



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

POLİVİNİLALKOL ESASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN  
HAZIRLANMASI

Zehra Annabel AKYÜZ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Proses ve Reaktör Tasarımı Programı


İSTANBUL-2019

Bu çalışma, 18.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Proses ve Reaktör Tasarımı Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi**

Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ (Danışman)  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi

  
Prof. Dr. Selva ÇAVUŞ  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi

  
Doç. Dr. Nil ACARALI  
Yıldız Teknik Üniversitesi  
Kimya-Metalürji Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır..

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmamın oluşmasında yol gösteren, destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof.Dr. Serkan Naci KOÇ'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili çalışmalarında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Kimya Mühendisliği Proses ve Reaktör Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dinamik mekanik analiz çalışmalarım için akademik bilgi ve tecübelerini esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Ali DURMUŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Her daim yanımda olup, beni destekleyen, her zaman arkamda olduğunu bildiğim tez çalışmalarım esnasında bana duydukları güven ve sağladıkları motivasyon için başta canım annem Lina KILINÇ'a, canım babam Mahmut KILINÇ'a, eşim Ceyhun AKYÜZ'e ve tüm aileme, canım dostlarıma, iş arkadaşlarıma minnetlerimi sunarım.

Mayıs 2019

Zehra Annabel AKYÜZ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ .....	xii
ÖZET .....	xiii
SUMMARY .....	xv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR</b> .....	<b>4</b>
2.1 KİTOSAN .....	4
2.1.1 Kitosanın Özellikleri .....	7
2.1.2 Kitosanın Uygulama Alanları.....	9
2.1.2.1 <i>Biyolojik Yapışkan</i> .....	9
2.1.2.2 <i>Antioksidan</i> .....	10
2.1.2.3 <i>Kaplama Malzemesi</i> .....	10
2.1.2.4 <i>Biyomedikal Uygulamalar</i> .....	10
2.1.2.5 <i>Gıda Paketlemede Antibakteriyal Malzeme</i> .....	11
2.1.2.6 <i>Atık Su Arıtma</i> .....	11
2.1.2.7 <i>Membranlar</i> .....	11
2.1.2.8 <i>Hidrojeller</i> .....	12
2.1.2.9 <i>İlaç Taşıyıcı Sistemler</i> .....	12
2.1.2.9.1 <i>İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kitosan Dışında Kullanılan Polimerler</i> .....	14
2.2 POLİVİNİLALKOL .....	16
2.2.1 Polivinilalkolün Özellikleri .....	16
2.2.2 Polivinilalkolün Uygulama Alanları.....	17
2.3 GENİPİN.....	17
2.3.1 Genipin Hakkında Genel Bilgi .....	17

2.3.2 Kitosanın Genipin ile Çapraz Bağlanması .....	20
2.4 METİLEN MAVİSİ .....	21
2.4.1 Metilen Mavisi Hakkında Genel Bilgi .....	21
2.5 ÇALIŞMANIN AMACI .....	23
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
3.1 KİMYASAL MALZEMELER .....	26
3.1.1 Kitosan.....	26
3.1.2 Polivinilalkol .....	26
3.1.3 Genipin .....	26
3.1.4 Metilen Mavisi.....	26
3.1.5 Asetik Asit .....	26
3.1.6 Sodyum Klorür .....	26
3.1.7 Potasyum Klorür.....	26
3.1.8 Disodyum Hidrojen Fosfat .....	27
3.1.9 Potasyum Dihidrojen Fosfat .....	27
3.1.10 Sodyum Asetat.....	27
3.2 FİMLERİN VE ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI .....	27
3.2.1 Polivinilalkol Çözeltisi Hazırlığı.....	27
3.2.3 Kitosan Çözeltisi Hazırlığı .....	27
3.2.3 Genipin Çözeltisi Hazırlığı.....	28
3.2.4 Metilen Mavisi Çözeltisi Hazırlığı .....	28
3.2.5 Kitosan Polivinilalkol Filmlerin, Etken Madde Metilen Mavi İçermeden Hazırlığı .....	28
3.2.5.1 % 100 Polivinilalkol Film Hazırlığı .....	28
3.2.5.2 % 20 Kitosan-% 80 Polivinilalkol Film Hazırlığı.....	28
3.2.5.3 % 40 Kitosan-% 60 Polivinilalkol Film Hazırlığı.....	29
3.2.5.4 % 100 Kitosan Film Hazırlığı .....	29
3.2.6 Kitosan Polivinilalkol Filmlerin, Etken Madde olan Metilen Mavisi İçerikli Hazırlığı .....	30
3.2.6.1 Metilen Mavisi İçerikli % 100 Polivinilalkol Film Hazırlığı .....	30
3.2.6.2 Metilen Mavisi İçerikli % 10 Kitosan-% 90 Polivinilalkol Çözeltisi ve Film Hazırlığı.....	31
3.2.6.3 Metilen Mavisi İçerikli % 20 Kitosan-% 80 Polivinilalkol Çözeltisi ve Film Hazırlığı.....	31

3.2.6.4 Metilen Mavisi İçerikli % 30 Kitosan-% 70 Polivinilalkol Çözeltisi ve Film Hazırlığı.....	32
3.2.6.5 Metilen Mavisi İçerikli % 40 Kitosan-% 60 Polivinilalkol Çözeltisi ve Film Hazırlığı.....	33
3.2.6.6 Metilen Mavisi İçerikli % 60 Kitosan-% 40 Polivinilalkol Çözeltisi ve Film Hazırlığı.....	33
3.2.7 pH 1.2 Tampon Çözelti Hazırlığı .....	34
3.2.8 pH 4.5 Tampon Çözelti Hazırlığı .....	34
3.2.9 pH 7.4 Tampon Çözelti Hazırlığı .....	34
3.3 YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	35
3.3.1 Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi Analizi .....	35
3.3.2 Yüzey Temas Açısı( $\Theta$ ) Analizi .....	35
3.3.3 Dinamik Mekanik Analiz (DMA) .....	36
3.3.4 UV-Visible Spektrofotometre Analizi.....	37
3.3.5 Şişme Analizi.....	37
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
4.1 SENTEZLENEN FİMLERİN FOURIER TRANSFORM İNFRARED (FTIR) SPEKTROSKOPİSİ SONUÇLARI .....	39
4.2 SENTEZLENEN FİMLERİN TEMAS AÇISI SONUÇLARI.....	43
4.3 SENTEZLENEN FİMLERİN DİNAMİK MEKANİK ANALİZ (DMA) SONUÇLARI .....	45
4.4 SENTEZLENEN FİMLERİN SALIM ANALİZLERİNİN SONUÇLARI .....	50
4.5 SENTEZLENEN FİMLERİN ŞİŞME ANALİZLERİNİN SONUÇLARI .....	56
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>62</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>66</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>71</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Kitinin eldesinde kullanılan kabuklu deniz ürünlerinin görseli.....	4
Şekil 2.2: Kabuklu deniz canlılarının kabuklarından kitosan üretimi prosesine ait akış şeması.....	5
Şekil 2.3: Kitosanın kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.4: % 75 deasetilasyon dereceli kitosanın kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.5: Kitin ve kitosan eldesi. ....	7
Şekil 2.6: Kitosanın Uygulama Alanları.....	9
Şekil 2.7: Polivinilalkol.....	16
Şekil 2.8: Polivinilalkolün kimyasal yapısı.....	16
Şekil 2.9: Genipinin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.10: Genipin eldesi.....	18
Şekil 2.11: Hidroliz reaksiyonu ile geniposidin genipine dönüşümü.....	19
Şekil 2.12: Gardenia Jasminoides Ellis bitkisi.....	19
Şekil 2.13: Genipinin kitosan ile çapraz bağlanması.....	21
Şekil 2.14: Metilen Mavisi.....	22
Şekil 2.15: Metilen Mavisi ile işaretlenmiş insan yanak hücreleri.....	22
Şekil 3.1: % 100 Polivinilalkol Filmi.....	28
Şekil 3.2: % 20 Kitosan- % 80 Polivinilalkol Filmi.....	29
Şekil 3.3: % 40 Kitosan-% 60 Polivinilalkol Filmi.....	29
Şekil 3.4: % 100 Kitosan Filmi.....	30
Şekil 3.5: Metilen mavisi içerikli % 100 Polivinilalkol Filmi.....	30
Şekil 3.6: Metilen mavisi içerikli % 10 Kitosan - % 90 Polivinilalkol Filmi.....	31
Şekil 3.7: Metilen mavisi içerikli % 20 Kitosan - % 80 Polivinilalkol Filmi.....	32

<b>Şekil 3.8:</b> Metilen mavisi içerikli % 30 Kitosan - %70 Polivinilalkol Filmi.....	32
<b>Şekil 3.9:</b> Metilen mavisi içerikli % 40 Kitosan - % 60 Polivinilalkol Filmi.....	33
<b>Şekil 3.10:</b> Metilen mavisi içerikli % 60 Kitosan - % 40 Polivinilalkol Filmi.....	34
<b>Şekil 3.11:</b> Bruker Alpha-T FT-IR spektrofotometresi model cihaz.....	35
<b>Şekil 3.12:</b> KSV Attension THETA markalı cihaz.....	36
<b>Şekil 3.13:</b> SII Nanotechnology, DMA 6200 model cihaz.....	37
<b>Şekil 3.14:</b> Perkin Elmer Lambda 35 UV-VIS Spektrofotometresi.....	37
<b>Şekil 4.1:</b> % 100 Polivinilalkol Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi grafiği.....	39
<b>Şekil 4.2:</b> % 20 Kitosan - % 80 Polivinilalkol Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi grafiği.....	40
<b>Şekil 4.3:</b> % 40 Kitosan - % 60 Polivinilalkol Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi grafiği.....	41
<b>Şekil 4.4 :</b> % 100 Kitosan Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi .....	42
<b>Şekil 4.5:</b> % 100 Polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü.....	43
<b>Şekil 4.6:</b> % 20 Kitosan - % 80 Polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü.....	44
<b>Şekil 4.7:</b> % 40 Kitosan - % 60 Polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü.....	44
<b>Şekil 4.8 :</b> (a) % 100 Polivinilalkol filmi, (b) % 20 kitosan - % 80 polivinilalkol filmi, (c) % 40 kitosan - % 60 Polivinilalkol filmi, (d) % 60 kitosan - % 40 polivinilalkol filmi, (e) % 80 kitosan - % 20 polivinilalkol filmi ve (f) % 100 kitosan filmine ait depolama modülü – sıcaklık eğrisi.....	46
<b>Şekil 4.9:</b> Depolama Modülü (E')- Kitosan oranı grafiği.....	47
<b>Şekil 4.10:</b> % 100 Polivinilalkol filmine ait Tan $\delta$ – sıcaklık eğrisi.....	48
<b>Şekil 4.11:</b> % 20 Kitosan - % 80 Polivinilalkol filmine ait Tan $\delta$ – sıcaklık eğrisi.....	49
<b>Şekil 4.12:</b> (a) % 40 Kitosan - % 60 Polivinilalkol, (b) % 60 Kitosan - % 40 Polivinilalkol, (c) % 80 Kitosan - % 20 Polivinilalkol filmi, (d) % 100 Kitosan filmine ait Tan $\delta$ – sıcaklık eğrisi.....	50
<b>Şekil 4.13:</b> % 100 Polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.....	51

<b>Şekil 4.14:</b> % 20 Kitosan - % 80 Polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.....	51
<b>Şekil 4.15:</b> % 40 Ktosan - % 60 Polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.....	51
<b>Şekil 4.16:</b> % 60 Kitosan - % 40 Polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.....	52
<b>Şekil 4.17:</b> Metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 1.2 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarlarını gösteren grafik.....	52
<b>Şekil 4.18:</b> Metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 4.5 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarlarını gösteren grafik.....	53
<b>Şekil 4.19:</b> Metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 7.4 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarlarını gösteren grafik.....	54
<b>Şekil 4.20:</b> Metilen mavisi içerikli % 100 Polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. Dakika şişme analizi görseli.....	56
<b>Şekil 4.21:</b> Metilen mavisi içerikli % 10 Kitosan - % 90 Polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.....	57
<b>Şekil 4.22:</b> Metilen mavisi içerikli % 20 Kitosan - % 80 Polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.....	58
<b>Şekil 4.23:</b> Metilen mavisi içerikli % 30 Kitosan-% 70 Polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.....	59
<b>Şekil 4.24:</b> Metilen mavisi içerikli % 40 Kitosan - % 60 Polivinilalkol filmi(a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.....	60
<b>Şekil 4.25:</b> Metilen mavisi içerikli % 60 Kitosan-% 40 Polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.....	61

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Kitosanın bazı fiziksel özellikleri.....	8
<b>Tablo 2.2:</b> İlaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve her grupta yer alan polimer.....	15
<b>Tablo 4.1:</b> 7 saat sonunda filmlerde gerçekleşen % kümülatif salım miktarları.....	55



## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>dk</b>	: Dakika
<b>Da</b>	: Dalton
<b>°C</b>	: Santigrat
<b>°</b>	: Derece
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>L</b>	: litre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>gr</b>	: Gram

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### POLİVİNİLALKOL ESASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI

Zehra Annabel AKYÜZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ

Bu çalışmanın amacı, çapraz bağlanma reaksiyonunun, çapraz bağlayıcı ajan miktarı sabit tutularak, model ilaç ile birlikte hazırlanan kütlece farklı oranlarda polivinilalkol-kitosan filmlerinin farklı pH ortamlarında salım özellikleri üzerine etkisinin ve model ilaç kullanılmadan hazırlanan polivinilalkol-kitosan filmlerinin mekanik özelliklerinin araştırılmasıdır. Çapraz bağlayıcı ajan olarak genipin kullanılırken, model ilaç olarak ise metilen mavisi kullanılmıştır.

Model ilaç kullanılmadan hazırlanan filmlerin mekanik özelliklerinin tespiti için, bu filmlere Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi, dinamik mekanik analiz (DMA), yüzey temas açısı ve şişme analizi uygulanırken ilaç etken madde kullanılarak hazırlanan filmlerin ilaç salım özelliklerinin tespiti için ise pH 1.2, pH 4.5 ve pH 7.4 ortamlarında UV-Visible analiz ile salım profilleri incelendi.

Yüzey temas açısı analizi, çapraz bağlayıcı ajan genipin ile hazırlanan kitosan içeren polivinilalkol filmlerinde, kitosan miktarı arttıkça yüzeyin hidrofobikliğinin arttığı gözlenmiştir.

Dinamik mekanik analiz (DMA) ile çapraz bağlayıcı ajan genipin kullanılarak hazırlanan kitosan içeren polivinilalkol filmlerinde, kitosan miktarı arttıkça Tan  $\delta$  ve depolama modülü (E') değerlerinin yükselmesi hazırlanan filmlerde kitosan miktarı arttıkça sağlamlığının artışı temsil etmektedir.

Yapılan salım analizleri neticesinde, çapraz bağlayıcı ajan genipin ve model ilaç olarak kullanılan metilen mavisi ile hazırlanan kitosan içermeyen polivinilalkol filmlerinin en yüksek pH 4.5 ortamında, en düşük pH 7.4 ortamında salım yaptığı gözlenmiştir. Çapraz bağlayıcı ajan genipin ve model ilaç olarak kullanılan metilen mavisi ile hazırlanan kitosan içeren polivinilalkol filmlerinden kütlece %10 kitosan, %20 kitosan, %30 kitosan ve %40 kitosan filmlerinin % kümülatif salım değerleri pH arttıkça azaldığı görülmüştür. Fakat kütlece %60 kitosan filmde ise en yüksek % kümülatif salım değeri pH 4.5'ta görülmüştür. Film içerisindeki kitosan miktarının kütlece %40'ın üzerine çıkması ile salım özelliğinin polivinilalkole benzediği gözlenmiştir.

Çapraz bağlayıcı ajan genipin ve model ilaç olarak kullanılan metilen mavisi ile hazırlanan kitosan içeren polivinilalkol filmlerinin salım profilleri incelendiğinde ise filmlerdeki kitosan miktarı arttıkça, 3 farklı pH ortamı için de % kümülatif salım miktarlarında artış olmuştur.

Hazırlanan filmler hızlı salım özelliği göstermiş olsalar bile, % kümülatif salım miktarları açısından farklı özelliklere sahip filmler elde edilmiştir.

Mayıs 2019, 86 sayfa.

**Anahtar kelimeler:** Polivinilalkol, Kitosan, Metilen Mavisi, İlaç Salımı

## **SUMMARY**

### **M.Sc. THESIS**

#### **THE PREPARATION OF POLYVINYLALCOHOL BASED DRUG DELIVERY SYSTEMS**

**Zehra Annabel AKYÜZ**

**Istanbul University-Cerrahpasa**

**Institute of Graduate Studies**

**Department of Chemical Engineering**

**Supervisor : Prof. Dr. Serkan Naci KOÇ**

The aim of this study is to investigate the crosslinking reaction effects for polyvinylalcohol-chitosan films on the release properties of different proportions of polyvinylalcohol-chitosan films prepared in conjunction with the model drug and the mechanical properties of polyvinylalcohol-chitosan films prepared without using the model drug. Genipin was used as cross-linking agent and methylene blue was used as model drug.

Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, dynamic mechanical analysis (DMA), surface contact angle and swelling analysis were applied to the films prepared without the use of a model drug for the determination of the mechanical properties of these films. In order to determine the drug release properties of the films prepared by using model drug, the release profiles were examined by UV-Visible analysis in pH 1.2, pH 4.5 and pH 7.4 mediums.

For polyvinylalcohol films containing chitosan prepared with cross-linking agent genipin, the surface contact angle analysis, revealed that the amount of chitosan increased in these films the hydrophobicity of the surface increased.

By the dynamic mechanic analysis (DMA) applied for polyvinylalcohol films containing chitosan prepared with cross-linking agent genipin, as chitosan amount increases, the higher

Tan  $\delta$  and storage module ( $E'$ ) values represents an increase in the toughness of chitosan for the prepared films.

As a result of the release analysis, it was observed that the cross-linking agent genipin and the chitosan-free polyvinylalcohol films prepared with methylene blue used as the model drug were released in the highest pH 4.5 medium at the lowest pH 7.4 medium. The cross-linking agent genipin and the polyvinyl alcohols containing chitosan prepared with methylene blue as a model drug as the ratio for chitosan is 10% Chitosan, 20% Chitosan, 30% Chitosan and 40% Chitosan films were found to decrease with increasing pH medium. However, the highest cumulative release rate in 60% Chitosan film was observed in pH 4.5 medium.. It is observed that the release behaviour resembles to polyvinyl alcohol when the amount of chitosan in the film exceeds 40% by mass.

When the release profiles of polyvinyl alcohols containing chitosan films prepared with cross-linking agent genipine and methylene blue were examined, the amount of chitosan in the films increased and the cumulative release amounts increased for 3 different pH mediums.

Even though the films were shown to be fast-release, films with different properties were obtained in terms of % cumulative release.

May 2019, 86 pages.

**Keywords:** Polyvinylalcohol, Chitosan, Methylene Blue, Drug Release

## 1. GİRİŞ

İlaç taşıyıcı sistemler, hedeflenen vücut bölümlerine ilaç etken maddenin kontrollü oranda verilmesini sağlayan sistemler olarak ifade edilebilir. İlaç taşıyıcı sistemler, terapötik ajanların insan (veya hayvan) vücuduna dağıtımı için kullanılan çok çeşitli teknikleri kapsamaktadır. İdeal bir ilaç taşıyıcı sistem, biyolojik olarak uyumlu, mekanik açıdan güçlü, yüksek dozda ilaç etken maddenin yüklenebildiği, aynı zamanda da kontrollü salımın gerçekleştiği, kolay uygulanabilir sistemler olmalıdırlar [1].

İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan ajanların hedef bölgeye iletimi, birçok hastalığın tedavisinde oldukça önemlidir. Son yıllarda, mevcut bazı araştırmalar sonucu vücudun hedeflenen bölgelerine ilacın yönelimini sağlayan ve uzun süreli olarak salım kontrolünü gerçekleştirebilen sistemler geliştirilmiştir. Yeni bir ilaç etken maddesinin geliştirilmesi ve tedavi amaçlı kullanımına başlanması uzun vadeli çalışmalar gerektirmektedir. Bu sebeple, yeni bir etken madde geliştirmektense, var olan ilaç etken maddelerinin, kullanım süresi ve etkinliğini arttırmak daha kolay bir yol olacaktır [2].

İlaç taşıyıcı sistemlerde etken maddenin hedeflenen alana ulaşımı esnasında kontrol altına alınması ve hedef noktaya ulaşımın zamanında tamamlanması için pek çok teknoloji geliştirilmiştir. Geliştirilen sistemlerin başında, polimerlerin ilaç etken maddesi ile birlikte kullanıldığı kontrollü salım yapan sistemler gelir. İlaç etken maddenin bir polimere bağlandığı kontrollü salım sistemleri ile ilacın salım hızı ve oranı rahatlıkla kontrol edilebilmektedir [2].

İlaç etken maddenin bir filme yüklenerek hedef bölgeye iletilmesi, farmasötik teknolojisinde, ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan teknolojilerden biridir. Literatürde çok fazla sayıda ilaç etken maddenin film içerisine yüklenerek ilacın kontrollü olarak hedef bölgeye taşındığı çalışmalar yer almaktadır ve bu sistemlerde etken madde film içerisinde çözünmüş ve dağılmış haldedir. Film esaslı kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi adına polimerler üzerinde yapılan deneme çalışmaları oldukça önem arz etmektedir [3].

Kitinin deasetillenmiş türevi olan kitosan doğada en çok bulunan polisakkaritlerden biridir. Kitosan, mükemmel biyobozunurluk, biyoyumluluk, antimikrobiyal aktivite ve hızlandırılmış yara iyileştirme gibi özellikleri sayesinde son zamanlarda biyomedikal endüstrisinde geniş yer bulmaktadır. Polimerik katyonik özelliği sayesinde deoksiribo nükleik asit (DNA) gibi negatif yüklü bileşikler, glikozaminoglikanlar ve çoğu protein, metilen klorür gibi sert organik çözücüler kullanılmadan kitosan bileşimine katılabilir. Böylelikle kitosan, ilaç endüstrisinde kontrollü salınımlı sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır [4].

Polivinilalkol, suda çözünebilir ve çok iyi kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip film oluşturabilen sentetik bir polimerdir. Biyolojik olarak parçalanabilir ve biyoyumlu olması sayesinde de ilaç endüstrisinde iyi bir biyomedikal malzeme olarak kullanılmaktadır. Kitosanın mükemmel film oluşturma özelliği sayesinde, polivinilalkol ile birlikte birçok yeni ve orijinal film materyali elde edilmiştir [4].

Doğal polimerler biyoyumlu ve biyobozunurdurlar fakat kuvvetli olmayan mekanik özellikleri sebebiyle istenilen özelliklere sahip, modifiye bir polimer elde etmek için sentetik bir polimer, doğal bir polimer ile kombinasyon yapılarak kullanılır [5].

İlaç taşıyıcı sistemlerde birçok düşük molekül ağırlıklı ilacın terapötik etkinliği, polimerler ile birleştirilerek arttırılmasından dolayı bu alanda kullanılan polimerler ilgi çekici hale gelmeye başlamıştır. Böyle bir çalışma ile oluşturulan sistemler kontrollü ve hedeflenmiş taşıyıcı ilaç sistemlerinin temelini oluşturabilir. Bunun izlenmesi için en basit yol, ilaç etken maddelerinin fiziksel olarak karıştırıldığı veya harmanlandığı polimer matrislerinin oluşumunu içerir ve ilacın salınması, ilaç etken maddelerinin polimerik matristen difüzyonla veya polimerik matrisin parçalanmasıyla sağlanır. Bu yöntemin basit olmasının yanındaki avantajı ilaç etken maddesinin polimer matrisinde değişikliğe uğramadan kalıp, salım tamamlandıktan sonra da farmakolojik özelliklerinin etken madde ile aynı kalmasıdır [6].

İlaç yüklü filmler, ilaç endüstrisinde yeni uygulama alanlarındandır. Literatürde çok sayıda kontrollü veya sürekli dağıtım sistemleri bulunmaktadır ve bu sayede ilaç etken maddesi bu filmler içinde çözülmüş veya hedef bölgelere taşınımı sağlanmıştır. Bu sistemlerin yaşayarak, geleceğe taşınması, sürekli geliştirilmesi ile paralel olarak ilerleyecektir. Kitosan-polivinilalkol karışım filmleri de yeni malzemelerdir ve bu filmlerin kontrollü salımlı uygulamalarında da

kullanılabilmesi için, kontrollü bir salım esnasındaki özelliklerini genel olarak anlamak gerekir [4].

İlaç etken maddenin vücutta, odaklanılan bölgeye taşınmasının yaşamsal açıdan yararları:

1) İlaç etken maddenin, vücutta etki bölgesi veya bölgelerinde, hedeflenen hızda verimliliği açısından en uygun etkileşmeyi sağlamaktadır.

2) Ayrıca etken maddenin dozunun azaltılması ve etken maddenin sadece hedef organa dağılımıyla vücut içerisindeki hareketini sınırlandırmasıdır. Böylelikle etken maddenin yol açabileceği yan etki veya yan etkiler büyük ölçüde minimuma indirilebilecektir [4].



## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1 KİTOSAN

Doğal polimerler, doğada kendiliğinden oluşan polimerler olup, çeşitliliği çok fazladır ve bu polimerler birçok farklı alanda kullanılmışlardır. Selüloz da doğal bir polimer olup, canlıların yapısında yer almaktadır. Bitki ve ağaçların temel yapısını oluşturan selüloz doğada en çok bulunan polimerlerdendir [9].

Dünya çapında, son yıllarda atıkların yeniden değerlendirilmesinin gündeme gelmesiyle birlikte, deniz ürünleri üreten şirketler tarafından yengeç ve karides kabuğu gibi kabuklu deniz ürünleri değerlendirilmeden çevreye atılıp bırakılmak yerine, farklı yöntemlerle yeniden değerlendirilmekte ve yeni ürünler elde edilmektedir. Bu şekilde elde edilen ürünlerin başında kitin ve başlıca türevi olan kitosan gelmektedir [9].

Kitosan, yengeç, karides, istakoz ve kerevit gibi kabuklu deniz ürünlerinin dış iskeletlerinde bulunan küf ve maya gibi mikroorganizmaların hücre duvarında doğal olarak yer alan kitinin kısmen ya da tamamen deasetilasyonu ile ya da kitin deasetilaz enzimi ile enzimatik hidrolizinden üretilmektedir [10].

Şekil 2.1’de kitin eldesinde kullanılan kabuklu deniz ürünlerinin görseli yer almaktadır [11].



**Şekil 2.1:** Kitinin eldesinde kullanılan kabuklu deniz ürünlerinin görseli.

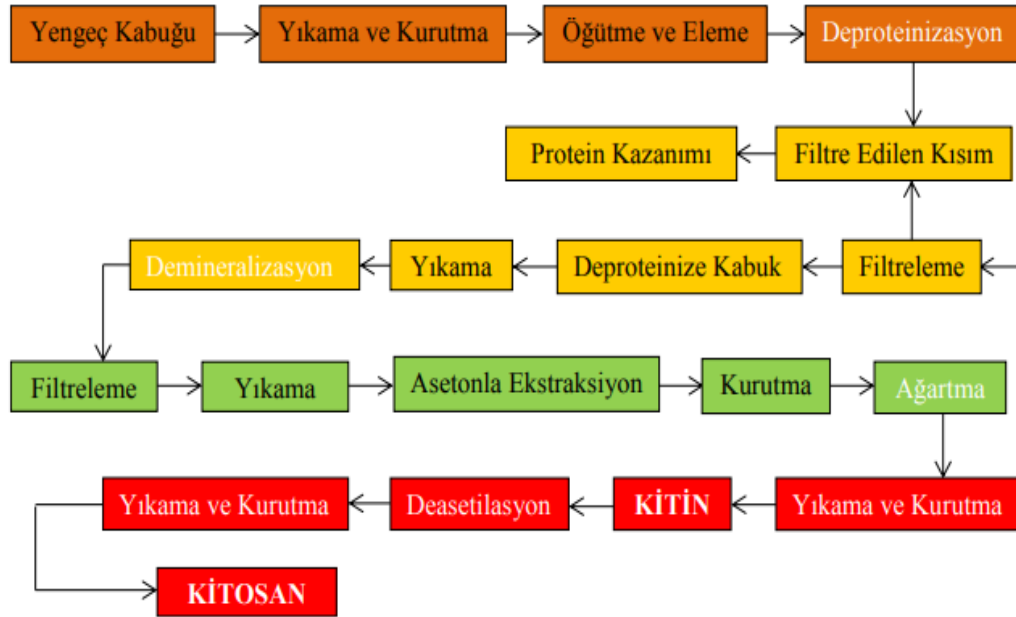
Kitinin kimyasal ekstraksiyonu sonucu proteinlerin uzaklaştırılması için genelde düşük derişimli sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit gibi alkali çözeltiler kullanılır. Minerallerin uzaklaştırılmasında ise hidroklorik asit gibi sulu asit çözeltilerinden yararlanır. Deklorizasyon aşamasında amaç kitinle kompleks halde bulunan astaksantini uzaklaştırmaktır. Bu amaçla kloroform, hidrojen peroksit, aseton, potasyum permanganat, sodyum hipoklorit veya etil asetatın kullanılmasıdır. Kitin üretiminin ardından, kitosan eldesi için kitinin

deasetilasyonu basamağı gelir. Bu basamak için yüksek sıcaklıklarda (100–150°C) ve derişik (% 40–50) sodyum hidroksit çözeltisi kullanarak gerçekleştirilmektedir[10].

Enzimatik yöntemle kitosan eldesinde deproteinizasyon işleminde proteazlar, papain, pepsin ve tripsin gibi proteolitik aktiviteye sahip olan enzimler; deasetilasyon işleminde ise kitin deasetilaz enzimi kullanılmaktadır[10].

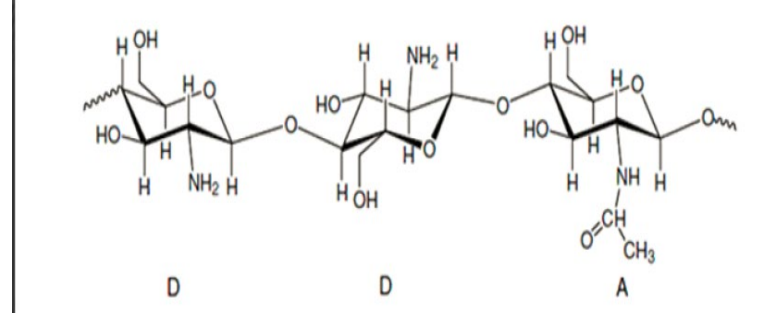
Mikrobiyal yolla kitosan üretimi ise deminerilizasyon için laktik asit üreten mikroorganizmaların; deproteinizasyon için proteaz aktivitesine sahip olan mikroorganizmaların; deasetilasyon için ise kitin deasetilaz aktivitesine sahip mikroorganizmaların kullanımı ile gerçekleştirilmektedir[10].

En yaygın kitosan üretim prosesi, atık kabuklardan kitinin uzaklaştırılması ile gerçekleştirilmekte olup kitosan üretimine ait proses akış şeması Şekil 2.2’de gösterilmiştir [12].



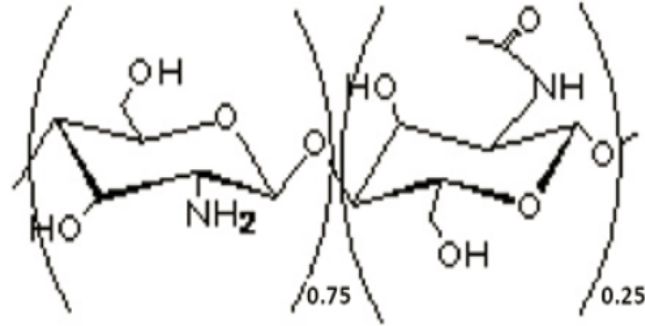
Şekil 2.2: Kabuklu deniz canlılarının kabuklarından kitosan üretimi prosesine ait akış şeması.

Şekil 2.3'te kitosanın açık formülüne ait görsel sunulmaktadır [13].



Şekil 2.3: Kitosanın kimyasal yapısı

Şekil 2.4' te ise deasetilasyon derecesi % 75 olan kitosanın kimyasal yapısı sunulmuştur [13].

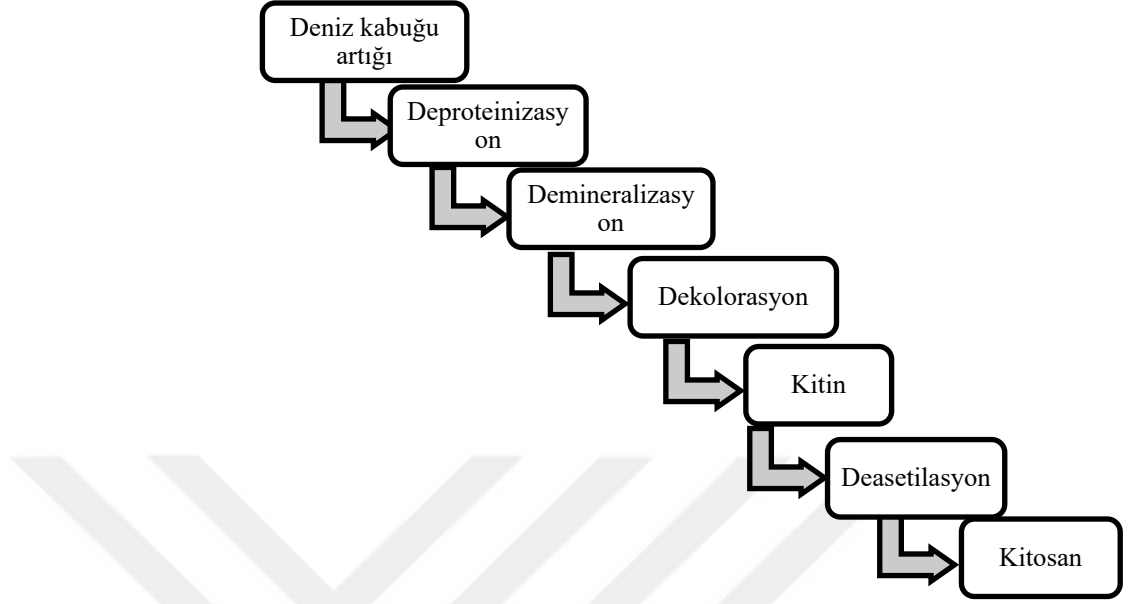


Şekil 2.4: % 75 deasetilasyon dereceli kitosanın kimyasal yapısı.

Kitosan molekülünün oluşumu esnasında sayı ve dizilim içerisindeki yerleşim kitosanın fiziko-kimyasal ve biyolojik özelliklerini belirler [14].

Kitin, N-asetil-D-glukozamin grupları içeren ve dünyada selülozdan sonra en yaygın bulunan biyopolimerlerdendir. Kitinin deasetilasyonu sonucu kitosan elde edilir [15].

Aşağıda yer alan Şekil 2.5'te ise, kitin ve kitosan eldesi özetlenmiştir [16].



Şekil 2.5: Kitin ve kitosan eldesi.

### 2.1.1 Kitosanın Özellikleri

Selülozdan sonra doğada en çok bulunan polisakkarit olan kitin, kabuklu deniz ürünlerinin dış iskeletlerinde, küf ve maya gibi mikroorganizmaların hücre duvarlarında bulunmaktadır. Kitin zincirleri, katı haldeyken hidrojen bağları ile bağlandığından yüksek kristal yapıya sahiptirler.

Kitin yapısında bulunan aminoasetil gruplarından asetil grubunun uzaklaştırılma derecesi, “Deasetilasyon derecesi (DD)” olarak isimlendirilir. Kitin yapısından asetil grubu uzaklaştırıldığında geriye amin grubu kalmaktadır [17].

Yapılan çalışmalar neticesinde kitinin % 60 ve üzerinde deasetillenmesi ile “kitosan” eldesi sağlanmaktadır. Kitini çözmek için lityum klorür, dimetilasetamid gibi toksik etkisi olan çözeltilerin kullanılması gerekirken, kitosan için seyreltik asetik asit kullanılabilir. Aynı zamanda kitosanın kimyasal reaksiyon gerçekleşmesini sağlayan aktif kısım olan serbest amin gruplarına sahip olması, kitosanı, kitinden üstün kılmaktadır [17].

Kitosanın molekül ağırlığı; nasıl elde edildiğine, özellikle de deasetilasyon esnasında maruz kaldığı sıcaklık, zaman gibi koşullara göre değişmektedir. Kitosan eldesi esnasında ortamda çözünmüş halde bulunan, oksijen kitosanın parçalanmasına yol açarak molekül ağırlığını

düşürmektedir. Çok yüksek sıcaklıklarda kitosan parçalanmaya başlayıp, polimer zincirleri kopar ve bu durum molekül ağırlığını düşürür [17].

Katyonik yapıya sahip olan kitosan formik asit, laktik asit ve asetik asit gibi organik asitlerde kolayca çözünebilir fakat inorganik asitlerde çözünürlüğü oldukça düşüktür. Kitosan çözünürlüğünü sıcaklık, çözelti konsantrasyonu, partikül boyutu gibi parametreler de etkilemektedir. Yapılan araştırmalar neticesinde % 75-% 80 arası deasetilasyon derecesine sahip kitosanın iyi bir şekilde çözünebildiği görülmüştür [17].

Kitosanın bazı fiziksel özellikleri aşağıdaki Tablo 2.1’de yer almaktadır [18].

**Tablo 2.1:** Kitosanın bazı fiziksel özellikleri.

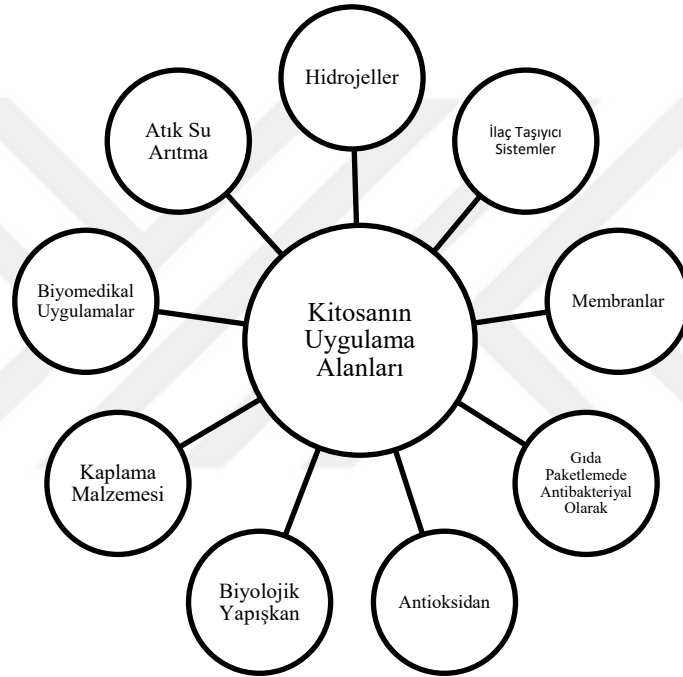
Özellik	Değer
Molekül Ağırlığı	50 – 2000 kDa
DD	% 40 -% 100
Viskozite	< 2000 mPaS
Su Bağlama Kapasitesi	% 450 - % 1150
Yer Bağlama Kapasitesi	% 314 - % 535
Yığın yoğunluğu	0.06 g/cm <sup>3</sup> – 0.39 g/cm <sup>3</sup>
Renk	Donuk sarı - beyaz
Çözünürlük (Suda)	pH < 6.5

Kitin, yüksek oranda hidrofobiktir. Suda ve çoğu organik çözücüde çözünmez. Ayrıca nötral ve alkali pH’da da çözünmez, fakat glutamik asit, hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik asitlerle suda çözünebilir formlara dönüşür. Asidik ortamda ise, çözünmeyi takiben polimerin amino grupları protonlanır böylece molekül pozitif yüklenir. Her glukozamin ünitesinde bir yük olduğundan kitosan yüksek yük mukavemetine sahip olup, negatif yüzeylerle güçlü bir şekilde etkileşir. Bir çok metal iyonları ile kompleks oluşturur.

Genel olarak, kitin ve kitosanın çözünlüğü molekül ağırlığının artmasıyla azalmaktadır. Kitosanın pH 7'nin üzerindeki sulu çözeltilerde çözünmemesinin sebebi stabil kristal yapısından dolayıdır. Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları boyunca esnemez bir kristal yapı ile karakterize olan kitinin deasetilasyon derecesi % 0 ve % 100 olduğunda en yüksek kristallik elde edilir [19].

### 2.1.2 Kitosanın Uygulama Alanları

Aşağıda yer alan Şekil 2.6'da kitosanın uygulama alanları kısaca özetlenmiştir:



Şekil 2.6: Kitosanın Uygulama Alanları.

#### 2.1.2.1 Biyolojik Yapışkan

Kitosan ve türevleri çok çeşitli uygulamalarda kullanılmakta olup, kitosan içine azid ve laktoz kısımların sokulması ile nötr pH değerlerinde suda daha iyi çözünlük gösterdiği görülmüştür. Bu şekilde elde edilen yapılar, tıbbi kullanımlarda yumuşak dokular için biyolojik bir yapışkan olarak kullanım alanında büyük bir potansiyele sahiptir [20].

### **2.1.2.2 Antioksidan**

Kitosanın antioksidan aktivitesinin önemi giderek artmakta olup, suda çözünebilir kitosan türevleri, oksidasyon tepkimeleri sonrası oluşan hidroksil gruplarını bağlayıp, antioksidan aktivite göstermektedir [21].

Kitosanın antioksidan etkisi, farklı birçok radikali bağlama özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu mekanizma kitosan molekülündeki amonyum iyonlarından ( $\text{NH}_3^+$ ) gelen hidrojen iyonuyla serbest radikallerin reaksiyona girmesi sonucunda stabil bir molekül oluşturması ile açıklanmaktadır [21].

### **2.1.2.3 Kaplama Malzemesi**

Kaplama malzemesi olarak kitosan kullanılabilir. Son zamanlarda, nanokompozit silika-kitosan kaplamaların imalatı için bir elektroforetik biriktirme (EPD) yöntemi kullanılmıştır. Kitosanın iyi bağlanma ve film oluşturma özellikleri sayesinde nispeten kalın kaplamalar üretilebilir. Bu işlemin oda sıcaklığında yapılması ile metalik yüzeylerde seramik kaplamaların yüksek sıcaklık sinterlenmesi ile ilgili olumsuz durumlar önlenir [20].

Kitosan, meyve ve sebzeler için bir kaplama malzemesi olarak da kullanılır. Yenilebilir kitosan kaplamanın, mango meyvesinin kalitesi ve raf ömrüne etkileri incelenmiş ve uygulamasının etkin bir şekilde kaliteyi arttırdığı ve meyvenin raf ömrünü uzattığı gözlenmiştir [20]. Kitosanın antioksidan özellikte, iyi bir bariyer ve film oluşturma özelliğine sahip olması, gıda endüstrisinde özellikle de meyve ve sebzeler gibi solunum hızı yüksek gıdaların ambalajlanmasında etkin olduğu belirlenmiştir. Kitosan yenilebilir film olarak gıda kalitesinin korunması ve rafta durma sürelerinin uzatılması alanlarında yer bulmaktadır [8].

### **2.1.2.4 Biyomedikal Uygulamalar**

Kitosanın antimikrobiyal aktivitesi, biyouyumlu olması, biyobozunur olması ve diğer materyallerle birleşim oluşturabilmesi ile biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Kitosanın fonksiyonel grupları, kalsiyum esaslı birçok materyal ile kompozit oluşturabilmesi sayesinde ortopedik ve periodontal uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur [22].

Kitosanın negatif yüklü heparin ile kararlı bir bileşik oluşturması sayesinde yara iyileştirici özelliği bulunmaktadır. Bu sayede sargı bezleri ve yara bantları üretiminde de kullanılmaktadır.

Biyomedikal alanda ise kitosan yapay deri malzemesi olarak kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca ortopedik doku mühendisliği, hipokolesterolemik ajanlar, yapay böbrek zarı, kemik hasarlarının tamiri gibi biyomedikal teknolojide yerini almaktadır [23].

#### **2.1.2.5 Gıda Paketlemede Antibakteriyel Malzeme**

Kitosan, antifungal özelliği sayesinde çeşitli mikroorganizma enfeksiyonlarına ve mantar ve benzeri mikroorganizmalar ile parazitlere karşı tarımsal amaçlarla çeşitli tahıl, meyve ve sebzelerin korunmasında kullanılmaktadır. Gıda sanayiinde; meyve suyu, bira vb. meşrubatların temizlenmesinde kullanılmaktadır [24].

Kitosan antibakteriyel aktivitesinden dolayı saklama ve depolama koşullarında lipit oksidasyonunu geciktirip, bozunmayı önleyerek ürünlerin raf ömrünü uzatıp, mikrobiyal kaliteyi arttırabilmektedir. Et ve süt ürünleri içeriğinde yüksek yağ barındırması sebebiyle yağ içeriklerinden dolayı lipit oksidasyonuna ve yüksek besin içeriğinden dolayı da mikrobiyal bozulmaya oldukça yatkındır [14].

#### **2.1.2.6 Atık Su Arıtma**

Çeşitli üretim alanlarında atık olarak oluşan suların tekrar geri kazanılmasında veya güvenli atık olarak doğaya bırakılmasında kitosan ve türevlerinin kullanılması, bu sulardaki ağır ve toksik metallerin uzaklaştırılmasını sağlayabilmektedir. Kitosan atık sudaki metal iyonlarının uzaklaştırılması ve geri kazanımında etkin bir role sahiptir [24].

#### **2.1.2.7 Membranlar**

Kitosanın membran uygulamalarda yaygınca kullanılmasının sebebi iyi film oluşturma özelliği ve güçlü kimyasal direnç özellikleri sayesinde. Yüzey modifikasyonu, karıştırma, kopolimerizasyon ve aşılama gibi değişik yöntemler kullanılarak kitosandan film oluşturulur. Kitosan bazlı membranlar alkoller, tetrahidrofur (THF), izopropanol ve etilen glikol gibi bazı organik çözücülerin dehidrasyonu için kullanıldığı gibi organik / organik karışımların ayrılması için de kullanılmıştır. Ayrıca biyomalzemelerin ultrafiltrasyonu ve protein adsorpsiyonu / ayrılması için de kullanılmıştır [20].

Kitosan membranları yakıt hücrelerinde seçici-ayırıcı ve ferrimanyetik membranlar için taşıyıcı madde olarak kullanılmaktadır [25].

#### **2.1.2.8 Hidrojeller**

Günümüzde hidrojel hazırlamak amacıyla, doğada en çok bulunan doğal polisakkaritler üzerinde aşılama yöntemi ile üretimi üzerine odaklanılmıştır. Kitosan hidrojelleri, fiziksel (iyonik çapraz bağlanma, hidrojen köprüsü bağları ile çapraz bağlanma veya hidrofobik asosiasyon) veya kimyasal (kovalent) çapraz bağlanma ile elde edilebilir [14].

Kitosandan elde edilen hidrojeller, yara iyileştirme sürecini hızlandırmakta olduğu tespit edilmiştir. Biyobozunur olmasından dolayı doku mühendisliği için iskele olarak kullanılması mümkündür [26].

#### **2.1.2.9 İlaç Taşıyıcı Sistemler**

İlaç taşıyıcı sistemler, tedavi amaçlı kullanılan maddelerin, gereken yerlere iletimini sağlayarak, istenilen zaman diliminde etken maddenin salınımını kontrollü bir şekilde gerçekleştiren ve bu maddelerin etkinliğini arttıran sistemlerdir. Bazı ilaçların maksimum fayda sağladığı konsantrasyon aralığı mevcuttur, bu aralığın altında veya üzerinde toksik etki gösterebilir ya da hiçbir tedavi edici etki sağlamayabilir. Diğer yandan, ciddi boyuttaki hastalıkların bazılarının tedavisinde hedef dokulara multidisipliner bir yaklaşımla, çok yavaş bir şekilde ilaçların tedavi etkisi göstermesi önerilmiş ve hatta bir ihtiyaç haline gelmiştir. Bu ihtiyaçlar nedeni ile ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri, spesifik olmayan toksisiteleri, bağışıklık, biyotanıma ve etkinliklerini kontrol altına alabilmek için yeni fikirler oluşturulmuştur. Bu yeni stratejiler genellikle ilaç taşıma sistemleri olarak bilinmekte ve polimer teknolojisi, analitik kimya, moleküler biyoloji gibi disiplinlerarası yaklaşımlar ile ilaçların birleştirilmesi esasına dayanmaktadır [27].

Klasik ilaç alım şekillerinin yarattığı bazı aksaklıkları ortadan kaldırmak amacı ile bazı çalışmalar yapılmıştır. Buradaki temel prensip, hastayı tedavi etmenin yanında yaşam standartlarını yukarıya çekmek, hastanın aldığı ilaç etken madde dozunu düşürmek, ilacın tekrar vücuda alım zamanını uzatmak, zararlı ve yan etkilerden olabildiğince uzak tutmak ve ilacı hedeflenen bölgeye taşımaktır [28].

Tüm ilaçların terapötik aralık olarak nitelendirilen ve bu aralıkta en yüksek ve en düşük kan derişiminde olduğu bir zaman dilimi mevcuttur. İlaç, en yüksek kan derişiminin üzerinde zehirli etki gösterirken, en düşük kan derişimin altında ise etki için yetersiz kalmaktadır. Bilinen ilaç alım şekillerinde, ilaç etken maddesi kendini bir anda salmakta ve kısa sürede en yüksek kan derişimine ulaşır, plazma yüzeyine düşmeye başlamaktadır. Etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşması gibi sebeplerden dolayı, ilacın sık aralıklarla alınması gerekmektedir. Hastanın tedavisi esnasında ilacın zararlı ve yan etkilerinin görülmesinin önüne geçmek için ilacın hasta tarafından daha az sıklıkta ve daha az dozda alınarak, salım hızının yavaşlatılması yoluna gidilmiştir [28].

İlacın etki edeceği yapıya transferi farmasötik ve biyoteknolojik alanlarda karşılaşılan temel problemlerden biridir [29]. Biyoteknolojide elde edilen gelişmeler ve bu alanla ilişkili diğer bilim dallarında yapılan araştırmalar, yeni ilaçların keşfine ve rasyonel olarak tasarlanmasına yardımcı olmaktadır [30]. İlaç kullanımında ortaya çıkan sorunları minimum seviyeye çekmek için geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemlerde amaç ilaç etken maddelerinin daha etkili ve kısa sürede amaçlanan bölgeye transferini gerçekleştirmektir. Etken maddenin yalnızca hastalıklı alana etki etmesi, istenen hız ve belirlenen sürede salımı ve ilacın tek kullanımda ilacın kanda etkili bir şekilde durmasına yardımcı olur.

İlaç salım sistemlerinde kitosan, türevleri ve hidrojeller kullanılmaktadır. Farmasötik açıdan, ilaç taşıyıcı temel etken ya da yardımcı malzeme olarak tabletler, granüller, hidrojeller, nano ve mikropartiküler sistemlerin hazırlanmasında oldukça yaygındır [31]. Vücutta ani ilaç salımının önüne geçmek amacıyla uygun taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine yönelik olarak, biyolojik açıdan yıkıma uğrayabilen ve toksik etkileri düşük polimerlerin kullanımı oldukça önemlidir [32]. Bu kapsamda, kimyasal ve biyolojik özellikleri iyi bilinen kitin ve kitosan türevleri ile polimerizasyon, iyonotropik jelleşme vb. yöntemleri sonrası oluşturulan nano-mikroküre, nano-mikrokapsül ve boncuklar, ilaç taşıyıcı sistem olarak büyük bir potansiyele sahiptirler. Bu yapılar arasında etkinliği en fazla bilinen form olan hidrojel formu, yüksek miktarda ilaç taşınmasına ve kontrollü salıma uygun bir oluşum olarak bilinmektedir [33,34]. Kitin ve kitosan türevi polimerlerin kullanımında, mevcut uygulamalar dışında ideal kontrollü salım formülasyonlarının geliştirilmesi yönünde çok sayıda araştırma yapılmaktadır [35].

Mulchan ve diğ. (2017) yaptığı çalışmalar kitosanın reaktif fonksiyonel gruplar, jel oluşturma kabiliyeti, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, biyobozunurluk özellikleri, antibakteriyel, antifungal

ve antitümör aktivitesine sahip olmasının yanı sıra canlı dokular için biyolojik olarak uyumlu ve toksik olmaması doku mühendisliği, ilaç dağıtım ve gen terapisinde gelecek için oldukça uygulanabilir bir polimer olduğunu göstermektedir [5].

İslam ve Yasin (2011), kitosan ve polivinilalkol ile çapraz bağlama tekniğini kullanarak enterik kaplama geliştirmek için çalışmalar yapmışlardır. Kontrollü ilaç salımında pH'a duyarlı olarak sentezlenen bu hidrojellerin, enterik kapalama için uygun olduğu bu çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır [7].

K. Vidyalakshmi ve diğ. (2005) farklı oranlarda kitosan-polivinilalkol karışımlarını çapraz bağlama yöntemi ile ilaç olarak kurkumin kullanılarak Transdermal İlaç Dağıtım Sisteminin (TDDS) formüle edildiğini bildirmiştir [6].

Costa-Júnior ve diğ. (2009) düşük hidroliz derecesi olan ve cilt dokusunun onarımında kullanılmak üzere glutaraldehit ile kimyasal olarak çapraz bağlanmış, kitosan ve polivinilalkol bazlı polimer karışımlarının sentezlenmesi, karakterizasyonu ve ön biyoyumluluğu üzerine çalışmışlar ve cilt dokusu mühendisliğinde ileriye yönelik kullanım için yeterli hücre canlılığına sahip, toksik olmayan ve uygun özellikleri açıkça ortaya koymuşlardır [8].

#### ***2.1.2.9.1 İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kitosan Dışında Kullanılan Polimerler***

Fizyolojik koşullarda biyolojik olarak uyumlu bileşenlere ayrılabilen ve parçalanabilen polimerler ilaç taşıma sistemlerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve her grupta yer alan polimer örnekleri Tablo 2.2' de yer almaktadır [29].

**Tablo 2.2:** İlaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve her grupta yer alan polimer.

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, kolajen, Jelatin, sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, dekstran, kitosan, Kondroitin Sülfat, Aljinat Nişasta, Hiyaluronik Asit
	Poliamidler	Poliamino asit, polipeptit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilirler	Poliesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit) Poli(kaprolakton) Poli(dioksanon) Poli(hidroksibütirat)
	Polianhidritler Poliortoesterler Polifosfoesterler	Polifosfat, polifosfonat, polifosfit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar	Silikon elastomerler Poli(etilen-ko-vinil asetat) Poliakrilatlar	Poli(metil metakrilat)

## 2.2 POLİVİNİLALKOL

### 2.2.1 Polivinilalkolün Özellikleri

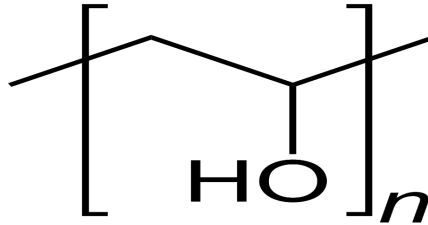
Polivinilalkol kokusuz, tatsız, saydam, beyaz renkli granüldür. Su içerisinde rahatlıkla çözünebilir. Organik çözücülerde çözünmemesine rağmen etil alkol içerisinde yavaşça çözünmektedir. Erime sıcaklığı 180°C-190°C arasındadır. Molekül ağırlığı 26300 ve 30000 dalton arasında olup hidroliz derecesi % 86.5'ten % 89'a kadardır. Polivinilalkol üretiminde kullanılan primer ham madde vinil asetat monomeridir ve vinil asetatın polimerizasyonu ile elde edilir [36]. Aşağıdaki Şekil 2.7'de polivinilalkolün görseli sunulmuştur.



Şekil 2.7: Polivinilalkol.

Polivinilalkol, suda çözünebilir ve aynı zamanda bünyesinde bulunan hidroksil grupları sayesinde de çapraz bağlanabilme özelliğine sahip biyoyumlu ve biyobozunur, kristalin yapıda sentetik bir polimerdir [37].

Şekil 2.8'de polivinilalkolün kimyasal yapısı gösterilmiştir [16].



Şekil 2.8: Polivinilalkolün kimyasal yapısı.

Mükemmel biyoyumluluk ve mekaniksel güce sahip polivinilalkoller iyi bir film oluşumu, uzun vadeli sıcaklık kararlılığı ve insan vücudu için toksik olmayan özelliklere de sahiptir [38].

Polivinilalkol filmler biyouyumluluğu ve fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal ve ilaç endüstrisinde oldukça fazla tercih edilmektedir [39].

### 2.2.2 Polivinilalkolün Uygulama Alanları

Polivinilalkol, hidrofilik, biyobozunur ve biyouyumlu özellikleri sayesinde biyomedikal endüstrisinde geniş ölçüde kullanılan bir biyopolimerdir. Polivinilalkol aynı zamanda doku mühendisliği alanında onarım ve yenileme için son günlerde oldukça ilgi çekici bir malzeme olarak kabul görmektedir. Polivinilalkolün kullanıldığı alanlar arasında kalp kapakçıkları, kornea implantları ve kırık doku implantları bulunmaktadır [40].

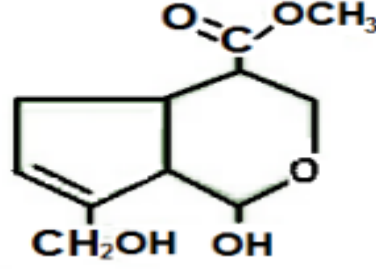
Tekstil endüstrisinde boyutlandırma ve kaplama malzemesi olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Bunun sebebi suda çözünme özelliği sayesinde özellikle hastaneler için süngerler, çarşaf, örtüler, fizyolojik hijyen ürünleri, çamaşır torbalarının üretimi gibi alanlarda kullanılır. Kağıt sanayinde, tekstil sanayinde olduğu gibi kaplama ve boyutlandırma malzemesi olarak, kartonlarda sızdırmazlık sağlamak amacıyla kullanılır. Boya sanayinde lateks boya ve beyaz tutkal için kalınlaştırıcı olarak kullanıldığı gibi atık su arıtımı için de kullanılır. Polivinilalkol ayrıca, paketlenmiş et ürünlerinin ambalajlanması, çeşitli tıbbi uygulamalardan transdermal flaster üretimi, cilde uygulandığında hızla kuruyan jellerin hazırlanması ve hızlı ve sürekli salımlı tablet formülasyonlarında kullanılmaktadır [20].

## 2.3 GENİPİN

### 2.3.1 Genipin Hakkında Genel Bilgi

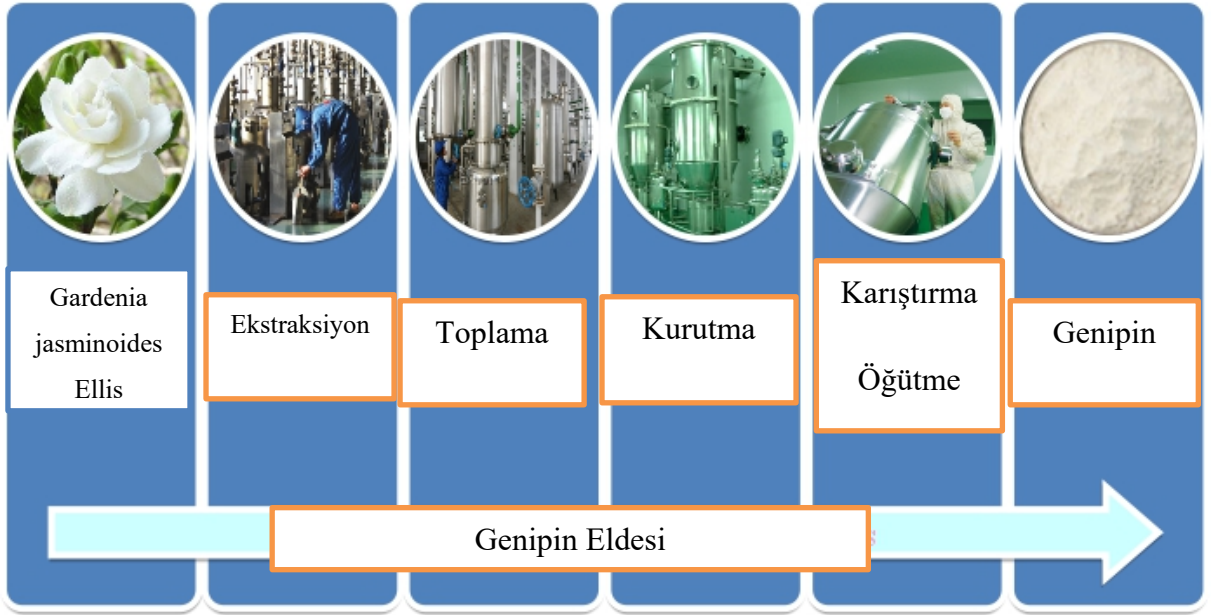
Genipin gardenya meyvesinde bulunan kimyasal bir bileşiktir. Gardenya meyvesinde bulunan geniposit adı verilen iridoid glikozitten türetilen bir aglikondur.  $C_{11}H_{14}O_5$  moleküler formülüne sahiptir ve bir dihidropiran halkası içerir [41].

Genipinin kimyasal yapısı ise Şekil 2.9'da verilmiştir [42].



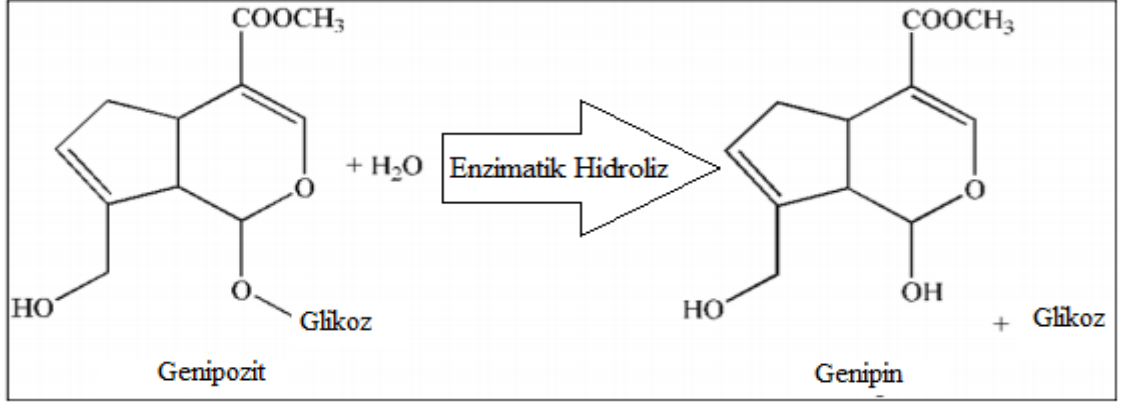
Şekil 2.9: Genipinin kimyasal yapısı.

Literatürler genipinin birkaç farklı yöntem ile hazırlanabildiğini göstermektedir. Genipinin üretimine dair ilk araştırma, genipositin *Gardenia Jasminoides* Ellis bitkisinden organik bir çözücü yardımı ile birkaç kez ekstraksiyonu sonucu saflaştırma basamağı ile tamamlanır. Bu işlem sonucu saflaştırılan geniposit,  $\beta$ -glukosidaz ile hidroliz işlemine tabi tutulmuş ve daha sonra genipine dönüştürülmüştür [41]. Sonrasında diğer araştırmacılar tarafından bu porses geliştirilmiştir. Aşağıda, Şekil 2.10'da genipin eldesinin standart prosedürü anlatılmaktadır [43].



Şekil 2.10: Genipin eldesi.

Şekil 2.11’de Hidroliz reaksiyonu ile geniposidin genipine dönüşümü anlatılmaktadır [41].



Şekil 2.11: Hidroliz reaksiyonu ile geniposidin genipine dönüşümü.

Genipin, geleneksel Çin ilaçlarında bulunan doğal bir bileşiktir [44]. Aşağıdaki Şekil 2.12’ de Gardenia Jasminoides Ellis bitkisinin görseli sunulmaktadır [45].



Şekil 2.12: Gardenia Jasminoides Ellis bitkisi.

Genipin bileşiği koyu mavi rengini aminoasit ve proteinlerle verdiği tepkime sonucu alır. Bu renk daha çok gıda ürünlerinde boyar madde olarak kullanılmasının yanı sıra tekstil sanayinde de kullanım alanı bulmaktadır. Genipinin doğal bir bileşik olması ve toksik özelliğinin düşük olması tercih edilme sebeplerinin başında gelir.

### 2.3.2 Kitosanın Genipin ile Çapraz Bağlanması

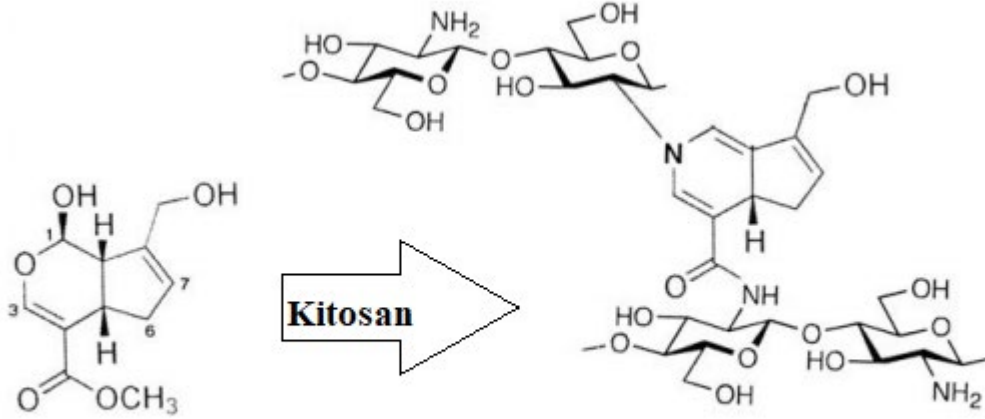
Genipin, yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcılarla karşılaştırıldığında düşük sitotoksitesi nedeniyle uygun bir çapraz bağlayıcı olarak kullanılır [46]. Genipin primer amin gruplarını çapraz bağlar ve kitosan, kollajen ve jelatin gibi amin içeren polimerler kullanılarak üretilen jelleri çapraz bağlamada çok fazla çalışmada kullanılarak, araştırılmıştır [47].

Doğal bir çapraz bağlama maddesi olan genipin, ilaç salınımı üzerindeki etkisini değerlendirmek için kitosan mikrokürelerini çapraz bağlamak için kullanılmıştır. Genipin, kovalent olarak çapraz bağlanmış ağları oluşturmak için kitosan ve bazı peptidler ve polipeptidler gibi birincil amin grupları içeren bileşiklerle reaksiyona girer [48]. Kitosan genipin ile, glukozamin birimlerinde bulunan serbest amino grupları ile reaksiyona girer. İki ayrı reaksiyonun, bu iki bileşik arasındaki çapraz bağlanmaya yol açtığı bildirilmiştir [49].

Yapılan araştırmalar doğrultusunda genipinin, glutaraldehitten 10000 kat daha az sistotoksik olduğu kanıtlanmıştır. Bu sebeple genipin çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehyde oranla daha çok tercih edilmektedir [50].

Genipine histolojik olarak çapraz bağlanmış kitosan mikrokürelerinin, glutaraldehit çapraz bağlanmış mikrokürelere kıyasla daha iyi biyouyumluluk ve daha yavaş bozunma hızı gösterdiği ispatlanmıştır. Bu çalışmalar da, genipinin uyumluluğunun glutaraldehitten üstün olduğunu kuvvetle göstermektedir [51].

Aşağıdaki Şekil 2.13'ten görüldüğü üzere genipin, iki ana çapraz bağlama reaksiyonu verecek şekilde kitosan ile reaksiyona girer. Sağ tarafta, iki kitosan zinciri (yapısal birimleri ile temsil edilir), bir mol genipin ile çapraz bağlanır: Formül, yeni oluşturulan iki kimyasal grubu, yani monosüstitüe edilmiş amiti ve üçüncül amini gösterir. Ek bir reaksiyon, genipinin homopolimerizasyonudur [47].



Şekil 2.13: Genipinin kitosan ile çapraz bağlanması.

## 2.4 METİLEN MAVİSİ

### 2.4.1 Metilen Mavisi Hakkında Genel Bilgi

Kimyasal formülü  $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$  olan metilen mavisi katyonik bir boyar madde olarak kullanıldığı gibi aynı zamanda ilaç olarak çoğunlukla methemoglobinemi tedavisinde kullanılmaktadır [52].

Methemoglobin, hemoglobin molekülünün anormal formlarından biri olup, hemoglobin molekülündeki demirin ferröz formdan ( $Fe^{2+}$ ), ferrik forma ( $Fe^{3+}$ ) oksidasyonu ile oluşur. Normalde total hemoglobinin % 1'inden az olan ve oksijen taşıma yeteneği olmayan methemoglobinin artması; doku hipoksisi, laktik asidoz ve ciddi vakalarda ölüme yol açabilir. Methemoglobinemide, hemoglobinin oksidasyona uğramayan kısmının oksijene yüksek affinite göstermesi ve ek olarak methemoglobin molekülünün oksijen taşıma yeteneğinin bozuk olması nedeniyle doku oksijenizasyonu bozulur. En sık görülen methemoglobinemi nedeni, okside edici kimyasallara maruz kalmadır. Toksinler arasında en sık methemoglobinemi oluşturan neden ise, yüksek dozda kullanılan lokal anestezipler (özellikle Prilokain)dir. Methemoglobineminin ayrıca, 6 aydan küçük bebeklerde diyare ve dehidratasyon sonucu gelişen ve ciddi metabolik asidoz ile ilişkili olan idiyopatik formdur. Bahsedilen durumlar dışında nitrat ve nitrit içeren yiyecekler tüketilmesi bu hastalığa sebep olmaktadır [53].

Özellikle methemoglobin seviyesi % 30'dan yüksek olduğu durumlar veya oksijen tedavisi uygulanmasına rağmen hastalık belirtilerinin devam ettiği hastaların tedavisinde kullanılır. Daha önceleri siyanür zehirlenmesi ve idrar yolu enfeksiyonları için kullanılsa da artık bu hastalıklar için kullanımı önerilmemektedir. Hastaya, damar içerisine enjekte edilmek suretiyle verilir [54]. Aşağıda Şekil 2.14'te metilen mavisinin görseli sunulmuştur [55].



**Şekil 2.14:** Metilen Mavisi.

Metilen mavisi ilk olarak 1876'da Heinrich Caro tarafından hazırlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaçlar Listesi'nde en etkili ve güvenilir ilaçlar arasında yer almaktadır.

Metilen mavisi, sedef hastalığı tedavisi, idrar yolu enfeksiyonu, siyanür zehirlenmesi gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Operasyonlar esnasında da boyar madde olarak kullanılarak sadece amaçlanan bölgenin tedavisi yapılır. Aşağıda Şekil 2.15'te metilen mavisi ile işaretlenmiş insan yanak hücreleri görseli sunulmuştur [55].



**Şekil 2.15:** Metilen Mavisi ile işaretlenmiş insan yanak hücreleri.

Metilen mavisinin molekül ağırlığı 373.90 g/mol'dur. Bu molekül koyu yeşil toz kristallerinden oluşmuştur ve kokusuzdur. Adsorpsiyon yeteneğinin yüksek olması sebebiyle tekstil endüstrisi başta olmak üzere sanayide en çok kullanılan boyar maddelerden biridir. Metilen mavisi ayrıca kimya, biyoloji ve tıp gibi alanlar başta olmak üzere tekstil, kâğıt, deri ve plastik endüstrisinde yaygınca kullanım alanı bulmaktadır [56].

## 2.5 ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada amaçlanan, çapraz bağlayıcı ajan olarak genipin kullanılarak değişik oranlarda polivinilalkol ve kitosan içeren filmleri model ilaç ilave edilerek ve model ilaç ilave edilmeden filmler hazırlayıp, hazırlanan filmlerdeki çapraz bağlanma reaksiyonlarının salım analizleri ile pH ve kitosan oranlarının hazırlanan filmlerin yapısındaki etken madde salımını ne ölçüde etkilediği, su içerisinde şişme derecesini, hazırlanan filmlerin kontakt açısının ölçümü ile yapının hidrofilik ya da hidrofobik olduğunun yorumlanması, Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) analizleri ile yapısındaki fonksiyonel grupların tanımlanması, dinamik mekanik analiz (DMA) ile filmlerin mekanik özelliklerinin ölçülmesidir.

Yapılan literatür çalışmaları neticesinde aşağıda yazıldığı üzere benzer çalışmalar ışığında, çalışma sürdürülmüştür.

Vidyakalashmi ve diğ. (2004), polivinilalkol/kitosan için (100/0, 80/20, 60/40, 40/60, 20/80 ve 0/100) oranlarında karıştırılarak filmler elde etmişlerdir. Ağırlıkça % 15 polimer seviyesinde plastikleştirici olarak kullanılan gliserin, yukarıdaki çözelti karışımına ilave etmişler ve mükemmel homojenlikte filmler elde edilmiş olup ilaç içeren polivinilalkol / kitosan filmler hazırlamak için benzer bir prosedür uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde, polivinilalkol / kitosan karışımı farklı oranlarda hazırlanarak, ilaç etken maddesi içeren ve içermeyen filmler üretilmiştir. Çekme dayanımı testi ile polivinilalkol / kitosan karışımlarının karışma oranları doğrulanmış olup üretilen filmlerin yara bandı ve ilgili uygulamalar için karışımları üretimi ve işlenmesi için uygun olduğu görülmüştür. İçerik tekdüzeliği çalışmaları ile ilacın filmler içerisinde homojen bir şekilde dağılım gösterdiğini ispatlanmıştır [57].

Costa- Junior ve diğ. (2009), çeşitli biyomedikal uygulamalarda olası kullanım için gluteraldehit ile çapraz bağlanmış kitosan ve polivinilalkol bazlı karışımların geliştirilmesi ve karakterizasyonunu gerçekleştirilmiştir. (100/0), (25/75), (50/50), (75/25) ve (0/100) kitosan / polivinilalkol karışımları elde etmek için, % 1.0 kitosan çözeltisine farklı miktarlarda

polivinilalkol eklenmiş ve çapraz bağlayıcı eklenen çözeltiler plastik kalıplara dökülerek, oda sıcaklığında (25 ° C) 72-120 saat kurumaya bırakıldı ) desikatörde (her 24 saatte bir değiştirilen silika jel), ardından 40 ° C'de bir fırında 24 saat bekletilmiştir. Mekanik özellikler için stres-gerilme-çekme testleri, mikro yapısı, morfolojisi ve kristal yapısı Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi ve taramalı elektron mikroskobu analizi ile karakterize edilmiştir. Ayrıca biyouyumluluk, sitotoksisite ve hücre canlılığı, hücre kültürü ile simüle edilmiş vücut sıvısına, şişme analizi de yapılmıştır. Elde edilen filmlere yapılan analizler neticesinde kitosan içeriği ve çapraz bağlama reaktifi miktarı arttıkça şişme davranışında önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir. Mekanik analizler incelendiğinde ise daha sert bir ağın oluşturulmasıyla çekme dayanımının arttığı gözlenmiştir. Analizler neticesinde kitosan/polivinilalkol karışımların, biyomateryal, ilaç taşıyıcı sistemler ve cilt doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalar kullanılması açısından uygun olduğu kanıtlanmıştır [58].

Jin ve diğ. (2003), tarafından yeni çapraz bağlı kitosan filmleri, çözelti döküm tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Kitosan ve kitosan / poli(etilen oksit) (PEO) harman ağlarını oluşturmak için doğal olarak oluşan ve toksik olmayan bir çapraz bağlama maddesi, genipin kullanılmıştır. Çapraz bağlanmış ve bağlanmamış kitosan ve kitosan / poli(etilen oksit) PEO harman filmlerinin sudaki mekanik özellikleri ve stabilitesi incelenmiştir. Şeffaf sarı, çapraz bağlanmamış kitosan / poli(etilen oksit) PEO harman filmleriyle karşılaştırıldığında, genipin çapraz bağlanmış kitosan bazlı filmin, mavi renkte daha elastik olduğu, daha stabil olduğu ve daha iyi mekanik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir [59].

Muzarelli ve diğ. (2009), tarafından polimerlerin (kitosan ve polivinilalkol) glutaraldehit ile çapraz bağlanması ile pH duyarlı polimerler elde edilmiştir. Sentezlenen filmler farklı pH'larda farklı salım miktarı sergileyerek, sentezlenmiş kopolimer filmlerin pH duyarlı davranışı doğrulanmıştır. Bu tip formülasyonlar, midenin asidik pH'a sahip olan veya bazı hastalıklardan etkilendikten sonra tümör hücreleri gibi doğada asidik olma eğiliminde olan bölgelere yönelik olabilen uygulamalarda kullanılabileceği kanıtlanmıştır [48].

Merlusca ve diğ. (2018), tarafından neomisin sülfat yüklü kitosan-polivinilalkol filmleri, çözücü döküm tekniği ile hazırlanmış ve yapılan araştırmalar sonucunda hidrojen bağlama etkileşimlerinin kitosan-polivinilalkol ve neomisin sülfat arasında gerçekleştiği gösterilmiştir. Ayrıca bu filmlerin iyi mekanik dayanım ve üstün mikrobiyal özellikli olmaları, bu filmlerin yara sarıcı malzemelerdeki uygulamalar için uygun olduğu kanıtlanmıştır [60].

Chen ve diğ. (2007), tarafından kitosan-polivinilalkol filmleri değişik oranlarda karıştırılarak çapraz bağlama ajanı kullanılmadığından oluşan filmlerin kısmen karıştığı görülmüştür [61].



### **3. MALZEME VE YÖNTEM**

#### **3.1 KİMYASAL MALZEMELER**

##### **3.1.1 Kitosan**

Kullanılan kitosan için üretici firma Aldrich olup, deasetilasyon derecesi  $\geq 75$ 'tir. Molekül ağırlığı ise 190000-375000 Dalton (Da)'dur.

##### **3.1.2 Polivinilalkol**

Kullanılan polivinilalkol hidroliz derecesi % 88 olan için üretici firma Shuangxin Environment-Friendly Material Co.Ltd.'dir. Molekül ağırlığı ise 44.053 g/mol'dür.

##### **3.1.3 Genipin**

Kullanılan genipin için üretici firma Lesen Phytochem & Herbs Extracts Solutions olup kullanılan genipin %98'lidir. Molekül ağırlığı ise 226.226 g/mol'dür.

##### **3.1.4 Metilen Mavisi**

Kullanılan metilen mavisi için üretici firma Merck'tir. Molekül ağırlığı ise, 355.89 g/mol'dür.

##### **3.1.5 Asetik Asit**

Kullanılan asetik asit için üretici firma Merck'tir. Molekül ağırlığı ise, 60.052 g/mol'dür.

##### **3.1.6 Sodyum Klorür**

Kullanılan sodyum klorür için üretici firma Merck'tir. Molekül ağırlığı ise, 58.44 g/mol'dür.

##### **3.1.7 Potasyum Klorür**

Kullanılan potasyum klorür için üretici firma Merck'tir. Molekül ağırlığı ise, 74.55 g/mol'dür.

### **3.1.8 Disodyum Hidrojen Fosfat**

Kullanılan Disodyum Hidrojen Fosfat için üretici firma Merck'tir. Molekül ağırlığı ise, 141.96 g/mol'dür.

### **3.1.9 Potasyum Dihidrojen Fosfat**

Kullanılan Potasyum Dihidrojen Fosfat için üretici firma Merck'tir. Molekül ağırlığı ise, 136.08 g/mol'dür.

### **3.1.10 Sodyum Asetat**

Kullanılan Sodyum Asetat için üretici firma J.T.Baker'dır. Molekül ağırlığı ise, 82.034 g/mol'dür.

## **3.2 FİLMLEİN VE ÇÖZELTİLEİN HAZIRLANMASI**

### **3.2.1 Polivinilalkol Çözeltisi Hazırlığı**

% 8'lik polivinilalkol çözeltisi hazırlamak amacıyla, toplamda 100 ml çözelti için oda sıcaklığının çok az üzerinde ısıtılan 92 ml saf su içerisine, tartılan 8.0 gr polivinilalkol yavaşça ilave edildi. 1-1.5 saat boyunca ısıtıcılı karıştırıcı içerisinde 700 rpm hız ile ve ara ara daha yüksek rpm hızlarında karıştırıldı. Sıcaklığın 80°C'yi geçmemesi için termometre ile sürekli sıcaklık ölçümü yapılarak kontrol edildi. Polivinilalkolün tamamen çözündüğü görüldükten sonra oda sıcaklığında 2 gün boyunca berrak bir çözelti elde edilene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmaya devam edildi.

### **3.2.3 Kitosan Çözeltisi Hazırlığı**

10 ml asetik asit, 1000 ml saf su içerisine konularak, homojen bir çözelti elde edilene kadar manyetik karıştırıcı içerisinde oda sıcaklığında karıştırılarak %1'lik asetik asit çözeltisi elde edildi. Sonrasında, 5 gr kitosan tartılarak 500 ml %1 'lik asetik asit içerisinde, homojen bir çözelti edilene kadar, manyetik karıştırıcıda karıştırıldı ve %1'lik kitosan çözeltisi elde edildi.

### 3.2.3 Genipin Çözeltisi Hazırlığı

0.75 gr genipin, 100 ml saf su içerisinde ilave edilerek, oda sıcaklığında berrak bir çözelti elde edilene kadar karıştırıldı.

### 3.2.4 Metilen Mavisi Çözeltisi Hazırlığı

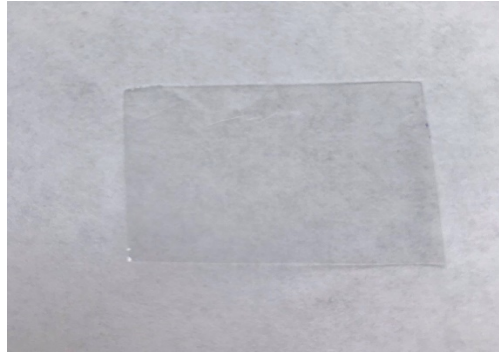
Doymun metilen mavisi çözeltisi hazırlığı için 3.55 gr metilen mavisi, 100 ml saf su içerisinde tartılarak berrak bir çözelti elde edilene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı.

### 3.2.5 Kitosan Polivinilalkol Filmlerin, Etken Madde Metilen Mavi İçermeden Hazırlığı

#### 3.2.5.1 % 100 Polivinilalkol Film Hazırlığı

Kütlece %100 polivinilalkol filmi hazırlamak için 10 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi tartılarak, bir beher içerisinde alındı ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı.

%100 polivinilalkol filmi görseli Şekil 3.1'de sunulmuştur.



Şekil 3.1: %100 polivinilalkol Filmi.

#### 3.2.5.2 %20 Kitosan-%80 polivinilalkol Film Hazırlığı

Kütlece %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi hazırlamak için 10 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi ve 20 gr %1'lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisinde alındı ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10

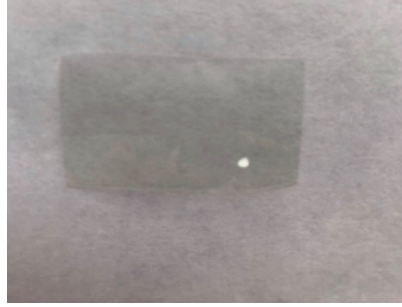
gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi görseli Şekil 3.2’de sunulmuştur.



**Şekil 3.2:** %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi.

#### **3.2.5.3 % 40 Kitosan-% 60 Polivinilalkol Film Hazırlığı**

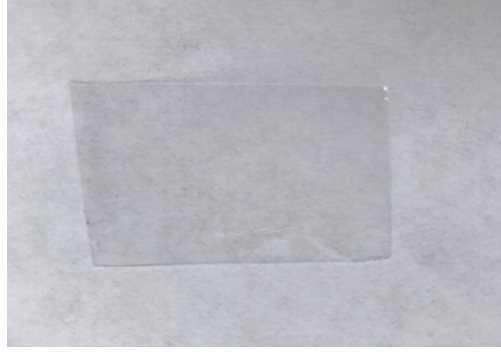
Kütlece %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi hazırlamak için 2.5 gr %8’lik polivinilalkol çözeltisi ve 13.325 gr %1’lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. %40 kitosan-%60 polivinilalkol filmi görseli Şekil 3.3’te sunulmuştur.



**Şekil 3.3:** %40 kitosan-%60 polivinilalkol Filmi.

#### **3.2.5.4 % 100 Kitosan Film Hazırlığı**

Kütlece %100 kitosan filmi hazırlamak için 10 gr %1’lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına dökülerek, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. %100 kitosan filmi görseli Şekil 3.4’te sunulmuştur.

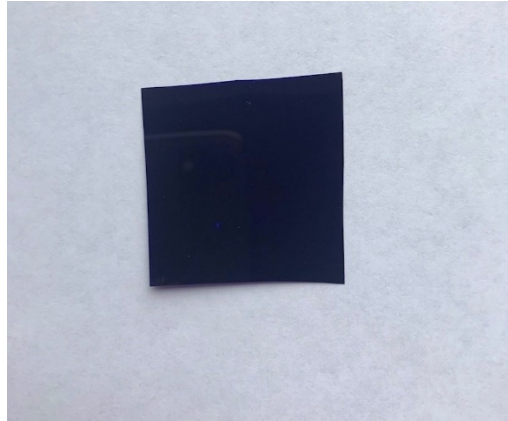


**Şekil 3.4:** % 100 kitosan Filmi.

### **3.2.6 Kitosan Polivinilalkol Filmlerin, Etken Madde olan Metilen Mavisi İçerikli Hazırlığı**

#### **3.2.6.1 Metilen Mavisi İçerikli % 100 Polivinilalkol Film Hazırlığı**

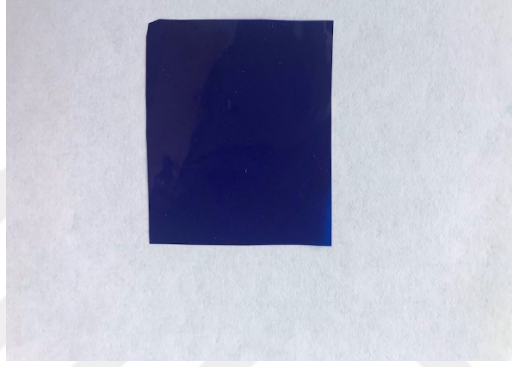
Kütlece %100 polivinilalkol filmi hazırlamak için 10 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı. İçerisine 0.85 ml metilen mavisi çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilen mavisi içerikli %100 polivinilalkol Film görseli Şekil 3.5'te sunulmuştur.



**Şekil 3.5:** Metilen mavisi içerikli %100 polivinilalkol Filmi.

### ***3.2.6.2 Metilen Mavisi İçerikli % 10 Kitosan-% 90 Polivinilalkol özeltisi ve Film Hazırlığı***

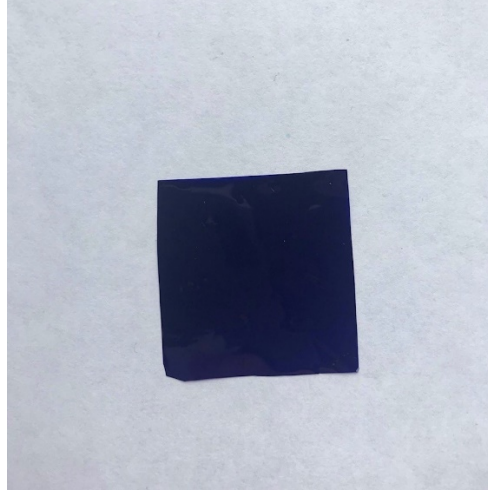
Kütlece %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi hazırlamak için 20 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi ve 10 gr %1'lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı. İçerisine 0.85 ml metilen mavisi çözeltisi ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilen mavisi içerikli %10 kitosan- %90 polivinilalkol Film görseli Şekil 3.6'da sunulmuştur.



**Şekil 3.6:** Metilen mavisi içerikli %10 kitosan- %90 polivinilalkol Filmi.

### ***3.2.6.3 Metilen Mavisi İçerikli % 20 Kitosan-% 80 Polivinilalkol özeltisi ve Film Hazırlığı***

Kütlece %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi hazırlamak için 10 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi ve 20 gr %1'lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı. İçerisine 0.85 ml metilen mavisi çözeltisi ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilen mavisi içerikli %20 kitosan- %80 polivinilalkol Film görseli Şekil 3.7'de sunulmuştur.



**Şekil 3.7:** Metilen mavisi içerikli %20 kitosan- %80 polivinilalkol Filmi.

#### ***3.2.6.4 Metilen Mavisi İçerikli % 30 Kitosan-% 70 Polivinilalkol Çözeltisi ve Film Hazırlığı***

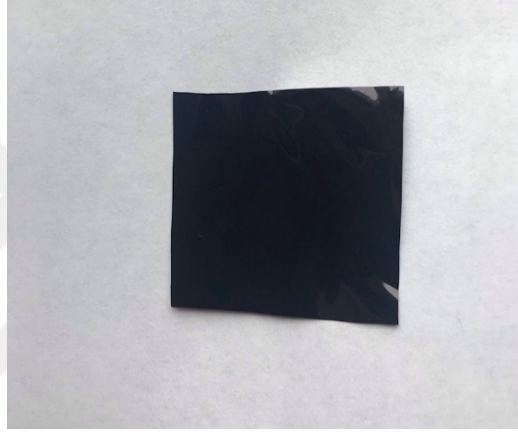
Kütlece %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi hazırlamak için 5 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi ve 7 gr %1'lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı. İçerisine 0.85 ml metilen mavisi çözeltisi ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilen mavisi içerikli %30 kitosan- %70 polivinilalkol Film görseli Şekil 3.8'de sunulmuştur.



**Şekil 3.8:** Metilen mavisi içerikli %30 kitosan- %70 polivinilalkol Filmi.

### ***3.2.6.5 Metilen Mavisi İçerikli % 40 Kitosan-% 60 Polivinilalkol özeltisi ve Film Hazırlığı***

Kütlece %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi hazırlamak için 2.5 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi ve 13.325 gr %1'lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı. İçerisine 0.85 ml metilen mavisi çözeltisi ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilen mavisi içerikli %40 kitosan- %60 polivinilalkol Film görseli Şekil 3.9'da sunulmuştur.



**Şekil 3.9:** Metilen mavisi içerikli %40 kitosan- %60 polivinilalkol Filmi.

### ***3.2.6.6 Metilen Mavisi İçerikli % 60 Kitosan-% 40 Polivinilalkol özeltisi ve Film Hazırlığı***

Kütlece %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi hazırlamak için 1 gr %8'lik polivinilalkol çözeltisi ve 12 gr %1'lik kitosan çözeltisi tartılarak, bir beher içerisine alındı. İçerisine 0.85 ml metilen mavisi çözeltisi ve 2 ml genipin çözeltisi ilave edilerek, homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırıldı. Cam petri kabına 10 gr tartılarak, 48 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Metilen mavisi içerikli %60 kitosan- %40 polivinilalkol Film görseli Şekil 3.10'da sunulmuştur.



**Şekil 3.10:** Metilen mavisi içerikli %60 kitosan- %40 polivinilalkol Filmi.

### **3.2.7 pH 1.2 Tampon Çözelti Hazırlığı**

8.3 ml % 37'lik HCl 1000 ml saf suda çözüldü.

### **3.2.8 pH 4.5 Tampon Çözelti Hazırlığı**

800 ml saf su, uygun bir beher içerisinde alınarak içerisinde 7.719 gr susuz sodyum asetat, 0.353 gr Asetik Asit tartılarak, ilave edildi ve homojen bir çözelti elde edilene kadar karıştırıldı. Sonrasında 200 ml'ye kadar saf su ile tamamlanıp bir süre daha karıştırma işlemine devam edildikten sonra çözelti hazırlığı tamamlandı.

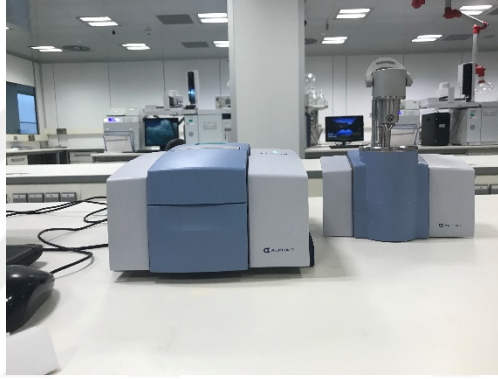
### **3.2.9 pH 7.4 Tampon Çözelti Hazırlığı**

800 ml saf su, uygun bir beher içerisinde alınarak içerisinde 8 gr sodyum klorür, 20 mg potasyum klorür, 1.44 gr disodyum Hidrojen Fosfat ve 240 mg Potasyum dihidrojen Fosfat tartılarak, ilave edildi ve homojen bir çözelti elde edilene kadar karıştırıldı. Sonrasında 200 ml'ye kadar saf su ile tamamlanıp bir süre daha karıştırma işlemine devam edildikten sonra çözelti hazırlığı tamamlandı.

### 3.3 YAPILAN ÇALIŞMALAR

#### 3.3.1 Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi Analizi

Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi, organik ya da inorganik bileşiklerin karakterize edilmesinde kullanılan bir cihazdır. Bu cihazlar ile elde edilen spektrumlar, maddeyi oluşturan atomlar arasındaki bağların titreşimiyle oluşan frekanslarına karşılık gelen absorpsiyon pikleri ile maddenin parmak izini gösterir [62]. Elde edilen filmlerin yapı karakterizasyonunun tespiti için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopi analizleri, Şekil 3.11’de sunulan Bruker Alpha-T FT-IR spektrofotometresi kullanılmıştır.



**Şekil 3.11:** Bruker Alpha-T FT-IR spektrofotometresi model cihaz.

Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi moleküllerin fonksiyonel gruplarının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Elde edilen spektrumlardan kimyasal konsantrasyon, kompozisyon ve içeriğinde yer alan fonksiyonel gruplar gibi pek çok kalitatif ve kantitatif bilgiye ulaşılabilir [63].

Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi için,  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  olacak şekilde kesilen film örnekleri kullanılarak, sonuçlar  $800\text{-}4500 \text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında kaydedilmiştir.

#### 3.3.2 Yüzey Temas Açısı( $\Theta$ ) Analizi

Bu tez çalışmasında elde edilen filmlerin hidrofilitelerini inceleyebilmek amacı ile yüzey temas açısı analizi yapılmıştır.

Temas açısı ölçülecek olan yüzeyler tanımlanırken, yüksek enerjili yüzey ve düşük enerjili yüzey terimleri kullanılmaktadır. Yüksek enerjili yüzeyler suyu tamamen dağıtarak ıslanırlar

ve temas açıları sıfırdır. Böyle yüzeyler hidrofilik yüzey olarak tanımlanmaktadır. Düşük enerjili yüzeyler için ise su dağılmak yerine küresel formda kalır ve bunu korumaya devam eder. Böyle yüzeylerde ise temas açısı  $90^\circ$ 'den büyüktür. Bu yüzeyler hidrofobik yüzey olarak tanımlanmaktadır [64].

Temas açısı ölçümlerinde,  $5 \mu\text{L}$  hacmindeki su damlası yüzeye 3 farklı noktadan damlatılmış olup yüzeyin seri olarak 10 adet fotoğrafı çekilerek bu görsellerden yüzey temas açısı değerleri ortalama olarak hesaplanmıştır. Yüzey temas açısı ölçümünde kullanılan KSV Attension THETA markalı cihaz Şekil 3.12 'de sunulmuştur [65].



Şekil 3.12: KSV Attension THETA markalı cihaz.

### 3.3.3 Dinamik Mekanik Analiz (DMA)

Filmlerin numunelerin sünme davranışları, erime ve kristallenme davranışı ve mikroyapı özellikleri sırasıyla dinamik mekanik analiz SII Nanotechnology, DMA 6200 model dinamik mekanik analiz (DMA) cihazında gerçekleştirilen analizler ile belirlenmiştir. Filmlerin dinamik mekanik analizleri cihazın tek ekseninde, çekme modunda,  $2^\circ\text{C} / \text{dk}$  hız ile sabit deformasyon ve sabit frekansta ( $w= 1 \text{ Hz}$ ) ve  $10 \mu\text{m}$  yer değiştirme ile gerçekleştirmiştir. Şekil 3.13'te SII Nanotechnology, DMA 6200 model cihaz görseli mevcuttur [66].



Şekil 3.13: SII Nanotechnology, DMA 6200 model cihaz.

### 3.3.4 UV-Visible Spektrofotometre Analizi

Sentezlenen filmlerden salınan metilen mavisi miktarları Perkin Elmer Lambda 35 UV-VIS spektrofotometresi kullanılarak 660 nm dalga boyundaki absorpsiyon pikinin şiddetinden tayin edilmiştir. Cihaza ait görsel 3.14’te sunulmuştur.



Şekil 3.14: Perkin Elmer Lambda 35 UV-VIS Spectrofotometresi.

### 3.3.5 Şişme Analizi

Şişme analizleri oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup, farklı oranlarda kitosan içeren Metilen mavisi ve polivinilalkol ile hazırlanan filmler oda sıcaklığında 2 saat boyunca şişme analizine tabi tutulmuştur. Bu analizde kuru ağırlıklar alınmış ve sonrasında filmler saf su içerisine daldırılarak belirli zaman aralıklarında ağırlık ölçümleri alınmıştır.

Şişme oranı aşağıda yer alan Denklem 3.1 ile hesaplama yapılarak elde edilmiştir [5].

$$\% \text{ Şişme} = [(W_f - W_i) / W_i] \times 100 \quad (3.1)$$

$W_i$ : İlk Ağırlık

$W_f$ : Son Ağırlık

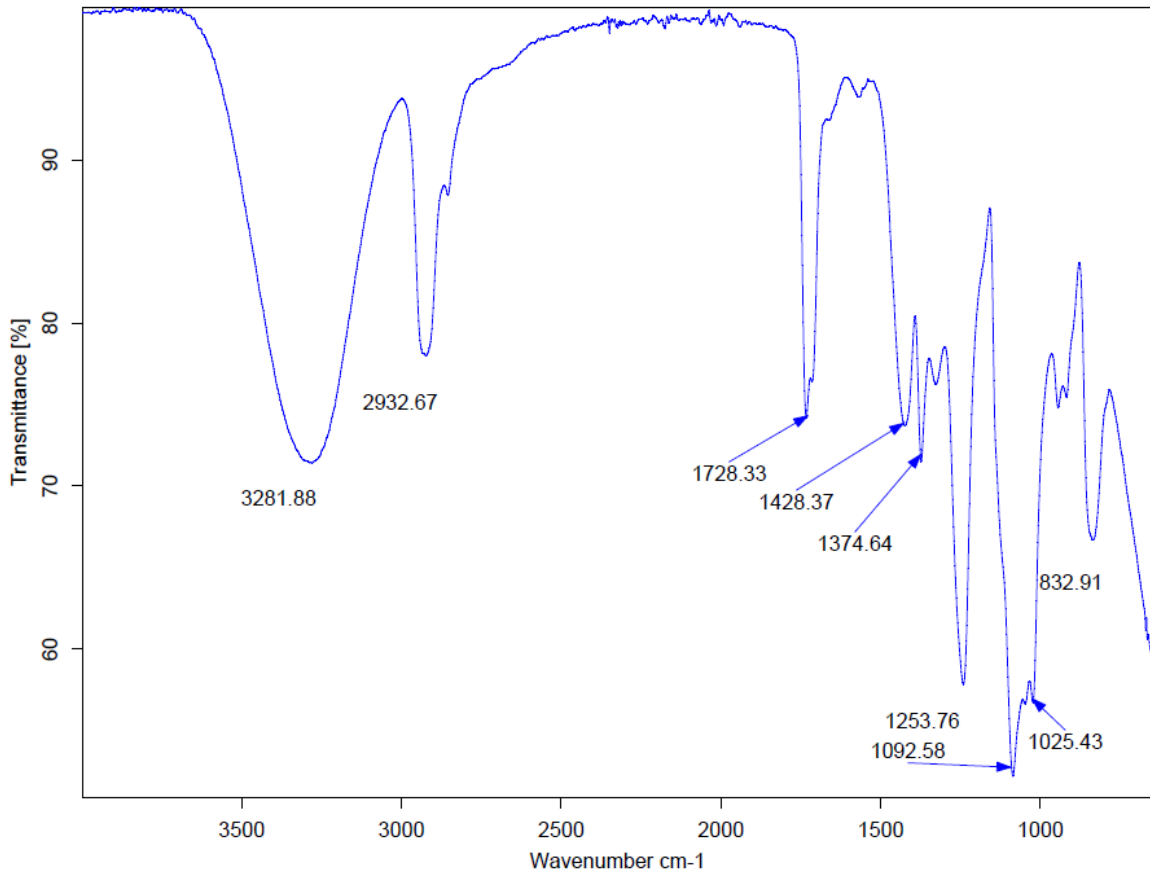


## 4. BULGULAR

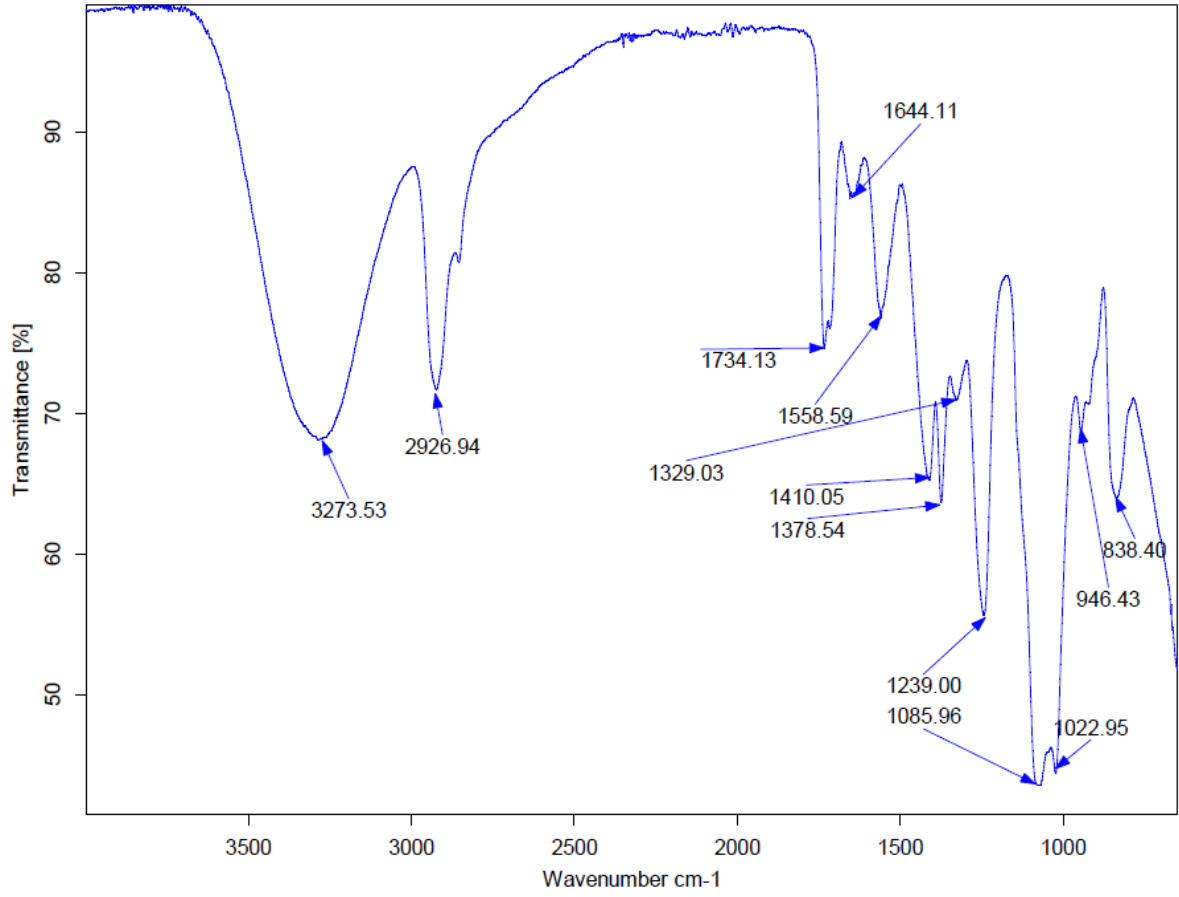
### 4.1 SENTEZLENEN FİLMLERİN FOURİER TRANSFORM İNFRARED (FTIR) SPEKTROSKOPİSİ SONUÇLARI

Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi, polimer kimyasal gruplarını (kitosan ve polivinilalkol) değerlendirmek [5] ve genipin ile karışımlardan çapraz bağlı ağların oluşumunun ne ölçüde olduğunu göstermek amacıyla kullanılmıştır.

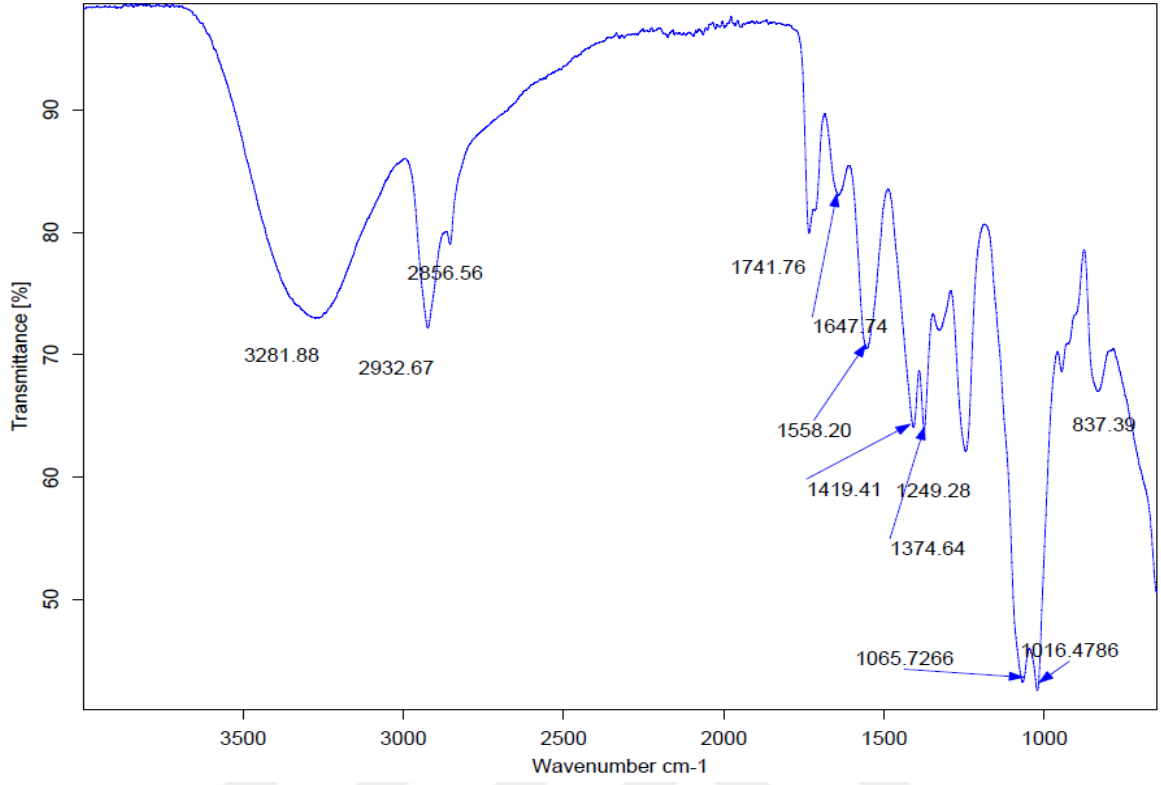
Şekil 4.1 % 100 polivinilalkol filmi, Şekil 4.2 %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi, Şekil 4.3 %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi ve Şekil 4.4 %100 kitosan filmine ait olup, aşağıda sunulmuştur.



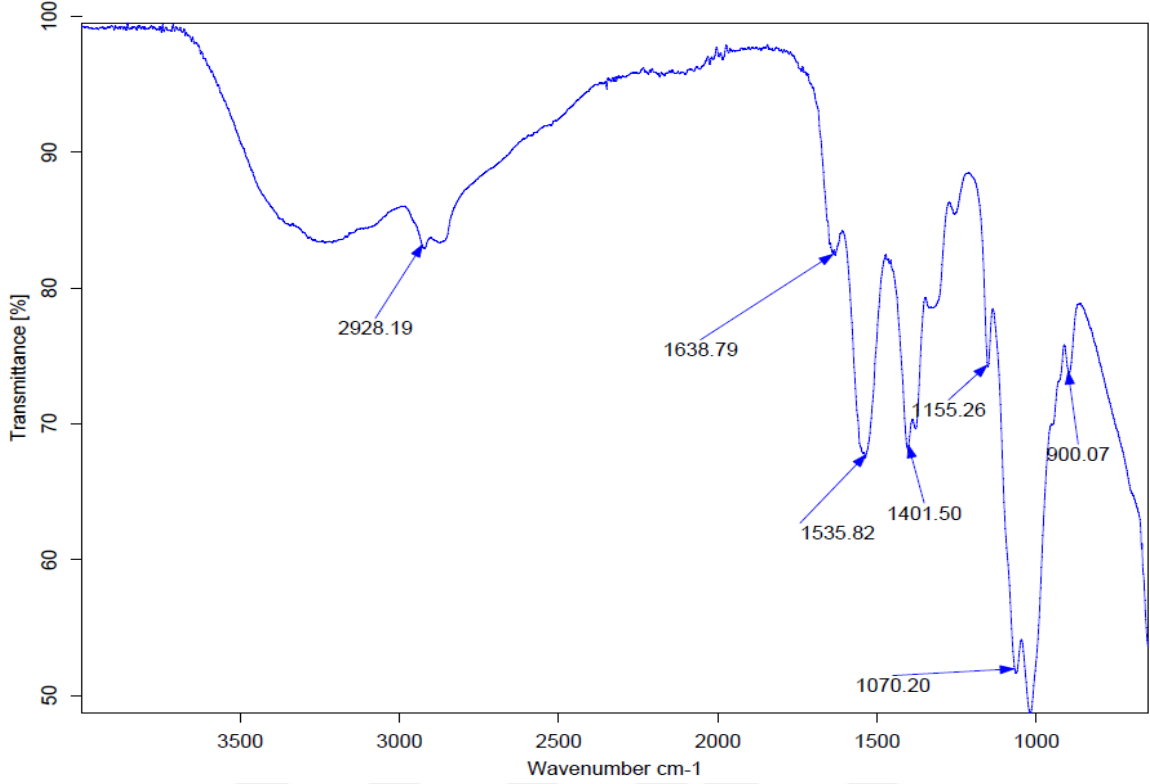
Şekil 4.1: % 100 polivinilalkol Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi grafiği.



**Şekil 4.2:** %20 kitosan- %80 polivinilalkol Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi grafiği.



Şekil 4.3: %40 kitosan- %60 polivinilalkol Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi grafiği.



**Şekil 4.4 :** %100 kitosan Filmi için Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi grafiği.

Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'ten görüleceği üzere  $3282\text{ cm}^{-1}$  ile  $3274\text{ cm}^{-1}$  civarında, alkol gruplarından kaynaklanan güçlü ve geniş H- bağı O-H bağları mevcuttur [67]. Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te bu civardaki pikler O-H bağları ile N-H bağı arasında meydana gelen birleşmenin işaretidir.  $2933\text{ cm}^{-1}$  ile  $2857\text{ cm}^{-1}$  civarında, alkanlardan kaynaklı orta düzeyde C-H bağlarını göstermektedir [67].  $1742\text{ cm}^{-1}$  ile  $1728\text{ cm}^{-1}$  civarındaki pikler, gerilim nedeniyle C=O ve C-O bağlarının polivinilalkolden ayrıldığı göstermektedir. Bu durum polivinil asetatın sabunlaşma reaksiyonu olarak bilinir [68].

Şekil k 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te  $1647\text{ cm}^{-1}$  ile  $1639\text{ cm}^{-1}$  civarında beliren tepe noktası, kitosanın varlığından kaynaklı olarak amin grubundan dolayı orta düzeyde N-H bağlarının yer aldığını göstermektedir [5].  $1559\text{ cm}^{-1}$  ile  $1536\text{ cm}^{-1}$  civarında görülen pik kitosan içeriğinden kaynaklı olarak, amid gruplarının varlığını göstermektedir [60].  $1424\text{ cm}^{-1}$  ve  $1375\text{ cm}^{-1}$  civarında pikler,  $\text{CH}_2$  ve  $\text{CH}_3$  gruplarının C-H bağlarından kaynaklanmaktadır [5]. Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te  $1254\text{ cm}^{-1}$  ile  $1239\text{ cm}^{-1}$  civarında yer alan spektrumlar C=H bağı temsil etmektedir [67].  $1093\text{ cm}^{-1}$  ile  $1017\text{ cm}^{-1}$  civarında yer alan pikler C-O-C bağlarından

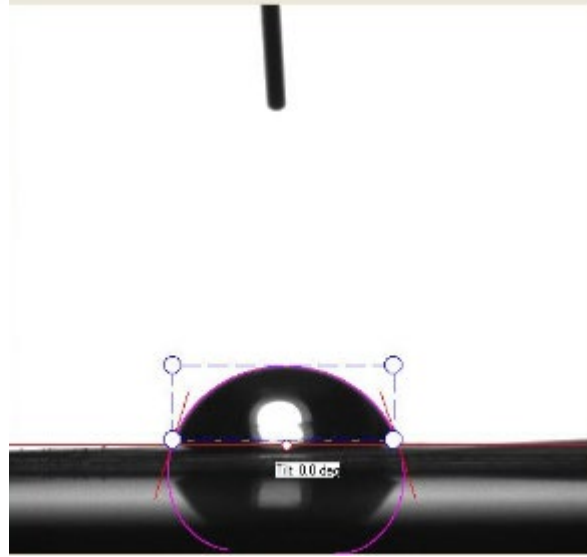
kaynaklanmaktadır [69].  $946\text{ cm}^{-1}$  ile  $832\text{ cm}^{-1}$  civarında C-O simetrik bağların göstergesidir [67].

Sonuçlar, farklı polimer oranlarının etkisine ilişkin olarak, her üç filmdeki değişimi gösterir niteliktedir.

#### 4.2 SENTEZLENEN FİMLERİN TEMAS AÇISI SONUÇLARI

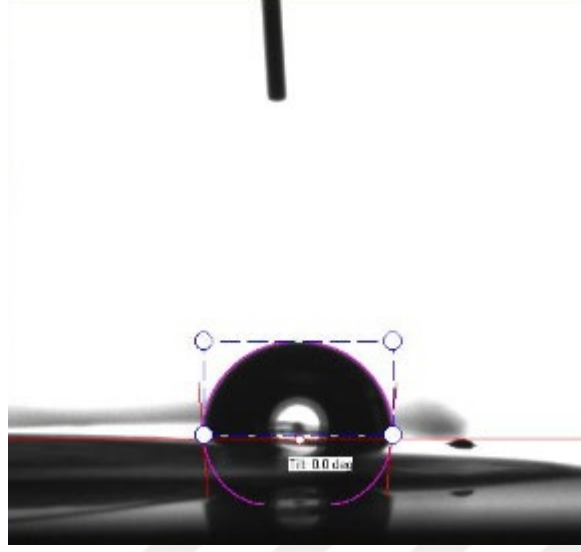
Tez çalışması kapsamında, hazırlanan filmlerin hidrofilitesinin karşılaştırılması için temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Yapıların hidrofilitesi hakkında fikir edinebilmek adına %100 polivinilalkol filmi, %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi ve %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmine temas açısı ölçümleri yapılmıştır.

Şekil 4.5'te %100 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü sunulmuştur. %100 polivinilalkol filminin ortalama temas açısı değeri  $72^\circ$  olarak bulunmuştur.



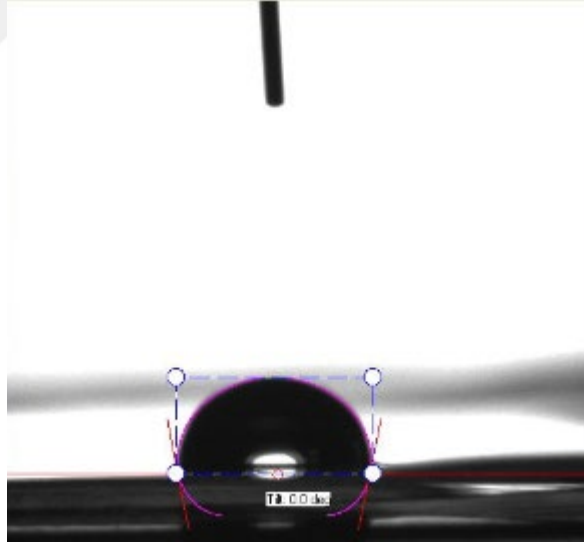
Şekil 4.5: %100 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü.

Şekil 4.6'da %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü sunulmuştur. %20 kitosan- %80 polivinilalkol filminin ortalama temas açısı değeri  $95^\circ$  olarak bulunmuştur.



**Şekil 4.6:** %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü.

Şekil 4.7’de %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü sunulmuştur. %40 kitosan- %60 polivinilalkol filminin ortalama temas açısı değeri  $101^\circ$  olarak bulunmuştur.



**Şekil 4.7:** %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsü.

Şekil 4.5’te sunulan %100 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsünden görüleceği gibi %100 polivinilalkol filminin ortalama temas açısı değeri  $72^\circ$  olarak bulunmuştur. Bu değer  $90^\circ$ ’den küçük olması filmin hidrofilik karakterde olduğunu göstermektedir.

Şekil 4.6'da sunulan %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsünden görüleceği gibi %20 kitosan- %80 polivinilalkol filminin ortalama temas açısı değeri  $95^\circ$  olarak bulunmuştur. Bu değerin  $90^\circ$ 'den büyük olması filmin hidrofobik karakterde olduğunu göstermektedir.

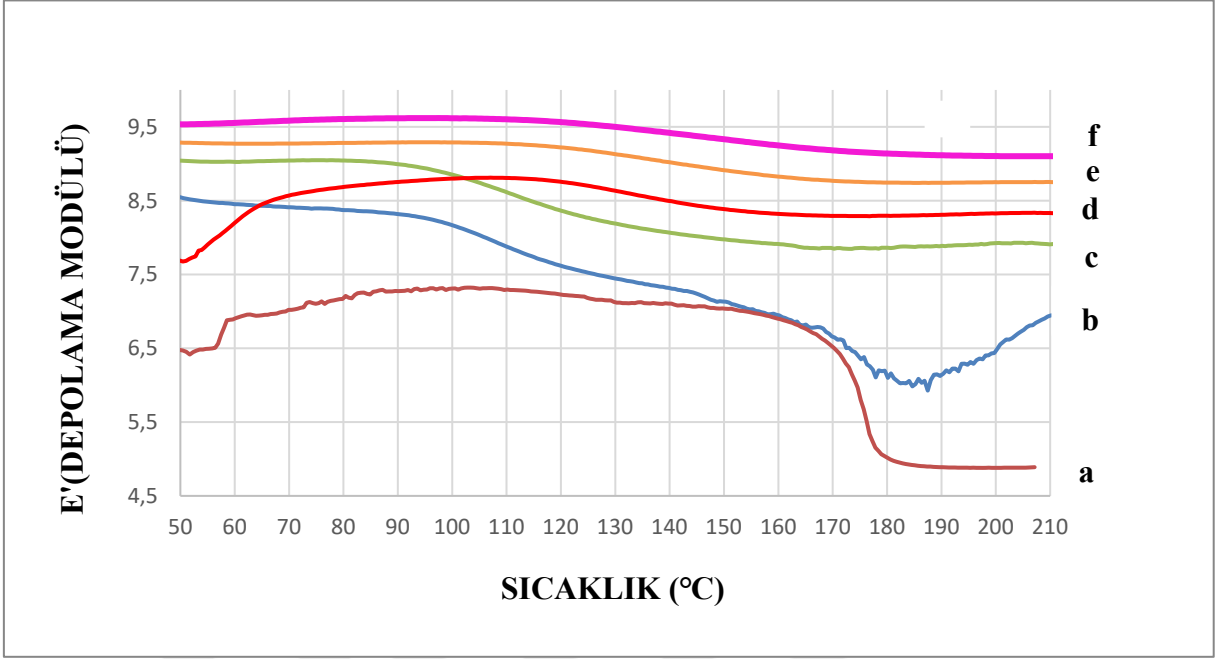
Şekil 4.7'de sunulan %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmine ait temas açısı görüntüsünden görüleceği gibi %40 kitosan- %60 polivinilalkol filminin ortalama temas açısı değeri  $101^\circ$  olarak bulunmuştur. Bu değerin  $90^\circ$ 'den büyük olması filmin hidrofobik karakterde olduğunu göstermektedir.

Temas açısı ölçümlerinden yola çıkarak, film içerisindeki kitosan miktarı arttıkça, filmlerin hidrofobik yapıya dönüştüğü sonucu çıkarılabilir.

### **4.3 SENTEZLENEN FİMLERİN DİNAMİK MEKANİK ANALİZ (DMA) SONUÇLARI**

Depolama modülü ( $E'$ ), malzemenin elastik olarak saklanan enerjisini kayıp modülü ( $E''$ ) ise, malzemenin sürtünme sonucu dağılan enerjisini göstermektedir.  $\tan \delta$  değeri  $E''/E'$  eşitliğinden elde edilir ve bu iki değerin eğimine eşittir [67].

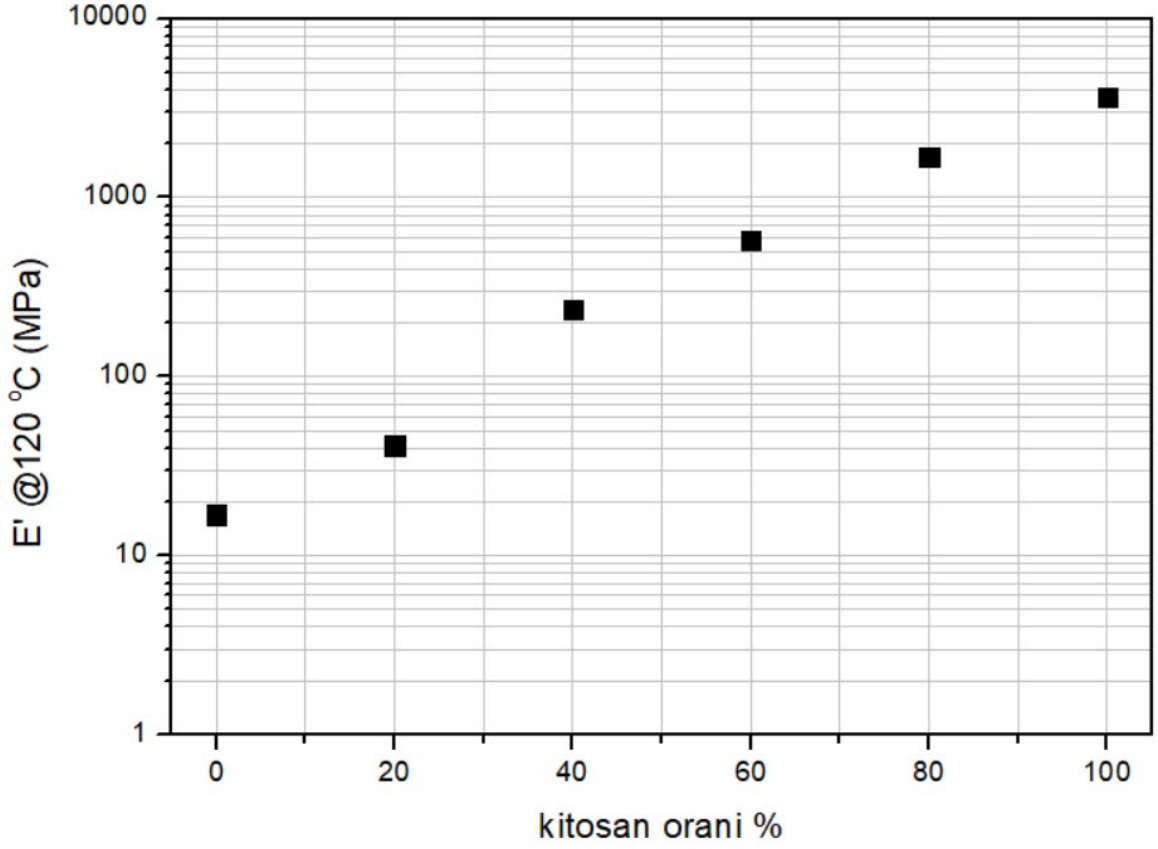
Aşağıda yer alan Şekil 4.8'de %100 polivinilalkol filmi, %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi, %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi, %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi, %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmi ve %100 kitosan filmine ait depolama modülüne karşı sıcaklık değerlerini temsil etmektedir.



**Şekil 4.8:** (a) %100 polivinilalkol filmi, (b) %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi, (c) %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi, (d) %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi, (e) %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmi ve (f) %100 kitosan filmine ait depolama modülü –sıcaklık eğrisi.

Şekilde de görüldüğü gibi polivinilalkole kitosan ilavesi ile depolama modülü (E') giderek artmaktadır.

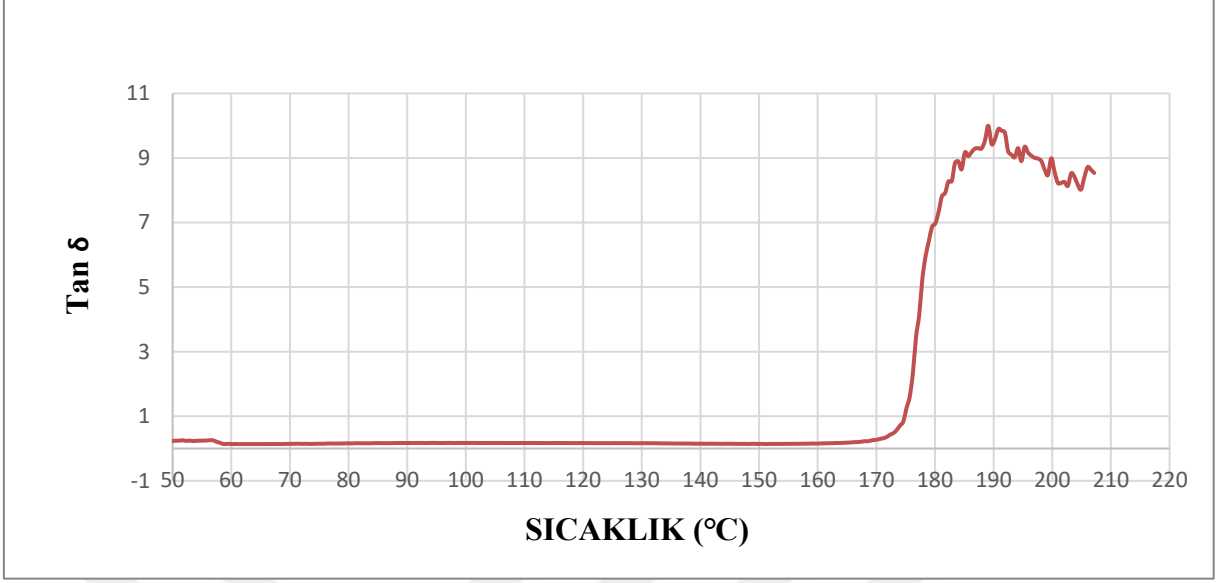
Şekil 4.9'da 120°C'de %100 polivinilalkol filmi, %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi, %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi, %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi, %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmi ve %100 kitosan filmlerinin depolama modüllerine karşılık kitosan oranı grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.9: Depolama Modülü (E')- Kitosan oranı grafiği.

Örneğin Şekil 4.9'da görüldüğü gibi 120°C'deki depolama modülleri karşılaştırıldığında, kitosan oranının artışına bağlı olarak depolama modülünün arttığı görülmektedir.

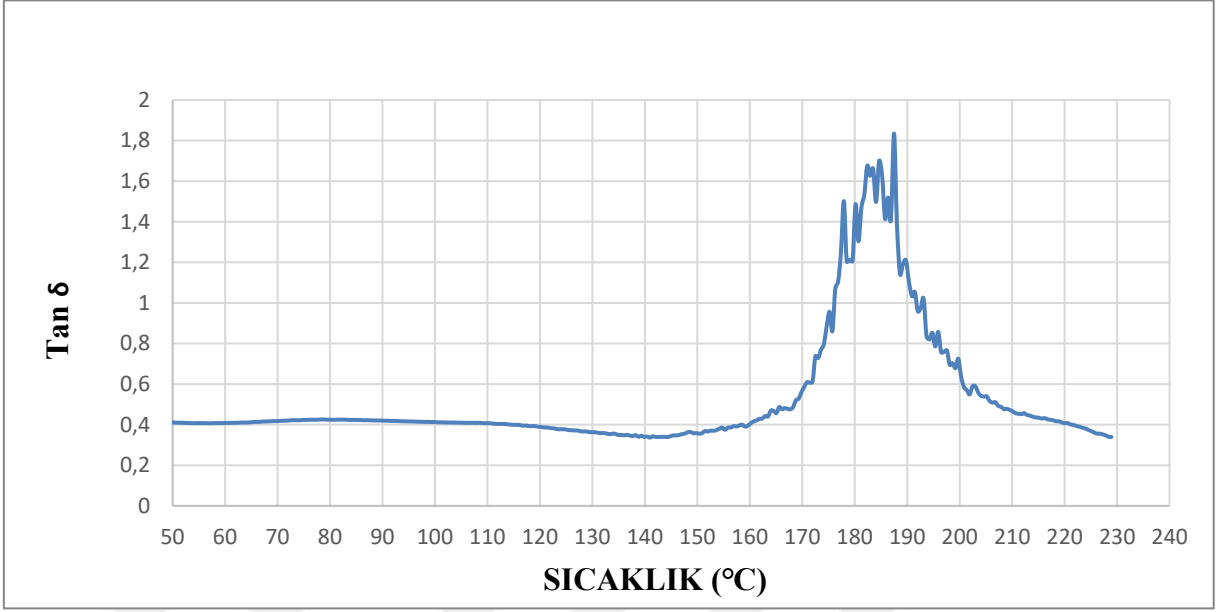
Aşağıda sunulan Şekil 4.10 %100 polivinilalkol filmine ait  $\tan \delta$  'ya karşı sıcaklık değerlerini gösteren grafiktir.



**Şekil 4.10:** % 100 polivinilalkol filmine ait Tan  $\delta$  – sıcaklık eğrisi.

Şekil 4.10'da görüldüğü gibi %100 polivinilalkol filmi, 189.1 °C'de maksimum tepe noktası vermektedir. Maksimum pikin gözleendiği 189.1 °C, polivinilalkolün erimesini temsil etmektedir [70]. Erime esnasında grafikte gözlenen tepe noktası, gevşeme zirvesi olarak tanımlanabilir ki bu muhtemelen amorf alanda uzun segmental zincir hareketini indükleyen polimer zincirleri arasındaki hidrojen bağının kırılmasından kaynaklanmaktadır [71].

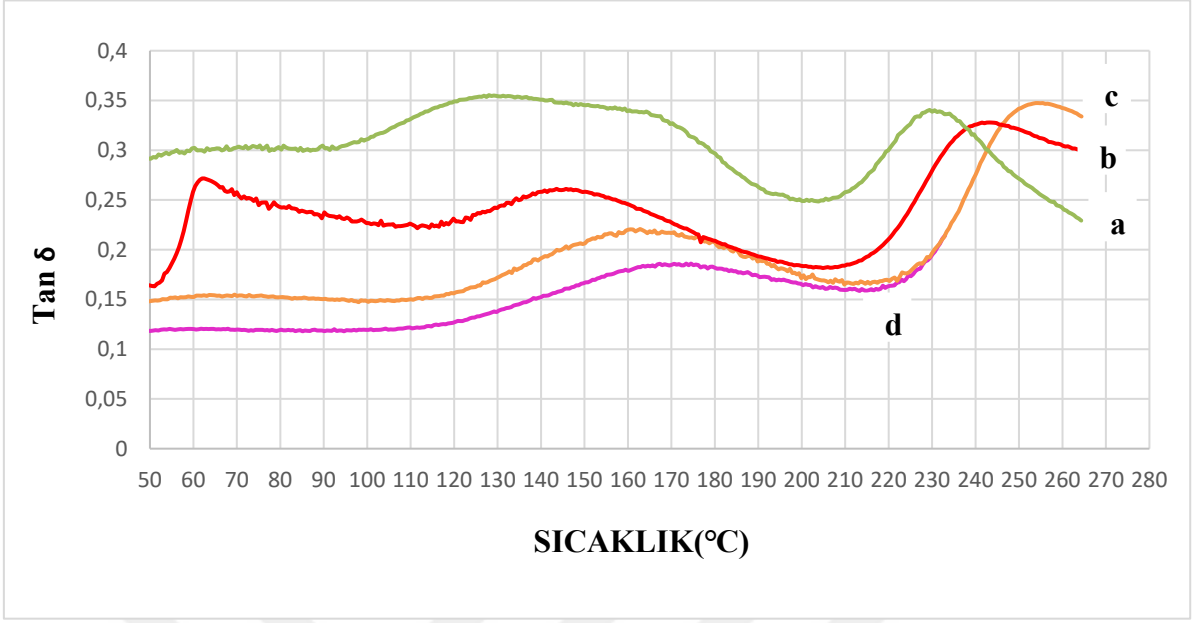
Şekil 4.11 %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine ait Tan  $\delta$  'ya karşı sıcaklık değerlerini etmektedir.



**Şekil 4.11:** %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine ait Tan  $\delta$  – sıcaklık eğrisi.

Şekil 4.11’de görüldüğü gibi maksimum tepe noktası olan 187.5 °C %20 kitosan- %80 polivinilalkol filminin erimesini göstermektedir.

Şekil 4.12 (a) ise %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmine, Şekil 4.12 (b) %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmine, Şekil 4.12 (c) %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmine ve Şekil 4.12 (d) %100 kitosan filmine ait Tan  $\delta$  ’ya karşı sıcaklık değerlerini etmektedir.



**Şekil 4.12:** (a) %40 kitosan- %60 polivinilalkol, (b) %60 kitosan- %40 polivinilalkol, (c) %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmi, (d) %100 kitosan filmine ait Tan  $\delta$  – sıcaklık eğrisi.

Şekil 4.12’den görüleceği üzere, %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi 128.0 °C’de, %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi 143.6 °C’de, %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmi 162.3 °C’de ve %100 kitosan filmi 173.4 °C’de daha geniş bir gevşeme göstermekte olup, belirtilen bu sıcaklıklar kitosanın camsı geçiş sıcaklığıdır denilebilir. Film içerisinde kitosan oranı arttıkça camsı geçiş sıcaklığı artmıştır [72].

Dinamik mekanik analiz (DMA) uygulanan filmler için, 120°C’de Tan  $\delta$  değerleri göz önüne alındığında, %100 polivinilalkol filmi için Tan  $\delta$  0.17, %100 kitosan filmi için Tan  $\delta$  0.13 iken %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi için Tan  $\delta$  0.39, %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi için Tan  $\delta$  0.35, %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için Tan  $\delta$  0.23, %80 kitosan- %20 polivinilalkol filmi için Tan  $\delta$  0.16, Tan  $\delta$  değeri film içerisindeki kitosan miktarı arttıkça artmaktadır. Tan  $\delta$  değerinin yüksek olması, film sertlik ve sağlamlığının arttığının göstergesidir [73].

#### 4.4 SENTEZLENEN FİMLERİN SALIM ANALİZLERİNİN SONUÇLARI

Metilen mavisi içerikli filmlerin salımı, pH 1.2 çözeltisi, pH 4.5 çözeltisi ve pH 7.4 çözeltisi olmak üzere 3 farklı ortam içerisinde gerçekleştirilmiştir. Belirlenen zaman aralıklarında çözeltiler içerisinde örnekler alınarak, salım davranışları tespit edilmiştir.

Aşağıda 7 saat salım analizi sonucunda filmlerden elde edilen görseller, Şekil 4.13 %100 polivinilalkol filmi, Şekil 4.14 %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi, Şekil 4.15 %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi ve Şekil 4.16 %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için sunulmuştur.



**Şekil 4.13:** %100 polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.



**Şekil 4.14:** %20 kitosan- %80 polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.



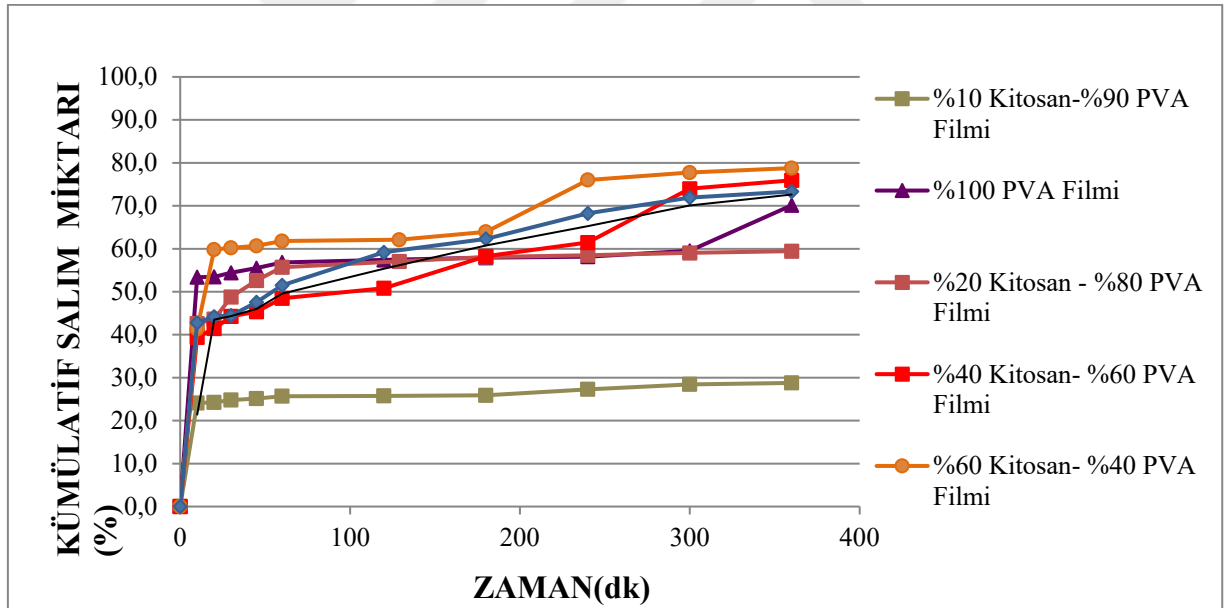
**Şekil 4.15:** %40 kitosan- %60 polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.



**Şekil 4.16:** %60 kitosan- %40 polivinilalkol filminin 7 saat salım analizi sonundaki görüntüsü.

pH 1.2, pH 4.5 ve pH 7.4 ortamlarında, hazırlanan metilen mavisi içerikli filmler için 6-7 saat süresince salım analizleri gerçekleştirilmiştir.

pH 1.2 seçilmesinin sebebi, genipin ile çaprazlanan polivinilalkol- kitosan filmlerin suni mide açlık durumunda salınımının incelenmesidir. Şekil 4.17’de metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 1.2 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarları özetlenmiştir.

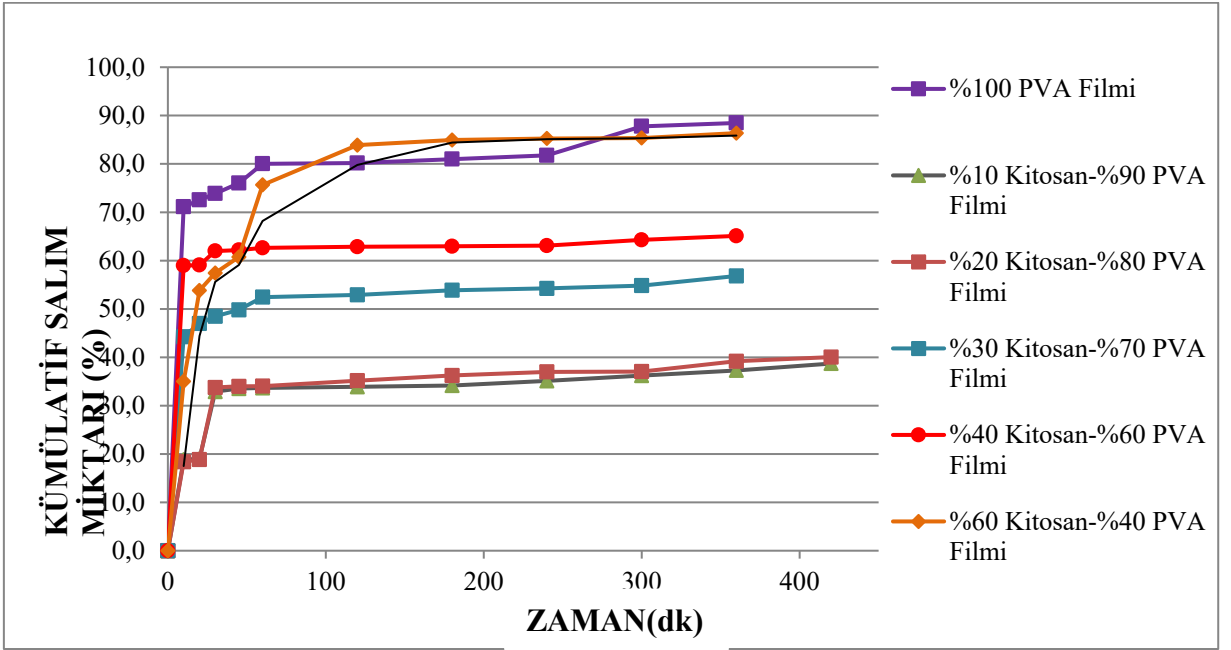


**Şekil 4.17:** Metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 1.2 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarlarını gösteren grafik.

Şekil 4.17’den görüleceği üzere pH 1.2 ortamında, %100 polivinil alkol filmi için 10.dk’daki salım miktarı % 53.4 iken, salım analizi sonunda % 70.1’dir. %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi için 10.dk’daki salım miktarı % 24.1 iken, salım analizi sonunda % 28.8’dir. %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi için 10.dk’daki salım miktarı % 42.6 iken, salım analizi sonunda % 59.5’tir. %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi için 10.dk’daki salım miktarı % 42.8 iken, salım

analizi sonunda % 73.3'tür. %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 39.4 iken, salım analizi sonunda % 75.9 ve %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 41.3 iken, salım analizi sonunda % 78.8'dir.

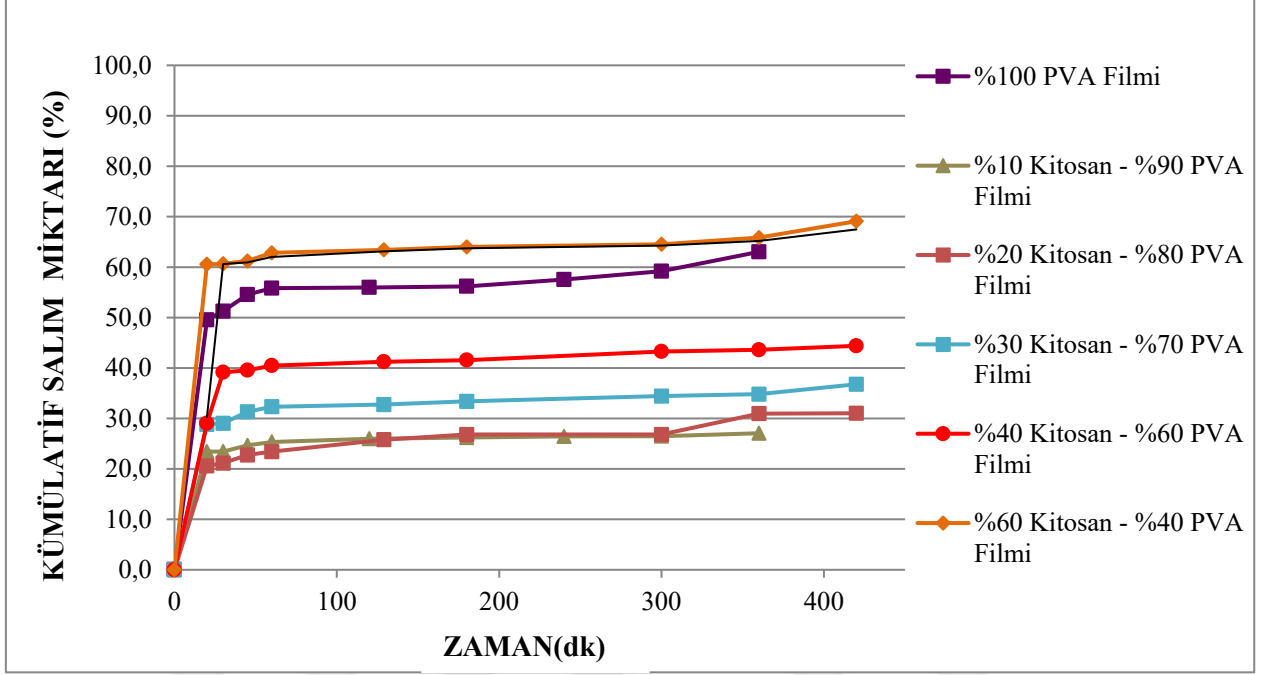
pH 4.5 seçilmesinin sebebi, genipin ile çaprazlanan polivinilalkol-kitosan filmlerin suni mide tokluk ortamında salımının incelenmesidir. Şekil 4.18'de metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 4.5 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarları özetlenmiştir.



**Şekil 4.18:** Metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 4.5 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarlarını gösteren grafik.

Şekil 4.18'den görüleceği üzere pH 4.5 ortamında, %100 polivinil alkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 71.1 iken, salım analizi sonunda % 88.5'tir. %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 18.8 iken, salım analizi sonunda % 38.7'dir. %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 18.4 iken, salım analizi sonunda % 40.0'dır. %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 44.2 iken, salım analizi sonunda % 56.8'dir. %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 39.4 iken, salım analizi sonunda % 75.9 ve %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 41.3 iken, salım analizi sonunda % 78.8'dir.

pH 7.4 seçilmesinin sebebi, genipin ile çaprazlanan polivinilalkol-kitosan filmlerin suni ince bağırsak ortamında salımının incelenmesidir. Şekil 4.19'da metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 7.4 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarları özetlenmiştir.



Şekil 4.19: Metilen mavisi içerikli tüm filmler için pH 7.4 çözeltisi ortamında % kümülatif salım miktarlarını gösteren grafik.

Şekil 4.19'dan görüleceği üzere pH 7.4 ortamında, %100 polivinil alkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 49.5 iken, salım analizi sonunda % 63.0'dır. %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 23.4 iken, salım analizi sonunda % 27.1'dir. % 20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 20.6 iken, salım analizi sonunda % 31.0'dır. %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 28.8 iken, salım analizi sonunda % 36.8'dir. %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 29.0 iken, salım analizi sonunda % 44.4 ve %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için 10.dk'daki salım miktarı % 30.3 iken, salım analizi sonunda % 69.1'dir.

Her üç ortam için, 7 saat sonunda filmlerde gerçekleşen salım miktarları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

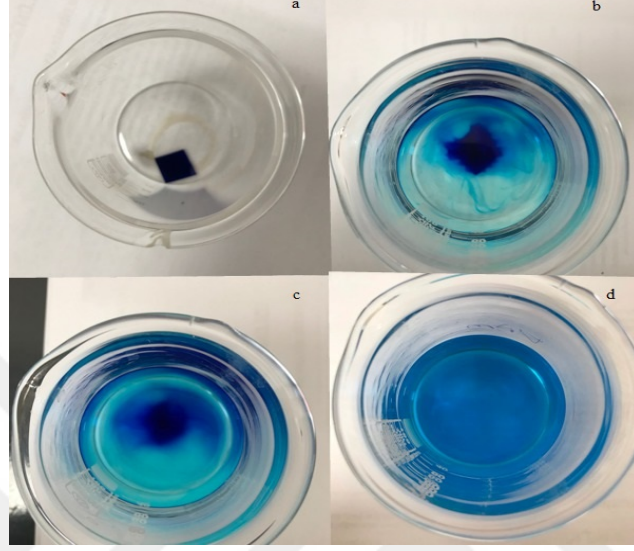
**Tablo 4.1:** 7 saat sonunda filmlerde gerçekleşen % kümülatif salım miktarları.

<b>% Kümülatif Salım miktarı</b>	<b>pH 1.2</b>	<b>pH 4.5</b>	<b>pH 7.4</b>
<b>%100 polivinilalkol Filmi</b>	70.1	88.5	63.0
<b>%10 kitosan- %90 polivinilalkol Filmi</b>	28.8	38.7	27.1
<b>%20 kitosan- %80 polivinilalkol Filmi</b>	59.5	40.0	31.0
<b>%30 kitosan-%70 polivinilalkol Filmi</b>	73.3	56.8	36.8
<b>%40 kitosan- %60 polivinilalkol Filmi</b>	75.9	65.1	44.4
<b>%60 kitosan- %40 polivinilalkol Filmi</b>	78.8	86.4	69.1

Tablo 4.1'den görüleceği üzere, %100 polivinilalkol filmi en yüksek salımı pH 4.5'te yapmıştır. En düşük salımı ise pH 7.4'te yapmıştır. %10 kitosan ilavesi ile bütün pH'larda % kümülatif salım miktarlarında ani bir düşüş olmuştur. Kitosan miktarı daha da arttırıldığında bütün ortamlarda kümülatif salım oranlarında artış olduğu görülmektedir. En yüksek kümülatif salım miktarı pH 1.2'de görülmektedir. pH değeri arttıkça % kümülatif salımın daha düşük değerlerde olduğu görülmektedir. Fakat %60 kitosan ilavesinde en yüksek salım miktarı pH 4.5'ta görülmüştür.

#### 4.5 SENTEZLENEN FİLMLEİN ŞİŞME ANALİZLERİNİN SONUÇLARI

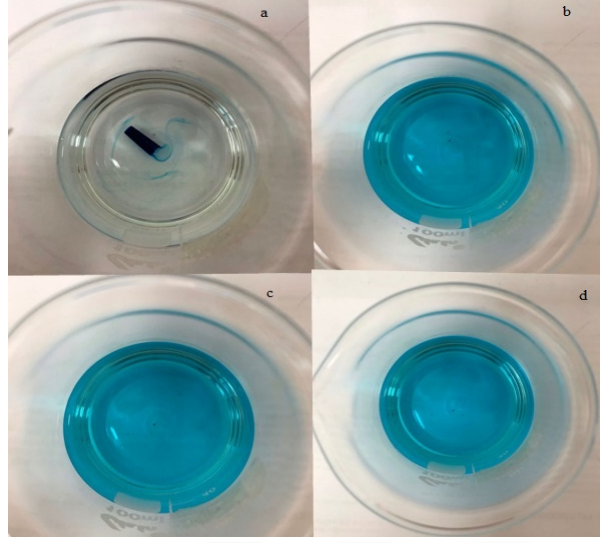
2 saat süresince metilen mavisi içerikli %100 polivinilalkol filmi için şişme analizi görseli Şekil 4.20’de sunulmuştur.



**Şekil 4.20:** Metilen mavisi içerikli % 100 polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.

Şekil 4.20’de sunulan %100 polivinilalkol filmi için şişme analizi görselinden görüleceği üzere 2 saat boyunca yapılan şişme analizi neticesinde, film su içerisine batırıldığı andan itibaren, kendi yapısal özelliklerini kaybetmeye başlamıştır. 120. dakika sonunda gözle bakıldığında tamamen çözülmüş gibi bir görüntü sergilemiştir.

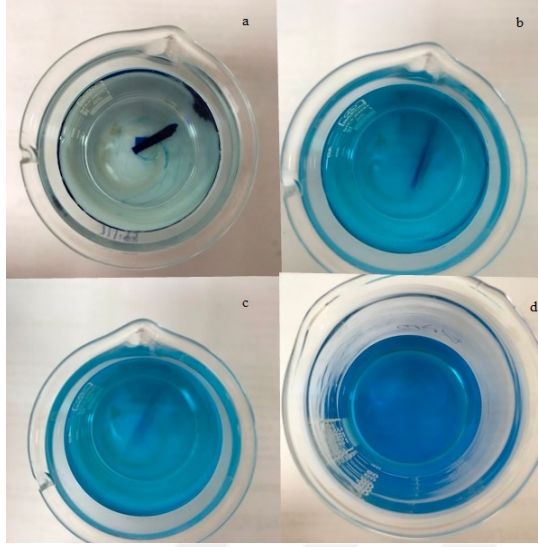
2 saat süresince metilen mavisi içerikli %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi için şişme analizi görseli Şekil 4.21’de sunulmuştur.



**Şekil 4.21:** Metilen mavisi içerikli %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.

Şekil 4.21’de sunulan metilen mavisi içerikli %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmi için şişme analizi görselinden görüleceği üzere, 2 saat boyunca yapılan şişme analizi neticesinde, 120. dakika sonunda gözle bakıldığında kısmen çözülmüş gibi bir görüntü sergilemiştir. Fakat yine de belirlenen zaman aralıklarında örnek tartımı alınamamıştır.

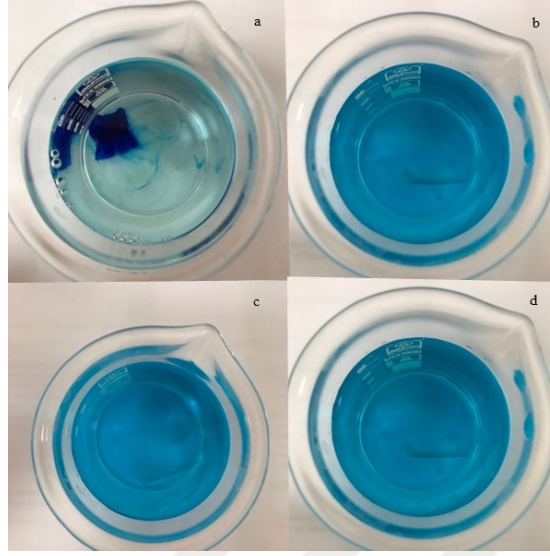
2 saat süresince metilen mavisi içerikli %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi için şişme analizi görseli Şekil 4.22’de sunulmuştur.



**Şekil 4.22:** Metilen mavisi içerikli %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.

Şekil 4.22’de sunulan metilen mavisi içerikli %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmi için şişme analizi görselinden görüleceği üzere, 2 saat boyunca yapılan şişme analizi neticesinde, 120 dakika sonunda gözle bakıldığında %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmine kıyasla daha az çözüldüğü gözlenmiş fakat yine de belirlenen zaman aralıklarında örnek tartımı alınamamıştır.

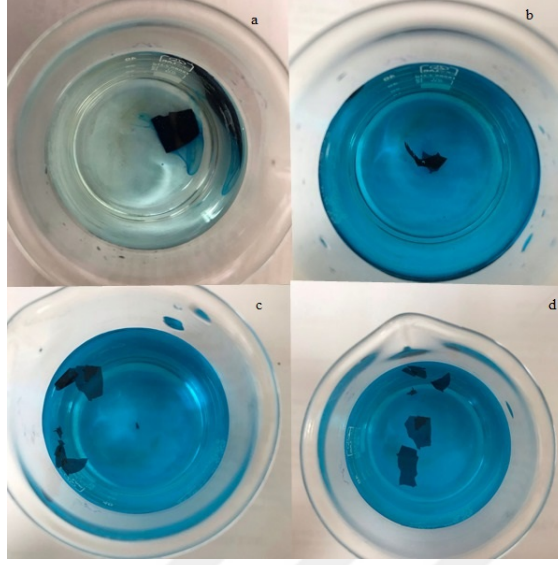
2 saat süresince metilen mavisi içerikli %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi için şişme analizi görseli Şekil 4.23’de sunulmuştur.



**Şekil 4.23:** Metilen mavisi içerikli %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.

Şekil 4.23’de sunulan metilen mavisi içerikli %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmi için şişme analizi görselinden görüleceği üzere, 2 saat boyunca yapılan şişme analizi neticesinde, 120 dakika sonunda gözle bakıldığında %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine kıyasla daha az çözündüğü gözlenmiş fakat yine de belirlenen zaman aralıklarında örnek tartımı alınamamıştır.

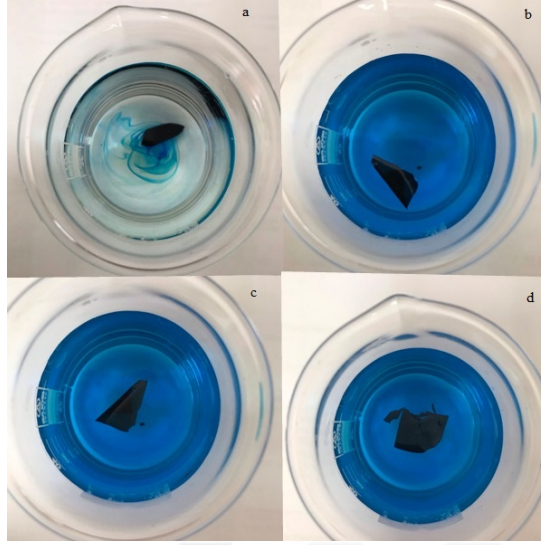
2 saat süresince metilen mavisi içerikli %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi için şişme analizi görseli Şekil 4.24’te sunulmuştur.



**Şekil 4.24:** Metilen mavisi içerikli %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi(a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.

2 saat boyunca metilen mavisi içerikli %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi için yapılan şişme analizi neticesinde, 30 dakika. ve 60 dakika sonunda filmde tartım alınması başarılıdır. Fakat 120 dakika sonunda filmde kopmalar meydana geldiğinden tartım alınamamıştır. Yapılan hesaplamalar neticesinde 60 dakika sonunda şişme oranı % 362 olarak hesaplanmıştır.

2 saat süresince metilen mavisi içerikli %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için şişme analizi görseli Şekil 4.25'te sunulmuştur.



**Şekil 4.25:** Metilen mavisi içerikli %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi (a) 0. dakika şişme analizi görseli, (b) 30. dakika şişme analizi görseli, (c) 60. dakika şişme analizi görseli, (d) 120. dakika şişme analizi görseli.

2 saat boyunca metilen mavisi içerikli %60 kitosan- %40 polivinilalkol filmi için yapılan şişme analizi neticesinde, 30 dakika ve 60 dakika sonunda filmde tartım alınması başarılmıştır. Fakat 120 dakika sonunda filmde kopmalara meydana geldiğinden tartım alınamamıştır. Yapılan hesaplamalar neticesinde 60 dakika sonunda şişme oranı, metilen mavisi içerikli %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmi ne oranla daha düşük bulunmuş olup, sonuç %100 olarak hesaplanmıştır.

Şişme analizini özetleyecek olursak, %100 polivinilalkol filmi, polivinilalkolün suyu seven yapısı sebebiyle, su içerisinde tamamen kaybolmuştur. %10 kitosan- %90 polivinilalkol filmindeki filmin su içerisindeki görüntüsü, %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmine kıyasla, %20 kitosan- %80 polivinilalkol filminin görüntüsü ise %30 kitosan- %70 polivinilalkol filmine kıyasla daha fazla suda kaybolmuştur. %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmindeki şişme oranı %362 iken de %60 kitosan- %40 polivinilalkol filminde şişme oranının %100 çıkması, filmdeki polivinilalkol oranı arttıkça şişme oranının attığını bizlere ifade etmektedir [5].

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, genipin çapraz bağlayıcısı kullanılmadan, çapraz bağlanmamış polivinilalkol filmleri hazırlanmıştır. Ayrıca %10 kitosan- %90 polivinilalkol, %20 kitosan- %80 polivinilalkol, %30 kitosan- %70 polivinilalkol, %40 kitosan- %60 polivinilalkol ve %60 kitosan- %40 polivinilalkol içerecek filmler de hazırlanmıştır. Kitosan içeren bütün filmlere sabit oranda genipin çapraz bağlayıcısı katılmıştır. Genipinin sadece amin gruplarını çapraz bağladığı bilindiğinden filmlerdeki kitosanlar genipin ile çapraz bağlanmıştır [47]. Böylelikle, çapraz bağlanmamış polivinilalkol ve çapraz bağlanmış kitosan ile iç içe geçmiş ağ yapıları (interpenetrating network- IPN) elde edilmeye çalışılmıştır. Metilen mavisi içermeyen filmlerin tek başına mekanik özellikleri incelenmiş ve bu filmlerin temas açısı ölçümleri ile hidrofilik/hidrofobik karakterleri belirlenmiştir. Model ilaç olarak metilen mavisi içeren filmlerin ise ilaç salım özellikleri belirlenmiştir.

Kitosanın tek başına düşük pH'larda protonize olup, şişebilen amin gruplarına sahip olduğu bilinmektedir [19]. Çapraz bağlanma ile amin grupları reaksiyona girdiğinden, çapraz bağlayıcı oranının sabit tutularak, kitosan oranının artması ile serbest amin gruplarının daha fazla olacağı tasarlanmıştır.

Elde edilen filmlerin pH 1.2, pH 4.5 ve pH 7.4 olmak üzere farklı pH'larda salım özellikleri incelenmiştir. Metilen mavisi içermeyen filmler için Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te görüldüğü gibi polivinilalkol, kitosan ve genipine ait olabileceği düşünülen yapılar Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi analizi ile belirlenmiştir.

Filmlere ait yüzey temas açısı analizi sonuçları incelendiğinde %100 polivinilalkol filmde 72°C olan temas açısının, %20 kitosan- %80 polivinilalkol filmde 95°C'ye, %40 kitosan- %60 polivinilalkol filmde 101°C'ye yükseldiği görülmüştür. Bu sonuç bizlere, genipin ile çapraz bağlanmış kitosan içeren polivinilalkol filmde kitosan oranının artışına bağlı olarak, yüzeyin hidrofobikliğin arttığını göstermektedir. Kitosanın sudaki çözünürlüğünün düşük olduğu bilindiğinden, hem kitosan varlığının, hem de genipin ile çapraz bağlanma özelliğinin hidrofobikliği arttırdığı düşünülmektedir.

Filmlerin mekanik özellikleri incelendiğinde, elde edilen iç içe geçmiş ağ yapılı (interpenetrating network- IPN) filmlerin kitosan içeriği arttıkça, mekanik özelliklerinin iyileştiği, yani hem depolama modülleri hem de Tan  $\delta$  değerleri arttığından, daha sağlam filmler elde edildiği görülmüştür [73]. Mekanik özelliklerde görülen bu iyileşme, hem iç içe geçmiş ağ yapısı (interpenetrating network- IPN) elde edildiğinden, hem kitosan oranı arttığından, hem de genipin ile çapraz bağlanma meydana geldiğinden kaynaklanabilmektedir. Ayrıca polivinilalkoldeki –OH bağları ve kitosandaki serbest –NH<sub>2</sub> gruplarının hidrojen bağı oluşturma olasılığı da mekanik özelliklerin iyileşmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Literatürde çok fazla bilgi bulunmamasına rağmen, farklı çalışmalarda kitosanın dinamik mekanik analiz (DMA) sonuçları konusunda farklı bilgiler yer almaktadır. Kitosanın camsı geçiş sıcaklığı 120°C ile 203°C arasında olduğu ortaya konulmuştur [72]. Bu çalışmaların hepsinde, farklı molekül ağırlığında ve farklı deasetilasyon değerlerinde kitosanlar kullanıldığından, camsı geçiş sıcaklığında farklı sonuçların elde edilmesinin normal olduğu düşünülmektedir [74,75]. Bu çalışmada Rivero ve diğ. (2013) yaptığı çalışmaya benzer olarak, camsı geçiş sıcaklığı %40 kitosan- %60 polivinilalkol filminde 128.0°C olarak gözlemlenmiş olup, %100 kitosan filminde ise 173.4°C olarak gözlemlenmiştir. Camsı geçiş sıcaklığındaki bu artış, hem kitosan miktarının artışı, hem de polivinilalkol ile –OH–NH<sub>2</sub> köprülerinin oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. %20 kitosan- %80 polivinilalkol filminin 120°C’lerdeki Tan  $\delta$  değerinde belirgin bir artış gözlemlenmemesi bu filmlerdeki genipin-kitosan oranının yüksek, buna bağlı olarak kitosan-polivinilalkol oranının düşük olmasına bağlı olabilir. Muhtemelen kitosan, polivinilalkol içerisinde daha homojen dağılmış ve daha yüksek oranda çapraz bağlanmıştır. Bu nedenle camsı geçiş sıcaklığının görülmediği düşünülmektedir.

Bu çalışmada model ilaç olarak metilen mavisi ile 3 farklı pH ortamında salım özellikleri incelenmiştir. Seçilen pH 1.2 mide açlık, pH 4.5 mide tokluk ve pH 7.4 ince bağırsak ortamı pH’ı olarak seçilmiştir. pH 1.2’deki % kümülatif salımlar incelendiğinde, hızlı bir salım meydana geldiği gözlemlenmiştir. Fakat % kümülatif salım miktarları incelendiğinde, %100 polivinilalkol filminde % 70.1 salım görülürken, sadece kütlece % 10 kitosan girmesi ile birlikte, % kümülatif salım miktarı % 28.8’e düşmüştür. Tek başına kitosanın –NH<sub>2</sub> gruplarının, düşük pH ortamlarında protonize olduğu yani daha kolay çözündüğü bilinmektedir. Buna rağmen, % kümülatif salımdaki bu ani düşüşün muhtemel nedeni, protonize olabilir –NH<sub>2</sub> gruplarının, genipin ile çapraz bağlanması ile oluşan iç içe geçmiş ağ yapısı (interpenetrating

network- IPN) içerisinde protonize olabilir  $-NH_2$  gruplarının azalması, polivinilalkol zincirlerinin bu iç içe geçmiş ağ yapısı (interpenetrating network- IPN) içerisine hapsolması ve metilen mavisi molekülünün difüze olabilirliliğinin sınırlanması olabilir. Kitosan miktarının artışına bağlı olarak % kümülatif salım değeri %60 kitosan-%40 polivinilalkol filminde % 78.8'e yükselmiştir. Genipin oranı sabit tutulduğundan, kitosan miktarının artışına bağlı olarak, % kümülatif salım miktarının artmasının muhtemel nedeni, çapraz bağlanma yoğunluğunun azalması, protonize olabilir  $-NH_2$  gruplarının artması ve polivinilalkol zincirlerinin iç içe geçmiş ağ yapısı (interpenetrating network- IPN) içerisinde daha serbest kalması olabilir. pH 4.5 değerleri incelendiğinde %100 polivinilalkol filminin en yüksek % kümülatif salım miktarına ulaştığı görülmektedir. Bu sonuçtan %100 polivinilalkol filminin, en yüksek pH 4.5'ta ilaç salımı yaptığı gözlenmektedir. Zaten %10 kitosan- %90 polivinilalkol filminde de % kümülatif salım miktarı % 38.7 olarak bulunmuştur ve bu değer pH 1.2'den daha yüksektir. pH 1.2'ye benzer olarak, pH 4.5'taki % kümülatif salım değerleri de kitosan oranına bağlı olarak artış göstermiştir. pH 7.4 değerleri incelendiğinde %100 polivinilalkol filminin en düşük salım özelliğini pH 7.4'te gösterdiği belirlenmiştir. Mulchandani ve diğ. (2017) pH 1.2 ve pH 7.4 ortamlarında değişik oranlarda hazırladıkları kitosan-polivinilalkol filmleri için yaptıkları salım analizleri neticesinde maksimum salımı asidik ortam olan pH 1.2'de gözlemlemiş olup, ortam nötralize oldukça da salımın düştüğünü gözlemlemişlerdir. Kütlece %10 kitosan girmesi ile % kümülatif salım değeri % 63.0'dan, % 27.1'e düşmüştür. pH 1.2 ve pH 4.5'e benzer olarak, bu filmlerde de kitosan oranının artışına bağlı olarak, % kümülatif salım miktarları artmıştır. Yine Mulchandani ve diğ. (2017) film içerisinde kitosan miktarı arttıkça % kümülatif salım miktarının arttığını gözlemlemişlerdir. Buradaki ilginç sonuç, sabit genipin ve en düşük kitosan oranında, en düşük salım verilerinin elde edilmesi ve kitosan oranının artışına bağlı olarak, bunun artmasıdır. Kitosan oranının en yüksek olduğu %60 kitosan- %40 polivinilalkol filminde, %100 polivinilalkol filmine benzer olarak, en yüksek salım miktarı pH 4.5'ta, sonrasında pH 1.2'de ve en son pH 7.4'te olduğu görülmektedir. Tablo 4.1'de görüldüğü gibi buradaki bir diğer ilginç sonuç ise, kütlece % 10 kitosan, % 20 kitosan, % 30 kitosan ve % 40 kitosan filmlerinde, en yüksek % kümülatif salım değerleri pH arttıkça azalmaktadır. Fakat %60 kitosan- %40 polivinilalkol filminde ise en yüksek % kümülatif salım değeri pH 4.5'ta görülmüştür. %100 polivinilalkol filminin en yüksek salım değerini pH 4.5'ta gösterdiğinden, kitosan oranının %40'ın üzerine çıkması ile salım özelliğinin polivinilalkole benzediği söylenebilmektedir. Kitosan oranı en yüksek olduğundan sabit genipin oranında çapraz

bağlanma yoğunluğunun en az olması beklenir. Bu şekilde, muhtemelen iç içe geçmiş ağ yapısı (interpenetrating network- IPN) içerisindeki polivinilalkol zincirleri en serbest halindedir ve polivinilalkolün ilaç salma özelliği daha baskın gelmektedir. Bu sonuçlardan, kitosan-polivinilalkol iç içe geçmiş ağ yapısı (interpenetrating network- IPN) filmlerinde genipin ile çapraz bağlanmanın çok etkili olduğu, sırasıyla belli bir değere kadar kitosan oranı artışının ve sonrasında çapraz bağlanma yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak polivinilalkol etkisinin daha fazla olduğu söylenebilmektedir. Bu şekilde bütün filmler hızlı salım özelliği göstermiş olsalar bile, % kümülatif salım miktarları açısından farklı özelliklere sahip filmler elde edilebileceği görülmektedir.

Sonuç olarak, genipin ile çapraz bağlanmış, iç içe geçmiş ağ yapılı kitosan- polivinilalkol filmlerinin hazırlanabileceği, mekanik özelliklerinin iyileştirilebileceği, hidrofilik/ hidrofobik karakterlerinin düzenlenebileceği ve farklı salım özellikleri kazandırılabilceği söylenebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Hu, Z., Hu, Q., Zhang, C., Chen, X., Li, Q., 2016, valuation of reanalysis, spatially interpolated and satellite remotely sensed precipitation data sets in central Asia, *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 121(1), 5648-5663.
2. Barış, S. M., 2011, *Antikolinesteraz İlaç Piridostigmin Bromürün Kitosan / Sodyum Aljinat Emulsiyon Çapraz Bağlı ve Kitosan / Metil Selüloz İç İç Geçmiş Ağ Yapılı Mikrokürelerden Salımı*, Yüksek Lisans, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
3. Bruschi, M., 2015, *Modification of drug release*, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, In: Bruschi, M., L.(ed), Chapter 2, ISBN:978-0-08-100092-2, Woodhead Publishing, 15-28
4. Wang Q., Du Y., Fan L., 2004, Properties of Chitosan/Poly (vinyl alcohol) Films for Drug Controlled Release, *Journal of Applied Polymer Science*, 96 (1), 808-813
5. Mulchandani, N., Shah, N., Mehta, T., 2017, Synthesis of Chitosan-Polyvinyl Alcohol Copolymers for Smart Drug Delivery Application, *Polymers & Polymer Composites*, 25(3), 241-246
6. Vidyalakshmi, K., Rashmi, K. N. , Pramod Kumar, T. M. , Siddaramaiah, 2005, Studies on Formulation and In Vitro Evaluation of PVA/Chitosan Blend Films for Drug Delivery, *Journal of Macromolecular Science*, A41(10), 1115-1122
7. Islam, A., Yasin, T., Bano, I., Riaz, M., 2011, Controlled Release of Aspirin from pH-Sensitive Chitosan/Poly (vinyl alcohol) Hydrogel, *Journal of Applied Polymer Science*, 124, 4184-4192
8. Costa-Junior, E., Pereira, M., Mansur, S., 2009, Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PVA and chemically crosslinked, *Springer*, 20(1), 553-561
9. Karaton Kuzgun, N., Gürel İnanlı, A., 2013, Kitosan Üretimi ve Özellikleri İle Kitosanın Kullanım Alanları, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 6 (2),16-21
10. Tokatlı, K., Demirdöven, A., 2015, Kitosan ve Kitosan Bazlı Yenilebilir Film Uygulamaları, *Akademik Gıda*, 13(4), 348-353
11. <http://www.greenleafchemical.net/en/product/chitosan-en/>
12. Oktav Bulut, M., Elibüyük, U., 2017, Yengeç Kitininden Kitosan Üretimi, *Journal of Science and Technology*, 10(2), 213-219
13. Yenici, G., 2012, *pH'a Duyarlı Kitosan Jellerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
14. Yıldırım, Z., Öncül, N. , Yıldırım, M., 2016, Kitosan ve Antimikrobiyal Özellikleri, *Nigde University Journal of Engineering Sciences*, 5(1), 19-36
15. Chen, C., Wang, F., Mao, C., Yang, C. 2007, Studies of chitosan. I. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) blend films, *Journal of Applied Polymer Science*, 105(3), 1086-1092
16. <http://www.wikipedia.com>
17. <http://www.tekstildershanesi.com.tr/makaleler/kitin-kitosan-ve-genel-kullanim-alanlari.html>
18. Varan, M., 2013, *Manyetik Kitosan Nanopartiküllerin Hazırlanması, İlaç Yüklenmesi ve Kemoterapi Ajanı Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması*, Yüksek Lisans, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
19. Dutta, P. K., Dutta, J., Tripathi, V.S., 2004, Chitin and chitosan: *Chemistry, properties and applications*, 63, 20-31

20. Öztürk, B., 2011, *Preparation and Characterization of Crosslinked Chitosan Based Hydrogels*, Master Thesis, Dokuz Eylül University Graduate School of Natural and Applied Sciences
21. Öztürk, B., 2011, *Preparation and Characterization of Crosslinked Chitosan Based Hydrogels*, Master Thesis, Dokuz Eylül University Graduate School of Natural and Applied Sciences
22. Turan, M., 2011, *Dondurularak depolanan fileto gökkuşağı alabalığı (Oncorhynchus mykiss) kalitesine kitosan ile glazelemenin etkisi*, Yüksek Lisans, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
23. Yıkar, E. 2013, *Elektrospining Yöntemi ile Jelatin / Kitosan Nanofiberlerin Üretimi, Biyomimetik Hidroksiapatit ile Kaplanması ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
24. Öztekin, M., 2017, *Kitosan Nanopartiküllerine ve Kitosan-Halloysit Nanokompozitlerine Metronidazole Yüklenmesi, Salınımı ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi*, Yüksek Lisans, Hacettepe Üniversitesi Biyomühendislik Ana Bilim Dalı
25. Kurt, Ş., Zorba, Ö., 2005, Kitin(Chitin), kitosan(Chitosan) ve türevlerinin Gıdalarda Kullanım Olanakları, *Gıda*, 30(6), 371-378
26. Clasen, C., Wilhelms, T. Kulicke, WM., 2006, *Formation and Characterization of chitosan Membranes*, *Biomacromolecules*, 7(11):3210-3222.
27. Ahmadi, F., Oveisi, Z., Samani, SM., Amoozgar, Z., 2015, Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications, *Research in Pharmaceutical Science*, 10(1), 1-16
28. Karademir, S., 2015, Polimer İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanması, *Karakterizasyonu ve İlaç Salım Kinetiğinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
29. Özbaş, Z., 2014, *Uyarıya Duyarlı Biyopolimer Jellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salımında Kullanımlarının İncelenmesi*, Doktora, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
30. Tüylek, Z., 2017, *İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim*, Bozok Tıp Dergisi, 7(3), 89-98
31. Chien, Y., Lin, S., 2007, *Drug Delivery: Controlled Release*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1, 1082-1103
32. Illum, L., 1998, *Chitosan and Its Use as a Pharmaceutical Excipient*, Pharmaceutical Research, 15(9), 1326-1331
33. Langer, R., 1990, New Methods of Drug Delivery, *Science*, 249(5):1527-1533
34. Fathke, C., Wilson, L., Hutter, J., Kapoor, V., Smith, A., Hocking, A., Isik, F., 2004, Contribution of Bone Marrow Derived Cells to Skin, Collagen Deposition and Wound Repair, *Stem Cells*, 22(5), 812-822
35. Khor, E., Lim, L.Y., 2003, Implantable Applications of Chitin and Chitosan, *Biomaterials*, 24, 2339-2349
36. Shu, X., Zhu K., J., 2002, Controlled Drug Release Properties of Ionically Cross-linked Chitosan Beads: The Influence of Anion Structure. *Int J Pharm*, 233, 217-225
37. Berber, E., 2016, *Glucose Biosensor Application of Eşletrospun Polyvinyl alcohol(PVA) Fibers*, Yüksek Lisans, Graduate School of Engineering and Sciences of İzmir Institute of Technology
38. Zhou, W.Y., Guo, B., Liu, M., Liao, R., Rabie, A.B.M., Jia, D., 2009, Poly(vinyl alcohol)/halloysite nanotubes bionanocomposite films: properties and in vitro

- osteoblasts and fibroblasts response, *Journal of Biomedical Materials Research*, 93A, 1574-1587
39. Chun, H. J., Lee S. B., Nam, S. Y., Ryu, S. H., Jung, S. Y., Shin, S. H., et al., 2005, Preparation and Swelling Behavior of Thermally Cross-linked Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid) Hydrogel, *J. Ind. Eng. Chem.*, 11(4), 556-560
  40. Părpăriță, E., Cheaburu, N. C., Pațachia, S. F., and Vasile, C., 2014, Polyvinyl alcohol/chitosan/montmorillonite nanocomposites preparation by freeze/thaw cycles and characterization, *Acta Chemica Iasi*, 22(2), 75-96
  41. Ceylan, S., 2014, *Polivinil alkol(PVA) Temelli Kriyojel Doku İskelelerinin Üretilmesi*, Yüksek Lisans, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
  42. Butler M.F., Ng Y.F., Pudney P.D.A., 2003, Mechanism and kinetics of the crosslinking reaction between biopolymers containing primary amine groups and genipin, *Journal of Polymer science Part a: Polymer Chemistry*, 41(24), 3941-3953
  43. Winotapun, W., 2016, *Improvement of Genipin Production Process and Its Applications to Drug Analysis and Enzyme Immobilization*, Thesis(PhD), Silpakorn University Pharmaceutical Chemistry and Natural Products
  44. [https://www.alibaba.com/product-detail/Best-genipin-for-cross-linking-agent\\_843188064.html](https://www.alibaba.com/product-detail/Best-genipin-for-cross-linking-agent_843188064.html)
  45. Lau T.T., Wang, C., Png, S.W., Su, K., Wang, D.A., 2011, Genipin-crosslinked Microcarriers Mediating Hepatocellular Aggregates Formation and Functionalities, *J Biomed Mater Res.*, 96(1), 204-211
  46. <http://www.chibiotech.com/plus/view.php?aid=28>
  47. Sung, H. W., Huang, D., Chang, W., Huang, r., Hsu, J. C., 1999, Evaluation of gelatin hydrogel crosslinked with various crosslinking agents as bioadhesives: in vitro study, *Journal of Biomedical Materials Research*, 46(4), 520-530
  48. Muzzarelli, R. A. A., 2009, Genipin-crosslinked chitosan hydrogels as biomedical and pharmaceutical aids, *Carbohydrate Polymers*, 77(1), 1-9
  49. Mi, F.L., Sung, H., Shyu, S., 2000, Synthesis and characterization of a novel chitosan-based network prepared using naturally occurring crosslinker, *Journal of Polymer science Part a: Polymer Chemistry*, 38(15), 2804-2814
  50. Butler M.F., Ng Y.F., Pudney P.D.A., 2003, Mechanism and kinetics of the crosslinking reaction between biopolymers containing primary amine groups and genipin, *Journal of Polymer science Part a: Polymer Chemistry*, 41(24), 3941-3953
  51. Yuan, Y., Chesnutt, B.M., Utturkar, G., Haggard, W.O., Yang, Y., Ong, J.L., Bumgardner, J.D., 2007, The effect of cross-linking of chitosan microspheres with genipin on protein release, *Carbohydrate Polymers*, 68(3), 561-567
  52. <http://www.wikizeroo.net/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvTWV0aHlsZW5lX2JsdWUjY2l0ZV9ub3RlLWJyZW50LTg>
  53. <https://tiplopedi.com/Methemoglobinemi>
  54. Arslan, M. T., Arıca, V., Tutanç, M., Arıca, S. G., 2012, Prilokaine bağlı methemoglobinemi, , 47(4), 305-306
  55. <http://www.cleanfuture.co.in/2018/09/08/methylene-blue-dye-could-build-better-batteries/>
  56. Suman, B, M., Gao, S., Zhur, N., Liang, R., Gruev, V., Achilefu, S., 2014, Real-Time Fluorescence Image Guided Oncologic Surgery, *Emerging Applications of Molecular Imaging to Oncology*, Chapter 5, 171-211

57. Vidyalakshmi, K., Rashmi, K.N., Pramod Kumar&Siddaramaiah, T. M., 2004, Studies on Formulation and In Vitro Evaluation of PVA/Chitosan Blend Films for Drug Delivery, *Journal of Macromolecular Science*, 41(10), 1115-1122
58. Costa-Junior, E.S., Barbosa-Stancioli, E.F., Mansur, A.A.P., Vasconcelos, W.L., Mansur, H.S. 2009, Preparation and characterization of chitosanpoly(vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications, *Carbohydrate Polymers*, 76(3), 472-481
59. Jin, J., Song, M., Hourston D. J., 2003, Novel chitosan- Based Films Cross-Linked by genipin with Improved Physical Properties, *BioMacromolecules*, 5(1), 162-168
60. Merlusca, I. P., Matiut, D. S. , Lisa, G., Sillion, M. ,Gradinaru, L. ,Oprea, S., Popa, I. M., 2018, Preparation and characterization of chitosan–poly(vinyl alcohol)-neomycin sulfate films, *Polymer Bulletin*, 75(9), 3971-3986
61. Chen, C., Wang, F., Mao, C., Yang, C. 2007, Studies of chitosan. I. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) blend films, *Journal of Applied Polymer Science*, 105(3), 1086-1092
62. <https://www.khanacademy.org/science/chemistry/atomic-structure-and-properties/introduction-to-compounds/a/paul-article-2>
63. Ono, D., Bamba, T., Oku, Y., Yonetani, T., Fukusaki, E., 2011, Application of Fourier transform near-infrared spectroscopy to optimization of green tea steaming process conditions, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 112(3), 247-251
64. Acat, P., 2013, *İlaç Taşımaya Uygun Nanopartiküllerin Hazırlanması ve İncelenmesi*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
65. Erayman, Y., Korkmaz, Y., 2017, Süperhidrofob Tekstil Yüzeylerin Florsuz Bileşikler Kullanılarak Sol-Jel Yöntemi ile Modifikasyonu, *Tekstil ve Mühendis*, 24(105), 41-52
66. <http://www.terralab.com.tr/html/uygulamalar/yzey-karakterizasyon.html>
67. İbiş, A., 2013, *Poliolefin harmanların viskoelastik özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
68. Yıldız, R., 2013, *Preparation and Characterization of Poly(Vinyl alcohol)-Borate/Chitosan Films*, Thesis (Master), Dokuz Eylül University Graduate school of Natural and Applied Science
69. Parida, U. K., Nayak, A. K. ,Binhani, B. K. Nayak, P. L., 2011, Synthesis and Characterization of Chitosan-Polyvinyl Alcohol Blended with Cloisite 30B for Controlled Release of the Anticancer Drug Curcumin, *Journal of biomaterials and Nanobiotechnology*, 2, 414-425
70. Park, J.S., Park, J.,S., Ruckenstein,E., 2001, Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/MC blend hydrogels, *Polymer*, 42(9), 4271-4280
71. Agraval, S.L., Rash, N., 2015, DMA and Conductivity studies in PVA: NH<sub>4</sub>SCN:DMSO:MWNT Nanocomposite Polymer Dried Gel Electrolytes, *Journal of Nanomaterials*, 1-7
72. Sakurai, K., Maegawa, T., Takahashi, T., 2000, Glass transition temperature of chitosan and miscibility of chitosan/poly(N-vinyl pyrrolidone) blends, *Polymer*, 41(19), 7051-7056
73. Chiu,H., Hong, P. , Chen,R. , Chiang,T. , Wu, P. ,Chen, C., 2008, A Study on the Acetylation Degree of Chitosan and Its Effects on the Physical Properties of Antibacterial Membrane in the Polyurethane Lamination Process, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 47:4, 443-450
74. Ogura, K., Kanamoto, T., Itoh, M., Miyashiro, H., Tanaka, K., 1980, Dynamic Mechanical Behavior of chitin and Chitosan, *Polymer Bulletin*, 2, 301-304

75. Khouri, J., Penlidis, A., Moresoli, C., 2019, Viscoelastic Properties of Crosslinked chitosan Films, *Processes*, 7(3), 157



## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Zehra Annabel AKYÜZ
Doğum Yeri	Londra-İNGİLTERE
Doğum Tarihi	01.03.1991
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0537-441-1943
E-Posta Adresi	annabelkilinc@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2013

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Proses ve Reaktör Tasarımı

Makale ve Bildiriler	
-	