



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KRİYOJEL YAMALARDAN
ASETİLSALİSİLİK ASİT SALIMI**

Fatıma Betül ŞUBUL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

**Ocak-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Fatıma Betül ŞUBUL tarafından hazırlanan “Kriyojel Yamalardan Asetilsalisilik Asit Salımı” adlı tez çalışması 30/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan Prof. Dr. Ahmet Özgür SAF

Danışman Doç. Dr. Kemal ÇETİN

Üye Dr. Öğr. Üyesi Koray ŞARKAYA

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Fatıma Betül ŞUBUL
18/01/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KRİYOJEL YAMALARDAN ASETİLSALİSİLİK ASİT SALIMI

Fatıma Betül ŞUBUL

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Kemal ÇETİN

2024,41 Sayfa

Jüri

**Doç. Dr. Kemal ÇETİN
Prof. Dr. Ahmet Özgür SAF
Dr. Öğr. Üyesi Koray ŞARKAYA**

Kontrollü salım sistemleri, ilacın hedef bölgeye ulaştırılması sırasında ilaç dozunun azaltılması, dozaj aralığının genişletilmesi ve yan etkilerin en aza indirilmesi gibi özelliklere sahiptir. Kontrollü salım sistemlerinde ilacın bölgesel implantasyon yöntemiyle hedef bölgeye taşınması dozun ve yan etkilerin azaltılması açısından önemli bir faktördür. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan biyomalzemelerin biri de kriyojellerdir. Çözücünün donma sıcaklığında hazırlanan jel matrislere kriyojel denilmektedir. Gözenek oluşturucu olarak toksik organik maddeler içeren birçok polimerden farklı olarak kriyojellerde gözenek oluşturucu malzeme buz kristalleridir. Ayrıca, esneklik ve yüksek mekanik stabilite gibi avantajlarından dolayı kontrollü salım için ideal taşıyıcılardır.

Bu çalışmada, HEMA ve DMAEMA temelli kriyojellerden yamalar hazırlanmış olup bu yamalardan ASA salımı incelenmiştir. Kriyojellerin kimyasal yapıları FT-IR ile incelenmiş olup şişme özellikleri ve makro gözeneklilikleri de belirlenmiştir. Kriyojellerin genel yapısını ve gözenekliliğini incelemek için hem optik mikroskopu hem de alan emisyon taramalı elektron mikroskopu (FE-SEM) kullanılmıştır. İlaç yükleme çalışmalarında, hem DMAEMA oranının hem de ilk ASA derişimlerinin yükleme içeriğine ve kapsülleme verimliğine etkileri analiz edilmiş ve DMAEMA ve ASA derişimin artması yükleme içeriğini ve kapsülleme verimliğini arttırdığı saptanmıştır. Ortam pH'sının ASA salım hızı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla in vitro salım deneyleri yapılmıştır. Salım deneylerine göre, kümülatif salım yüzdelerinin pH 6.0, pH 7.4 ve pH 9.0'da 3 saat sonra sırasıyla %50.3, %56.7 ve %69.4'e ulaştığı bulunmuştur. Bununla birlikte, 24 saatin sonunda ise bu değerler sırasıyla %64.4, %71.3 ve 79.3 olarak sabit bir salım hızına ulaşmıştır. Sonuçlar pH'nın kriyojel yamalardan ASA salımını güçlü bir şekilde etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Asetilsalisilik asit, DMAEMA, İlaç Salım, Kriyojel, Yamalar

ABSTRACT

MS THESIS

RELEASE OF ACETYLSALICYLIC ACID FROM CRYOGEL PATCHES

Fatıma Betül ŞUBUL

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF BIOMEDICAL ENGINEERING**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Kemal ÇETİN

2024,41 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Kemal ÇETİN

Prof. Dr. Ahmet Özgür SAF

Assist. Prof. Dr. Koray ŞARKAYA

Controlled release systems possess features such as reducing the drug dose, expanding the dosage interval, and minimizing side effects during the delivery of the drug to the target area. In controlled release systems, the regional implantation method for transporting the drug to the target area is crucial for reducing the dose and side effects. Molecule-sensitive polymers can be synthesized using molecular imprinting technology. The production of environmentally responsive smart polymers using this technique has increased interest in the field of controlled drug release. Cryogels are one of the biomaterials used in controlled release systems. Cryogels are gel matrices prepared at the freezing temperature of the solvent. Unlike many polymers containing toxic organic substances as pore formers, cryogels use ice crystals as the pore-forming material. Additionally, due to advantages such as biocompatibility, flexibility, and high mechanical stability, cryogels are ideal carriers for controlled release.

In this study, patches were prepared from HEMA and DMAEMA based cryogels and ASA release from these patches was examined. The chemical structures of cryogels were examined by FT-IR, and their swelling properties and macroporosity were also determined. Both optical microscopy and field emission scanning electron microscopy (FE-SEM) were used to examine the overall structure and porosity of cryogels. In drug loading studies, the effects of both DMAEMA ratio and initial ASA concentrations on the loading content and encapsulation efficiency were analyzed and it was determined that increasing the DMAEMA and ASA concentrations increased the loading content and encapsulation efficiency. In vitro release experiments were performed to examine the effects of ambient pH on the ASA release rate. According to the release experiments, the cumulative release percentages were found to reach 50.3%, 56.7% and 69.4% after 3 hours at pH 6.0, pH 7.4 and pH 9.0, respectively. However, at the end of 24 hours, these values reached a constant release rate of 64.4%, 71.3% and 79.3%, respectively. The results show that pH strongly affects ASA release from cryogel patches.

Keywords: Acetylsalicylic acid, Cryogel, DMAEMA, Drug Release, Patches

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın yürütülmesi ve sonuçlandırılması için desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, disiplinli çalışması ve yol göstericiliğiyle, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Kemal ÇETİN'e,

Değerli bilim insanı, her daim yanımda 30 yıllık dostum Doç. Dr. Fatma Nur ARSLAN' a

Tez çalışmam süresince deneysel çalışmalarında teknik desteği için NEÜ BİTAM bünyesinde değerli hocalarıma ve büyük katkı ve emeklerinden dolayı çalışma arkadaşlarım Dr. Ümmü ÖZGÜN ve Emine ÖZKAN'a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgi ve destekleriyle hep yanımda olan yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gökâl Özman GÜLER hocama ve laboratuvar çalışma arkadaşlarım İrem Sena DEMİREL, Mücahit KARASAKAL ve Mehmet Emin YILGEÇ'e,

Hayatım boyunca her koşulda bana destek veren ve sabır gösteren, bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan, canımdan çok sevdiğim canım anneme ve kardeşlerime,

Tanıştığımız günden bugüne kadar her zorlukta yanımda olan, bana güç veren, destekçim, yol arkadaşım, eşim Murad'a ve en büyük yardımcılarımlarım yavrularım Ali ve Ayşe'ye,

Tüm kalbimle çok teşekkür ederim...

Ve Özlemim Babama Rahmetle...

Fatıma Betül ŞUBUL

KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kriyojeller	2
1.1.1. Kriyojellerin üretimi	4
1.1.2. Kriyojellerin yapısını etkileyen parametreler	5
1.2. Biyomedikal Alanda Kriyojeller.....	5
1.2.1. Kriyojellerin 3 boyutlu biyo-baskıları	6
1.2.2. Enjekte edilebilir kriyojeller	6
1.3. Kontrollü ilaç salım sistemleri	7
1.3.1. Salım mekanizmasına göre sistemler.....	8
1.3.1.1. Difüzyon kontrollü salım sistemi.....	8
1.3.1.2. Kimyasal kontrol sistemi	9
1.3.1.3. Şişme kontrol sistemi.....	10
1.3.1.4. Ayarlanmış sistemler	10
1.3.2. Salım sistemlerinde matematiksel modelleme.....	10
1.4. Asetilsalisilik Asit.....	12
1.5. Yamalar.....	13
1.5.1. Derinin yapısı ve ilaç rotaları.....	16
1.5.2. Penetrasyon yolları	17
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
3.1. Kimyasal Malzemeler	20
3.2. Kriyojellerin Hazırlanması	20
3.3. Kriyojellerin Karakterizasyonu.....	21
3.3.1. FTIR analizi	21
3.3.2. Şişme ve jelleşme verimleri	21
3.3.3. Yüzey ve gözenek morfolojisi	21
3.4. İlaç Yükleme ve Salım Çalışmaları	22

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	25
4.1. Kriyojellerin Karakterizasyonları	25
4.1.1. Kriyojellerin FTIR ile yapı analizi.....	25
4.1.2. Kriyojellerin yüzey morfolojisinin belirlenmesi.....	27
4.1.3. Kriyojellerin şişme özelliklerinin, jelleşme ve yükleme verimlerinin tespiti	29
4.2. Salım Çalışmaları.....	31
4.2.1. pH salıma etkisi	31
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
6. KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	42
UZMANLIK ALANI	42
YABANCI DİLLER	42
BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER	42
YAYINLAR.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C

Derece Santigrat

Kısaltmalar

APS	Amonyum Persülfat
ASA	Asetilsalisilik Asit
DMAEMA	Dimetilaminoetil Metakrilat
FE-SEM	Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HEMA	2-HidroksietilMetakrilat
PHEMA	Poli (hidroksietilmetakrilat)
PDMAEMA	Poli (dimetilaminoetilmetakrilat)
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
TEGDMA	Trietilen Glikol Dimetakrilat
TEMED	N,N,N',N'-Tetrametiletildiamin
CP-1	HEMA: DMAEMA (100:0)
CP-2	HEMA: DMAEMA (25:75)
CP-3	HEMA: DMAEMA (50:50)
CP-4	HEMA: DMAEMA (75:25)
CP-5	HEMA: DMAEMA (0:100)

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1. İlaç salım mekanizmalarında uygulanan kinetik modeller ve matematiksel eşitlikler ((Yun ve ark, 2015).....	11
Çizelge 3.1. Hazırlanan kriyojellerin kodları ve miktarları.....	20
Çizelge 4.1. Kriyojel yapıların jelleşme verimleri, şişme oranları ve makro gözeneklilik değerleri	29
Çizelge 4.2. Kriyojel yamaların yükleme kapasitesi (%) ve enkapsülasyon verimlilikleri (E_E) değerleri	30
Çizelge 4.3. Salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uyarlanmasından elde edilen n, k ve R ² değerleri.....	33



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kriyojelasyon prosesi (Ingavle ve ark., 2015)	4
Şekil 1.2. Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Geraili ve ark., 2021)	8
Şekil 1.3. Kimyasal kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Geraili ve ark., 2021)	9
Şekil 1.4. Şişme kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Geraili ve ark., 2021).....	10
Şekil 1.5. Asetilsalisilik asidin moleküler yapısı.....	12
Şekil 1.6. Derinin katmanlı yapısı (Liu ve Kauh, 2012).....	16
Şekil 3.1. 24 saat boyunca rotatörde inkübe edilen kriyojel yamalar.....	23
Şekil 3.2. ASA ilaç etken maddesine ait UV-Vis spektrumu	23
Şekil 3.3. Farklı derişimlerde ASA ilaç etken maddesine ait UV-Vis spektrofotometre analiz sonuçları ve kalibrasyon grafiği	24
Şekil 4.1. Kriyojellerin FTIR spektrumları	26
Şekil 4.2. Kriyojel yapıların optik görüntüleri	27
Şekil 4.3. Kriyojellerin FE-SEM görüntüleri (Ölçekler 500x, 1500x ve 5000x için sırasıyla 40, 10 ve 4 µm'dir.).....	28

1. GİRİŞ

Kontrollü salım sistemleri ilk kez 1950 yılında çeşitli pestisitlerin kontrollü salımında kullanılmaya başlanmıştır. Yeni kullanılmaya başlanan bu sistem başarılı olunca 1960'lı yıllardan itibaren tıbbi alanlarda uygulanmaya başlanmıştır. 1970'lerde molekül ağırlığı 600 Dalton dan büyük olan ilaçların polimerik yapılardan salımına ilişkin çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Singh ve Kim, 2000).

Bir hastalığı tedavi ederken ilacın hastaya uygun dozda ve sürede verilmesi çok önemlidir. Son yıllarda ilaçların yan etkilerini azaltmak ve tedavi edici etki sürelerini uzatmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu nedenle kontrollü ilaç salım sistemleri bu çalışmalarda önemli bir rol oynayacak gibi görünmektedir (Singh ve Kim, 2000).

Bu sistemlerde etken maddenin polimerik yapıdan salımı belli süre içerisinde gerçekleşmekte ve ilacın istenen dozda hedef dokuya doğrudan uygulanması sağlanmaktadır (Çetin ve Denizli, 2015). Son yıllarda farmasötik ve biyomedikal gibi alanlarda çalışan bilim insanlarının dikkatini çeken kontrollü ilaç salım sistemlerinin asıl amacı ilacın vücuda uygun terapötik dozajını serbest bırakarak ilaç tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini artırmaktır. Ayrıca hastaya minimum dozda verilen ilaçla farmakolojik etkiyi uzatarak ilacın yan etkilerini azaltmakta bu yöntemin amaçlarındandır (Yapar, 2012).

Doğal ya da sentetik olarak bulunan polimerik yapıların her geçen gün çeşitleri artmaktadır ve bu biyomalzemeler kontrollü salım sistemleri olarak kullanılmaktadır. Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte poliglikolik asit, polilaktik asit, polibütülen süksinat, polikaprolakton, polivinil alkol gibi sentetik biyopolimerler üretilmektedir (Rhim ve ark., 2013). Hidrojellerin bir türevi olan kriyojeller de bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kriyojeller, kısmen donmuş monomer veya polimer çözeltilerinden hazırlanan üç boyutlu çapraz bağlı jel matrislerdir. Kriyojeller makro gözenekli yapılarından dolayı birçok çalışmada kromatografik malzeme olarak kullanılmıştır (Baydemir ve ark., 2009). Kriyojeller, yüksek derecede hidrofilitirler ve çözünme olmadan yüksek şişme, biyoyumluluk, esneklik ve yüksek mekanik kararlılık gibi pek çok avantajıyla kontrollü ilaç salım sistemleri için iyi bir alternatiftir (Kanno ve Uyama, 2018)

Kriyojellerin şişme kinetiği aynı zamanda ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımları için de son derece uygundur (Scardi, 1987). Son zamanlarda kriyojeller silindir, granül, partikül, disk gibi istenilen şekillerde üretilebilmektedir (Dubey ve ark., 2012).

1.1. Kriyojeller

Kriyojeller, monomerlerin/polimerlerin donma altında bir çözücü içerisinde kriyojelleştirilmesiyle oluşturulan makro gözenekli polimer yapılarıdır (Baydemir ve ark., 2009). İlaç taşınması, yaraların iyileştirilmesi, enjekte edilebilir tedavi, 3 boyutlu biyobaskı gibi biyomedikal uygulamalarda kullanmak için daha fazla araştırılmaktadır. Çünkü üretim kolaylığı, biyouyumluluğu, birbirine bağlı makro gözeneklilikleri gibi özellikleri bunları kolaylaştırmaktadır (Plieva ve ark., 2005). Değerlendirilen çalışmalar arasında kriyojellerin çeşitli kanser türleriyle mücadelede kullanımı, cerrahi kesi olmadan implantasyon ve oldukça etkili yara pansumanları yer almaktadır (Van Vlierberghe ve ark., 2011). Hidrojellerin bir alt sınıfı olarak bilinen kriyojeller, çözücünün donma sıcaklıklarının altında, genellikle -5 ila -20°C arasında sentezlenir. Bu işlem, kriyojel oluşturmak için bir çözeltinin dondurulmasını ve çözülmesini içermektedir (Plieva ve ark., 2008).

Polimerik kriyojeller, uygun başlangıç çözeltilerinin veya kolloidal dispersiyonların kriyojenik işlemlerle (çözünme, dondurarak saklama, donma) oluşturduğu jel sistemleridir (Koç ve ark., 2008). Kriyojeller mikroskobik düzeyde incelendiğinde, donmuş moleküllerin veya kolloidal çözeltilerin, hem donmuş çözeltide bulunan kristal yapılar hem de "donmamış sıvı mikrofaz" adı verilen bazı donmamış çözünen maddeler içeren heterofazlı sistemlerden oluştuğu ortaya çıkar (Plieva ve ark., 2005). Dondurulmuş çözücü kristalleri gözenek oluşturucu olarak görev yaparken jelleşme ise yalnızca sistemin donmamış ikincil bölgelerinde meydana gelir (Lozinsky, 2002). Kriyojellerin ozmotik, kimyasal ve mekanik kararlılıklarının yanı sıra üstün yapısal özellikleri, kriyojellerin difüzyon problemi olmadan çeşitli bölgelerde kullanılmasına olanak sağlar (Lozinsky ve ark., 2007). Jelleşen polimer malzemenin makro gözenekli morfolojisi (10-100 µm) ve önceden hazırlana bilirliği proteinler gibi büyük türlerin ayrılması ve saflaştırılması için uygun bir gözenekli ortam oluşturur (Efe ve ark., 2015). Birbirine bağlı makro gözenekli yapısı sayesinde düşük geri basınçla sabit fazlar oluşturulmasına olanak tanıyarak, yüksek akış hızlarında bile difüzyon sorunu olmadan etkin ayırma sağlar (Yetişkin, 2015).

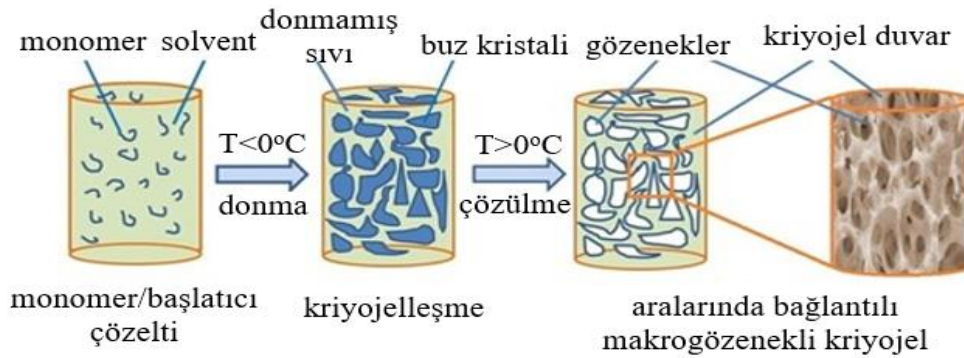
Duvar kalınlığı, yoğunluğu ve gözenek boyutu kriyojellerin özellikleri açısından oldukça önemlidir. Daha kalın duvarlar ve daha yüksek duvar yoğunluğu genellikle mekanik özellikleri iyileştirir ve kriyojel çapraz bağlanma tipinden ve kullanılan monomerlerin veya öncüllerin derişiminden etkilenir. Ayrıca kriyojellerin sentezlenmesinde kullanılan işleme koşullarının iç yapı üzerinde büyük etkisi vardır. Hızlandırılmış dondurma veya kriyojelasyon sıcaklığındaki bir azalma, kriyojel boyunca daha küçük gözenek boyutuna neden olur. Bunun nedeni, çözücünün daha hızlı donarak yalnızca küçük bir kristalin büyümesine izin vermesidir (Jones ve ark., 2021). Kriyojel özelliklerini gözenek boyutu, dolgu veya katkı malzemelerinin eklenmesi, çapraz bağlanma, duvar kalınlığı gibi faktörler de etkilemektedir. Örneğin donma hızını azaltarak daha küçük gözenekler elde edilebilir ve bu da üretim yönteminden dolayı kriyojelin duvar kalınlığı yoğunluğu gibi özelliklerini etkiler. (Ünlüer ve ark., 2023).

Kriyojelin biyoyumluluk, mekanik özellikler ve bozunabilirlik gibi özellikleri çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu faktörler arasında kimyasal bileşim en önemlilerinden biridir çünkü kriyojelin biyolojik olarak uyumlu veya parçalanabilir olup olmadığını belirleyen özelliklerdendir ve ayrıca mekanik ve termal özelliklerini de etkiler. Çapraz bağlanma ve gözeneklilik derecesi genel olarak mekanik özellikleri etkilemesine rağmen çapraz bağlanma aynı zamanda bozunabilirliği ve biyoyumluluğu da etkileyebilir. Kriyojeller de çapraz bağlanma derecesi sıklıkla mekanik özellikleri etkileyebilir. Çapraz bağlanma derecesi çapraz bağlı kriyojellerde donma çözünme döngü sayılarının değiştirilmesi ile kontrol edilebilir (Ünlüer ve ark., 2023).

Gözenek boyutu, duvar kalınlığı ve yoğunluğunun kriyojellerin özellikleri üzerinde büyük etkisi vardır. Genel olarak, daha kalın duvarlar ve daha yüksek duvar yoğunluğu, daha iyi mekanik özelliklerle ilişkilidir ve aynı zamanda kriyojel çapraz bağlanma tipinden ve kullanılan monomerlerin veya öncüllerin derişiminden de etkilenebilir (L. O. Jones ve ark., 2021). Poli(akrilamid) kriyojellerin üretimini araştırmışlar ve donma sıcaklığının 15 °C düşürülmesinin gözenek boyutunda ortalama 30 µm'lik bir azalmaya sebep olduğunu gözlemlemişlerdir. Öte yandan glutaraldehit ile çapraz bağlı kriyojeller de donma sıcaklığının gözenek boyutuna etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Kriyojellerin diğer makro gözenekli malzemeler arasındaki temel farkı, genellikle esnek olmaları ve agresif deformasyonlar altında bile çok güçlü olan malzemeler olmasıdır. Mekanik kararlılıkları nedeniyle bu malzemeler, gözenekli yapıya ciddi zarar vermeden tekrar tekrar orijinal hacimlerinin en az %50'sine kadar sıkıştırılabilir (Ertürk ve Mattiasson, 2014).

1.1.1. Kriyojellerin üretimi

Kriyojeller, kriyojelasyon teknolojisi kullanılarak üretilir. Bu işlemde, monomer veya polimer öncülleri ile bağlayıcı arasındaki polimerizasyon, reaksiyon başlatıcıların varlığında sıfırın altındaki sıcaklıkta gerçekleşir. Dondurulduktan sonra oluşan polimerik buz kristallerinin oda sıcaklığında erimesine izin verilir. Çözünme sırasında oluşan polimer jele kriyojel denir (Lozinsky, 2002). Kriyojelasyon tekniği bir donma-çözülme işlemi olarak özetlenebilir ve bu işlemin amacı birbirine bağlı makro gözenekli yapılar sahip kriyojellerin elde edilmesidir (Bereli ve ark., 2008). Kriyojeller, kriyojelasyon tekniğinden ötürü dondurulmamış reaksiyonlar sırasında elde edilen polimer jellerden morfolojik olarak tamamen farklıdır (Bereli ve ark., 2008). Kriyojeli oluşturmak için genellikle sulu bir çözücü kullanılır. Başlangıçta kriyojel öncülleri, monomer ve polimer veya bunların karışımları sulu bir çözelti içinde karıştırılır ve karışım soğutulur. Amonyum persülfat ve N,N,N',N'-Tetrametiletilediamin gibi reaksiyonları başlatıcı kimyasal maddeler eklenir ve kriyojel çözeltisi, sıfırın altındaki sıcaklıklarda inkübe edilir. Böylece kriyopolimerizasyon işlemi ve buz kristali oluşumu başlatılır. Bu süreçte, buz kristalleri yapıdaki makro gözeneklerin öncülleridir. Sıfırın altındaki sıcaklık değerlerinde kriyopolimerizasyon işlemi sonlandıktan sonra, donmuş polimer sistemi oda sıcaklığına getirilerek buz kristallerinin erimesi sağlanır. Polimerik kafes içinde porojen yapıyı oluşturan buz kristalleri eriyerek birbirine bağlı makro gözenekler oluşturulmuş olur. Tüm bu aşamalardan sonra, elde edilen kriyojel monomer vb. kalıntıların uzaklaştırılması amacıyla birkaç defa deiyonize su ile yıkanır (Şekil 1.1.) (Srivastava ve ark., 2007).



Şekil 1.1. Kriyojelasyon prosesi (Ingavle ve ark., 2015)

1.1.2. Kriyojellerin yapısını etkileyen parametreler

Gözenek boyutu, duvar kalınlığı ve yoğunluğu kriyojellerin özellikleri açısından oldukça önemlidir. Daha kalın duvarlar ve daha yüksek duvar yoğunluğu genellikle mekanik özellikleri iyileştirir ve kriyojel çapraz bağın tipinden ve kullanılan monomerlerin veya öncüllerin derişiminden etkilenir. Ayrıca kriyojel sentezlemek için kullanılan işleme koşullarının iç yapı üzerinde büyük etkisi vardır. Hızlandırılmış dondurma veya kriyojelasyon sıcaklığındaki bir azalma, kriyojel oluşurken daha küçük gözenek boyutuna neden olur. Bunun nedeni çözücünün daha hızlı donarak yalnızca küçük bir kristalin büyümesine izin vermesidir (L. O. Jones ve ark., 2021).

Kriyojellerin üretimi için kriyojelasyon sürecinde birçok kritik parametre vardır. Örneğin polimerizasyon sıcaklığı, soğuma hızı, polimer ve çözücü derişimi gibi faktörler optimize edilebilir. Kriyojel sırasında çözücü seçimi gibi parametreler donma sıcaklığını etkileyebilir ve bu da polimer duvar kalınlığı ile kriyojel gözenekliliği arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Ayrıca tuzların varlığı buz kristallerinin çekirdeklerini azaltabilir veya değiştirebilir, bu da kriyojelin çeşitli özelliklerini etkileyebilir. Bu ve benzeri parametrelerin kriyojellerin son fiziksel özellikleri üzerindeki etkisinin analizi aşağıda detaylı olarak tartışılmaktadır (Yetiskin ve Okay, 2017).

1.2. Biyomedikal Alanda Kriyojeller

Kriyojeller, mevcut sistem ve yöntemlere yeni çözümler ve iyileştirmeler sunarak çeşitli araştırma alanlarında büyük ilgi görmektedir. Birbirine bağlı mikrometre ölçeğindeki gözenekliliği, hidrojellere kıyasla üstün mekanik dayanımı ve kararlılığı, suyla (ve dolayısıyla sulu çözeltilerle) termodinamik uyumluluğu ve biyoyumlu malzemeler üretme yeteneği, bu malzemeleri hücre kültürü ve doku mühendisliği için ideal kılmaktadır (Hixon ve ark., 2017).

Kriyojeller mevcut tıbbi ve terapötik uygulamalardaki engellere çözüm sunmaktadır. Özellikle kök hücrelerin özgül izolasyonu ve karakterizasyonu, hastalık teşhisi için kandaki düşük seviyeli biyobelirteçlerin (örn. tümör hücreleri, patojen mikroorganizmalar vb.) tespiti ve biyolojik ajanların genel izolasyonu gibi hücre bazlı tedavilerin klinik çalışmalarında büyük fırsatlar sunmaktadır (Henderson ve ark., 2013).

1.2.1. Kriyojellerin 3 boyutlu biyo-baskıları

Biyomalzemelerin biyo-baskı ya da 3 boyutlu baskısı doku mühendisliğinde kriyojellerden potansiyel iskelet üretimi gibi hastaların bireysel gereksinimlerine göre uyarlanabilen nihai ürünün boyut, gözenek ve geometri gibi özelliklerin kontrol edilmesine olanak sağlar (Kim ve ark., 2009).

3 boyutlu biyobaskı, doğal biyomalzemelerin biyomimetik özelliğinden dolayı çeşitli araştırma alanlarında en çekici ve kullanışlı yöntemdir. Günümüzde diş hekimliği, tıbbi teknoloji, endüstriyel teknoloji ve oftalmoloji gibi birçok araştırma alanı 3 boyutlu biyobaskı metodunu sıkça kullanmaktadır (Ünlüer ve ark., 2023). Seçilmiş olan gözenek boyutlarına sahip 3 boyutlu baskılı kriyojellerin kullanımı çeşitli araştırma alanlarında oldukça ilgi çekmiştir. Bu malzeme iyi mekanik özelliklere sahiptir ve otoklavlanabilir, bu da in vivo deneylerde kullanımı oldukça kolaylaştırmaktadır (Serex ve ark., 2018).

1.2.2. Enjekte edilebilir kriyojeller

Son zamanlarda cerrahi implantasyonla ilişkili riskleri ve komplikasyonları en aza indirmek için enjekte edilebilir biyomalzemeler üzerinde giderek daha fazla çalışılmaktadır. Enjekte edilebilir 3 boyutlu iskeletlere sahip biyomalzemelerden biri olan kriyojellere, klinik ve doku mühendisliği çalışmalarında değişen ihtiyaçlara göre terapötik ajanlar veya hücrelerle yüklenebilmektedir. Oldukça makro gözenekli ve birbirine bağlı yapıları nedeniyle kriyojeller, hücre transdüksiyonu, hücre infiltrasyonu ve neovaskülarizasyon için uygun bir mikro ortam sağlar (Bencherif ve ark., 2012).

Kriyojellerin enjekte edilebilirliği, kriyojellerin elastik olmasıyla yakından alakalıdır. Kriyojellerin deri altına enjekte edilmesi yumuşak doku rekonstrüksiyonu için çok önemli bir özellik sağlar. Kriyojeller, şekil hafızası özellikleri, çapraz bağlanma dereceleri ve mekanizmaları, birbirine bağlı makro gözenekler ve yoğun polimer duvarlar gibi yapısal özelliklere sahiptir (Bhat ve Kumar, 2013). Şekil hafızalı ve süngerlerin makro gözenekli yapısal özelliklerine sahip enjekte edilebilir kriyojeller, vücut hücreleri tarafından kolayca tanınıp kabul edilmektedir ve ligand immobilizasyonunu hedeflemektedir. Bu özellikleri nedeniyle birçok biyomedikal uygulama için tercih edilen biyomalzeme haline gelebilmektedirler. Bu biyomalzemeler immün terapi, ilaç taşınması ve doku mühendisliği gibi birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır (Koshy ve ark., 2014).

1.3. Kontrollü ilaç salım sistemleri

Kontrollü salım sağlayan ilaçların temel amacı, hastalıkların etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlamak için ilaçları doğru dozda, doğru yerde ve doğru zamanda serbest bırakmaktır. Yeni bir ilaç geliştirildiğinde, genellikle tedavi edilen hastalığa özgü en basit dozaj formunu içerecek şekilde formüle edilir. Çünkü farklı ilaçlar, özgün fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir, bu da onların farklı formülasyonları gerektirebileceği anlamına gelir. Bu nedenle, ilaçların hedeflenen etkiyi maksimum düzeyde sağlaması için dikkatlice tasarlanmış kontrollü salım sistemleri, tedavi sürekliliğini artırabilir ve yan etkileri minimize ederek hasta konforunu optimize edebilir. (Yun, Lee ve Park, 2015).

İlaçların çeşitli dozaj formlarında oral yolla uygulanması uzun yıllardan beri bilinmektedir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Pek çok yan etkisi bulunan bu yöntem alternatif olarak tıp araştırmacıları yeni yöntemler geliştirmeye çalışmaktadır. Tedavi sırasında gerekli dozun doğrudan hedef bölgeye ulaştırılması gerekmektedir(Kumar, Bhowmik, Duraivel ve Umadevi, 2012).

İlaç dozajını azaltmak, dozaj aralıklarını uzatmak ve hastaların ilaçların yan etkilerinden uzak tutularak yaşam kalitesinin artırılması ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinin amaçları arasındadır. Bu amaçlara kontrollü salım sistemleri sayesinde ulaşılabilir. İlaç taşıyıcı sistemler, ilaçların hedeflerine tam olarak ulaşmasını ve orada daha uzun süre kalmasını sağlar. Kontrollü salım sistemlerinin amacı kullanılan etken maddelerin güvenliğini ve tedavinin etkinliğini arttırmaktır. Bütün bunlar tedavinin daha etkili olmasına yardımcı olmaktadır (Yavuz, Çetin, Akgönüllü, Battal ve Denizli, 2018).

Geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında kontrollü ilaç salım sistemlerinin ilaç uygulama sıklığının azalması nedeniyle ilaç tüketiminin azalması, düşük doz sayesinde ilaç toksisitesinin azalması, kandaki ilaç dalgalanmalarının azalması ve hastanın yaşam kalitesinin artması gibi avantajları vardır. Tedavi sırasında etken maddenin sadece istenilen bölgeye verilmesi de önemli bir avantajdır (Pairatwachapun ve ark., 2016).

Kontrollü salım sistemlerinin hem avantajları hem de dezavantajları vardır. Sistemin fiziksel olarak yerleştirilmesi veya çıkarılmasının gerekliliği, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin uygulanmasının zorluğu ve birçok faktörün ilacın kullanımdan önce salım hızını etkileyebilmesi bazı dezavantajlardandır. Ayrıca dozaj formunun kontrollü salım sağlayan bir formda olması ve dozaj formundaki tüm ilaçların kontrollü salımı sağlayabilen bir yapıda olması gerekmektedir. Katı dozaj formları, dozaj ayarlamasında

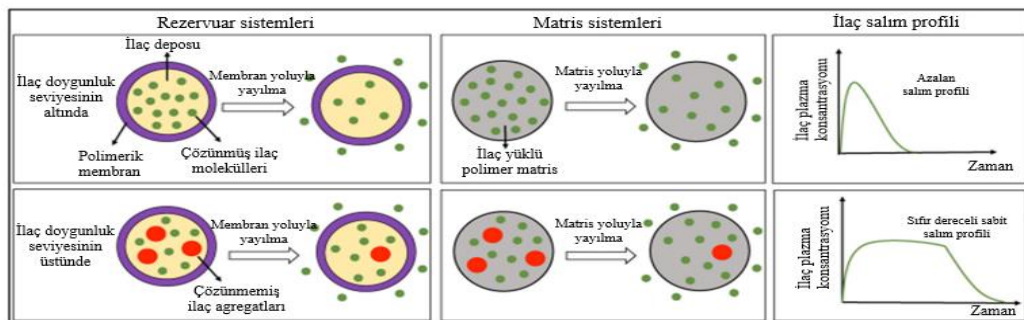
daha az esneklik, zayıf formülasyon stratejileri ve en önemlisi geleneksel tedaviye göre daha yüksek sistem maliyetleri sunar (Çetin ve Denizli, 2022).

1.3.1. Salım mekanizmasına göre sistemler

Polimerik sistemlerden ilaç salımı için genel olarak dört yöntem kullanılmaktadır. İlk olarak difüzyon kontrollü sistemlerden bahsedecek olursak rezervuar sistemler ve matris sistemler olarak iki sistemden bahsetmek söz konusudur. Diğer bir kontrollü salım sistemi olan kimyasal kontrollü sistemlerdir ve biyobozunur sistemler ve zincire takılı sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Üçüncü salım sistemi şişme kontrollü sistemler, dördüncü salım sistemi ise ayarlanmış sistemlerdir (Geraili ve ark., 2021).

1.3.1.1. Difüzyon kontrollü salım sistemi

İmplant tasarımında ilaç salımını kontrol etmek için kullanılan en yaygın mekanizma olan difüzyon kontrollü sistemler, suda çözünmeyen ilaçların bir polimer film ile kaplanmasını içerir. Bu yapı ince bir polimer filmle çevrelenmiş bir çekirdeğe benzemektedir. Membranda oluşan gözenekler ilacın salım hızını ve dolayısıyla difüzyon hızını etkiler. Difüzyon tek yönlü ise Fick'in birinci yasası kullanılabilir (Siepmann ve ark., 1999). Difüzyon kontrollü salım sistemleri, rezervuar (membran) ve matris (monolit) olmak üzere ikiye ayrılır. Rezervuar sistemler, çözülmüş, süspanse edilmiş veya saf ilaçtan oluşmuş bir iç çekirdeğin polimer bir membranla çevrelendiği içi boş yapılardır. Bu sistemlerde ilaç membrandan difüzyonla salınır (Bajpai ve ark., 2008). Bu nedenle ilacın difüzyon hızı membranın tipine ve kalınlığına bağlıdır (Şekil 1.2.) (Geraili ve ark., 2021).



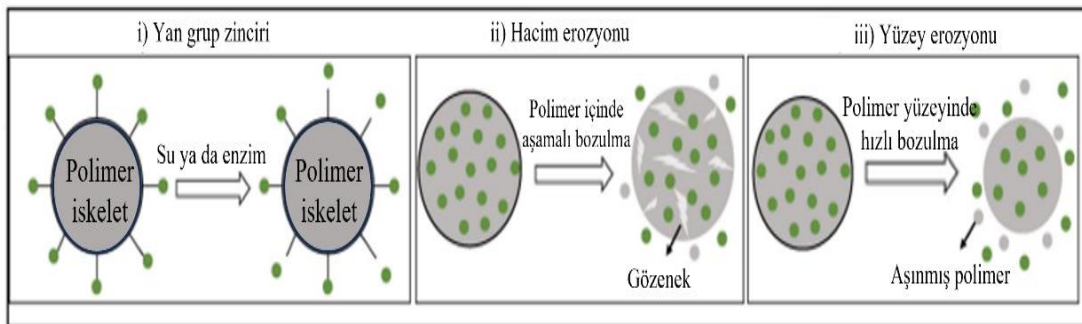
Şekil 1.2. Difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Geraili ve ark., 2021)

Rezervuar sistemlerde membran boyunca sabit bir derişim gradyanını korumak için rezervuardaki ilacın doymuş derişimi gereklidir. Membrandan ilaç taşıma mekanizması genellikle çözücü difüzyon mekanizmasıdır. İlaç taşınması, ilacın ilk olarak bir tarafta membranda çözüneceği, ardından membran boyunca difüzyon ve membranın diğer tarafından desorbsiyonun gerçekleşeceği şekilde gerçekleşir (Bajpai ve ark., 2008).

Matris sistemlerde kullandığımız ilaç homojen olarak dağılmakta ya da çözünmektedir. Matris sistemlerinin doğal bir dezavantajı, sürekli olarak azalan bir salım hızıyla birinci dereceden salım davranışlarıdır. Bunun nedeni, matris salımı ilerledikçe difüzyon uzunluğunun artması ve penetrasyon difüzyon cephesi alanının azalmasıdır (Ge ve Turner, 2008). Bir matris cihaz ile yüksek basınç altında kolaylıkla ve sabit hızla salım ayarlanabilmektedir. Monolitik bir çözelti, bir polimer içinde bir ilaç çözeltisi içerirken, monolitik bir dispersiyon matrisinde ilaç salımı sınırlayıcı polimer yapı bulunmaktadır (Bajpai ve ark., 2008).

1.3.1.2. Kimyasal kontrol sistemi

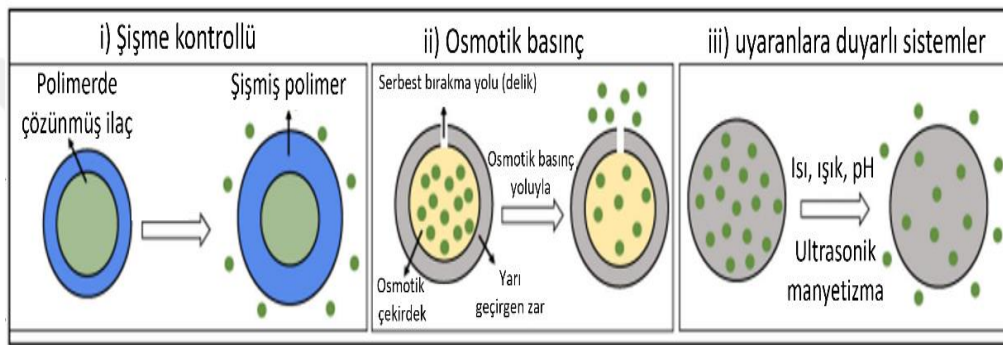
Kimyasal olarak aktive edilen zincir bağlantılı sistemler tarafından oluşturulan ilaç salım mekanizması, ilacın polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmasıyla elde edilir. Bu bağ hidrolitik veya enzimatik olarak kırılarak ilacı açığa çıkarır. Polimer çözünür veya çözünmez olabilir (Şekil 1.3.) (Bajpai ve ark., 2008). İlaç, salım hızını ve hidrofilik özellikleri kontrol etmek için doğrudan polimer zincirine veya bir aralayıcı aracılığıyla bağlanabilir (Bakhshpour ve ark., 2019). Bu yöntem ilacın büyük miktarlarda yüklenmesine izin verir (sistemin kütlesinin çoğu ilaçtır); ancak bu, yeni polimer-ilaç sisteminin sitotoksitesi hakkında daha fazla çalışma yapılmasını gerektirir (Abu-Thabit ve Makhlof, 2018).



Şekil 1.3. Kimyasal kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Geraili ve ark., 2021)

1.3.1.3. Şişme kontrol sistemi

Şişme kontrollü salım, polimerin şişmeye maruz kaldığında ilaç difüzyonunun daha hızlı gerçekleştiği bir durumu ifade eder. Bu tür sistemlerde polimerler tipik olarak şişer ve camsı durumdan kauçuksu duruma geçer (Şekil 1.4.). Bu mekanizma genellikle şişmiş polimerin kauçuk ve cam fazları arasında moleküler titreşimlerin meydana geldiği dinamik sınır koşullarını içerir. Camsı fazda moleküller genellikle sabit bir konumda kalır. Ancak kauçuk fazında çözünen ilaç molekülleri, şişmiş polimer tabakasının sıvı boyunca hızla yayılır (Abu-Thabit ve Makhlof, 2018).



Şekil 1.4. Şişme kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Geraili ve ark., 2021)

1.3.1.4. Ayarlanmış sistemler

Bu sistemlerde ilaç salımı elektromanyetik, radyasyon, sıcaklık, iyonik güç, pH, elektrik alanı veya UV ışığı gibi dış uyaranlarla kontrol edilmektedir. Bu dış uyaranlara tepki veren hidrojeller, kontrollü salım cihazları olarak kullanılabilir (Bajpai ve ark., 2008).

1.3.2. Salım sistemlerinde matematiksel modelleme

Mekanizması, morfolojik yapısı (şekil, gözeneklilik ve gözenek boyutu gibi), kimyasal bağ yapısı, ilaç ile polimer arasındaki etkileşim ve polimerin bozunma hızına bağlı olarak değişen salım sistemlerinin mekanizması, modelleme açısından önemli bir rol oynar. Modelleme, salım kinetiğinin daha önceden tahmin edilmesi ve aydınlatılması için önemlidir. Bu sayede salım kinetiğini optimize etmek için deneysel parametrelerin önceden belirlenmesi mümkündür (Dash ve ark., 2010).

Matematiksel modelleme sonucu elde edilen özellikle ilaç difüzyon katsayısı gibi fiziksel parametrelerin belirlenmesi sistemden elde edilecek terapötik yararın artmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, deneme-yanılma yönteminden ziyade sistematik bir yaklaşımla yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesini kolaylaştırır. Matematiksel modelleme sayesinde, ilaç sistemi üzerinde istenen etkinin elde edilebilmesi için sistemin boyutu, geometrisi, polimer kompozisyonu ve yüklenen ilaç miktarı gibi kritik faktörlerin nasıl olması gerektiği konusunda önemli bilgiler elde edilebilir (Dash ve ark., 2010).

İlaç salımının kontrolünde rol oynayan fiziksel ve kimyasal olayların yanı sıra potansiyel biyolojik olayların kantitatif analizi, temel bir unsurdur. Bu bilgi güvenli tedavilerin etkin bir şekilde iyileştirilmesi için önemlidir. Bu özellik, dar terapötik pencereye sahip olan oldukça güçlü ilaçlar için de geçerlidir (Pairatwachapun ve ark, 2016).

İlaç salım mekanizmalarını tanımlamak için uygulanan kinetik modeller ve bu modellerde kullanılan matematiksel denklemler, ilaç salımını anlamak ve kontrol etmek amacıyla kullanılan önemli araçlardır. İlaç salımı genellikle belirli bir matematiksel modelleme yaklaşımı kullanılarak karakterize edilir. İşte bazı yaygın kinetik modeller ve kullanılan matematiksel denklemler örnekleri Çizelge 1.1’de verilmiştir.

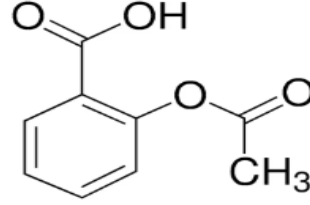
Çizelge 1. 1. İlaç salım mekanizmalarında uygulanan kinetik modeller ve matematiksel eşitlikler ((Yun ve ark, 2015)

Kinetik model	Matematiksel eşitlik	Uygulama
Sıfırıncı derece	$Q_t = Q_0 + K_0.t$	Bu modelde, ilaç salım hızı zamanla değişmez ve belirli bir sabit hızda olur.
Birinci derece	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1.t$	Bu modelde, ilaç salım hızı çözeltinin ilaç derişimiyle doğru orantılı olarak azalır.
Hixson-Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K.t$	Bu model, özellikle ilacın çözeltiden salınan oranını zamanla değişen bir ilaç formülasyonunun çözünürlüğü ile ilişkilendirmek için kullanılır.
Higuchi	$Q_t = KH\sqrt{t} (Q_t/Q_\infty)$	Bu modelde, ilacın sabit bir yüzey alanına sahip bir matris içinde difüzyonunu tanımlar
Korsmeyer-Peppas	$(Q_t/Q_\infty) = Kk.t^n$	Bu model, Fick difüzyonunu, şişme kontrollü salımı ve diğer ilaç salım mekanizmalarını içeren bir genellemedir.

Bu denklemler, ilaç salım mekanizmalarını ve hızlarını matematiksel olarak ifade etmeye yönelik temel araçlardır. Modellerin seçimi, belirli bir ilaç salım sisteminin özelliklerine ve tasarım parametrelerine bağlıdır.

1.4. Asetilsalisilik Asit

En bilinen ticari adı aspirin olan asetilsalisilik asit hem sağlık profesyonelleri hem de halk tarafından bilinen terapötik ajanlardandır. Aspirin, üzerinde en çok çalışılan ilaçlardan biri olmasının yanı sıra, yıllık devasa üretimiyle dünyada en çok kullanılan ve en ucuz ilaçlardan biridir (Şekil 1.5.) (Karim ve ark., 2016).



Şekil 1.5. Asetilsalisilik asidin moleküler yapısı

Aspirin yılda yaklaşık 40.000 ton aspirinin tüketildiği tahmin edilmektedir (A. Jones, 2005). Tıp tarihçileri aspirinin kullanımını 1897 yılına dayandırıyor, ancak aslında Sümerler ve Mısırlıların ve daha sonra antik Yunan ve Romalı doktorların söğüt kabuğunu ağrı ve ateş düşürücü olarak kullandıkları 3.500 yıl öncesine dayanmaktadır (Ravina, 2011). Aspirin, söğütler (örn. *Salixalba L.* ve *Salixpurpura L.*) ve sazlar (*Filipendula (Spiraea) ulmaria L.*) dahil olmak üzere birçok bitki türünde bulunan, acı tadı olan bir β -D-glukopiranozit olan salisindir (Ravina, 2011). Salisin yüzyıllardır ateş ve ağrıyı azaltmak için kullanılan birçok bitkisel ilacın etken maddesi olmuştur. Edward Stone daha sonra toz haline getirilmiş söğüt kabuğunun faydalı tıbbi özelliklerini fark etmiş ve bulgularını 1763'te Londra Kraliyet Cemiyeti'ne bildirmiştir. Salisinin saf formunda izolasyonu, 1800'lerin başında birçok araştırmacının hedefi olmuştur. Bu hedefe ilk olarak Joseph Buchner ulaşmış ve kısa süre sonra Henri Leroux onu takip etmiştir. Leroux ~1 kg söğüt kabuğundan ~25 g salisin elde etmiştir. Salisin kendi başına, aktif bir metabolit olan salisilik asit üretmek için hidroliz ve oksidasyona uğrayan bir ön ilaçtır (Kowalski, 2019).

Aspirinin öncülleri olan salisilatların modern tarihi, antipiretik aktivitelerini ilk kez 1763'te Rahip Stone ile başlamış ve 19. yüzyılda salisilatların ekstraksiyonu ilgilenen birçok araştırmacıyla devam etmiştir. Bayer kimyageri Felix Hoffmann, 1897'de aspirini sentezlemiş ve 70 yıl sonra farmakolog John Vane, aspirinin etki mekanizmasını prostaglandin üretimini engelleyerek açıklamıştır (Castillo-Miranda ve ark., 2019).

Aspirin başlangıçta ateş düşürücü ve iltihap önleyici kullanılmış olup daha sonra antitrombosit özellikleri sebebiyle kalp ve beyin damar hastalıklarının önlenmesinde önemli etkinlik sağlamıştır (Eikelboom ve ark., 2008). Salisilik asit romatizma, kronik romatoid artrit tedavisi ve ateş düşürücü olarak reçete edilmektedir (Preston ve ark., 1989) (Eikelboom ve ark., 2008). Salisilik asit romatizma, kronik romatoid artrit tedavisi ve ateş düşürücü olarak reçete edilmektedir (Preston ve ark., 1989).

Uzun süreli uygulamayla hastalarda ağız ve mide tahrişi veya mide kanaması gibi ciddi istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler araştırmacıları yan etkisi olmayan salisilik asit türevlerini aramaya ve asetilasyon reaksiyonuna önem vermeye yöneltmiştir (Valkhoff ve ark., 2013). Aspirine olan ilgi, kolorektal ve diğer kanserlere karşı kemopreventif etkilerine dair artan kanıtlarla günümüzde de devam etmekte olup, bu alanda devam eden birincil korunma çalışmalarının sonuçları beklenmektedir. Aspirinin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesinde de kullanılmaktadır (Kowalski, 2019).

İlaçların vücuda alınma yolları arasında oral ve parenteral yöntemler öne çıkmaktadır. Ancak bu yöntemlerin dezavantajları alternatif arayışlarını zorunlu hale getirmiştir (Sastry, Nyshadham ve Fix, 2000). İlaçların acilde uygulanan yapışkan bantlar kullanılarak dolaşıma sokulması bu soruna önemli bir boyut kazandırmıştır (Katakam ve ark., 1997). Transdermal yamalar olarak adlandırılan bu yamalarla, etken madde deri yoluyla dolaşım sistemine salınır ve kontrollü salım için sabit plazma seviyeleri sağlanabilir. Günümüzde aktif bileşenlerin transdermal yolla kontrollü salımı oldukça ilgi çekmekte ve yoğun olarak araştırılan bir konu olmaktadır.

1.5. Yamalar

Günümüzde kontrollü ilaç uygulamasına yönelik araştırmalar, uygulamanın hasta için daha sakin ve ağrısız hale getirilmesi ve daha etkili ilaç tedavisi sonuçları için daha iyi fırsatlar sağlanmasına odaklanmıştır. Araştırmacılar, çeşitli ilaçların oral yolla alınması ve etkilerinin sindirim enzimleri tarafından azaltılması gibi yaygın bir durumun üstesinden gelmek için farklı stratejiler geliştirmektedirler. Bu sorunların üstesinden gelmek için araştırmacılar son zamanlarda transdermal sistemlere oldukça ilgi göstermektedir (Schafer ve ark., 2023).

Doğrudan cilde uygulanan yama tipi tasarımlar, yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerin yapısında cilde nüfuz edebilen aktif moleküller içermektedir. Transdermal yamaların,

bağırsaktaki ilk geçiş metabolizmasının inhibisyonu ve tek uygulamayla ilaç dozaj sıklığının azaltılması dahil olmak üzere geleneksel yöntemlere göre birçok avantajı vardır (Kováčik ve ark., 2020). Bu sistemlerin önemli avantajları bağırsakta ilk geçiş metabolizmasının engellenmesi ve tek kullanımda ilaç dozunun azaltılmasıdır. Ayrıca ilacın stabil bir dağılım sağlaması ve yarı ömrü kısa olan ilaçlar için aktivitenin uzatılması mümkün olmaktadır. Bu, hastaya ilacın verilmesinin, flasterin çıkarılmasıyla hızlı bir şekilde durdurulabileceği anlamına gelmektedir. Bu sistem aynı zamanda bilinç kaybı yaşayan hastalarda ve acil durumlarda ilaçların hızlı bir şekilde ulaştırılması yönünden de önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer önemli avantajı ise ilaçlarını ağızdan alamayan hastalar için basit bir çözüm sunmasıdır. Ayrıca bandın hasta ve yakınları tarafından hızlı bir şekilde çıkarılabilmesi ve pratik bir kullanım sunması da yine önemli bir avantajdır (Prausnitz ve Langer, 2008).

Etkili bir yama geliştirmek çok karmaşık bir süreçtir çünkü birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler moleküler boyut, lipofilik özellikler, dağılım katsayısı ve ilaç iyonizasyonu gibi önemli parametreleri içerir. Aynı zamanda vücut ısısı, hastanın yaşı ve kilosu gibi faktörler de ilacın deriye nüfuzunu etkileyen önemli parametrelerdir (Soni ve ark., 2022). Cildin yapısı da kritik bir faktördür çünkü cilt, tıbbi moleküllerin nüfuzuna karşı zor bir bariyerdir. İnsan derisi üç ana katmandan oluşur: epidermis, dermis ve hipodermis. Epidermis cildin en üst tabakasıdır ve koruyucu bir bariyer görevi görür, ancak aktif bileşenin cilde nüfuz etmesini önleyebilir. Epiderminin en dış tabakası olan stratumkorneum, bir lipit çift katmanıyla kaplıdır ve ilacın deriden nüfuz etmesi için kritik bir bariyerdir (Kováčik ve ark., 2020).

Lipid bariyerine sahip olan cilt, seçilen ilaç molekülüne ve ilaç nüfuz aşamasına ve ilaç molekülü seçimine uygun olmalıdır. Bu nedenle kimyasal iyileştirme yöntemleri uygulanırken esterler, terpenler, alkoller gibi bazı kimyasallar ilaç molekülünün deriden geçmesine yardımcı olabilir. Kimyasal etkinin mekanizması lipid yapının geri dönüşümlü olarak parçalanması ve ilacın deri altına taşınmasının sağlanmasıdır (Schafer ve ark., 2023).

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler artık sadece bantla sınırlı olmayıp, son teknolojiyle birlikte epidermal membranı kırmadan ilacın yalnızca etkilenen bölgeye entegrasyonu bu yöntemin geniş çapta kabul görmesine olanak sağlamaktadır. Gelecekte çeşitli ilaçların iğne kullanılmadan taşınması açısından önemli bir potansiyele sahiptir (Soni ve ark., 2022).

Transdermal Yamaların Avantajları

1. Geliştirilmiş Biyoyararlanım: Bir ilaç deri yoluyla verildiğinde, doğrudan kan dolaşımına emilir ve ilaçlar yutulduğunda veya ağızdan uygulandığında meydana gelebilecek karaciğer ilk geçiş metabolizmasından kaçınılır. Bu da ilacın sistemik dolaşıma daha yüksek bir derişimde ulaşmasını sağlayarak etkinliğini artırır (Mahdiyyah ve ark., 2022).

2. Sürekli İlaç Salımı: Transdermal yamalar, ilacı belirli bir süre boyunca sabit bir oranda salmak üzere tasarlanmıştır. Bu kontrollü salım mekanizması, ilacın vücutta tutarlı bir terapötik seviyesinin korunmasına yardımcı olarak sık dozlama ihtiyacını ortadan kaldırır (Pastore ve ark., 2015).

3. İnvaziv Olmayan Teslimat: Ağızdan alınan ilaçların aksine, transdermal yamalar yutulma veya enjeksiyon gerektirmez. Bu, özellikle çocuklar veya yaşlılar gibi hap veya enjeksiyon almakta zorlananlar için faydalı olabilir (Mahdiyyah ve ark., 2022).

4. Azaltılmış Yan Etkiler: Transdermal yamalar gastrointestinal sistemi bypass ettiğinden, bulantı, kusma ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal sıkıntılara neden olma olasılığı daha düşüktür. Bu, hassas mideleri olan veya birden fazla ilaç kullanan hastalar için faydalı olabilir (Soni ve ark., 2022).

5. Kolaylık: Transdermal bantların uygulanması ve çıkarılması kolaydır, bu da onları hastalar için uygun bir seçenek haline getirir. Gizlice takılabilirler ve birkaç gün boyunca takılabilirler, böylece sık uygulama ihtiyacını ortadan kaldırır (Soni ve ark., 2022).

Transdermal Yama Örnekleri

Her biri belirli ilaç sınıfları ve endikasyonlar için tasarlanmış çeşitli transdermal yama türleri mevcuttur. Yaygın olarak kullanılan bazı transdermal yama şunlardır (Galge ve Pagire, 2022):

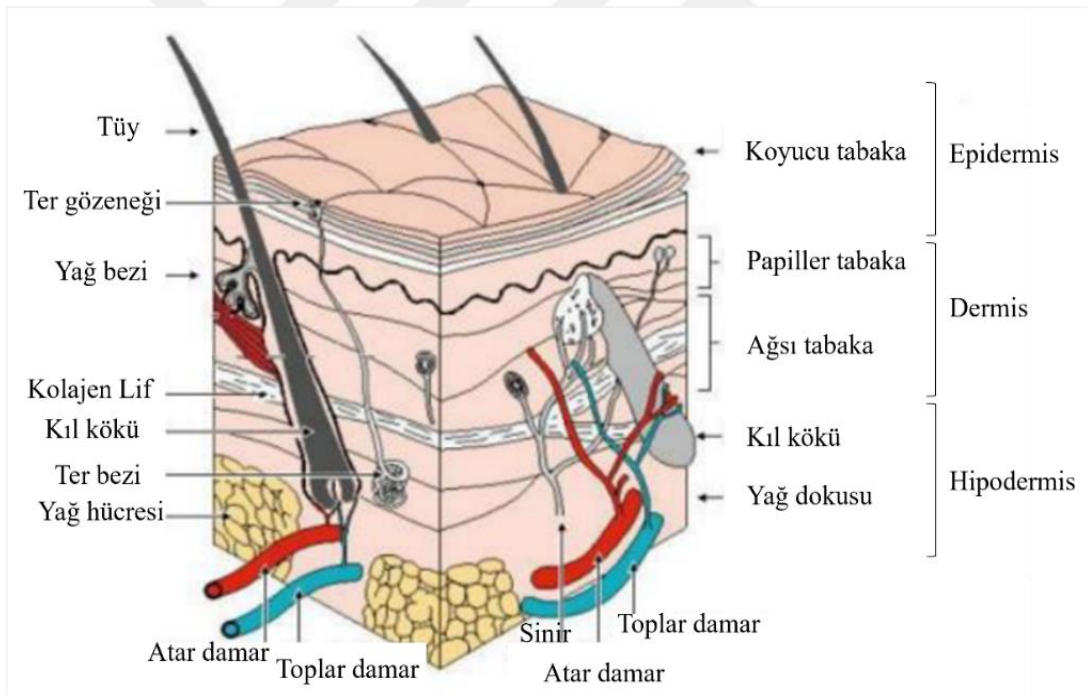
- Sigarayı bırakmaya yardımcı olmak için nikotin bantları
- Doğum kontrolü, menopoz ve hormon replasman tedavisi için hormonal yamalar
- Kronik ağrı yönetimi için fentanil ve buprenorfin gibi ağrı kesici yamalar
- Hareket hastalığı, taşıt tutması, bulantı ve kusma için yamalar
- Vitamin ve nutrasötikler için yamalar

Transdermal yamalar, bir ilaç dağıtım sistemi olarak çeşitli avantajlar sunmaktadır. Geleneksel oral ilaçlara kıyasla gelişmiş biyoyararlanım, sürekli ilaç salımı,

invazif olmayan uygulama ve azaltılmış yan etkiler sağlarlar. Bu bantlar özellikle çocuklar, yaşlılar ve gastrointestinal bozuklukları olanlar gibi oral uygulamaya erişimi sınırlı olan hastalar için yararlıdır. İlaç dağıtımını ve hasta uyumunu iyileştirme potansiyelleri ile transdermal yamalar, çeşitli terapötik endikasyonlar için yaygın olarak kullanılan bir ilaç dağıtım seçeneği olmaya devam etmektedir (Brown ve ark, 2008).

1.5.1. Derinin yapısı ve ilaç rotaları

Transdermal ilaç taşıyıcı sistemler, ilacın topikal olarak uygulanmasından ziyade, derinin katmanlarına nüfuz etmesini içerir. Bu sistemlerin uygulanmasında cildin yapısı ve özellikleri, cilt yoluyla emilimde önemli bir rol oynamaktadır (Siepmann ve ark., 2012). İnsan derisi epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır (Şekil 1.6.) (Liu ve Kauh, 2012).



Şekil 1.6. Derinin katmanlı yapısı (Liu ve Kauh, 2012)

Cildin dış tabakası olan epidermis dört farklı katmana ayrılabilir: stratumkorneum, stratumgranulosum, stratumspinosum (dikenli katman,) ve stratum bazale (bazal katman). Epidermisin en dış tabakasıdır ve bir lipit tabakasıyla kaplı protein matrisi tarafından bir arada tutulan ölü keratinositlerden oluşmaktadır. Epidermisin altındaki katman dermistir. Deride kıl kökleri, kan damarları, sinir lifleri ve lenfatik damarlar gibi yapılar bu

katmanda bulunmaktadır (Brown ve ark., 2006). Bu yapı, ilaç salımına izin veren bir rezervuar oluşturmaktadır. Hipodermis ise yağlı bir yapıya sahiptir, epidermis ve cilt katmanlarına destek görevi görür ve kan damarlarını içerir. Transdermal ilaçların salımında önemli bir rol oynar (Lampert ve ark., 2014).

1.5.2. Penetrasyon yolları

Deri penetrasyonu, ilaçların transdermal iletiminde çok önemli bir faktör olmaktadır. "Cilt güçlendiriciler" veya "penetrasyon artırıcılar" olarak adlandırılan bu bileşikler, penetrasyonu artırmak için kullanılmaktadır. Pek çok cilt güçlendirici ajan, transdermal ilaçların emilimini artırabilmektedir. Ancak bazıları cildi tahriş edip, inceltip zararlı maddelerin cilde girmesine neden olarak ilacın yayılma yeteneğini düşürebilmekte ve cildin sağlıklı yapısını değiştirebilmektedir. Ayrıca mevcut güçlendiricilerin çoğu, kolajen ve insülin gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeleri taşıyamaz. Bu nedenle çeşitli kozmetik ve ilaçları cilt hücrelerine taşıyabilen etkili ve güvenli transdermal ilaç taşıyıcı sistemlere ihtiyaç vardır (Jeong ve ark., 2021).

Sunulan bu tez çalışmasında, çapraz bağlayıcı oranları ve ilaç miktarları farklı özelliklere sahip asetilsalisilik asit yüklenmiş kriyojel yamalar hazırlanmış olup bu kriyojellerin ASA salım profilleri incelenmiştir. Çalışmalarda kullanılan polimerik sistemler, kriyopolimerizasyon yöntemiyle oluşturulmuştur. Bu kriyojeller, çeşitli ilaç miktarları ve çapraz bağlayıcılar içermekte olup, salım davranışları farklı pH ve sıcaklık koşullarında incelenmiş ve salım kinetiğiyle değerlendirilmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

İnsanlar tarihin en eski dönemlerinden bu yana, ilaçları vücutlarına almanın çeşitli yolları araştırılmıştır. Bu süreç, şifalı bitkilerin yaprak ve köklerinin çiğnenmesiyle başlamış ve daha güvenilir dozaj formlarına doğru evrim geçirmiştir. 1950'li yıllardan önce, tüm ilaçlar, herhangi bir salım kinetiğini kontrol etme yeteneği olmaksızın, suyla temas ettikten hemen sonra yüklenmiş ilacı salan hap veya kapsül formülasyonları olarak uygulanmıştır. İlaç salımını kontrol edebilen ve 12 saatlik etkinlik sağlayabilen ilk sürekli salım formülasyonu, 1952'de Smith KleinBeecham tarafından piyasaya sürüldü. Bu sistem, Spansules® ticari adını taşıyordu ve oral yolla alınan ilaçların etki süresini uzatmayı amaçlamıştı. Bu çalışmada, ilacın çeşitli kalınlıklarda kaplanarak salım süresinin değiştirilebileceği gösterilmiştir (Jeong ve ark, 2021).

Transdermal yamalarla ilaç salımı üzerine yapılan akademik çalışmalar, literatürde geniş bir şekilde bulunmaktadır. Galge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar da belirli bir hastalığın tedavisi için seçilen etken maddelerin transdermal yamalar aracılığıyla nasıl salındığı gözlemlenmiştir. Özellikle, deriden geçişi artırmak amacıyla farklı maddelerin ve formülasyonların kullanıldığı bazı çalışmalarda optimizasyon süreçleri sistematik olarak gerçekleştirilmiştir (Galge ve Pagire, 2022). Bu çalışmaların bir kısmı, transdermal yama teknolojisinin geliştirilmesi, ilaç salım hızının kontrol edilmesi ve bu yamaların etkinliğinin artırılması üzerine odaklanmıştır. Deri bariyerini aşma yeteneğini geliştirmek ve ilaçların sistemik dolaşıma daha etkin bir şekilde geçmesini sağlamak için çeşitli bileşenlerin kullanımı üzerinde durulmuştur. Optimizasyon süreçleri, farklı formülasyonların ve bileşenlerin etkileşimlerinin incelenmesini içermektedir. Bu çalışmalar, transdermal yama teknolojisinin daha etkili, güvenli ve hasta dostu hale getirilmesine yönelik stratejiler geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu kapsamda, ilaç salım hızının düzenlenmesi, yama boyutunun optimize edilmesi, kullanılan maddelerin biyoyararlanımını artırmak ve deriden geçişi iyileştirmek amacıyla çeşitli yaklaşımlar test edilmiştir (Soni ve ark, 2022).

Transdermal yamalar, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde ve ilaçların sistemik dolaşıma sağlıklı bir şekilde ulaştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu alandaki akademik çalışmalar, ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesine, kullanıcı dostu ve etkili tedavi seçeneklerinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.

Alzheimer hastalığına odaklanan bir çalışmada, kullanılacak membran türleri arasında bir karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmanın sonuçlarına göre, sentetik

membranların insan veya hayvan derisine alternatif olarak kullanılabilceği belirlenmiştir (Simon, Amaro, Healy, Cabral ve de Sousa, 2016).

Lidokain ilacı ile transdermal filmin in vitro ve in vivo çalışmalarda salım performansını incelemiştir. Tek tabakalı film, cilde uygulandığında su geçirgen bir yama görevi görmüştür. Yamaya ilaç yükleme işlemi ile deriye nüfuz eden ilaç miktarı artmıştır. Ayrıca, elektrik akımı uygulandığında deri yüzeyinde biriken ilacın artacağı sonucuna ulaşılmıştır (Padula, Nicoli, Colombo ve Santi, 2007). Kriyojel transdermal yamaların geliştirilmesi, ilaç dağıtım sistemlerinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Bir tür transdermal yama olan bu yamalar, ilaçların deri yoluyla kan dolaşımına iletilmesi için tasarlanmıştır ve kontrollü bir ilaç salımı sağlar (Omidian, Dey Chowdhury ve Babanejad, 2023). Kriyojel yamaların, canlı hücrelerin transdermal iletiminde etkili olduğu ve cilt bozuklukları için hücre tedavilerinde potansiyel uygulamaları olduğu gösterilmiştir

Geleneksel oral dozaj formlarına göre, gelişmiş biyoyararlanım ve gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerin azaltılması gibi çeşitli avantajlar sunarlar. Bu yamaların etkinliği, ilacın yama matrisinden salınma ve stratumcorneum'a nüfuz etme kabiliyetine göre belirlenir (Mahdiyyah ve ark, 2022). Genel olarak, kriyojel transdermal yamalar, çok çeşitli terapötik alanlarda potansiyel uygulamalarla ilaç dağıtımına yönelik umut verici bir yaklaşımı temsil etmektedir. Biyouyumlu, esnek, dayanıklı ve kararlı bir yapıya sahip olan PHEMA hem toksik değildir hem de adsorpsiyon kapasitesi yüksektir (Fariás, Hajizadeh ve Ye, 2020).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Malzemeler

HEMA, ASA, DMAEMA, TEGDMA, TEMED, APS, Sigma Aldrich (St. Louis, Missouri, ABD) firmasından temin edilmiştir. Deiyonize su Millipore Direct-Q 3UV saf su cihazından (MerckInc., Darmstadt, Almanya) temin edilmiştir.

3.2. Kriyojellerin Hazırlanması

5 farklı HEMA: DMAEMA ağırlık: ağırlık oranlarında (100:0, 25:75, 50:50, 75:25 ve 0:100) hazırlandı ve sırasıyla CP-1, CP-2, CP-3, CP-4, CP-5 olarak adlandırıldı. Bunu için, öncelikle 252 mg SDS 6.4 mL deiyonize suya eklendi ve 5 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Ardından üzerine 600 μ L EGDMA eklenerek 20 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılarak Faz 1 oluşturulmuştur. Çizelge 3.1'de belirtilen HEMA ve DMAEMA 1625 μ L deiyonize suya eklenerek Faz 2 oluşturulmuştur. Her iki faz karıştırılarak buz banyosunda 20 dakika süreyle soğutuldu ve 8 mg APS ve ardından 25 μ L TEMED eklenerek iki cam arasına dökülerek iki cam arasına dökülen karışım -20 °C'de 24 saat kriyojelleşmesi için beklenilmiştir. 24 saat sonunda çıkarılan jel mantar delici kullanılarak disk şekline getirilerek tekrar -20 °C'de 24 saat sonrasında -110 °C'da liyofilizasyon sistemi ile kurutuldu (Labogene CoolsafeTouch, Danimarka). Farklı oranlarda 5 farklı kriyojel hazırlanmıştır (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Hazırlanan kriyojellerin kodları ve miktarları

Kriyojel	HEMA (μ L)	DMAEMA (μ L)
CP-1	1252	-
CP-2	940	360
CP-3	624	724
CP-4	312	1076
CP-5	-	1252

3.3. Kriyojellerin Karakterizasyonu

3.3.1. FTIR analizi

Liyofilizasyon işlemi ile kurutulmuş olan kriyojeller, IR probuna yerleştirilerek FTIR spektrum analizleri yapıldı. Spektrumlar, Nicolet IS20 (Thermo Scientific) modeli FTIR spektrofotometre cihazı (Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak elde edildi.

3.3.2. Şişme ve jelleşme verimleri

Kriyojeller (W_0 , g), -110°C ' da Liyofilizatör de kurutulduktan sonra deiyonize su içerisinde $25\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta 2 saat bekletilip ve filtre kağıdıyla kabaca silinerek tartıldı (W_1 , g). Ardından, makro gözeneklerdeki suyun dışarı atılması için kriyojeller sıkılıp tartılarak (W_t , g). Aşağıdaki eşitlik yardımıyla kriyojellerin denge şişme dereceleri (S) hesaplandı:

$$S = \frac{W_1 - W_0}{W_t \times W_1} \times 100 \quad (3.1)$$

Jelleşme verimi (G) için önceden -110°C 'da liyofilizatörde kurutulan kriyojeller sabit ağırlığa eriştikten sonra kütleleri saptandı ve jelleşme verimi aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplandı:

$$G(\%) = \frac{W_k}{W_t} \times 100 \quad (3.2)$$

Bu formülde W_t ise polimerizasyon karışımındaki monomerlerin toplam külesini W_k kriyojelin kuru ağırlığını göstermektedir.

3.3.3. Yüzey ve gözenek morfolojisi

Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) kullanılarak kriyojellerin yüzey ve gözenek morfolojisi, analiz edildi. Analizler ZEISS Gemini SEM

500 modeli ile gerçekleştirildi. Kriyojeller, liyofilizasyon yöntemiyle kurutulduktan sonra, FE-SEM numune tutacağı üzerinde 2 dakika süresince moleküler iridyum tabakası ile kaplandı. Ardından, kriyojellerin çeşitli büyütme oranlarında FE-SEM görüntüleri elde edildi.

3.4. İlaç Yükleme ve Salım Çalışmaları

Farklı derişimlerde ASA (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 mg/mL) içeren 5.0 mL etanol çözeltilerine yaklaşık 25,0 mg kriyojel yamalar eklenmiştir. Ardından oda sıcaklığında 24 saat boyunca Şekil 3.1'de olduğu gibi rotatör (RT-10, DAIHAN Scientific, Güney Kore) kullanılarak 75 rpm'de döndürülerek çalkalanmıştır. Bundan sonra ortamdan çözeltiler alınmıştır ve çözeltilerdeki serbest ASA miktarlarını ölçmek için UV-VIS spektroskopisi (Shimadzu UV-3600 Plus UV-Vis NIR, Japonya) kullanılmıştır. Kriyojel yamaların ASA yükleme içeriğinin (LC) ve kapsülleme verimliliğinin (EE) yüzdeleri aşağıdaki hesaplamalar ile belirlenmiştir:

$$L_c(\%) = \frac{\text{yüklenen ASA miktarı}}{\text{ASA yüklü kriyojel yama miktarı}} \times 100 \quad (3.3)$$

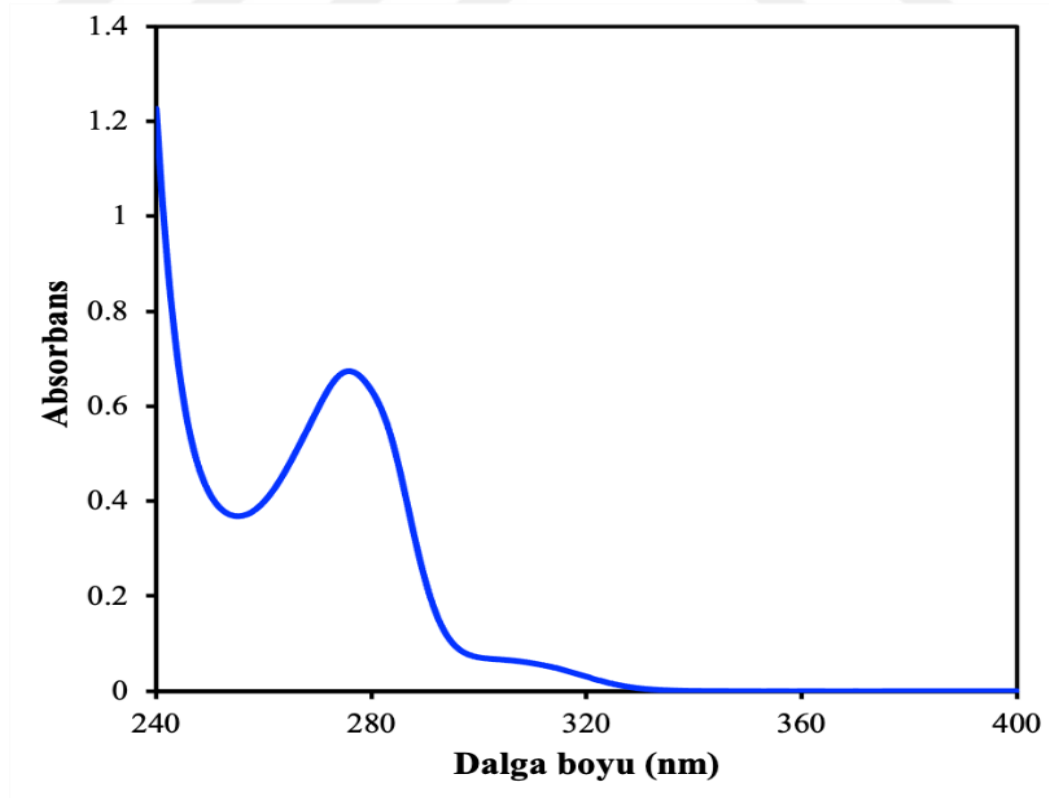
$$E_E(\%) = \frac{\text{toplam ASA miktarı} - \text{yüklenmemiş ASA miktarı}}{\text{toplam ASA miktarı}} \times 100 \quad (3.4)$$

Kriyojel yamaların ASA salım hızı farklı pH'lara sahip çözelti ortamlarında çalışıldı. Bunun için P(HEMA/DMAEMA) (50:50 w/w) kriyojeller çeşitli pH (6.0, 7.4 ve 9.0) içeren çözelti ortamlarına konuldu. Ardından belirli zaman aralıklarında çözelti ortamından bir miktar çözelti alınarak ortama aynı miktar tampon çözeltisi eklendi. Alınan çözelti miktarları UV-Vis spektrometre (Shimadzu, UV-3600 Plus, Japonya) kullanılarak 272 nm'de ölçüldü.

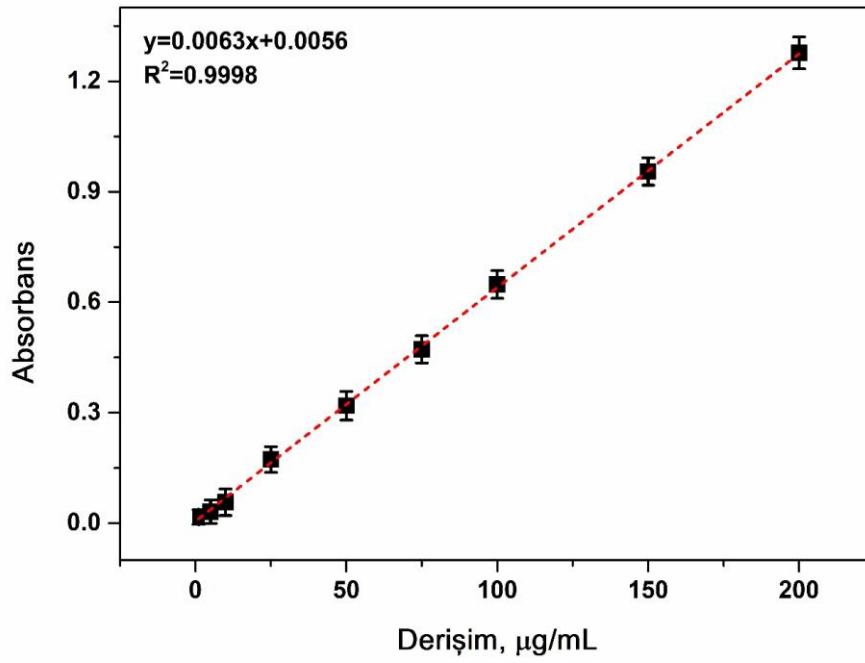


Şekil 3.1. 24 saat boyunca rotatörde inkübe edilen kriyojel yamalar

Hazırlanan kriyojel yamalara yüklenen ASA miktarları, Shimadzu UV-3600 Plus UV-Vis NIR Spektrometresi kullanılarak 272 nm dalga boyundaki absorpsiyon pikinin şiddetinden tayin edilmiştir. Şekil 3.2. deki kalibrasyon eşitliği kullanılarak çözeltildeki ilaç miktarı belirlenmiştir.



Şekil 3.2. ASA ilaç etken maddesine ait UV-Vis spektrumu



Şekil 3.3. Farklı derişimlerde ASA ilaç etken maddesine ait UV-Vis spektrofotometre analiz sonuçları ve kalibrasyon grafiği

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Kriyojellerin Karakterizasyonları

Sunulan tez çalışmasında; ilaç yükleme yöntemi kullanılarak asetilsalisilik aside özgül kriyojel yapılar hazırlanmıştır. Bu kriyojel yapılar HEMA ve DMAEMA monomerlerinin çapraz bağlayıcı olarak EGDMA ve başlatıcı olarak APS-TEMED çifti kullanılarak -20°C 'de polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. HEMA monomer yapısı olarak en yaygın kullanılan monomerdur. Oldukça yüksek su şişme kapasitesine sahip hidrojel (kuru ağırlığına göre %10-600) sentezlenebilmektedir. Sahip olduğu hidrofilik grup ve hidrojen bağları etkileşimi ile şişme özelliği göstermektedir. Kimyasal olarak kararlı ve toksik olmayan bu yapı; yüksek termal kararlılık, mükemmel biyo-uyumluluk, yüksek asidik ya da alkali ortamlara dayanıklılık ve ayarlanabilir mekanik özelliklere sahiptir (Akande, 2015).

PDMAEMA yüksek biyoyumlu ve hidrofilik bir polimer yapısına sahiptir. PDMAEMA zincirindeki tersiyer amino grupları asidik ortamda protonlanma özelliğine sahiptir. Katyonik kuaterner amin grupları arasındaki itme sebebiyle jelin şişme kapasitesi, asidik ortamda artış göstermektedir (Volkmer ve ark, 2014).

EGDMA çapraz bağlayıcı türü kısa zincirli yapıya sahip olduğu için tercih edilmektedir. Polimerize olmayan monomer yapısının oluşumu, bu türün kullanımı ile sağlanmaktadır. Kriyojel yapılar FTIR, FESEM, jelleşme ve şişme testleri ile karakterize edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

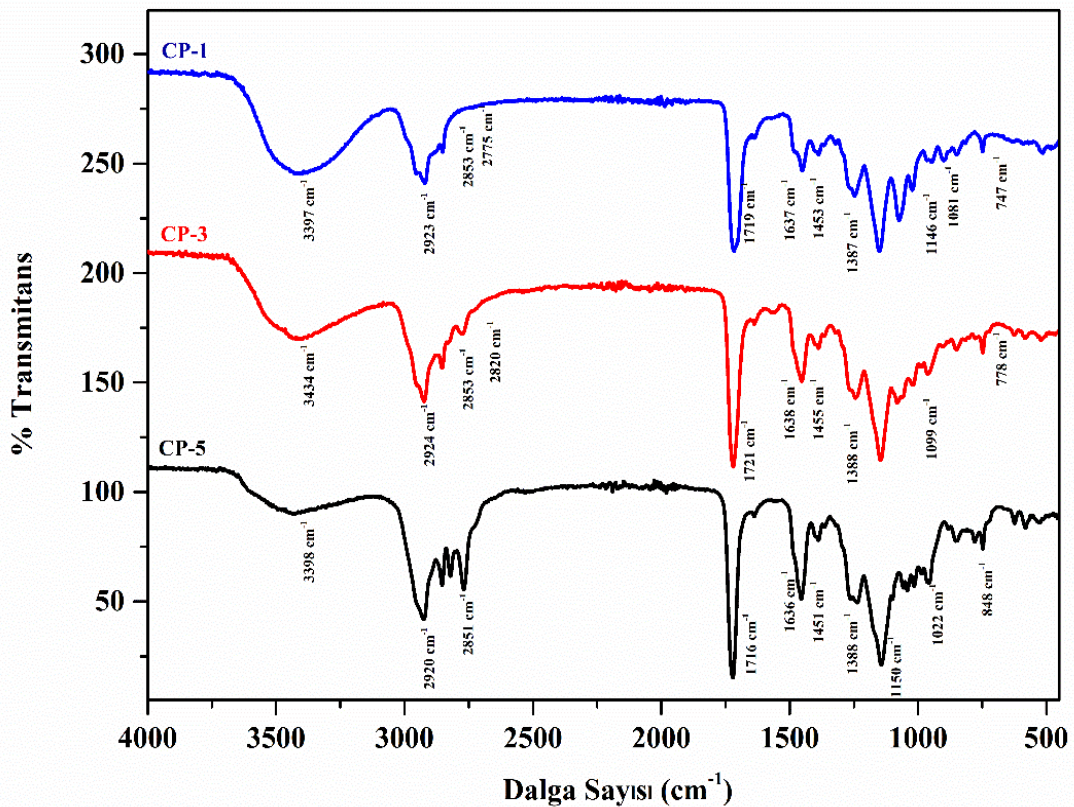
4.1.1. Kriyojellerin FTIR ile yapı analizi

Hazırlanan kriyojeller FTIR ile karakterize edilerek elde edilen spektrumlar Şekil 4.1'de verilmiştir. Spektrumlar da polimerleşme ile birlikte bileşenlerde bulunan $\text{C}=\text{C}$ çift bağının eğilme titreşimi 1640 cm^{-1} de çok küçük görülmektedir. 1720 cm^{-1} de $\text{C}=\text{O}$ ester grubundan dolayı gerilme titreşim pikleri görülmektedir. $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$ gruplarının alifalik $\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşimlerinden dolayı 2920 ve 2850 cm^{-1} civarında pikler görülmektedir.

PHEMA jel spektrumunda, 3398 cm^{-1} de maksimum olan geniş bant, moleküller arası hidrojen bağlı OH gruplarının varlığını açıkça göstermiştir. 2920 cm^{-1} deki pikler CH_2 'nin simetrik titreşiminden, CH_3 bağının gerilmesinden ve 2851 cm^{-1} deki pikler CH_3

gruplarının bükülme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bunlara ek olarak, 1451 cm^{-1} 'de CH_2 ve asimetrik CH_3 bükülme titreşimi, 1388 cm^{-1} 'de simetrik CH_3 bükülmesi, 1150 cm^{-1} 'de CH_3 sallanması ve OH grubu nedeniyle bu pikler tespit edilmiştir. 1022 cm^{-1} 'deki pik C=O'nun bağ gerilmesi ve 848 cm^{-1} 'deki O-C=O'nun bükülmesiyle ilişkilendirilmiştir. PHEMA'nın karbonil (-C=O) gruplarına ait karakteristik pik 1716 cm^{-1} 'de tespit edilirken, yaklaşık 1636 ve 1451 cm^{-1} 'deki pikler C-O asimetrik germe titreşimine karşılık gelmiştir.

3434 cm^{-1} civarında geniş bant O-H gerilme titreşim bandını ifade etmektedir. PDMAEMA spektrumunda 2924 , 2853 ve 2820 cm^{-1} 'de görülen diğer karakteristik pikler sırasıyla CH_2 , CH_3 gruplarının ve $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ gruplarının C-N gerilme titreşimlerini temsil etmektedir. PDMAEMA jel yapısındaki ester gruplarındaki C=O gerilme titreşimi nedeniyle 1721 cm^{-1} civarında pik gözlenmiştir. 1099 cm^{-1} 'deki pikler C-O gerilmesini içeren iskelet titreşimleri nedeniyle tespit edilmiş ve 778 cm^{-1} CH_2 gruplarına atanmıştır. 1638 cm^{-1} 'deki pik de ester karbonil grubunun gerilme titreşimine atanmıştır.



Şekil 4.1. Kriyojellerin FTIR spektrumları

PHEMA:PDMAEMA(50:50) jel matris yapısında ise; HEMA ve DMAEMA'nın varlığı kopolimerik kriyojel spektrumundan doğrulanmıştır. Gözlemlenen 1719 cm^{-1} 'deki

karakteristik pikler karbonil gruplarının gerilme titreşimlerine atanmış ve 1719-1637 cm^{-1} bölgesi HEMA ve DMAEMA bileşiklerinin C=O gerilme bandına atfedilmiştir. C=O gerilme bölgesindeki değişimler, serbest C=O gruplarından hidrojen bağlı olanlara dönüşüm olarak değerlendirilmiştir.

Yukarıda belirtilen piklere ek olarak, PHEMA:PDMAEMA (50:50) kriyojel yapısı 2923 cm^{-1} 'de metil grubundan ve 2853, 2826 ve 2777 cm^{-1} 'de dimetil amino grubundan asimetric ve simetric zayıf germe titreşim modları göstermiştir. 1455, 1451 ve 1453 cm^{-1} 'deki bantlar C-H gerilmesine, 1388 ve 1247 cm^{-1} 'deki pikler ise -CH₂ gruplarına atfedilmiştir. PHEMA:PDMAEMA (50:50) spektrumu ayrıca 1020 cm^{-1} 'de C-O gerilmesi ve 1081 cm^{-1} 'de omuz içeren iskelet titreşimleri göstermiştir. (DMAEMA) ve p(HEMA):(DMAEMA)(50:50) kriyojel spektrumlarındaki 1153 ve 1150 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bantları sırasıyla DMAEMA'nın tersiyer amin gruplarıyla ilişkili C-N'nin simetric gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. OH'nin 3397 cm^{-1} 'de maksimum olan karakteristick geniş bandı, yaklaşık 3100 cm^{-1} 'de C-H bandı ile örtüşmektedir ve PHEMA'nın OH'si ile PDMAEMA'nın amino grupları arasındaki etkileşimin göstergesidir. Fonksiyonel grup analizi p(HEMA):(DMAEMA)(50:50) ve (DMAEMA) jel sentezini doğrulamıştır.

4.1.2. Kriyojellerin yüzey morfolojisinin belirlenmesi

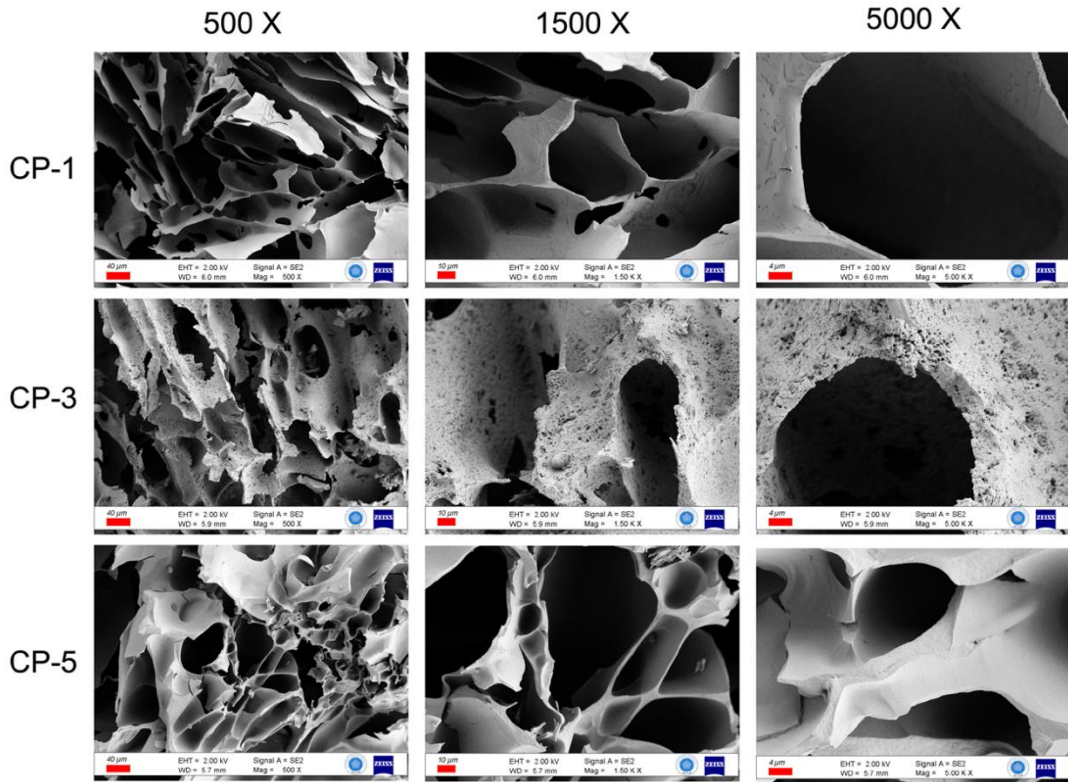
Hazırlanan kriyojellerin optik görüntüleme ve emisyon taramalı-elektron mikroskobu (FE-SEM) analizleri ile yüzey morfolojileri belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.3. ve 4.4.'de verilmiştir. Kriyojellerin temelde beyaz opak bir görüntüye sahip oldukları, bileşimlerinin değiştirilmesiyle bu beyaz opak görünümün değişmediği tespit edilmiştir (Şekil 4.3.). Kriyojeller arasındaki farkı daha ayrıntılı belirleyebilmek için FE-SEM cihazı ile görüntüler alınmıştır (Şekil 4.4.).



Şekil 4.2. Kriyojel yapıların optik görüntüleri

Liyofilizatör ile kurutulan kriyojellerin analiz sonuçları Şekil 4.4.'te yer almaktadır. Şekil 4.4.'te yer alan FE-SEM sonuçları incelendiğinde, kriyojel yapıları arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir. Kriyojel yapıların tümü oldukça gözenekli makro gözenekler ile ayrılmış polimer fazlı yapılara sahip olmakla birlikte gözeneklerin homojen dağılmadığı ve boyutlarının birkaç ila yüz mikrometre arasında değiştiği tespit edilmiştir. Makro gözenekli yapılar, sıfırın altındaki sıcaklıklarda gerçekleştirilen deneylerdeki buz kristallerinden kaynaklanmaktadır. Kriyojelleşme olayı yüksek derişimde çözülmüş monomer içeren donmamış fazda gerçekleşir, yani buz kristallerinin bulunduğu alanda donmuş fazda gerçekleşmez (Lozinsky ve ark., 2001).

Eriyen buz kristalleri FE-SEM analizlerinde görülen bu makro gözeneklerin oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca; derişik bir halde bulunan monomerlerin polimer duvarlarının daha yoğun olmasını sağlamakta dolayısıyla elde edilen kriyojellerin mekanik mukavemetinin yüksek olmasına neden olmaktadır.



Şekil 4.3. Kriyojellerin FE-SEM görüntüleri (Ölçekler 500x, 1500x ve 5000x için sırasıyla 40, 10 ve 4 µm'dir.)

4.1.3. Kriyojellerin şişme özelliklerinin, jelleşme ve yükleme verimlerinin tespiti

Kriyojellerin şişme özellikleri ve jelleşme verimleri suda incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çizelge 4.1.'de yer alan değerler incelendiğinde şişme oranlarında meydana gelen artışın, kriyojelde artan PDMAEMA miktarı (yani protonlanabilen amino grupları) ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (Çelik ve Orakdogan, 2015; You ve Auguste, 2010). Bilindiği üzere, hidrojel ve kriyojel yapıların gözenek morfolojileri ve duvar kalınlıkları farklıdır. Hidrojel yapılar kalın duvarlardan oluşan birbirine bağlı gözenek ağına, oldukça küçük gözenek boyutuna ve gözenekler arası uzun mesafeye sahip yapılar olarak tanımlanırken, kriyojeller ince duvarlardan oluşan birbirine bağlı gözenek ağına, oldukça büyük gözenek boyutuna (200 µm'ye kadar) ve gözenekler arası kısa mesafeye sahip yapılar olarak tanımlanmaktadır (Srivastava ve ark., 2007). Bu durum hidrojel yapıların şişme kinetiklerinin, kriyojel yapılardan daha düşük olmasına neden olmaktadır. Hazırlanan kriyojel yapılar şişme dengesine ulaştıktan sonra sıkılarak ve bu işlem sırasında ağırlık değişimi tespit edilerek, şişmiş durumdaki kriyojellerin makro gözenekliliği belirlenmiştir (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Kriyojel yapıların jelleşme verimleri, şişme oranları ve makro gözeneklilik değerleri

Kriyojel	Jelleşme verimi (%)	Şişme oranı	Makrogözeneklilik (%)
CP-1	92 ± 1	4.71 ±0.27	76 ± 1.23
CP-2	91 ± 2	3.33 ±0.77	69 ± 1.45
CP-3	94 ± 1	4.12 ±0.33	74 ± 0.97
CP-4	93 ± 1	4.92 ±0.42	65 ± 1.38
CP-5	96 ± 1	6.35 ±0.31	78± 1.13

Farklı derişimlerdeki (1–32 mg/mL) ASA ilaç etken maddesinin hazırlanan kriyojeller yükleme kapasiteleri (L_C , %) ve (E_E , %) incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Çizelge 4.2.'de yer alan değerler incelendiğinde, kriyojellere ASA yükleme kapasiteleri tespit edilmiştir. L_C değerlerinde meydana gelen artışın, kriyojelde azalan PHEMA miktarı ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir. DMAEMA, hem in vivo hem de in vitro model sistemlerde gen aktarımı için kullanılan vinil bazlı katyonik bir monomerdır. Bu monomerin kriyojel içinde artan derişimi, ilaç moleküllerini daha etkili bir şekilde yükleme kapasitesini artırabilmektedir. Bu durum, kriyojel içine daha fazla ilacın yüklenmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, DMAEMA'nın artan miktarı, kriyojel matrisi içindeki moleküler etkileşimleri değiştirebilir (Orakdogan, 2012). Özellikle,

DMAEMA'nın hidrojen bağları kurma yeteneği, kriyojel içindeki ilaç molekülleriyle etkileşimini artırabilir. Bu etkileşimler, ilacın kriyojel içinde daha sıkı bir şekilde tutulmasına ve bu nedenle ilaç yükleme kapasitesinin artmasına katkıda bulunabilir. PDMAEMA üzerindeki pozitif yüklerin negatif yüklü ASA ile elektrostatik etkileşimlere yol açabileceğini ve bu çekimin ASA'nın katyonik PDMAEMA yüzeyine doğrudan ve bazen yanlamasına yapışmasına neden olarak yalancı yerleşime yol açtığını, yani yerleşimle ilişkili normal morfolojik dönüşüme uğramadan yüzeye yapıştığı varsayılıyor (Yandi ve ark, 2017). DMAEMA içeren kriyojeller, düşük sıcaklıklarda dondurularak oluşturuldukları için gözenek oluştururlar. Bu gözenek yapı, kriyojelin özelliklerini kontrol etmek için kullanılabilir ve bu sayede ilaç salım gibi uygulamalarda istenilen salım profilleri elde edilebilir (Bakhshpour ve ark., 2019).

Çizelge 4.2. Kriyojel yamaların yükleme kapasitesi (%) ve enkapsülasyon verimlilikleri (E_E) değerleri

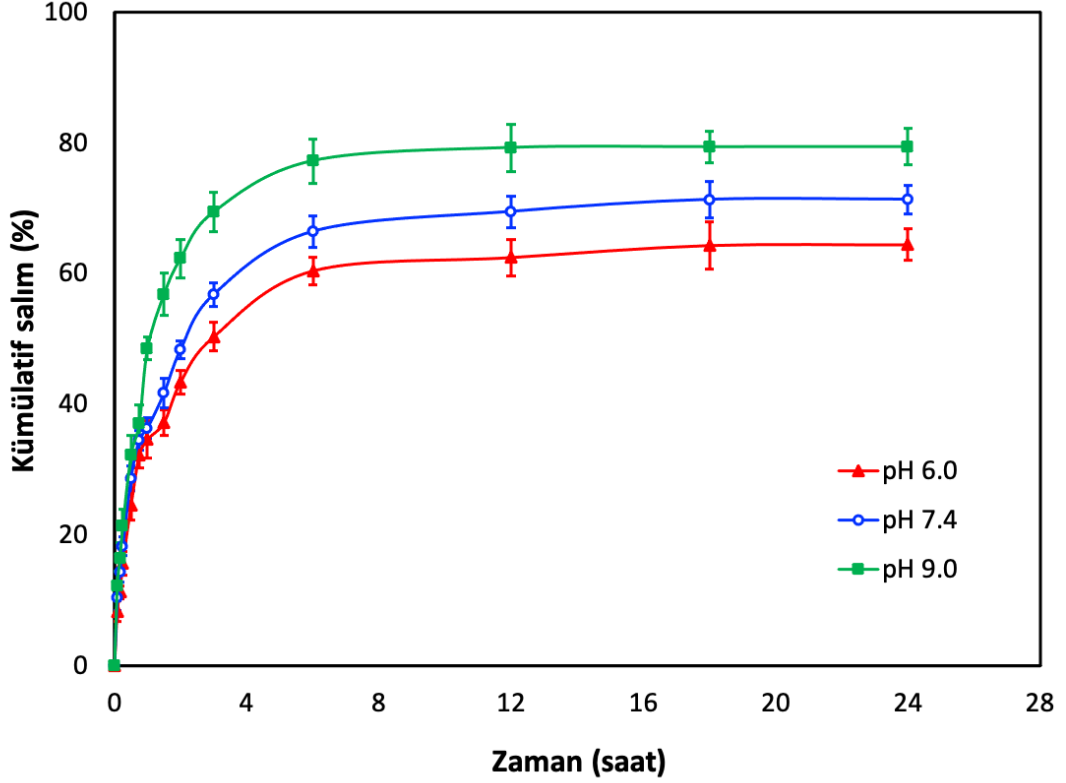
Kodu	Derişim(mg/mL)	Lc (%)	E_E (%)
CP-1	1	3.27 ±0.28	41.98 ±0.45
	2	6.41 ±0.45	41.77 ±0.29
	4	11.62 ±0.42	25.50 ±0.51
	8	17.63 ±0.47	17.13 ±0.23
	16	23.74 ±1.13	12.58 ±0.06
	24	22.50 ±0.75	10.10 ±0.21
	32	23.52 ±0.51	6.77 ±0.01
CP-2	1	6.77 ±0.41	52.49 ±0.67
	2	16.74 ±0.73	41.14 ±0.88
	4	19.31 ±0.51	30.60 ±0.40
	8	23.94 ±0.69	16.39 ±0.65
	16	37.16 ±0.40	12.56 ±0.09
	24	37.53 ±0.33	9.53 ±0.59
	32	37.56 ±0.59	6.49 ±0.40
CP-3	1	8.18 ±0.62	52.88 ±0.77
	2	14.20 ±0.69	41.73 ±0.41
	4	24.83 ±0.67	32.83 ±0.92
	8	35.15 ±0.39	27.71 ±0.67
	16	41.37 ±0.53	19.81 ±0.75
	24	41.96 ±0.86	12.32 ±0.82
	32	42.04 ±0.55	6,59 ±0.83
CP-4	1	9.23 ±0.13	58.09 ±0.85
	2	15.02 ±0.64	52.16 ±0.71
	4	22.93 ±1.33	42.53 ±0.87
	8	42.48 ±0.85	35.76 ±0.62
	16	43.88 ±0.75	14.66 ±0.40
	24	54.60 ±0.62	10.83 ±0.30

	32	55.10 ±0.99	10,39 ±0.87
CP-5	1	12.42 ±0.90	60.02 ±0.12
	2	23.12 ±0.57	51.44 ±0.71
	4	33.44 ±0.57	37.79 ±0.25
	8	68.56 ±0.09	35.92 ±0.61
	16	84.13 ±0.43	23.63 ±0.92
	24	94.32 ±0.73	21.29 ±0.54
	32	94.82 ±0.50	15.92 ±0.90

4.2. Salım Çalışmaları

4.2.1. pH salıma etkisi

ASA yüklü PHEMA/PDMAEMA (50:50 w/w) kriyojeller pH 6.0, pH 7.4 ve pH 9'da zamanın bir fonksiyonu olarak salım profili Şekil 4.5.'de verilmiştir. Çalışmada seçilen ortam pH'ları için, pH 6.0 normal bir yara iyileşmesi sırasındaki tipik pH düşüşünü; pH 7.4 genellikle tüm salım çalışmalarında kullanılan, yara tedavisinde lokal ilaç uygulamasını simüle eden normal yara pH'sını ve pH 9.0 ise enfekte yaralarda sıklıkla gözlenen pH artışını simüle etmektedir (Maver ve ark., 2019). Kümülatif salım yüzdelerinin pH 6.0, pH 7.4 ve pH 9'da 3 saat sonra sırasıyla %50.3, %56.7 ve %69.4'e ulaştığı bulunmuştur. Bununla birlikte, 24 saatin sonunda ise bu değerler sırasıyla %64.4, %71.3 ve 79.3 olarak sabit bir salım hızına ulaşmıştır. Sonuçlar pH'nın kriyojel yamalardan ilaç salımını güçlü bir şekilde etkilediğini göstermektedir. Salım profili, ASA kriyojel yapıları üzerindeki pH etkisine dayanarak açıklanabilir. Burada ilaç molekülü olarak kullanılan pKa değeri yaklaşık olarak 3.76'dır (Danil de Namor ve ark., 2022) ve bu değer altında nötr (noniyonik) formda bulunduğu, üstünde ise protosuzlaştığı ve negatif yüklü hale geldiği anlamına gelmektedir. Öte yandan, DMAEMA birimleri ise pH yaklaşık 8'nin altında pozitif yüklü hale gelir PDMAEMA'nın pKa'sı yaklaşık 8 (Bruining ve ark., 2000). Buna göre, pH aralığının $3.76 < \text{pH} < 8$ olduğu değerlerde ligand, yani DMAEMA, negatif yüke sahip iken ilaç molekülleri yani ASA, ise pozitif yüke sahip olacaktır ve bu sebeple ASA molekülleri kriyojel matris tarafından adsorbe edilecektir. Dolayısıyla salım hızının pH 6.0'da daha düşük olması beklenen bir durumdur. Aynı şekilde, pH değeri arttıkça her iki molekülde negatif yüklendiği için salım hızı az da olsa artmaktadır.



Şekil 4.4. 37°C'de çeşitli pH değerlerinde kriyojel yamalardan ASA salımı

ASA yüklü PHEMA/PDMAEMA (50:50 w/w) kriyojeller pH 6.0, pH 7.4 ve pH 9.0'da zamanın bir fonksiyonu olarak salım profili Şekil 4.4'de verilmiştir. Çalışmada seçilen ortam pH'ları için, pH 6.0 normal bir yara iyileşmesi sırasındaki tipik pH düşüşünü; pH 7.4 genellikle

ilaç moleküllerinin polimerik bir ilaç taşıyıcı sistemden salım mekanizması genel olarak difüzyon, şişme ve/veya kimyasal bölünme yoluyla kontrol edilmektedir (Błaszczak, Bucínski ve Górecki, 2015). Tez çalışmasında, pH 6.0, 7.4 ve 9.0 değerlerindeki salım verilerinin ilk %60'ı aşağıda verilen eşitlik kullanılarak Korsmeyer-Peppas modeline uyarlanmıştır (Stasiłowicz-Krzemień, Szulc ve Cielecka-Piontek, 2023).

$$F = kt^n \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte, F, ASA'nın belirli bir zamanda salınan kısmını, k, salım hızı sabitini, t ise saat cinsinden süreyi ifade etmektedir (Stasiłowicz-Krzemień ve ark, 2023). İlaç salımının mekanizması, eğer n 0,5'ten küçük veya ona eşitse Fickian difüzyon olarak, n 1,0'dan küçük ve 0,5'ten büyükse anormal salım (anomalous release) olarak, n 1'e eşitse

durum 2 aktarımı (case 2 transport) ve n 'nin 1'den büyük olması durumunda süper durum 2 aktarımı (süper-case 2 transport) olarak yorumlanmaktadır (de Stéfano, Abundis-Correa, Herrera-Flores ve Alvarez, 2020)

Çizelge 4.3.'te verildiği üzere, pH 6.0 ve pH 7.4 için n değeri 0,5'ten küçük olması, Fickian difüzyon mekanizmasına karşılık gelirken, pH 9.0 için ise n değeri 0,5'ten büyük ve 1'den küçük bir değere sahip olması ilaç salımının anormal bir mekanizmasını ifade etmektedir. Bunun anlamı, ASA salımının, difüzyon ve kriyojellerin şişmesi tarafından kontrol edildiği anlamına geldiği şeklinde yorumlanmaktadır (Bayan ve ark, 2022).

Çizelge 4.3. Salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uyarlanmasından elde edilen n , k ve R^2 değerleri

pH	n	k	R²
6.0	0.483	0.305	0.967
7.4	0.480	0.357	0.987
9.0	0.535	0.450	0.994

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan tez çalışma kapsamında kontrollü ilaç salım sistemi olarak polimerik PDMAEMA ve PHEMA tabanlı farklı oranlarda kriyojeller hazırlanmıştır. Farklı oranlarda hazırlanan kriyojellerden ASA salımı incelenmiştir. Çalışma kapsamında, kontrol grubu olarak kullanmak amacıyla CP-3 kriyojel kriyopolimerizasyon yöntemi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan kriyojeller daha sonra ıslak ve kuru ağırlıkları üzerinden yapılan hesaplamalar, polimerizasyon veriminin %90'nın üzerinde olduğunu göstermektedir. Kriyojeller ayrıca FTIR, FE-SEM, jelleşme ve şişme testleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Kriyojellerin kimyasal yapıları FT-IR ile incelenmiş olup DMEAMA'nın polimer yapısına girdiği belirlenmiştir. Kriyojellerin genel yapısını ve gözenekliliğini incelemek için hem optik mikroskopu hem de alan emisyon taramalı elektron mikroskopu (FE-SEM) kullanılmıştır. Kriyojel yapıların tümü oldukça makro gözenekler ile ayrılmış polimer fazlı yapılara sahip olmakla birlikte gözenek yapıların homojen olmadığı ve boyutlarının birkaç ila yüz mikrometre arasında değiştiği tespit edilmiştir. Makro gözenekli yapılar, sıfırın altındaki sıcaklıkta (-20°C) gerçekleştirilen deneylerdeki buz kristallerinden kaynaklanmaktadır.

İlaç yükleme çalışmalarında, hem DMAEMA oranının hem de ilk ASA derişimlerinin yükleme içeriğine ve kapsülleme verimliliğine etkileri analiz edilmiş ve DMAEMA ve ASA derişimin artması yükleme içeriğini ve kapsülleme verimliliğini arttırdığı saptanmıştır.

Ortam pH'sının ASA salım hızı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla in vitro salım deneyleri yapılmıştır. Salım deneylerine göre, kümülatif salım yüzdelerinin pH 6.0, pH 7.4 ve pH 9.0'da 3 saat sonra sırasıyla %50.3, %56.7 ve %69.4'e ulaştığı bulunmuştur. Bununla birlikte, 24 saatin sonunda ise bu değerler sırasıyla %64.4, %71.3 ve 79.3 olarak sabit bir salım hızına ulaşmıştır. Sonuçlar pH'nın kriyojel yamalardan ASA salımını güçlü bir şekilde etkilediğini göstermektedir.

Korsmeyer-Peppas modeli kullanılarak pH 6.0, 7.4 ve 9.0 değerlerindeki salım profilleri incelenmiş ve pH 6.0 ve pH 7.4 için Fickian difüzyon mekanizması gözlenirken pH 9.0 için ise ASA salımının anormal bir mekanizması olarak belirlenmiştir. Kinetik çalışmalara göre, ASA salımının, difüzyon ve kriyojellerin şişmesi tarafından kontrol edildiği şeklinde yorumlanmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Abu-Thabit, N. Y. ve Makhlof, A. S. H. (2018). *Historical development of drug delivery systems: From conventional macroscale to controlled, targeted, and responsive nanoscale systems. Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications: Volume 1: Types and Triggers*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/B978-0-08-101997-9.00001-1
- Akande, W. (2015). Poly (2-Hydroxyethyl Methacrylate) Macroporous Cryogel for Extracorporeal Medical Devices. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 3(4), 46. doi:10.11648/j.ijbmr.20150304.12
- Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S. ve Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33(11), 1088–1118.
- Bakhshpour, M., Idil, N., Perçin, I. ve Denizli, A. (2019). Biomedical applications of polymeric cryogels. *Applied Sciences*, 9(3), 553.
- Bayan, M. F., Marji, S. M., Salem, M. S., Begum, M. Y., Chidambaram, K. ve Chandrasekaran, B. (2022). Development of Polymeric-Based Formulation as Potential Smart Colonic Drug Delivery System. *Polymers*, 14(17), 1–13. doi:10.3390/polym14173697
- Baydemir, G., Bereli, N., Andaç, M., Say, R., Galaev, I. Y. ve Denizli, A. (2009). Bilirubin recognition via molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 68(1), 33–38.
- Bencherif, S. A., Sands, R. W., Bhatta, D., Arany, P., Verbeke, C. S., Edwards, D. A. ve Mooney, D. J. (2012). Injectable preformed scaffolds with shape-memory properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(48), 19590–19595.
- Bereli, N., Andaç, M., Baydemir, G., Say, R., Galaev, I. Y. ve Denizli, A. (2008). Protein recognition via ion-coordinated molecularly imprinted supermacroporous cryogels. *Journal of Chromatography A*, 1190(1–2), 18–26.
- Bhat, S. ve Kumar, A. (2013). Biomaterials and bioengineering tomorrow's healthcare. *Biomatter*, 3(3), e24717.
- Błaszczak, W., Buciński, A. ve Górecki, A. R. (2015). In vitro release of theophylline from starch-based matrices prepared via high hydrostatic pressure treatment and autoclaving. *Carbohydrate Polymers*, 117, 25–33. doi:10.1016/j.carbpol.2014.09.031
- Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A. ve Akomeah, F. K. (2006). Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug delivery*, 13(3), 175–187.
- Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A., Akomeah, F. K., Brown, M. B., Martin, G. P., ... Akomeah, F. K. (2008). Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems :

Current and Future Prospects Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems :
Current and Future Prospects, 7544. doi:10.1080/10717540500455975

- Bruining, M. J., Blaauwgeers, H. G. T., Kuijter, R., Pels, E., Nuijts, R. M. M. A. ve Koole, L. H. (2000). Biodegradable three-dimensional networks of poly (dimethylamino ethyl methacrylate). Synthesis, characterization and in vitro studies of structural degradation and cytotoxicity. *Biomaterials*, 21(6), 595–604.
- Castillo-Miranda, C. A., Castro-Guerrero, C. F., Velasco-Ocejo, H. A., Gonzalez-Sanchez, J. A., Flores-Cerda, G. O., Ramos-Galvan, C. E., ... Morales-Cepeda, A. B. (2019). Acetylsalicylic acid (ASA) on hydroxyethylcellulose/polyacrylamide gel (HEC/PAAm) as a proposal for a dermatological compress: mathematical modeling of ASA release kinetics. *International Journal of Polymer Science*, 2019.
- Celik, T. ve Orakdogan, N. (2015). Correlation Between Physicomechanical and Swelling Properties of Weakly Basic Copolymer Hydrogels Based on (Meth)acrylate Polycations as New Smart Materials. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 216(22), 2190–2201. doi:10.1002/MACP.201500230
- Çetin, K. ve Denizli, A. (2015). 5-Fluorouracil delivery from metal-ion mediated molecularly imprinted cryogel discs. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 126, 401–406. doi:10.1016/j.colsurfb.2014.12.038
- Çetin, K. ve Denizli, A. (2022). Polyethylenimine-functionalized microcryogels for controlled release of diclofenac sodium. *Reactive and Functional Polymers*, 170, 105125.
- Danil de Namor, A. F., Cambanis, A., Al Hakawati, N. ve Khalife, R. (2022). From solution studies of pharmaceuticals (aspirin and related compounds) to the thermodynamics of aspirin- β -cyclodextrin interaction in water and N, N-dimethylformamide. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11750.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L. ve Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67(3), 217–223.
- de Stéfano, J. C. Q., Abundis-Correa, V., Herrera-Flores, S. D. ve Alvarez, A. J. (2020). PH-sensitive starch-based hydrogels: Synthesis and effect of molecular components on drug release behavior. *Polymers*, 12(9), 1–14. doi:10.3390/polym12091974
- Dubey, L., Chianella, I., Dubey, I., Piletska, E., J Whitcombe, M. ve Piletsky, S. (2012). Selective Recognition of Bifunctional Molecules by Synthetic Polymers Prepared by Covalent Molecular Imprinting. *The Open Analytical Chemistry Journal*, 6(1).
- Efe, H., Uygun, M., Avcıbaşı, N. ve Akgöl, S. (2015). Lizozim adsorpsiyonu için yeni nesil kriyojellerin sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Eikelboom, J. W., Hankey, G. J., Thom, J., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Montalescot, G., ... Easton, J. D. (2008). Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by

- acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation*, 118(17), 1705–1712.
- Ertürk, G. ve Mattiasson, B. (2014). Cryogels-versatile tools in bioseparation. *Journal of Chromatography A*, 1357, 24–35.
- Fariás, T., Hajizadeh, S. ve Ye, L. (2020). Cryogels with high cisplatin adsorption capacity: Towards removal of cytotoxic drugs from wastewater. *Separation and Purification Technology*, 235(September 2019), 116203. doi:10.1016/j.seppur.2019.116203
- Galge, A. G. ve Pagire, D. (2022). A Review on Transdermal Patches. *International Journal of Research Publication and Reviews*, 3(10), 1810–1824. doi:10.55248/gengpi.2022.3.10.60
- Ge, Y. ve Turner, A. P. F. (2008). Too large to fit? Recent developments in macromolecular imprinting. *Trends in biotechnology*, 26(4), 218–224.
- Geraili, A., Xing, M. ve Mequanint, K. (2021). Design and fabrication of drug-delivery systems toward adjustable release profiles for personalized treatment. *View*, 2(5), 20200126.
- Henderson, T. M. A., Ladewig, K., Haylock, D. N., McLean, K. M. ve O'Connor, A. J. (2013). Cryogels for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(21), 2682–2695. doi:10.1039/C3TB20280A
- Hixon, K. R., Lu, T. ve Sell, S. A. (2017). A comprehensive review of cryogels and their roles in tissue engineering applications. *Acta biomaterialia*, 62, 29–41.
- Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E. ve Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomaterials Research*, 25(1), 1–15. doi:10.1186/s40824-021-00226-6
- Jones, A. (2005). *Chemistry: an introduction for medical and health sciences*. John Wiley & Sons.
- Jones, L. O., Williams, L., Boam, T., Kalmes, M., Oguike, C. ve Hatton, F. L. (2021). Cryogels : recent applications in 3D-bioprinting , injectable cryogels , drug delivery , and wound healing, 2553–2569. doi:10.3762/bjoc.17.171
- Kanno, T. ve Uyama, H. (2018). Unique Ivy-Like Morphology Composed of Poly(lactic acid) and Bacterial Cellulose Cryogel. *ACS Omega*, 3(1), 631–635. doi:10.1021/ACSOMEGA.7B01968
- Karim, S., HOSSAIN, F., UDDIN, J., BHUIYAN, M. A. ve HARUN-OR-RASHID, M. D. (2016). formulation and in Vitro evaluation of aspirin sustained release tablets using hydrophilic polymers. *World*, 3(3), 39–45.
- Katakam, M., Ravis, W. R. ve Banga, A. K. (1997). Controlled release of human growth hormone in rats following parenteral administration of poloxamer gels.

- Journal of Controlled Release*, 49(1), 21–26.
- Kim, G., Ahn, S., Yoon, H., Kim, Y. ve Chun, W. (2009). A cryogenic direct-plotting system for fabrication of 3D collagen scaffolds for tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry*, 19(46), 8817–8823.
- Koç, İ., Bereli, N., Baydemir, G., GALAEV, I. Y. ve Denizli, A. (2008). Synthesis and Characterization of Macroporous Poly Acrylamide-Methacrylamido Histidine Cryogels and Their Use in Antibody Purification. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 36(1), 61–76.
- Koshy, S. T., Ferrante, T. C., Lewin, S. A. ve Mooney, D. J. (2014). Injectable, porous, and cell-responsive gelatin cryogels. *Biomaterials*, 35(8), 2477–2487.
- Kováčik, A., Kopečná, M. ve Vávrová, K. (2020). Permeation enhancers in transdermal drug delivery: Benefits and limitations. *Expert opinion on drug delivery*, 17(2), 145–155.
- Kowalski, K. (2019). Insight into the biological activity of organometallic acetylsalicylic acid (aspirin) derivatives. *ChemPlusChem*, 84(4), 403–415.
- Kumar, K. P. S., Bhowmik, D., Duraivel, S. ve Umadevi, M. (2012). Traditional and medicinal uses of banana. *Journal of pharmacognosy and phytochemistry*, 1(3), 51–63.
- Lampert, A., Seiberth, J., Haefeli, W. E. ve Seidling, H. M. (2014). A systematic review of medication administration errors with transdermal patches. *Expert opinion on drug safety*, 13(8), 1101–1114.
- Liu, M. ve Kauh, S. K. (2012). A study of the thermomechanical behavior of skin tissue in moxibustion using a mathematical method. *Medical Acupuncture*, 24(2), 89–96.
- Lozinsky, V. I. (2002). Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: preparation, properties and application. *Russian Chemical Reviews*, 71(6), 489–511.
- Lozinsky, V. I., Bakeeva, I. V., Presnyak, E. P., Damshkaln, L. G. ve Zubov, V. P. (2007). Cryostructuring of polymer systems. XXVI. Heterophase organic–inorganic cryogels prepared via freezing–thawing of aqueous solutions of poly (vinyl alcohol) with added tetramethoxysilane. *Journal of applied polymer science*, 105(5), 2689–2702.
- Lozinsky, V. I., Plieva, F. M., Galaev, I. Y. ve Mattiasson, B. (2001). The potential of polymeric cryogels in bioseparation. *Bioseparation*. Springer.
doi:10.1023/A:1016386902611
- Mahdiyyah, A., Diyah, N. ve Hendradi, E. (2022). Transdermal Patches: A review of a new drug delivery system approach. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 6(0), 1. doi:10.5455/ijmrcr.172-1641124566

- Maver, T., Gradišnik, L., Smrke, D. M., Stana Kleinschek, K. ve Maver, U. (2019). Systematic evaluation of a diclofenac-loaded carboxymethyl cellulose-based wound dressing and its release performance with changing pH and temperature. *AAPS PharmSciTech*, 20, 1–12.
- Omidian, H., Dey Chowdhury, S. ve Babanejad, N. (2023). Cryogels: Advancing Biomaterials for Transformative Biomedical Applications. *Pharmaceutics*, 15(7). doi:10.3390/pharmaceutics15071836
- Orakdogan, N. (2012). Novel responsive poly (N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) gel beads: preparation, mechanical properties and pH-dependent swelling behavior. *Journal of Polymer Research*, 19, 1–10.
- Padula, C., Nicoli, S., Colombo, P. ve Santi, P. (2007). Single-layer transdermal film containing lidocaine: Modulation of drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(3), 422–428. doi:10.1016/j.ejpb.2006.11.014
- Pairatwachapun, S., Paradee, N. ve Sirivat, A. (2016). Controlled release of acetylsalicylic acid from polythiophene/carrageenan hydrogel via electrical stimulation. *Carbohydrate Polymers*, 137, 214–221. doi:10.1016/j.carbpol.2015.10.026
- Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M. ve Roberts, M. S. (2015). Transdermal patches: History, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2179–2209. doi:10.1111/bph.13059
- Plieva, F. M., Galaev, I. Y., Noppe, W. ve Mattiasson, B. (2008). Cryogel applications in microbiology. *Trends in Microbiology*, 16(11), 543–551. doi:10.1016/J.TIM.2008.08.005
- Plieva, F. M., Karlsson, M., Aguilar, M.-R., Gomez, D., Mikhalovsky, S. ve Galaev, I. Y. (2005). Pore structure in supermacroporous polyacrylamide based cryogels. *Soft Matter*, 1(4), 303–309.
- Prausnitz, M. R. ve Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*, 26(11), 1261–1268.
- Preston, S. J., Arnold, M. H., Beller, E. M., Brooks, P. M. ve Buchanan, W. W. (1989). Comparative analgesic and anti-inflammatory properties of sodium salicylate and acetylsalicylic acid (aspirin) in rheumatoid arthritis. *British journal of clinical pharmacology*, 27(5), 607–611.
- Ravina, E. (2011). *The evolution of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs*. John Wiley & Sons.
- Rhim, J.-W., Park, H.-M. ve Ha, C.-S. (2013). Bio-nanocomposites for food packaging applications. *Progress in polymer science*, 38(10–11), 1629–1652.
- Sastry, S. V., Nyshadham, J. R. ve Fix, J. A. (2000). Recent technological advances in

- oral drug delivery—a review. *Pharmaceutical science & technology today*, 3(4), 138–145.
- Scardi, V. (1987). [25] Immobilization of enzymes and microbial cells in gelatin. *Methods in enzymology* içinde (C. 135, ss. 293–299). Elsevier.
- Schafer, N., Balwierz, R., Biernat, P., Ochędzan-Siodłak, W. ve Lipok, J. (2023). Natural Ingredients of Transdermal Drug Delivery Systems as Permeation Enhancers of Active Substances through the Stratum Corneum. *Molecular Pharmaceutics*.
- Serex, L., Braschler, T., Filippova, A., Rochat, A., Béduer, A., Bertsch, A. ve Renaud, P. (2018). Pore size manipulation in 3D printed cryogels enables selective cell seeding. *Advanced Materials Technologies*, 3(4), 1700340.
- Siepmann, J., Lecomte, F. ve Bodmeier, R. (1999). Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles. *Journal of Controlled Release*, 60(2–3), 379–389.
- Siepmann, J., Siegel, R. A. ve Rathbone, M. J. (2012). *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery* (C. 3). Springer.
- Simon, A., Amaro, M. I., Healy, A. M., Cabral, L. M. ve de Sousa, V. P. (2016). Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with in vivo-in vitro correlation. *International Journal of Pharmaceutics*, 512(1), 234–241. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.08.052
- Singh, B. N. ve Kim, K. H. (2000). Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled release*, 63(3), 235–259.
- Soni, A., Dua, J. S. ve Prasad, D. N. (2022). Article Reviewing Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(1), 176–180. doi:10.22270/jddt.v12i1.5159
- Srivastava, A., Jain, E. ve Kumar, A. (2007). The physical characterization of supermacroporous poly(N-isopropylacrylamide) cryogel: Mechanical strength and swelling/de-swelling kinetics. *Materials Science and Engineering: A*, 464(1–2), 93–100. doi:10.1016/J.MSEA.2007.03.057
- Stasiłowicz-Krzemień, A., Szulc, P. ve Cielecka-Piontek, J. (2023). Co-Dispersion Delivery Systems with Solubilizing Carriers Improving the Solubility and Permeability of Cannabinoids (Cannabidiol, Cannabidiolic Acid, and Cannabichromene) from Cannabis sativa (Henola Variety) Inflorescences. *Pharmaceutics*, 15(9). doi:10.3390/pharmaceutics15092280
- Ünlüer, Ö. B., Keçili, R., Say, R. ve Ersöz, A. (2023). Cryogels as smart polymers in biomedical applications. *Advances in Biomedical Polymers and Composites* içinde (ss. 675–709). Elsevier.

- Valkhoff, V. E., Sturkenboom, M. C. J. M., Hill, C., Veldhuyzen van Zanten, S. ve Kuipers, E. J. (2013). Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27, 159–167.
- Van Vlierberghe, S., Dubruel, P. ve Schacht, E. (2011). Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: a review. *Biomacromolecules*, 12(5), 1387–1408.
- Volkmer, T., Magalhães, J., Sousa, V., Santos, L. A., Burguera, E. F., Blanco, F. J., ... Rodríguez-Lorenzo, L. M. (2014). 2-(Dimethylamino)Ethyl Methacrylate/(2-Hydroxyethyl) Methacrylate/A-Tricalcium Phosphate Cryogels for Bone Repair, Preparation and Evaluation of the Biological Response of Human Trabecular Bone-Derived Cells and Mesenchymal Stem Cells. *Polymers*, 6(10), 2510–2525. doi:10.3390/polym6102510
- Yandi, W., Mieszkin, S., Callow, M. E., Callow, J. A., Finlay, J. A., Liedberg, B. ve Ederth, T. (2017). Antialgal activity of poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) (PDMAEMA) brushes against the marine alga *Ulva*. *Biofouling*, 33(2), 169–183. doi:10.1080/08927014.2017.1281409
- Yapar, E. A. (2012). İmplante edilebilen polimerik ilaç salım sistemlerine genel bakış. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 1(2), 73–82.
- Yavuz, H., Çetin, K., Akgönüllü, S., Battal, D. ve Denizli, A. (2018). Therapeutic protein and drug imprinted nanostructures as controlled delivery tools. *Design and Development of New Nanocarriers* içinde (ss. 439–473). Elsevier.
- Yetişkin, B. (2015). Mekanik Olarak Dayanıklı Tek-, Çift-Ve Üç-ağyapılı Fibroin Kriyojellerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yetiskin, B. ve Okay, O. (2017). High-strength silk fibroin scaffolds with anisotropic mechanical properties. *Polymer*, 112, 61–70.
- You, J. O. ve Auguste, D. T. (2010). The effect of swelling and cationic character on gene transfection by pH-sensitive nanocarriers. *Biomaterials*, 31(26), 6859–6866. doi:10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.04.048
- Yun, Y. H., Lee, B. K. ve Park, K. (2015). Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *Journal of Controlled Release*, 219, 2–7.

ÖZGEÇMİŞ**UZMANLIK ALANI****YABANCI DİLLER**

İngilizce-Arapça

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER**YAYINLAR**