

# Modifiye Poli(inülin) Mikro/Nanojellerinin İlaç Salımında Kullanımı ve Kan Uyumluluklarının Tespiti

## Use of Modified Poly(inulin) Micro/Nanogels in Drug Release and Blood Compatibility Tests

<sup>1B</sup> Dilek ÜLKER ÇAKIR<sup>a</sup>,  
<sup>1B</sup> Selin SAĞBAŞ SUNER<sup>b</sup>,  
<sup>1B</sup> Nurettin ŞAHİNER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyokimya AD,  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Kimya Bölümü,  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Fen Edebiyat Fakültesi,  
Çanakkale, TÜRKİYE

Received: 12.07.2018  
Received in revised form: 16.08.2018  
Accepted: 29.08.2018  
Available online: 15.03.2019

Correspondence:  
Dilek ÜLKER ÇAKIR  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya AD, Çanakkale,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ducakir@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Elde edilen mikro/nanopartiküllerin canlı vücudunda kullanılabilir olabilmesi için fiziksel ve kimyasal özelliklerinin iyi bilinmesi ve hücreler ile allerjik, toksik, karsinojenik reaksiyon vermemesi istenir. Bu nedenle, hazırlanan p(inülin) partiküllerinin karakterizasyonları yapıldıktan sonra potansiyel biyomedikal uygulamalar için ilaç taşıma sistemleri olarak kullanımları ve kan uyumlulukları araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Poli(inülin) (p(inülin)) mikro/nanojelleri ters misel mikroemülsiyon tekniği ile sentezlenmiştir. Hazırlanan p(inülin) partikülleri küresel morfolojide olup boyutları yüzlerce nanometreden onlarca mikrometre arasında değişen polidispers boyut dağılımına sahip olduğu belirlenmiştir. P(inülin) partiküllerinin boyutları optik mikroskop ve taramalı elektron mikroskop (SEM) ile tayin edilmiştir. **Bulgular:** Hazırlanan p(inülin) mikro/nanojellerini kationik bir modifiye ajan olan 2-bromoetilamin (BEA) ile modifiye edilerek ilaç taşıma sistemleri olarak kullanım potansiyelleri incelenmiştir. Kimyasal modifikasyon ile p(inülin) mikro/nanojellerinin model ilaç olarak seçilen rosmarinik asidi (RA) 12 saate kadar fosfat tampon çözeltisinde pH 7,4 de ve 37°C'de sıcaklığında lineer bir salım kinetiği ile salılabileceği gösterilmiştir. **Sonuç:** p(inülin) mikro/nanojellerinin hemoliz ve kan pıhtılaşma testlerine göre kan için uyumlu olduğu fakat modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinin konsantrasyona bağlı olarak toksik etkiler oluşturabildiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nanojeller; ilaç salımı; kan uyumluluğu; materyal test etme

**ABSTRACT Objective:** For the use of these obtained micro/nanoparticles in living bodies, physical and chemical properties should be well-known and cells should not cause allergic, toxic or carcinogenic reactions. As a result, after characterization of the prepared p(inulin) particles, their use as drug-carrying system for biomedical applications and blood compatibilities were researched. **Material and Methods:** Poly(inulin) micro/nanogels were synthesized via reverse micelle microemulsion technique. The prepared p(inulin) particles are determined in spherical morphology with variance dimensions ranging from hundreds of nanometers to tens of micrometers with polydisperse size distribution. The sizes of p(inulin) particles are assessed by optic microscope and scanning electron microscope (SEM). **Results:** The prepared p(inulin) micro/nanogels are modified with a cationic molecule, 2-bromoethylamine (BEA) and their potential for drug carrier/delivery applications are investigated. It is demonstrated that the p(inulin) micro/nanogels with chemical modification can release Rosmarinic Acid (RA), chosen as a model drug, up to 12 h in linear release profile in phosphate saline buffer (PBS) at pH 7.4 and at 37°C. **Conclusion:** p(inulin) micro/nanogels are shown to be more blood compatible from hemolysis and blood clotting tests, but the modified p(inulin) micro/nanogels are found to have toxic effects depending on the concentration.

**Keywords:** Nanogel; drug liberation; blood safety; material testing

**H**idrojenler; makro, mikro ve nano boyutlarda olabilen 3-boyutlu ağ yapısına sahip çaprazbağlı polimerik ağ yapılarıdır. Uygun bir çözeltide kendi ağırlığının 100 katı kadar şişebilirler.<sup>1-4</sup> Eczacılık ala-

nında kontrollü ilaç taşınım sistemleri ve doku mühendisliği başta olmak üzere, biosensör, yara kaplama malzemesi gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadırlar.<sup>5-11</sup> Sıcaklık, pH iyonik kuvvet, manyetik alan, elektriksel alan ve ışığa karşı duyarlı malzemeler olmalarından dolayı etkili miktarda büzülme, şişme, bozunma kabiliyetine sahiptirler.<sup>12-16</sup> Ayrıca, morfolojik ve fizikokimyasal özellikleri açısından modifikasyona oldukça elverişli kimyasal yapılara sahip olmalarından dolayı son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadırlar. Doğal bir polisakkarit olan inülin; bitkilerin kök ve kök saplarında bulunan glikoz ve çok sayıda fruktozun birleşmesinden oluşmaktadır.<sup>17,18</sup> Birçok bitki türü tarafından enerji depolamasında kullanılan inülin, insan vücudunda çözünmeden kalın bağırsakta prebiyotik olarak bakteriyel mikroflora tarafından fermente edilerek, mikroorganizmaların sağlıklı büyümesini sağlar.<sup>19</sup> Yenilenebilir kaynaklardan elde edilen inülin molekülü ucuz olarak elde edilebilmektedir ve toksik olmayan, hidrofilik, biyouyumlu yapısı nedeniyle biyomedikal alanda kullanımı avantajlı bir malzemedir.<sup>20-23</sup> Sahiner ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada, çaprazbağlı p(inülin) mikroenjelleri sentezlenerek, in situ fluoresecence kuantum noktaları (Q-dot) hazırlanarak Q-dot içeren p(inülin) kompozitlerini elde edilmiş ve ilaç taşınım sistemlerinde kullanılabilirlikleri gösterilmiştir. Böylelikle bu mikroenjellerin biyogörünteleme ve biyouyumlulukları test edilmiştir.<sup>24,25</sup> İnsan vücudu içerisinde kullanılabilir malzemelerin hazırlanmasında malzemelerin vücut içerisinde verdiği olumlu ya da olumsuz tepkilerin bilinmesi onların kullanılabilirliklerinin en önemli ölçütüdür. Bu çalışma ile p(inülin) ve modifiye p(inülin) mikro/nanoenjellerin kan uyumlulukları incelenerek, bu mikro/nanoenjellerin ilaç taşıma sistemlerinde kullanım potansiyelleri gösterilmiştir. İnülin polisakkaritinden p(inülin) mikro/nanoenjelleri hazırlanarak ve 2-bromoetilamin hidrobromür (BEA) ile kimyasal olarak modifiye edilmiştir. Elde edilen mikro/nanopartiküllerin canlı vücudunda kullanılabilir olabilmesi için fiziksel ve kimyasal özelliklerinin iyi bilinmesi ve hücreler ile allerjik, toksik, karsinogenik reaksiyon vermemesi istenir. Bu nedenle, hazırlanan p(inü-

lin) partiküllerinin karakterizasyonları yapıldıktan sonra potansiyel biyome dikal uygulamalar için ilaç taşıma sistemleri olarak kullanımları ve kan uyumlulukları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### MATERYALLER

İnülin from Dahlia tubers MW 5000 Da(Sigma-Aldrich), divinil sülfon (DVS, %98, Merck) çapraz bağlayıcı olarak, sodyum bis (2-etilhegzil) sülfosuksinat (AOT, %98, Sigma-Aldrich) yüzey aktif madde olarak ve benzin (Total) çözücü olarak kullanılmıştır. Modifiye ajanı olarak 2-bromo etilamin hidrobromür (BEA, %99, Sigma) kullanılmıştır. Aseton ve etanol gibi bütün çözücüler yüksek safılıkta kullanılmıştır. Rosmarinik asit (RA, %96, Aldrich) model ilaç olarak kullanılmıştır. Bütün çözeltiler ultra saf sudan 18,2 M.Ω.cm (Millipore-Direct Q UV3) hazırlanmıştır.

### P(İNÜLİN) MİKRO/NANOJELLERİNİN SENTEZİ VE MODİFİKASYONU

P(nülin) mikroenjelleri divinil sülfon (DVS) çapraz bağlayıcısı kullanılarak AOT-benzin ters misel ortamında mikro emülsiyon yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Kısaca, 1 g lineer inülin, 10 mL 0,2 M NaOH içerisinde çözünmüştür. Bu çözeltiden 0,8 mL alınıp, 30 mL 0,2 M AOT/benzin mikro emülsiyon ortamına eklenerek süspansen olacak şekilde vorteks ile karıştırıldıktan sonra 1000 rpm karışma hızında 1 saat karıştırılmıştır. İnülin'in tekrar eden biriminin molce %50 oranında DVS çapraz bağlayıcısı mikro emülsiyon ortamına eklenerek 1000 rpm karışma hızında oda sıcaklığında 1 saat reaksiyona bırakılmıştır. Sentezlenen inülin mikroenjelleri ortamın 2 katı kadar aseton içerisinde çöktürülerek, 35544g'de 10 dk santrifüjlenmiştir. Mikroenjellerden yüzey aktif maddeyi ve reaksiyona girmemiş kimyasalları uzaklaştırmak için aseton-su karışımı ile 3 kez yıkanıp santrifüj ile çöktürülmüştür. Hazırlanan mikroenjeller 40°C'lik etüvde kurutularak daha sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere kapalı kaplarda saklanmıştır.

Modifikasyon çalışmasında 2-bromoetilamin (BEA) modifiye ajanı kullanılmıştır. Kısaca, 1 g

BEA 50 mL saf etanol içerisinde çözünmüştür ve 0,5 g p(inülin) mikrojelleri bu ortama eklenerek 200 rpm karıştırma hızında 24 h reaksiyona bırakılmıştır. Modifiye p(inülin)-bromoetilamin mikro/nanojelleri 35544 g'de 10 dk santrifüjlenmiş ve 2 kere aseton ile yıkanmıştır. Elde edilen partiküller 40°C'lik etüvde kurutularak daha sonraki çalışmalarda kullanmak üzere kapalı kaplarda saklanmıştır.

#### P(INÜLİN)MİKRO/NANOJELLERİNİN KARAKTERİZASYONU

Hazırlanan jellerin yüzey morfolojilerini belirlemek için Jeol JSM-5600 LV marka Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. Liyofilizasyon (Freze Dryer) ile kurutulmuş örnekler alüminyum SEM malzemesinin üzerine yapıştırılmış karbon bant üzerine yerleştirilerek vakum altında birkaç nanometre kalınlığında kadar altın ile kaplanmıştır. P(inülin) mikro/nanojellerinin fonksiyonel grupları Nicolet IS10, Thermo marka FT-IR spektroskopisi kullanılarak belirlenmiştir. Analizler, yaklaşık 5-10 mg örnek ile 4000-650 cm<sup>-1</sup> dalga boyu aralığında 4 cm<sup>-1</sup> ayırım gücünde ATR tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mikrojellerin zeta potansiyel ölçümleri Zeta-pals zeta potential analyzer, Brookhaven Inst. Corp. Cihazı ile yapılmıştır. Mikrojellerin termal bozunmalarını incelemek için SII TG/DTA 6300 marka termal gravimetrik analiz (TGA) cihazı kullanılarak yaklaşık 5 mg örnek N2 atmosferinde 100 mL/dk akış hızında 10 °C/dk sıcaklık artışıyla 1000 °C'ye kadar ısıtılarak yapılmıştır. İlaç salım çalışmalarında RA'in konsantrasyonlarının ölçülmesi için T80+(PG Inst. Ltd.) UV-Vis spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

#### P(INÜLİN) VE MODİFİYE P(INÜLİN) MİKRO JELLERİNE İLAÇ YÜKLENMESİ VE SALINIMI

İlaç salım çalışmasında rosmarinik asit (RA) model ilaç olarak seçilmiştir. RA ilacının p(inülin) mikro/nanojellerine yüklenmesi için su içerisinde hazırlanan 50 mL 300 mg/L RA çözeltisi içerisinde 0,2 g p(inülin) partikülleri yerleştirilerek 24 saat oda sıcaklığında 300 rpm içinde karıştırılmıştır. Daha sonra p(inülin) mikro/nanojelleri 35544g'de 10 dk santrifüj ile çöktürüdüten sonra sonra tekrar DI yıkanarak tekrar santrifüjlenerek donduruculu-ku-

rutucu ile kurutularak daha sonraki in vitro salım çalışmalarda kullanmak üzere kapalı kaplarda saklanmıştır. P(inülin) mikrojellerinden RA'in in vitro salım çalışmaları UV-Vis spektrometresi ile 324 nm deki fosfat tampon çözeltisi (PBS) ortamında, pH 7,4 de daha önceden oluşturulmuş kalibrasyon doğrusu üzerinden yapılmıştır. Bu amaç ile RA yüklü 50 mg p(inülin) mikrojelleri molekül ağırlığı geçirgenliği 12 000 Da (MW cut off: 12 000 Da, Aldrich) olan diyaliz membranlarının pH 7,4 deki 25 mL PBS içerisindeki çözeltilerine yerleştirilerek 37 °C'de çalkalamalı sabit sıcaklı su banyosunda salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Belirli aralıklar ile salım ortamında 1 mL çözelti alınarak UV-Vis spektrometresi ile 324 nm'deki absorpsiyon değerleri okunarak daha önceden oluşturulmuş kalibrasyon eğrileri kullanılarak salınan RA miktarları belirlenmiştir.

#### HİDROJELLERİN KAN UYUMLULUKLARI

P(inülin) mikro/nanojellerinin kan uyumluluk testleri taze kan ile temas ettirilerek belirlenmiştir. Kanlar taze olarak EDTA'lı hemogram tüplerine alınmıştır. Tüp içine alınan kan yavaşça altüst edilerek çevrilmiştir. Bu çalışma Çanakkale Onsekizmart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 12.11.2014 tarih ve 2014-21 sayılı kararı ile yapılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

#### HEMOLİZ TESTİ

Taze kan gönüllülerden EDTA'lı hemogram tüplerine alınır alınmaz tüpün içinde yavaşça altüst edilerek çevrilmiştir. EDTA'lı 2 mL kan üzerine 2.5 mL serum fizyolojik (SF) eklenerek yavaşça altüst ederek karıştırılmıştır. Beş farklı konsantrasyondaki (0, 2.5, 5, 10 ve 25 mg) mikrojel 10 mL SF içerisinde atılmıştır. Örnek içeren tüpe 0,2 mL kan eklenip yavaşça altüst edilerek dakikada 5 çalkalama yapan 37°C'deki su banyosuna konulmuştur ve 1 saat beklemeden sonra tüpteki karışımdan 2 mL alınıp ependorf tüplerine konularak 100g'de 5 dk santrifüjlenmiştir. Süpernatant kısmından 1 mL alınıp üç kat saf su ile seyreltilip UV-Vis spektroskopisinde 542 nm dalga boyunda salınan hemoglobin absorpsiyonu ölçülmüştür. Pozitif kontrol (PK)

olarak 0,2 mL kan örneği 10 mL saf su içerisine eklenerek aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Negatif kontrol (NK) olarak ise numune içermeyen 10 mL SF içerisine 0,2 mL kan eklenerek aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Hemoliz oranı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{Hemoliz oranı} = 100 \times (\text{örnek içeren kanın absorbanansı} - \text{NK} / \text{PK} - \text{NK})$$

### PIHTILAŞMA DENEYİ

EDTA'lı 3 mL kan üzerine 0,24 mL 0.2 M CaCl<sub>2</sub> çözeltisi eklenip yavaşça altüst ederek karıştırılmıştır. Tabanı düz bir santrifüj tüpüne beş farklı miktarlarda tartılan mikrojellerin (0, 2.5, 5, 10 ve 25 mg) üzerine numuneyi tamamen kaplayacak şekilde 0,27 mL kan damla damla eklenmiştir. Tüpler dakikada 5 çalkalama yapan 37°C'deki su banyosunda 10 dk bekletilmiştir. Bu süre sonunda 10 mL saf su yavaşça eklenip 100g'de 30 sn santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısım alınarak üzerine 40 mL su eklenip 37°C'deki su banyosunda 60 dk bekle-

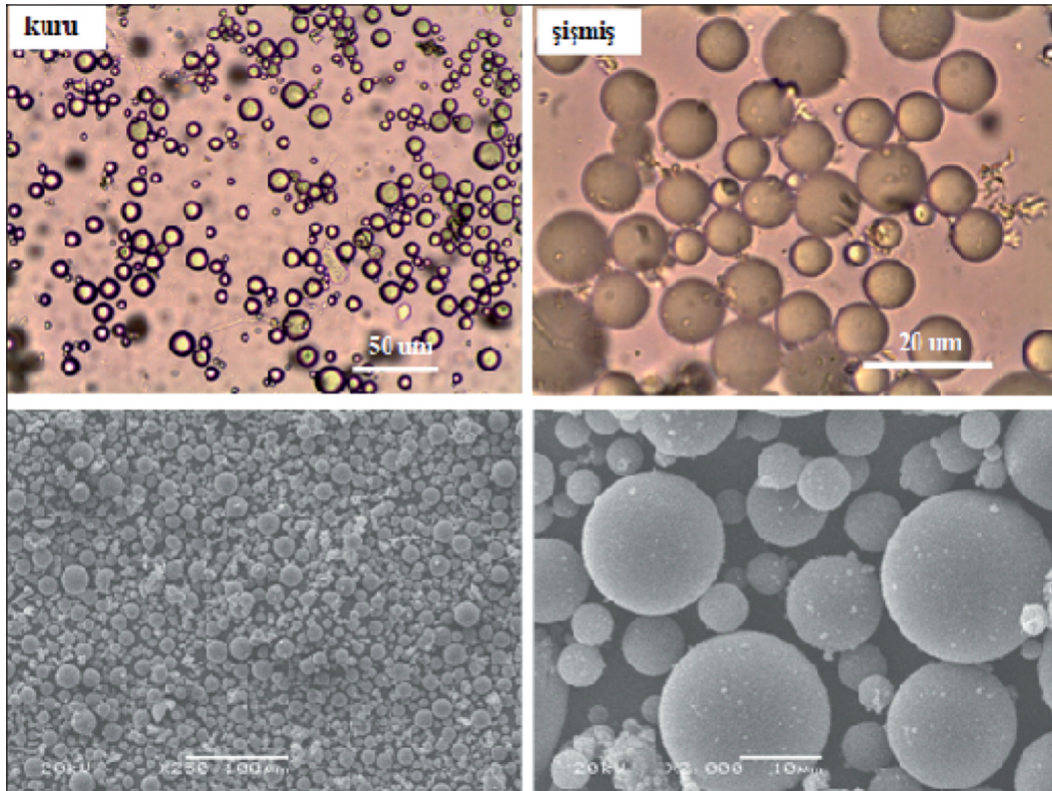
tilmiştir. İnkübe edilen örneklerin UV-Vis spektroskopisinde 542 nm dalga boyunda absorbanansı ölçülmüştür. Kontrol olarak 0.25 mL EDTA'lı kan 50 mL saf su içerisine inkübe edilerek 542 nm dalga boyunda absorbanansı ölçülmüştür.

$$\% \text{ Kan pıhtılaşma indeksi} = 100 \times \text{örnek içeren kanın absorbanansı} / \text{kanın absorbanansı}$$

### BULGULAR

İnülin molekülündeki -OH grupları DVS çapraz bağlayıcısının vinil gruplarına bağlanarak 3 boyutlu ağ yapısına sahip p(inülin) mikro/nanojelleri 1 saat gibi kısa bir sürede %90 gibi yüksek bir verim ile sentezlenmiştir. Resim 1'deki p(inülin) mikro/nanojellerinin optik mikroskop ve SEM görüntüleri incelendiğinde, p(inülin) mikro/nanojellerinin genelde mikron boyutlarda ve küresel yapıda olduğu görülmüştür.

Sentezlenen inülin mikrojellerine farklı özellikler kazandırmak için bromoetilamin (BEA) ile



RESİM 1: Kuru ve şişmiş p(inülin) mikro/nanojellerinin optik mikroskop ve SEM görüntüleri.

modifiye edilmiştir. Sentezlenen ve modifiye edilen p(inülin) mikro/nanojelleri FT-IR spektroskopisi, zeta potansiyel ölçümleri ve thermogravimetric analizler ile karakterizasyonları yapılmış ve sonuçlar Şekil 1'de verilmiştir.

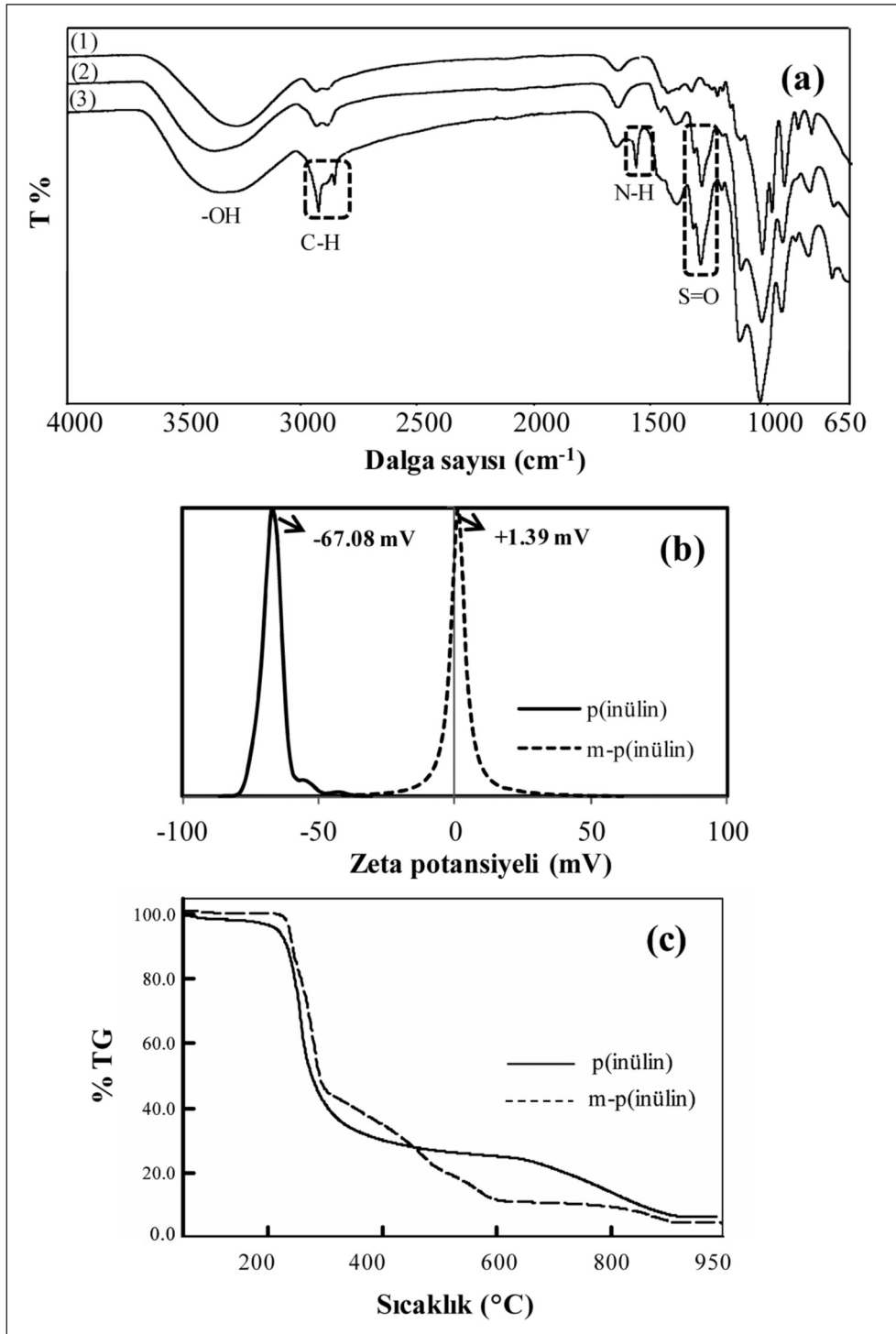
İnülin molekülünün, çapraz bağlı p(inülin) mikro/nanojellerinin ve modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinin FT-IR spektrumları Şekil 1 a'da verilmiştir. İnülin molekülünün spesifik pikleri incelendiğinde; 3600-3000  $\text{cm}^{-1}$  arasında görülen geniş gerilme bandı -OH grubundan, 2930, 2880  $\text{cm}^{-1}$  deki titreşim pikleri C-H grubundan, 1640  $\text{cm}^{-1}$  deki pik ise O-H grubundan gelmektedir. Çapraz bağlı p(inülin) mikro/nanojellerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde, 1280  $\text{cm}^{-1}$  de DVS çapraz bağlayıcısından gelen S=O gruplarına ait pik görülmektedir. BEA ile modifiye edilmiş m-p(inülin) mikro/nanojellerin FT-IR spektrumları incelendiğinde, 2930 ve 2880  $\text{cm}^{-1}$  deki C-H titreşim piklerinin şiddetinin arttığı ve 1564  $\text{cm}^{-1}$  de N-H titreşim pikinin oluştuğu görülmektedir. Böylece inülin molekülünün DVS ile çapraz bağlandığı ve p(inülin) mikro/nanojellerin BEA ile başarılı bir şekilde modifiye edildiği görülmektedir. Sentezlenen p(inülin) mikro/nanojellerinin ve bunların modifiye formunun zeta potansiyel ölçümleri Şekil 1 b'de verilmiştir. p(inülin) mikro/nanojellerinin yapısındaki hidroksil gruplarından dolayı -67,08 mV olan zeta potansiyeli BEA gibi yapısında amin grupları içeren bir modifiye ajanı ile modifiye edildikten sonra +1,39 mV olarak ölçülmüştür. P(inülin) ve m-p(inülin) mikro/nanojellerinin thermal bozunmaları Şekil 1 c'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, p(inülin) mikro/nanojelleri 213-398°C aralığında %68,8 kütle kaybı ve 619-912 °C aralığında ise toplamda %93,4 kütle kaybı ile iki basamakta bozunurken, m-p(inülin) mikro/nanojelleri 219-311 °C aralığında %66 kütle kaybı, 332-607°C aralığında %88,7 ve 804-905°C aralığında ise toplamda %95,1 kütle kaybı ile üç basamakta bozunmaktadır. Ayrıca, p(inülin) mikro/nanojellerinin modifiye formlarına göre termal olarak daha kararlı olduğu sonucuna varılmaktadır.

RA etken maddesinin p(inülin) ve bromoetilamin ile modifiye edilmiş m-p(inülin) mikro/na-

nojellerinden salım profili Şekil 2'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, p(inülin) mikro/nanojellerinin 2,08±0,38 mg/g RA'ı 2 saatte ortama salarken, m-p(inülin) mikro/nanojellerinin yapısındaki 2,58±0,08 mg/g RA'ı 12 saatte lineer bir şekilde saldığı bulunmuştur. Sonuçlardan görüldüğü gibi, modifikasyon sonucunda inulin yapısındaki bromoetilamin'den gelen amin gruplarından dolayı RA molekülünü daha fazla yüklediği ve daha kontrollü ve lineer olarak saldığı gösterilmiştir. Böylece, p(inülin) esaslı mikrojellerin kontrollü ilaç taşıma sistemleri gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanım potansiyellerinin sahip olduğu görülmektedir.

Hazırlanan p(inülin) ve m-p(inülin) mikro/nanojellerinin kan uyumluluklarını belirlemek amacı ile hemoliz ve kan pıhtılaşma deneyleri yapılmış ve sonuçlar Şekil 3 a ve b'de verilmiştir. Eritrositlerin çeşitli kimyasal, fiziksel, mekanik etkiler sonucu osmotik dengesinin bozularak parçalanması sonucunda hemoliz gerçekleşir ve kan ile temas edecek malzemelerin kan uyumlu sayılabilmesi için hemoliz oranının maksimum %5 olması gerekmektedir. Şekil 3 a'da p(inülin) ve m-p(inülin) mikro/nanojellerinin 4 farklı konsantrasyonda (1-5 mg/mL) kan ile etkileştiğinde % hemoliz oranları verilmiştir.

Sonuçlara göre, p(inülin) mikro/nanojellerinin maksimum %1,12±0,34 hemoliz oranı ile kan içi uygulamalarda hemolitik etkisinin çok düşük olduğu, buna karşın m-p(inülin) mikro/nanojellerinin hemolitik etkisinin konsantrasyona bağlı olarak maksimum %4,41±1,19 olduğu bulunmuştur. Malzemelerin kan uyumluluklarının belirlenmesindeki bir diğer parametre olan kan pıhtılaşma indeksleri Şekil 3 b'de verilmiştir. P(inülin) ve m-p(inülin) mikro/nanojelleri 5 mg/mL konsantrasyon değerinde %91,34±4,55 ve %72,69±5,99 kan pıhtılaşma indekslerine sahip olduğu gösterilmiştir. Kan testi sonuçları incelendiğinde, p(inülin) mikro/nanojellerinin eritrosit hücrelerine ve kan pıhtılaşma mekanizmasına herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı, fakat modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinin kan içi uygulamalarda konsantrasyona bağlı olarak kullanılması gerektiği görülmektedir.

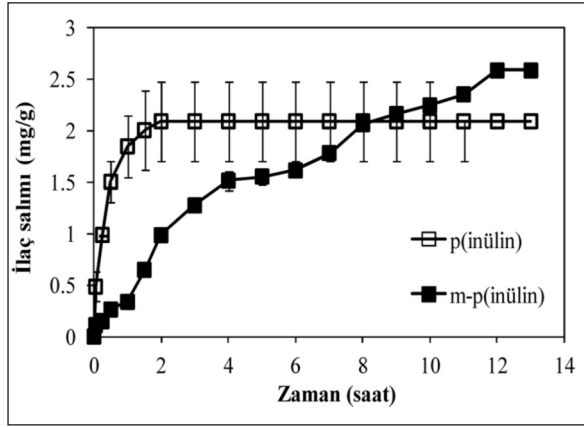


**ŞEKİL 1:** (A) İnülin (1) ve çapraz bağlı p(inülin) (2) mikro/nanojellerinin ve modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinin (3) FT-IR spektrumları, p(inülin) ve modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinin (B) zeta potansiyel ölçümleri ve (C) thermal bozunma grafikleri.

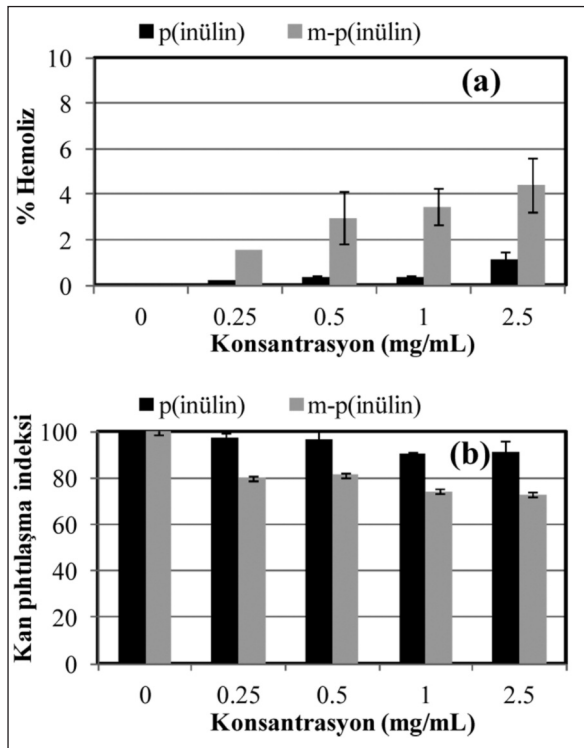
## SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Proje çalışmaları sonucunda, p(inülin) mikro/nanojelleri başarılı bir şekilde %90 gibi yüksek bir

verim ile sentezlenerek pozitif yüklü bir modifiye ajanı BEA ile kolayca modifiye edilerek yapısında katyonik gruplar oluşturulmuştur. Hazırlanan p(inülin) esaslı mikro/nanojeller ilaç taşıma ve



ŞEKİL 2: RA'in p(inülin) ve modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinden 37,5°C'de pH 7,4 ortamında salım grafiği.



ŞEKİL 3: P(inülin) ve modifiye p(inülin) mikro/nanojellerinin konsantrasyona bağlı olarak (a) % hemoliz oranı ve (b) kan pıhtılaşma indeksleri.

kontrollü salım materyali olarak kullanım potansiyelleri incelenerek modifiye edilmiş p(inülin) mikro/ nanojelleri yapısındaki BEA'den gelen

amin gruplarından dolayı RA molekülünü daha fazla yüklediği ve 12 saat sürecinde lineer olarak saldığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, sentezlenen p(inülin) esaslı mikro/nanojellerin kan uyumlulukları incelendiğinde, p(inülin) mikro/nanojellerinin kan uyumlu bir materyal olduğu ve biyomedikal uygulamalar için doğrudan büyük bir potansiyele sahip olduğu fakat katyonik modifiye formunun vücut içi uygulamalarda konsantrasyona bağlı olarak kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

### Teşekkür

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi BAP Birimi tarafından TSA-2015-421 Nolu proje ile desteklenmiştir. Bu nedenle adı geçen kuruma teşekkür ederiz.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Nurettin Şahiner; **Tasarım:** Nurettin Şahiner, Selin Sağbaşı Suner; **Denetleme/Danışmanlık:** Nurettin Şahiner, Dilek Ülker Çakır, Selin Sağbaşı Suner; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dilek Ülker Çakır, Nurettin Şahiner, Selin Sağbaşı Suner; **Analiz ve/veya Yorum:** Dilek Ülker Çakır, Selin Sağbaşı Suner, Nurettin Şahiner; **Kaynak Taraması:** Selin Sağbaşı Suner; **Makalenin Yazımı:** Dilek Ülker Çakır, Selin Sağbaşı Suner, Nurettin Şahiner; **Eleştirel İnceleme:** Dilek Ülker Çakır, Selin Sağbaşı Suner, Nurettin Şahiner; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Dilek Ülker Çakır, Selin Sağbaşı Suner, Nurettin Şahiner; **Malzemeler:** Dilek Ülker Çakır, Selin Sağbaşı Suner, Nurettin Şahiner.

## KAYNAKLAR

1. Ding A, Yang L, Fan S, Lou X. Reversible methane storage in porous hydrogel supported clathrates. *Chem Eng Sci.* 2013;96:124-30. [[Crossref](#)]
2. Gilsa PS, Rayb D, Sahoo PK. Characteristics of xanthan gum-based biodegradable superporous hydrogel. *Int J Biol Macromol.* 2009;45(4):364-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Sun D, Zhou J. Effect of water content on microstructures and oxygen permeation in PSiMA-IPN-PMPC hydrogel: a molecular simulation study. *Chem Eng Sci.* 2012;78:236-45. [[Crossref](#)]
4. Zhi D, Huang Y, Han X, Liu H, Hu Y. A molecular thermodynamic model for temperature- and solvent-sensitive hydrogels, application to the swelling behavior of PNI-PAM hydrogels in ethanol/water mixtures. *Chem Eng Sci.* 2010;65(10):3223-30. [[Crossref](#)]
5. Das M, Mardiyani S, Chan WCW, Kumacheva E. Biofunctionalized pH-responsive microgels for cancer cell targeting: rational design. *Advanced Materials.* 2006;18:80-3. [[Crossref](#)]
6. Nayak S, Lee H, Chmielewski J, Lyon LA. Flota-mediated cell targeting and cytotoxicity using thermoresponsive microgels. *J Am Chem Soc.* 2004;126(33):10258-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Soppimath KS, Tan DCW, Yang Y. pH-triggered thermally responsive polymer core-shell nanoparticles for drug delivery. *Advanced Materials.* 2005;17(3):318-23. [[Crossref](#)]
8. Ninawe PR, Hatzivramidis D, Parulekar SJ. Delivery of drug macromolecules from thermally responsive gel implants to the posterior eye. *Chem Eng Sci.* 2010;65(18):5170-7. [[Crossref](#)]
9. Jia X, Yeo Y, Clifton RJ, Jiao T, Kohane DS, Kobler JB, et al. Hyaluronic acid-based microgels and microgel networks for vocal fold regeneration. *Biomacromolecules.* 2006;7(12):3336-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Hu Z, Chen Y, Wang C, Zheng Y, Li Y. Polymer gels with engineered environmentally responsive surface patterns. *Nature.* 1998;393:149-52. [[Crossref](#)]
11. Sahiner N, Sagbas S, Sahiner M, Silan C. P(TA) macro-, micro-, nanoparticle-embedded super porous p(HEMA) cryogels as wound dressing material. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(Pt 1):317-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Pelton R. Temperature-sensitive aqueous microgels. *Adv Colloid Interface Sci.* 2000;85(1):1-33. [[Crossref](#)]
13. Jones CD, Lyon LA. Synthesis and characterization of multiresponsive core-shell microgels. *Macromolecules.* 2000;33(22):8301-6. [[Crossref](#)]
14. Mcphee W, Tam KC, Pelton R. Poly (N-isopropylacrylamide) latices prepared with sodium dodecyl sulfate. *J Colloid Interface Sci.* 1993;156(1):24-30. [[Crossref](#)]
15. Zrinyi M. Intelligent polymer gels controlled by magnetic fields. *Colloid Polym Sci.* 2000;278(2):98-103. [[Crossref](#)]
16. Nayak S, Lyon LA. Photoinduced phase transitions in poly(N-isopropylacrylamide) microgels. *Chem Mater.* 2004b;16(13):2623-7. [[Crossref](#)]
17. Castelli F, Sarpietro MG, Micieli D, Ottimo S, Pitarresi G, Tripodo G, et al. Differential scanning calorimetry study on drug release from an inulin-based hydrogel and its interaction with a biomembrane model: pH and loading effect. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(1-2):76-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Naskar B, Dan A, Ghosh S, Moulik SP. Characteristic physicochemical features of the biopolymer inulin in solvent added and depleted states. *Carbohydrate Polymer.* 2010;81(3):700-6. [[Crossref](#)]
19. Meyer D, Bayarri S, Tárrega A, Costell E. Inulin as texture modifier in dairy products. *Food Hydrocolloids.* 2011;25(8):1881-90. [[Crossref](#)]
20. Kelly G. Inulin-type prebiotics--a review: part 1. *Altern Med Rev.* 2008;13(4):315-29. [[PubMed](#)]
21. Muramatsu K, Nakajima M, Kikuchi M, Shimada S, Sasaki K, Masuda S, et al. In vitro cytocompatibility assessment of  $\beta$ -tricalcium phosphate/carboxymethyl-chitin composite. *J Biomed Mater Res A.* 2004;71(4):635-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Wan Y, Fang Y, Wu H, Cao X. Porous polylactide/chitosan scaffolds for tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2007;80(4):776-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Link DP, van den Dolder J, van den Beucken JJ, Habraken W, Soede A, Boerman OC, et al. Evaluation of an orthotopically implanted calcium phosphate cement containing gelatin microparticles. *J Biomater Res A.* 2009;90(2):372-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Sahiner N, Sagbas S. Multifunctional tunable p(inulin) microgels. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;40:366-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Sahiner N, Sagbas S, Yoshida H, Lyon LA. Synthesis and properties of inulin based microgels. *Colloid and Interface Science Communications.* 2014;2:15-8. [[Crossref](#)]