toksik bileşiklerdir ve hidrojel matrisinde bulunan biyoaktif maddelerle istenmeyen reaksiyonlar verebilmektedirler (Maitra ve Shukla, 2014).

#### **2.1.1.4. Biyobozunurluklarına göre hidrojeller**

Hidrojeller çözünüp parçalanabilmelerine göre biyobozunur ve biyobozunmayan olarak iki gruba ayrılabilirler.

### **Biyobozunur hidrojel**

Biyobozunma süreci malzemenin bütünlüğünün azalmasına yol açmaktadır. Maddelerin çözünme, basit hidroliz veya biyolojik olarak oluşturulmuş varlıkların etkisi ile moleküllere dönüştürülmesi olarak tanımlanabilir (Kamath ve Park, 1993).

### **Biyobozunmayan hidrojel**

Maddelerin çözünme, basit hidroliz veya biyolojik olarak oluşturulmuş varlıkların etkisi ile moleküllere parçalanmayan hidrojelere denmektedir.

#### **2.1.1.5. Konfigürasyona göre hidrojel**

Hidrojel fiziksel ve kimyasal yapılarına göre amorf, yarı kristal, kristal olarak üçe ayrılmaktadır (Madduma-Bandarage ve Madihally, 2021).

#### **Amorf hidrojel (kristal olmayan)**

Rastgele bir ağ yapısından oluşan serbest akışlı (rastgele) jellerdir.

#### **Kristalli hidrojel**

Sıkı bir şekilde paketlenmiş bir polimer ağına sahiptirler.

#### **Yarı kristal hidrojel**

Yapısında makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği kristalin ve düzensiz amorf fazların karmaşık karışımını içermektedir (Padhi, 2015; Okay, 2019).

#### **2.1.1.6. Elektrik yüküne göre hidrojel**

Hidrojel, çapraz bağlı zincirlerde bulunan elektrik yükünün durumuna göre 4'e ayrılabilir.

#### **Nötr**

Yüksüz hidrojel, yapılarında fonksiyonel ve iyonik grup bulundurmazlar. Yüksüz olduklarından kararlıdır. İyonik olmayan hidrojel örnekleri arasında poliakrilamid (PAAm), polihidroksietil metakrilat (PHEMA), polivinilalkol (PVA) ve polietilen glikol (PEG) bulunur (K. Gupta ve Singhal, 2015).

#### **İyonik**

Anyonik (Negatif, asidik) veya katyonik (Pozitif, bazik) grup içerirler. Yüklü ağ yapıları olduğundan uygun ortama konulduklarında şişme davranışı gösterirler. Katyonik hidrojel omurgalarında pozitif yük bulunur. Zincir ayrışmalarından dolayı

asidik ortamda ( $pH < 7$ ) şişerler. Anyonik hidrojel omurgalarında negatif yük taşırlar. Bu hidrojel daha yüksek pH'ta daha fazla ayrışır ve bu nedenle nötr ila bazik çözeltilerde üstün şişme gösterir (K. Gupta ve Singhal, 2015).

#### **Amfoterik elektrolit (amfolitik)**

Amfoterik elektrolit hidrojel, polimer zinciri üzerinde hem asidik (pozitif) hem bazik (negatif) yükler taşıyan amfolitik hidrojel gösterir. Bu tür hidrojel pH'ındaki hafif bir değişiklik, genel iyonik özelliklerini değiştirebilir (K. Gupta ve Singhal, 2015).

#### **Zwitteriyonik (polibetainler)**

Her tekrarlayan yapısal birimde hem anyonik hem de katyon grupları içerir (Ahmed, 2015).

#### **2.1.1.7. Fiziksel davranışına göre hidrojel**

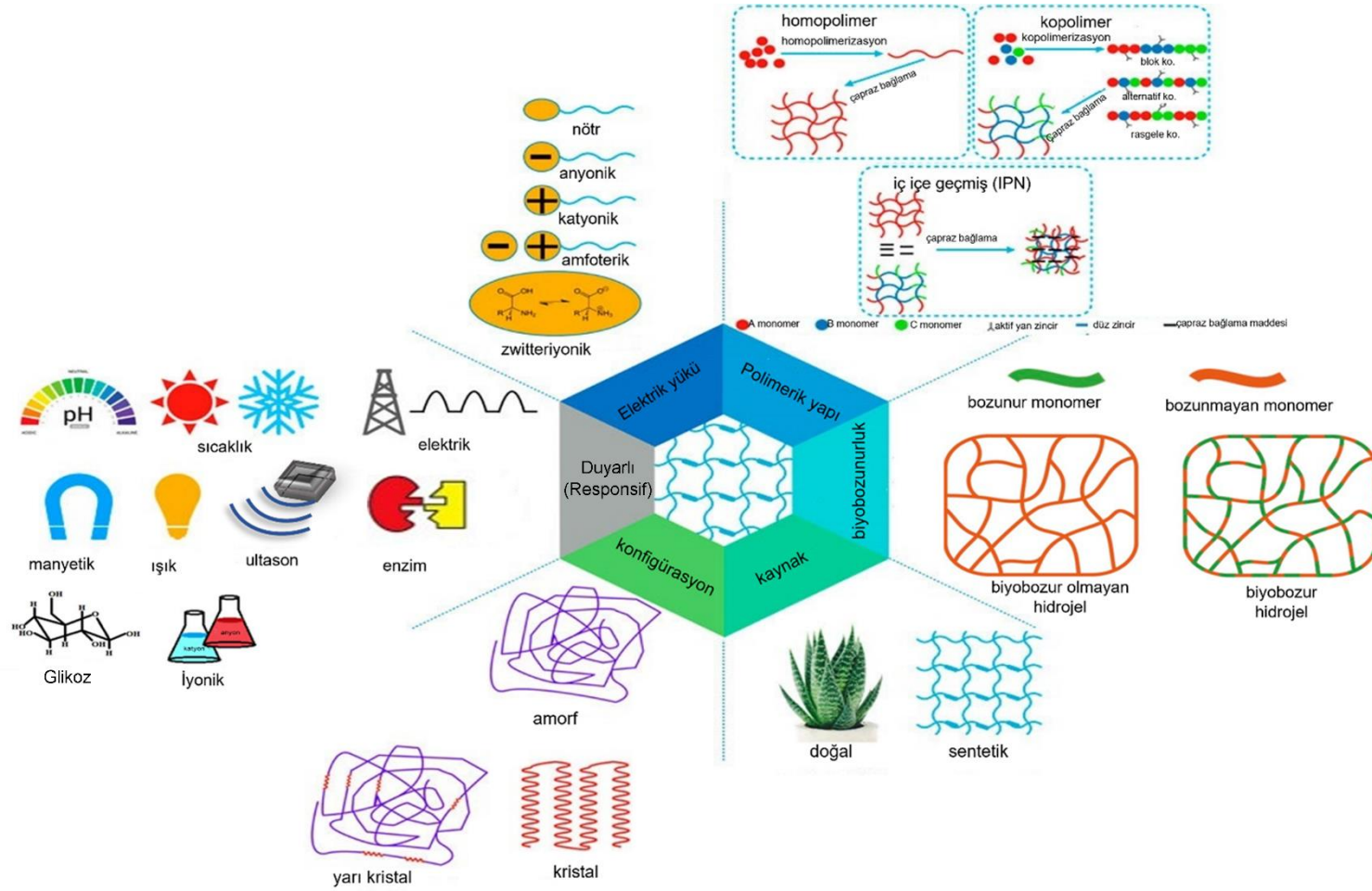
Hidrojel, çevrelerindeki değişikliklere karşı tepkilerine göre akıllı hidrojel ve geleneksel hidrojel olarak incelenebilirler.

#### **Geleneksel (Konvansiyonel) hidrojel**

Çapraz bağlı polimerlerden yapılır ve çevresel değişikliklere tepki vermez.

#### **Akıllı (Uyarıya duyarlı) hidrojel**

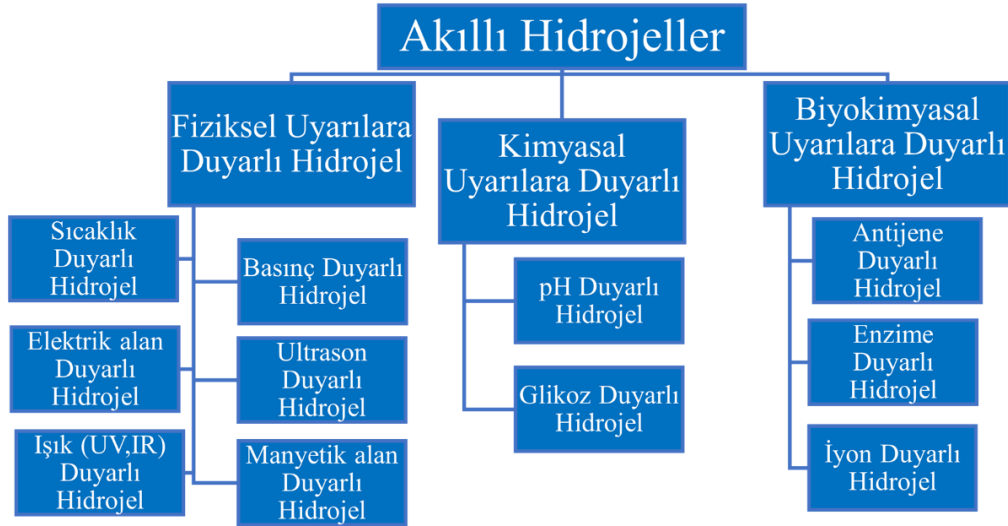
Geleneksel hidrojel aksine, akıllı hidrojel sisteme daha verimli ve değerli özellikler sağlar. Akıllı hidrojel fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal uyarılara duyarlı olarak üç gruba ayırabilir. Hidrojel çevresel uyarılara yapılarından dolayı boyutu, hacim veya şekli değiştirilerek cevap verebilirler. Çevresel uyarılar pH, US, basınç, elektrik potansiyeli, iyonik güç, çözücü bileşimi, sıcaklık, kimyasal ve biyolojik ajanlar, manyetik alanlar vb. olabilir (Padhi, 2015.).



Şekil 2.6. Hidrojellerin özelliklerine göre sınıflandırılması (Liu ve ark., 2022).

### 2.1.2. Akıllı (uyarıya duyarlı) hidrojellerin sınıflandırılması

Uyarıya duyarlı hidrojeller fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal uyarılara duyarlı hidrojeller olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Akıllı hidrojellerin sınıflandırılması.

#### 2.1.2.1. Fiziksel uyarılara duyarlı hidrojeller

##### Sıcaklı duyarlı hidrojeller

Hidrojellerin yapılarında hidrofilik ve hidrofobik kısımlar bulunur. Bu hidrojeller sıcaklık değişimlerine maruz kaldıklarında, hidrojeldeki hidrofilik ve hidrofobik segmentler ile su molekülleri arasındaki etkileşim oluşur böylece çapraz bağlı ağın çözünürlüğü değişip modifiye edilerek sol-jel faz geçişine neden olur (Bajpai ve ark., 2008). Sol-gel geçişi sırasında, solun içindeki partiküller birbirine yaklaşır ve birbirleriyle bağlar kurarak katı bir jel oluştururlar. Hidrojelleri çevreleyen sıvıdaki sıcaklık değiştiğinde şişme ve büzülme yeteneklerine göre tanımlanmaktadır. Böylece pozitif veya negatif sıcaklığa duyarlı ve ısıyla tersinir sistemler olarak ayrılmaktadırlar (Laftah ve ark., 2011).

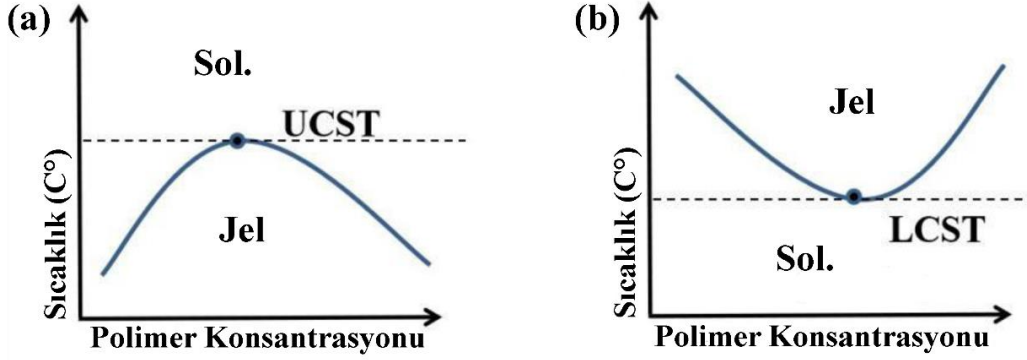
- Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller, üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) adı verilen kritik bir parametreye sahiptir. UCST hidrojelleri esas olarak hidrofilik gruptan oluşur ve sıcaklıkla birlikte şişerek uygun bir çözücüye dönüşme yetenekleri artar. UCST'nin üzerinde genişleyip şişerler. Bir pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojellerde hidrojinin sıcaklığı arttığında, polimer zincirleri daha hidrofilik hale gelir ve daha

fazla su çeker. Bu, hidrojinin şişmesine neden olur ve bu da ozmotik basıncı artırır. Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojelde polimer konsantrasyonu arttığında, ozmotik basınç artar. Bunun nedeni, artan polimer konsantrasyonunun, hidrojeldeki daha fazla su çeken hidrofilik polimer zincirlerinin sayısını arttırmasıdır. Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojellerindeki ozmotik basınç artışı geri dönüşümlü bir süreçtir. UCST'nin altına soğutulduğunda büzülür ve çöker. UCST hidrojelleri, sıcaklık düştükçe polimer zincirleri daha hidrofobik hale gelir ve suyu iter, bu da hidrojinin büzülmesine neden olur. Bu ozmotik basıncı azaltır. UCST'nin altındaki sıcaklıklarda jel halindedirler (Şekil 2.8a) (Altomare ve ark., 2018).

b) Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojeller, düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) adı verilen kritik bir parametreye sahiptir. Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojellerde sıcaklık arttıkça ve sıcaklık LCST'nin üzerine çıktığında ozmotik basınç azalır. Çünkü polimer zincirleri hidrofobik hale gelir. Bunun sonucunda, su molekülleri polimer zincirlerinden ayrılır ve hidrojel küçülür. Polimer konsantrasyonu arttığında, ozmotik basınç düşer. Bunun nedeni, artan polimer konsantrasyonunun hidrojeldeki suyu iten hidrofobik polimer zincirlerinin sayısını artırmasıdır. LCST davranışı sergileyen sıcaklık duyarlı polimerler, LCST değerinin altındaki sıcaklıklarda hidrofilik davranış sergileyerek şişme davranışı gösterirler ve suda çözünürler. Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojellerdeki ozmotik basınç düşüşü geri dönüşümlü bir süreçtir. Polimer konsantrasyonu azaldığında, hidrojeldeki hidrofobik polimer zincirlerinin sayısı azalır ve bu da daha fazla su çeker. Bu, hidrojinin şişmesine neden olur. Bu ozmotik basıncı artırır (Şekil 2.8b) (Ullah ve ark., 2015).

c) Sıcaklığa duyarlı tersinir oluşan hidrojeller, negatif ve pozitif sıcaklık hidrojelleriyle aynı yapıya ve içeriğe sahiptir. Önceki iki tür ısıya duyarlı hidrojel ile arasındaki fark, bağ tiplerindedir. Bu sınıftaki polimer zincirleri, kovalent olarak çapraz bağlı değildir ve jel, şişme-büzülme geçişi yerine bir sol-jel faz geçişine uğrayacaktır. Termal olarak tersinir hidrojeller, belirli uyarılara tepki olarak soldan jele geçişlere uğrayan sulu çözeltiler olan hidrojellerin en önemli sınıfını temsil eder. Hidrofobik alanlara sahip polimerler, hidrofobik segmentin hidrofilik segmente aşılama veya kopolimerizasyon yoluyla bağlandığı ve bu tür

amfifillerin düşük sıcaklıklarda suda çözünebildiği ters termal jelleşme ile sulu bir ortamda çapraz bağlanabilir. Sıcaklık artarsa, çözücünün entropisi artar ve hidrofobik alan, yüzey alanlarını en aza indirmek için toplanır. Bu nedenle, jelleşmenin meydana geldiği sıcaklık, polimer konsantrasyonuna, hidrofilik ve hidrofobik bloklara ve polimerlerin kimyasal yapısına bağlıdır (Ullah ve ark., 2015).



**Şekil 2.8.** (a) Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller, (b) Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojeller (Fan ve ark., 2022).

### **Basınç duyarlı hidrojeller**

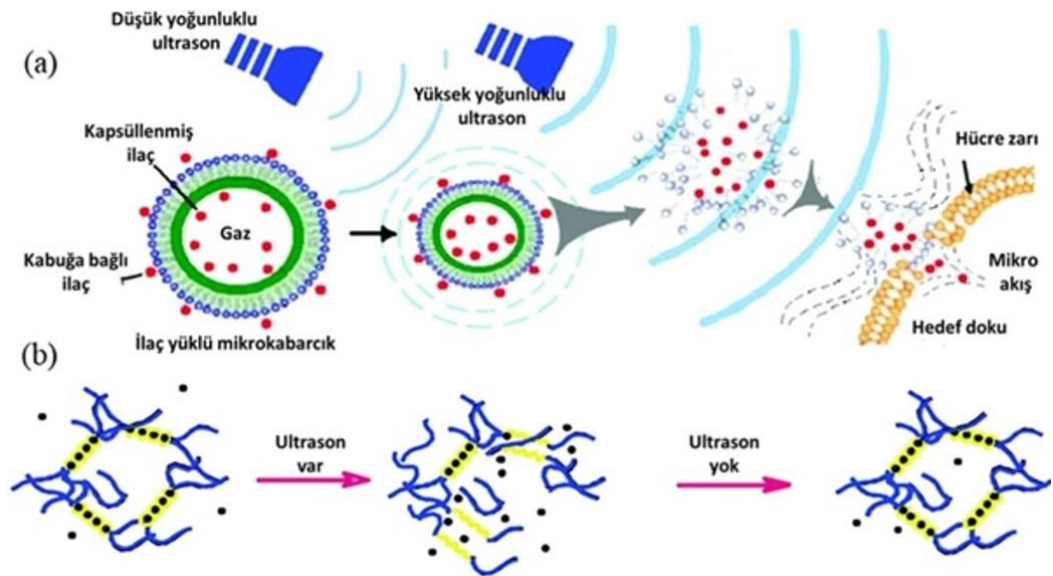
Bu duyarlı hidrojeller uygulanan basıncı algılama ve çeşitli basınçlar altında farklı tepkiler gösterme yeteneğine sahip olabilmektedirler. Bu davranış, süper elastik, hücresel yapı ve nanolifli hidrojellerde belirgindir. Homojen bir ağ dağılıma sahip ağlar olmalarına rağmen, yüksek su ortamında mekanik özelliklerini kaybetme eğilimindedirler. Hücresel lifli ağların hidrojelleri, mekanik özellikleri kolaylıkla iyileştirebilir ve basınç uygulandığında önemli bir tepki gösterebilir. Büyük tek alanlar içeren hidrojellere harici basınç uygulandığında şişme/büzülme ve genleşme/büzülme özellikleri gösterirler (Sikdar ve ark., 2021).

### **Ultrason duyarlı hidrojeller**

Termal ve mekanik etkilere karşı tepki vermektedirler. Uyarmak için US yani ses dalgaları kullanılmaktadır. US, farklı fiziksel özelliklere sahip bir ortamda yani hücrenin dönüştürücü ile doğrudan temas halinde olduğu ya da hücrenin dönüştürücünün merkezine yakın veya uzak olduğu durumlarda farklı davranış göstermektedir (Feril ve Tachibana, 2012). Ultrasonik enerji terapötik ajanların



hücre alımının kolaylaştırması ve dokunun geçirgenliğinin artırılmasında rol oynamaktadır (Şekil 2.9a) (Zhao ve ark., 2013). US hücre zarının hücre bütünlüğünü değiştirebildiğinden hücre dışı materyalleri alma yeteneğini etkileyebilmektedir (Tang ve ark., 2008). US aynı zamanda, ilaç salımını hızlandırmak için de kalsiyum çapraz bağlarını bozabilmektedir, ancak fizyolojik sıvılarda  $Ca^{2+}$ 'nin varlığı, uyarının kaldırılması üzerine çapraz bağların yeniden oluşmasına izin vererek geri dönüşümlü, isteğe bağlı salımı kolaylaştırabilmektedir (Şekil 2.9b) (Huebsch ve ark., 2014; Mcneil ve Kirchhausen, 2005). US'a duyarlı hidrojel, US vücudun içine nüfuz edebildiğinden ilaç taşıyıcıları olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Ullah ve ark., 2015). US ve etki mekanizması bölüm 2.3'te daha detaylı bir şekilde yer verilmiştir.



**Şekil 2.9.** (a) İlaç salımı için polimerler üzerinde düşük ve yüksek US'un çalışma prensibinin şematik diyagramı (Zhao ve ark., 2013), (b) US duyarlı iyonik çapraz bağlı hidrojinin bozulması ve kendi kendini iyileştirmesi (Huebsch ve ark., 2014).

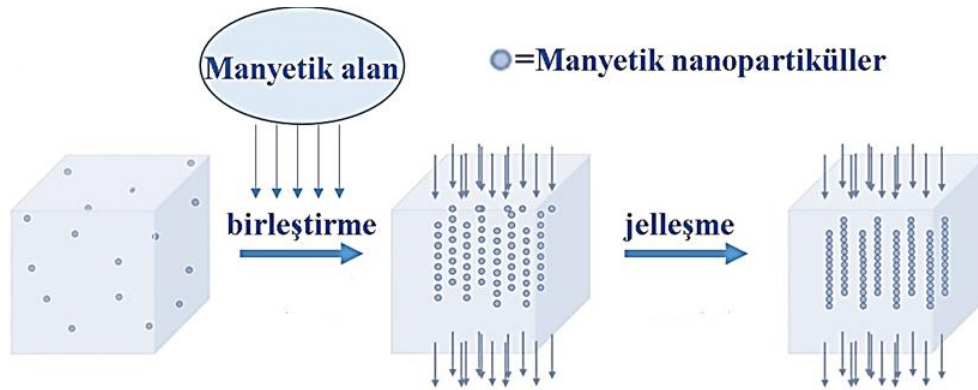
### Elektrik alana duyarlı hidrojel

Elektrik akımını, tepkilerini indüklemek için çevresel bir sinyal olarak kullanılabilen ve genellikle, elektrik akımına duyarlı olduklarını düşündüren pH duyarlı hidrojel gibi polielektrolitlerden yapılmaktadır. Bir elektrik alanı altında hem anot hem de katot elektrotları ile temas halinde olan polielektrolit hidrojel, hidrojel boyunca sonsuz küçük bir elektrik potansiyeli değişimi ile hacim çökmesine

uğrar. Uygulanan bir elektrik alanı varlığında büzülme veya şişme davranışı göstermektedirler (Qiu ve Park, 2001).

### Manyetik alana duyarlı hidrojeller

Harici bir manyetik alan uygulandıktan sonra hacim değişikliğine uğramakta ve mekanik, termal ve akustik davranışlardan aynı anda etkilenmektedirler. Manyetik hidrojeller normalde bir polimer matrisi ve matrise gömülü bir manyetik bileşenden oluşmaktadır. Bu nedenle, rastgele dağılmış MNP hidrojelleri, homojen olarak dağılmış MNP'leri içerenlerle karşılaştırarak, hidrojel içindeki MNP'lerin ve manyetik alanın düzenlenmesi kontrol edilerek manyeto termal özellikler Şekil 2.10'deki gibi düzenlenebilir (Sikdar ve ark., 2021). Manyetik hidrojel, manyetostatik bir alanın varlığında jelleşmeden önce manyetik nanokürelerin monomer çözeltisi içinde birleştirilmesiyle üretilebilmektedir. Jelleşme işlemi ısı ile aktive edilip aynı zamanda polimer çözeltisi yine de dış manyetik alana maruz bırakılarak manyetik nanoküreler manyetik dipolar etkileşim nedeniyle, hidrojel içinde sabitlenen zincir benzeri düzenekler oluşturur. Bu şekilde üretilen hidrojel morfolojisini mükemmel bir şekilde koruyabilir (Hu ve ark., 2015). Manyetik alana duyarlı hidrojellerin özellikleri (örneğin, manyetik tepki), kullanılan hidrojel tipi ve MNP'ler, hidrojel ve MNP konsantrasyonu ve ayrıca hidrojeller içindeki MNP'lerin boyutu ve dağılımı gibi birçok faktöre bağlıdır (Gholamali, 2021; Li ve ark., 2013).



Şekil 2.10. Manyetik alanın hidrojelde bulunan MNP'ler üzerindeki etkisi (Hu ve ark., 2015).

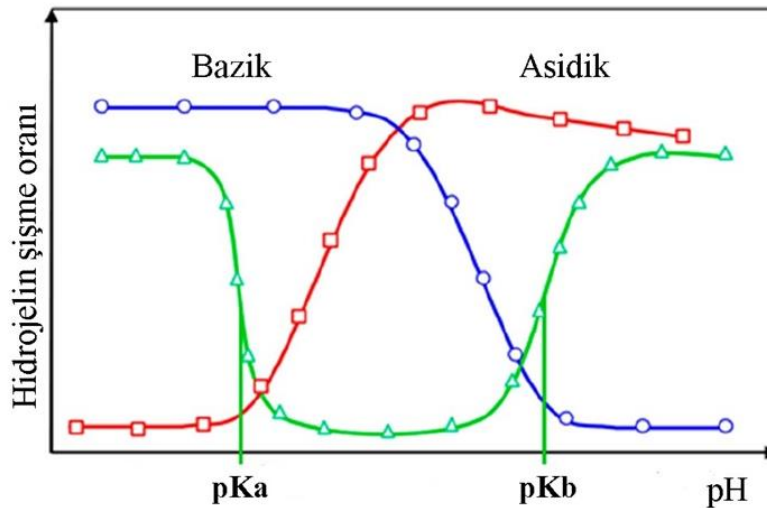
### **Işığa duyarlı hidrojel**

Uygun dalga boyunda ışıkla ışınlığında özelliklerini değiştiren makromoleküllerdir. Bu hidrojel zincirine dahil edilen ışığa duyarlı bir fonksiyonel grup (kromofor) tarafından elde edilmektedir (Xiong ve ark., 2019). Işık, jelin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin tersine çevrilebilir kontrolü için bir bilgi kaynağı veya tetikleyici olarak kullanılabilir. Işığa duyarlı bir polimer, bir fotoreseptörden, genellikle bir fotokromik kromofordan ve işlevsel bir kısımdan oluşmaktadır. Optik sinyal ilk önce fotokromik moleküller tarafından yakalanır. Daha sonra fotoreseptördeki kromoforların izomerizasyonu onu kimyasal bir sinyale dönüştürür. İkinci sinyal, bir kimyasal devre aracılığıyla fonksiyonel kısma aktarılır ve böylece polimer özelliklerini kontrol edilebilmektedir (Peppas ve Khare, 1993).

### **2.1.2.2. Kimyasal uyarılara duyarlı hidrojel**

#### **pH duyarlı hidrojel**

Yapılarında asit grupları (karboksilik veya sülfonik) veya bazik gruplar (amonyum tuzları) içermektedir (You ve ark., 2010). pKa veya pKb olarak bilinen iyonizasyon derecesi çarpıcı biçimde değiştirilir. İyonize asılı grubun net yükündeki bu hızlı değişim, iyonize gruplar arasında büyük bir ozmotik şişme kuvveti oluşturan elektrostatik itici kuvvetler oluşturarak ani bir hacim geçişine neden olur. İki tip pH duyarlı hidrojel vardır: anyonik ve katyonik hidrojel.

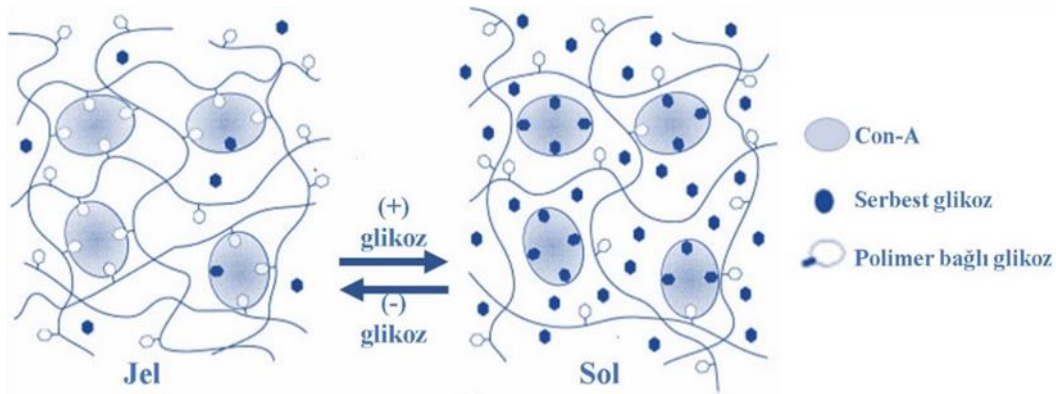


**Şekil 2.11.** pH duyarlı hidrojel şişme davranış (Richter ve ark., 2008).

- a) Anyonik hidrojeller, karboksilik veya sülfonik asit gibi asılı gruplara sahiptir, burada çevresel pH pKa'nın üzerinde olduğunda deprotonasyon meydana gelir, bu da asılı grupların iyonlaşmasına yol açar, bu da hidrojelin şişmesini artırır.
- b) Katyonik hidrojeller, artan elektrostatik itmeler nedeniyle şişmeyi artıran pKb'nin altında iyonlaşmanın gerçekleştiği amin grupları gibi asılı gruplar içerir (Ullah ve ark., 2015). Asidik hidrojeller (kırmızı), deprotonasyon yoluyla iyonizasyon nedeniyle bazik çözeltide, bazik hidrojeller (mavi) asidik çözeltide ve amfifilik hidrojeller (yeşil) iki faz geçişi gösterdiklerinden hem asidik hem de bazik çözeltide şişmektedirler (Şekil 2.11) (Richter ve ark., 2008).

### Glikoza duyarlı hidrojeller

Çevresel glikoz konsantrasyonuna duyarlı olabildikleri için biyokimyasal ve biyomedikal alanlarda büyük ilgi görmektedir. Glikoza duyarlı hidrojelleri kan glikoz konsantrasyonuna cevap gerekli miktarda insülini iletebilen kendi kendini düzenleyen dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için yararlıdır. Glikoza duyarlı hidrojeller, çekici insülin taşıyıcıları ve glikoz oksidaz karışımlarını içerir. Tipik olarak, Konkanavalin A (Con A) ve sol-jel fazı tersine çevrilebilir bir hidrojel ile bağlanan pH'a duyarlı bir zara dayanmaktadır (Şekil 2.12) (Gholamali, 2021; Qiu ve Park, 2001).



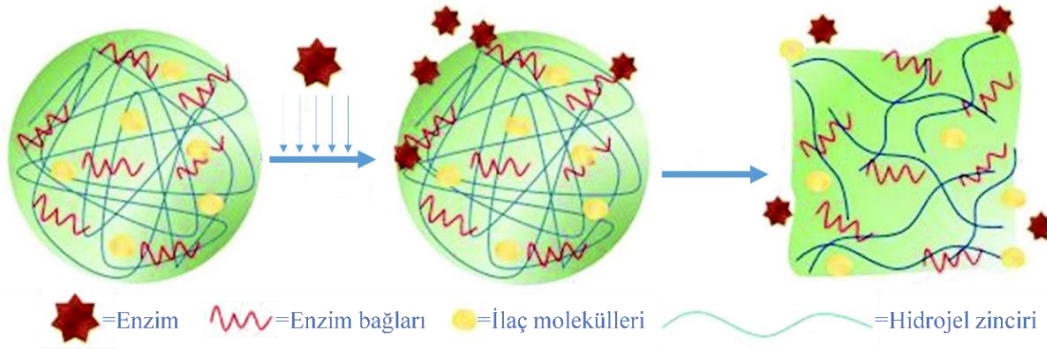
Şekil 2.12. Glikoza duyarlı bir hidrojelin sol-jel geçişi (Qiu ve Park, 2001).

### 2.1.2.3. Biyokimyasal uyarılara duyarlı hidrojeller

#### Enzime duyarlı hidrojeller

Enzime duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi için üç temel gereksinim vardır. Bu hidrojeller, içinde enzim tanıma elemanları, bağlayıcılar gibi gömülü olan bir yapıya sahip olmalıdır. Daha sonra, enzim katalizli reaksiyonların gerçekleşebilmesi için bu

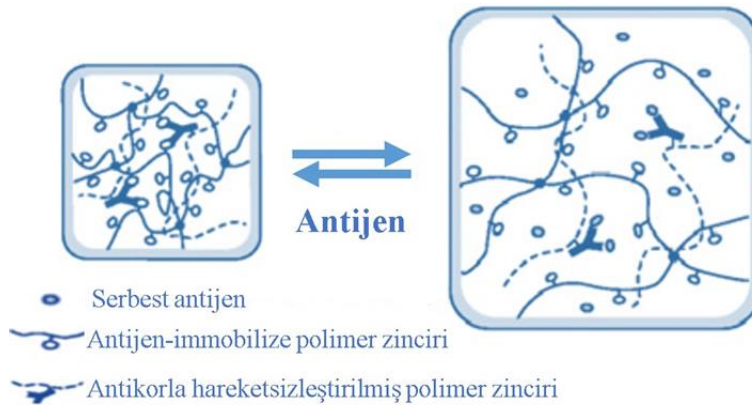
bağlayıcılara enzim tarafından erişilebilir olmalıdır. Son olarak, enzim bağlayıcı reaksiyonlar fiziksel veya kimyasal değişikliklere sebep olur, yani hidrojelin bozunması veya morfolojik geçişleri gibi sonuçlar ortaya çıkar. Yani bu hidrojeller çapraz bağlama maddesi olarak enzimleri kullanmaktadır ve hidrojellerdeki bozunma veya morfolojik değişiklikler enzim süreçleri tarafından yönlendirilebilmektedir. Enzime duyarlı polimerler ya ana zincirlerinde ya da ek yan gruplarında kararsız bağlantılar şeklinde enzim reaktif grupları içermektedirler. Bu kararsız bağlantılar, enzimler tarafından tetiklenen farklı kovalent olmayan etkileşimler yoluyla (hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler, van der Waals etkileşimleri, hidrofobik etkileşimler,  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri veya bu bağların diğer herhangi bir kombinasyonu) yapıdaki dönüşümün modifikasyonuna ve ayarlanmasına neden olur (Şekil 2.13). Örneğin hidrojellerin şişmesi/büzülmesi. İlaç molekülleri, polimerik malzemelere fiziksel kapsülleme veya kovalent bağlanma yoluyla kapsüllenebilir ve enzimatik etkiler üzerine biyomalzemelerin difüzyonu veya bozunması yoluyla yerel olarak iletilebilmektedir (Chandrawati, 2016). Enzimler doğal olarak ılıman şartlar altında çalışmakta (sulu, pH 5-8) ve bir dizi enzim, hücre yollarında ve hastalık durumlarında seçici katalizörler olarak anahtar roller oynamaktadır. Bu nedenle, enzime duyarlı materyaller, hastalık belirteçlerine cevap olarak ajanların seçici olarak çıkarılmasının/verilmesinin yolunu açabilmektedir (Thornton ve ark., 2005). Canlı hücrelerde meydana gelen tüm büyük değişiklikler enzimler nedeniyle olduğundan, yapay malzemeler alanında enzimler, biyomimetik duyarlı malzemeler oluşturmak için bir tetikleyici olarak kullanılmaktadır. İlaçların ve biyomoleküllerin istenen yerlerde kontrollü salımını düzenlemek için biyokatalizörler olarak emilirler (Sikdar ve ark., 2021).



**Şekil 2.13.** Enzim ve biyomolekülleri serbest bırakma mekanizması (Sikdar ve ark., 2021).

### Antijene duyarlı hidrojeller

Antijen-antikor bağlanması üzerine meydana gelen çapraz bağlanma etkileşimleri ile oluşturulmaktadır. Hidrojel şişmesi, polimere bağlı antijen ile rekabet eden serbest antijenlerin varlığında tetiklenmektedir (Qiu ve Park, 2001). Bazı biyomedikal uygulamalar için, özel proteinlere tepki olarak şişen bir materyalin olması arzu edilmektedir. Bu hidrojellerde antijenler hidrofilik polimerik omurgalar üzerine aşılansaktadır. Serbest bir antijenin yokluğunda, polimer ağındaki zincir içi antijen-antikor bağlanması nedeniyle hidrojel yapısı küçülmektedir. Hidrojel, serbest bir antijen varlığında şişebilir, çünkü zincir içi antijen-antikor bağlanması, aşılansmış antijenin serbest antijenle değiştirilmesiyle ayrılabilir. Serbest antijenin bağlanması, kovalent olmayan çapraz bağların parçalanması nedeniyle jel hacminde bir değişiklik oluşturmaktadır (Şekil 2.14) (Gholamali, 2021; Miyata ve ark., 1999).



**Şekil 2.14.** Serbest antijene yanıt olarak bir antijen-antikor hidrojelinin şişmesi (Miyata ve ark., 1999).

### **İyon duyarlı hidrojeller**

İyonik ağların şişmesine katkıda bulunan esas faktör ağın iyonlaşmasıdır. Bu nedenle, iyonlaşma derecesi, iyonlaşma dengesi hususları, polimer ağı içindeki iyonlaşabilir grupların konsantrasyonu, şişen ortamın pH'ı ve iyonik gücü, karşı iyonun değeri ve doğası ve şişen ortamın bileşimi şişmesini etkilemektedir. pH'a duyarlı bir hidrojelin şişmesi, hidrojelin maruz kaldığı çözeltinin pH'ı ile iyonik gücü arasındaki etkileşimin sonucu olmaktadır (Gholamali, 2021).

### **2.1.3. Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan teknikler**

Hidrojellerin hazırlanması için genel olarak iki kategoride, yani fiziksel ve kimyasal çapraz bağlama teknikleri olarak sınıflandırılabilir. Kimyasal teknikler, hidrojeldeki polimer zincirleri arasında yeni kovalent bağların oluşumunu içerirken, fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojelde polimer zincirleri arasında fiziksel etkileşimler mevcuttur (Akbar ve Ahmed, 2018). Hidrojeller genellikle çapraz bağlanan hidrofilik ve belirli uygulamalar için hidrofobik özellik gösteren polimer ağlarından oluşturulabilir ve polimer üretirken kullanılan teknikler kullanılabilir (Ahmed, 2015). Polimer elde etmek için başlıca 4 yöntem kullanılmaktadır.

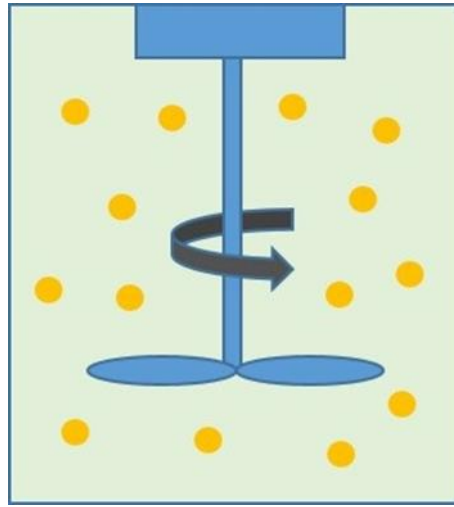
#### **2.1.3.1. Kütle polimerizasyonu**

En basit polimerizasyon tekniğidir. Yalnızca monomerler ve başlatıcılar kullanılır. Hidrojeller, bu yöntemle tek veya çeşitli monomer türleri kullanılarak elde edilebilir. Monomer çeşitleri kullanarak istenilen fiziksel özelliklere sahip hidrojeller hazırlanabilir. Bu yöntemde az miktarda çapraz bağlayıcı kullanılır. Polimerizasyon reaksiyonunun başlatılması için ultraviyole radyasyon veya diğer katalizörler ile yapılabilir. Kullanılacak çözücülerin ve monomerlerin doğasına göre uygun bir başlatıcı seçilir (Majie ve ark., 2022). Kütle polimerizasyonun diğer polimerizasyon yöntemlerine göre uygulamanın kolay olması, temiz polimer elde edilebilmesi, polimerizasyon hızının yüksek olması gibi üstünlükleri vardır.

#### **2.1.3.2. Çözelti polimerizasyonu**

Çözelti polimerizasyonunun monomer reaksiyona katılmayan (inert) bir çözücü içerisinde polimerleştirilmektedir (Şekil 2.15). Bu polimerizasyon reaksiyonunda, nötr veya iyonik monomerler, çapraz bağlanan çok işlevli ajanlarla reaksiyona girmektedir.

Bir redoks veya UV başlatıcı sistemi, termal radyasyon sağlayarak polimerizasyon reaksiyonunu başlatmaktadır. Avantajı, çözücü ortamı seyrelttiği için viskozite düşer, bir ısı emici görevi görür ve karıştırma kolaylaşır. Ortamda çözücünün var olması hem polimerizasyon hızı yavaşlatmakta hem de çözücüye zincir transferi nedeniyle molekül ağırlığında önemli oranda düşme gözlenmektedir. Çözünür polimerleri ve artıkları uzaklaştırmak için sulu bir çözücü ile yıkanması gerekir. Bu teknik için kullanılan en yaygın çözücüler etanol, su, etanol-su karışımları ve benzil alkoldür (Majie ve ark., 2022).



Şekil 2.15. Çözelti polimerizasyonu.

#### 2.1.3.3. Süspansiyon polimerizasyonu

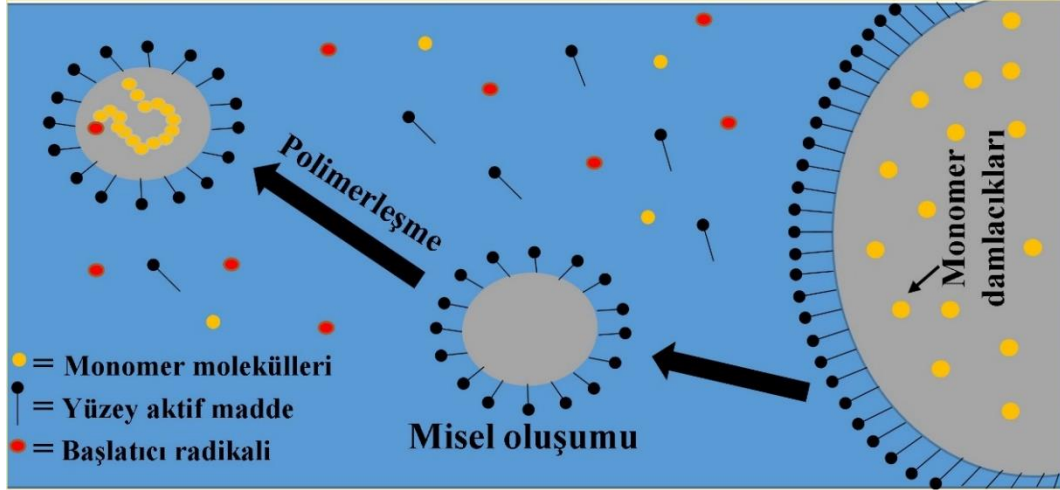
Süspansiyon polimerizasyonu öğütme gerektirmeyen toz, boncuk veya mikro küreler şeklinde formüle edilebildiği için en avantajlı yöntemlerden biridir. Yöntem, homojen polar olmayan fazda (örneğin hidrokarbonlar) süspansiyon edilen başlatıcılarla birlikte monomerleri içerir. Monomer çözeltisinin viskozitesi, rotor tasarımı, çalkalama hızı ve dağıtıcı türü, partikül şekli ve boyutunun bağlı olduğu faktörlerdir (Majie ve ark., 2022).

#### 2.1.3.4. Emülsiyon polimerizasyonu

Emülsiyon polimerizasyonu, monomerlerin emülsifiye edilmesini ve kimyasal, termal veya enzimatik yollarla çapraz bağlı bir sistem oluşturulmasını içermektedir. Şekil 2.16'da şematize edildiği gibi emülsiyon polimerizasyonunun başlangıcında monomer ve yüzey aktif madde aynı anda çözücüye (su) eklenir ve monomerin yüzey aktif



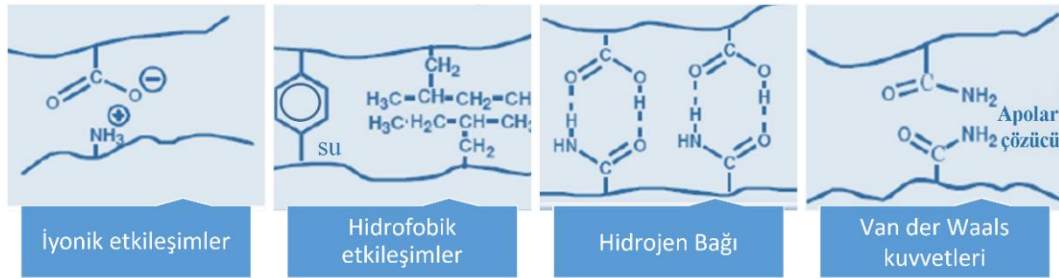
madde tarafından kapsüllemesinden kaynaklanan lokalize bir ortamda hapsediğundan misel cebinin oluşmasına neden olur. Suda çözünür bir başlatıcı, misellerde monomer ile reaksiyona girdiği su fazına eklenir ve monomerler miseller içinde polimerize olur böylece kararlı koloidal dispersiyonların (emülsiyonlar) oluşumuna yol açar (Hamad ve ark., 2021). Polimerleşme heterojen olarak gerçekleşir.



Şekil 2.16. Emülsiyon polimerizasyonu (Hamad ve ark., 2021).

#### 2.1.4. Hidrojellerde temel etkileşimler

Hidrojellerin yapılarının ve spesifik fonksiyonlarının belirlenmesinde temel etkileşimler önemlidir. Bu etkileşimler Şekil 2.17’te gösterildiği gibi hidrofobik etkileşimler, iyonik etkileşimleri, hidrojen bağları ve Van der Waals etkileşimleridir.



Şekil 2.17. Hidrojellerin içindeki temel etkileşimlerin gösterilmesi (Ünal, 2016).

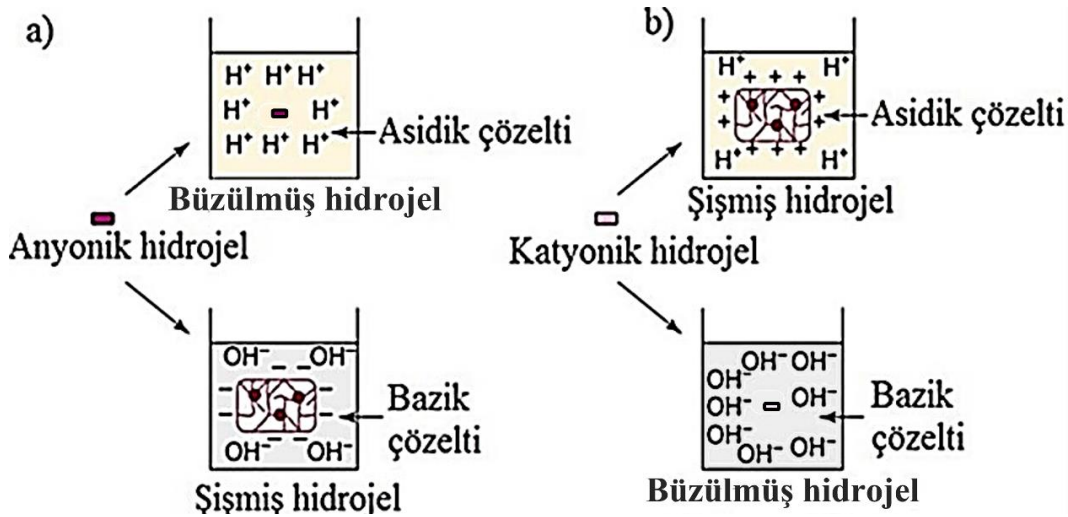
##### 2.1.4.1. Hidrofobik etkileşimler

Hidrofobik gruplar taşıyan hidrojellerde bu etkileşimler oluşarak ve sudan kaçarak birbirine yaklaşma davranışı göstermektedirler. Su moleküllerinden uzak

durduklarından hidrojel büzülmeindedir. Sıcaklık hidrofobik etkileşimleri artırabilir bu da hidrojin daha fazla büzülmesine neden olmaktadır (Ünal, 2016).

#### 2.1.4.2. İyonik etkileşimler

Hidrojelde oluşturan monomerler üzerinde bulunan iyonik veya iyonlaşabilen gruplardan meydana gelmektedir. İyonik etkileşimler faz geçişinde güçlü bir etki göstermektedir. Şekil 2.18a'da anyonik hidrojeller, içerisinde bulunan anyonların aynı yüklü olması nedeniyle, birbirlerini iterek şişme davranışı göstermekte veya içerisinde bulunan katyonların zıt yüklü olması nedeniyle, birbirlerini çekerek büzülme davranışı göstermektedir. Şekil 2.18b'de ise katyonik hidrojin aynı yüklü veya zıt yüklü iyonize grupların birbirini itmesi veya çekmesi durumunda hidrojin şişme veya büzülme davranışını göstermektedir.

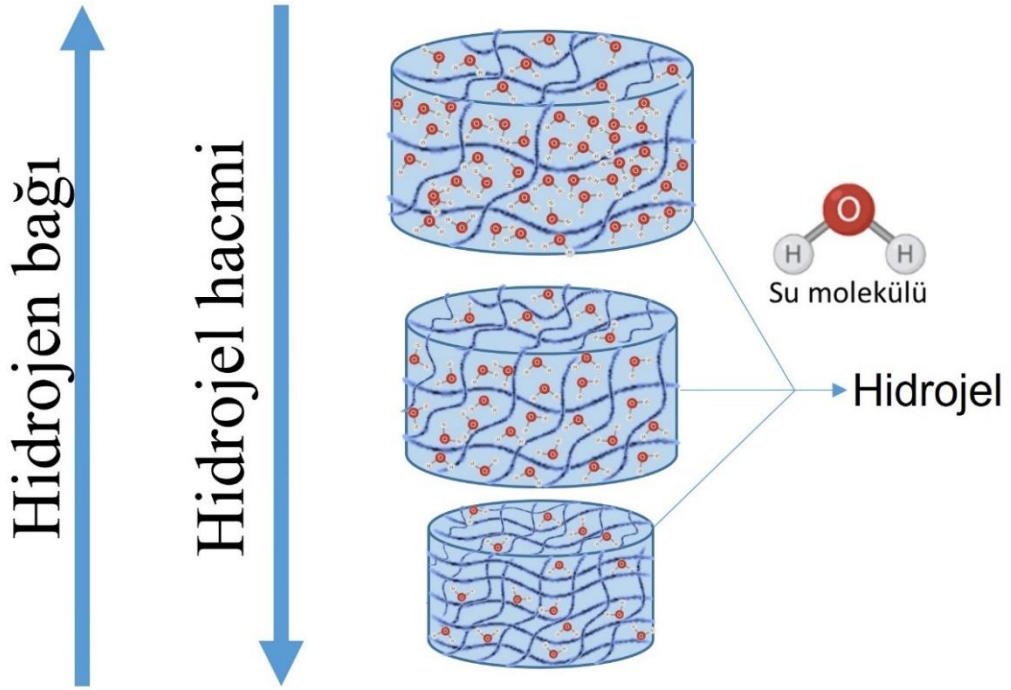


Şekil 2.18. İyonik etkileşimler ile hidrojin şişme veya büzülme davranışı (Gupta P. ve ark., 2002).

#### 2.1.4.3. Hidrojen bağ etkileşimi

Hidrojel oluşturulan polimer zincirlerinde bulunan -COOH veya -NH<sub>2</sub> vb. gibi fonksiyonel grupları taşıyan iç içe geçmiş ağ yapılarında (interpenetrating network, IPN) yoğun bir şekilde görülmektedir. Oksijen, azot ve halojen gibi atomların elektronegativitesi çok yüksektir ve kovalent olarak bağlanmış hidrojen atomlarının başka moleküldeki çiftleşmemiş elektronu bulunan elektronegatif atomlarla oluşturduğu hidrojen bağlarında bu etkileşim oluşmaktadır. Şekil 2.19'da şematize edildiği gibi hidrojen bağları polimer-polimer zincirleri birbirine yakınlaştırır.

Birbirine yakın olan zincirler arasına su molekülleri rahat giremediğinden hidrojel hacim artışı az olur ve büzülme yönünde davranış gösterir (Baker, 2012).



Şekil 2.19. Hidrojen bağının hidrojinin hacmi üzerindeki etkisi.

#### 2.1.4.4. Van der Waals etkileşimi

Hidrojeldeki polimer-polimer hidrofobik etkileşimin, polimer-çözücü arasındaki hidrofilik etkileşime baskın gelmesi sonucu oluşmakta ve büzülme gerçekleşmektedir (Ünal, 2016).

#### 2.1.5. Hidrojellerin şişme davranışı

Hidrojellerin şişme süreci ağ yapıda bulunan fonksiyonel grupların birbiriyle ve su molekülleri ile etkileşimleri üzerine kurulmaktadır. Hidrojeller su içine konulduklarında sahip oldukları çapraz bağlar nedeniyle çözünmezler ancak hidrofilik karakteri nedeniyle büyük miktarda su emerek şişmektedirler. Şişme davranışı polimerin yapısında belirli bir hacmin ani değişimidir. Çapraz bağlardan kaynaklanan polimer ağı, sulu çözücü içinde şişer, termodinamik şişme kuvveti çapraz bağlar tarafından uygulanan elastik, geri çekme kuvveti tarafından tamamen dengelenene kadar şişme devam etmektedir. Öncelikle su hidrojinin yapısında bulunan hidrofilik

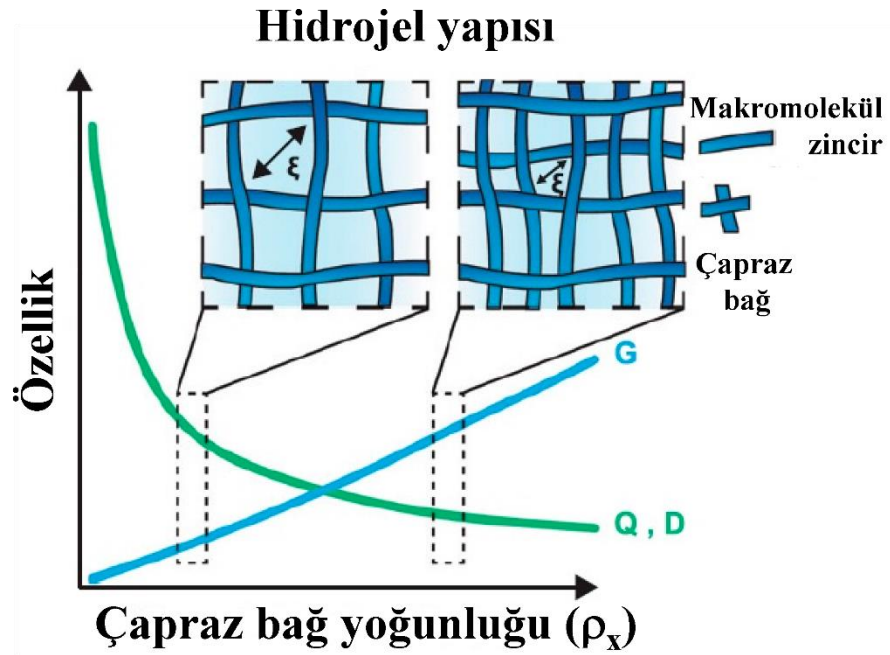
gruplarla etkileşmekte ve büzülmüş durumda bulunan jel içindeki polimer zincirler birbirinden ayrılmaya başlamaktadır. Daha sonra hidrofobik grupların çevresi su molekülleriyle çevrilmekte ve su ile bir miktar kadar şişen ağ yapı, ozmotik basınç etkisiyle şişmeye devam etmektedir. Bu şişme ağ yapı içindeki tüm boşluklar dolana ve polimer zincirler birbirinden maksimum derecede ayrılana kadar devam eder. Ağ yapıdaki çapraz bağlayıcıların elastik direnci şişmeye zıt yöndedir. Şişmeyi sağlayan ozmotik kuvvet ile şişmeye zıt yönde hareket eden elastik direnç dengelendiği zaman şişme dengesine ulaşılmış olur. Buna “denge şişme oranı” denilmektedir (Ünal, 2016).

Hidrojel denge şişme oranı, hem makromoleküler ağla ilgili iç parametrelere hem de malzemeyle temas eden ortamla ilgili dış parametrelere bağlıdır. Özellikle, makromoleküler omurga üzerinde sabit yükler ile karakterize edilen bir polielektrolit ağı için, polimer şişmesini etkileyen dört polimer özelliği vardır (Ambrosio ve ark., 2011).

- Polimer-çözücü karışımını destekleyen ve böylece su ile temas halindeyken malzemenin şişmesini destekleyen polimer zincirinin hidrofilikliği,
- ‘Donnan tipi’ bir etkiyi, hidrojeldeki iyonik yüklerin konsantrasyonu ile bağlantılı bir ozmotik etkiyi indükleyen ve bu daha yüksek yük konsantrasyonunu seyreltmek için hidrojele nüfuz etmek için daha fazla su indükleyen sabit iyonik yüklerin varlığı,
- Polimer omurgasında bulunan, makromoleküler ağ genişletme eğiliminde olan ve böylece polimer şişmesini destekleyen aynı işarete sahip yükler arasındaki elektrostatik itme kuvveti,
- Çapraz bağlar polimer şişmesini etkilemektedir (Şekil 2.20).

Çapraz bağlar, polimer zincirlerini birbirine bağlayarak polimerin çözücü geçirgenliğini azaltmaktadır. Çözücü moleküllerinin polimer içine nüfuz etmesini engeller. Bu durum, polimerin şişmesini sınırlar veya önler. Çapraz bağlar, polimer zincirlerinin hareketliliğini de sınırlar. Normalde, polimer zincirleri çözücü moleküllerin etkisiyle hareket eder ve polimer şişer. Ancak polimer zincirleri çapraz bağlarla birbirine bağlandığında, ayrı polimer zincirleri olarak hareket etme yeteneklerinin bir kısmını kaybedip polimer zincirlerinin sabitlenmesine ve

hareketlerinin kısıtlanmasına neden olarak çözücü moleküllerinin polimer içine nüfuz etmesini engelleyebilir. Böylece polimerin şişme miktarı azalır. Bu bilgilere ek olarak polimerin su tutma kapasitesini azaltır. Normalde, polimer zincirlerinin arasındaki boşluklar su moleküllerinin tutulmasına izin verir ve polimer şişer. Ancak çapraz bağlar, bu boşlukları sınırlar ve suyun polimer içine girmesini engeller. Bu da polimerin şişme miktarını azaltır. Hidrojellerdeki çapraz bağlanma, stabilite sağlar ve çevreleyen sulu çözeltide çözülmelerini önler (Maitra ve Shukla, 2014) .



**Şekil 2.20.** Çapraz bağlanma yoğunluğu ve hidrojel özellikleri arasındaki ilişki. Düşük ve yüksek çapraz bağlanma yoğunluklarını temsil eden iki ağ yapısı, yüksek oranda şişmiş, iyonik olmayan jeller için çapraz bağlanma yoğunluğu ile temel hidrojel özellikleri arasındaki ilişkiyi göstermek için tasvir edilmiştir: kayma modülü (G), denge şişme oranı (Q) ve difüzyon katsayısı (D). Çapraz bağlanma yoğunluğu arttıkça, difüzyon için makromoleküler zincirler arasında mevcut olan boşluğun bir ölçüsü olan ağ boyutu ( $\epsilon$ ) azalır (Kirschner ve Anseth, 2013).

### 2.1.6. Hidrojellerin kullanım alanları

Hidrojellerin şişme ve şişme davranışı, absorpsiyon, hidrofilitiklik ve biyouyumluluk gibi benzersiz özellikleri, geniş uygulama alanlarında kullanılmakta ve tercih edilmektedir (Hoffman, 2012).

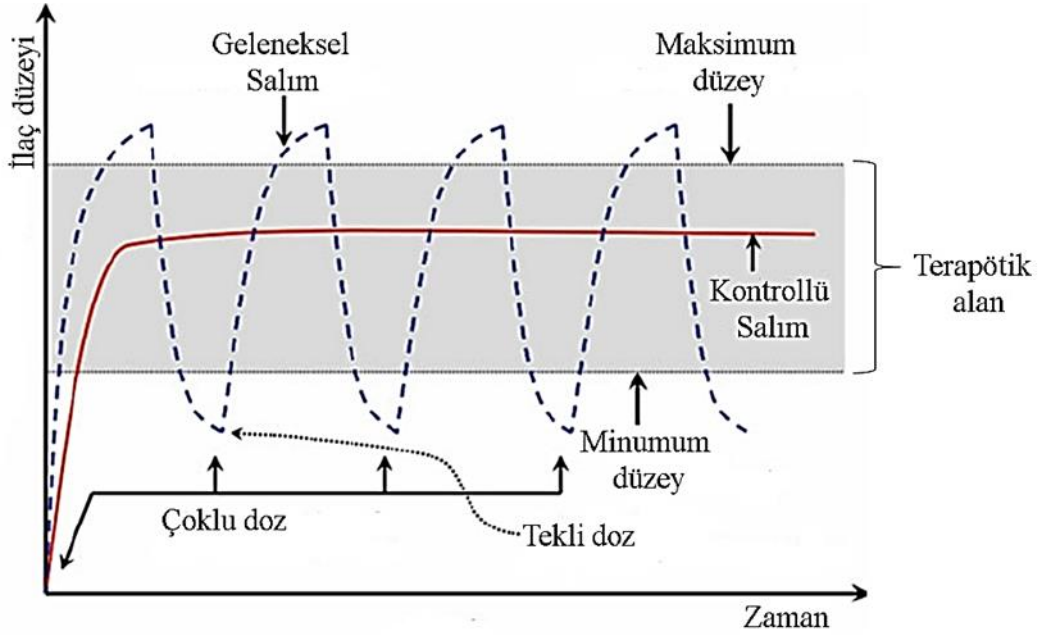
- Eczacılık,

- Hijyenik ürünler,
- Ameliyat iplikleri,
- Yapay organ yapımı,
- Yapay kornea,
- Kemik hastalıkları tedavisi,
- Kontrollü salım sistemleri,
- Manyetik ayırma,
- Kontak lens,
- Biyosensör,
- Gıda sektöründe katkı maddesi olarak,
- İyon değişim uygulamaları,
- Kozmetik sektörü,
- Enzim tutuklama sistemleri,
- Doku mühendisliğinde doku iskelesi ve taşıyıcı matris olarak
- Sentetik kıkırdak ve buna benzer birçok uygulamada,
- Gübre ve tarım ilaçlarının denetimli salımı
- Su saflaştırma,
- Ağır metal/boyarmadde uzaklaştırma, gibi alanlarda da etkin olarak kullanılmaktadır (Kopě ve Yang, 2007; Peppas ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2023).

## **2.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri**

İlaç, insanların hastalıklarını tedavi etmek ve yaşam kalitelerini arttırmak için kullanılan doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaç ekonomik açıdan maliyetli ve araştırması uzun zaman alan ve araştırma sonuçları her zaman beklenen doğrultuda gerçekleşmeyen çalışmalardır fakat ilaç alanındaki çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Geleneksel salım sistemleri vücuda uygulandıktan sonra

farmasötik ilaçları çok hızlı ve kontrolsüz bir şekilde salgılar, bu da kan dolaşımındaki ilaç konsantrasyonunda ani bir artışa ve kısa bir süre içinde hızlı bir azalmaya neden olmaktadır. Plazma ilaç seviyesindeki bu tür dalgalanmalar toksik olabilir ve Şekil 2.21’da gösterildiği gibi zayıf ilaç etkinliği ile sonuçlanabilmektedir. İlaç konsantrasyonunu etkili aralıkta tutmak için tekrarlanan dozlama gerekebilir.



**Şekil 2.21.** İlacın geleneksel ve kontrollü salım mekanizmasının zamanla değişimi (Huynh ve Lee, 2014).

Kontrollü salım sistemleri, ilaç salım kinetiğini ve dolayısıyla ilaç tedavisinin etkinliğini iyileştirmek için tasarlanmıştır. Kontrollü salım sistemlerinde amaç hedef dokudaki ilaç derişimini mümkün olduğunca terapötik seviyede tutmaktır. Kontrollü salımda kan dolaşımındaki ilaç seviyesi artar ve daha sonra, Şekil 2.21’da gösterildiği gibi, sürekli bir şekilde, terapötik alanda yani minimum düzey ve maksimum düzey seviyeler arasında, sabit kalır. Geleneksel salım sistemlerine kıyasla bu sistemler, maksimum ilaç etkinliği, minimum yan etkiler ve ilaç seviyesi dalgalanması ile azaltılmış ilaç birikimi gibi birçok avantaj sağlamaktadır (Huynh ve Lee, 2014).

### **2.2.1. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde hidrojel**

Kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, ilacın dozunu ve vücuttaki etkinliğini optimum şekilde, belirlenen hız ve zaman aralıklarıyla kontrol edebilmelidir. Sürekli büyüyen hidrojel teknolojisi, bu alanda tercih edilmekte ve farmasötik kullanımda önemli gelişmeler sağlamaktadır. Hidrojellerin benzersiz fiziksel özellikleri, kontrollü ilaç dağıtım uygulamalarında kullanımlarını özellikle ilgi çekici kılmaktadır. Hidrojellerin yüksek gözenekli yapıları, jel matrisindeki çapraz bağların yoğunluğunu kontrol edebilir ve ilaçların jel matrisine yüklenmesine ve ardından jel ağı boyunca küçük molekülün veya makromolekülün difüzyon katsayısına bağlı bir oranda ilaç salımına izin verir. Hidrojeller avantajlı özelliklerine rağmen, çeşitli sınırlamaları da vardır. Birçok hidrojinin düşük gerilme mukavemeti, yük taşıyan uygulamalarda kullanımlarını sınırlamakta ve hidrojinin hedeflenen bir yerel bölgeden erken çözünmesine veya akmasına neden olmaktadır. Hidrojellere ilaç yüklemesinin miktarı ve homojenliği, özellikle hidrofobik ilaçlar söz konusu olduğunda sınırlı olabilmekte ve bu gibi sorunların her biri, klinikte hidrojel bazlı ilaç dağıtım tedavilerinin pratik kullanımını önemli ölçüde kısıtlanmaktadır. Hidrojellerin ilaç dağıtımında kullanılmasında iletiminin iyileştirilmesi için UV fotopolimerizasyon ve çeşitli kimyasal-fiziksel çapraz bağlama teknikleri de dahil olmak üzere çok çeşitli çapraz bağlama stratejileri kullanılabilmektedir (Kikuchi ve Okano, 2002; Mason ve ark., 2001; Peppas ve ark., 2000).

### **2.2.2. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılması**

İlaç salım mekanizmalarına göre 4 sınıfa ayrılabilir.

#### **2.2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler**

Difüzyon bir maddenin daha yüksek konsantrasyonlu bir bölgeden daha düşük konsantrasyonlu bölgeye transferidir. Difüzyon, çoğu kontrollü ilaç dağıtım sisteminde önemli bir yeri vardır. Bu sistemlerde ilaç inert suda çözünmeyen polimerik membranlar veya matrisler içinde tutulur ve difüzyon yoluyla salınmaktadır (Şekil 2.22) (Huynh ve Lee, 2014).

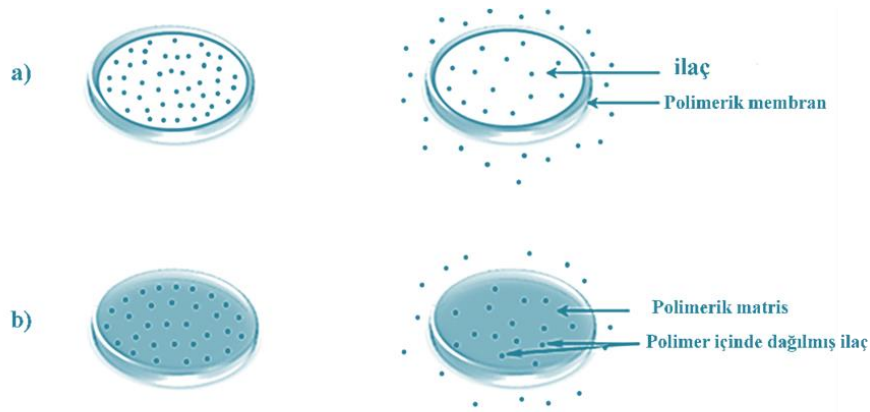


### Membran (Rezervuar) sistemler

Difüzyon kontrollü bu sistemlerde ilaç polimer membranı içinde dağılmış veya çözülmüş halde bulunur. İlaç membran içinde tamamen çözünür. İlaç membrandan sıvıya geçer. İlacın polimerden difüzyonu hız sınırlayıcı adımdır ve membranın kalınlığı ilaç salımını kontrol eder (Langer ve Peppas, 1981).

### Matris sistemler

Bu sistemlerde membran yoktur ve ilaç homojen olarak dağılmış veya çözülmüştür. Salım süresi difüzyon mesafesinin artmasından dolayı daha uzundur. Polimer matriksinin yüzeyine yakın olan kısımlarda difüzyon hızlı olmaktadır. (Mehdipour-Ataei ve Oroujzadeh, 2017) Membran sistemlerden daha yüksek başlangıç salım hızına sahip olmasına rağmen ilacın salım hızı zamanla azalmaktadır.



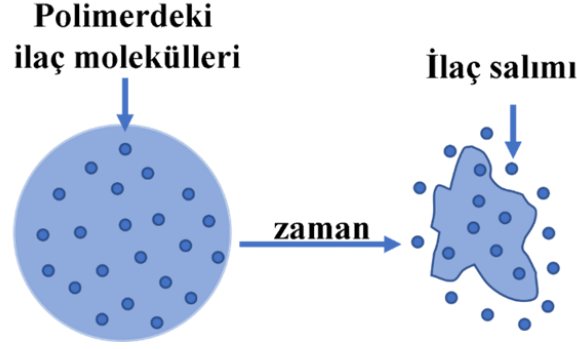
Şekil 2.22. Difüzyon kontrollü sistemler: (a) Membran, (b) Matris ilaç salım sistemi (Mehdipour-Ataei ve Oroujzadeh, 2017).

### 2.2.2.2. Kimyasal kontrollü sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler biyobozunur sistemler ve zincire takılı sistemler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

#### Biyobozunur sistemler

Bu sistemlerde asit veya baz hidrolizi, enzimatik etki veya oksidasyon gibi yollarla polimer erozyona uğrayarak bozular veya çözünür böylece matriks içerisindeki ilacın ortama salımı gerçekleşir (Şekil 2.23). İlaç taşıyan polimer bozunduğu için zamanla dışarı atılır (Singh ve ark., 2010).

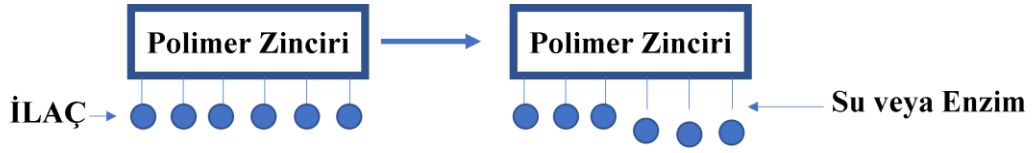


**Şekil 2.23.** Kimyasal kontrollü biyobozunur sistemlerin mekanizması.

### **Zincire takılı sistemler**

İlaç polimer zincirine kimyasal olarak parçalanabilir kovalent bağlarla bağlanmıştır ve kovalent bağın hidrolitik ya da enzimatik olarak kopması sonucunda hidroliz reaksiyonunun tetiklenmesiyle salınmaktadır (Şekil 2.24). Su hidrolitik kırılmaya neden olabilmektedir. Su molekülleri hidroliz reaksiyonu sırasında bağın kopmasına ve serbest kalan parçaların birbirinden ayrılmasını sağlayan bir proton ve hidroksil iyonu üretir. Hidroksil iyonu ( $\text{OH}^-$ ) hidroliz reaksiyonlarında bağ kırılmasına neden olan etkili bir bazdır. Hidroliz edilecek molekülün zayıf bir bağlanma bölgesine elektrostatik olarak etki ederek bu bağın kırılmasına neden olurlar. Proton ise bağ kopmasını sağlamak için katalizör olarak hareket ederler ve reaksiyonu hızlandırırlar. Enzimler, hidroliz reaksiyonunu kullanarak zincir takılı sistemlerdeki bağları kırarak ilaç salımını kolaylaştırırlar. Enzimler, özel aktif bölgelere sahip olup, bu bölgeler zincir takılı sistemlerdeki bağları kırmak için gereken koşulları sağlayarak ilaç salımını hızlandırırlar. Enzimlerin ortak amacı, bağın kırılması için gereken enerjiyi azaltmak ve bağı koparmayı kolaylaştırmaktır. Bu sayede ilaç polimer zincirlerinden ilaç salımı hızlanır. Enzimler, hidroliz edilecek bağın yeriyle ilgili özelleşmiş bir bölgeye sahip olan aktif bölgeleri kullanırlar. Aktif bölgeler, hidroliz reaksiyonunun gerçekleşmesi için gereken koşulları sağlar ve bağlanacak olan moleküllere spesifik olarak uyarlanmıştır. Hidroliz reaksiyonları sırasında, enzimler, hidroliz edilecek molekülü aktif bölgesinde tutarlar ve reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli olan su moleküllerini yakınlştırırlar. Bu sayede, hidroliz edilecek molekül ve su molekülleri arasında etkileşim artar ve hidroliz reaksiyonu hızlanır. Örneğin, selülaz enzimi, selüloz ismi verilen bir polisakariti hidrolize eder. Selülaz, selüloz molekülündeki

beta-1,4 glikozidik bağları kırarak, selüloz molekülünü daha küçük oligosakkaritlere veya monosakkaritlere ayırır. İlaç molekülleri polimer içerisine homojen bir şekilde dağılmıştır. İlacın salımı polimer-ilaç bağının kopma hızına bağlıdır (Ganji ve Vasheghani, 2009).



Şekil 2.24. Kimyasal kontrollü zincire takılı sistemler.

### 2.2.2.3. Çözücü kontrollü sistemler

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

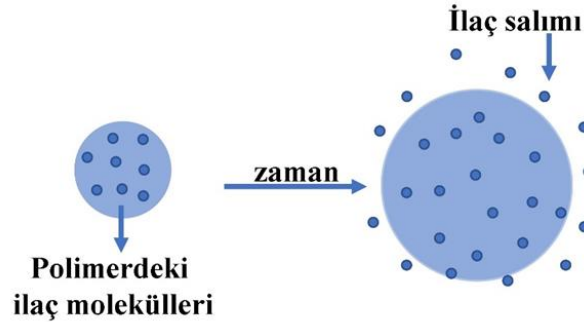
#### Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü ilaç salımında hidrojeller çapraz bağlı moleküller olduğundan önemli yer alır. Hidrojelin içinde ilaç dağılmış şekildedir. Hidrojele çözücü girişiyle hidrojel şişer ve ilaç dışarıya doğru difüze olur (Şekil 2.25). İlacın salım hızı ve miktarını hidrojelin yapısı, çapraz bağ oranı, gözenek boyutu etkilemektedir (Ganji ve Vasheghani, 2009). Hidrojelin yapısı; ilacın salım hızı ve miktarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hidrojel yapısı, ilacın içine yerleştirilmesiyle birlikte suya karşı duyarlı hale gelir ve ilacın salınmasını kontrol eder. Bu nedenle, uygun bir hidrojel yapısı seçilerek hidrojelin şişme derecesi ayarlanarak ilacın salım hızı ve miktarı kontrol edilebilir. Pozitif etki mekanizması için, uygun bir hidrojel yapısı kullanılarak sağlanabilir. Hidrojel yapısının seçimi, ilacın özelliklerine bağlıdır. İlacın polaritesi, molekül büyüklüğü ve pH gibi faktörler, hidrojel yapısının seçiminde etkili olabilir. Hidrojel yapısı, hidrojel oluşumu sırasında kullanılan solvente ve hidrojel üretim yöntemine bağlı olarak değişebilir. Solvent seçimi, hidrojelin özelliklerini etkileyebilir. İlacın salım hızının kontrol edilmesi için uygun bir solvent ve üretim yöntemi seçimi yapılmalıdır. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak, hidrojel yapısının seçimi yapılabilir ve ilacın salım hızı ve miktarı kontrol edilebilir.

Hidrojelin geçirgenliği: İlaç salım hızı, hidrojelin geçirgenliğiyle ilişkilidir. Hidrojelin geçirgenliği, gözenek boyutu ve yapısal özellikleriyle belirlenir. İlacın salım hızının kontrol edilmesi için uygun gözenek boyutu ve yapısı seçilmelidir.

Çapraz bağ oranı: Hidrojellerdeki çapraz bağ oranı arttıkça, hidrojelin çözünürlüğü azalır ve su geçirgenliği azalır. Bu, ilacın salım hızını azaltabilir. Ancak, uygun bir çapraz bağ oranı seçilerek hidrojel yapılanması daha sağlam hale getirilir ve bu da ilacın salımını daha kontrollü hale getirir. Dolayısıyla, çapraz bağ oranının etkisi pozitif olabilir. Pozitif yönde ilacın salım hızının kontrol edilmesi için uygun bir çapraz bağ oranı seçilmelidir.

Gözenek boyutu: Hidrojel gözenek boyutu, ilacın salım hızını etkileyen önemli bir faktördür. Daha büyük gözenek boyutları, daha hızlı bir salım hızına neden olabilir. Büyük gözenek boyutları daha hızlı bir salım hızına neden olurken, küçük gözenek boyutları daha yavaş bir salım hızına neden olabilir. Gözenek boyutu arttıkça hidrojel yapısı daha az sağlam hale gelir ve bu da ilacın salımını kontrol etmeyi zorlaştırabilir. Dolayısıyla, gözenek boyutunun etkisi hem pozitif hem de negatif olabilir. Sonuç olarak, ilacın salım hızı ve miktarını kontrol eden parametrelerin etkisi hem pozitif hem de negatif olabilir. Ancak, uygun parametrelerin seçilmesiyle, ilacın istenilen hızda ve miktarlarda salınması mümkün olabilir.

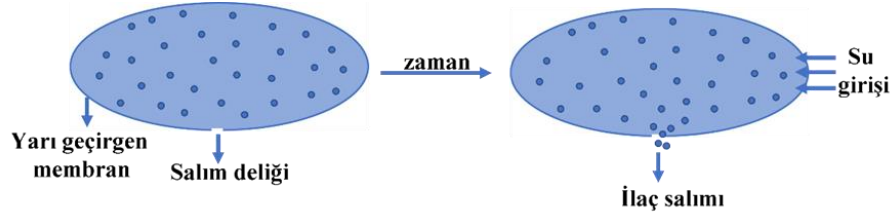


Şekil 2.25. Şişme kontrollü ilaç salımı.

### Ozmotik kontrollü sistemler

Osmotik kontrollü bu sistem yarı geçirgen membran ve mikro delikli bir rezervuar sisteminden oluşmaktadır. Çözücü yarı geçirgen zarın gözeneklerinden girmesiyle

ilacı çözer. İlaç membrandan difüze olamayacağından rezervuar şişer ve çözücünün meydana getirdiği osmotik basınç ilacın dışarı çıkmasını sağlar (Şekil 2.26) (Srikonda ve ark., 2006).



Şekil 2.26. Osmotik kontrollü ilaç salım sistemi.

#### 2.2.2.4. Responsif sistemler

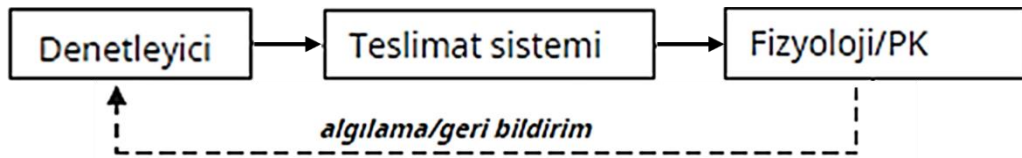
Bu sistemlerde kullanılan polimerler ortamın pH, sıcaklık, UV, elektriksel alan, US, manyetik alan gibi parametrenin değişimlerinden etkilenerek bu değişimlere göre bir cevap oluştururlar (Kost ve Langer, 2012).

#### Dışardan uyaranlı sistemler

İlaç salım hızlarının manyetik alan, US, sıcaklık, elektrik alan gibi dış uyarımlarla değişim gösterdiği sistemlerdir.

#### Feedback kontrollü sistemler

Kendi kendini düzenleyen (feedback) sistemler herhangi harici bir müdahale olmadan ortamın kimyasal ve elektriksel değişimlerine otomatik cevap verir. Salım hızlarının sistem tarafından ayarlandığı kapalı döngü kontrollü sistemlerdir (Kost ve Langer, 2012). Kapalı döngü teslimatta, fizyolojik ve farmakokinetik (PK) bilgileri, iletim sistemine "komutlarını" değiştiren kontrolöre geri beslenir (Şekil 2.27). Denetleyici ve uygulama sistemi ayrı bileşenler olarak temsil edilirken, kontrol özellikleri uygulama cihazına özgü olabilir.



Şekil 2.27. Kapalı döngü ilaç iletimi.

Geri bildirimle düzenlenen ilaç verme araçları, taşıyıcıdan ilaç salımını modüle etmek (yani ilaç salımını tetiklemek, yavaşlatmak veya durdurmak) için bir sinyal olarak fizyolojik yanıtı kullanma yeteneğine sahiptir. Bu tür araçlar, özellikle terapötik ilaçlar yüksek konsantrasyonlarda ölümcül sonuçlar gösterdiğinde, etkili ilaç dağıtımı için büyük umut vaat etmektedir. Geri bildirimle düzenlenen yaklaşımlar, diyabetik tedaviler için değişen glikoz seviyelerine yanıt olarak insülin salımında etkili bir şekilde kullanılmıştır (Satav ve ark., 2010). Bu sistemlerde glikozun hidrojen iyonuna dönüştürülmesi ve insülinin çözünürlüğünün pH'a bağımlılığı gibi iki temel bileşen yer almaktadır. Glikoz oksidaz, glukonolaktonaz ve katalaz gibi enzimler, glikozun hidrojen iyonuna dönüştürülmesi için kullanılan bileşenlerdir. Bu dönüşüm, monolitin gözenekleri içinde pH düşüşüne neden olur. Bu pH düşüşü, insülinin çözünürlüğünün artmasına neden olur. Bu artış, insülinin difüzyonel salımını artırır. Sonuç olarak, artan insülin seviyeleri, kan şekerini düşürür ve böylece glikoz seviyelerinin kontrol edilmesine yardımcı olur (Siegel, 2014).

### **2.2.3. İlaç salım kinetiği**

İlaç salımı, bir ilacın bir ilaç ürününden ayrıldığı ve emilim, dağılım, metabolizma ve atılıma maruz kaldığı ve sonunda farmakolojik etki için kullanılabilir hale geldiği süreçtir. İlaç salımı çeşitli şekillerde tanımlanmaktadır. Anında salınan ilaç ürünleri, ilacın çözünmesini veya emilimini geciktirme veya uzatma niyeti olmaksızın ilaçların çözünmesine izin verir. Modifiye salımlı dozaj formları hem gecikmeli hem de uzatılmış salımlı ilaç ürünlerini içerir. Gecikmeli salım, bir ilacın uygulamadan hemen sonra değil de başka bir zamanda salınması olarak tanımlanır. Uzatılmış salımlı ürünler, ilacı uygulamadan sonra uzun bir süre boyunca kullanılabilir hale getirmek için formüle edilmiştir. Son olarak, kontrollü salım genişletilmiş ve pulsatil salım ürünlerini içerir. Pulsatil salım, ilaç ürününe programlanan farklı zaman aralıklarında sınırlı miktarda ilacın salınmasını içerir. İn vitro çözünme, ilaç geliştirmede önemli bir unsur olarak kabul edilmiştir. İlaç salım kinetiği, bir ilacın vücuda verildikten sonra nasıl salındığı veya dağıtıldığı ile ilgilidir. Çeşitli kinetik modeller, ilacın hemen ve modifiye salımlı dozaj formlarından çözünmesini açıklamaktadır ve farmasötik formülasyonlar tasarlamak, ilaç salım süreçlerini in vitro ve in vivo ortamlarda

değerlendirmek ve genel olarak yeni sistemler için en uygun tasarımı hazırlamada önemli bir araçtır (Peppas ve Narasimhan, 2014).

İlaçların vücut içinde ne kadar süreyle kaldığı, etki süresi, etkinin şiddeti ve yan etki profili gibi faktörler üzerinde önemli bir etkisi olan ilaç salım kinetiği, etkili ve güvenli bir tedavi sağlamak için ilaçların doğru kinetik özelliklerinin belirlenmesi ve uygun dozaj formunun seçilmesi gerekliliği nedeniyle büyük önem taşımaktadır. İlaç salım kinetiği, ilaç salım mekanizması, ilaç taşıyıcı maddesinin gözenek boyutu, şekli, bağlanabilirliği, ilaç/taşıyıcı etkileşimi, ilaç/polimer etkileşimi, polimer bozunma hızı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir. İyi tanımlanmış bir ilaç salım kinetiği, etkili ilaç konsantrasyonu seviyesinin korunmasını sağlayabilir. İlaç salım kinetiğinin belirlenmesi amacıyla kullanılan matematiksel modeller, ilaç difüzyon katsayısı gibi önemli fiziksel parametrelerin belirlenmesine yardımcı olurken, salım sürecinin optimize edilmesine katkı sağlar. Kinetik modeller, biyopolimerlerle hazırlanan ilaçlı materyallerin zamanla değişimini gösteren fonksiyonlardır. Bu fonksiyonlar hesaplandığında, korelasyon katsayısı olarak adlandırılan  $R^2$  bize en uygun kinetik modellemeyi göstermektedir ve değeri 1'e yaklaştıkça daha iyi bir uyum olduğunu ifade eder (Kızıllan, 2022).

İlaç salım sistemlerinin mekanizmaları açıklamak için birçok model geliştirilmiştir. Bu kinetik modelleri arasında sıfır derece, birinci derece, Higuchi, Hixson – Crowell, Korsmeyer – Peppas, BakerLonsdale, Weibull, Hopfenberg ve Gompertz bulunur (Rehman ve ark., 2020). Aşağıda en yaygın olan matematiksel kinetik modeller açıklanmaktadır.

### **2.2.3.1. Sıfır derece kinetik modeli**

Sıfır dereceden kinetik için, aktif bir maddenin salınması sadece zamanın bir fonksiyonudur. İlacın salım hızı, ilacın vücuttaki konsantrasyonundan bağımsız olarak eşit zaman aralıklarında aynı miktarda ilaç salımı yaparlar. Sıfır derece kinetik modeline göre, ilaç salımı zamanla doğrusal olarak artar. Sıfır derece kinetik modeli eşitlik 2.1. ile ifade edilmektedir (Dash ve ark., 2010).

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte;

$Q_t$ : t zamanında salınan ilaç miktarı,

$Q_0$ : t=0 anında ilacın salım sisteminde bulunan ilaç miktarı (genellikle,  $Q_0=0$ ),

$k_0$ : Sıfırıncı derece salım hız sabiti.

Denklem 2.1.'de yer alan sıfırıncı derece salım hız sabiti ( $k_0$ ) salınan ilaç miktarının zamana karşı grafiğe geçirilmesi ile oluşan doğrunun eğiminden elde edilir.

### **2.2.3.2. Birinci derece kinetik modeli**

Bu kinetik modellemede salınan ilaç miktarı konsantrasyona bağlıdır. Birinci derece kinetik modeli eşitlik 2.2. ile ifade edilmektedir (Bruschi, 2015).

$$\log Q_t = \log Q_0 - k_1 t / 2,303 \quad (2.2)$$

Bu eşitlikte;

$Q_t$ : t zamanında salınmış ilaç miktarı,

$Q_0$ : t=0 anında ilacın salım sisteminde bulunan ilaç miktarı,

$k_1$ : Birinci dereceden sabiti.

### **2.2.3.3. Korsmeyer-Peppas kinetik modeli**

Korsmeyer-Peppas modelinde ilaç salımı geçen süre (t) ile üstel olarak ilişkilendirilerek basit, yarı ampirik bir model geliştirilmiştir (Korsmeyer ve ark., 1983).

Bu, ilaç salımının polimer matrislerden kontrollü bir şekilde gerçekleştiği durumları açıklamak için kullanılan bir modeldir. İlacın non-Fickian difüzyon davranışını tanımlamak için kullanılır. İlacın salım hızının zamana ve polimerin özelliklerine bağlı olarak değişebileceğini gösterir. Korsmeyer-Peppas modeli eşitlik 2.3. ile ifade edilmektedir.



$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.3)$$

Bu eşitlikte;

$M_t/M_\infty$ : t zamanında salınan ilaç fraksiyonu,

k: Salım hız sabiti,

n: Salım üsteli.

Eşitlik 2.3'te yer alan n değeri, Korsmeyer-Peppas kinetik modellemesine bağlı farklı salım mekanizmalarını tanımlamaktadır. Tablo 2.1'de n değerine göre salım mekanizmaları görülmektedir.

**Tablo 2.1.** Korsmeyer-Peppas denklemi n değerine göre salım mekanizmaları (Costa ve Sousa Lobo, 2001).

| Salım üsteli (n) | İlaç taşınma mekanizması    | Zamanın fonksiyonu olarak hız |
|------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 0,5              | Fickian difüzyonu (Durum I) | $t^{-0.5}$                    |
| $0,5 < n < 1,0$  | Fickian olmayan taşınım     | $t^{n-1}$                     |
| 1.0              | Durum II taşınımı           | Sıfır derece salım            |
| 1.0'dan büyük    | Süper durum II taşınımı     | $t^{n-1}$                     |

Fickian difüzyonuna veya Durum I taşınımına uyması için  $n = 0.5$  olması gerekir ve difüzyon ile yönetilir. Bu durumda, polimer zincirleri yüksek bir hareketliliğe sahiptir ve su kauçuksu ağa kolayca nüfuz eder. Bu nedenle, çözücü difüzyon hızı, polimer zincir gevşeme hızından, açıkça daha yavaştır. Polimerik sisteme maruz kalan yüzeydeki emilim dengesi hızla gerçekleşir. İlaç molekülleri, taşıyıcı materyal içindeki boşluklar, gözenekler veya moleküler yapının kendisi aracılığıyla hareket eder. Yüksek ilaç konsantrasyonundan düşük ilaç konsantrasyonuna doğru difüzyon gerçekleşir. “n” parametresi  $0,5 < n < 1.0$  aralığında bulunuyorsa bu durumda Fickian difüzyon olmayan kuralına uymaktadır. İlacın salımını sağlayan mekanizma hem çözünme hem de difüzyon faktörleri tarafından kontrol edilir yani polimerik zincirlerin

şışmesi veya gevşemesi ile alakalıdır.  $n=1$  olduğunda baskın mekanizma jellerin şışmesi yoluyla polimer gevşemesinden kaynaklandığı Durum II taşınımı baskındır. İlaç salımı ilacın polimer matrisindeki çözünürlük kontrollüdür. İlaç molekülleri, polimer materyalin şışmesi ve çözücü ortamın polimerle reaksiyona girmesi gibi faktörler nedeniyle taşınır. Salım hızı, çözünme hızı tarafından belirlenir. Bu süreç, ilaç salım hızını etkileyebilir ve zamanla ilaç moleküllerinin serbest bırakıldığı hedef bölgeye ulaşmasını sağlar. Bunlara ek olarak “n” parametresi  $n>1,0$  ise Süper durum II taşınımı olarak belirlenmektedir. Durum II taşınım mekanizmasının bir genişlemesidir (Ganji ve ark., 2010). Salım formunun silindir olması durumunda n değeri için 0,5 yerine 0,45 değeri referans alınır (Satish ve ark., 2006).

### 2.3. Temas Açısı ve Yüzey Enerjisi

Temas açısı, bir sıvının bir katı yüzey üzerinde nasıl yayıldığını veya yüzeye nasıl etkileşime girdiğini ifade etmektedir. Herhangi bir katının temas açısını belirlemek için kullanılan yöntem o katı yüzeyine damlatılan su damlasının bu yüzey ile yaptığı temas açısını ( $\theta$ ) ölçmektir (Şekil 2.28). Temas açısı ( $\theta$ )’nın yüzey ve arayüzey enerjilerine bağlı ifadesi Young eşitliği ile bilinen eşitlik (2.4) kullanılarak ölçülmektedir (Huhtamäki ve ark., 2018).

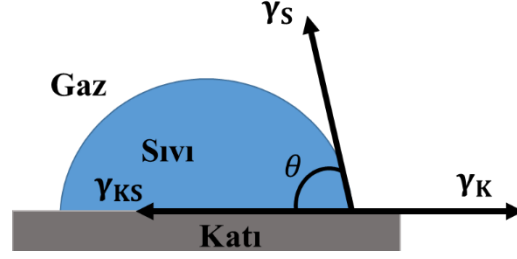
$$\gamma_S \cos \theta = \gamma_K - \gamma_{KS} \quad (2.4)$$

Bu eşitlikte;

$\gamma_S$  : Sıvının yüzey gerilimi (enerjisi) ( $\text{mJ}/\text{m}^2$ ),

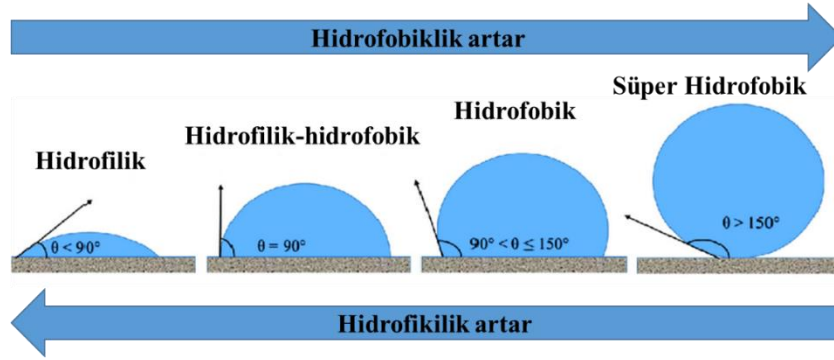
$\gamma_{KS}$ : Katı – sıvı arayüzeyinin enerjisi ( $\text{mJ}/\text{m}^2$ ),

$\gamma_K$  : Katı yüzeyinin enerjisi ( $\text{mJ}/\text{m}^2$ ).



**Şekil 2.28.** Young temas açısının ( $\theta$ ) katı yüzey boyunca suyun yüzey geriliminin yatay izdüşümünün ve arayüzey gerilimlerinin  $\gamma_S$  ve  $\gamma_{KS}$  dengesiyle ölçülmesinin şematik gösterimi.

Bir su damlasının düz bir yüzeye temas açısı  $90^\circ$ 'den küçükse hidrofilik,  $90^\circ$  ile  $150^\circ$  arasındaysa hidrofobik ve temas açısı  $150^\circ$ 'nin üzerindeyse süperhidrofobik olarak nitelendirilir (Şekil 2.29) (Doshi ve ark., 2018).



**Şekil 2.29.** Katı yüzeyinin su damlası ile yaptığı temas açısı değerleri ile katının hidrofobik/hidrofilik özellik ilişkisi (Doshi ve ark., 2018).

Katı yüzeylerin karakterizasyonu ürün geliştirmede önemli bir rol oynamaktadır. Katıların yüzey serbest enerjisi deneysel olarak doğrudan ölçülebilen bir kavram değildir. Bunun yerine, yüzey gerilimi bileşenleri, bilinen polar veya apolar yapıdaki iki, üç veya daha fazla sıvı ile o katının yüzeyi arasındaki temas açısı verileri kullanılarak belirli hesaplamalar yoluyla dolaylı olarak belirlenir. Temas açısıyla bağlantılı olarak elde edilen sonuçlar farklı metotlarla değerlendirilmektedir.

### 2.3.1. Yüzey enerji hesaplama metotları

#### 2.3.1.1. Van Oss Asit-Baz Metodu

Van Oss Asit-Baz Metodu, Lewis asit-baz teorisine dayanmaktadır ve yüzeylerin Lewis asit (elektron kabul eden) ve Lewis baz (elektron veren) özelliklerinin ölçümüne

dayanır. Yüzeylerin asit-baz özellikleri, yüzeydeki fonksiyonel grupların niteliği, yoğunluğu ve düzeni ile belirlenir. Bu metodu, yüzeylerin asit-baz özelliklerini ölçmek için, bir dizi sıvı asit ve baz özelliklerine göre derecelendirilir. Bu sıvılar, genellikle farklı polariteler ve hidrofobisitelerle karakterize edilir. Örneğin, asit karakterleri yüksek olan sıvılar, Lewis baz karakterleri düşük olan yüzeylerle etkileşime girerken, baz karakterleri yüksek olan sıvılar, Lewis asit karakterleri düşük olan yüzeylerle etkileşime girer.

Yüzeylerin asit-baz özellikleri, ölçülen sıvıların yüzey ile olan temas açılarından hesaplanır. Yüzey, bir asit karakteri yüksek bir sıvı ile temas ettiğinde, temas açısı azalırken, bir baz karakteri yüksek bir sıvı ile temas ettiğinde, temas açısı artar. Bu temas açılarından yararlanarak, yüzeyin asit-baz özelliklerini tanımlamak için bir dizi matematiksel denklem kullanılır. Van Oss-Chaudhury-Good yöntemi olarak adlandırılan asit-baz yaklaşımı kullanılarak, polar bileşen ayrıca asit ve baz bileşenlerine ayrılır ve sonuçta üç bilinmeyenli üç denklem elde edilerek problem çözülür. Van Oss, Chaudry and Good (OCG) denklemi eşitlik (2.5)'de aşağıda verildiği gibidir.

$$\sqrt{\gamma_k^{LW} \gamma_s^{LW}} + \sqrt{\gamma_k^+ \gamma_s^-} + \sqrt{\gamma_k^- \gamma_s^+} = 0.5 \gamma_s (1 + \cos \theta_\gamma) \quad (2.5)$$

Bu eşitlikte;

$\gamma_k^{LW}$ : Katının Lifshitz-Van Der Walls (Keesom, Debye ve London) etkileşimlerinden kaynaklanan yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s^{LW}$ : Sıvının Lifshitz-Van Der Walls etkileşimlerinden kaynaklanan yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k$ : Katının toplam yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s$ : Sıvının toplam yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k^+$ ,  $\gamma_s^+$ : Katının/Sıvının Lewis asit [elektron (e-) alan] etkileşiminden kaynaklanan yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k^-$ ,  $\gamma_s^-$ : Katının/Sıvının Lewis baz [elektron (e-) veren] etkileşiminden kaynaklanan yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\theta$  = Temas açısı.

Katının toplam yüzey enerjisi ( $\gamma_k$ ) denklem (2.6) bulunur.

$$\gamma_k = \gamma_k^{LW} + 2\sqrt{\gamma_k^+ \gamma_k^-} \quad (2.6)$$

### 2.3.1.2. Fowkes Metodu

Fowkes, katı yüzey enerjisini incelerken, disperse ( $\gamma^d$ ) ve polar ( $\gamma^p$ ) enerji bileşenleri olmak üzere iki bileşen halinde ele almıştır. Geometrik ortalama yaklaşımıyla, Fowkes denklemini kullanarak Young eşitliğinin türetilmiş bir formülü elde etmiştir. Bu formülde, yüzey gerilimi bileşenleri için iki bilinmeyenli iki denklem oluşur ve bu denklemlere, bu bileşenleri elde etmek için bilinen iki farklı sıvının temas açıları yerine konulur. Böylece, eşitlik (2.7) çözümlenerek katının yüzey enerjisi hesaplanır.

$$\sqrt{\gamma_k^d \gamma_s^d} + \sqrt{\gamma_k^p \gamma_s^p} = 0.5\gamma_s(1 + \cos \theta_\gamma) \quad (2.7)$$

Bu eşitlikte;

$\gamma_k$ : Katının serbest yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s$  : Sıvının yüzey gerilimi veya enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k^d$  : Katının disperse enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s^d$  : Sıvının disperse enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k^p$  : Katının polar enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s^p$  : Sıvının polar enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\theta$  = Temas açısı.

Katının toplam serbest yüzey enerjisi  $\gamma_k$  ise, denklem (2.8)'deki gibi bu iki kuvvet bileşeninin toplamından elde edilmektedir.

$$\gamma_k = \gamma_k^d + \gamma_k^p \quad (2.8)$$

### 2.3.1.3. Wu Metodu

Wu, serbest yüzey enerjisi için dispersive ( $\gamma^d$ ) ve polar ( $\gamma^p$ ) enerji arasındaki harmonik ortalamanın hesaplanmasıyla belirlenmektedir. Bu ampirik yaklaşımın temeli, düşük yüzey gerilimine sahip malzemeler arasındaki arayüzey geriliminin ölçülmesiyle sağlanır. Bu yöntemde Fowkes yönteminde olduğu gibi esas olarak biri polar ve biri disperse olmak üzere iki sıvının kullanılmasını gerektirir. Böylece, eşitlik (2.9) çözümlenerek katının yüzey enerjisi hesaplanır.

$$\frac{\gamma_k^d \gamma_s^d}{(\gamma_k^d + \gamma_s^d)} + \frac{\gamma_k^p \gamma_s^p}{(\gamma_k^p + \gamma_s^p)} = 0.25 \gamma_s (1 + \cos \theta_\gamma) \quad (2.9)$$

Bu eşitlikte;

$\gamma_k$ : Katının serbest yüzey enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s$ : Sıvının yüzey gerilimi veya enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k^d$ : Katının disperse enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s^d$ : Sıvının disperse enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_k^p$ : Katının polar enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\gamma_s^p$ : Sıvının polar enerjisi (mJ/m<sup>2</sup>),

$\theta$  = Temas açısı.

#### 2.3.1.4. Durum Denklemi (Equation of State) metodu

Equation of State, yöntemi yüzey serbest enerjisini açıklamak için termodinamik yaklaşımı benimser. Hesaplanmasında birkaç formül olmasına rağmen en yaygın olanı Neuman yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda katı sıvı arasındaki ara yüzey geriliminin, kullanılan sıvı ve ideal katının yüzey gerilimlerinin bir fonksiyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yüzey serbest enerjisinin hesaplamak için tek test sıvısı yeterlidir çünkü hesaplama da denklem farklı komponentlere ayrılmaz. Serbest yüzey enerjisi eşitlik (2.10) çözümlenerek hesaplanır. Burada  $\beta = 0.0001247$  katsayısı deneysel olarak belirlenir (Siboni ve ark., 2004).

$$\cos \theta_{\gamma} = -1 + 2 \sqrt{\frac{\gamma_S}{\gamma_k}} e^{-\beta(\gamma_S - \gamma_k)^2} \quad (2.10)$$

Bu eşitlikte;

$\gamma_k$ : Katının serbest yüzey enerjisi ( $\text{mJ/m}^2$ ),

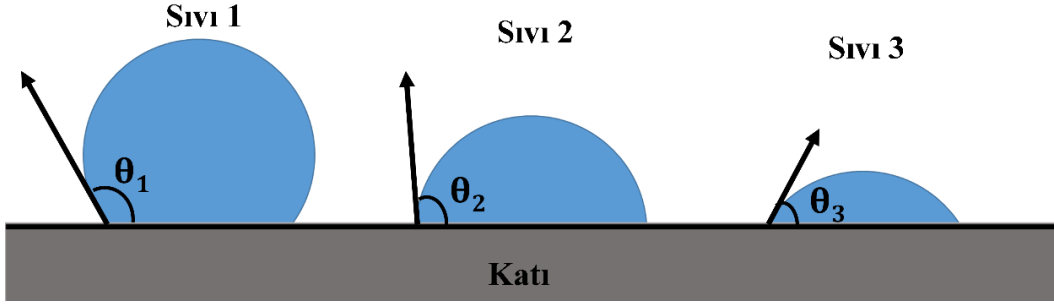
$\gamma_S$ : Sıvının yüzey gerilimi veya enerjisi ( $\text{mJ/m}^2$ ),

$\beta = 0.0001247$ ,

$\theta$  = Temas açısı.

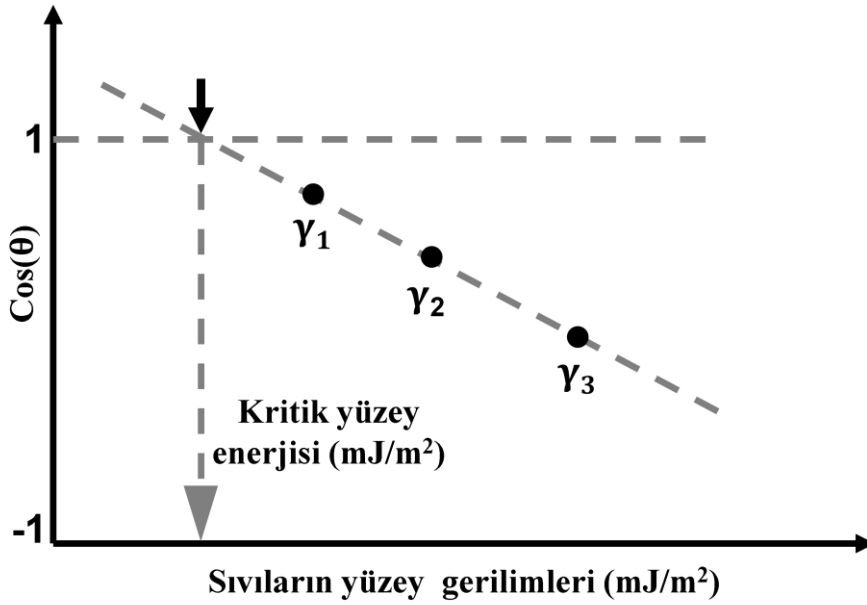
#### 2.3.1.5. Zisman metodu

Zisman Metodu, yüzey serbest enerjisini ( $\gamma$ ) belirlemek için kullanılır. Zisman'a göre bir katının  $\gamma$  değeri, bu katıyla temas halinde olan ve temas açısı sıfır olan bir sıvının  $\gamma_S$  değerine eşittir.  $\gamma$  değeri, üzerinde çalışılan katı ve homolog bir dizi organik bileşiklerin sıvıları için temas açısı ölçümlerinden oluşan ampirik araştırmalardan belirlenir. Zisman grafiği, katıyı tamamen ıslatmak için gereken sıvının yüzey gerilimi olan kritik yüzey gerilimini tanımlamak için kullanılır (katı ile sıvı arasındaki temas açısı sıfırdır). Bu kritik yüzey gerilimi değeri, katının yüzey serbest enerjisinden farklıdır. Uygulamada, kritik yüzey gerilimi, birkaç farklı sıvı ile incelenen yüzey arasındaki temas açısının ölçülmesiyle tanımlanır (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Katı yüzeyinin farklı sıvılarla temas açısının ölçülmesi.

Sonuçlar daha sonra y ekseninde  $\cos\theta$  ve x ekseninde sıvının yüzey gerilimi alınarak çizilir. Bu ölçüm noktalarına Şekil 2.31'deki gibi düz bir çizgi yerleştirilir  $\cos\theta=1$  olduğu noktadan bu doğrunun kesiştiği nokta birleştirilip x eksenini üzerindeki yüzey gerilimi bulunur (Żenkiewicz, 2007).



Şekil 2.31. Zisman yöntemine göre katıların serbest yüzey enerjilerinin hesaplanması.



## 2.4. Ultrason

İnsan kulağının duyabileceği en yüksek ses frekansı yaklaşık 20 kHz (saniyede 20.000 titreşim) seviyesindedir. Bu frekansın üzerindeki sesler US olarak adlandırılmaktadır. US 'un kaynağı piezoelektrik kristallerdir. Piezoelektrik olay ise elektrik enerjisini mekanik enerjiye çevrilmesidir (Tu ve ark., 2021). Önce akım istenilen yüksek frekansta alternatif akıma dönüştürülür. Sonra yüksek frekans akım piezoelektrik kristalin kalınlığını değiştirir ve titreşir. Bu titreşim ortama mekanik enerji yayar.

US çok ideal bir tetikleyici olup radyasyon yaymaz ve non-invaziv bir yöntemdir. US iletimi, yüksek yoğunluklu küçük bir darbeden saniyeler içinde hızlı bir şekilde art arda gelen bir dizi kısa darbeye veya dakikalar ila saatler boyunca sürekli düşük yoğunluklu uygulamaya kadar elektronik olarak zaman içinde kontrol edilebilmektedir. Diğer harici tetikleyicilerle (Radyo frekanslı (RF) ısıtma ve manyetik alanlar) karşılaştırıldığında, yüksek frekanslı US 'un zaman ve mekân kontrolü kadar etkili değildir. Bu alanlarda yalnızca odaklanmış ışık rekabet edebilir ve görünür ışığın yüksek emilimi ve saçılması, kontrollü uygulamasını vücuda nispeten daha kısa penetrasyon derinliklerinde etki oluşturmaktadır. Yakın kızılötesi ışık, görünür ışıktan daha fazla nüfuz edebilirken, saçılma yine de bir dezavantajdır. Karşılaştırıldığında, düşük frekanslı US, çok düşük saçılma ile vücuda santimetrelerce nüfuz edebilmektedir böylece bu yönüyle idealdir (Vashist ve Sharif, 2013).

US tanı ve tedavi için sıklıkla kullanılmaktadır. Tanı amaçlı olarak kullanılan US organların, damarların ve fetüsün görüntüleyerek tarama yapmaktadır. Görüntüleme yapmadan ses hızı ve atenüasyon ölçülmesi yoluyla kemik sağlığını ve osteoporozu araştırmak için de kullanılmaktadır. US, çatlak tespiti yapmak için tahribatsız muayenede uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca mücevher, bilgisayar cipleri, sterilizasyon, fizyoterapi ve kozmetik gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Miller ve ark., 2012; Wood ve ark., 2005). Gıda endüstrisinde de US işlemlerin hızını ve verimliliğini artırmak için kullanılmaktadır (Leighton, 2007). Ultrasonik enerji, ilaç salımını ve aktivasyonunu uzaktan kontrol etmek için idealdir ve aynı zamanda farmakolojik toksisitenin sağlıklı dokulara zarar vermesini önleyebilir (Qureshi ve ark., 2019; Tachibana ve ark., 1999; Tu ve ark., 2021). US 'un neden olduğu ilaç salımının mekanizması ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen hala kesin olarak

bilinememektedir. Ancak uyarıya duyarlı hidrojel için US uygulamasının fizyolojik etkileri termal (hipertermi) ve mekanik (termal olmayan) etkiler olarak gruplandırılabilir.

#### **2.4.1. Termal (hipertermi) etki**

US enerjisi doku tarafından emildiği için ısı enerjisi açığa çıkmaktadır. Üretilen ısı miktarı dokunun emme kapasitesine, uygulama süresine, dozuna ve uygulama yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Hiperterminin etkisi, hücre zarının bozulmasına ve kan damarlarının geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Yüksek yoğunluklu odaklanmış US (HIFU), hipertermiyi indüklemek için kullanılabilir. HIFU, hızlı bir yerel sıcaklık artışına yol açabilir ve öngörülemeyen ve geri dönüşü olmayan hasara neden olabilir.

#### **2.4.2. Termal olmayan etki**

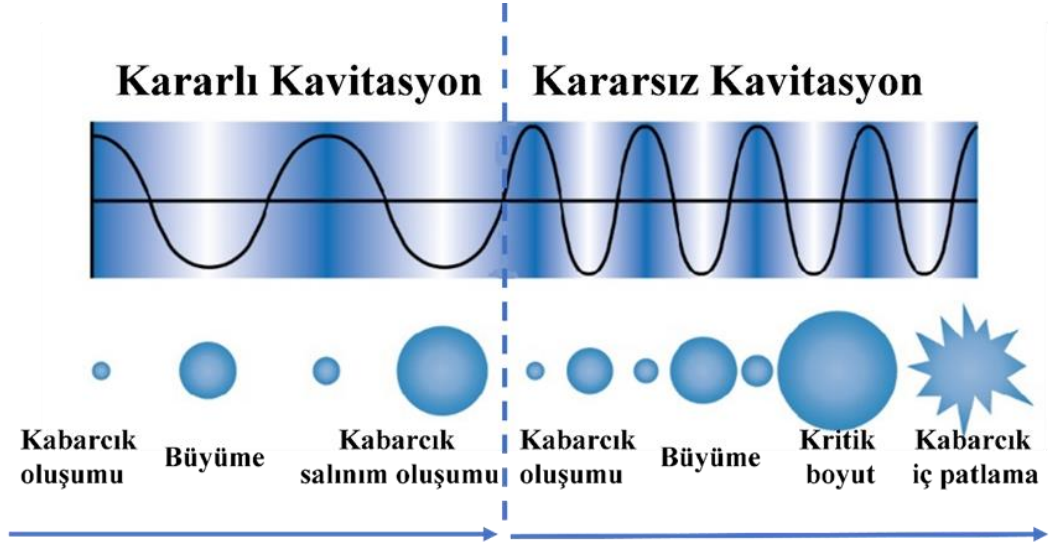
Akustik enerji salım ve kuvvet şeklinde mekanik enerjiye aktarılır. Böylece mekanik etkiden kaynaklanan kaviteasyon yani termal olmayan etki ortaya çıkmaktadır. Kaviteasyon, ses dalgalarının sıvı içindeki mikro çevresel gazlar üzerindeki fiziksel kuvvetleri olarak tanımlanır (Johns, 2002). Kaviteasyon, atalet kaviteasyonu (geçici) ve kararlı (sabit) olarak Şekil 2.32'teki gibi ikiye ayrılabilir (Chowdhury ve ark., 2020; Wei ve ark., 2021).

##### **2.4.2.1. Atalet (kararsız) kaviteasyon**

US 'un yoğunluğu yeterince yüksek olduğunda, mikro kabarcıkların hızlı büyümesi ve çökmesiyle oluşmaktadır. Kabarcıkların çökmesiyle oluşan kayma gerilimi, şok dalgaları üretmektedir. Şok dalgaları, hücre zarlarının ve kan damarlarının geçirgenliğini artırabilir, bu nedenle merkezi sinir sistemi hastalıklarını tedavi etmek için kan-beyin bariyerini (BBB) geçen ilaçlar için de kullanılabilirler (Chowdhury ve ark., 2020). Mikroskobik gaz kabarcıkları genişlediğinde ve ardından hızla çökerek bir "mikro patlamaya" neden olduğunda hücrede önemli hasar meydana gelebilir.

#### 2.4.2.2. Kararlı kavitasyon

US 'un terapötik seviyelerinde gerçek mikro patlamaların meydana gelmediği düşünülse de gaz kabarcıklarının titreşimi hücrel aktiviteyi bozarak hücrenin işlevini değiştirebilmektedir. Mikro kabarcıklar kararlı bir şekilde salınır ve bu salım kararlı kavitasyon ile akustik basınca bağlıdır. Düşük frekanslı US (LFUS) (30 kHz ila 300 kHz), kararlı kavitasyonda sürekli mikro kabarcık salımı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikro-kabarcıkların sürekli salımı, sıvıda, kapsüllenmiş ilacın salınmasını etkileyen kayma gerilmesine (Shear stress) neden olan hızlar oluşturmaktadır (Tu ve ark., 2021). Kararlı kavitasyonun hidrojeldeki çapraz bağlarını kırdığı ve hidrojeldeki gözeneklerin boyutunu artırarak karakteristik difüzyon özelliklerini geçici olarak değiştirdiği böylece ilaç salımını artırdığı düşünülmektedir (Jung ve ark., 2019; Kwok ve ark., 2001; Meissner ve ark., 2022; Sboros, 2008).



Şekil 2.32. Kararlı ve kararsız kavitasyonun şematik gösterimi (Voronin ve ark., 2021).



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

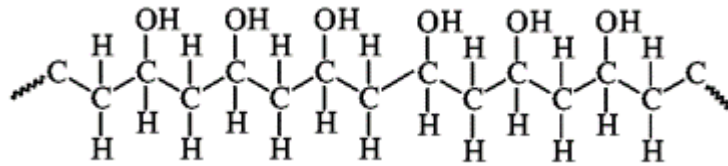
#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan kimyasal çözeltiler ve özellikleri

Tez çalışmasında, hidrojel hazırlamak için PVA (Polivinil Alkol, Alfa Aesar®, %98-99 hidrolize, yüksek molekül ağırlıklı, CAS-No 9002-89-5), M (Melamin(2,4,6-Triamino-1,3,5-) triazin), Sigma-Aldrich®, %99 hidrolize, Mw=126,12 g/mol, d:1,57 g/cm<sup>3</sup>, CAS-No.: 108-78-1) ve TA (Tannik asit tozu, Merck, Emprove®) alındığı gibi herhangi bir saflaştırma işlemine tabii tutulmadan kullanılmıştır.

##### 3.1.1.1. Polivinil Alkol (PVA)

Poli vinil asetatın hidrolizinden hazırlanan ekonomik olarak üretilmiş yarı kristalli suda çözünebilir sentetik bir polimerdir. Endüstriyel uygulamalarda, gıda paketlenme, tekstil, doku mühendisliği, yara iyileştirme, kontak lenslerin yapısında, cerrahi dikiş malzemelerinde ve ilaç taşıma gibi birçok alanda tercih edilmektedir. PVA, yüzeysel kimyasal yapı, yüksek şişme derecesi, suda çözünürlük, toksik olmama, biyouyumluluk ve esneklik gibi benzersiz özelliklere sahiptir (Rivera-Hernández ve ark., 2021). PVA bol miktarda hidroksil grubuna sahiptir ve yıllardır hidrojel hazırlamak için tercih edilmektedir (Qureshi ve ark., 2021).

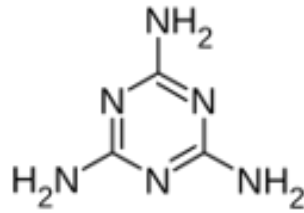


Şekil 3.1. PVA'nın molekül yapısı.

##### 3.1.1.2. Melamin (M)

1,3,5 -triazin iskeleti olan bir siyanamid trimeridir. Endüstrinin birçok yerinde; bazı pişirme kapları, tabaklar, plastik ürünler, kâğıt, karton, polimerik temizlik ürünlerinde ve endüstriyel kaplamaların imalatında kullanılan bir kimyasaldır. Melaminin düzlemsel ve katı yapısı, moleküller arasında güçlü hidrojen bağları oluşmasına imkân vermektedir. Bu hidrojen bağları, melamin molekülleri arasında düzenli bir şekilde istifleşmeyi sağlayarak istiflenmiş yapılar oluşur. Ayrıca, melamin molekülleri

arasındaki  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri de supramoleküler yapıların oluşumuna katkıda bulunur. Bu özellikleri sayesinde melamin, biyolojik sistemlerden elektronik cihazlara kadar birçok alanda kullanılan önemli bir yapı taşıdır. (Roy ve ark., 2010; Shen ve ark., 2010). Her melamin molekülü, sırasıyla H-bağı alıcıları olarak hareket edebilen altı nitrojen ve altı hidrojen atomuna sahiptir. Bu çalışma da kullanılan melaminin, PVA zincirleri ile çevrili olması, PVA zincirlerindeki hidroksil grupları ile melamin arasında çoklu H-bağları oluşumuna neden olmaktadır. Bu, melamini etkili bir fiziksel çapraz bağlayıcı yapmakta ve PVA zincirleri arasındaki H-bağları ile güçlü ve kararlı bir hidrojel oluşumuna imkân vermektedir.



**Şekil 3.2.** Melamin 'in molekül yapısı.

### 3.1.1.3. Tannik Asit (TA)

Farmasötiklerde, biyomedikal uygulamalarda, ilaç dağıtım stratejilerinde, gıda ve tıpta yaygın olarak kullanılan bitkilerde doğal olarak bulunan bir polifenoldür ( Shi ve ark., 2021). Antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antikanser aktivite, ihmal edilebilir toksisite, suda çözünürlük ve biyolojik olarak parçalanabilirlik gibi dikkate değer özelliklere sahiptir. Ayrıca, doğal bir çapraz bağlama maddesidir (Bucak, 2022). TA, hidrojen bağları oluşturabilen çok sayıda hidroksil grubuna sahiptir. Bu hidroksil grupları, hidrojenlerin yapısındaki diğer hidroksil (-OH), karboksilik asit (-COOH), amino (-NH<sub>2</sub>) vb. gruplarıyla etkileşerek çoklu hidrojen bağları oluşturabilirler. Bu çoklu hidrojen bağları, hidrojenlerin çapraz bağlanmasını sağlamaktadır. TA malzemenin çapraz bağ yoğunluğunu arttırdığı için hidrojenlerin mekanik dayanım, şişme davranışı ve ilaç salımı gibi özelliklerini etkilemektedir (W. Shi ve ark., 2021). Sonuç olarak TA, çeşitli biyomedikal uygulamalar için uygun olan hidrojenlere çok işlevli özellikler kazandırarak ilaç salınan nanoparçacıklarda ve ince film kaplamalarda kullanılmaktadır (Baldwin ve Booth, 2022).

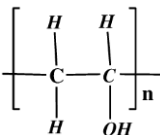
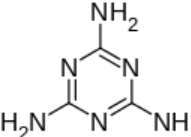
#### 3.1.1.4. Doksorubisin-hidroklorür (DOX-HCl)

Doksorubisin, antrasiklinler sınıfına aittir ve meme kanseri, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, kemik kanseri, lösemi, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma gibi birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan antikanser bir kemoterapi ilacıdır (Omidrad ve ark., 2013; Zhou ve ark., 2020). Doksorubisin, DNA ve RNA sentezini inhibe ederek kanser hücrelerinin büyümesini durdurmaktadır. Fakat doksorubisin aynı zamanda sağlıklı hücrelerine özellikle kalp hücrelerine zarar verebilmektedir. Bu nedenle, doksorubisin kullanımı sıkı bir şekilde izlenir ve kalp fonksiyon testleri yapılmaktadır. Ayrıca, doksorubisin bazı yan etkilere neden olabilmektedir, örneğin saç dökülmesi, mide bulantısı, kusma, ağız yaraları, enfeksiyon riski artışı, anemi ve diğer kan bozuklukları gibi. DOX'un normal dokular üzerindeki çoklu olumsuz yan etkileri nedeniyle konvansiyonel serbest ilaç tedavisinde kullanımı sınırlanmaktadır (Franco ve ark., 2018).

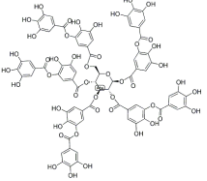
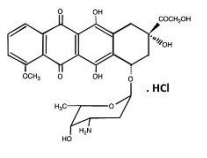
Doksorubisin hidroklorür, doksorubisinin hidroklorik asit ile tuz haline getirilmiş formudur. Doksorubisin hidroklorür, doksorubisinin stabilitesini artırarak, daha iyi bir şekilde çözünebilir hale getirerek ve kullanımını kolaylaştırarak ilacın etkinliğini artırmaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, doksorubisin hidroklorürün bazı yan etkileri doksorubisine göre daha az şiddetli olabilir.

Bu çalışmada kullanılan kimyasalların yapısal ve kimyasal formül çizelgesi Tablo3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Deneyde kullanılan kimyasal maddeler.

| Bileşen                  | Yapısal Formül  | Kimyasal Formül                              |
|--------------------------|---|--|
| PoliVinil Alkol<br>(PVA) |  | [C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O] n          |
| Melamin<br>(M)           |  | C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub> |

**Tablo 3.1. (Devamı)** Deneyde kullanılan kimyasal maddeler.

| Bileşen                               | Yapısal Formül  | Kimyasal Formül         |
|---------------------------------------|---|-------------------------|
| Tannik Asit<br>(TA)                   |  | $C_{76}H_{52}O_{46}$    |
| Doksorubisin-Hidroklorür<br>(DOX-HCl) |  | $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ |

### 3.1.2. Kullanılan araç-gereçler

Çalışmada kullanılan başlıca ekipmanlar,

- Analitik hassas terazi (Shimadzu-ATX 224),
- Saf su cihazı (Milli-Q grade (18.2 M $\Omega$ )),
- Isıtıcılı manyetik karıştırıcı (IKA C-MAG HS 7),
- Çalkalamalı su banyosu (Nüve St 30),
- Liyofilizatör (BIOBASE),
- UV spektrofotometre (Shimadzu-2600),
- Ultrasonik banyo (ISOLAB),
- Taramalı elektron mikroskobu SEM (JEOL, JMS 6060),
- Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi cihazı EDS (JEOL, JMS 6060),
- X-ışını difraksiyon cihazı XRD (Rigaku S D /Max 2200 LV),
- Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi cihazı FTIR (A Perkin Elmer),
- Laboratuvar tipi hidrolik manuel pres (MSE),
- Temas ölçüm cihazı (Attension Tensiometer).

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Hidrojelin hazırlanması

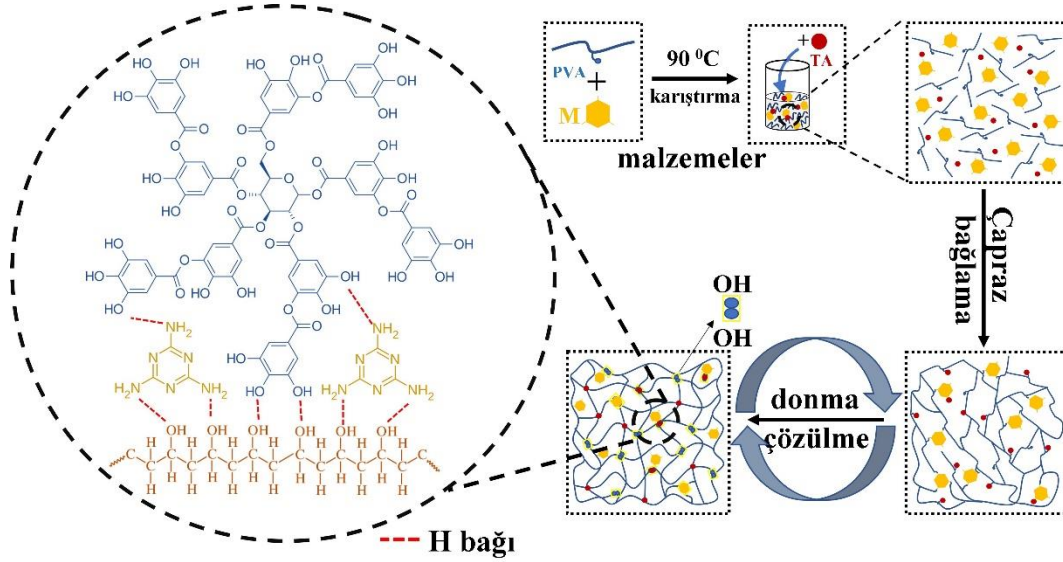
PVA, %35 (a/h) ve %1,5 (a/a) konsantrasyonda M ile deiyonize su içinde çözüldürüldü ve 40 mL çözelti hazırlanmıştır. Bu çözelti, manyetik bir karıştırıcıda 90°C’de karıştırılmıştır (Şekil 3.3).





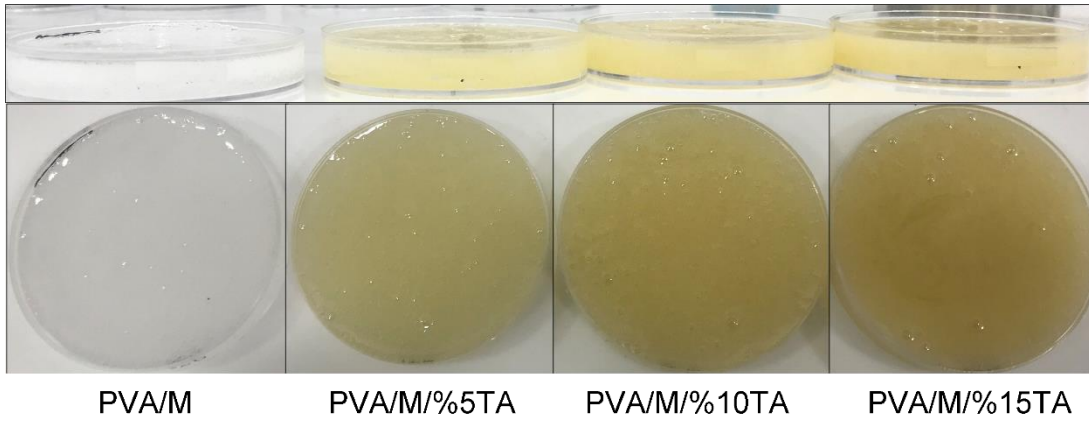
**Şekil 3.3.** Hidrojellerin hazırlanması.

Şekil 3.4'te şematize edildiği gibi önce hidroksil grupları ( $-OH$ ) içeren PVA, M'nin amino grupları ( $-NH_2$ ) ile reaksiyona girerek hidrojen çapraz bağları oluşturmaktadır. Sonrasında, %0, %5, %10 ve %15 (a/a) konsantrasyonda TA çözeltisi ilave edilerek TA'nın içindeki hidroksil grupları (OH), PVA'daki hidroksil grupları (OH) ve M'in amino grupları ( $-NH_2$ ) ile bağlanarak fiziksel hidrojen bağları oluşturmaktadırlar. Hidrojeller, dondurma/çözme işlemi için  $-20^{\circ}C$ 'de 30 dk soğutuldu ve daha sonra oda sıcaklığında en az 6 saat boyunca çözülmeye bırakılmıştır. Bu işlem dört kez tekrarlandı ve işlem yapılırken su buharlaşmasını önlemek için hidrojeller parafin ile kaplanmıştır. Donma-çözülme işlemi, hidrojel üretmek için öncü çözeltilerin kristalleşme sürecini ve polimer zincirleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerini kullanan bir tür fiziksel çapraz bağlama yöntemidir (Waresindo ve ark., 2023). Donma-çözülme döngüsünden sonra daha yoğun ve güçlü yapılar elde edildiği literatürde belirtilmiştir (Adelnia ve ark., 2022; Kim ve ark., 2015).



Şekil 3.4. Hidrojelin oluşum mekanizması.

Hazırlanan hidrojel çözeltilerin görünüşü Şekil 3.5 'de görülmektedir.

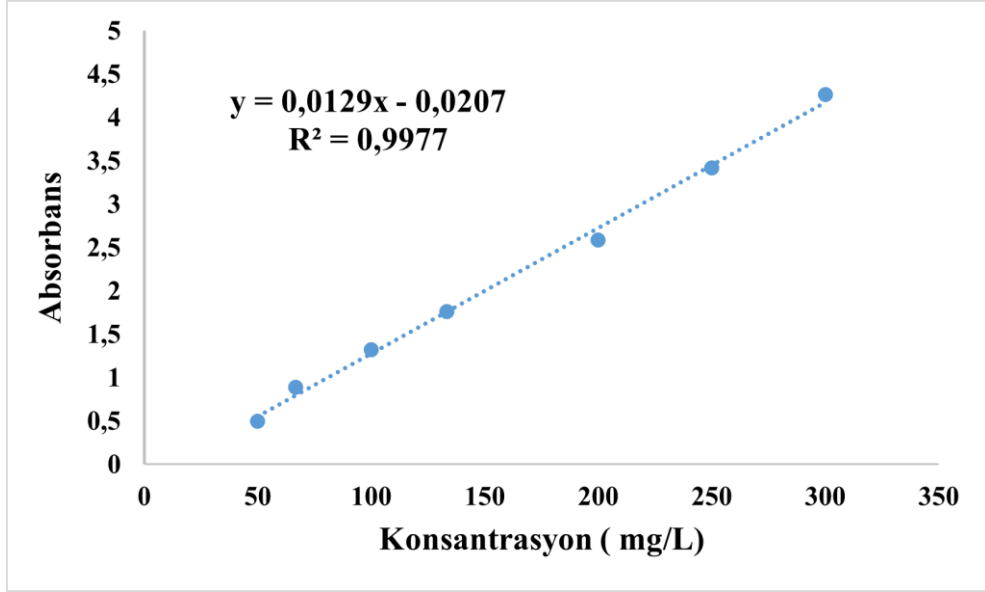


Şekil 3.5. PVA/M/TA hidrojellerinin görünüşü.

### 3.2.2. Hidrojele DOX yüklenmesi ve standart doğrunun çizilmesi

Hidrojelleri DOX molekülleri ile yüklemek için hidrojeller, 22 °C'de üç gün boyunca 100 mL 200 ppm'de DOX çözeltilerine daldırılmış ve 200 rpm'de (Nüve St 30 çalkalamalı su banyosu) çalkalanmıştır (T. Hu ve ark., 2018). Sentezlenen hidrojellere ilaç emdirme işlemlerinden önce farklı derişimlerde DOX ilaç çözeltileri hazırlanarak spektrumu alınarak ve suya karşı tarama yapılarak çözeltinin maksimum absorbands gösterdiği  $\lambda_{max}$  değeri tespit edilmiştir. Yapılan tarama sonucu doksorubisin moleküllerinin 480 nm'de en yüksek absorbands değerine sahip olduğu belirlenmiştir ve literatürle de desteklenmektedir (X. Yang ve ark., 2008). DOX ilaç aktif maddesinin kantitatif analizini yapmak için Shimadzu-2600 UV-Spektrofotometre kullanılarak 480 nm dalga boyunda ölçümler alınmıştır. DOX ilaç aktif maddesinin

kalibrasyon grafiği Şekil 3.6'da verilmiştir. Bu grafiğe ait  $R^2$  değer, 0.9977 olarak bulunmuştur.



Şekil 3.6. Standart kalibrasyon eğrisi.

### 3.2.3. Hidrojellerin Şişme oranı

Hidrojellerin Şişme kinetiğini incelemek iÇin Şişme analizi yapılmıŐtur. Hidrojel numuneleri liyofilizasyon ile kurutulmuŐtur. Her numune eşit hacim ve kütlede ( $\pm 0.2$  miligram) kesilmiŐtir. Kurutulan hidrojeller, deiyonize su iÇeren tüplere konulmuŐ ve belli zaman aralıklarında őkartılarak hassas bir terazi ile tartılmıŐtur. Tartım işlemi, hidrojel numunelerin kütle değerleri sabit ölçölene kadar devam ettirilmiŐtir. Hidrojellerin Şişme oranı eşitlik (3.1) kullanılarak hesaplanmıŐtur (Du ve ark., 2023; Matar ve ark., 2022).

$$S = (W_s - W_k) / W_s \times 100 \quad (3.1)$$

Bu eşitlikte;

$S$ = Şişme oranı (%)

$W_s$ = Şişmiş haldeki hidrojin ağırlığı

$W_k$ = Kuru hidrojin ağırlığı

### 3.2.4. DOX ilacının enkapsülasyon oranı

DOX'un TA oranlarına göre hidrojellere gerçekte ne kadar yüklendiğini tespit etmek için her örneğin enkapsülasyon verimleri belirli bir miktarda ilaç yüklü hidrojellerden çalkalama sonrasındaki serbest ilaç içeren süpernatant toplanmıştır (Şekil 3.7). Alınan örnekler 480 nm dalga boyunda bir UV spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüştür. Her hidrojelin enkapsülasyon verimleri eşitlik (3.2) kullanılarak hesaplanmıştır (Abulatefeh ve Taha, 2015; Kumar ve ark., 2018, 2019; Wang ve ark., 2018).

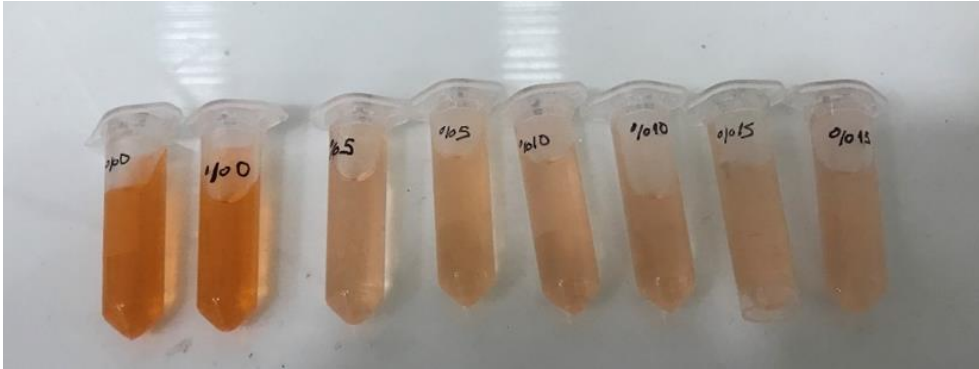
$$E = (W_1 - W_2) / W_1 \times 100 \quad (3.2)$$

Bu eşitlikte;

E= Enkapsülasyon verimi (%)

W<sub>1</sub>= İlacın toplam başlangıç miktarı

W<sub>2</sub>= Serbest yüklenmemiş ilaç miktarı



Şekil 3.7. İlaç yükleme sonrasında toplanan serbest ilaç içeren süpernatant.

### 3.2.5. DOX yüklü hidrojellerin ilaç salımı

DOX yüklü hidrojellerin ilaç salımı, 5 ml deiyonize su içeren tüplerde US olmadan ve 40 kHz'de ultrasonik banyo kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.8). US uygulanmaları esnasında ortam oda sıcaklığında 22°C de sabit tutulmuştur. Daha yüksek sıcaklıkların difüzyon hızını artırdığından sıcaklığın ilaç salınımı etkilememesi için ilaç salınımı oda sıcaklığında tercih edilerek gerçekleştirilmiştir (Pan ve ark., 2021). Salınan DOX miktarını belirlemek için tüplerden 15 dk'lık aralıklarla örnekler alınmıştır. Alınan her numunedeki ilaç konsantrasyonu 480 nm'de ölçülerek ve 15-30-45-60 dk olacak şekilde toplanarak hesaplanmıştır. Tüp içerisindeki sıvı hacmini sabit tutmak için numuneler alındıktan sonra tüplerde kalan hacmin tamamı dökülerek

tekrar 5 mL deiyonize su ile doldurulmuştur. Her numune için deney 3 kez tekrar edilmiştir.



**Şekil 3.8.** Ultrasonik banyoda ilaç salımı.

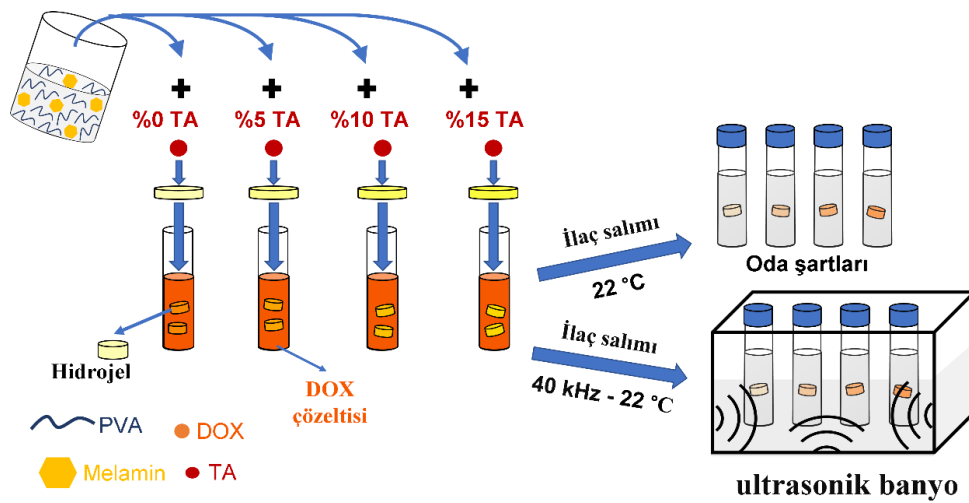
Ölçümlerin absorbans değerlerinin ortalamaları alınıp, kalibrasyon denkleminde yerine konulmuştur. Kümülatif ilaç salım yüzdeleri, eşitlik (3.3) kullanılarak hesaplanmıştır (Kakkar ve ark., 2015; Shi ve ark., 2015; Yuan ve ark., 2018).

$$\text{Kümülatif ilaç salınımı} = \frac{Q_t}{Q_m} \times 100 \quad (3.3)$$

Bu eşitlikte;

$Q_t$  = Hidrojelden t anında salınan DOX miktarı

$Q_m$  = Hidrojellere yüklenen başlangıçtaki toplam DOX miktarı



**Şekil 3.9.** Hidrojellere ilaç yükleme ve salım mekanizmasının şematik gösterimi.

### **3.2.6. DOX yüklü hidrojellerin ilaç salım kinetiği**

Sentezlenen hidrojellerin ilaç salım profillerini analiz etmek için matematiksel modeller kullanılarak salım kinetikleri incelenmiştir. DOX yüklü hidrojellerin hem US uygulanmadan hem de US'lu ilaç salım değerleri en yaygın kullanılan üç model olan sıfırıncı derece, birinci derece ve Korsmeyer-Peppas modeli ile hesaplanıp analiz edilmiştir. Hidrojelinin hangi salım kinetik modeline göre salım profilinin gerçekleştiğine karar vermek için regresyon katsayısına ( $R^2$ ) bakılmaktadır. Salım kinetiğinin " $R^2$ " değeri en yüksek olan matematiksel modele göre hidrojellerin salım profilleri yorumlanmıştır.

### **3.2.7. Karakterizasyon analizleri**

#### **3.2.7.1. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)**

Hidrojel numunelerinde fonksiyonel gruplarının varlığını doğrulamak için FTIR analizi yapılmıştır. FTIR ölçümleri  $4000-400\text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında bir Perkin Elmer spektrometresi ile yapılmıştır.

#### **3.2.7.2. Taramalı elektron mikroskopu (SEM)**

Hidrojellerin yüzey morfolojisi karakterizasyonları SEM (JEOL, JMS 6060) kullanılarak yapılmıştır. SEM görüntülemeye önce, numuneler enine kesit alanları oluşturmak için kriyojenik olarak parçalanmış ve ardından vakumda kaplanmıştır.

#### **3.2.7.3. Enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi (EDS)**

EDS mikro analizi, bir malzemenin temel bileşimini tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. Bir EDS mikroanalizi, bir numunede ilgilenilen bir veya daha fazla tercih edilen kimyasal bileşenin bir haritasını da oluşturabilir. EDS ekipmanı, hidrojelin temel bileşimini (JEOL, JMS 6060) belirlemek için kullanılmıştır. PVA, M ve TA içeren hidrojeldaki karbon, oksijen ve nitrojen atomlarının dağılımı EDS tekniği ile haritalanmıştır.

#### **3.2.7.4. X-ışını difraksiyon (XRD)**

Malzemelerin kristalografik özellikleri ve içerdikleri fazlar XRD analizi kullanılarak belirlenmiştir. XRD tekniği ile kristallerin atomlarının geometrik dizilişi ve düzlemler arası mesafe belirlenebilmektedir. XRD yöntemi, Bragg Yansıması olarak da bilinen Bragg Kırınım yasasına dayanmaktadır. Bragg kırınım yasası, yapısı X-ışınları tarafından bilinmeyen bir katının kristalliğini belirlenmektedir.

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad (3.4)$$

Eşitlik 3.4'te, düzlemler arasındaki mesafe (nm)  $d$ , geliş açısı  $\theta$ , radyasyon dalga boyu (nm)  $\lambda$  ve kırınım derecesi (kırınım)  $n$ 'dir. Düzenli bir ortam kristal yapıya sahip X-ışınlarını saçtığında, saçılma merkezleri arasındaki mesafe X-ışınlarının dalga boyu ile aynı sıradadır. Bu analiz sonucunda keskin pikler gözlemlenir. Çalışmadan elde edilen keskin pikler numunenin kristal olduğunu gösterirken, gürültülü pikler numunenin amorf olduğunu gösterir. Hidrojel örneklerinin XRD analizleri Rigaku (S D /Max 2200 LV) cihazında  $10-90^\circ$  (XRD, D/Max 2200, CuKa ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ),  $2^\circ/\text{dk}$ ) kırınım açısında yapılmıştır.

### 3.2.7.5. Temas açısı ve yüzey enerjisi

Her bir hidrojin hidrofobik karakterini belirlemek ve serbest yüzey enerjilerini hesaplamak için üç farklı ıslatma sıvısı (Su, Di-iyodometan ve Formamid) ile temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Ölçülecek hidrojel numuneleri havada kurutulduktan sonra pürüzlülüğün temas açısına etkisini en aza indirmek için laboratuvar tipi MSE marka hidrolik manuel pres kullanılarak düzgün yüzeyli tabletler üretilmiştir. Temas açısı ölçümüne başlamadan önce cihaz kalibre edilmiş ve Hamilton mikro şırıngası temizlenmiştir. Daha sonra mikro şırınga ıslatma açısının ölçüldüğü ıslatma sıvısı ile yıkanmış ve şırınga kalibre edilmiştir. Temas açısı için şırınga cihazının haznesine yerleştirilmiştir ve böylece cihaz ölçüme hazır hale getirilmiştir.

Deneylerde, temas açısı ölçümleri oda sıcaklığında "Attention Tensiometer" cihazı ve Sessile Drop yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Cihazın çalışma prensibi, yüzey gerilimi belli olan sıvıların Hamilton mikro şırınga vasıtasıyla katı yüzeyine damlatılması ve bu sıvı damlasının katı yüzeyinde oluşturduğu temas açısı değerinin optik kamera, bilgisayar programı ve cihaz operatörünün gözlemine bağlı olarak ölçülmesine dayanmaktadır. Kullanılan test sıvılarının Attention Tensiometer cihazından alınan teknik özellikleri Tablo 3.2'de verilmektedir. Temas açısı ölçümleri  $4 \mu\text{l}$  hacimdeki sıvı damlacıklarla yapılmış ve ilk saniyedeki fotoğraflar baz alınmıştır.

**Tablo 3.2.** Kullanılan test sıvılarının Attention Tensiometer cihazından alınan teknik özellikleri (Pergal ve ark., 2013).

| Test sıvısı  | $\gamma^{\text{top}}$ [mN/m] | $\gamma^{\text{d}}$ [mN/m] | $\gamma^+$ [mN/m] | $\gamma^-$ [mN/m] |
|--------------|------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Su           | 72,8                         | 21,8                       | 25,5              | 25,5              |
| Formamid     | 58                           | 39                         | 2,28              | 39,6              |
| Di-iodometan | 50,8                         | 50,8                       | 0                 | 0                 |

Hidrojellerin yüzey enerjisi, belirli yüzey gerilimi bileşenlerine sahip üç polar veya apolar sıvının hidrojel yüzeyi ile temas açılarının ölçülmesi ve Tablo 3.3'te verilen bu ölçüm değerlerinin ilgili eşitliklere yerleştirilmesiyle hesaplanmıştır. Daha sonra temas açısı ölçüm cihazında bilgisayar yazılım programı yardımıyla bölüm 2.3.1'de verilen Van Oss Asit-Baz, Fowkes, Wu ve Durum Denklemi (Equation of State) yönteminde verilen eşitliklere göre serbest yüzey enerjileri otomatik olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 3.3.** Hidrojel yüzeyi ile farklı sıvıların temas açılarının ölçüleri.

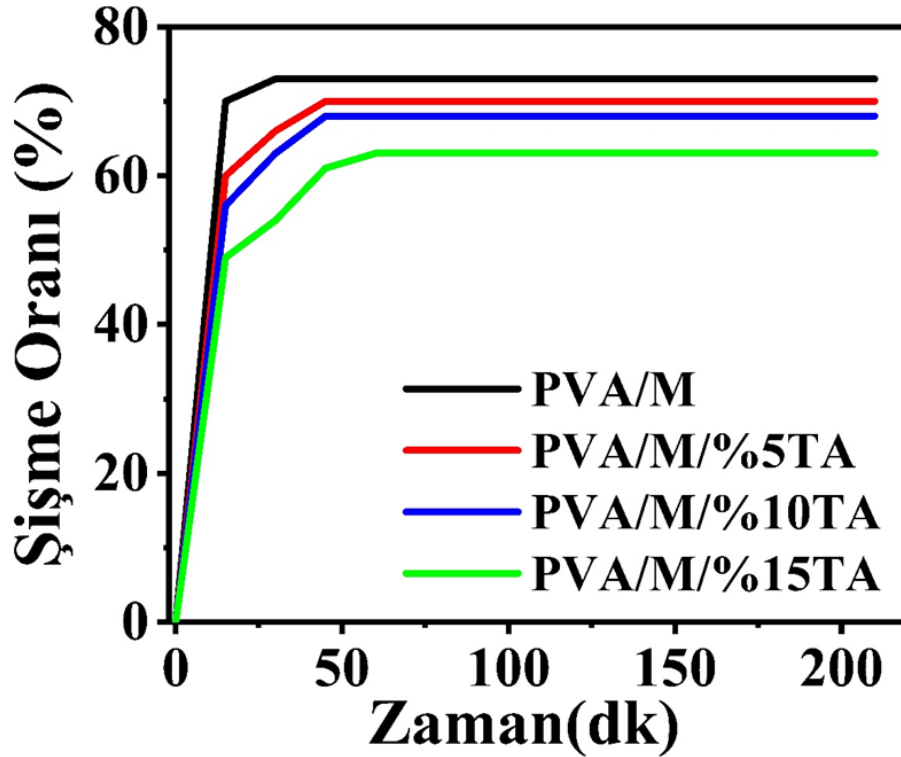
| Test sıvısı  | Temas açısı ( $\theta^\circ$ ) |            |             |             |
|--------------|--------------------------------|------------|-------------|-------------|
|              | PVA/M                          | PVA/M/%5TA | PVA/M/%10TA | PVA/M/%15TA |
| Su           | 10,15                          | 31,36      | 53,08       | 62,27       |
| Formamid     | 7,359                          | 19,274     | 28,816      | 35,74       |
| Di-iodometan | 4,27                           | 11,76      | 16,249      | 21,924      |



#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

##### 4.1. Şişme Analizleri

PVA/M/TA hidrojjellerinin şişme oranı Şekil 4.1’de gösterildiği gibi belirlendi. 60. dk’dan itibaren şişme oranları dengeye ulaşmakta ve TA içeriğinin artmasıyla şişme oranları %73’ten (saf PVA/M hidrojel) %63’e (PVA/M/%15TA) azalmaktadır. Azalan şişme oranları, TA ve PVA/M arasındaki H-bağ etkileşimine bağlanmaktadır. PVA/M’e eklenen TA asit, PVA/M’nin hidrofiliklik derecesini düşürmektedir. Bu, TA’nın, PVA’daki hidroksil grupları ile etkileşip PVA zincirlerinin arasına girerek, zincirlerin su ile etkileşimini düşürmekte böylece PVA’nın su tutma kapasitesini azaltmaktadır. En ideal hidrojinin PVA/M/%15TA olduğu görülmektedir. Sonuçlar, TA’nın hidrojjellere daha yüksek bir çapraz bağlanma yoğunluğu oluşturduğunu gösteren diğer çalışmaların bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. (Ninan ve ark., 2016; Yu ve ark., 2021).

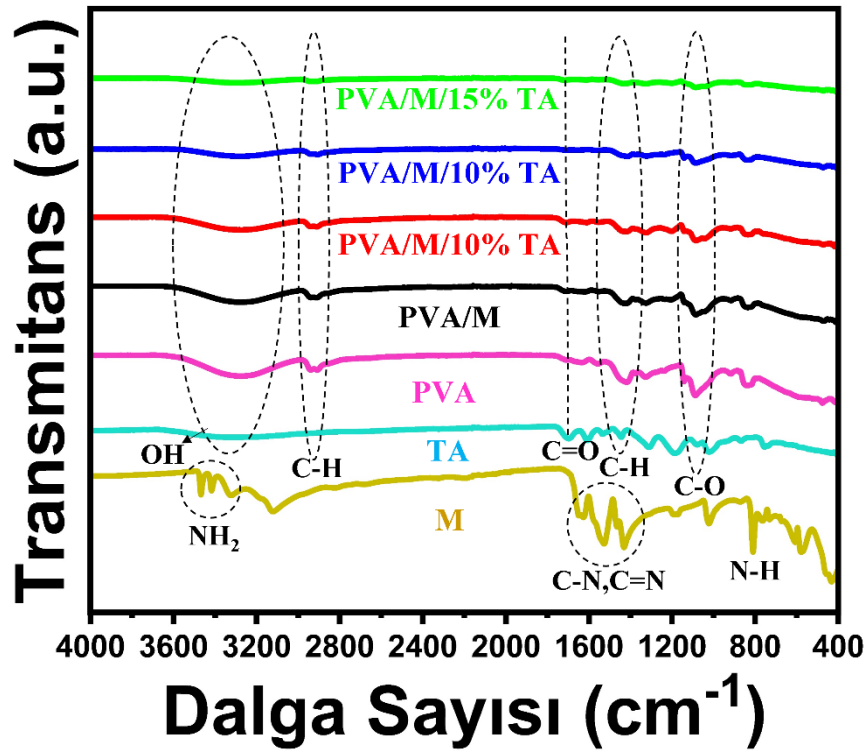


Şekil 4.1. Hidrojellerin şişme oranının zaman ve TA miktarına göre değişimi.

## 4.2. FTIR Analizleri

PVA, M ve TA arasında H bağının varlığını kanıtlamak için saf PVA, M ve TA ve kurutulmuş PVA/M/TA hidrojenlerinin Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) karakterizasyonları yapılmıştır (Şekil 4.2). PVA, C-C omurgasına sahip -CH<sub>2</sub>, -CH ve -OH gruplarına sahiptir ve polar bir polimer olarak bilinmektedir. (Karaer Yağmur, 2020). M, N-H...N hidrojen bağları ile bağlanmış düzlemsel zincirler oluşturan bir asetoasetik asit monohidrattır (Marchewka, 2004). TA, bir tanen bileşiğidir ve hidroksil grupları içeren bir polifenoldür. PVA/M hidrojeninin spektrumu PVA hidrojenleriyle hemen hemen aynı olduğu görüldü bunun nedeni PVA'nın hidrojeldeki ana bileşen olduğu için kaynaklanmaktadır. Şekil 4.2'de -OH germe titreşiminin tepe noktası PVA'da 3278 cm<sup>-1</sup>'den PVA/M hidrojelinde 3286 cm<sup>-1</sup>'e kaymıştır. M ve PVA zincirleri arasında yeni hidrojen bağı oluşumu PVA içindeki orijinal molekül içi hidrojen bağından daha zayıf olduğu düşünülmüştür (Cui ve ark., 2016). PVA/M spektrumundaki yaklaşık 3286cm<sup>-1</sup>'deki geniş absorpsiyon zirvesi, -OH ve N-H germe titreşimlerinin üst üste binmesine bağlanmıştır (Liao ve ark., 2019). Bununla birlikte, %5-15 (a/a) TA konsantrasyonlarında PVA/M/TA hidrojenlerinin -OH gerilme zirveleri, 3282cm<sup>-1</sup>'lik daha düşük bir dalga sayısına kaymıştır. Kimyasal bağların kuvvet sabitleri, bu bağların titreşim frekanslarında daha düşük dalga sayılarına değişikliklerle sonuçlanabilmektedir (Chen ve ark., 2018). Şekilden de görülebileceği gibi, bileşikler arasındaki afiniteyi doğrulayan hidrojel numunelerindeki fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşimler nedeniyle piklerin konumlarında farklılıklar gözlenmiştir. TA oranı arttıkça şekildeki hidroksil (-OH) gruplarına ait piklerin şiddetinin azalmasına neden olmaktadır. Çünkü TA, hidroksil gruplarına bağlandığında, hidroksil gruplarının salımına izin vermez ve bu da hidroksil gruplarının yoğunluğunu azaltmaktadır. Hidroksil gruplarına ait tepe noktasının yoğunluğunda değişiklikler gözlenmesine rağmen, OH gruplarının varlığı, yaklaşık 3300cm<sup>-1</sup>'lük bir tepe noktası olan büyük tepe ile doğrulanmıştır. 2908-2940cm<sup>-1</sup>'deki bantlar esas olarak PVA'dan kaynaklanmıştır ve alifatik hidrokarbonun -CH ve -CH<sub>2</sub> gruplarına atfedilen C-H gerilme titreşiminden kaynaklandığı belirtilmiştir (Hu ve ark., 2018). C=O germe bantları 1708cm<sup>-1</sup>'deki zirvelerde yer almaktadır. M'nin yapısında bulunan C-N, C=N ile ilişkili esneme titreşimleri 1636-1424cm<sup>-1</sup> bandında belirtilmiştir. Ancak M'nin tüm karakteristik bantları pratik olarak numune spektrumlarında görünmemektedir, çünkü muhtemelen

M içeriği numunelerde oldukça küçük bir yüzdeyi temsil etmektedir (Aelenei ve ark., 2009).  $1424\text{cm}^{-1}$ 'deki absorpsiyon, C-H'nin asimetric germe titreşim zirvesine karşılık gelmektedir. Alkollerde  $1085\text{cm}^{-1}$ 'deki pik, C-O esneme zirvesi olarak tanımlanmıştır.  $831-836\text{cm}^{-1}$  bandı, C-NH<sub>2</sub> grubuna ve halka genişliğinden veya bükme titreşim modlarından kaynaklanmaktadır (Marchewka, 2002). FTIR analizi sonucunda TA, PVA'nın hidroksil gruplarıyla bağ yaparak, hidroksil gruplarının yoğunluğunu azalttığından bileşiği daha hidrofobik hale gelmesi beklenmektedir.

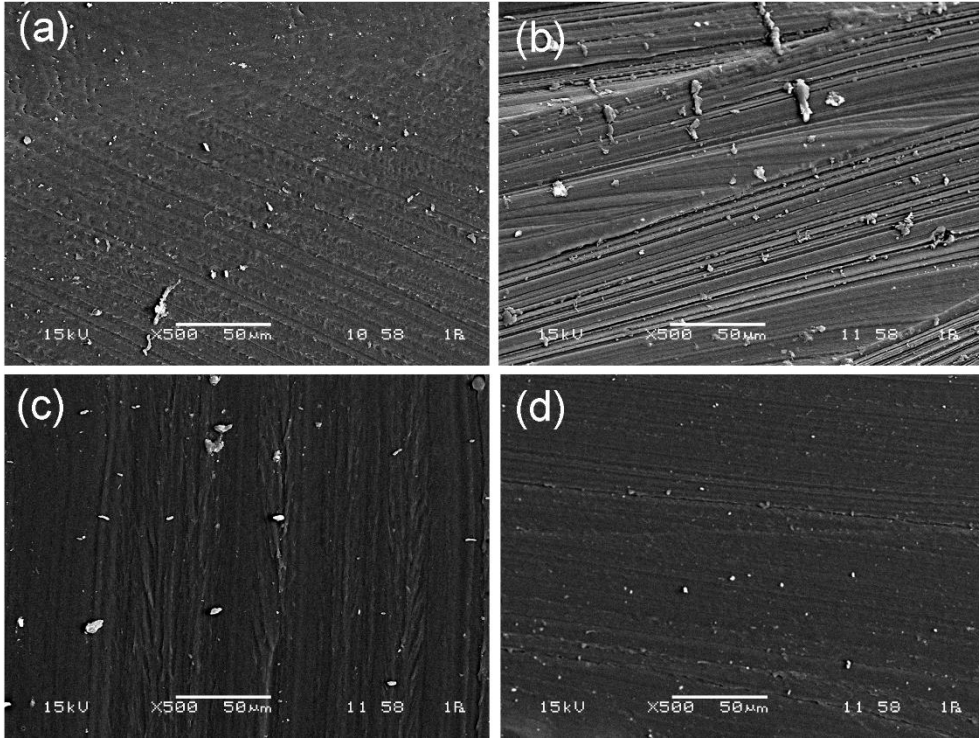


Şekil 4.2. Hidrojellerin FTIR spektrum grafiği.

#### 4.3. SEM-EDS Analizleri

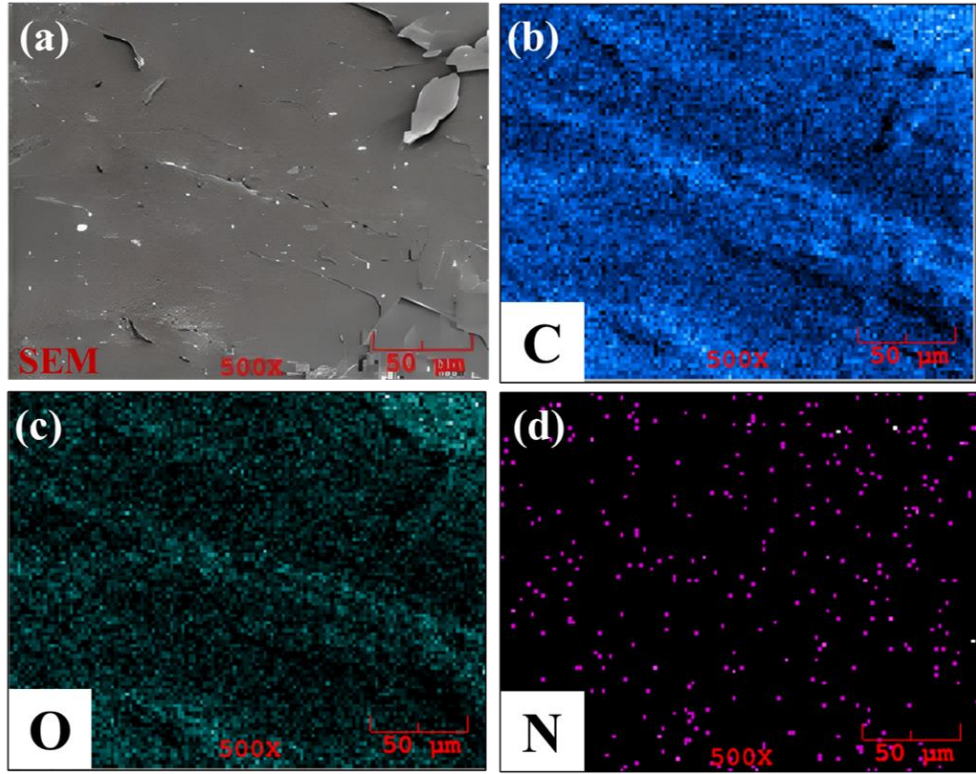
TA eklenmiş PVA/M hidrojellerinin morfolojisi SEM (JEOL, JMS 6060) kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.3). SEM görüntülemeye önce, numuneler enine kesit alanları oluşturmak için kriyojenik olarak parçalanmış ve ardından vakumda kaplanmıştır. Daha yüksek konsantrasyonlarda, agresyonun azalmasının moleküllerin hareketliliğine bağlı olduğu ve hareketliliğin azalması nedeniyle daha düşük agregasyon oranlarına yol açtığı literatürde belirtilmektedir (Quevedo ve ark., 2020). Polimer zincirleri çapraz bağlarla birbirine bağlandığında, ayrı polimer zincirleri olarak hareket etme yeteneklerinin bir kısmını kaybedip polimer zincirlerinin sabitlenmesine ve hareketlerinin kısıtlanmasına neden olduğu bilinmektedir (Maitra

ve Shukla, 2014). Gerçekleştirilen morfolojik incelemede PVA/M/TA matrisinde artan TA oranı ile agregasyonun ilk olarak PVA/M/%5TA numunesinde arttığı ve PVA/M%15TA numunesine gidildikçe azaldığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.3b-d). Bu durumun yapıdaki PVA ile belirli orana sahip TA arasındaki hidrojen bağı oranlarının %15 TA içeren hidrojel numunesinde diğer daha düşük oranlarda TA içeren hidrojel numunelerine (%5 ve %10) kıyasla daha yoğun olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



**Şekil 4.3.** Hidrojellerin SEM görüntüleri; (a) PVA/M, (b) PVA/M/%5TA, (c) PVA/M/%10TA, (d) PVA/M/%15TA.

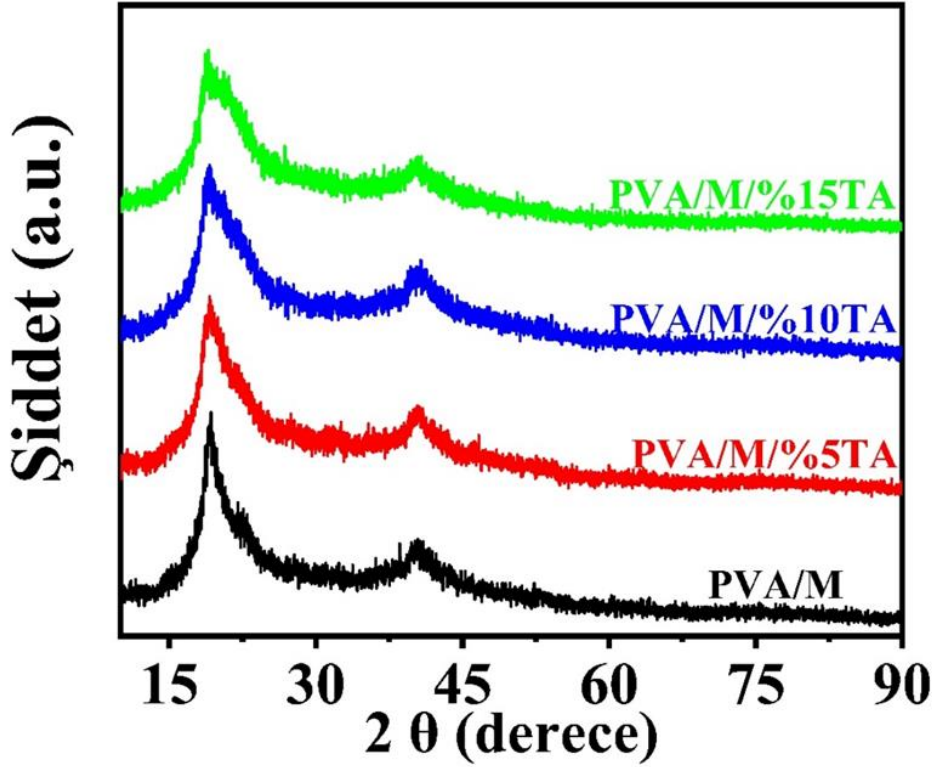
Şekil 4.3'teki hidrojin SEM görüntülerindeki homojenliği doğrulamak için %5 TA içeren hidrojin EDS haritası alınmış ve Şekil 4.4'te sunulmuştur. Şekil 4.4 a'da M (%1,5) ve TA (%5) içeren bir PVA hidrojinin SEM görüntüsünü göstermektedir. Bu görüntü, karbon (Şekil 4.4 b), oksijen (Şekil 4.4 c) ve nitrojen (Şekil 4.4 d) miktarlarını haritalamak için seçilmiştir. Karbon, oksijen ve nitrojen atomlarının EDS eşlemesi Şekil 4.4 (b-d)'de sırasıyla renkli noktalar olarak gösterilmektedir. Hidrojel için çok önemli olan karbon, oksijen ve nitrojen sinyallerinin varlığı EDS analizi ile doğrulanmıştır. Numuneler organik bileşiklerden oluşmakta ve yoğunluk olarak sırasıyla miktar olarak en çok C, O ve N atomları var olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.4.** (a) PVA/M/%5TA hidrojel SEM görüntüsü, (b) karbon, (c) oksijen ve (d) nitrojen atomlarının EDS haritalama görüntüleri.

#### 4.4. XRD Analizleri

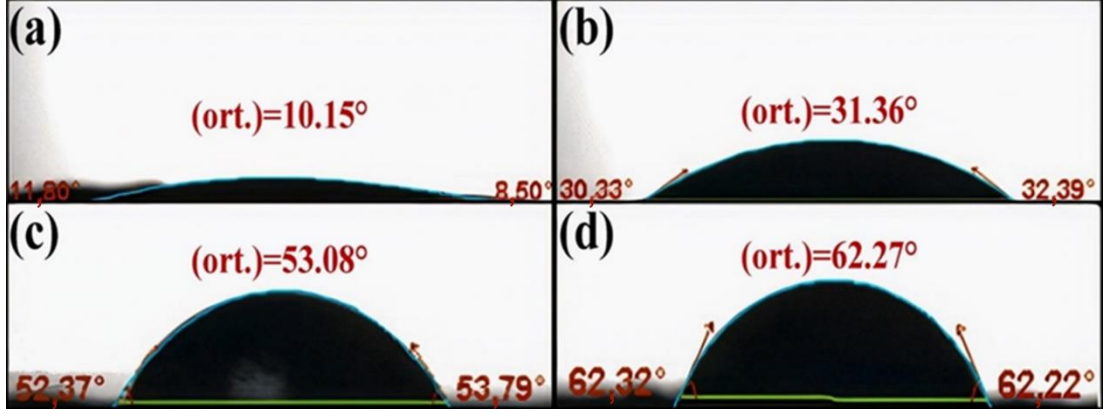
Kurutulmuş PVA/M hidrojel, sırasıyla (111), (200) ve (220) düzlemlerine karşılık gelen  $2\theta = 19,26^\circ$ ,  $22,56^\circ$  ve  $40,4^\circ$  de üç karakteristik tepe noktası göstermiştir (Liao ve ark., 2019). PVA/M hidrojelinin yapısına TA eklenmesiyle  $19,14^\circ$  olduğu gözlemlenmiştir. TA oranı arttıkça sırasıyla bu pik değeri  $19,12$  ve  $19,0$  olarak ölçülmüştür. Artan TA içeriğine sahip PVA/M hidrojellerinin  $19,26^\circ$  deki difraksiyon tepe şiddetinde büyük bir fark olmaması, TA moleküllerinin PVA/M'nin kristal yapısını değiştirmedeğini göstermektedir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hidrojellerin XRD spektrumu.

#### 4.5. Hidrofobik Özelliklerin Karşılaştırılması

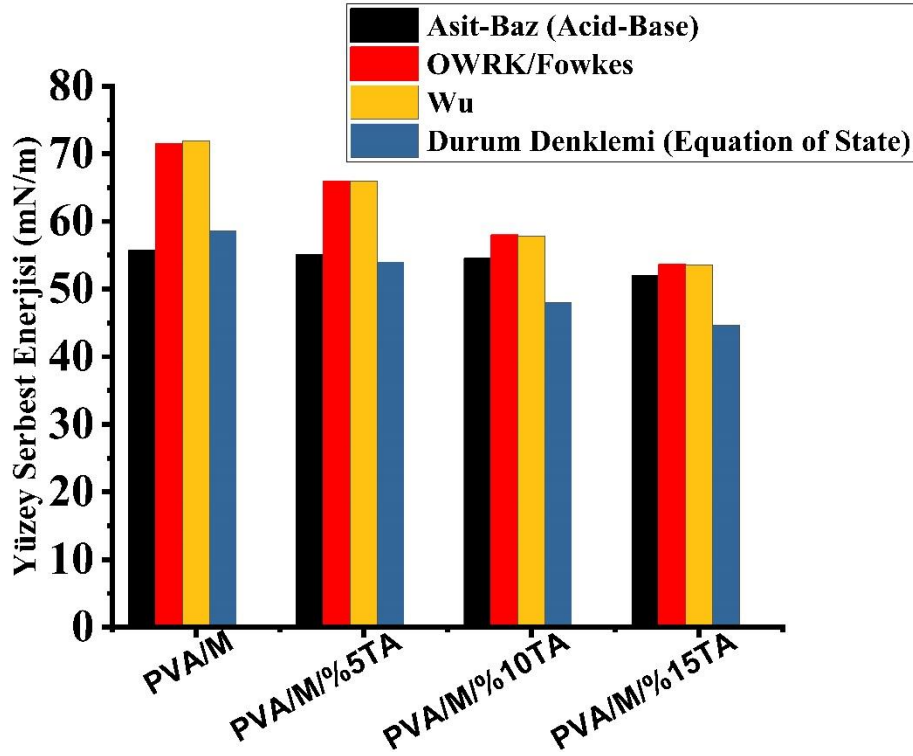
TA,  $C_{76}H_{52}O_{46}$  formülüne sahip ve yapısı, gallik asit dimerleri ile esterlenmiş merkezi bir glikoz biriminden oluşmaktadır (Aelenei ve ark., 2009). TA, hidrofobik bir çekirdeğe ve polifenolik yapının hidrofilik bir kabuğuna sahip bir bileşiktir (Güler ve Polat, 2017). TA hidrofobik bölgeler içerdiğinden hidrofobik etkileşim göstermektedir (Oh ve ark., 1980). Şekil 4.6'daki temas açılarının ölçümüne göre TA ihtiva etmeyen hidrojelın temas açısı  $11,80^\circ$  ve  $8,50^\circ$  iken, %5 TA içeren hidrojelın temas açısı  $30,33^\circ$  ve  $32,39^\circ$  ölçülmüştür. %10 TA içeren hidrojel  $52,37^\circ$  ve  $53,79^\circ$  ve %15 TA içeren hidrojelın temas açısı  $62,32^\circ$  ve  $62,22^\circ$  olarak ölçülmüştür. TA oranı arttıkça temas açısı artmaktadır. Temas açısı arttıkça katı yüzeyin hidrofobik özelliği de artmaktadır. Hidrojelin yapısındaki TA oranı arttıkça, hidrojelın ana bileşeni olan PVA'nın -OH grupları ile hidrojen bağı oluşturarak hidrojelın apolar özelliğini artırarak hidrojelın suya olan afinitesi azalmış ve böylece hidrofobik özelliği artmıştır.



**Şekil 4.6.** (a) PVA/M, (b) PVA/M/%5TA, (c) PVA/M/%10TA, (d) PVA/M/%15TA hidrojenlerin temas açısı ölçümleri

#### 4.6. Hidrojellerin Serbest Yüzey Enerjisi Açısından Karşılaştırılması

Şekil 4.7 'deki grafiğe göre hidrojenlerin TA oranı arttıkça yüzey enerjilerinin düştüğü görülmektedir. Tablo 4.1'deki serbest yüzey enerji değerleri incelendiğinde Van Oss Asit-Baz, OWRK/Fowkes, Wu ve Durum denklemi (Equation of State) yöntemlerine göre hesaplanan yüzey enerji değerleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu fark, literatürden bilinen bölüm 2.3.1'de belirtilen hesaplama yöntemlerindeki ve ilgili matematiksel denklemlerdeki farklı yaklaşımların doğal bir sonucudur (Onishchenko, 2009). Hidrofobiklik ile serbest yüzey enerjisi arasında ters bir ilişki vardır. Hidrojellerin hidrofobik karakterini arttırmak, serbest yüzey enerjisini azaltır. Literatürde TA farklı malzemelerde farklı roller oynaması nedeniyle hidrofobik veya hidrofilik bir karaktere sahip olduğu bilinmektedir (Abbasi ve ark., 2010). Şekil 4.7 'deki ölçüm sonrası elde edilen sonuçlara baktığımızda TA oranı arttıkça hidrofobik karakterin arttığı ve yüzey enerjilerinin azaldığı görülmektedir. Artan TA oranı ile daha hidrofobik hale geldiği için su molekülleri ve hidrojen/hidroksil iyonlarına olan afinitesinin azalması ile açıklanabilir.



Şekil 4.7. Hidrojellerin yüzey serbest enerji grafiği.

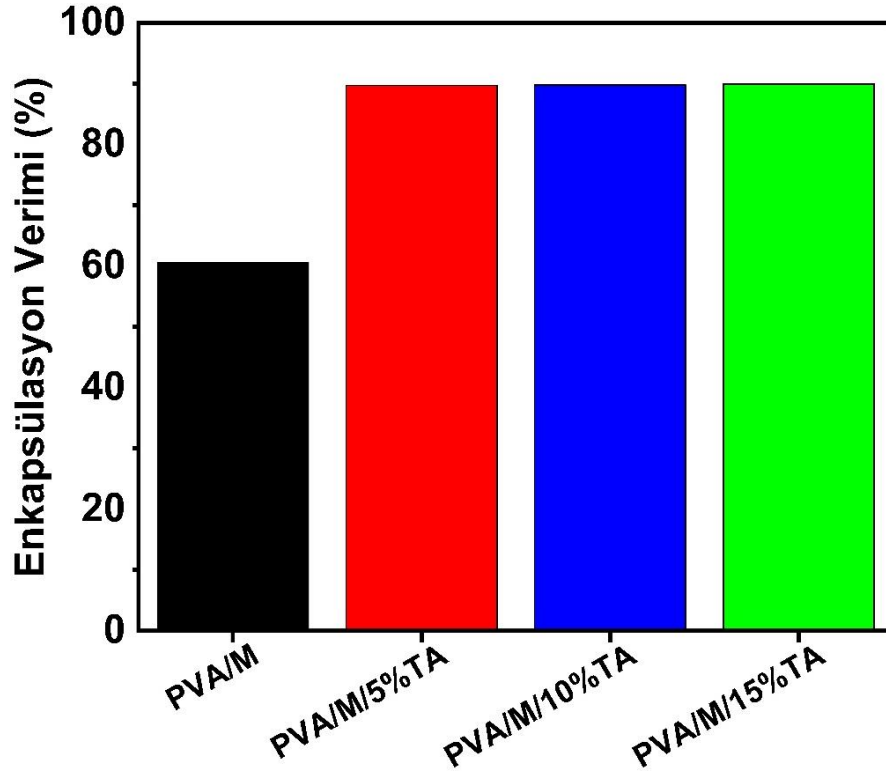
Tablo 4.1. Hidrojellerin farklı metotlara göre serbest yüzey enerji değerleri.

| Hidrojeller     | Metot                                 | $\gamma^{\text{tot}}$<br>[mN/m] | $\gamma^{\text{d}}$<br>[mN/m] | $\gamma^{\text{p}}$<br>[mN/m] | Sqrt<br>( $\gamma^+$ ) | Sqrt<br>( $\gamma^-$ ) |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| PVA/M           | Van Oss Asit-Baz                      | 55,75                           | 50,65                         | 5,09                          | 0,34                   | 7,37                   |
|                 | Durum Denklemi<br>(Equation of State) | 62,24                           | 62,24                         | -                             | -                      | -                      |
|                 | OWRK/Fowkes                           | 71,51                           | 44,61                         | 26,90                         | -                      | -                      |
|                 | Wu                                    | 76,40                           | 42,27                         | 34,12                         | -                      | -                      |
| PVA/M/<br>%5 TA | Van Oss Asit-Baz                      | 55,10                           | 49,73                         | 5,37                          | 0,41                   | 6,42                   |
|                 | Durum Denklemi<br>(Equation of State) | 57,37                           | 57,37                         | -                             | -                      | -                      |
|                 | OWRK/Fowkes                           | 65,95                           | 44,71                         | 21,24                         | -                      | -                      |
|                 | Wu                                    | 70,08                           | 42,15                         | 27,92                         | -                      | -                      |
| PVA/M/<br>%10TA | Van Oss Asit-Baz                      | 54,56                           | 48,79                         | 5,77                          | 0,65                   | 4,42                   |
|                 | Durum Denklemi<br>(Equation of State) | 50,97                           | 50,97                         | -                             | -                      | -                      |
|                 | OWRK/Fowkes                           | 57,99                           | 45,98                         | 12,00                         | -                      | -                      |
|                 | Wu                                    | 61,44                           | 43,29                         | 18,14                         | -                      | -                      |
| PVA/M/<br>%15TA | Van Oss Asit-Baz                      | 52,02                           | 47,19                         | 4,83                          | 0,68                   | 3,52                   |
|                 | Durum Denklemi<br>(Equation of State) | 47,42                           | 47,42                         | -                             | -                      | -                      |
|                 | OWRK/Fowkes                           | 53,64                           | 45,29                         | 8,35                          | -                      | -                      |
|                 | Wu                                    | 56,87                           | 42,79                         | 14,07                         | -                      | -                      |



#### 4.7. Hidrojellerin Enkapsülasyon Verimi

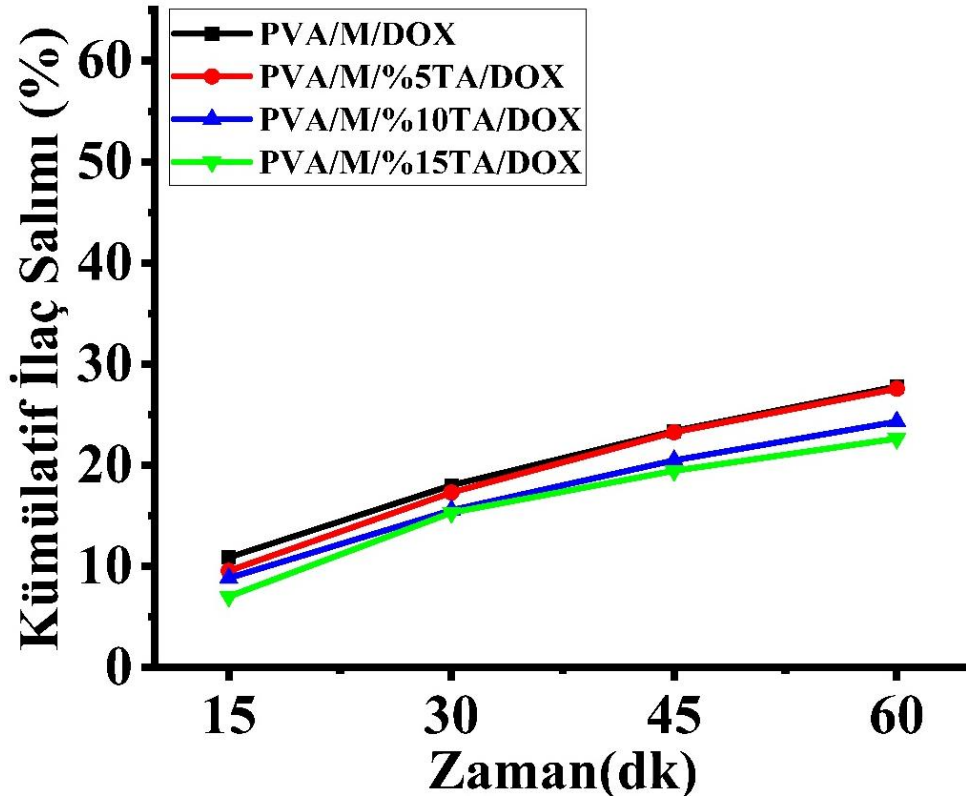
Hidrojinin artan TA miktarlarının ilaç kapsülleme verimliliği üzerindeki etkisi Şekil 4.8'de gösterilmektedir. DOX fiziksel olarak hidrojele yüklenmiştir. Fiziksel tutunma hidrojel matrisinin gözenek yapısı ve hidrofilik/hidrofobik özellikleri nedeniyle gerçekleşmektedir. Hidrojel matrisi ile ilaç molekülleri arasındaki elektrostatik etkileşimler, hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetleri gibi fiziksel etkileşimler de tutunmayı artırabilir. TA oranı arttıkça oluşan yeni hidrojen bağları sonucunda çapraz bağ yoğunluğunu arttırdığından hidrojinin gözenek boyutunu daraltarak çevredeki su moleküllerinin saldırısına karşı daha dayanıklı olması ve PVA/M/TA hidrojellerinin karşılık gelen PVA/M hidrojellerine kıyasla ilaçların hidrojel içinde daha iyi tutunması yani daha yüksek ilaç kapsülmesi beklenmektedir (Abulateefeh ve Taha, 2015). Şişme analiziyle de desteklendiği gibi TA oranının artması ile TA oranları, kapsülleme verimliliğini %60'tan %90'a çıkarmıştır yaklaşık %50 oranında arttırmıştır.



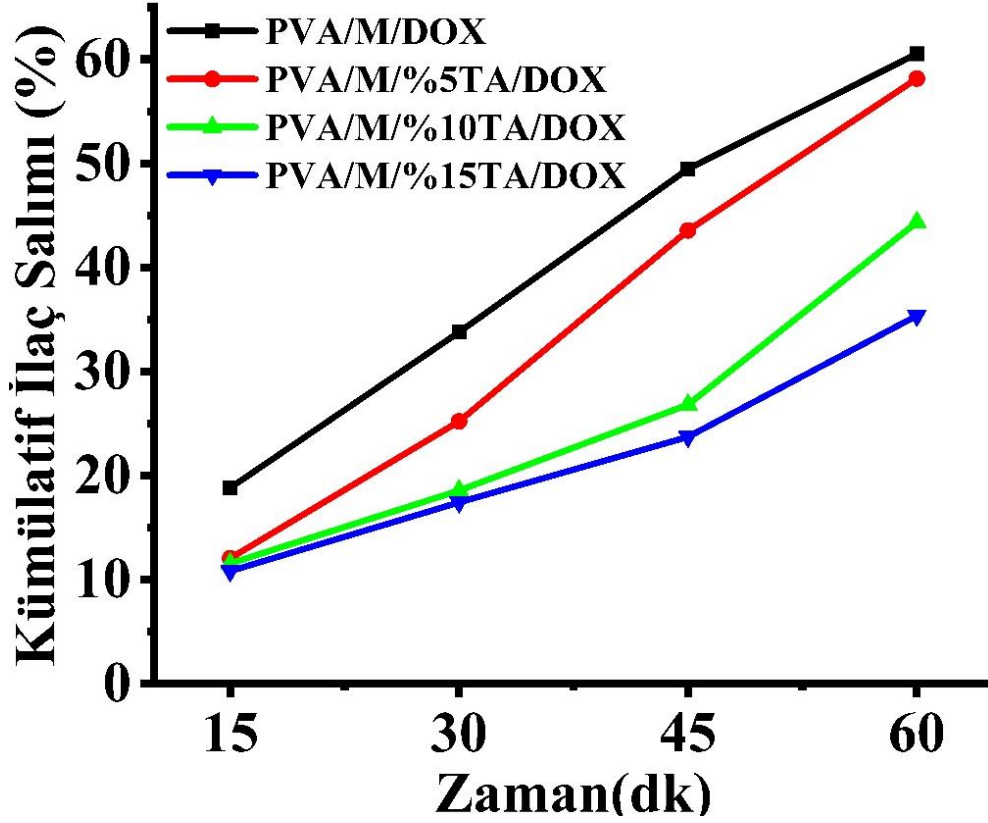
Şekil 4.8. Hidrojellerin enkapsülasyon verim grafiği.

#### 4.8. Hidrojellerin İlaç Salım Davranışları

Farklı oranlarda (%5, %10 ve %15)TA eklenerek hazırlanan hidrojellerin ilaç salım davranışları grafikleştirilmiştir. Şekil 4.9 US uygulanmadan DOX ile yüklenen hidrojellerin oda şartları altında ilaç salım grafiğini göstermektedir. Şekil 4.9'a göre 60 dk'da PVA/M hidrojelinin ilaç salımı %27,8 iken PVA/M/%15TA hidrojelin ilaç salımı %22,6'dır. TA oranları arttıkça ilaç salımını düşürmüştür. US ile tetiklenen hidrojellerin ilaç salım grafiği Şekil 4.10'da gösterilmektedir. PVA/M'nin kümülatif ilaç salımı US tetiklenen hidrojellerde, 60 dk'da %60,5 iken, PVA/M/%15 hidrojelinin kümülatif ilaç salımı %35,4'tür. TA oranı arttıkça US kaynaklı ilaç salımının düştüğü gözlemlendi. US süresi arttıkça tüm hidrojellerde ortalama 3,7 kat ilaç salım değerleri artış göstermiştir.



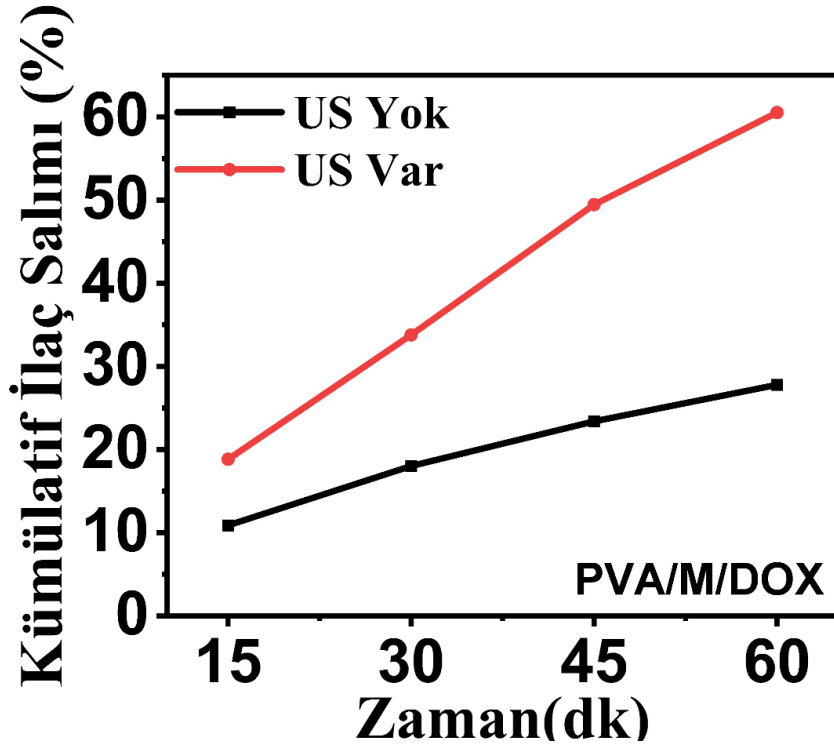
Şekil 4.9. US'la uyarılmayan hidrojellerin ilaç salım grafiği.



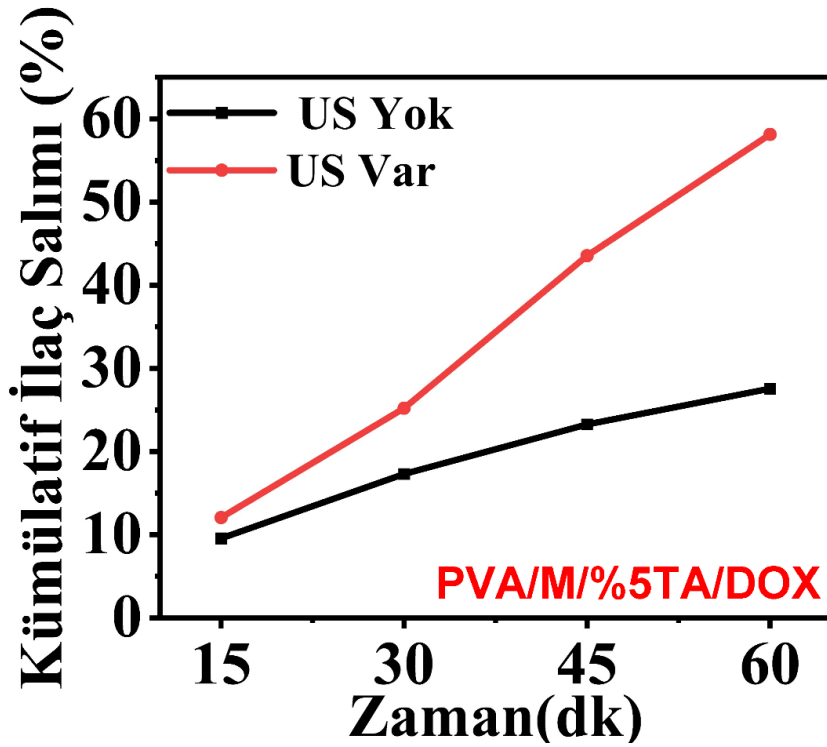
Şekil 4.10. US'la uyarılan hidrojellerin ilaç salım grafiği.

Şekil 4.11'deki PVA/M hidrojelinin US uygulandığı ve US uygulanmadığı kümülatif ilaç salım oranları karşılaştırılarak incelendiğinde ilk 15 dk boyunca %10,9'dan %18,8'e yükselip %72,4'lük artarken, US süresi arttıkça artmıştır.

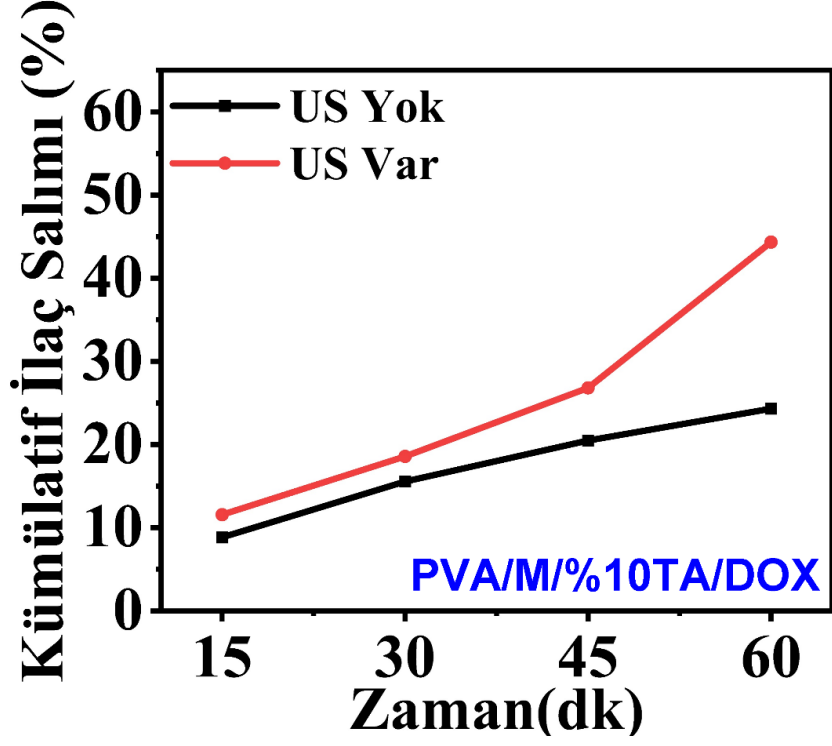
PVA/M/%5 TA hidrojelinin Şekil4.12'deki ilaç salım grafiğine bakıldığında, İlk 15 dk için US olmadan %9,6 ve ultrason etkisiyle %17,6 ilaç salımı değeri göstermiştir. 45 dk için ise US olmadan %23,3 ve US etkisiyle %43,5 ilaç salım değeri göstermiştir. İlaç salımı, US kullanım süresi arttıkça arttığı görülmüştür. TA, hidrojen bağları oluşturarak çapraz bağlanma oranını arttırdığından, daha yüksek sertlikte polimer zincirleri oluşturmakta, böylece ilacı daha iyi kapsülleyerek ilaç salımını azaltmaktadır (Ghareh nazifam ve ark., 2022). Şekil 4.13'te PVA/M/%10 TA içeren hidrojelin ilaç salımı incelendiğinde US etkisi ve oda şartlarında US olmadan gerçekleştirilen salım miktarlarının 45 dk boyunca birbirine yakın olduğu görülmektedir. Şekil 4.14'te, benzer bir salım profilini göstermektedir. Ultrasonik güç artırılarak ilaç salımın artırılacağı düşünülmektedir.



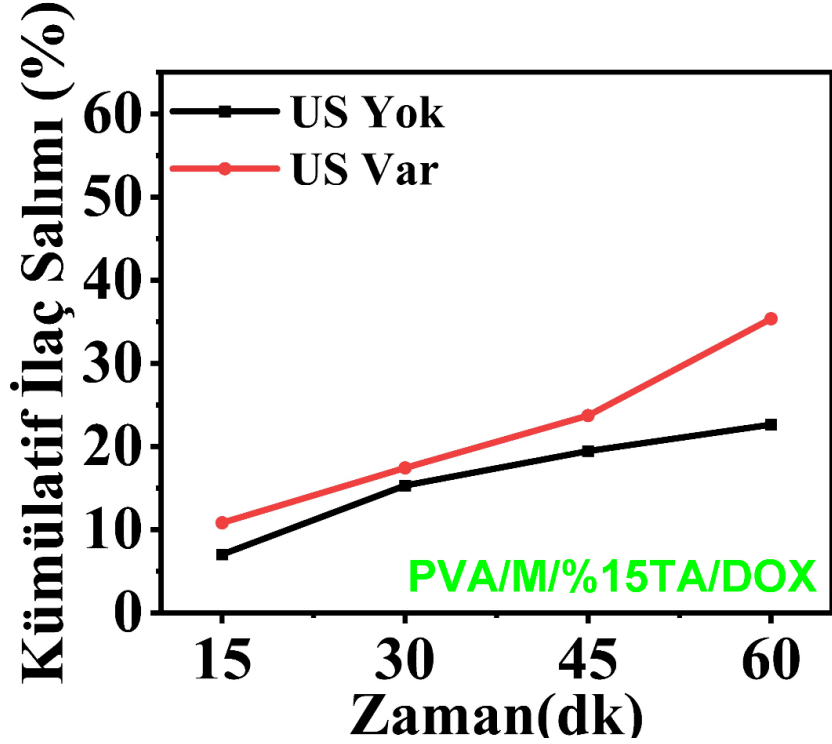
Şekil 4.11. PVA/M hidrojellerin ilaç salım grafiği.



Şekil 4.12. PVA/M/%5TA hidrojellerin ilaç salım grafiği.



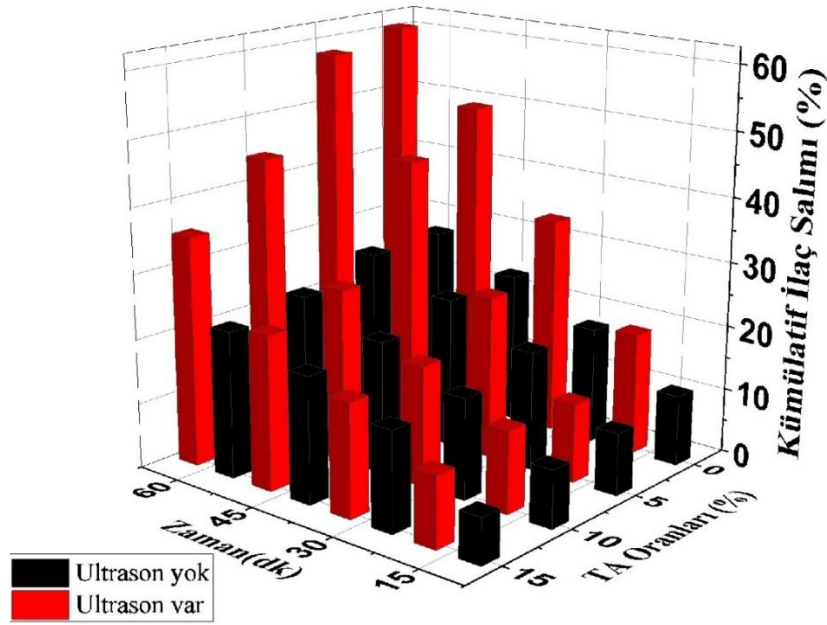
Şekil 4.13. PVA/M/%10TA hidrojenlerin ilaç salım grafiği.



Şekil 4.14. PVA/M/%15TA hidrojenlerin ilaç salım grafiği.

Şekil 4.15 incelendiğinde US'la tetiklenen hidrojenlerden, US'la tetiklenmeyen hidrojenlere kıyasla hepsi daha fazla ilaç salımı gerçekleştirdiği 3 boyutlu sütun grafiği tarafından daha net görülmektedir ve TA katekol grupları, PVA ve M ile hidrojen bağı

oluşturup, TA'nın hidrojellere katılmasıyla matris içi çapraz bağlanmayı yoğunlaştırdığından, TA oranı arttıkça ilaç salımının azaldığı açıkça görülmektedir.



Şekil 4.15. Hidrojellerin 3D ilaç salım grafiği.

#### 4.9. DOX Yüklü Hidrojellerin İlaç Salım Kinetik Modelleme Sonuçları

Hidrojellerin hem US uygulanmayan hem de US'lu ilaç salım değerleri en yaygın kullanılan üç model olan sıfırinci derece, birinci derece ve Korsmeyer-Peppas modeli ile hesaplanıp analiz edilmiştir. Analiz grafikleri Ek A bölümünde verilmiştir. Grafiklerden elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** US uygulanmayan hidrojellerin farklı kinetik modellere göre elde edilen parametreleri.

| Kinetik Model    | Parametre      | Hidrojeller |                  |                   |                   |
|------------------|----------------|-------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                  |                | PVA/M /DOX  | PVA/M /%5TA /DOX | PVA/M /%10TA /DOX | PVA/M /%15TA /DOX |
| Sıfır derece     | R <sup>2</sup> | 0,9881      | 0,9697           | 0,9542            | 0,9484            |
| Birinci derece   | R <sup>2</sup> | 0,9428      | 0,9020           | 0,9310            | 0,8658            |
| Korsmeyer-Peppas | R <sup>2</sup> | 0,9982      | 0,9850           | 0,9756            | 0,9683            |
|                  | n              | 0,850       | 0,766            | 0,734             | 0,678             |

Tablo 4.2’den DOX yüklü hidrojellerin farklı salım kinetik modellerine göre salım mekanizmaları incelendiğinde hepsinin regresyon katsayısı ( $R^2$ ) en yüksek olan Korsmeyer-Peppas modeline uyumlu olarak salımın gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Ayrıca, Korsmeyer-Peppas modelindeki “n” değeri incelendiğinde tüm örnekler için  $0,5 < n < 1$  arasında olduğu ve salımın ilaç salımı Fickian difüzyonuna uymayan difüzyon ile oluştuğunu sonucuna varılmıştır. PVA’a eklenen M ve TA çapraz bağ yoğunluğunu artırdığından polimer ağlarının şişme derecesini ve hareketini kısıtladığını ve suyun polimer çekirdeğine acilen difüze etmesine izin vermediği ilaç salımının sadece difüzyonla gerçekleşmediği karmaşık bir mekanizmayı ifade ettiği anlaşılmaktadır (Saidi ve ark., 2020). Salım mekanizması, kinetik salım, hidrojel şişmesi ve yapı değişimi gibi faktörlerin bir kombinasyonu tarafından kontrol edilmektedir. Çözünmüş ilaç molekülleri hidrojel matrisindeki reaksiyonlar, çözünme veya hidrojel matrisinin hidrofilik özellikleri ile etkileşime girerek polimer zincirlerinin gevşeme süresi, nüfuz eden çözeltinin difüzyon süresi ile aynı sırada olduğunda salınmaktadır (Rozo ve ark., 2019). Böylece hidrojel matrisinin polimer zincirleri de salım sürecinde konformasyonel değişikliklere uğrayabilmektedir. Bu nedenle hidrojel matrisindeki kimyasal veya fiziksel değişikliklerden etkilenerek ilaç salım hızının değiştiğini yani uyarılara cevap verebilen hassas bir hidrojel de sentezlendiğini göstermektedir. PVA/M hidrojellerinde, TA oranının artmasıyla hidrofobik özellikleri ve çapraz bağ yoğunluğu artmıştır. Artan bağ yoğunluğuyla zincirlerin esnekliği azalmış bu nedenle n değerleri azalmıştır (Saidi ve ark., 2020). Bu sonuçlar şişme analiz sonuçlarıyla da uyumlu bulunmuştur.

**Tablo 4.3.** US’la uyarılan hidrojelinin farklı kinetik modellere göre elde edilen parametreleri.

| Kinetik Model    | Parametre | US ile uyarılan hidrojeller |                        |                         |                         |
|------------------|-----------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                  |           | PVA/M/<br>DOX               | PVA/M/<br>%5TA/<br>DOX | PVA/M/<br>%10TA/<br>DOX | PVA/M/<br>%15TA/<br>DOX |
| Sıfır derece     | $R^2$     | 0,9948                      | 0,9963                 | 0,9377                  | 0,9757                  |
| Birinci derece   | $R^2$     | 0,9538                      | 0,9649                 | 0,9949                  | 0,9935                  |
| Korsmeyer-Peppas | $R^2$     | 0,9987                      | 0,9975                 | 0,9958                  | 0,9964                  |
|                  | n         | 1,149                       | 0,864                  | 0,853                   | 0,821                   |

Tablo 4.3 incelendiğin US uygulanan PVA/M/DOX hidrojelinin ilaç salım kinetik modelleri incelendiğinde  $R^2$ 'nin en yüksek olan Korsmeyer-Peppas modeline uyumlu olarak salımın gerçekleştiği ve “n” değerine bakıldığında 1,0'den büyük olduğu görülmüştür. Bu durumda Süper Durum II taşımını meydana gelmektedir ve salımda, polimerik zincirlerin makromoleküler gevfemesi tarafından yönetilir. Bu durumun meydana gelmesi US'nın hidrojelinde çapraz bağlarını etkilemesi ve hidrojeldeki gözeneklerin boyutunun artırmasına atfedilmiştir. US uygulanan PVA/M/TA hidrojellerinin ilaç salım kinetik modelleri incelendiğinde  $R^2$ 'nin en yüksek değerinin yine Korsmeyer-Peppas modeli olduğu fakat salım n değerinin  $0,5 < n < 1$  arasında olduğu ve salımın Fickian difüzyonuna uymayan difüzyon ile oluştuğu görülmektedir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kontrolü ilaç salımında kullanılan hidrojeller hidrofilik yapıdadır ve salınan hidrofilik ilaçlar genellikle istenmeyen salma kinetiklerine ve sürelerine sahiptirler (Zhao ve ark., 2016). Hidrojellerin tasarımında çözücü özelliğinin azaltılması ve hidrofobik özelliklerin artırılması ile bu sorunların üstesinden gelmeye katkı sağlamıştır.

Bu amaçla bu çalışma kapsamında PVA hidrojelleri fiziksel çapraz bağlayıcı M ve TA ile sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojellere dondurma/çözme işlemi uygulanmıştır. 20°C’de 30 dk soğutulup daha sonra oda sıcaklığında en az 6 saat çözdürülerek döngü 4 defa tekrarlamıştır. Literatürde belirtilen düşük döngülü dondurma/çözme işlemi, ilaç maddelerinin yavaş ve sürekli salım için PVA hidrojenlerine verimli bir şekilde yüklenmesine katkı sağlamıştır (Adelnia ve ark., 2022).

Farklı oranlarda kullanılan TA ile hidrojelin hidrofobik özellikleri, şişme oranları, ilaç enkapsülasyonu, salım özellikleri ve salım kinetikleri araştırılmıştır. Sentezlenen PVA/M/TA hidrojellerine doksorubisin-hidroklorür (DOX-HCl) ilacı yüklenerek salım özellikleri ve kinetikleri US etkisiyle karşılaştırılarak deiyonize su içerisinde incelenmiştir. Ayrıca Hidrojellerin karakterizasyonları, fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), taramalı elektron mikroskobu-enerji dağılım spektroskopisi (SEM-EDS), x-ışını difraksiyon (XRD), temas açısı ve yüzey gerilimi (enerjisi) ölçümü ile gerçekleştirilmiştir.

Hidrojelin fonksiyonel grupları FTIR analizi ile karakterize edilmiştir. FTIR analizi ile TA’nın PVA’nın hidroksil gruplarıyla bağ yaparak, hidroksil gruplarının yoğunluğunu azalttığını ve bileşiğin hidrofobik özelliklerini arttırdığını desteklemektedir.

Hidrojelin şişme testinde TA oranı arttıkça hidrojel zincirlerini birbirine bağlayarak su moleküllerinin hidrojelin içine nüfuz etmesini kısıtlamıştır. Böylece su absorplama kapasitesi %73’ten %63’e düşmüştür.

Temas açısının ortalama değeri 10,15°’den 62,27°’ye çıkmıştır. Bu durum TA oranı arttıkça, hidrojelin ana bileşeni olan PVA’nın -OH grupları ile hidrojen bağı oluşturarak hidrojelin polar özelliğini azaltarak hidrofobik özelliğini arttırmıştır.

Temas açısının belirlenmesiyle yüzey enerjisi Van Oss Asit-Baz, Fowkes, Wu ve Durum Denklemi (Equation of State) yöntemlerindeki eşitliklere göre yazılım programı yardımıyla hesaplanarak belirlenmiştir. Temas açısı arttıkça hidrofobik özellikler arttığından yüzey enerjilerinin azaldığı görülmüştür. FTIR analizi bu sonuçlarla doğrulanmıştır.

XRD analizinde hidrojenlerin ölçülen tepe yoğunluğunda büyük bir fark olmaması, TA moleküllerinin PVA'nın kristal yapısını değiştirmediğini göstermektedir. Böylece hem FTIR analizleri hem de XRD analizleri neticesinde, sentezin başarı ile gerçekleştiği görülmüştür.

SEM sonuçlarında TA oranının artması ile agregasyonun azaldığı, daha homojen bir dağılıma ve kısmen pürüzsüz bir dokuya sahip olmasının hidrojen bağı yoğunluğunun artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Hidrojel yapısında bulunan karbon, oksijen ve nitrojen sinyallerinin varlığı ve dağılımı EDS haritası ile belirlenerek doğrulanmıştır.

TA oranının artmasıyla daha hidrofobik hale gelen hidrojenlerin enkapsülasyon verimi ve salım oranlarını etkilediği görülmüştür. İlaç salım deneyleri 15, 30, 45 ve 60 dk sürelerle US varlığında 40 kHz ultrasonik banyoda 22 °C'de hem de US olmadan oda sıcaklığında (22 °C) gerçekleştirilmiştir. Salınan ilaç miktarı spektrofotometrik yöntem ile 480 nm dalga boyunda tayin edilmiştir. Sentezlenen tüm hidrojellerde, US'la tetiklenen numunelerin, tetiklenmemiş numunelere göre yaklaşık 2 kat kadar fazla ilaç salımı gerçekleştirdiği görülmüştür. TA oranı arttıkça ilaç salımının yaklaşık 1,5 kata kadar düşmüş ve US süresi arttıkça ilaç salımı ortalama 3,7 kat artmıştır.

Enkapsülasyon verimliliği de TA oranı arttıkça %60'tan %90'a çıkmış %50 artış sağlanmıştır. Kontrollü ilaç taşıma sistemlerinden beklenildiği gibi ilacı kapsülleyerek gereksiz ilaç dozunu ve sağlıklı dokuların etkilenmesini minimuma indirmesi, TA oranının artmasıyla enkapsülasyon veriminin artması ve ilaç salım oranının azaltılmasıyla desteklenmektedir.

İlacın hedef bölgeye geldiği varsayıldığında salınan ilaç miktarının istenilen sürelerde artmasının istenmesi US etkisiyle gerçekleştiği görülmüştür. US uygulandığında salım hızları belirgin derecede artmaktadır. Literatürde belirtilen çalışmalar ile tez kapsamında yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, fiziksel çapraz bağı oranının ilaç salım davranışına etkisi, US'a ve süresine duyarlı

olarak salım oranlarında farklılıklar göstermesi açısından elde edilen sonuçların literatür sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür (Abulateefeh ve Taha, 2015; Epstein-Barash ve ark., 2010; Kubota ve ark., 2021; Norris ve ark., 2005; Sun ve ark., 2019).

Hidrojellerin ilaç salım kinetiği en yaygın kullanılan üç model olan sıfırıncı derece, birinci derece ve Korsmeyer-Peppas modeli ile hesaplanıp analiz edilmiştir. Analiz hem US etkisiyle hem de oda şartlarında gerçekleştirilen salım değerleriyle yapılmıştır. Hidrojenlerin ilaç salım profilinin Korsmeyer-Peppas salım kinetiğine uyduğu belirlenmiştir. Ultrason etkisi olmadan PVA/M/TA/DOX hidrojellerin Korsmeyer-Peppas kinetik modelinden elde edilen n değeri değerlendirildiğinde Fickian olmayan difüzyon gösterdiği yani kinetik salımın hidrojel şişmesi gibi faktörlerin bir kombinasyonu tarafından kontrol edildiği bulunmuştur. TA oranı artıkça artan bağ yoğunluğuyla ağların esnekliğinin azaldığı bu nedenle n değerlerinin de azaldığı görülmüştür. Hidrofobik özelliklerin ve bağ yoğunluğunun artmasıyla n değerinin azalmasının literatürle uyumlu bulunmuştur (Saidi ve ark., 2020). US etkisiyle PVA/M/DOX hidrojelinin n değerine bakıldığında Korsmeyer-Peppas kinetik modeline göre Süper Durum II taşınımı gösterdiği böylece kinetik salımın polimerik zincirlerin makromoleküler gevşemesi tarafından yönetildiği anlaşılmıştır. US etkisiyle TA içeren hidrojellerinin yine Fickian olmayan difüzyon gösterdiği ve n değerinin azaldığı bulunmuştur. Kısaca TA ve US'un ilaç salım kinetik davranışını etkilediği görülmüştür.

Gelecekteki çalışmalarda, TA oranı ve US süresinin artırılması ve farklı US frekans oranları kullanılarak araştırma çalışmasının genişletilmesi yoluyla formülasyonun daha fazla araştırılması ve in vivo testler üzerinde testler gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen önemli bulgular şu şekilde özetlenebilir:

- a. Yenilikçi US'a duyarlı hidrojeller, donma-çözülme yöntemiyle başarıyla sentezlenmiştir.
- b. FTIR analizinden beklendiği gibi, TA oranı arttıkça hidrojin hidrofobik özelliği arttı ve yüzey enerjisindeki azalma ve temas açısındaki artış bunu doğrulamıştır.
- c. TA oranı arttıkça, bağların yoğunluğu nedeniyle hidrojin şişme davranışı azalmaktadır.

- d. TA oranı arttıkça enkapsülasyon etkinliği artmakta ve ilaç salımı başarıyla yavaşlamaktadır.
- e. Çapraz bağlı DOX yüklü hidrojeller, US hassasiyetini başarıyla göstermiştir.
- f. Ayarlanabilir özelliklere sahip homojen morfolojiye sahip sentezlenmiş akıllı hidrojeller, potansiyel uygulamalar için umut vermektedir.

## KAYNAKLAR

- Abbasi, M., Salarirad, M. M., & GHASEMI, E. (2010). Selective separation of PVC from PET/PVC mixture using floatation by tannic acid depressant. *Iranian Polymer Journal*, 19 (7), 2010, 483-489
- Abulateefeh, S. R., & Taha, M. O. (2015). Enhanced drug encapsulation and extended release profiles of calcium–alginate nanoparticles by using tannic acid as a bridging cross-linking agent. *Journal of Microencapsulation*, 32(1), 96–105. <https://doi.org/10.3109/02652048.2014.985343>
- Adelnia, H., Ensandoost, R., Shebbrin Moonshi, S., Gavvani, J. N., Vasafi, E. I., & Ta, H. T. (2022). Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future. *European Polymer Journal*, 164, 110974. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110974>
- Aelenei, N., Popa, M. I., Novac, O., Lisa, G., & Balaita, L. (2009). Tannic acid incorporation in chitosan-based microparticles and in vitro controlled release. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(5), 1095–1102. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3675-z>
- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2013.07.006>
- Akbar, A., & Ahmed, S. (2018). Recent advances in edible polymer based hydrogels as a sustainable alternative to conventional polymers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(27), 6940-6967. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01052>
- Alford, A., Tucker, B., Kozlovskaya, V., Chen, J., Gupta, N., Caviedes, R., Gearhart, J., Graves, D., & Kharlampieva, E. (2018). Encapsulation and ultrasound-triggered release of G-Quadruplex DNA in multilayer hydrogel microcapsules. *Polymers*, 10 (12), 1342. <https://doi.org/10.3390/polym10121342>
- Altomare, L., Bonetti, L., Campiglio, C., De Nardo, L., Draghi, L., Tana, F., & Farè, S. (2018). Biopolymer-based strategies in the design of smart medical devices and artificial organs. *The International Journal of Artificial Organs*, 41(6), 337-359. <https://doi.org/10.1177/0391398818765323>
- Ambrosio, L., Demitri, C., & Sannino, A. (2011). Superabsorbent cellulose-based hydrogels for biomedical applications. *Biomedical Hydrogels*, 25–50. <https://doi.org/10.1533/9780857091383.1.25>
- Ashokkumar, M. (2011). The characterization of acoustic cavitation bubbles – An overview. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18(4), 864–872. <https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2010.11.016>
- 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. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2008.07.005>

- Baker, Ş. B. (2012). *Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmalar [Yüksek Lisans Tezi]* Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
- Baldwin, A., & Booth, B. W. (2022). Biomedical applications of tannic acid. *Journal of Biomaterials Applications*, 36(8), 1503–1523. <https://doi.org/10.1177/08853282211058099>
- Bruschi, M. L. (2015). *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems* (pp. 68-70) Woodhead Publishing.
- Bucak, C. D. (2022). Porous alginate hydrogel beads cross-linked with citric acid containing tannic acid: structural analysis, antimicrobial properties and release behavior. *Cellulose*, 30(2), 1117-1132. <https://doi.org/10.1007/s10570-022-04947-2>
- Calvo Catoira, M., Fusaro, L., di Francesco, D., Ramella, M., & Boccafoschi, F. (2019). Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6318-7>
- Chandrawati, R. (2016). Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery. *Experimental Biology and Medicine*, 241(9), 972–979. <https://doi.org/10.1177/1535370216647186>
- Chen, Y., Hao, Y., Mensah, A., Lv, P., & Wei, Q. (2022). Bio-inspired hydrogels with fibrous structure: A review on design and biomedical applications. *Biomaterials Advances*, 136, 212799. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212799>
- Chen, Y. N., Jiao, C., Zhao, Y., Zhang, J., & Wang, H. (2018). Self-assembled polyvinyl alcohol-tannic acid hydrogels with diverse microstructures and good mechanical properties. *ACS Omega*, 3(9), 11788–11795. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02041>
- Chowdhury, S. M., Abou-Elkacem, L., Lee, T., Dahl, J., & Lutz, A. M. (2020). Ultrasound and microbubble mediated therapeutic delivery: Underlying mechanisms and future outlook. *Journal of Controlled Release*, 326, 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.008>
- Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123–133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- Cui, S., Li, L., & Wang, Q. (2016). Enhancing glass transition temperature and mechanical properties of poly (propylene carbonate) by intermacromolecular complexation with poly (vinyl alcohol). *Composites Science and Technology*, 127, 177–184. <https://doi.org/10.1016/J.COMPSCITECH.2016.03.007>
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217–223.
- D’Emanuele, A., Kost, J., Hill, J. L., & Langer, R. (1992). An investigation of the effects of ultrasound on degradable polyanhydride matrices. In *Macromolecules*, 25(2), 511-515.

- Depan, D., Saikia, L., & Singh, R. P. (2010). Ultrasound-triggered release of ibuprofen from a chitosan-mesoporous silica composite- A novel approach for controlled drug release. *Macromolecular Symposia*, 287(1), 80–88. <https://doi.org/10.1002/masy.201050111>
- Doshi, B., Sillanpää, M., & Kalliola, S. (2018). A review of Bio-based materials for oil spill treatment. *Water Research*, 135, 262-277. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.02.034>
- Du, M., Jin, J., Zhou, F., Chen, J., & Jiang, W. (2023). Dual drug-loaded hydrogels with pH-responsive and antibacterial activity for skin wound dressing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 222, 113063. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.113063>
- El-Husseiny, H. M., Mady, E. A., Hamabe, L., Abugomaa, A., Shimada, K., Yoshida, T., Tanaka, T., Yokoi, A., Elbadawy, M., & Tanaka, R. (2022). Smart/stimuli-responsive hydrogels: Cutting-edge platforms for tissue engineering and other biomedical applications. *Materials Today Bio*, 13, 100186. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100186>
- Epstein-Barash, H., Orbey, G., Polat, B. E., Ewoldt, R. H., Feshitan, J., Langer, R., Borden, M. A., & Kohane, D. S. (2010). A microcomposite hydrogel for repeated on-demand ultrasound-triggered drug delivery. *Biomaterials*, 31 (19), 5208–5217. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.03.008>
- Fan, R.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zhang, T.; Zhang, H.; Li, J.; Song, S.; Zheng, A. (2022). Thermosensitive Hydrogels and Advances in Their Application in Disease Therapy. *Polymers*, 14, 2379. <https://doi.org/10.3390/polym14122379>
- Feril, L. B., & Tachibana, K. (2012). Use of ultrasound in drug delivery systems: Emphasis on experimental methodology and mechanisms. *International Journal of Hyperthermia*, 28(4), 282–289. <https://doi.org/10.3109/02656736.2012.668640>
- Franco, Y. L., Vaidya, T. R., & Ait-Oudhia, S. (2018). Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. In *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 10, 131–141. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S170239>
- G T, F., & Jayabalan, M. (2013). Reactive oxygen species - Control and management using amphiphilic biosynthetic hydrogels for cardiac applications. *Adv. Biosci. Biotechnol.*, 4, 1134–1146. <https://doi.org/10.4236/abb.2013.412150>
- Ganji, F., & Vasheghani, F. E. (2009). Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer Journal*, 18 (1), 63-88.
- Ganji, F., Vasheghani, F. S., & Vasheghani, F. E. (2010). Theoretical description of hydrogel swelling: a review. *Iranian Polymer Journal*, 19 (5), 375–398.
- Gharehnazifam, Z., Dolatabadi, R., Baniassadi, M., Shahsavari, H., Kajbafzadeh, A. M., Abrinia, K., Gharehnazifam, K., & Baghani, M. (2022). Multiphysics modeling and experiments on ultrasound-triggered drug delivery from silk fibroin hydrogel for Wilms tumor. *International Journal of Pharmaceutics*, 621, 121787. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.121787>

- Gholamali, I. (2021). Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels for Biomedical Applications: a Review. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 7 (1), 91–114. <https://doi.org/10.1007/s40883-019-00134-1>
- Güler, T., & Polat, E. (2017). Tannic acid as a hydrophobicity modifier for galena in the presence of metal ions. *Physicochem. Probl. Miner. Process*, 53 (1), 5-16. <http://dx.doi.org/10.5277/ppmp170101>
- Gupta, K., & Singhal, R. (2015). A Review: Tailor-made Hydrogel Structures (Classifications and Synthesis Parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55(1), 54-70. <https://doi.org/10.1080/03602559.2015.1050520>
- Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569–579. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02255-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02255-9)
- Hamad, G. Ben, Younsi, Z., Naji, H., & Salaün, F. (2021). A comprehensive review of microencapsulated phase change materials synthesis for low-temperature energy storage applications. *Applied Sciences*, 11(24), 11900. <https://doi.org/10.3390/app112411900>
- Hamidi, M., Azadi, A., & Rafiei, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. In *Advanced Drug Delivery Reviews* 60(15), 1638–1649. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.002>
- Hoare, T. R., & Kohane, D. S. (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49(8), 1993–2007. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027>
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18–23. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2012.09.010>
- Hu, K., Sun, J., Guo, Z., Wang, P., Chen, Q., Ma, M., & Gu, N. (2015). A novel magnetic hydrogel with aligned magnetic colloidal assemblies showing controllable enhancement of magnetothermal effect in the presence of alternating magnetic field. *Advanced Materials*, 27(15), 2507–2514. <https://doi.org/10.1002/adma.201405757>
- Hu, T., Liu, Q., Gao, T., Dong, K., Wei, G., & Yao, J. (2018). Facile preparation of tannic acid-poly(vinyl alcohol)/sodium alginate hydrogel beads for methylene blue removal from simulated solution. *ACS Omega*, 3(7), 7523–7531. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00577>
- Huebsch, N., Kearney, C. J., Zhao, X., Kim, J., Cezar, C. A., Suo, Z., & Mooney, D. J. (2014). Ultrasound-triggered disruption and self-healing of reversibly cross-linked hydrogels for drug delivery and enhanced chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(27), 9762–9767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405469111>
- Huhtamäki, T., Tian, X., Korhonen, J. T., & Ras, R. H. A. (2018). Surface-wetting characterization using contact-angle measurements. *Nature Protocols*, 13(7), 1521–1538. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0003-z>
- Husseini, G. A., Myrup, G. D., Pitt, W. G., Christensen, D. A., & Rapoport, N. Y. (2000). Factors affecting acoustically triggered release of drugs from polymeric micelles. *Journal of Controlled Release*, 69(1), 43-52. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00278-9](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00278-9)



- Huynh, C. T., & Lee, D. S. (2014). Controlled release. *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, 1–12. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-36199-9\\_314-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-36199-9_314-1)
- Jagur-Grodzinski, J. (2010). Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications. In *Polymers for Advanced Technologies*, 21(1), 27–47. <https://doi.org/10.1002/pat.1504>
- Johns, L. D. (2002). Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: The Frequency Resonance Hypothesis. *Journal of Athletic Training*, 37(3), 293-299.
- Jung, D., Lee, K. M., Tojo, T., Oh, Y., Yoon, H., & Kim, H. (2019). Dual cross-linked hydrogels that undergo structural transformation via selective triggered depolymerization. *Chemistry of Materials*, 31(16), 6249–6256. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b02365>
- Kakkar, D., Dumoga, S., Kumar, R., Chuttani, K., & Mishra, A. K. (2015). PEGylated solid lipid nanoparticles: design, methotrexate loading and biological evaluation in animal models. *MedChemComm*, 6(8), 1452–1463.
- Kamath, K. R., & Park, K. (1993). Biodegradable hydrogels in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1–2), 59–84. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(93\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90027-2)
- Karaer Yağmur, H. (2020). Preparation, characterization of polyvinyl alcohol/activated carbon (PVA/AC) composite and the removal of 4-nitrophenol (4-NP). *Adiyaman University Journal of Science*, 10(1), 160-178. <https://doi.org/10.37094/adyujsci.628399>
- Kass, L. E., & Nguyen, J. (2022). Nanocarrier-hydrogel composite delivery systems for precision drug release. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 14(2), 1–23. <https://doi.org/10.1002/wnan.1756>
- Khalifa, A. Z., Ziad, H., Mohammed, H., Ihsan, K., Alrawi, L., Abdullah, M., & Akram, O. (2022). Recent advances in remotely controlled pulsatile drug delivery systems. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 13(2), 77–82. [https://doi.org/10.4103/japtr.japtr\\_330\\_21](https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_330_21)
- Khansari, M. M., Sorokina, L. v, Mukherjee, P., Mukhtar, F., Shirdar, M. R., Shahidi, M., & Shokuhfar, T. (2017). Classification of hydrogels based on their source: a review and application in stem cell regulation. *JOM*, 69(8), 1340–1347. <https://doi.org/10.1007/s11837-017-2412-9>
- Kikuchi, A., & Okano, T. (2002). Pulsatile drug release control using hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 53–77. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00243-5](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00243-5)
- Kirschner, C. M., & Anseth, K. S. (2013). Hydrogels in healthcare: From static to dynamic material microenvironments. *Acta Materialia*, 61(3), 931–944. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2012.10.037>
- Kızıllan. (2022). Kontrollü ilaç salımı için hidrojel ve organojel hibrit materyallerin hazırlanması ve karakterizasyonu [Yüksek Lisans Tezi]. Pamukkale Üniversitesi.
- Komesli, Y., Çetin, E. Ö., Kırılmaz, L., & Gündoğdu, E. (2014). A preliminary study on the use of ultrasound for obtaining pulsatile release. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 18(3), 101–108. <https://doi.org/10.12991/mpj.2014187236>

- Kopě, J., & Yang, J. (2007). Review Hydrogels as smart biomaterials. *Polymer International Polym Int*, 56(9), 1078-1098, 1078–1098. <https://doi.org/10.1002/pi.2253>
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)
- Kost, J., & Langer, R. (2012). Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 327–341. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.014>
- Kost, J., Leongt, K., & Langero, R. (1989). Ultrasound-enhanced polymer degradation and release of incorporated substances (controlled release/drug delivery systems). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(20), 7663-7666. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7663>
- Kubota, T., Kurashina, Y., Zhao, J. Y., Ando, K., & Onoe, H. (2021). Ultrasound-triggered on-demand drug delivery using hydrogel microbeads with release enhancer. *Materials and Design*, 203, 109580. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109580>
- Kumar, R., Singh, A., & Garg, N. (2019). Acoustic cavitation assisted hot melt mixing technique for solid lipid nanoparticles formulation, characterization, and controlled delivery of poorly water soluble drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101277. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101277>
- Kumar, R., Singh, A., Garg, N., & Siril, P. F. (2018). Solid lipid nanoparticles for the controlled delivery of poorly water soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ultrasonics Sonochemistry*, 40, 686–696. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.08.018>
- Kwok, C. S., Mourad, P. D., Crum, L. A., & Ratner, B. D. (2001). Self-assembled molecular structures as ultrasonically-responsive barrier membranes for pulsatile drug delivery. *Journal of Biomedical Materials Research*, 57(2), 151–164. [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(200111\)57:2<151::AID-JBM1154>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-4636(200111)57:2<151::AID-JBM1154>3.0.CO;2-5)
- Laftah, W. A., Hashim, S., & Ibrahim, A. N. (2011). Polymer Hydrogels: A Review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 50(14), 1475–1486. <https://doi.org/10.1080/03602559.2011.593082>
- Langer, R. S., & Peppas, N. A. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, 2(4), 201–214. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0142-9612\(81\)90059-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0142-9612(81)90059-4)
- Leighton, T. G. (2007). What is ultrasound? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 93(1–3), 3–83. <https://doi.org/10.1016/J.PBIOMOLBIO.2006.07.026>
- Li, Y., Huang, G., Zhang, X., Li, B., Chen, Y., Lu, T., Lu, T. J., & Xu, F. (2013). Magnetic hydrogels and their potential biomedical applications. *Advanced Functional Materials*, 23(6), 660–672. <https://doi.org/10.1002/adfm.201201708>

- Liao, H., Liu, Y., Wang, Q., & Duan, W. (2019). Preparation and properties of a poly(vinyl alcohol) hydrogel-melamine formaldehyde foam composite. *Polymer Composites*, 40(5), 2067–2075. <https://doi.org/10.1002/pc.24988>
- Lin, C. C., & Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12–13), 1379–1408. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2006.09.004>
- Lin, C. Y., Javadi, M., Belnap, D. M., Barrow, J. R., & Pitt, W. G. (2014). Ultrasound sensitive eLiposomes containing doxorubicin for drug targeting therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 10(1), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.06.011>
- Liu, X., Sun, S., Wang, N., Kang, R., Xie, L., & Liu, X. (2022). Therapeutic application of hydrogels for bone-related diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 998988. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.998988>
- Madduma-Bandarage, U. S. K., & Madihally, S. V. (2021). Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(19), 50376. <https://doi.org/10.1002/app.50376>
- Maitra, J., & Shukla, V. K. (2014). Cross-linking in hydrogels-a review. *Am. J. Polym. Sci*, 4(2), 25–31. <https://doi.org/10.5923/j.ajps.20140402.01>
- Majie, A., Bhowmick, A., Ray, P., & Chakraborty, P. (2022). Hydrogels-an ocular drug delivery system: a review. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 11(8), 790–814. <https://doi.org/10.20959/wjpps20228-22884>
- Marchewka, M. K. (2002). Infrared and Raman spectra of melaminium chloride hemihydrate. *Materials Science and Engineering*, 95(3), 214–221. [https://doi.org/10.1016/S0921-5107\(02\)00235-0](https://doi.org/10.1016/S0921-5107(02)00235-0)
- Marchewka, M. K. (2004). Triazin-1-ium Acetate Acetic Acid Solvate Monohydrate. Infrared and Raman Spectra. *Bull. Korean Chem. Soc*, 25(4), 466-470.
- Mason, M. N., Metters, A. T., Bowman, C. N., & Anseth, K. S. (2001). Predicting controlled-release behavior of degradable PLA-b-PEG-b-PLA hydrogels. *Macromolecules*, 34(13), 4630–4635. <https://doi.org/10.1021/ma010025y>
- Matar, G. H., Andac, M., & Elmas, A. (2022). Locust bean gum-polyvinyl alcohol hydrogels: Synthesis, characterization, swelling behaviors, and mathematical models. *Journal of Applied Polymer Science*, 139(3), 51498. <https://doi.org/10.1002/app.51498>
- Mcneil, P. L., & Kirchhausen, T. (2005). An emergency response team for membrane repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6, 499-505. <https://doi.org/10.1038/nrm1665>
- Mehdipour-Ataei, S., & Oroujzadeh, M. (2017). Membranes, Polymeric: Biomedical Devices. In *Concise Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials* (pp. 864-876). CRC Pres. CRC Press.

- Meissner, S., Akepogu, J. H., Arnet, S. M., Dean, M. Z., Ji, J., Wright, G., Harland, B., Raos, B., Svirskis, D., & Thakur, S. S. (2022). Investigating the influence of ultrasound parameters on ibuprofen drug release from hydrogels. *Drug Delivery and Translational Research*, 13(5), 1390-1404. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01277-5>
- Miller, D. L., Smith, N. B., Bailey, M. R., Czarnota, G. J., Hynynen, K., Makin, I. R. S., & Medicine, B. C. of the A. I. of U. in. (2012). Overview of Therapeutic Ultrasound Applications and Safety Considerations. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31(4), 623–634. <https://doi.org/https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.4.623>
- Miyata, T., Asami, N., & Uragami, T. (1999). A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature*, 399(6738), 766–769. <https://doi.org/10.1038/21619>
- Miyazaki, S., Hou, W., & Takada, M. (1985). Controlled drug release by ultrasound irradiation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33(1), 428–431. <https://doi.org/10.1248/cpb.33.428>
- Ninan, N., Forget, A., Shastri, V. P., Voelcker, N. H., & Blencowe, A. (2016). Antibacterial and anti-inflammatory pH-responsive tannic acid-carboxylated agarose composite hydrogels for wound healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(42), 28511–28521.
- Norris, P., Noble, M., Francolini, I., Vinogradov, A. M., Stewart, P. S., Ratner, B. D., Costerton, J. W., & Stoodley, P. (2005). Ultrasonically controlled release of ciprofloxacin from self-assembled coatings on poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm prevention. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(10), 4272–4279. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4272-4279.2005>
- Oh, H. Il, Hoff, J. E., Armstrong, G. S., & Haff, L. A. (1980). Hydrophobic interaction in tannin-protein complexes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 28(2), 394–398.
- Okay, O. (2019). Semicrystalline physical hydrogels with shape-memory and self-healing properties. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(10), 1581–1596. <https://doi.org/10.1039/C8TB02767F>
- Omidirad, R., Rajabi, F. H., & Farahani, B. V. (2013). Preparation and in vitro drug delivery response of doxorubicin loaded PAA coated magnetite nanoparticles. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 78(10), 1609–1616. <https://doi.org/10.2298/JSC121225041O>
- Onishchenko, D. A. (2009). Analytical approach to the calculation of the design values of the loads associated with discrete ice features. *Proceedings of the International Conference on Port and Ocean Engineering Under Arctic Conditions*, POAC09-126, Lulea, İsveç.
- Padhi, J. R. (2015). Preparation and Characterization of Novel Gelatin and Carrageenan Based Hydrogels for Topical Delivery [Yüksek lisans tezi] Rourkela University

- Pan, F., Amarjargal, A., Altenried, S., Liu, M., Zuber, F., Zeng, Z., Rossi, R. M., Maniura-Weber, K., & Ren, Q. (2021). Bioresponsive Hybrid Nanofibers Enable Controlled Drug Delivery through Glass Transition Switching at Physiological Temperature. *ACS Applied Bio Materials*, 4(5), 4271–4279. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00099>
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27–46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- Peppas, N. A., & Khare, A. R. (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1–2), 1–35. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(93\)90025-Y](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90025-Y)
- Peppas, N. A., & Narasimhan, B. (2014). Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 190, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.041>
- Peppas, N. A., Ottenbrite, R. M., Park, K., & Okano, T. (2010). Biomedical applications of hydrogels handbook. In *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5919-5>
- Pergal, M., V., D., Poreba, R., Micić, D., Stefanov, P., Pezo, L., & Špírková, M. (2013). Surface and thermomechanical characterization of polyurethane networks based on poly(dimethylsiloxane) and hyperbranched polyester. *Express Polymer Letters*, 7, 806–820. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2013.78>
- Purkait, M. K., Sinha, M. K., Mondal, P., & Singh, R. (2018). Ultrasound-Responsive Membranes. In *Interface Science and Technology*, 25, 221–237. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813961-5.00008-5>
- Qin, H., Teng, R., Liu, Y., Li, J., & Yu, M. (2022). Drug release from gelsolin-targeted phase-transition nanoparticles triggered by low-intensity focused ultrasound. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 61–71. <https://doi.org/10.2147/IJN.S341421>
- Qiu, Y., & Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321–339. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00203-4)
- Quevedo, M., Kulozik, U., Karbstein, H. P., & Emin, M. A. (2020). Kinetics of denaturation and aggregation of highly concentrated  $\beta$ -Lactoglobulin under defined thermomechanical treatment. *Journal of Food Engineering*, 274, 109825. <https://doi.org/10.1016/J.JFOODENG.2019.109825>
- Qureshi, D., Behera, K. P., Mohanty, D., Mahapatra, S. K., Verma, S., Sukyai, P., Banerjee, I., Pal, S. K., Mohanty, B., Kim, D., & Pal, K. (2021). Synthesis of novel poly (vinyl alcohol) / tamarind gum/bentonite-based composite films for drug delivery applications. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 613, 126043. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.126043>

- Qureshi, D., Nayak, S. K., Maji, S., Anis, A., Kim, D., & Pal, K. (2019). Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications. *European Polymer Journal*, 120, 109220. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2019.109220>
- Rahim, M. A., Jan, N., Khan, S., Shah, H., Madni, A., Khan, A., Jabar, A., Khan, S., Elhissi, A., Hussain, Z., Aziz, H. C., Sohail, M., Khan, M., & Thu, H. E. (2021). Recent advancements in stimuli responsive drug delivery platforms for active and passive cancer targeting. In *Cancers*, 138(4), 1–52. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13040670>
- Rehman, Q., Akash, M. S. H., Rasool, M. F., & Rehman, K. (2020). Role of kinetic models in drug stability. *Drug Stability and Chemical Kinetics*. Springer, Singapore, 155–165. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-6426-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-15-6426-0_11)
- Richter, A., Paschew, G., Klatt, S., Lienig, J., Arndt, K.-F., & Adler, H.-J. P. (2008). Review on hydrogel-based pH sensors and microsensors. *Sensors*, 8(1), 561–581. <https://doi.org/10.3390/s8010561>
- Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P., & Sánchez, M. L. (2021). Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120478. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120478>
- Roy, B., Saha, A., Esterrani, A., & Nandi, A. K. (2010). Time sensitive, temperature and pH responsive photoluminescence behaviour of a melamine containing bicomponent hydrogel. *Soft Matter*, 6(14), 3337–3345.
- Rozo, G., Bohorques, L., & Santamaría, J. (2019). Controlled release fertilizer encapsulated by a  $\kappa$ -carrageenan hydrogel. *Polímeros*, 29(3), e2019033. <https://doi.org/10.1590/0104-1428.02719>
- Saidi, M., Dabbaghi, A., & Rahmani, S. (2020). Swelling and drug delivery kinetics of click-synthesized hydrogels based on various combinations of PEG and star-shaped PCL: influence of network parameters on swelling and release behavior. *Polymer Bulletin*, 77(8), 3989–4010. <https://doi.org/10.1007/s00289-019-02948-z>
- Satav, S. S., Bhat, S., & Thayumanavan, S. (2010). Feedback regulated drug delivery vehicles: carbon dioxide responsive cationic hydrogels for antidote release. *Biomacromolecules*, 11(7), 1735–1740. <https://doi.org/10.1021/bm1005454>
- Satish, C. S., Satish, K. P., & Shivakumar, H. G. (2006). Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(2).
- Sboros, V. (2008). Response of contrast agents to ultrasound. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(10), 1117–1136. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.011>
- Sharma, B., Bharti, R., & Sharma, R. (2022). Controlled drug delivery: “A review on the applications of smart hydrogel.” *Materials Today: Proceedings*, 65, 3657–3664. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.237>
- Shen, J.-S., Cai, Q.-G., Jiang, Y.-B., & Zhang, H.-W. (2010). Anion-triggered melamine based self-assembly and hydrogel. *Chemical Communications*, 46(36), 6786–6788. <https://doi.org/10.1039/C0CC02030C>

- Shi, Q., Wu, K., Huang, X., Xu, R., Zhang, W., Bai, J., Du, S., & Han, N. (2021). Tannic acid/Fe<sup>3+</sup> complex coated mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release and combined chemo-photothermal therapy. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 618. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.126475>
- Shi, W., Kong, Y., Su, Y., Kuss, M. A., Jiang, X., Li, X., Xie, J., & Duan, B. (2021). Tannic acid-inspired, self-healing, and dual stimuli responsive dynamic hydrogel with potent antibacterial and anti-oxidative properties. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(35), 7182–7195. <https://doi.org/10.1039/D1TB00156F>
- Shi, X., Zheng, Y., Wang, C., Yue, L., Qiao, K., Wang, G., Wang, L., & Quan, H. (2015). Dual stimulus responsive drug release under the interaction of pH value and pulsatile electric field for a bacterial cellulose/sodium alginate/multi-walled carbon nanotube hybrid hydrogel. *RSC Advances*, 5(52), 41820–41829. <https://doi.org/10.1039/C5RA04897D>
- Siboni, S., Della Volpe, C., Maniglio, D., & Brugnara, M. (2004). The solid surface free energy calculation: II. The limits of the Zisman and of the “equation-of-state” approaches. *Journal of Colloid and Interface Science*, 271(2), 454–472. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2003.09.050>
- Siegel, R. A. (2014). Stimuli sensitive polymers and self regulated drug delivery systems: A very partial review. *Journal of Controlled Release*, 190, 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.035>
- Sikdar, P., Uddin, M. M., Dip, T. M., Islam, S., Hoque, M. S., Dhar, A. K., & Wu, S. (2021). Recent advances in the synthesis of smart hydrogels. *Materials Advances*, 2(14), 4532-4573. <https://doi.org/10.1039/D1MA00193K>
- Singh, A., Sharma, P. K., Garg, V. K., & Garg, G. (2010). Hydrogels: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(2), 97–105.
- Srikonda, S., Kotamraj, P., & Barclay, B. (2006). Osmotic controlled drug delivery systems. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*, 203. <https://doi.org/10.1036/0071417591>
- Sun, W., Jiang, H., Wu, X., Xu, Z., Yao, C., Wang, J., Qin, M., Jiang, Q., Wang, W., Shi, D., & Cao, Y. (2019). Strong dual-crosslinked hydrogels for ultrasound-triggered drug delivery. *Nano Research*, 12(1), 115–119. <https://doi.org/10.1007/s12274-018-2188-4>
- Swami, S. N., & Campbell, S. (2005). Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swelling -controlled drug release studies [Doktora Tezi] University of New South Wales
- Tachibana, K., Uchida, T., Ogawa, K., Yamashita, N., & Tamura, K. (1999). Induction of cell-membrane porosity by ultrasound. *Lancet*, 353(9162). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01244-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01244-1)

- Tang, W., Liu, Q., Wang, X., Zhang, J., Wang, P., & Mi, N. (2008). Ultrasound exposure in the presence of hematoporphyrin induced loss of membrane integral proteins and inactivity of cell proliferation associated enzymes in sarcoma 180 cells in vitro. *Ultrasonics Sonochemistry*, 15(5), 747–754. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2007.12.002>
- Thornton, P. D., McConnell, G., & Ulijn, R. v. (2005). Enzyme responsive polymer hydrogel beads. *Chemical Communications*, 47, 5913–5915. <https://doi.org/10.1039/B511005J>
- Tu, L., Liao, Z., Luo, Z., Wu, Y.-L., Herrmann, A., & Huo, S. (2021). Ultrasound-controlled drug release and drug activation for cancer therapy. *Exploration*, 1(3), 20210023. <https://doi.org/10.1002/EXP.20210023>
- Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., & Akil, H. M. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414–433. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2015.07.053>
- Ünal, M. (2016). Kitosan esaslı yeni doğal hidrojellerin sentezi ve ilaç salım sistemi uygulamalarında kullanımı [Yüksek Lisans Tezi] Yalova Üniversitesi
- Varghese, S. A., Rangappa, S. M., Siengchin, S., & Parameswaranpillai, J. (2020). Natural polymers and the hydrogels prepared from them. In *Hydrogels based on natural polymers* (pp. 17-47). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816421-1.00002-1>
- Vashist, A., & Sharif, A. (2013). Hydrogels: smart materials for drug delivery. *Oriental Journal of Chemistry*, 29(3), 861-870. <https://doi.org/10.13005/ojc/290303>
- Voronin, D. V., Abalymov, A. A., Svenskaya, Y. I., & Lomova, M. V. (2021). Key Points in remote-controlled drug delivery: From the carrier design to clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9149. <https://doi.org/10.3390/ijms22179149>
- Wang, F., Xu, W., Ouyang, Y., Zhang, L., & Liu, H. (2018). Reversible crosslinking terpolymer shell-based mesoporous silica nanoparticles as on-off nanocarriers for pyrene-releasing application. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 91, 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2018.06.013>
- Wang, Y., Tang, Q., Wu, R., Sun, S., Zhang, J., Chen, J., Gong, M., Chen, C., & Liang, X. (2023). Ultrasound-Triggered Piezocatalysis for Selectively Controlled NO Gas and Chemodrug Release to Enhance Drug Penetration in Pancreatic Cancer. *ACS Nano*, 17(4), 3557-3573. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c09948>
- Waresindo, W. X., Luthfianti, H. R., Priyanto, A., Hapidin, D. A., Edikresnha, D., Aimon, A. H., Suciati, T., & Khairurrijal, K. (2023). Freeze–thaw hydrogel fabrication method: basic principles, synthesis parameters, properties, and biomedical applications. *Materials Research Express*, 10(2), 024003 <https://doi.org/10.1088/2053-1591/acb98e>
- Wei, H., Liu, S., Tong, Z., Chen, T., Yang, M., Guo, Y., Sun, H., Wu, Y., Chu, Y., & Fan, L. (2022). Hydrogel-based microneedles of chitosan derivatives for drug delivery. *Reactive and Functional Polymers*, 172, 105200. <https://doi.org/10.1016/J.REACTFUNCTPOLYM.2022.105200>

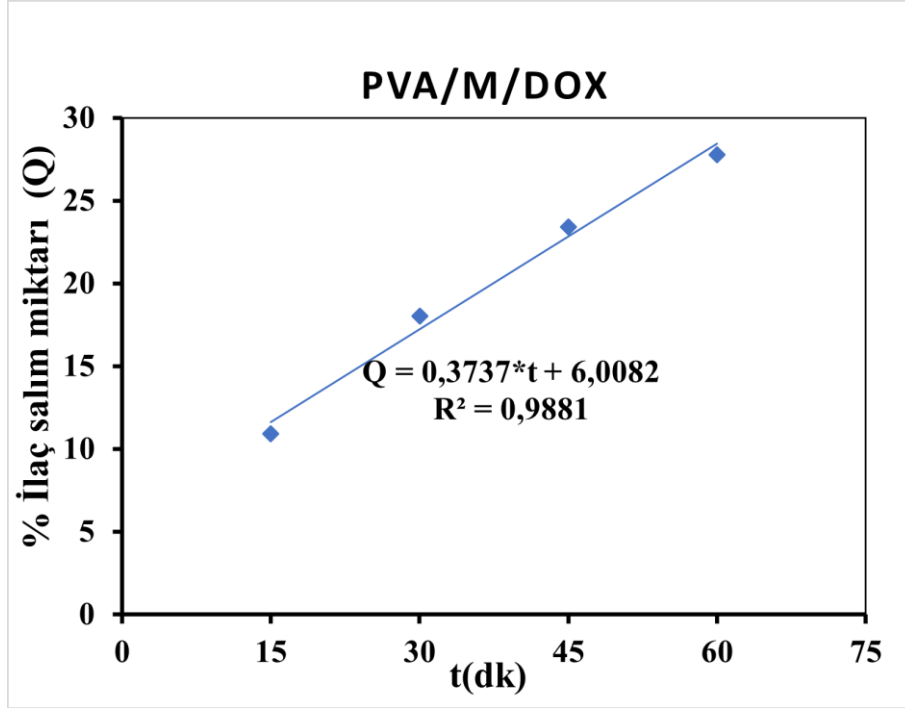


- Wei, P., Cornel, E. J., & Du, J. (2021). Ultrasound-responsive polymer-based drug delivery systems. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(4), 1323–1339. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00963-0>
- Wood, A. K. W., Ansaloni, S., Ziemer, L. S., Lee, W. M. F., Feldman, M. D., & Sehgal, C. M. (2005). The antivasular action of physiotherapy ultrasound on murine tumors. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 31(10), 1403–1410. <https://doi.org/10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2005.06.008>
- Xia, H., Zhao, Y., & Tong, R. (2016). Ultrasound-Mediated Polymeric Micelle Drug Delivery BT- Therapeutic Ultrasound (pp. 365–384). Springer Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4_20)
- Xiong, X., del Campo, A., & Cui, J. (2019). Photoresponsive Polymers. In *Smart polymers and their applications* (pp. 87-153). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102416-4.00004-1>
- Yahia, L., Chirani, N., Gritsch, L., Motta, F. L., SoumiaChirani, & Fare, S. (2015). History and Applications of Hydrogels. *Biology, Materials Science, Engineering*, 4(02), 1-23. <https://doi.org/10.4172/2254-609X.100013>
- Yang, L., Chu, J. S., & Fix, J. A. (2002). Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 235(1–2), 1–15. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00004-2)
- Yang, X., Zhang, X., Liu, Z., Ma, Y., Huang, Y., & Chen, Y. (2008). High-Efficiency Loading and Controlled Release of Doxorubicin Hydrochloride on Graphene Oxide. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(45), 17554–17558. <https://doi.org/10.1021/jp806751k>
- You, J.-O., Almeda, D., Ye, G. J., & Auguste, D. T. (2010). Bioresponsive matrices in drug delivery. *Journal of Biological Engineering*, 4(15), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1754-1611-4-15>
- Yu, S., Ji, Y., Guo, C., Lu, D., Geng, Z., Pei, D., & Liu, Q. (2021). A dual-cross-linked hydrogel based on hyaluronic acid/gelatin tethered via tannic acid: mechanical properties' enhancement and stability control. *Iranian Polymer Journal*, 30(3), 307–317. <https://doi.org/10.1007/s13726-020-00891-9>
- Yuan, Y., Choi, K., Choi, S.-O., & Kim, J. (2018). Early stage release control of an anticancer drug by drug-polymer miscibility in a hydrophobic fiber-based drug delivery system. *RSC Advances*, 8(35), 19791–19803. <https://doi.org/10.1039/C8RA01467A>
- Żenkiewicz, M. (2007). Methods for the calculation of surface free energy of solids. *Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering*, 24(1), 137–145.
- Zhang, Q., Liu, Y., Yang, G., Kong, H., Guo, L., & Wei, G. (2023). Recent advances in protein hydrogels: From design, structural and functional regulations to healthcare applications. *Chemical Engineering Journal*, 451, 138494. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2022.138494>
- Zhao, X., Yildirimer, L., Lin, Z. Y. W., & Cui, W. (2016). Bionanofibers in drug delivery. In *Nanobiomaterials in Drug Delivery* (pp. 403-445). William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42866-8.00012-5>

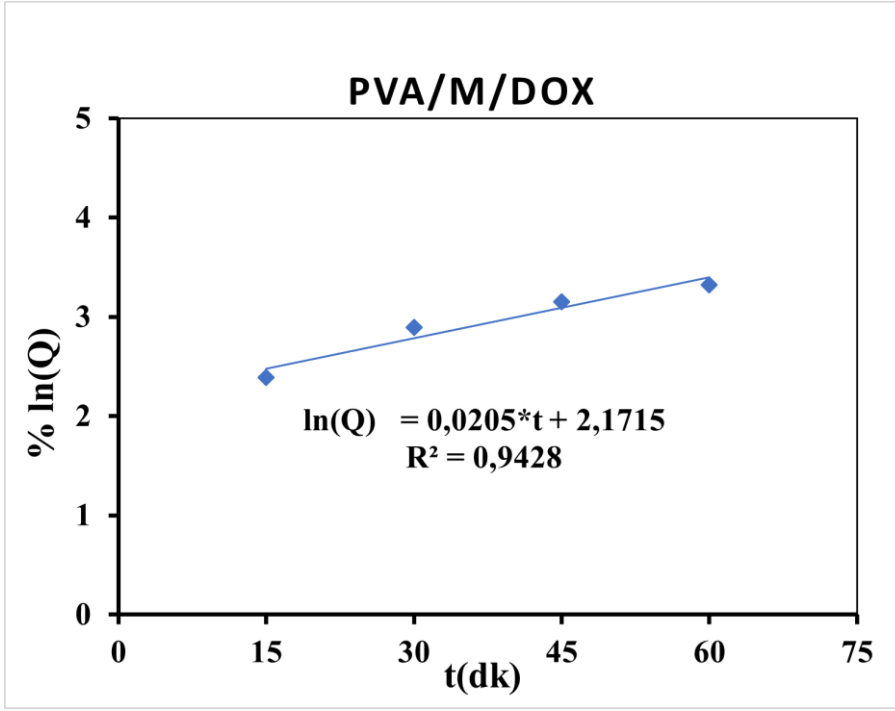
- Zhao, Y. Z., Du, L. N., Lu, C. T., Jin, Y. G., & Ge, S. P. (2013). Potential and problems in ultrasound-responsive drug delivery systems. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 1621-1633. <https://doi.org/10.2147/IJN.S43589>
- Zhou, Z.-H., Zhang, R.-Q., Jia, G.-F., Wang, Y.-H., Luo, Y.-L., Xu, F., & Chen, Y.-S. (2020). Controlled release of DOX mediated by glutathione and pH dual-responsive hollow mesoporous silicon coated with polydopamine graft poly(poly(ethylene glycol) methacrylate) nanoparticles for cancer therapy. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 115, 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2020.10.023>
- Zhu, J.-Q., Wu, H., Li, Z.-L., Xu, X.-F., Xing, H., Wang, M.-D., Jia, H.-D., Liang, L., Li, C., Sun, L.-Y., Wang, Y.-G., Shen, F., Huang, D.-S., & Yang, T. (2022). Responsive hydrogels based on triggered click reactions for liver cancer. *Advanced Materials*, 34(38), 2201651. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.202201651>

## EKLER

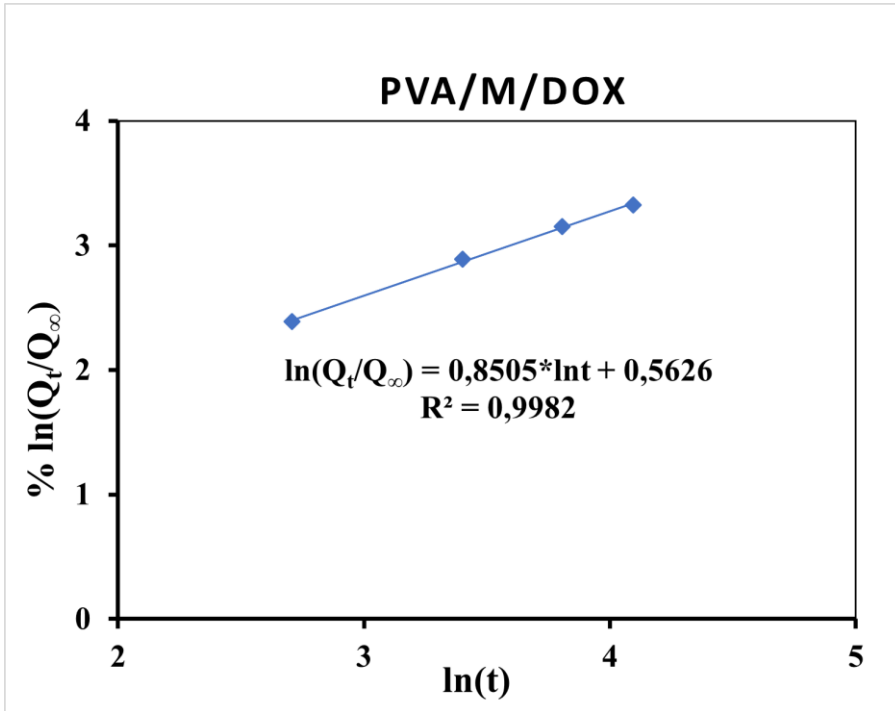
**EK A.** Hidrojellerin ilaç salım kinetik modellerinin grafikleri.



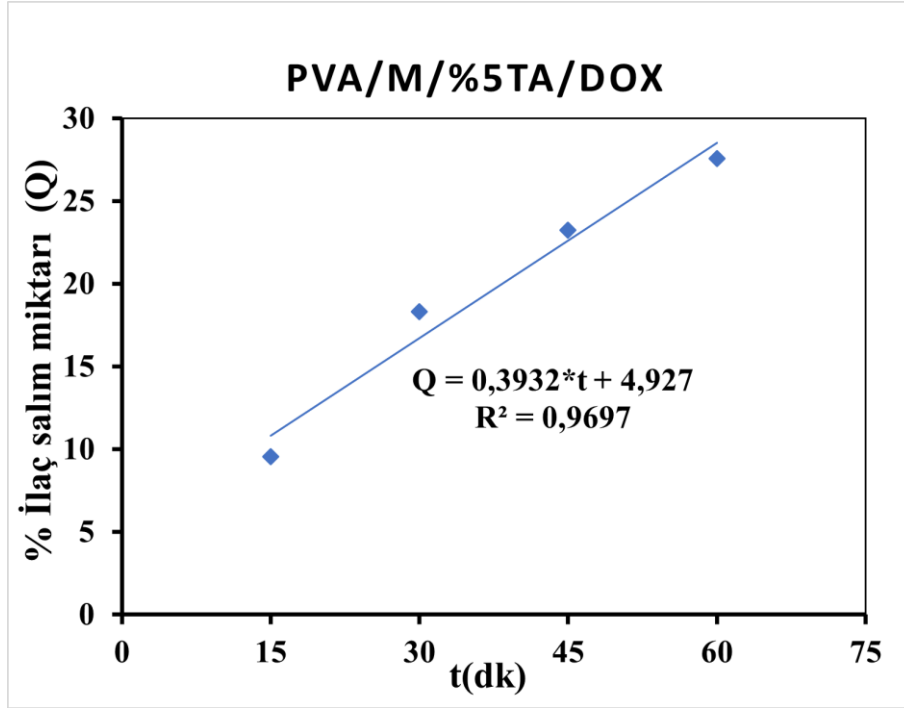
**Şekil A.1.** US'la uyarılmayan PVA/M/DOX hidrojelin sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.



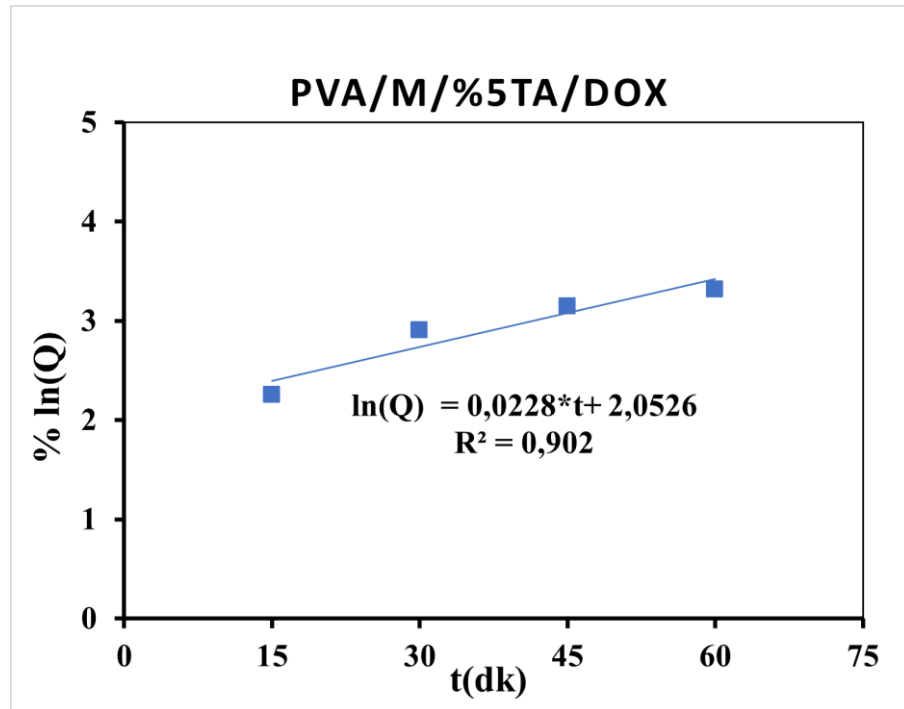
Şekil A.2. US'la uyarılmayan PVA/M/DOX hidrojinin birinci derece kinetik modelleme grafiği.



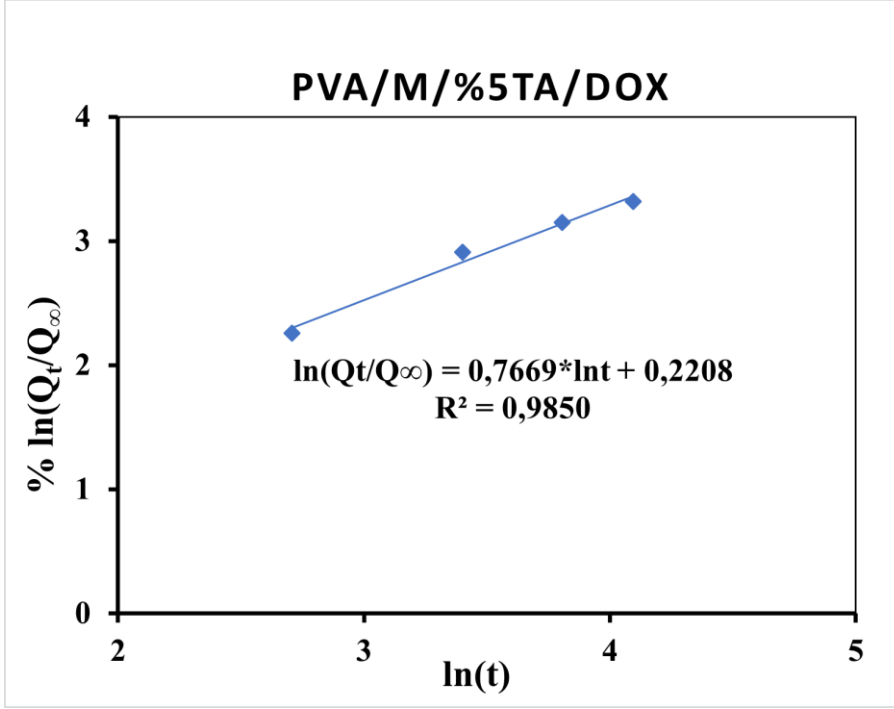
Şekil A.3. US'la uyarılmayan PVA/M/DOX hidrojinin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



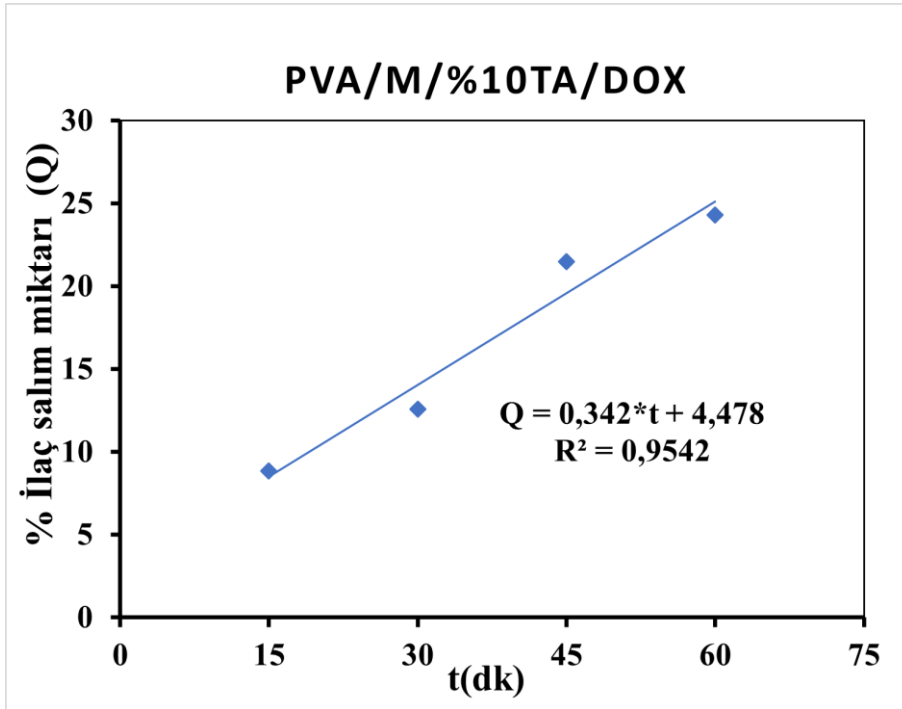
Şekil A.4. US'la uyarılmayan PVA/M/%5TA/DOX hidrojelinin sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.



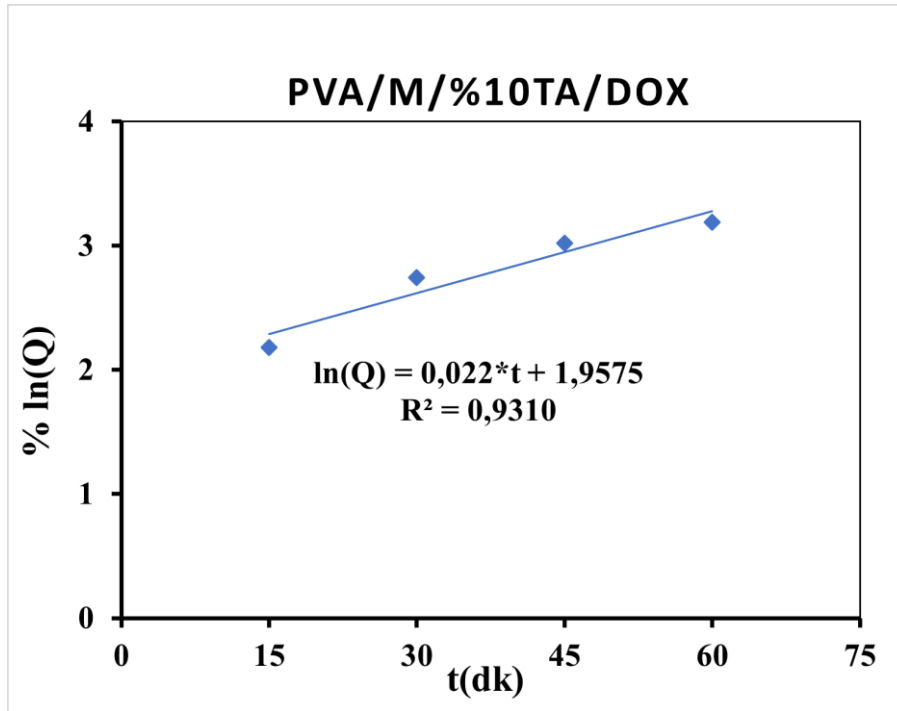
Şekil A.5. US'la uyarılmayan PVA/M/%5TA/DOX hidrojelinin birinci derece kinetik modelleme grafiği.



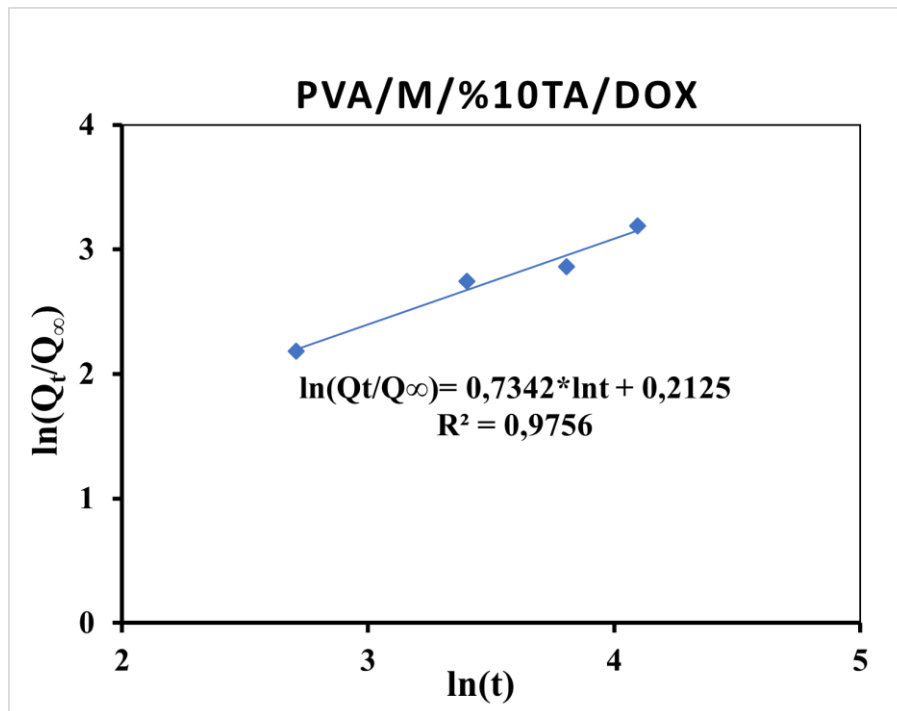
Şekil A.6. US'la uyarılmayan PVA/M/%5TA/DOX hidrojin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



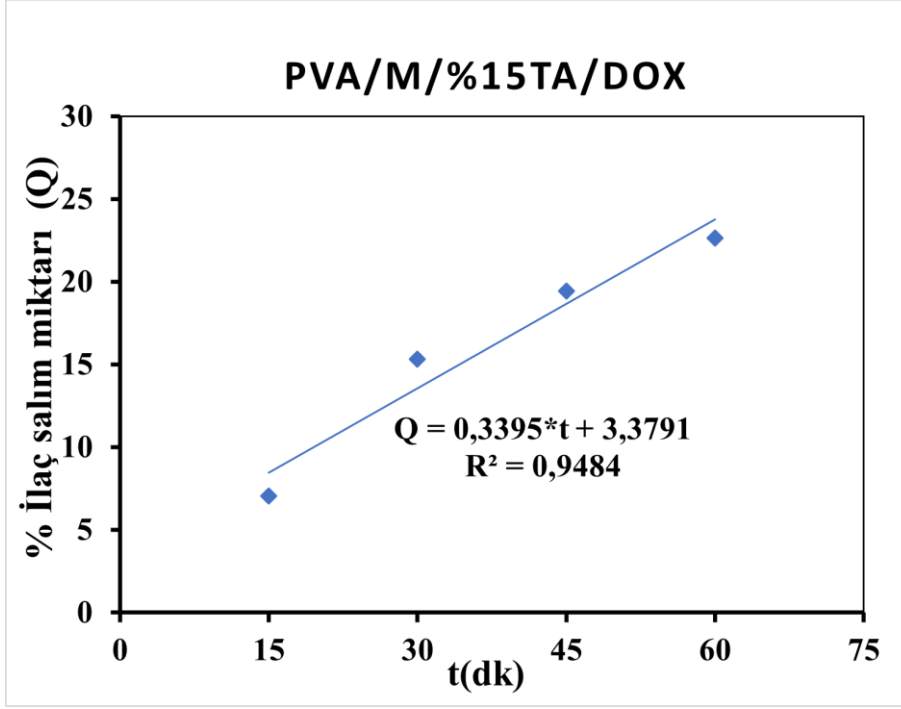
Şekil A.7. US'la uyarılmayan PVA/M/%10TA/DOX hidrojin sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.



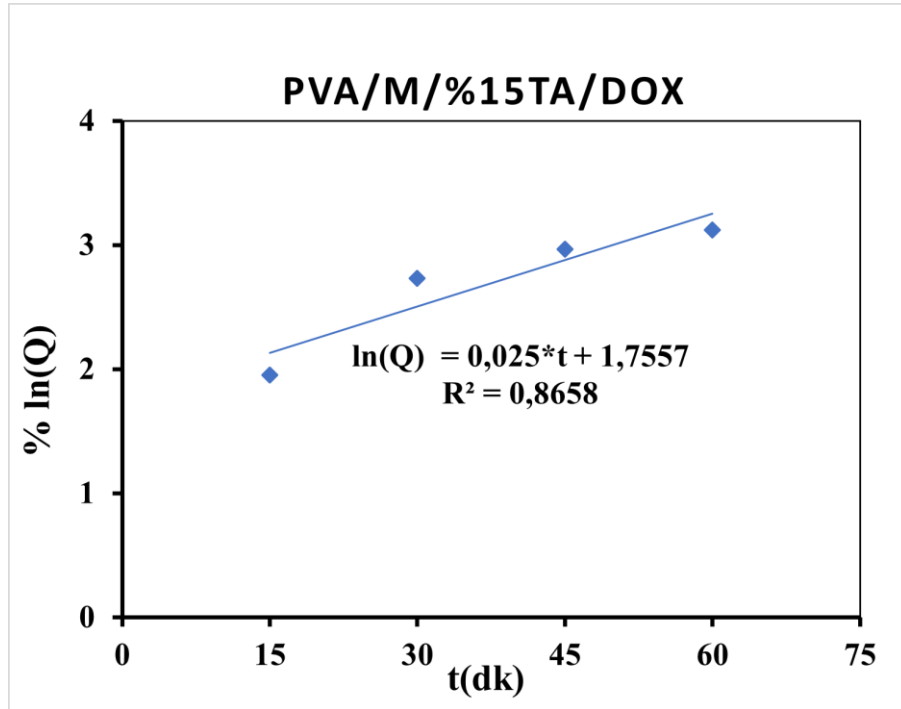
Şekil A.8. US'la uyarılmayan PVA/M/%10TA/DOX hidrojin birinci derece kinetik modelleme grafiği.



Şekil A.9. US'la uyarılmayan PVA/M/%10TA/DOX hidrojin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.

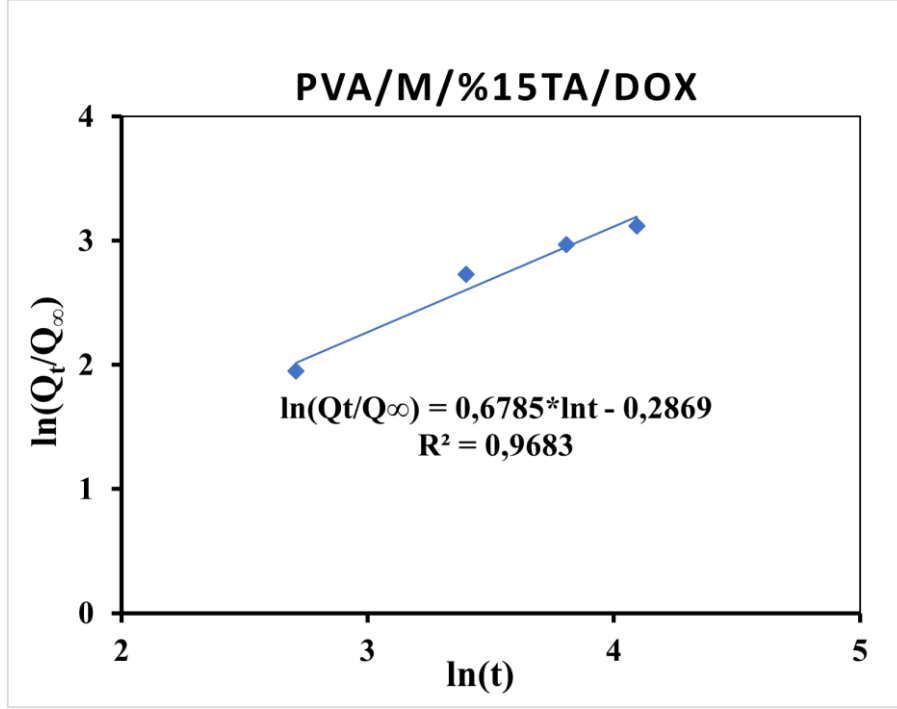


Şekil A.10. US'la uyarılmayan PVA/M/%15TA/DOX hidrojelinin sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.

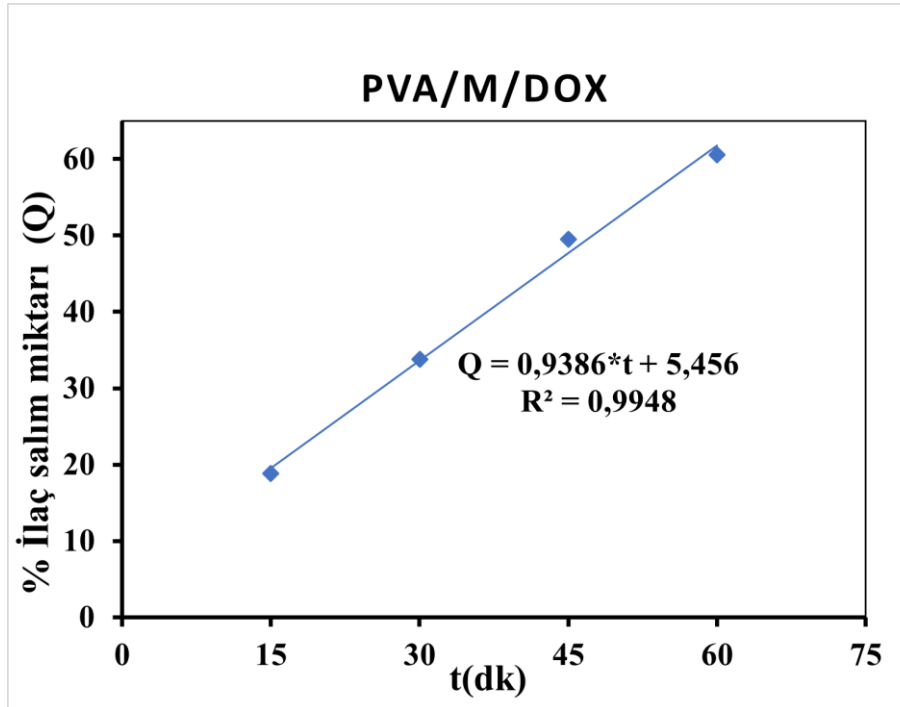


Şekil A.11. US'la uyarılmayan PVA/M/%15TA/DOX hidrojelinin birinci derece kinetik modelleme grafiği.

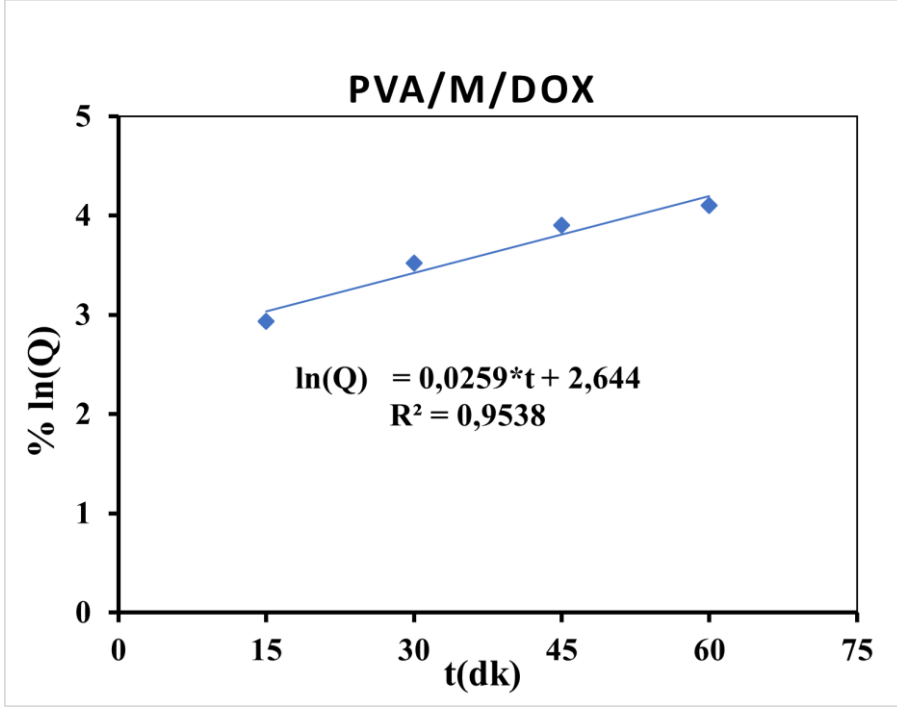




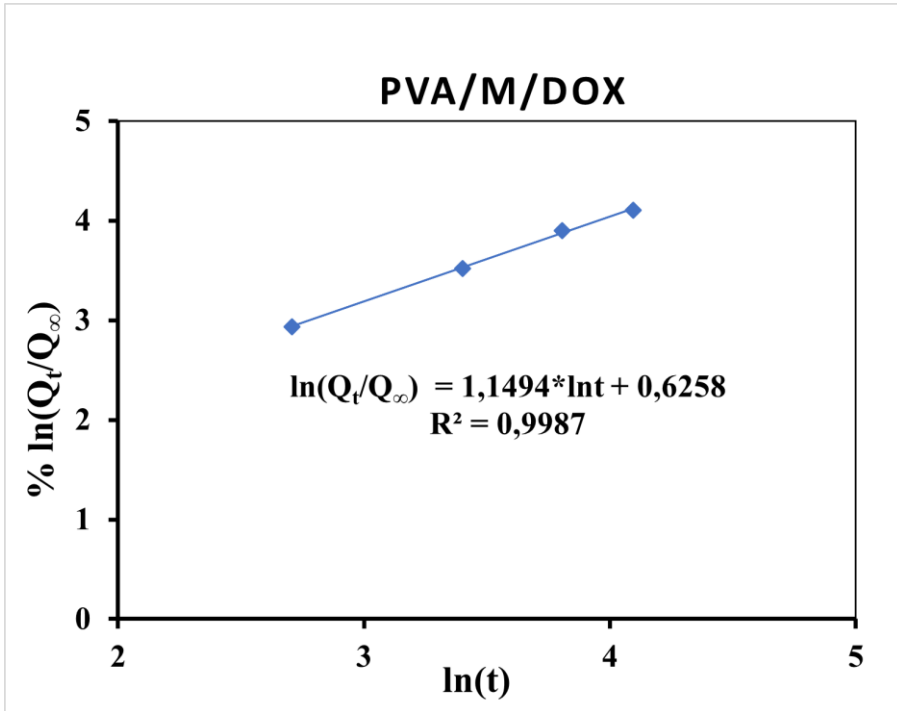
Şekil A.12. US'la uyarılmayan PVA/M/%15TA/DOX hidrojin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



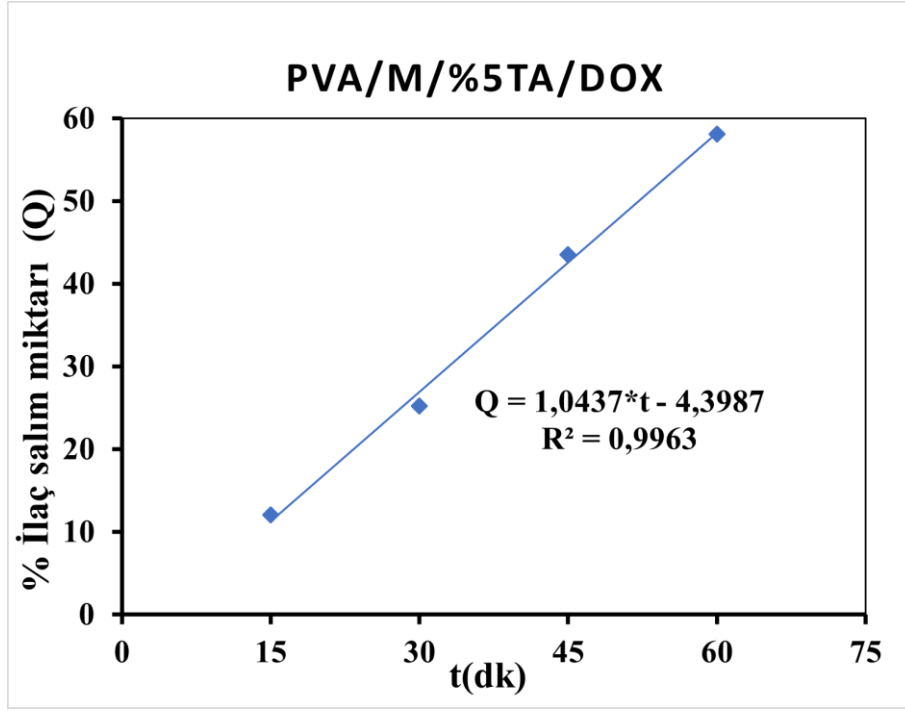
Şekil A.13. US'la uyarılan PVA/M/DOX hidrojin sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.



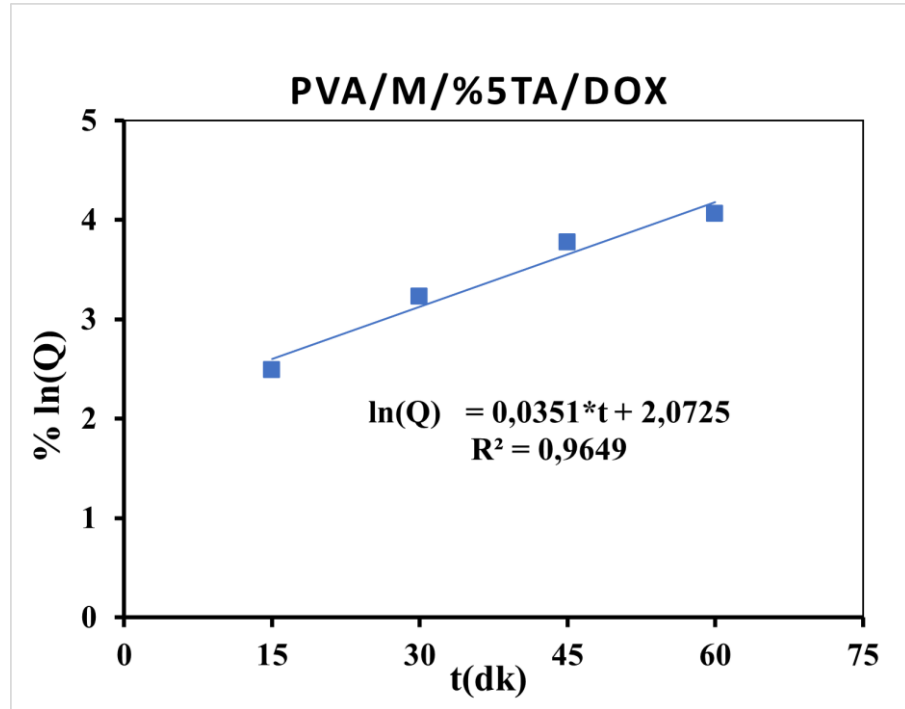
Şekil A.14. US'la uyarılan PVA/M/DOX hidrojin birinci derece kinetik modelleme grafiği.



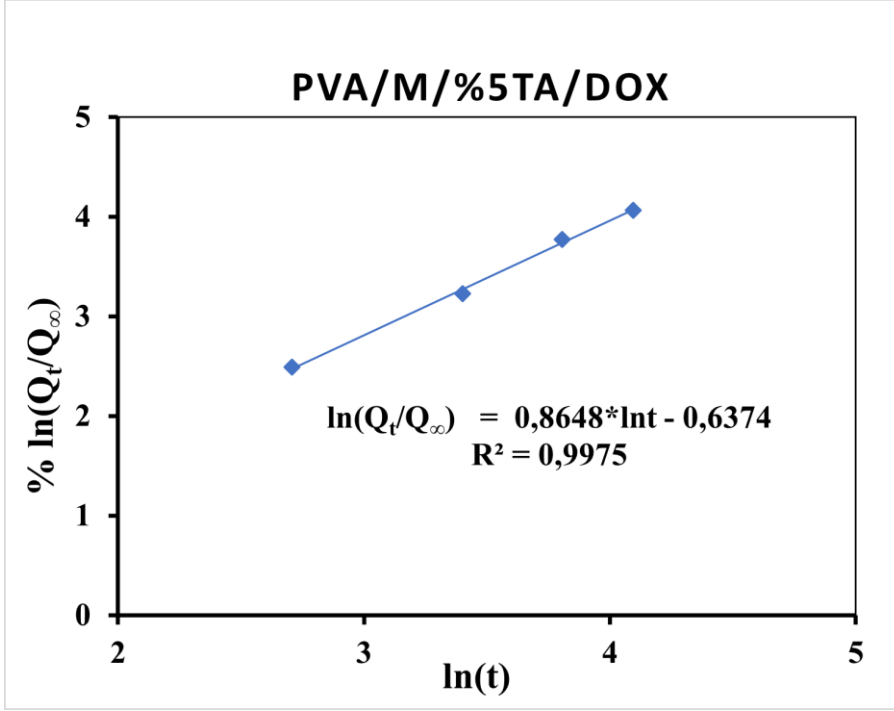
Şekil A.15. US'la uyarılan PVA/M/DOX hidrojin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



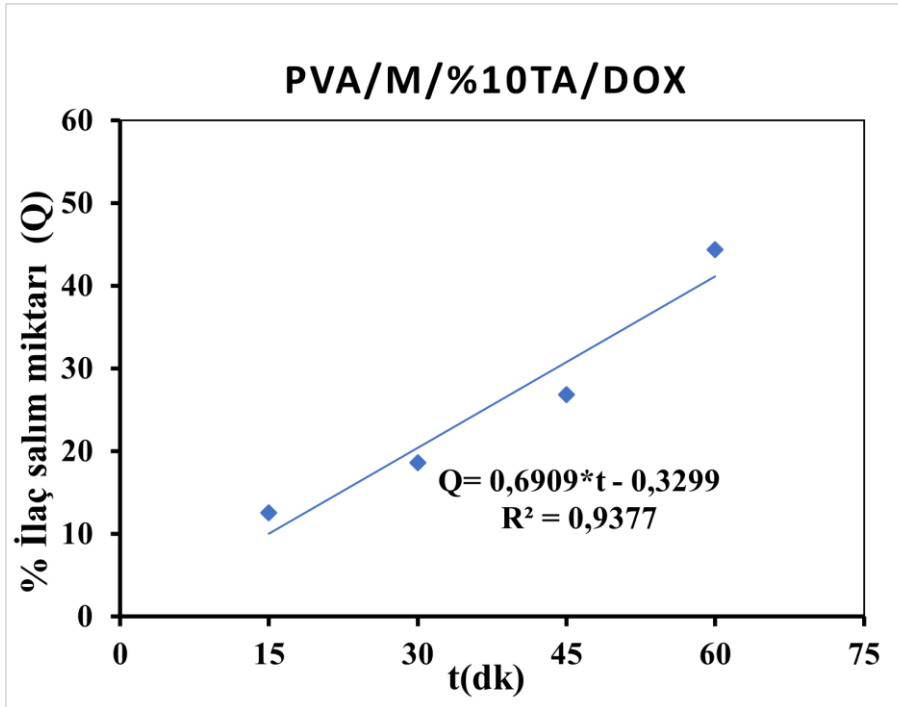
Şekil A.16. US'la uyarılan PVA/M/%5TA/DOX hidrojelın sıfırncı derece kinetik modelleme grafiği.



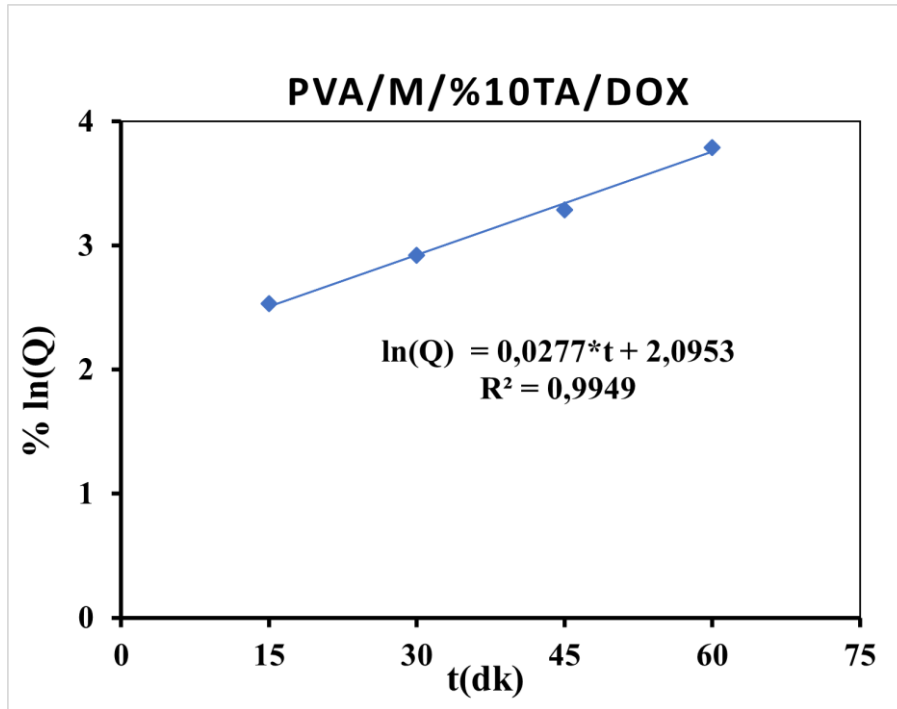
Şekil A.17. US'la uyarılan PVA/M/%5TA/DOX hidrojelın birinci derece kinetik modelleme grafiği.



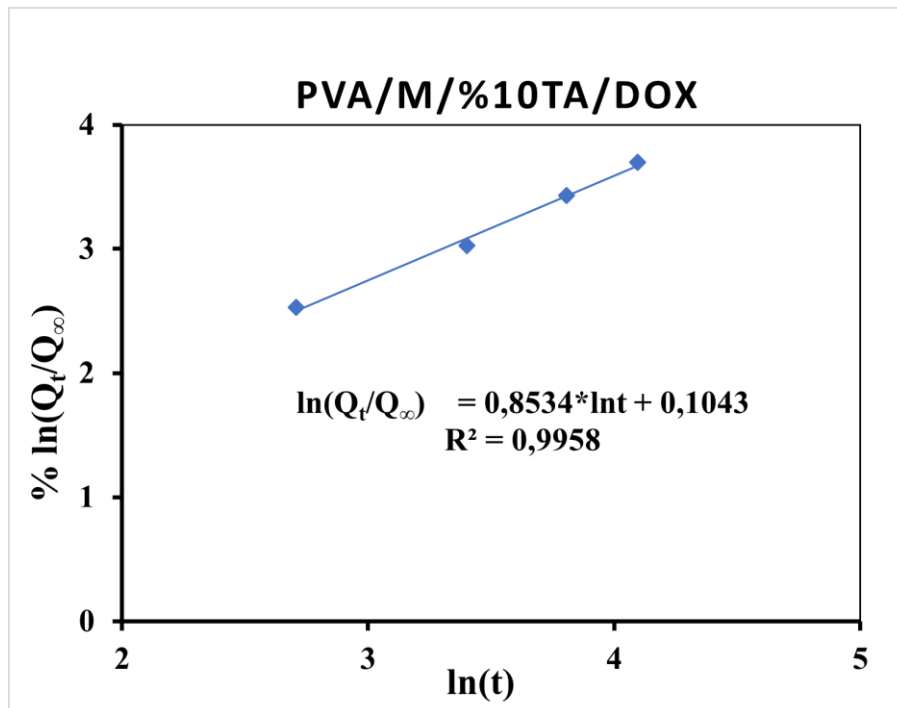
Şekil A.18. US'la uyarılan PVA/M/%5TA/DOX hidrojelinde Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



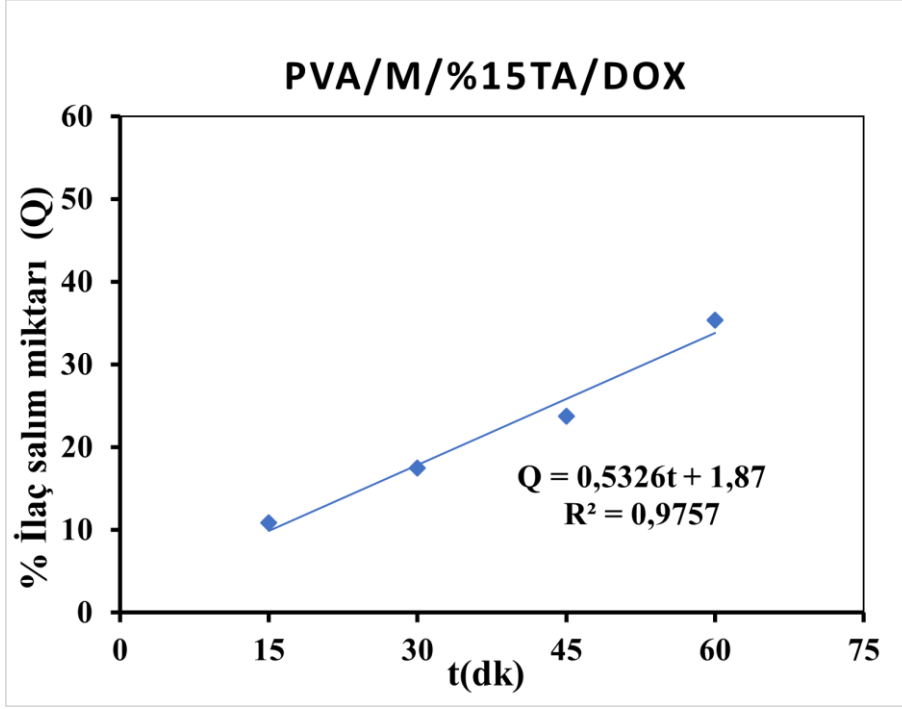
Şekil A.19. US'la uyarılan PVA/M/%10TA/DOX hidrojelinde sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.



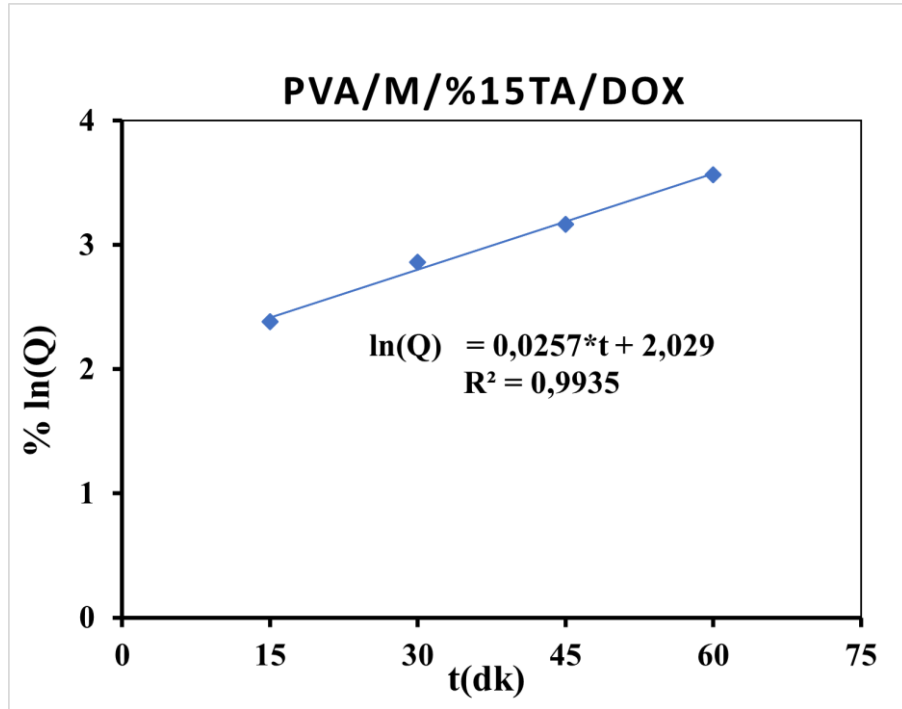
Şekil A.20. US'la uyarılan PVA/M/%10TA/DOX hidrojelın birinci derece kinetik modelleme grafiği.



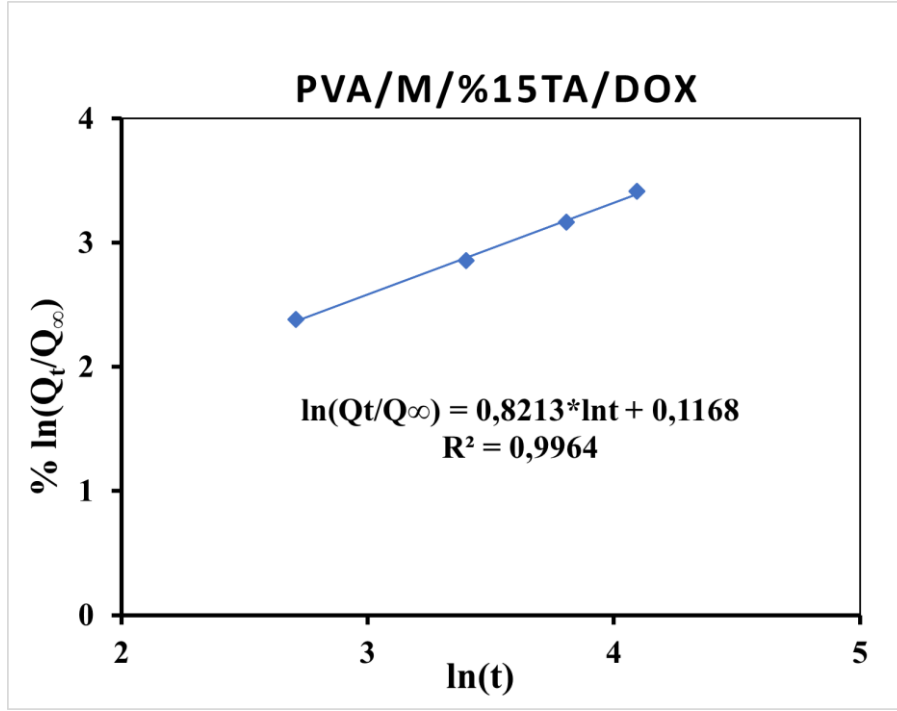
Şekil A.21. US'la uyarılan PVA/M/%10TA/DOX hidrojelın Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



Şekil A.22. US'la uyarılan PVA/M/%15TA/DOX hidrojinin sıfırıncı derece kinetik modelleme grafiği.



Şekil A.23. US'la uyarılan PVA/M/%15TA/DOX hidrojinin birinci derece kinetik modelleme grafiği.



Şekil A.24. US'la uyarılan PVA/M/%15TA/DOX hidrojinin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.





## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Şule BALCI

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** :2019, Kocaeli Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği
- **Yükseklisans** : Devam ediyor, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği

### TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Şule BALCI, Serbüent TÜRÖ, Mahmut ÖZACAR, Cuma BİNDAL (Temmuz/July 2022, 1-2, Temmuz). Ultrasonun İö İö Geçmiş Polimer Ağ Yapılı (IPN) Hidrojel Üzerindeki İlaö Salım Etkisinin İncelenmesi, 6th Engineers of Future International Student Symposium (EFIS), Zonguldak, Türkiye.