



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü



**ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL ÖZELLİKTE  
POLİMERİK NANOMALZEMELERİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE DERİ ENDÜSTRİSİNDE  
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

Ebru GÜRSOY

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

İzmir  
2019



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü

**ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL ÖZELLİKTE  
POLİMERİK NANOMALZEMELERİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE DERİ ENDÜSTRİSİNDE  
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ebru GÜRSOY

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ASLAN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı  
Biyoteknoloji Yüksek Lisans Programı

İzmir  
2019



## KABUL VE ONAY SAYFASI

Ebru GÜRSOY tarafından yüksek lisans tezi olarak sunulan “Antibakteriyel ve Antifungal Özellikte Polimerik Nanomalzemelerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Deri Endüstrisinde Kullanılabilirliğinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi'nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 08.07.2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

### Jüri Üyeleri:

**Jüri Başkanı** : Prof. Dr. Ahmet ASLAN

**Raportör Üye** : Prof. Dr. Sinan AKGÖL

**Üye** : Doç. Dr. Ayşe DİNÇER

### İmza

.....  
.....  
.....



Yüksek  
Polimerik  
İlirliğinin  
doküman,  
sıyla elde  
e usulüne  
hlal edici  
diğer bir  
yazımına  
nin ortaya



.. \GV

**CPV DCMVGT [GN"XG"CPV HWP I CN" .. \GNN MVG"  
 RQN OGT M"PCPQOCN\GOGNGT P"UGPVG\ ."  
 MCTCMVGT \CU[QPW"XG"FGT "GPF©UVT U PFG"  
 MWNNCPKNCD N TN P P"CTC VKTKNOCUK**

GÜRSOY, Ebru

Yüksek Lisans Tezi, Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet ASLAN

Temmuz 2019, 71 sayfa

Bu tezde, antibakteriyal ve antifungal özelliklere sahip olan çay ağacı yağı'nın (TTO) kontrollü salımı için yapısında hidrofobik gruplar bulunan poli(HEMA-MAPA) nanopolimeri sürfaktansız emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. TTO'ın zaman ve başlangıç konsantrasyonuna karşı maksimum adsorbsiyon koşulları belirlendi. Nanopolimerik malzemenin karakterizasyonu için SEM, FTIR, Zeta-boyut, Zeta-potansiyel ve EDS ölçümleri yapıldı. Yapılan denemelerde, fenilalanin aminoasitini içeren poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine maksimum TTO bağlanma koşulları belirlendi; etanol içinde, 25 °C sıcaklıkta, 45 dakika süre ile 2,5 mg/mL TTO konsantrasyonunda maksimum 55,44 mg TTO bağlanma miktarı hesaplandı. Optimum koşullarda TTO bağlanan nanopolimerlerin salım koşullarının incelenmesi için pH ve sıcaklık denemeleri yapıldı. Selüloz membranlar içerisine konulan nanopolimer ilk dakikalarda yüksek hızlarda, daha sonra düşük hızlarda salım davranışları gerçekleştirerek, yüksek oranlarda madde salımı gerçekleştirdiği görüldü. Geliştirilen nanomalzeme, deri endüstrisinde kullanılan zararlı kimyasalların yerine geçebilecek, insan sağlığını olumsuz etkilemeyen ve doğaya dost bir ürün olduğu düşünülmektedir. Bu nanomalzemenin deri içine absorplanmasıyla antibakteriyel ve antifungal deri ürünleri geliştirilip tekstil sektörü gibi farklı sektörlere kullanım olanağı sağlanabilir.

**Cpcjvct"U¼|eÄmıgt<"Çay Ağacı Yağı, Nanopolimer, Antimikrobiyal, Kontrollü Salım Sistemleri**



## ABSTRACT

# SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLYMERIC NANOPARTICLES THAT ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL PROPERTIES AND INVESTIGATION OF THEIR USABILITY IN LEATHER INDUSTRY

GÜRSOY, Ebru

Master of Science Thesis, Department of Biotechnology

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet ASLAN

July 2019, 71 pages

In this thesis, poly(HEMA-MAPA) nanoparticles that include hydrophobic groups were synthesized by surfactant free emulsion polymerization method for controlled release of Tea Tree Oil (TTO). SEM, FTIR, Zeta-size, Zeta-potential and EDS measurements were performed for the characterization of nanopolymeric material. TTO were optimized maximum of binding conditions. The effect of time and initial concentration on the adsorption conditions of TTO under different medium conditions was investigated. In the experiments, maximum TTO binding conditions were determined in the poly(HEMA-MAPA) nanoparticle containing phenylalanine amino acids; A maximum of 55,44 mg TTO binding was calculated under at a concentration of 2,5 mg / mL TTO in ethanole for 45 minutes at 25 °C. pH and temperature experiments were performed to investigate the release conditions of nanopolymers bound to TTO under optimum conditions. The nanopolymer put into the cellulose membranes carried out release behaviors at high speeds in the first minutes and then at low speeds. It was observed that they carried out high rates of substance release. The nanomaterials developed are thought to be a nature friendly product that can replace harmful chemicals used in the leather industry and do not adversely affect human health. Antibacterial and antifungal leather products can be developed by adsorbing this nanomaterials into the leather and it can be used in different sectors such as textile sector.

**Keywords:** Tea Tree Oil , Nanopolymer, Antimicrobial, Controlled Release System



**“ PU ” \**

Eğitim 6đretim hayatımın en zorlu ama en keyifli d6nemi olarak anacağım y6ksek lisans eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bilimin ne demek olduğunu, bilimin değerini, bilimsel d6ř6neilmeyi ve bilimle var olmayı bu yıllarımda 6đrendim.

Y6ksek lisans d6neminde almış olduğum bir ders, tez konumu seşmemde bir ışık oldu. Yapmış olduğum bu çalışmada, deri sekt6r6nde var olan sorunlar tespit edilerek, bu sorunlara 6z6m arayışına girilmiş, eksiklikler belirlenmiş ve bu eksiklikleri gidermeye y6nelik çalışmalar yapılmıştır. Bu alışma T6rkiye ekonomisi açısından da oldukça 6nemli bir çalışma olmuştur.

Bu çalışmanın her aşamasında bilgilerini, tecr6belerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet ASLAN ve Prof. Dr. Sinan AKG6L’e teşekk6r6 bir borç bilirim.



## ¥ PFGM NGT

### Sayfa

a--u.....	vii
H(V) - MÖk .....	xiii
1. 8Hİİ	1
1.1 Nanoteknoloji .....	1
1.1.1 Polime V .....	2
V y .....	3
M ö ö .....	4
1.2.1 M ö ö ö .....	5
M ö ü y .....	8
1.3 Ham Deri .....	8
= ) H " .....	11
- " .....	17
( " " uu\ .....	23
2. MATERYAL VE METOD .....	27
2.1 Materyal.....	27
2.2 Cihazlar ve Sistemler .....	27
M U ° h° ö .....	27
2.4 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Sentezi .....	28
2.5 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Karakterizasyonu .....	29
2.5.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin FTIR (Fourier Transform Infrared Spektro .....	29
2.5.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin EDS (Enerji Dispersiv Spektrum 'a .....	29
2.5.3 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin Zeta Boyut Analizi .....	29
2.5.4 poli(HEMA-U ° h° V ö-U 'u - 'U .....	30
2.5.5 poli(HEMA-U ° h° V M M 'u .....	30
2.5.6 poli(HEMA-U ° h° V " " = .....	30
( " " '( ö 8 .....	31
2.7 poli(HEMA-U ° h° V uu\ " M " .....	31
2.7.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda Zaman Etkisi .....	31
2.7.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda Konsantrasyon Etkisi .....	32

## ¥ PFGM NGT" (devam)

### Sayfa

.. H M .....	32
'uu\ " =-U ° -U ° h° V 'o M \	34
'uu\ ' =-U ° -U ° h° V 'uu\ 'o ' = ' o ' .....	35
Etkisi	35
'o M .....	35
2.11 Antimikrobiyal Testler .....	36
'u° ku@U ° †- 'o\ Vy ( .....	37
M ( .....	37
3.1.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Sentezi .....	37
3.1.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Karakterizasyonu .....	37
3.1.3 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin FTIR (Fourier Transform Infrared o .....	38
3.1.4 poli(HEMA-U ° h° V (-) o - ) 'o 'a .....	39
3.1.4 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin Zeta Boyut Analizi .....	40
3.1.5 poli(HEMA-U ° h° V 'o-U 'u - 'U .....	41
3.1.6 poli(HEMA-U ° h° V M M 'u .....	41
3.1.7 poli(HEMA-U ° h° V 'o ' ' .....	42
'uu\ .....	43
3.2.1 poli(HEMA-U ° h° V 'uu\ ° M ° .....	43
3.2.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda Zaman Etkisi .....	44
3.2.3 poli(HEMA-U ° h° V 'uu\ ° ° M .....	46
Etkisi	46
.. H .....	47
'uu\ 'H =-U ° -U ° h° h 'uu\ 'o .....	49
'o M .....	51
pH 4, 32 °C .....	52
pH 5, 50 °C .....	52
2.11 Antimikrobiyal Testler .....	53
4.) -: -kQ-V) H#U - .....	55
M ' V ° MØ k') H#H.....	59
a-8-(U H#.....	71

## GM NNGT" F \ P

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Nanopartikül tipleri.....	3
1.2 Membran sistemlerinde kontrollü salım mekanizması .....	6
1.3 Matriks sistemlerinde kontrollü salım mekanizması .....	6
1.4 Zincire takılı sistemlerin kontrollü salım mekanizması.....	7
1.5 Hayvan derisinin kimyasal yapısı .....	10
1.6 Deri boyamada yararlanılan şematik renk üçgeni.....	15
1.7 Finisaj dairesi ve askıda kuruyan sığır derileri .....	16
1.8 Deri işleme basamakları .....	16
1.9 Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler .....	18
1.10 Esansiyel yağların kimyasal kompozisyonu .....	19
1.11 Esansiyel yağların antimikrobiyal bileşenlerinin kimyasal yapısı.....	20
1.12 Çay ağacı yağının temel bileşenleri .....	24
1.13 Çay ağacı yağı bileşelerinin yüzdeler verileri .....	25
2.1 poli(HEMA- MAPA) nanopolimer sentezinin şekilsel gösterimi .....	28
3.1 Polimer sentezi öncesi ve sonrası görünüm.....	37
3.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin Kimyasal Yapısı.....	37
3.3 poli(HEMA) ve poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerine ait FT-IR Spektrumları .....	38
3.4 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerine ait EDS analiz sonuçları .....	39
3.5 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin boyut analizi .....	40
3.6 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin SEM görüntüleri .....	41
3.7 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin kuru kütle grafiği .....	41
3.8 TTO'nun standart grafiği (ortam: EtOH) .....	43
3.9 Optimum zaman grafiği (EtOH; T= 25 °C; C=0,2 mg/mL.....	44
3.10 Optimum zaman grafiği (HEMA nanopolimeri) (EtOH; T=25 °C; C=0,2 mg/mL) ..	45
3.11 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorpsiyonu için elde edilen grafikler.	45

**GM NNGT" F \ P (devam)**

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.12 Optimum başlangıç konsantrasyon grafiği ( EtOH; T= 25 °C; t= 45 dk.....	47
3.13 Langmuir İzotermi (EtOH; T= 25 °C; t=45 dakika .....	48
3.14 Freundlich İzotermi (EtOH; T= 25 °C; t=45 dakika.....	48
3.15 TTO salımında pH ve sıcaklık etkisi [A: mg/g kümülatif salım değerleri, B: ilk 6 saatte kümülatif salım değerleri (mg/g .....	51
3.16 Farklı pH ve Sıcaklıklarda Salım Kinetiği Grafikleri .....	52

**VCDNQNCT" F \ P**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
1. RL değeri ve izoterm tipleri.....	34
2. poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerinin kantitatif EDS analiz sonuçları	39
3. poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerine TTO adsorbsiyonunun birinci ve ikinci dereceden kinetik sabitleri .....	45
4. Langmuir ve Freundlich izoterm katsayıları .....	49
5. Farklı pH ve sıcaklık değerleri için hesaplanan salım kinetik katsayıları .	52
6. Çay Ağacı Yağının Minimum İnhibisyon Konsantrastonu Test Sonuçlar	54



## 1. I T

Deri endüstrisinde stoklu çalışan firmalar ham deriyi yarı mamul hale getirerek deri fabrikasında bekletmektedirler. Müşteriden gelen talep ve moda doğrultusunda yarı mamul bu deriler son mamul ürüne dönüştürülmektedir. Derilerin yarı mamul hale dönüştürülmesi sırasında ve yarı mamul halde uzun süre beklemesi durumunda, deriler mikroorganizmal faaliyete maruz kalıp zarar görebilmektedirler. Deride meydana gelebilecek olan bu mikroorganizmal faaliyetin tüm deri fabrikasına bulaşması durumunda ciddi sağlık ve ekonomik problemler ortaya çıkarabilmektedir. Ayrıca son zamanlarda tüketiciler günlük yaşamda sık kullandıkları deri ürünlerinin antimikrobiyal özellikte olmasını istemektedirler. Derilere antimikrobiyal özellik kazandırmak için çoğunlukla DMDTC (Dimethyldithiocarbamate) esaslı bakterisit ve TCMTB (2-(thiocyanatomethylthio) benzothiazole) esaslı fungusit olarak ticari preparatlar kullanılmaktadır. Bu ürünlerin çevreye ve insan sağlığına olan etkileri yoğun tartışma altındadır. Bu yüzden alternatif ürünler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Artan çevre bilinci ve yasal düzenlemelerden dolayı deri ürünlerin üretiminde kullanılan kimyasal maddelerin biyoyumlu özellikte olması istenmektedir.

### 1.1 Nanoteknoloji

Nanoteknolojinin fikir babası 1965 yılında fizik alanında Nobel ödülü alan Richard Feynman'dır. 1959 yılında Amerikan Fizik Cemiyeti'nde yapmış olduğu "Aşağıda Daha Çok Yer Var" adlı konuşmasında nano ölçekte özel üretim yöntemlerinin geliştirilmesi ile atom ve moleküler büyüklükte üretimin yapılabileceğini ve bu sayede yeni buluşlar olabileceğini söylemiştir. Feynman bu konuşmasında küçük boyutlarda, yerçekimi gibi kanunların öneminin azalacağını, Van der Waals gibi mikro düzeydeki zayıf kuvvetlerin daha önemli hale geleceğini dile getirmiştir (Ersöz ve ark., 2018)

Disiplinlerarası araştırmaların kolaylaştırılması, son yıllarda nanobilim ve nanoteknoloji alanında büyük ilgi görmüştür. Nano ölçekli bilim ve mühendislik, farklı bilim ve mühendislik disiplinlerinin birleşmesini sağlar. Bu durumda, bu tür bir yaklaşım, yalnızca nano ölçekli bilim için değil, aynı zamanda ortaya çıkan bu

teknolojik alanların yönetilmesi ve düzenlenmesi için de önemli etkilere sahiptir (Porter ve Youtie, 2009)

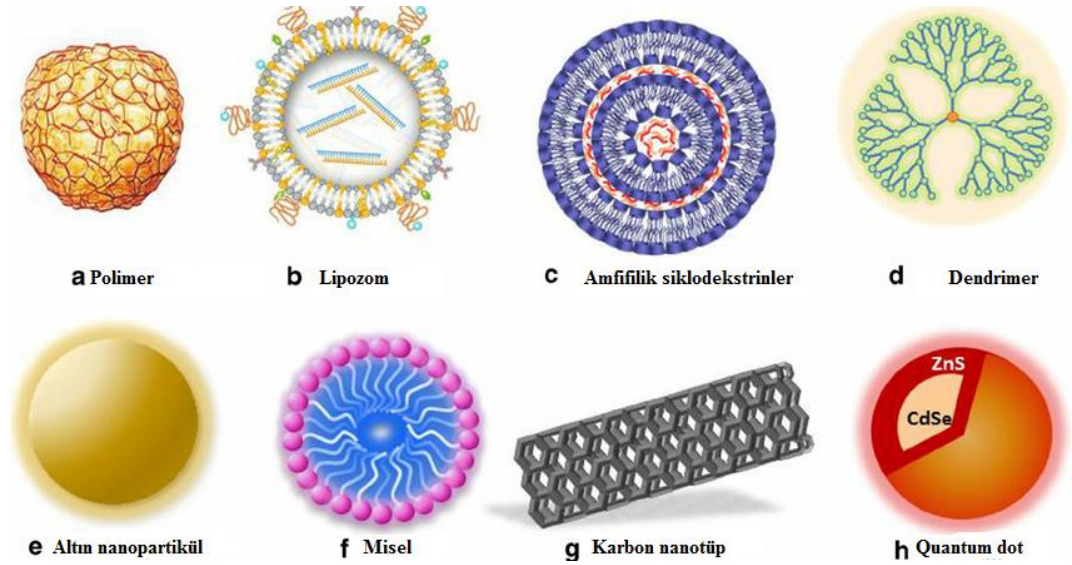
Nanobilim kendi fiziksel, kimyasal veya biyolojik özellikleri için bir nanometrenin büyüklüğü olan nesnelerin incelenmesi ile ilgilidir. Bir nanometre metrenin milyarda biridir ve tipik atomlar bir nanometrenin üçte biri kadardır (Kaur ve Agrawal, 2007). Nanoyapılar yaklaşık 10-100 atomluk sistemlere ( $10^{-9}$  metre) karşılık gelmektedirler (Celep ve Koç, 2007). Bir maddenin üç boyutu da 100 nm'den küçük ise nanopartikül, quantum dots, nanoshell, nanoring ve mikro kapsül olarak adlandırılır. Makro boyutta oluşmayan özelliklerden bazıları nano boyutta ifade edilebilir. Bunun sebebi olarak makro dünyada ölçülerin sürekli olup nano dünyada ise sürekli olmaması ve malzemenin boyutunun küçülmesiyle yüzey alanlarının hacimlerine oranlarının artmasıdır. Yüzey alanı ve hacim oranı arttıkça, düşük moleküler ağırlığa sahip maddeler oluşturulabilir (SHN, 2006); (Hornyak ve ark, 2008).

### 1.1.1 Polimerik Nanopartiküllerin Özellikleri

Polimerik nanopartiküller, diğer polimer taşıyıcılara nazaran önemli bir üstünlük sağlar, çünkü polimer matrislerinde muazzam değişkenlik nanopartikül özelliklerinin uyarlanmasına izin verir. Ayrıca; üretim kolaylığı, yüzey modifikasyonu kolaylığı, kapsülleme verimliliği, yük korunumu, yavaş veya hızlı polimer bozunumu ve kontrollü ilaç salımı gibi avantajları bulunur (Patel ve ark.,2017)

Nanopartikül araştırması, biyomedikal, optik ve elektronik alanlardaki çok çeşitli potansiyel uygulamalardan dolayı şu anda yoğun bir bilimsel ilgi alanıdır. Nanopartiküller bu uygulamaların birçoğunda önemli bir rol oynar. Nanopartiküllere ilginin fazla olmasının nedeni, diğer partiküllerden ve materyallerden çok daha büyük yüzey alanı gibi benzersiz özelliklere sahip olmasıdır. Yüzeyin reaktivitesi, kuantum davranışlarından kaynaklanır ve bu davranışlar nanopartikülleri tahmin edilemez hale getirir. Çünkü nanopartiküller termodinamik koşulları ile anında değişebilen reaktiflerin ve adsorbe edici bileşiklerin varlığında yüzeylerini değiştirerek farklı özellikler kazanabilir. Bu nedenle nanopartiküller, ilaçlar, probalar ve proteinler gibi bileşikleri bağlayabilen,

adsorbe edebilen ve taşıyabilen geniş (işlevsel) bir yüzeye sahiptir. Diğer yandan, analoglarına göre kimyasal olarak daha reaktif olabilecek bir yüzeye sahiptir.



Şekil 1.1 Nanopartikül tipleri (Mc Carthy et al., 2015)

Polimerik nanopartiküller (PNP'ler) biyolojik olarak parçalanabilir bir polimerden oluşur. Biyoyumluluk; doku mühendisliği, ilaç ve gen taşınımı ve yeni aşılama stratejileri gibi potansiyel uygulamalar için önemli bir özelliktir. Biyobozunur polimerlerin çoğu, polisiyanoakrilat, poly (D, L-laktid) gibi sentetik polyesterlerden veya poli (laktid asit) PLA, poli (laktit-ko-glikolid) gibi polimerlerden oluşur. Araştırmacılar son çalışmalarda, sentetik polimerler ile ilgili bazı toksikolojik problemlerin üstesinden gelmek için kitosan, jelatin ve sodyum aljinat gibi doğal polimerlere yönelmişlerdir. Polimer kimyası bakış açısıyla bakıldığında, hidrofilik ve hidrofobik özelliklere uygun yeni polimerler oluşturmak yaygınlaşacaktır (Abhilash, 2010).

### 1.1.2 PcpqrctvkmÄmngtkp"W{ i wnc o c"Cncpncct,

- “ Floresan biyolojik etiketler
- “ İlaç ve gen salımı
- “ Patojenlerin biyolojik tespiti
- “ Proteinlerin tespiti

- " DNA yapısının araştırılması
- " Doku mühendisliği
- " Isıtma yoluyla tümör yıkımı (hipertermi)
- " Biyolojik moleküllerin ve hücrelerin ayrılması ve saflaştırılması
- " Kozmetik
- " Nanosensör (Salata,2004)
- " Gıda bilim ve teknolojisi (Tarhan ve ark.,2010)

Nanopartiküller, tekstil materyalleri üzerinde koku giderimi, antimikrobiyal özellikli, antifungal özellikli ve biyosidal malzemenin kontrollü salımı amacıyla da kullanılmaktadır. Ciba Specialty Chemicals (CSC) bu amaçla antimikrobiyal özelliğe sahip nanokapsüller ile lifleri modifiye ederek bakterilerin gelişimini önlediğini ifade etmektedir. Benzer teknolojiler kullanılarak kokuları absorplamada da başarılı olunmaktadır. Nanopartikül boyutlarında küçülme oldukça, partiküllerin spesifik yüzey alanları artarak mikroorganizmalar ile olan temas yüzeyleri de artmaktadır (Morones ve ark., 2005).

## 1.2 MıpvttqmÄ"Ucn, o "Sistemleri

Araştırmacılar, biyolojik ve tıbbi sorunların çözülmesine yardımcı olmak için sürekli olarak yeni kimyasallar aramaktadır. Bu kimyasallar veya ilaçlar genellikle istenen etkileri elde etmek için periyodik olarak uygulanır. Son yıllarda, bu kimyasalların uygulanma yöntemlerine daha fazla önem verilmiştir. İstenilen ilaç uygulama modellerini elde etmek için, yavaş veya uzun süreli ilaç salımı için yaklaşımlar araştırılmaktadır. Bu yaklaşımlarda, ilaç kompleksleri, enterik formülasyonlar, süspansiyonlar, emülsiyonlar ve sıkıştırılmış tabletler kullanılmaktadır. Bu tür yöntemler, ilaçların taşıyıcılarından salınmasını geciktirirken, salım oranları çevresel koşullardan etkilenir ve tekrarlanabilirlikleri oldukça düşüktür (Langer,1980).

İlaç salımını uzatmanın bir aracı olarak artan dikkat çeken bir yaklaşım, ilaçların katı polimerlere dahil edilmesi olmuştur. Bu yöntem, ilaçların kontrollü bir şekilde uzun süre salınmasına izin verir. Polimer-ilaç sistemlerinde, salım hızı aracının kendi özelliklerine göre belirlenir ve çevresel koşullardan etkilenmesi çok düşüktür. Ayrıca, polimerik salım sistemleri yüksek tekrarlanabilirlikle

tasarlanabilir ve bir yıldan fazla bir süre boyunca sürekli olarak ilaç salınan sistemler de geliştirilebilir. İdeal kontrollü salım sistemi ilaç seviyelerini belirli bir terapötik aralıkta sabit bir değerde tutar (Langer,1980).

Nanopartiküller, ilaç hedefleme, ilaç salımı konusunda ve tanı ve tedaviyi bir araya getirme potansiyelleri ile birlikte büyük avantajlar sağlar. Temel hedefleri;

- Biyolojik ortamdaki stabilitelerini arttırmak,
- Aktif bileşenlerle biyolojik düzenlemeye aracılık etmek,
- İlaç yüklemesini, hedeflemeyi, taşımayı, salımını ve biyolojik engellerle etkileşimi geliştirmektir (Tiwari ve ark.,2012)

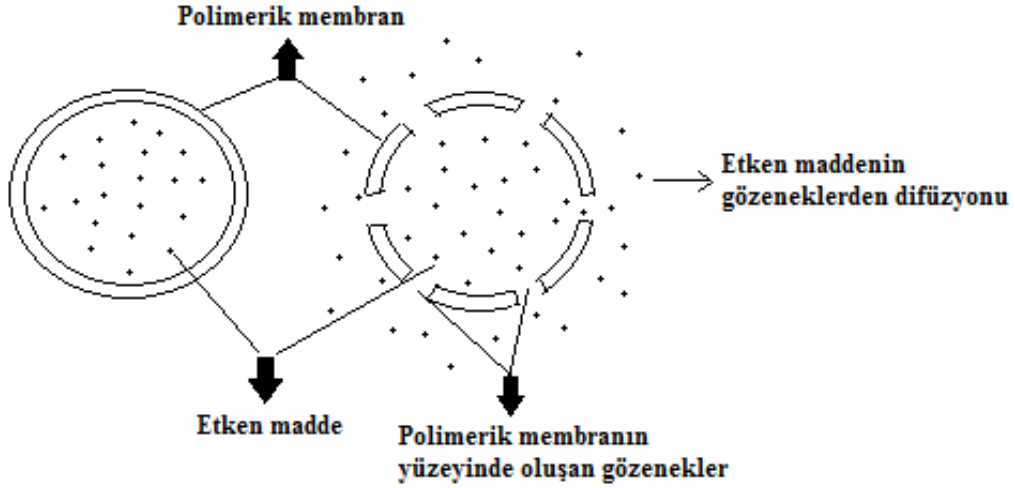
### 1.2.1 Kontrollü salım sistemleri uygulanacak bölgeye, etken maddenin yapısına, salım mekanizmasına ve şekillerine göre difüzyon kontrollü sistemler, kimyasal kontrollü sistemler, su geçiş kontrollü sistemler ve ayarlanabilir kontrollü sistemler olarak dört başlık altında sınıflandırılır.

Kontrollü salım sistemleri uygulanacak bölgeye, etken maddenin yapısına, salım mekanizmasına ve şekillerine göre difüzyon kontrollü sistemler, kimyasal kontrollü sistemler, su geçiş kontrollü sistemler ve ayarlanabilir kontrollü sistemler olarak dört başlık altında sınıflandırılır.

#### 1.2.1.1 Difüzyon kontrollü salım sistemleri

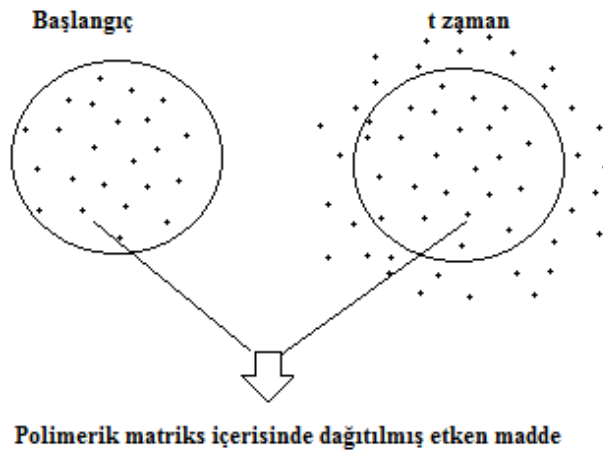
En yaygın kullanılan salım sistemi olan difüzyon kontrollü salım sistemlerinde etken maddenin salım hızı suda çözünmeyen polimerden difüzyonu ile kontrol edilir. Pratikte, ilacın polimerik bir sistemden difüzyonu, ilaç salımı için hız sınırlayıcı adımdır. Difüzyon kontrollü sistemler membran sistemleri ve matris sistemleri olmak üzere iki şekilde hazırlanabilir (Bruck, 1982); (Rathbone et al.,2008)

**Membran sistemlerinde** ilaç, polimerik bir tabaka ile çevrilidir. Salımın hızı, ilacın polimerik tabakadan difüzyonuna bağlıdır. Kapsül, mikrokapsül film, tabaka şeklinde hazırlanabilen bu sistemlerin en büyük avantajı sabit salım hızına kolaylıkla ulaşabilmeleridir (Bruck, 1982). Bu sistemlerde etken madde sistemin merkezinde bulunur (örneğin, pelet veya tablet). Kabuk, salım oranını kontrol eden polimerden oluşur. Genel olarak, kaplama bariyeri boyunca ilaç difüzyonu salım hızını kontrol eder (Rathbone et al.,2008).



Şekil 1.2 Membran sistemlerinde kontrollü salım mekanizması (İnal, 2007).

**Matriks (Monolitik) sistemlerinde** etken madde sistem genelinde (genellikle homojen olarak) dağıtılır. Bu tür sistemlere “mono blok” sistemi de denir. Kolay üretilebilirliğinden dolayı en çok tercih edilen sistemler arasında yer alır. Bu sistemlerin temel prensibi, etken madde salımı önce polimerik matriksin yüzeye yakın kısımlarında gerçekleşirken sonraki süreçte matriksin iç kısımlarında gerçekleşir.

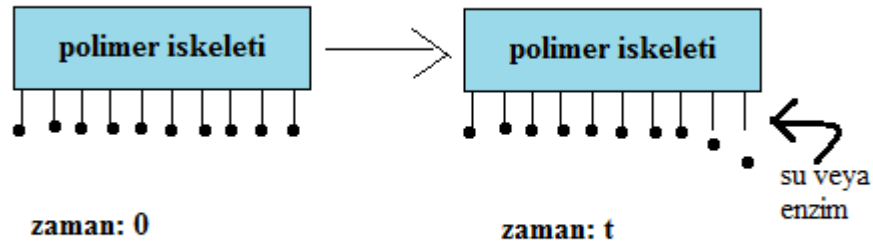


Şekil 1.3 Matriks sistemlerinde kontrollü salım mekanizması (İnal, 2007)

### 1.2.1.2 Mko {cucn" MqpvtqmÃ"Ukuv g o ngt

Zincire takılı sistemler ve vücutta aşınan sistemler olmak üzere iki tiptir.

\kpektg" vcm,n," ukuv g o ngt fg etken madde polimerik yapıya (çözünen veya çözünmeyen polimer olabilir) kimyasal olarak bağlanmıştır. Aradaki kimyasal bağın çeşitli etkilerle (su, enzim) kopması sonucu etken madde salımı gerçekleşir. Belli bir bölgeye hedeflenen etken madde salımı (doku, organ, hücre vb.) toksisite sorununu azaltmak ve aynı zamanda terapötik etkinliği arttırabilmek amacıyla yapılır. Bu sistemin diğer sistemlere göre avantajı polimerik yapının yaklaşık %80'ini etken maddenin oluşturmasıdır.



Şekil 1.4 Zincire takılı sistemlerin kontrollü salım mekanizması (Kabaş, 2006)

XÃewvc" c ,pcp" ukuv g o ngt" biyobozunur malzemelerle birlikte tasarlanabilir. Etken madde biyobozunur polimer içerisinde dağıtılır. Polimer vücutta bozunmaya başladıktan sonra etken madde salımı gerçekleşir (Dortunç, 2002).

### 1.2.1.3 Uw" I g±k " MqpvtqmÃ"Ukuv g o ngt

Suyun cihaz içine girmesiyle ilaç salımının düzenlendiği sistemler ozmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilir. İlaç, ozmatik cihaz içerisinden, lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır. Sistemin etrafını saran yarı-geçirgen zar, suyun içeri girişine izin verirken aynı zamanda ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı ozmoz ile sisteme taşınır. Sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ile ilaç dışarı pompalanır (Akan, 2008).

Şişebilen sistemlerde ise etken madde, kuru haldeyken camsı görünümüne sahip olan hidrofilik bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan etken maddenin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak, böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır (Akan, 2008).

#### 1.2.1.4 C{ctncpcdknkt"Mqpv tqmÅ"Ukuv g o ngt

Bu sistemler iki tiptir. Dışardan ayarlanabilen sistemler ve kendi kendine ayarlanabilen sistemlerdir. Dışardan ayarlanabilen sistemlerde etken maddeyi vücuda dağıtan ve vücudun herhangi bir bölgesinde bulunabilen mekanik pompalar bulunur. En önemli uygulamaları şeker hastaları üzerinde görülmektedir. Kendi kendine ayarlanabilen sistemler ise hem substrata duyarlı hem de çevreye duyarlı olabilir. Substrata duyarlı sistemlerde bir moleküle cevap olarak etken madde salımı başlar. Çevreye duyarlı sistemlerde ise ortam koşulları değiştiğinde (sıcaklık, pH vb.) etken madde salımı gerçekleşir.

#### 1.2.2 Mqpv tqmÅ"Ucn, o "Vgmpqnlkuk"W{ i wnc o cnc t,"

- " Klinik ve Farmasötik Uygulamalar
- " Biyolojik Uygulamalar
- " Tarımsal ve Çevresel Uygulamalar (Langer,1980)

### 1.3 Ham Deri

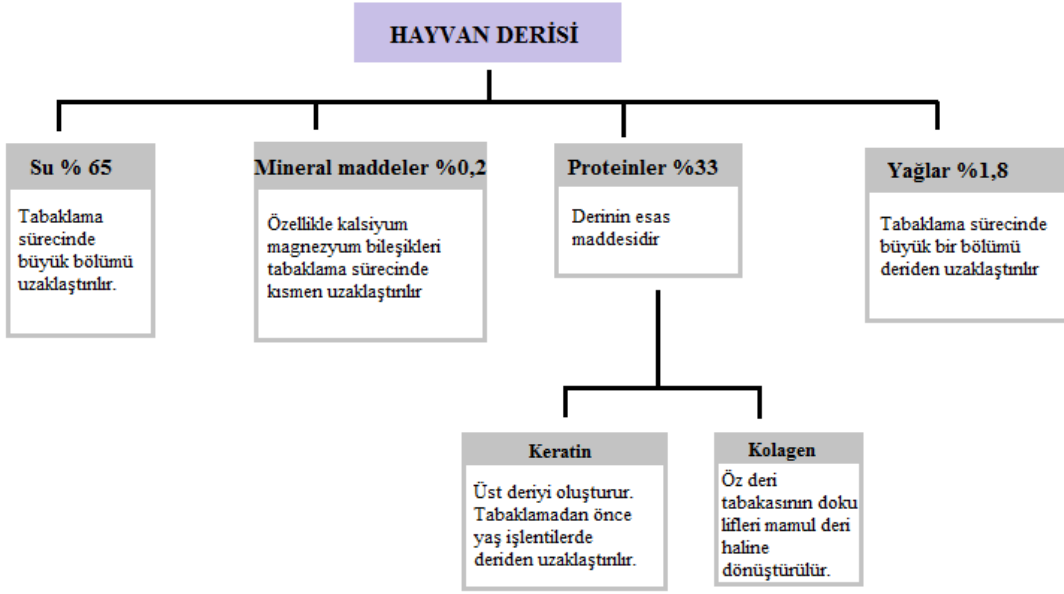
Deri endüstrisinin temel ham maddesi, dokusu, kimyasal bileşimi ve diğer özellikleri kendine has olan doğal bir üründür ve hayvanların derisinin yüzülmesi ile elde edilir.

Hayvanın sırtından yüzüldüğü andan itibaren ham deri, mikroorganizmalara karşı dirençsiz kalır. Farklı yöntemlerle konservelenmiş ham deriler, tabakhanelerde uygulanan farklı işlemler sırasında, mikroorganizmalara karşı alınan önlemlere rağmen, bu mikroorganizmalar için besin ortamı oluşturmaktadır. Ham deri biyolojik materyal olmasından dolayı, yüzüldükten hemen sonra kullanılamamaktadır (Özcan ve ark., 2003). Ham deriyi bozulmaz stabil bir forma getirebilmek amacıyla bir dizi kimyasal işlemde geçmesi gerekir.

Bu işlemler ıslatma, kireçleme, kıl giderme, kireç giderme, yağ giderme, tabaklama gibi işlemleri içerir. Tüm bu adımlar için, kullanılan kimyasallar oldukça toksiktir. Bu toksik ön işlemler nedeniyle, deri endüstrisi çevreye zararın en kötü suçlularından biridir (Kamini et al.,1999).

Derinin üretimi ve dağıtımında **bakteriyel** (genellikle işlemin erken aşamalarında deriler ve postlar için geçerlidir) ve **fungus** (genellikle tabaklama gerçekleştikten sonra uygulanır) olmak üzere iki tür biyolojik bozulma ile karşılaşılır. Fungal biyobozunma, deriyi hem tabakhanenin içinde kısmen işlenmiş durumda iken hem de tamamen bitmiş bir ürün haline getirildikten sonra etkileyebilir (Hauber and Germann, 1997).

Ham derinin yapısında %65 su, %33 protein, %1,8 yağ, %0,2 mineral maddeler bulunmaktadır. Ham deri içerdiği bu maddeler ile bakteri ve fungus türleri için mükemmel bir besi ortamıdır (Özcan ve ark., 2003). Deri işlentileri sırasında bazen asidik bazen de bazik yapıda olan deri materyali bakteri ve funguslar tarafından zarar görmektedir. Normal koşullarda nötr durumda olan deri ıslatma basamağında bazik pH'lara çekilirken bakteri zararına; pikle, tabaklama aşamalarında asit pH'lardayken fungus zararına maruz kalmaktadır. Aynı zamanda ham derilerin depolandığı andaki ve işlenti esnasındaki pH, nem ve sıcaklık değerleri bakteri ve fungusların üremesine zemin hazırlar. Kaliteli deri eldesi için deri üretim işlemleri sırasında ve sonraki süreçlerde deriyi mikroorganizma saldırılarından korumak gerekmektedir (Karaboz ve ark., 2003).



Şekil 1.5 Hayvan derisinin kimyasal yapısı (MEGEP, 2007)

Deri üzerinde yetişebilecek birçok fungus türü vardır, ancak çoğu zaman bir suşun varlığı diğerlerinin görünümünü bastırır. Deri üretiminde kullanılan kimyasallarının birçoğu küf gelişimi için besin maddesi görevi görür, örnekler arasında amonyum tuzları, fosfatlar, yüzey aktif maddeler, yağlama maddeleri ve diğer organik maddeler bulunur. Fungusitler, küf oluşumunu kontrol etmek veya daha da iyisi küf oluşumunu önlemek için kullanılırlar ve deri endüstrisinde kullanılanlar iki geniş kimyasal aileye girer; fenolikler (CMC, OPP ve TCP içeren) ve heterosiklikler (TCMTB, OITZ, BMC ve DIMTS'yi içerir). Genel olarak, fungusitler, funguslara müdahale eder veya bitki dokularında mantar gelişimini ve çoğalmasını önler. Daha spesifik olarak, fungusitler hücre bölünmesine engel olabilir, bazı enzimlerin aktivitesini inhibe edebilir veya hücre zarlarının işlevini değiştirebilir. Etkinliğin bir ölçüsü olarak, fungusitlerin aşağıdaki özelliklere sahip olduğu kanıtlanmalıdır:

- “ Yüksek aktivite
- “ Geniş bir antimikrobiyal spektrum
- “ Deri ve proses çözeltileri ile uyumluluk
- “ Deride stabilite
- “ Boya atmayan

- " Çevresel olarak kabul edilebilir
- " İnsanlara ve diğer sıcak kanlı hayvanlara düşük toksisite
- " Maliyet etkinliği (Hauber and Germann, 1997).

### **1.3.1 J c o "Fgtk" ngpvk"Deuc o emnet,**

Ham derinin yarı mamul halden mamul deriye dönüştürülmesi esnasında derinin yapısının bozulmadan farklı işlemlerden geçirilir.

#### **1.3.1.1 Pikle Konservasyon**

Derinin üzerinde bulunan bakteriler ve mantarların yaşamsal faaliyetlerini engellemek ve öldürmek amacıyla yapılan bir işlemdir. Derinin su miktarı azaltılarak bakteri ve fungus türlerinin gelişimi engellenebilir. Pikle konservasyonun etkisi, bakteri ve mantar gelişmesini önleyen piklenin kuvvetli asidik özelliğe sahip olmasıdır.

Yapılan bir araştırmada, bir gram taze sığır derisinde yaklaşık 40 milyar bakteri olduğu bulunmuştur. Bu sayının tuzlanmış kuru derilerde yaklaşık 5 milyara kadar düştüğü görülmüştür. Ayrıca bu bakterilerin deri proteinlerini parçalayıcı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (Dikmelik,2013).

#### **1.3.1.2 Islatma- [ w o w c v o c**

Ham deriler konservasyon işleminde çok su kaybederek sert ve bükülebilir hale gelirler. Derilerin su kaybını geri kazandırıp rahat işlem yapabilmek amacıyla yumuşatma işlemi uygulanır. Bu işlemin bir diğer amacı deriyi, üzerinde kirlilik yaratan kan, dışkı ve kirlere arındırmak, derinin üzerinde bulunan dezenfektan ve konservasyon maddelerini ve tuzda ve suda çözünen bazı proteinleri deriden uzaklaştırarak deriyi mikroorganizma, tuz ve pisliklerden temizlemektir (MEGEP, 2007); (Cengiz,2002).

Bu basamakta kullanılan suyun sıcaklığı ve pH değeri mikroorganizma üremesi yönünden önemlidir. Suyun sıcaklığının yükselmesi bakteri üremesini hızlandırmaktadır. Suyun sıcaklığı nötr olmalıdır. Alkali pH'larda (özellikle 8-10) bakteri gelişiminde anormal artışlar meydana gelmektedir (Dikmelik,2013).

Yumuşatma basamağında derinin bozulmasını önlemek için çeşitli bakterisitler kullanılır. Bu bakterisitlerin başında paraklorofenol (PCP) gelir. Fakat bu maddenin kanserojen etkisi bulunduğundan sonra kullanımı kısıtlanarak daha az toksik etki gösterdiği düşünülen alternatif maddeler kullanılmaya başlanmıştır. Bu maddeler:

- sodyum dimetil ditiyo karbamad,
- 2-tiyosiyano metil tiyobenzo tiyosol (TCMTB),
- N-hidroksimetil-N-metilditiyo carbamad,
- Tetrahidro-3,5-dimetil-2H-1,3,5-tiyadiazin-2-tiyo'dur.

Yumuşatma basamağında temel hedef bakterilerdir ve bu kimyasallar bakteriler üzerinde etkilidir (Dikmelik,2013).

### **1.3.1.5 "M, n" I k f g t o g "M k t g ± n g m e**

Deriler uygun koşullarda yumuşatıldıktan sonra, diğer işlem olan kıl giderme ve kireçleme işlemi başlatılır. Bu işlemde amaç; kıl ve yünlerin alınarak deri yüzeyini temizlemektir. Alkali bir ortamda şişme sonucu deri materyalinin lif yapısını açarak, şekilsiz proteinler deriden uzaklaştırılır (Cengiz,2002). Deri üzerindeki kılların giderilmesinde kullanılan kimyasallar; kireç, kalsiyum sülfür, sodyum sülfür amonyak gibi maddelerdir (Dikmelik, 2013).

### **1.3.1.6 "M k t g ±" I k f g t o g**

Bu işlemde amaç kimyasal yolla bağlanan kireci uzaklaştırmak, deriye yumuşaklık kazandırmak ve proteinleri uzaklaştırmaktır. Fiziksel kireç giderme, kimyasal kireç giderme, asitlerle kireç giderme, tuzlarla kireç giderme yöntemleri bulunur.

### **1.3.1.5 Pickle**

Bu işlem derilerin tabaklamaya hazırlanması ve korunması amacıyla yapılır. Deri bu basamakta asit ve bazlarla etkileştirilir. Deri uygun pH'a (pH 3) getirilir. Pickle derilerde fungus gelişimi tehlike arz eder. Yüksek tuz ve asidik ortam varlığı fungus gelişimini kısmi olarak engellemektedir. Bu sebeple, bu basamakta

fungusit kullanımı tercih edilmektedir. Bu basamakta kullanılan fungusit maddeler:

- TCMTB[2-(tiyo-siyanatometil-tiyo) -1,3-benzo-tiyazol)];
- OP(orto-fenil fenol);
- OIT(2-n-oktil-4-izotiyazolin-3-1) ve
- di-iyodometil-p-tolilsülfon'dur.

Son yıllarda artan çevre bilinciyle bu tür maddelerin kullanımı çevreye ve insana toksik etki göstermeleri nedeniyle kısıtlanmaktadır. Alternatif madde arayışı devam etmektedir (Dikmelik,2013)

### 1.3.1.6 Tabaklama

Deri tabaklama, kirlilik kontrolü açısından önemli bir endüstriyel faaliyettir. Neredeyse tüm atık türleri, üretim koşullarına ve çalışma koşullarına göre geniş bir çeşitlilik gösterir (Tünay et al.,1999).

Amaç, derinin bozulmaz stabil bir forma gelmesini sağlamaktır. Bozulma potansiyeli olan deri, tabaklamada kullanılan maddeler yardımıyla bakterilere, funguslara, suya, ısıya karşı dayanıklı hale gelir. Tabaklama işlemlerinde reaktif kollajen grubuyla çapraz bağlanabilen organik veya inorganik malzemeler kullanılır (Kuria et al.,2016). Bitkisel tabaklamada bitkisel tanenler; mineral tabaklamada krom, titanyum vb gibi mineral kökenli tanenler; sentetik tabaklamada fenol, naftalin, üre bazlı maddeler kullanılır. Dünya çapında %90'lık oranla en çok kullanılan tabakama maddesi krom tuzlarıdır. Tabaklama işleminde sıcaklık 30-37 °C, pH ise 3,5-4,5 arasında olmalıdır (Rutland, 1990).

### 1.3.1.9 Nötralizasyon

Nötralizasyon işleminin amacı; derinin pH'ını kullanılan kimyasaların pH derecesine yaklaştırmaktır. Derileri sonraki aşamalara hazırlamak için tabaklanmış derideki serbest asitler uzaklaştırılır. PH normal olarak nötr noktaya yükselmediğinden, gerçekte deasidifikasyondur. Aşırı nötralizasyon, gevşek tanecikler ve boş saplarla sonuçlanır; öte yandan, çok düşük pH, istenmeyen krom atılımına neden olur (Buljan ve Kral, 2015).

Bu işlemde kullanılan kimyasal maddeler; sodyum formiyat, sodyum karbonat, kalsiyum formiyat, boraks, sodyum silikat ve nötral sistanlar olarak sıralanabilir (Cengiz, 2002).

Nötralizasyon işlemi genellikle 5.0-5.5 pH dereceleri arasında yapılır. Fakat bu değer farklı deri tipleri için değişiklik gösterebilir (Doğanay ve ark.,2013).

### **1.3.1.8 Retenaj**

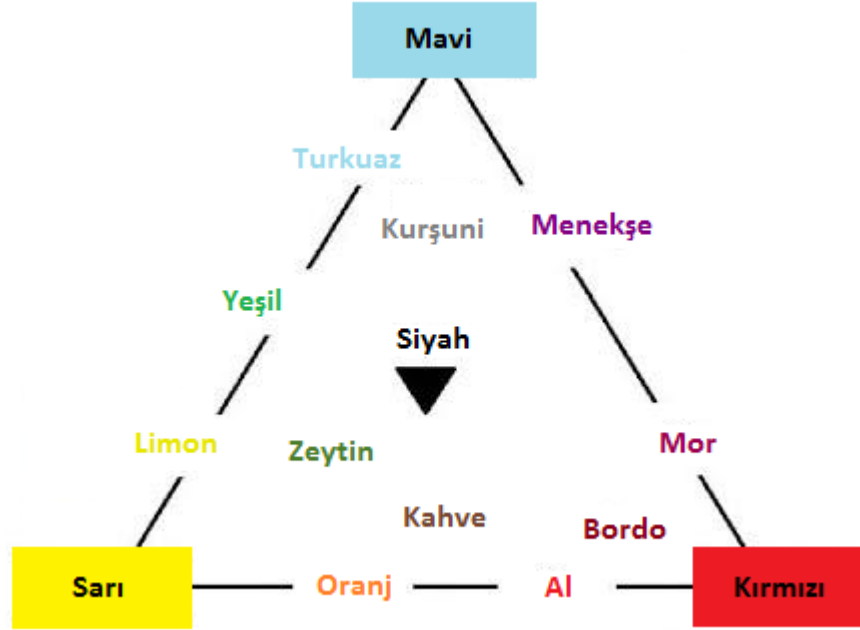
Deriye retenaj maddeleri bağlayarak derinin lif yapısını ve boşluklarını doldurup deriye sağlamlık, elastik özellik ve yırtılma direnci kazandırılır. Retenaj prosesinde akrilat, sintan, reçineler, bitkisel tabaklama ekstraktları ve aldehit gibi farklı kimyasallar kullanılabilir (Çolak,2017). Literatürde mevcut çeşitli retenaj ajanları vardır. Bitkiler, sentetik tabaklama ajanları (sistanlar), formaldehit ve akrilik tipi materyaller, retenaj işleminde önemli bir rol oynar (Jaisankar ve ark.,2010); (Kanagaraj ve ark., 2015). Özellikleri sağlamada kullanışlı olan fenol / formaldehit kaynaklarından sentetik olarak hazırlanan retenaj maddeleri kullanılır. Bu ajanlar, işleme sırasında deri tarafından tamamen alınmayan ve atık su içinde kirlenici madde olarak üretilen birçok tanen olmayan veya tanen olan madde içerir (Zhang ve ark.,2011). Sentetik tabaklama maddelerini (sintanlar) seçerken, derilere verdiği özelliklerin yanı sıra, çevresel performansını göz önünde bulundurmak önemlidir. Biyolojik olarak parçalanamaz, spesifik ve masraflı tersiyer işlem gerektiren maddeleri seçmekten kaçınılmalıdır (Michael ve ark.,2015); (Buljan ve Kral, 2015).

### **1.3.1.9 Boyama**

Derilerin dış etkilerden korunması ve güzel bir görünüm sağlanması için renkli hâle getirilmesi işlemine “boyama”; kullanılan maddelere “boya” adı verilir.

Burada amaç; azoboyar maddeler, direk boyalar, metal kompleks, asit boya maddeleri, katyonik boya maddeleri gibi boya maddeler kullanarak istenilen deri rengini elde etmektir. Asit ve anyonik boyalar kullanılacak ise düşük pH tercih edilir. Çünkü asit boyalar zayıf asit gibi davranarak derinin amino gruplarına hidrojen bağı ile bağlanırlar.

Boyama işleminde sıcaklık da önemli bir parametredir. Düzgün görünümlü bir boya, daha iyi nüfuz ve açık renk yüzey isteniyor ise düşük sıcaklık (alt sınır 40 °C, düzgün olmayan yüzey ve koyu renk isteniyorsa yüksek sıcaklık (üst sınır 50 °C) seçilir.



Şekil 1.6 Deri boyamada yararlanılan şematik renk üçgeni (Dikmelik,2013)

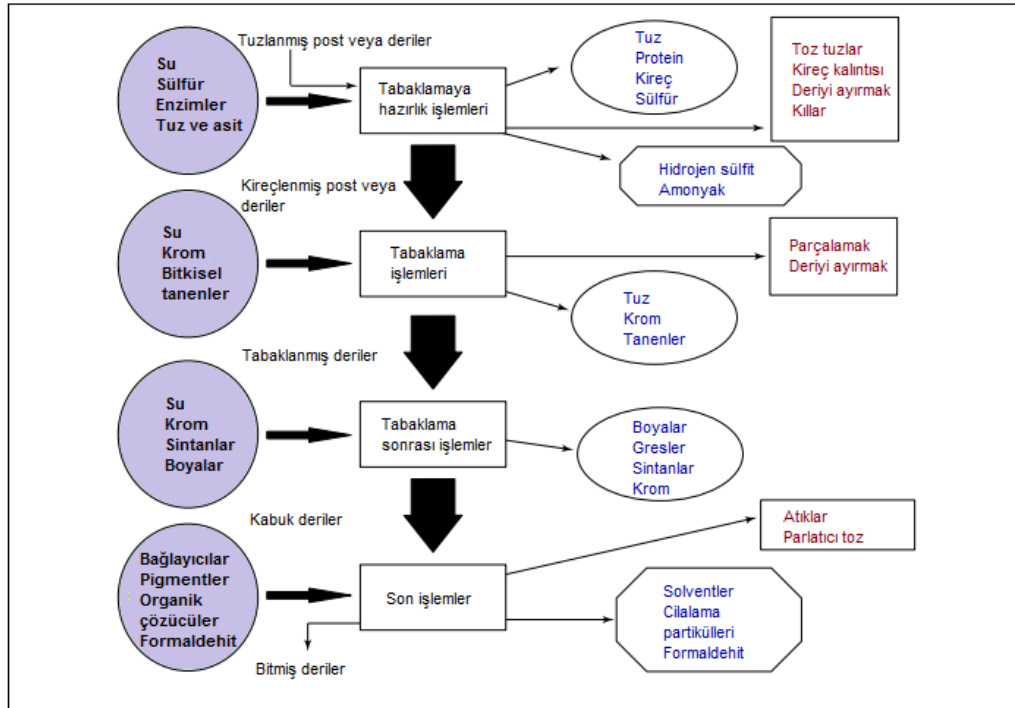
### 1.3.1.32 Halkın Fırtınası

Bu işlem diğer tüm işlemlerden geçmiş derinin makyajını yapmak olarak tanımlanabilir. Bu işlemin tamamlanmasıyla deri, satışa uygun hale getirilir. Derinin kalitesi yükseltilir ve deri daha albenili hale getirilir.



Şekil 1.7 Finisaj dairesi ve askıda kuruyan sığır derileri (Dikmelik, 2013)

Finisaj maddeleri olarak; pigmentler, binderler, nitroselüloz ve laklar, solventler ve seyrelticiler, çapraz bağlayıcılar, matlaştırıcılar, dondurucular, vakslar ve florlu bileşikler kullanılır.



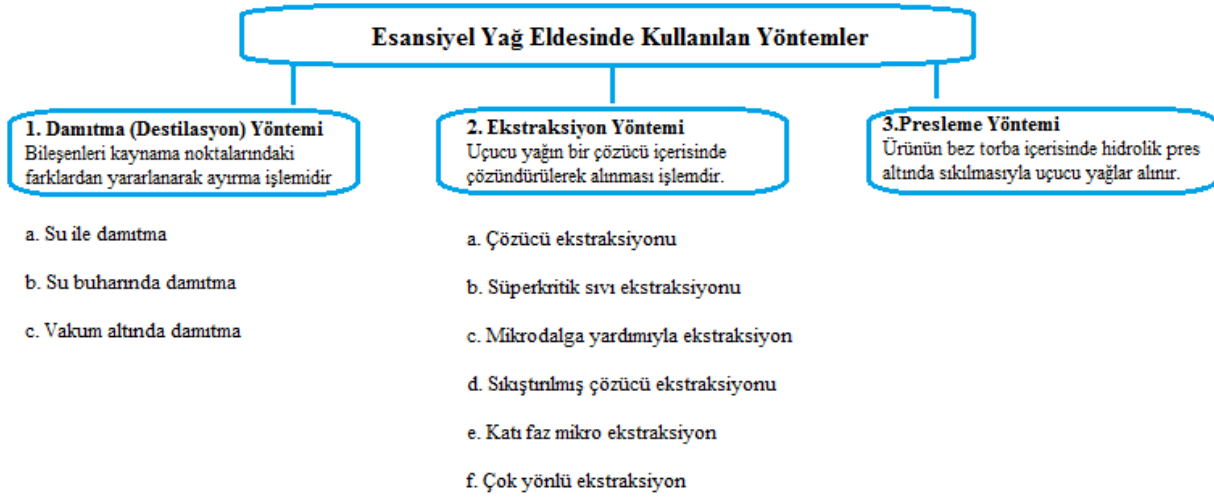
Şekil 1.8 Deri işleme basamakları (Thanikaivelan ve ark.,2004)

Protein içerikli bir materyal olan ham deri mikroorganizmalar karşısında kolayca bozunabilmektedir (Harmancıoğlu ve ark, 1993). Ham derinin bozulmaz stabil bir forma getirilebilmesi amacıyla farklı proseslerde çeşitli kimyasallara tabi tutulmaktadır. Bu üretim basamaklarında derilere antimikrobiyal özellik kazandırmak için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Ancak bu kimyasal maddelerin bazılarının insan sağlığı ve çevreye olan zararlı etkilerinin olması, bazılarının ise mikroorganizmalar üzerinde istenilen etkinliğinin yeterli olmaması gibi sorunlar ile karşılaşmaktadır. Bu problemlerden ötürü antimikrobiyal deri üretiminde farklı teknolojilerin ve kimyasal maddelerin kullanılabilirliği araştırılmaktadır (Bayramoğlu ve ark, 2009). Dünya üzerinde mikroorganizmaları öldüren binlerce kimyasal madde bulunmasına karşın deri endüstrisinde kullanılacak antimikrobiyal maddeler sınırlı sayıdadır. En yaygın kullanılan kimyasallar; quarterner amonyum bileşikler, oksitleyici bileşikler, karbamatlar, peroksitler, metal iyonları, triklosan esaslı ürünlerdir (Cuadros ve ark., 2012). Klorlu fenollerin insan sağlığına ve çevreye olan zararlarından dolayı kullanımı yasaklanmıştır (TFL Eco Guideline, 2017). Mevcut şüpheler ve tartışmalar yaygın şekilde kullanılan özellikle 2-(Tiyosiyanometiltiy)benzotiyazol (TCMTB)nin ve diğer biyosidallerin kullanımında da devam etmektedir. Günümüzde biyobozunur ürünlere olan talepten dolayı kitosan (Ocak ve ark., 2015) ve esansiyel yağlar gibi doğal ürünlerin kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir.

### 1.3 Güçlü Koku İçerikli Esansiyel Yağlar

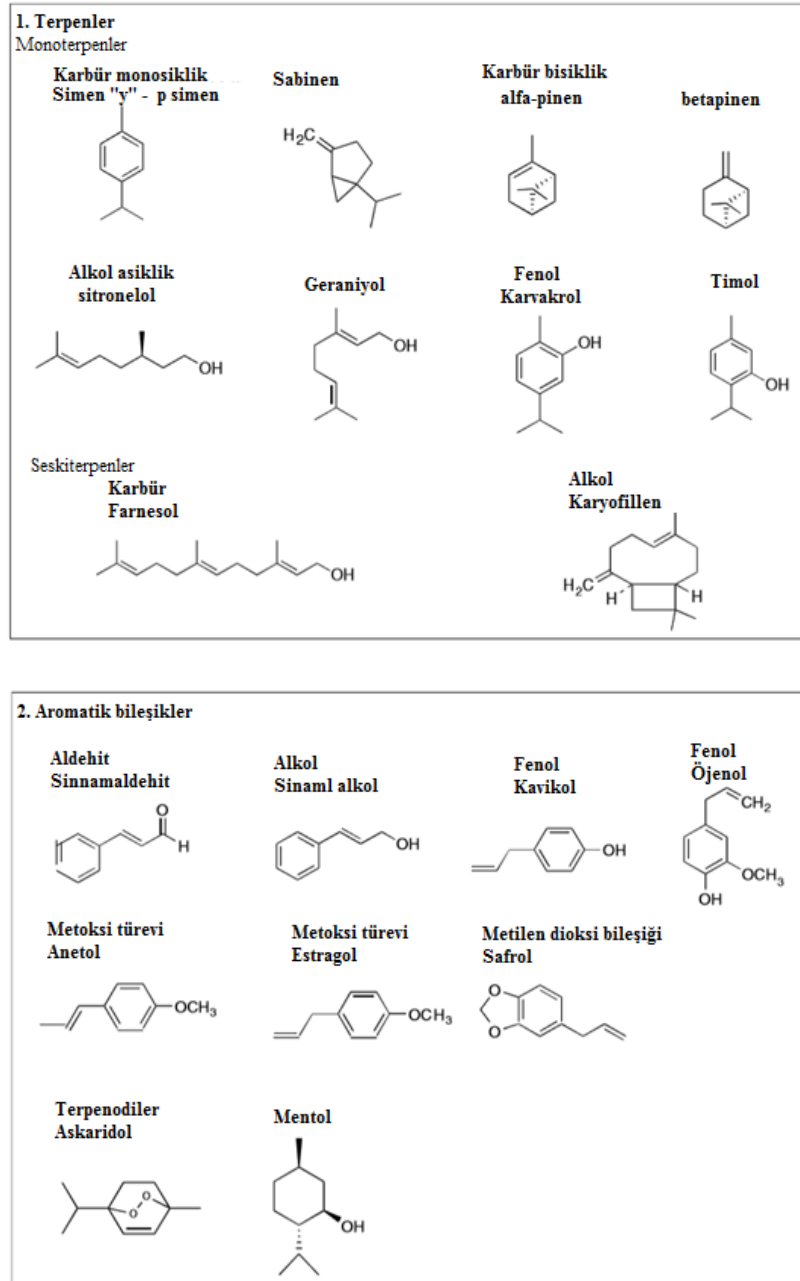
Güçlü bir koku ile karakterize edilen esansiyel yağlar, aromatik bitkilerin çiçek, tomurcuk, tohum, yaprak, dal, kabuk, bitki, ağaç, meyve ve kök kısımlarından genellikle su buharı destilasyonu veya farklı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak elde edilen doğal, karmaşık bileşiklerdir. Uçucu veya eterik yağlar olarak adlandırılır. (Burt.S,2004); (Bakkalali.S ve ark.,2008). Uçucu, kolayca kristalleşebilen lipit ve genellikle renksiz veya açık sarı yağimsı sıvılar olup, yağda veya suyun yoğunluğundan daha düşük bir yoğunluğa sahip organik çözücülerde çözünürler. Bileşenleri membranöz dokulardan veya diğer bitki komponentlerinden fiziksel olarak ayrılabilen lipofilik ve oldukça uçucu ikincil bitki metabolitleridir (Bilia, A. R ve ark.,2014); (Bayaz, M. 2014). Lipofilik olduğu için, bu yağlar tipik olarak hücre geçirgenliğinin artmasına, hücre içi bileşenlerin uzaklaşmasına ve enzimlerin etkisini kaybetmesine neden olacak

şekilde membran yapılarına entegre olur. (Serra et al., 2018). Esansiyel yağlar kullanım yerine göre farklı proseslerle üretilir. Buhar destilasyonu, uçucu yağların ticari izolasyonunda kullanılan en yaygın yöntemdir. Bakterisidal, fungusidal, gıda katkı maddesi ve farmasötik amaçlı kullanımlarda daha çok mekanik ekstraksiyon ve buhar destilasyonu yöntemi kullanılırken; parfümeri endüstrisi için kullanılacak esanslar elde edilirken çözücü ekstraksiyon yöntemi veya süperkritik karbondioksit ekstraksiyon yöntemi kullanılır (Bayaz, M., 2014); (Rao, J. et al., 2019)). Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler Şekil 1.6'da verilmiştir.



Şekil 1.9 Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler (Bayaz, M. 2014).

Bitkilerin ikincil metabolitleri olan esansiyel yağlar; antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitoksijenik insektisidal ve sitotoksik aktivitelere sahip olmaları sebebiyle farmakoloji, tıbbi ve klinik mikrobiyoloji, fitopatoloji, gıda koruma gibi çeşitli alanlarda çalışılmaktadır (Zaouali. Y ve ark.,2010). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda uçucu yağlarda 2000'den fazla bu özelliklere sahip kimyasal bileşenlerin bulunduğu belirtilmiştir. Tipik olarak, uçucu yağlar terpenler, terpenoidler (oksijenli terpenler) ve fenoller gibi farklı bileşenler içeren karmaşık karışımlardır. Aynı bitki türlerinden elde edilen esansiyel yağ numunelerinin kimyasal bileşimi; coğrafi alan, habitat, hasat zamanı, ekstraksiyon yöntemi ve saklama koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Bayaz, M. 2014); (Rao, J. et al., 2019).

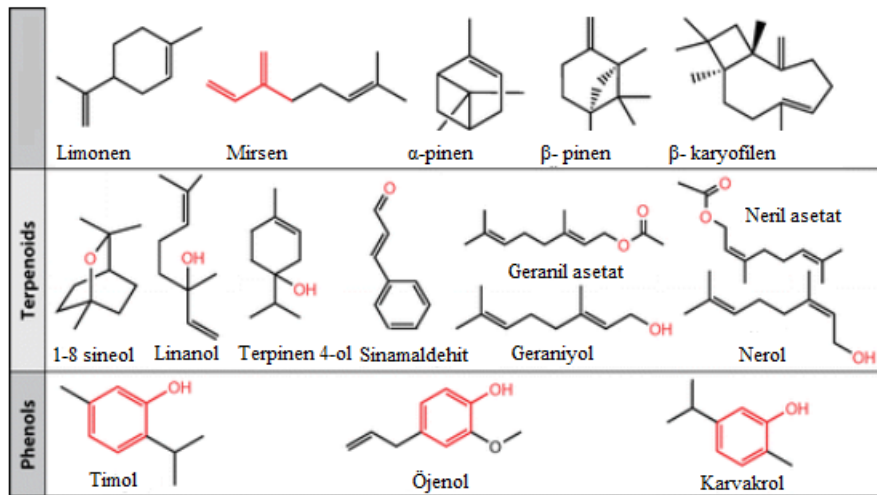


Şekil 1.10 Esansiyel yağların kimyasal kompozisyonu (Bakkali et al., 2008)

Karmaşık yapıya sahip olan esansiyel yağların ana bileşenleri tipik olarak sistemin büyük kısmını oluşturur, diğer bileşenler ise sadece az miktarda bulunur. Örneğin, karvakrol (% 30) ve timol (% 27), *Origanum onites* (İzmir kekiği) esansiyel yağının; linanol (%68), *Coriandrum sativum* (kişniş) esansiyel yağının; 1-8 Sineol (%50), *Cinnamomum camphora* (tarçın) esansiyel yağının, terpinen-4-ol (%40), *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı) esansiyel yağının temel bileşenleridir. Genel olarak, bu ana bileşenler esansiyel yağların biyolojik özelliklerini belirler.

Esansiyel yağların ve kimyasal bileşenlerinin gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler dahil olmak üzere birçok patojene karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Bir dizi rapor, uçucu bir yağın antimikrobiyal aktivitesinin, ana bileşenleriyle ve bazı küçük bileşenlerle etkileşimleriyle yakından ilgili olduğunu göstermiştir (Rao, J. et al., 2019); (Bakkali.F ve ark., 2008).

Antimikrobiyal özelliklere sahip yaygın olarak bildirilen esansiyel yağlara karanfil yağı ( $\beta$ -karyofilen, öjenol), kekik yağı (karvakrol, timol), çay ağacı yağı (terpinen-4-ol), nane yağı (geraniol, geranil asetat, linalol), fesleğen yağı (1,8-sineol, geraniol, linalol), adaçayı (kafur,  $\alpha$ -thujone, viridiflorol), limon otu (geranial) örnekleri verilebilir. Bu esansiyel yağların *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *B. cereus*, *S. Typhimurium* gibi organizmalara karşı etkili oldukları gösterilmiştir. Yüksek antimikrobiyal etkinlik gösteren bileşenlerin çoğu fenoller, ardından oksijenli terpenoidleri içermektedir. Terpenler ve  $\beta$ -mycene,  $\alpha$ -thujone ve geranil asetat gibi ketonlar ve esterler gibi esansiyel yağlardaki diğer bileşenler fenol ve terpenoidlerden daha zayıf antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Rao, J. et al., 2019).



Şekil 1.11 Esansiyel yağların antimikrobiyal bileşenlerinin kimyasal yapısı

**Antibakteriyal etki:** Esansiyel yağların en çok araştırılan özelliği antibakteriyal aktivitelerinin olmasıdır. Bu aktivitelerinin yağların hidrofobik

özellikleri, kimyasal yapıları ve esansiyel yağ içindeki konsantrasyonları ilgili olduğu düşünülmektedir. (Farag, R.S.,1989). Farklı bileşenler farklı mekanizmalarla çalışabilir ve gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bakteriler, mayalar veya küfler gibi farklı tür mikropları hedefleyebilir, çünkü bu mikroorganizmaların hücre zarları birbirinden farklıdır. Hücre zarı yağ asidi profilini değiştirmek, sitoplazmik zara zarar vermek ve proton-motive kuvvetini azaltmak dahil, temel yağların antimikrobiyal aktivitesi için çeşitli etki mekanizmaları vardır.

Uçucu yağların temel bileşeni olan terpenler, hücre çeperini hasara uğratarak çeper bütünlüğünü bozar. Etki mekanizması, antimikrobiyal aktivitelerinin solunum ve diğer enerjiye bağlı işlemleri önleme yeteneklerine bağlandığı hücre zarı seviyesinde meydana gelir. Terpenler, hidrofobik özelliğe sahip olması nedeniyle hücre zarında bulunan lipidlerin bir arada toplanmasına ve dolayısıyla zarın geçirgenliğinin artmasına neden olur. Sonucunda hücrenin doğal yapısı bozulur ve hücre içeriğinin koagülsasyonu meydana gelir. Antibakteriyal bileşenler, hücre duvarında bulunan proteinleri de etkileyebilirler (Silva NCC ve Fernandes JA.,2010).

Terpenlere benzer şekilde, fenollerin temel etki mekanizması, mikroorganizmaların sitoplazmik membranında yapısal ve fonksiyonel hasarlara neden olmaktır. Ayrıca, hidroksil grubu, ATPase, histidin dekarboksilaz, amilaz ve proteaz gibi mikrobiyal enzimlerin etkisizleştirilmesinde kilit bir role sahiptir (Oussalah et al., 2006). ATPazın inhibisyonu, bozulan hücresel solunum nedeniyle hücre ölümü için önemlidir.

Pek çok araştırmacı, esansiyel yağların etki mekanizmalarını, bakteri hücresi dış zarlarından ve sitoplazmik zarlardan hücre içine nüfuz ederek hücre yapılarını parçalama ve bunları çevreleyen esansiyel yağlara daha geçirgen hale getirme yetenekleri ile ilişkilendirdi. Esansiyel yağlar, özellikle fenollerin bazı kimyasal bileşenleri, proton değiştirici olarak işlev görerek benzersiz etki mekanizmalarına sahiptirler, böylece sitoplazmik membran boyunca, özellikle penetrasyonları diğer bileşenler tarafından desteklendiğinde, pH gradyanını düşürürler. Proton Motive Gücün çökmesi ve ATP'nin tükenmesi sonunda hücre

ölümüne yol açarlar. Sonuç olarak, demir sızıntısı ve hücre içi hücre bileşenleri kaybı gözlenir (Rao, J. et al., 2019).

Gram-negatif bakterilerin, hücre çeperinin dış zarındaki hidrofilik lipopolisakarit tabakası tarafından oluşturulan fiziksel bariyer sayesinde, gram-pozitif bakterilerden esansiyel yağlara karşı daha yüksek tolerans göstermesi beklenmektedir. Böylece, gram negatif bakterilerdeki uçucu yağların etki mekanizmasının gram pozitif bakterilerden farklı olabileceği düşünülebilir. Yapılan bir çalışma, karanfil ve kekik yağlarının ve bunların temel bileşenlerinin (öjenol ve karvakrol) gram negatif bakterilerin (*E. coli*) hücre zarlarına gram pozitif bakterilerinkinden (*Bacillus subtilis*) daha etkili şekilde zarar verebildikleri göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise, çay ağacı yağının solunumu inhibe ettiğini, bakteriyel sitoplazmik membranın geçirgenliğini arttırdığını ve aynı zamanda hem gram-pozitif bakterilerde (*S. aureus*) hem de gram-negatif bakterilerde (*E. coli*) potasyum iyonu sızıntısına neden olduğunu göstermiştir (Cox et al., 2000).

Bütün bu bilgilerden yola çıkarak esansiyel yağlar için etki bölgesinin genellikle hücre zarı olduğu söylenebilir. Bu bölgedeki hücre fonksiyonlardaki değişiklikleri izlemek için hücre zarı geçirgenliği (örneğin, hücre zarının yağ asidi profili ve metabolik aktivitesi), hücre zarı bütünlüğü ve hücre bileşenlerin salınması incelenmelidir (Rao, J. et al., 2019). Son yapılan çalışmalar doğrultusunda antibiyotiklere dirençli patojenik mikroorganizmaların uçucu yağların varlığında yaşayamadığı saptanmıştır. Hatta mutasyonla dahi rezistans kazanamadığı belirtilmiştir. Bunun nedeni; bakterilerin genetik sisteminin uçucu yağların sahip olduğu fazla sayıda antibakteriyal moleküllere karşı savunma mutasyonu yapabilecek yapıya sahip olmamasıdır (Başer,2009).

**Antifungal etki:** Esansiyel yağların antifungal etkileri, esansiyel yağın elde edildiği bitkinin cinsine, kullanım miktarına ve fungus türüne göre değişiklik göstermektedir. Etkili biçimde gözlenen antifungal özellik, esansiyel yağın içerdiği bileşenlerin özelliklerinden kaynaklanır. Bazı uçucu yağlarda bulunan fenolik OH grubu, yüksek inhibe edici özelliğe sahiptir (Farag ve ark. 1989). Örneğin araştırmacılar, çay ağacının temel bileşeni olan terpinen 4-ol'ün antifungal özellik gösterdiğini bulmuşlardır (Syed ve ark., 1999). Literatürde

antifungal etkiye sahip uçucu yağların düşük konsantrasyonlarında bile fungisidal etki gösterdikleri belirtilmiş ve yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunmuştur (Koçak ve Boyraz, 2006).

#### 1.4.1. Çay ağacı yağı

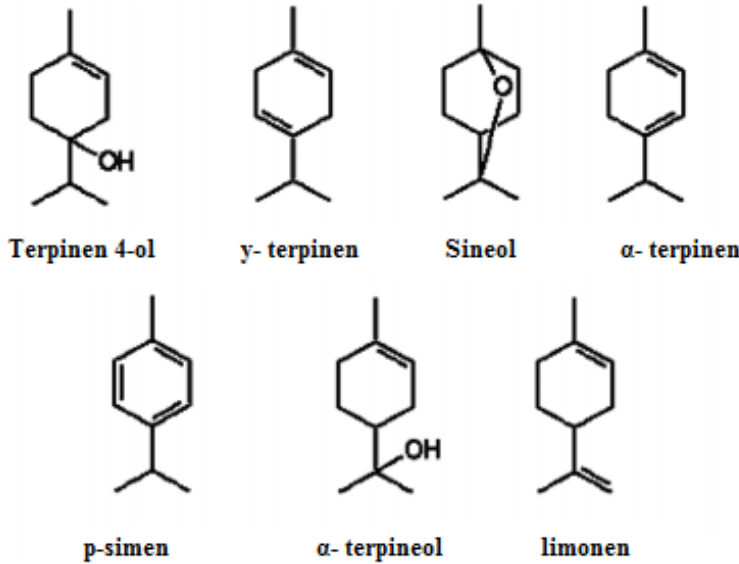
Çay ağacı olarak bilinen *Melaleuca alternifolia* (*Myrtaceae*) Avusturalya 'da genel bir yayılış gösterir. *Melaleuca alternifolia* bitkisinin yapraklarından ve uç dallarından çay ağacı yağı (Tea Tree Oil, TTO) elde etmek için buhar distilasyonu yöntemi kullanılır. TTO uçucu bir yağdır ve Avusturalya 'da uzun yıllardır antiseptik olarak kullanılmaktadır (Murray,1991). TTO, çoğunluğu monoterpen ve ilgili alkoller olan yaklaşık 100 bileşen içerir. Minimum %30 terpinen-4-ol içeriğine ve maksimum % 15'lik 1,8 sineol içeriğine sahiptir. Terpinen-4-ol, önemli bir TTO bileşenidir ve güçlü antimikrobiyal özellik gösterir (Hammer et al., 2006). TTO'nun antimikrobiyal etkiye sahip olması yapılan çalışmaları sıklaştırmış ve ticari olarak önem kazanmasını sağlamıştır (Southwell, I. ve Lowe, R.,1999). TTO geleneksel tıpta antiseptik özellik başta olmak üzere çeşitli sebeplerle kullanılan bir yağdır (Murray,1991), (Halcon, L., Milkus,2004). TTO'nun yüksek dozlarda alınması halinde potansiyel olarak toksik etkiler ortaya çıkabilir. Lokal uygulamada, yüksek konsantrasyonlarda, deri tahrişi, alerjik kontakt dermatit, sistemik kontakt dermatit gibi ters etkilere sebep olabilir. Yapılan bir çalışmada % 10 konsantrasyonda kullanılan TTO'nun mupirosin antibiyotiği ile kıyaslanabilir ölçüde *S. aureus*'a karşı etki olduğu gösterilmiştir.

Günümüze dek yapılan araştırmalarda Çay ağacı yağı'nın başta Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler olmak üzere birçok bakteri türüne karşı antimikrobiyal etkisi olduğu bulunmuştur (Halcon, L ve Milkus, B.A.,2004)., (Hammer et al., 2006).

Bakterilerin hidrofobik yapılar ile etkileşimleri hidrokarbonların antimikrobiyal etkilerinde kilit rol oynar. Etki mekanizmasına ilişkin varsayımlar TTO bileşenlerinin yapısına dayanmaktadır (Carson et al., 2002). TTO'nun solunum enzimlerini veya hücre içi metabolik olayları doğrudan inhibe etme olasılığı gözardı edilemez. Aynı zamanda TTO'nun hücre zar yapısını değiştirdiği ortaya konmuştur. TTO minimum engelleyici seviyelerde *E. coli*'de hücre potansiyum sızıntısına neden olmaktadır. Bu etkiler TTO'nun, *E. coli*, *S. aureus* ve

*C. albicans* organizmalarının hücre membran yapısına zarar verdiğini ve bu mikroorganizmaların gelişimini durduğunu gösterir. Terpinen-4-ol bileşiğinin diğer TTO bileşiklerine kıyasla en etkili olduğu bulunmuştur. Bakterilerin sitoplazmik membranları ve mayanın plazma ve mitokondriyal membranları,  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  gibi küçük iyonların geçişine engel olur ve hücre ve organellerin, farklı bileşiklerin giriş ve çıkışını kontrol etmesine izin verir. Hücre zarlarının bu geçirgenlik bariyeri rolü, hücrenin enerji durumunun korunması, diğer membranla bağlantılı enerji iletim süreçleri, çözünen madde taşınması, metabolizmanın düzenlenmesi ve turgor basıncının kontrol edilmesi de dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonun ayrılmaz bir parçasıdır (Cox ve ark., 2000).

TTO'nun antigunfal etki mekanizmasının ise solunumu doza bağımlı bir şekilde inhibe etmesi ve hücre membran geçirgenliğini değiştirmesi ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Maya hücrelerinde ve izole edilmiş mitokondrilerde,  $\alpha$ -pinen ve  $\beta$ -pinen bileşikleri hücresel bütünlüğü tahrip eder, solunum ve iyon taşıma işlemlerini inhibe eder ve membran geçirgenliğini artırır. TTO buharlarının ayrıca fungal büyümeyi inhibe ettiği ve sporülasyonu etkilediği gösterilmiştir. TTO'nun yapılan çalışmalar doğrultusunda geleneksel antibiyotiklere karşı gösterilen direnç benzeri bir direnç oluşturmadığı düşünülmektedir (Carson, C., F., vd., 2006); (Cox ve ark., 2000).



Şekil 1.12 Çay ağacı yağının temel bileşenleri (Sánchez-Navarro et al.,2011)

No	Bileşen	%
1	Terpinen-4-ol	≥30
2	γ-Terpinene	10-28
3	α-Terpinene	5-13
4	1,8 Cineole	≤15
5	Terpinolene	1.5-5
6	ρ-Cymene	0.5-12
7	α-pinene	1-6
8	α-Terpineol	1.5-8
9	Aromadendrene	iz-7
10	δ-Cadinene	iz-8
11	Limonene	0.5-4
12	Sabinene	iz-3.5
13	Globulol	iz-3
14	Viridiflorol	iz-1.5

Şekil 1.13 Çay ağacı yağı bileşelerinin yüzdelerinin verileri (ISO 4730, 1996)

Bu tez çalışmasında antimikrobiyal özelliği bilinen çay ağacı yağının, hidrofobik karakterdeki nanopolimer ile birleştirilerek toksik olmayan, biyoyumluluğu yüksek bir ürün haline getirilmesi amaçlandı. Antimikrobiyal ajan olarak çay ağacı yağının nanomalzeme ile birleştirmesindeki amaç, nanomalzemenin yüzey alanının fazla olması, deriye daha iyi penetrasyon sağlaması ve uzun süreli salım gibi avantajlar barındırmasıdır. Antibakteriyel ve antifungal özellik ise çay ağacı bitkisinden elde edilen esansiyel yağın aktif bileşenleri aracılığı ile sağlanacaktır. Esansiyel yağlar, içeriğindeki uzun karbon zincirli aktif bileşenler sayesinde hidrofobik özelliktedirler. Bu özellikten yararlanarak tez kapsamında çay ağacı yağına afinite gösterecek fenilalanin fonksiyonel uçlu, biyoyumlu ve toksisitesi olmayan nanomalzeme sentezi tasarlanmıştır.

Çalışmanın ilk basamağında yapısında fenilalanin grubu bulunan poli(HEMA-MAPA) nanopolimeri sentezlenecektir. Sentezlenen nanopolimerlerin karakterizasyon basamağının ardından antimikrobiyal

özelliikteki çay ağacı yağının adsorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilecek ve bağlanma optimizasyonu sağlanacaktır. Bu basamağın başarıyla gerçekleşmesinin ardından salım çalışmaları yapılacaktır. Salım çalışmalarından elde edilen verilerle salım kinetikleri aydınlatılacaktır.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1 Materyal

Potasyum persülfat (KPS), Polivinil alkol (PVA), 2-Hidroksietil metakrilat (HEMA), etilenglikol dimetakrilat (EGDMA), çay ağacı yağı (TTO), diğer kimyasal ve çözümler Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

### 2.2 Cihazlar ve Sistemler

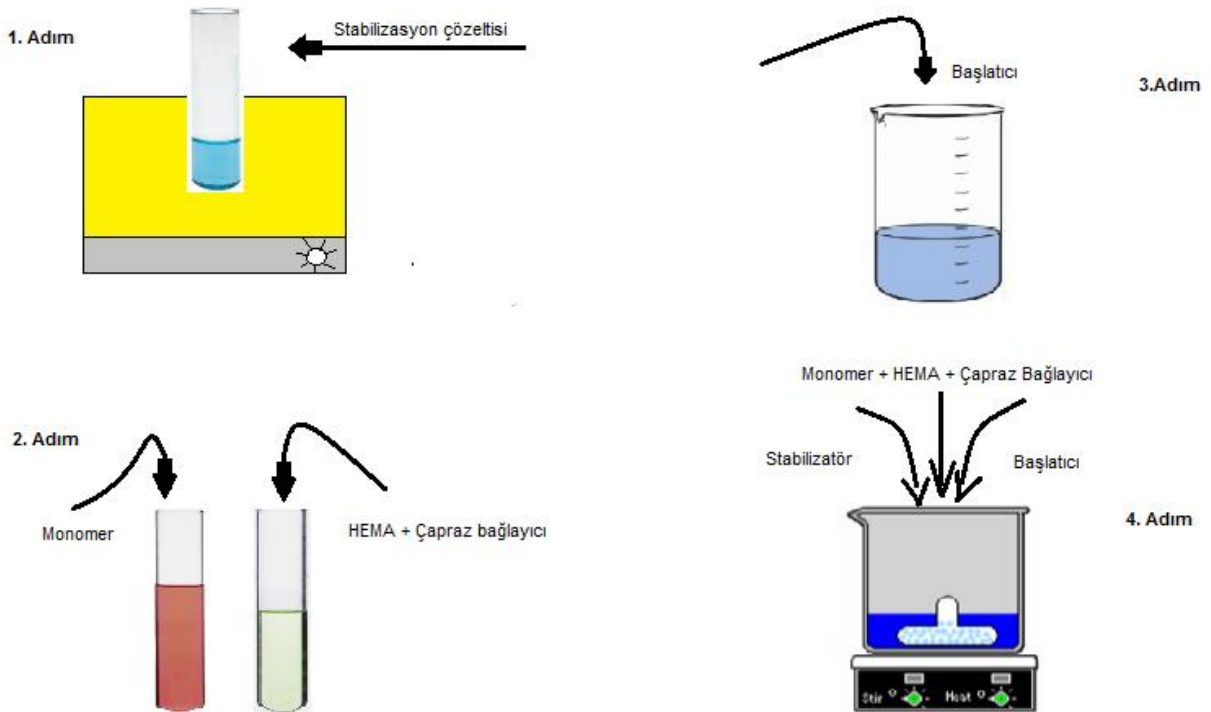
Çalışmada kullanılan cihazlar; Hassas terazi (Denver Instrument, SI-234A), Manyetik karıştırıcı (IKA, RCT basic), Açılı karıştırıcı (Stuart Rotator SB3), Ultrasonik banyo (Bandelinsonorex), Su banyosu (Memmert), Ultra Santrifüj (Beckman Coulter Avanti J-E, E.Ü Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü), Soğutmalı Santrifüj (Beckman Coulter, K2015R) Spektrofotometre (Perkin Elmer Lambda 35), Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi (FTIR) (Perkin Elmer Spectrum Two, E.Ü Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi), Zeta boyut ölçüm cihazı ve Zeta Sizer (Malvern Instruments Nanoseries Zeta Sizer, (E.Ü. Nükleer Bilimler Enstitüsü), Taramalı elektron mikroskobu (SEM) (Thermo Scientific Apreo S, E.Ü Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi)

### 405" Mq o qp q o gt" O CRCøp,p" Ugpvg | ngp o guk

N-Metakriloil-(L)-fenilalanin (MAPA) komonomerinin sentezi için uygulanan yöntem kısaca şöyledir: 5 g L-fenilalanin metil esteri ve 0,2 g sodyum nitrit ( $\text{NaNO}_2$ ); 30 ml, %5 lik (w/v) potasyum karbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) solüsyonunda çözüldü. Karışım damlatma hunisi yerleştirilmiş, 100 ml lik yuvarlak dipli 3 boyunlu cam şişeye (flaska) aktarıldı. Reaksiyon ortamı buz banyosunda  $0^\circ\text{C}$  ye soğutuldu ve nitrojen atmosferi altında manyetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Metakriloil klorür (6 mL) damlatma hunisine yerleştirildi ve 10 dak içinde damla damla reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon ortamı buz banyosundan alındı ve reaksiyon 2 saat boyunca oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında pH 3'e ayarlandı ve ürün 50 mL kloroform ile ekstrakte edildi. Faz ayırımından sonra organik faz magnezyum sülfatla kurutuldu ve kloroform evaporatörde uçuruldu. Ürün MAPA (N-metakriloil-L-fenilalanin) eter-sikloheksan karışımında kristallendirildikten sonra etanolde çözüldü (Uygun, A., D., vd. 2009).

## 2.4 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Sentezi

Congur vd., 2013 yayınından modifiye edilerek HEMA-MAPA nanopolimeri sentezlendi. Nanopolimerin sentezi için polivinil alkol düzenleyici olarak, hidroksietil metakrilat ve etilen glikol dimetakrilat monomer olarak, potasyum persülfat ise başlatıcı olarak kullanıldı. Sürfaktansız emülsiyon polimerizasyonu ile 0,6 mL Hidroksietil metakrilat monomeri, 0,3 mL Etilen glikol dimetakrilat, 0,1mL N-metakriloil-L-fenilalanin komonomeri reaktörde karıştırıldı. 0,275 g polivinil alkol 25 mL distile suda ısıtılarak ve 0,44 mg/mL potasyum persülfat 45 mL distile suda çözüldükten sonra reaktöre ilave edildi. Polimerizasyon öncesi çözünmeyen oksijenin uzaklaştırılabilmesi için 1-2 dk azot gazından geçirilir. Çalkalamalı su banyosunda 70 °C sıcaklıkta 5 saat polimerizasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından polimer 14100 g devirde 20dk santrifüjlendi. Üst faz uzaklaştırılarak bağlanmayan monomer kalıntılarının uzaklaştırılması amacıyla polimer 2 kez etanol ile 2 kez de distile su ile yıkandı. Bu işlemler sonunda polimer 70 mL distile su ile süspansedilerek kullanıma hazır hale getirildi (Congur, G., vd., 2013).



Şekil 2.1 poli(HEMA- MAPA) nanopolimer sentezinin şekilsel gösterimi

## 2.5 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Karakterizasyonu

Sentezlenen poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin karakterizasyon çalışmalarında nanoyapıların küresel morfolojisi ve boyutu SEM; nanokürelerin boyutu Zeta-Sizer; yapıya MAPA'nın katıldığı FTIR yöntemleri ile belirlendi. Ayrıca polimerin spesifik yüzey alanının hesaplanması için nanopolimerin kuru kütle tayini yapılarak mL'deki kuru polimer kütlesi mg cinsinden hesaplandı.

### 2.5.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin FTIR (Fourier Transform

Spektrumu)

poli(HEMA-MAPA) ve poli(HEMA) nanopolimerlerinin FTIR spektrumu, FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer Spectrum Two) kullanılarak elde edildi. Bunun için kurutulmuş nanopolimerler (2 mg), KBr (98 mg) ile homojen olarak karıştırılıp tablet haline getirilerek ve 4000-450 cm<sup>-1</sup> dalga sayısı aralığında FTIR spektrumu çekildi. Bu sayede monomerlerin yapıya katılıp katılmadığı belirlendi. (Akgöl vd., 2002).

### 2.5.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin EDS (Enerji Dispersiv

Spektrumu)

Sentezlenen poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerin, MAPA içeriğinin belirlenmesi için, EDS analizi yapıldı. EDS analizi taramalı elektron mikroskobu (Thermo Scientific Apreo S) kullanılarak gerçekleştirildi. Elementlerin enerjilerinden faydalanarak MAPA yapısında bulunan azot kantitatif olarak tayin edildi.

### 2.5.3 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin Zeta Boyut Analizi

Sentezlenen polimerlerin zeta boyut analizi Nano Zetasizer (Malvern Instruments Nanoseries Zeta Sizer) ile analiz edildi. Bu amaçla zeta boyut analiz cihazına 1 mL seyreltik nanopolimer çözeltisi konuldu ve boyut ölçümü yapıldı. Aynı zamanda polidispersite index (PDI) değeri de ölçülerek parçacıkların boyut büyüklüğü dağılımı ortaya kondu (Öztürk vd., 2007).

#### 2.5.4 poli(HEMA-O CRC+"Pcpqrqnk o gtkpkp"UGO "\*Vctc o cn,"Gngmvtqp"

##### O kmtqumqdw+" n±Ã o ngtk

Polimerler etüvde kurutulduktan sonra havanda dövülerek toz haline getirildi. Polimerin iletkenliğini arttırmak amacıyla yüzeye altın kaplama yapıldı ve bu şekilde SEM analizi yapıldı. Polimerlerin SEM ölçümleri taramalı elektron mikroskobu (Thermo Scientific Apreo S) kullanılarak gerçekleştirildi. SEM sonuçları, nanopolimerin yüzey morfolojileri ve boyutu hakkında bilgi sağladı (Akgol vd., 2002).

#### 2.5.5 poli(HEMA-O CRC+"Pcpqrqnk o gtkpkp"Mwtw"MÃvng"Vc{kpk

poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin kuru polimer kütleini hesaplamak için, darası alınan ependorf tüplerine 0,50 - 0,75 - 1,00 ve 1,25 mL nanopolimer çözeltisinden eklendi. Ependorf tüpleri 50°C'deki etüve konularak polimerin kuruması için 1 gün beklendi. Son kütlede ependorf tüplerinin daraları çıkartılarak kuru polimer kütlei belirlendi. Kütle-hacim grafiği çizilerek birim hacim (mL) başına düşen g polimer miktarı hesaplandı.

#### 2.5.6 poli(HEMA-O CRC+"Pcpqrqnk o gtkpkp" [ Ã |g{"Cncp,p,p"

##### Jgucrcp o cu,

Sentezlenen poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin yüzey alanının bulunması için 1 mL süspansiyondaki partikül sayısını veren aşağıdaki eşitlikten (Leigh B. Bangs, Uniform Latex particles, Seragen Diagnostics Inc., Third Edition, 1987, Indianapolis) yararlanıldı

$$N = 6 \times 10^{10} \times S / \pi \times \rho_s \times d^3$$

Burada N, 1 mL süspansiyondaki nanopartikül sayısı; S, % katı; d, çap (µm);  $\rho_s$ , polimer yoğunluğunu (g/mL) göstermektedir.

Nanopolimerlere ait çizilen kuru kütle standart grafiğinden yararlanılarak mL süspansiyondaki mg nanopartikül sayısı hesaplandı. Elde edilen bu verilerle birlikte aşağıda kürenin yüzey alanını veren eşitliği de kullanarak, sentezlenen

poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerinin spesifik yüzey alanı  $m^2/g$  cinsinden hesaplandı.

$$\text{Kürenin yüzey alanı} = 4 \times \pi \times r^2$$

Burada  $\pi$ , 3.14; r, nanopartikül yarıçapını (m) göstermektedir.

## 2.6 Çay ağacı yağı (TTO) çözeltisinin belirli bir konsantrasyonunda spektrum taraması gerçekleştirildi.

Çay ağacı yağı (TTO)'nun sudaki çözünürlüğü az miktarda olduğu için EtOH, MetOH gibi organik solventler denenerek bu solventlerde kolayca çözüldüğü gözlemlendi. TTO çözeltisinin belirli bir konsantrasyonunda spektrum taraması gerçekleştirildi. En uygun absorbans 260 nm'de gözlemlendi. Bu veriler doğrultusunda farklı konsantrasyonlarda UV-Vis spektrofotometrede 260 nm'de okumalar gerçekleştirildi ve standart grafiği oluşturuldu.

## 2.7 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyon

### Mq wmmct,p,p"Dgnktngp o guk''''

Sentezlenen nanopolimerlere antimikrobiyal ajanın optimum bağlanma koşullarını saptamak amacı ile pH, konsantrasyon, sıcaklık ve zaman sistem parametrelerine ait denemeler yapıldı. Bu denemeler tutarlılığın saptanması için ikili ya da üçlü tekrarlı olarak yapıldı. Adsorpsiyon denemelerinde kullanılmak üzere 0,2 mg/mL konsantrasyonda TTO çözeltisi etanolde hazırlandı. Denemelerin ardından yapılan spektrofotometrik analiz verileriyle adsorpsiyon kapasite değeri (Q); g polimer başına adsorplanan mg TTO miktarı hesaplandı.

### 2.7.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda

#### Zaman Etkisi

200  $\mu L$  poli(HEMA-MAPA) nanopolimeri ve 800  $\mu L$  EtOH kullanılarak hazırlanan TTO çözeltisi ile oluşan 1 mL'lik örnekler oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 20 rpm hızında 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 dakika karıştırılarak adsorpsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 260 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan TTO miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan

etken madde konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram nanopolimer başına adsorblanan TTO miktarı olarak aşağıda belirtilen formül yardımıyla hesaplandı.

$$Q = [(C_0 - C) * V] / m \quad (1)$$

Burada, Q, nanopolimere adsorplanan TTO miktarını (mg/g), C<sub>0</sub> ve C ortamdaki TTO başlangıç ve sonuç derişimlerini (mg/mL), V kullanılan çözelti hacmini (mL) ve m kullanılan polimerin kuru ağırlığını (g) ifade etmektedir.

## 2.7.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda

### Konsantrasyon Etkisi

Optimum TTO konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla 0,15-20 mg/mL aralığında değişen TTO miktarları kullanılarak 25°C oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 45 dakika karıştırılarak adsorbsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 260 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan TTO miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan TTO konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram polimer başına adsorblanan TTO miktarı (1)'deki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

### 4): "Cfuqt ruk{qp" |qvgt o ngtk" xg" Mkpgvkmngtk

Adsorbe eden ve edilen maddelerin yapısı, yüzey özellikleri, yığın derişimi, işlem sıcaklığı ve basıncına bağlı olarak katı bir madde tarafından adsorblanan akışkan madde miktarı değişebilir. Bu adsorbsiyon verileri 'adsorbsiyon izotermi' kavramını ifade eder (Gregg ve Sing, 1982). Adsorpsiyon dengesi, adsorpsiyon izotermi olarak bilinen bağıntılarla ifade edilir. Çözeltideki derişim (C) ile adsorblayıcı maddenin birim ağırlığı başına tuttuğu madde miktarı (q) arasındaki ilişkiler 'adsorpsiyon' izotermi olarak adlandırılır (Şengül ve Küçükgül, 1990).

**Langmiur adsorbsiyon modeli:** Amerikalı bilim adamı Irving Langmuir tarafından 1916'da ifade edilmiştir. Bu adsorbsiyon modeli adsorbanın dış yüzeyi üzerinde tek tabakalı bir adsorbat oluşumunu kantitatif olarak tanımlar ve bundan sonra başka bir adsorpsiyon gerçekleşmez (Ahalya et al. 2005). Langmuir izotermi, sonlu sayıda aynı bölgeyi içeren bir yüzeye tek tabakalı adsorpsiyon için geçerlidir. Bu adsorbsiyon modeli adsorpsiyonun tüm bölgelerde eşit ve homojen

olduğunu gösterir (Dada ve ark., 2012). Langmuir adsorpsiyon modeli şöyle tanımlanır:

$$Q=Q_{\text{mak}} \cdot b \cdot C_d / (1+bC_d) \quad (2)$$

$Q$  = Uzaklaştırılan molekül miktarı (mg/g),

$C_d$  = Adsorbatın denge konsantrasyonu (mg / L)

$Q_{\text{mak}}$  = maksimum tek katmanlı adsorpsiyon kapasitesi (mg / g)

$b$  = Langmuir izoterm sabiti (mL/mg).

Bu denklem doğrusallaştırıldığında;

$$1/Q = [1/(Q_{\text{mak}})] + [1/(Q_{\text{mak}} \cdot b)] (1/C_d) \quad (2.1)$$

eşitliği elde edilir. Grafik  $[1/C_d]$ 'ye karşılık  $[1/Q]$  olarak oluşturulduğunda doğrunun y eksenini kesim noktası  $[1/Q_{\text{mak}}]$  değerini, doğrunun eğimi ise  $1/Q_{\text{mak}} \cdot b$  değerini verir. Elde edilen sonuçlara göre gerekli hesaplamalar yapılarak  $b$  ve  $Q_{\text{max}}$  değerleri belirlenir

Langmuir izoterminin temel karakteristiğini oluşturan denge sabiti, ( $R_L$ ) aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (Weber ve Chakravorti, 1974).

$$R_L = 1 / (1 + K_L \cdot C_0) \quad (3)$$

$K_L$ , Langmuir sabiti ve  $C_0$  başlangıç etken madde derişimini (ppm) ifade eder (Weber ve Chakravorti, 1974).

$R_L$  değeri adsorpsiyon karakteristiği Tablo 1'de ifade edilmektedir (Weber ve Chakravorti, 1974).

<b>R<sub>L</sub> değerleri</b>	<b>İzoterm tipleri</b>
R <sub>L</sub> > 1	İstemsiz
R <sub>L</sub> = 1	Lineer
0 < R <sub>L</sub> < 1	İstemli
R <sub>L</sub> = 0	Tersinmez

Tablo 1. R<sub>L</sub> değerleri ve izoterm tipleri

**Freundlich adsorbsiyon modeli** heterojen yüzeyler üzerinde çok tabakalı adsorpsiyonu tanımlar. Bu modele göre bağlanma alanları eşit ve bağımsız değildir. Bu izoterm aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir (Smith.,1981)

$$Q = K_F \cdot C_e^{1/n} \quad (4)$$

Eşitliğin lineerleştirilmiş formu aşağıdaki şekilde ifade edilebilir:

$$\log Q = \log K_F + (1/n) \cdot \log C_e \quad (4.1)$$

Burada K<sub>F</sub>; adsorpsiyon kapasitesi, n ise adsorpsiyon şiddeti ile ilgili Freundlich sabitleridir. C<sub>e</sub>: denge anındaki etken madde konsantrasyonu (mg/mL), Q: gram nanopolimer başına bağlanan etken madde miktarıdır (mg/g).

Grafiği logC<sub>e</sub>'ye karşı logQ<sub>e</sub>'ya göre oluşturduğumuz zaman, doğrunun y eksenini kesim noktası (logK<sub>F</sub>) değerini, doğrunun eğimi ise (1/n) değerini verir. Elde edilen sonuçlara göre gerekli hesaplamalar yapılarak K<sub>F</sub> ve n değerleri belirlenir (Freundlich, 1906). (1/n) < 1 olduğunda normal Langmuir izotermine uymaktadır. (1/n) > 1 olduğu zaman ise kooperatif adsorpsiyonu ifade eder (Altınışık vd, 2010).

40; "VVQ" Dc n, "r qni(HEMA-OCRC+" Pcpqrqnk o g tkpkp" Ucn, o "

Mq w mct, p, p" Qrvk o k | cu { qpw

Adsorbsiyon denemelerinde belirlenen optimum koşullar göz önüne alınarak TTO bağlı poli(HEMA-MAPA) nanopolimerleri hazırlandı. Nanopartiküller belirlenen salım ortamında dağıtılarak diyaliz membranlarına aktarıldı ve farklı

pH ve sıcaklık değerlerinde salım ortamına bırakılarak 1 hafta süre boyunca salım gerçekleştirildi.

#### 40;03"VVQ"dc n,"rqnk\* JGOC-MAPA) Nanopolimerlerinden TTO

Ucn, o ,pfc"r J" xg"U,ecmn,m"Gvmkuk

Deri üretim basamakları göz önüne alındığında, tabaklama basamağı için pH 4, 32 °C; retenaj basamağı için pH 5, 35 °C, ıslatma-yumuşatma basamağı için pH 7, 25 °C ve boyama işlemi basamağı için pH 5, 50 °C ortamlarında TTO salımı incelendi. Salım ortamından 1 hafta boyunca belirli zamanlarda 500 µL örnekler alınıp yerine taze ortam eklenerek salım miktarları izlendi. Alınan örnekler UV-Vis spektrofotometrede 260 nm’de okunarak TTO konsantrasyonları belirlendi.

#### 4032"Ucn, o "Mkpgvk k"

TTO salım mekanizması aşağıdaki matematiksel model kullanılarak incelenmiştir:

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (5)$$

$M_t$ : t anında salınan etken madde miktarı (mg),  $M_\infty$ : denge anında salınan etken madde miktarı(mg), t: zaman (dakika), k: Peppas sabiti, n: salım derecesi ‘dir.

Salım derecesi (n), salım mekanizmasına veya a adsorbentin morfolojisine bağlıdır.

Yukarıdaki eşitliğin her iki tarafının logaritması alındığında,

$$\log M_t/M_\infty = n.(\log t) + \log k \quad (5.1)$$

denklemini elde edilir.

$\log(M_t/M_\infty)$  değerine karşı  $\log t$  grafiği çizilir. Doğrunun eğimi n’i verir. Doğrunun y eksenini kestiği değer  $\log k$ ’yi verir. n değeri 0,5’den küçük ise Non-Fickian difüzyon modeline uygun olduğu anlaşılır. Bu değerlerin hesaplanması ile etken maddenin salım mekanizması belirlenebilir (Nikolaos, 1985; Siepmann ve Peppas, 2011).

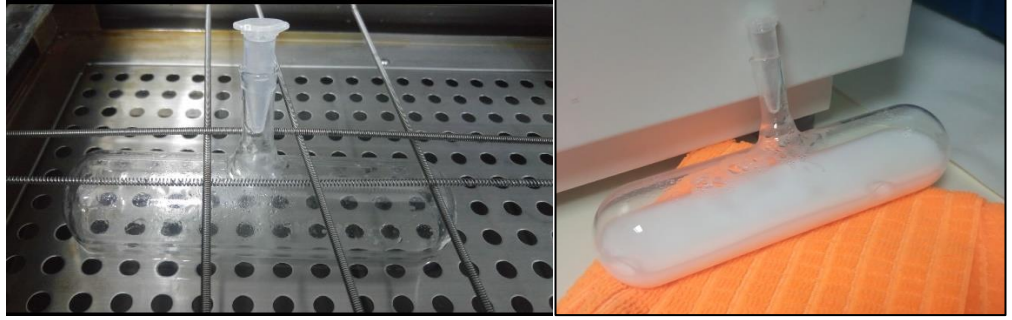
## 2.11 Antimikrobiyal Testler

TTO'nun, TTO yüklü poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerinin ve deri örnekleri ile muamele edilmiş TTO yüklü poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerinin antimikrobiyal etkinlikleri test edildi. Bu testler için Ege Üniversitesi Fen Fakültesi EGEMİKAL Analiz Laboratuvarı'nda yapıldı. TTO'nun etki göstereceği aralığı belirlemek amacıyla Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) testleri yapıldı. Konsantrasyon çalışma aralığı 1953,1 - 500000 ppm olarak belirlendi. Mueller Hinton Broth besiyeri kullanılarak çalışma gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak Gentamycin kullanıldı. Test organizmaları olarak *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans* seçildi ve  $10^8$  bakteri konsantrasyonunda testler gerçekleştirildi. Bu organizmaların seçilmesinin nedeni, deri üretiminde sık karşılaşılan mikroorganizmalar olmasından ileri gelmektedir.

### 3. VCTVK OC"XG"UQPW¥"

503"Metcmvgtk|cu{qp"¥cn, o cnct,"

#### 3.1.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Sentezi

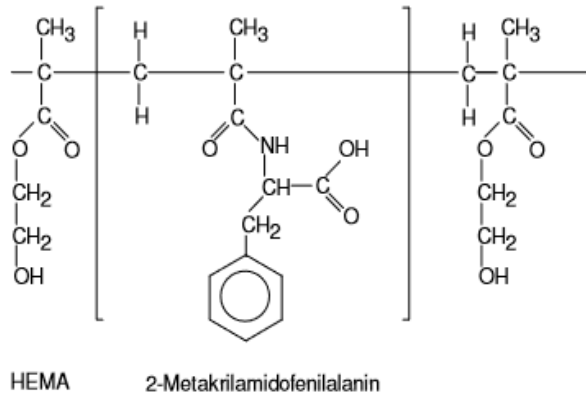


Şekil 3.1 Polimer sentezi öncesi ve sonrası görünüm

Polimer sentezi öncesi şeffaf olan karışım polimerleşme olduktan sonra süt benzeri, saydam bir görünüm almıştır.

#### 3.1.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerlerinin Karakterizasyonu

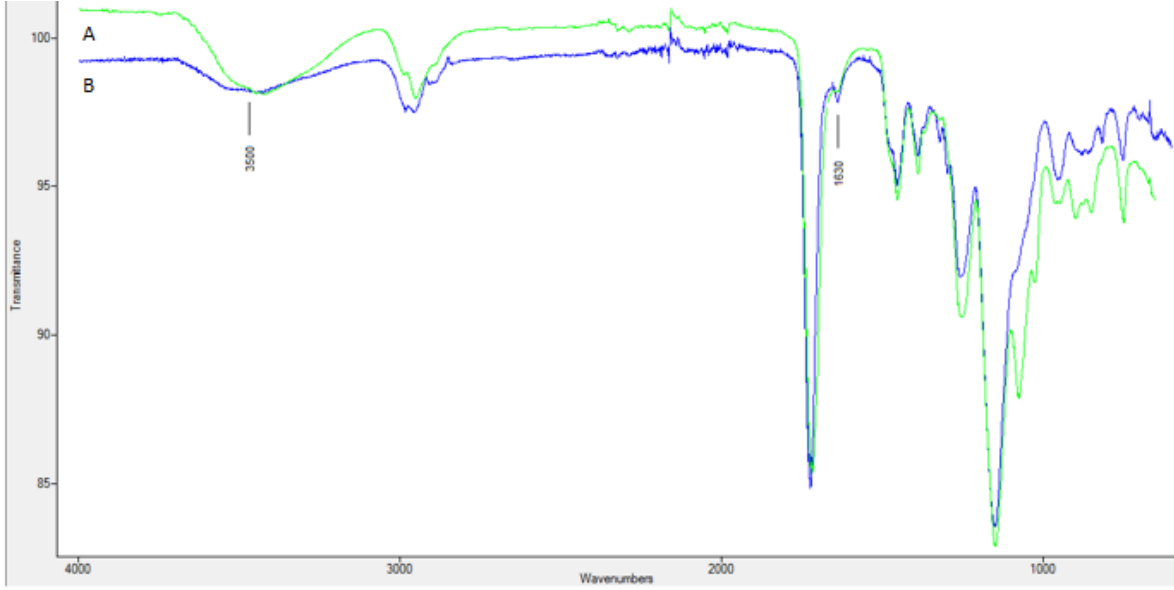
Süfaktansız emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile sentezlenen poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin karakterizasyon çalışmalarında nanoyapıların küresel morfolojisi ve boyutu SEM; nanokürelerin boyutu Zeta-Sizer; yapıya MAPA'nın katıldığı FTIR; polimerdeki MAPA içeriği elemental analiz yöntemleri ile belirlendi.



Şekil 3.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin Kimyasal Yapısı

### 3.1.3 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin FTIR (Fourier Transform

İnfrared Spektrometrisi)



Şekil 3.3 (A) poli(HEMA) ve (B) poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerine ait FT-IR Spektrumları

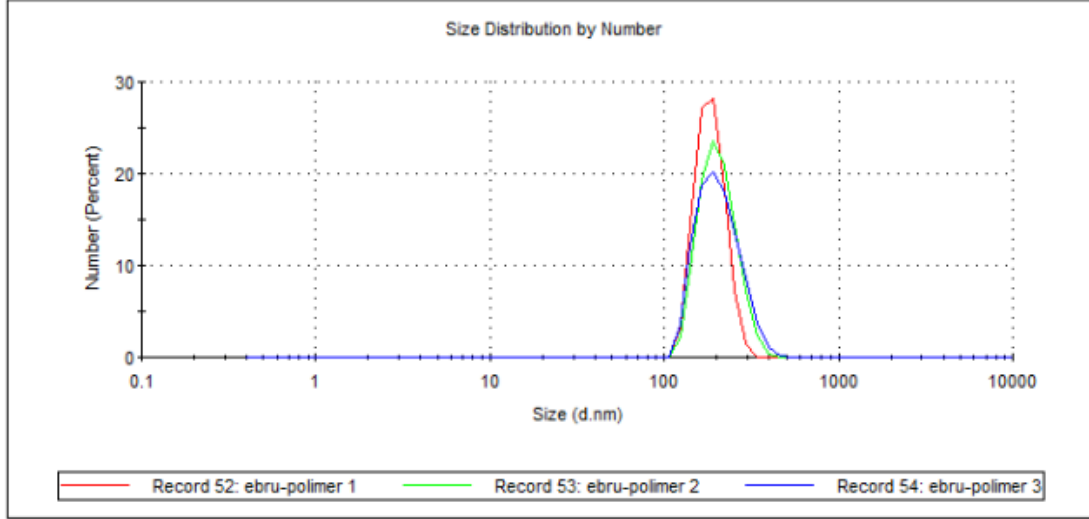
Şekil 3.3’de, poli(HEMA) ve poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerinin –OH gruplarının gerilme titreşimleri 3400–3500 cm<sup>-1</sup> aralığında görülmektedir. Bu aralıkta poli(HEMA-MAPA) nanoyapılarının yaptığı pikin poli(HEMA) nanoyapılarının gösterdiği pike göre daha geniş olmasının nedeni, poli(HEMA-MAPA) yapısındaki –NH gerilme titreşimlerinin bu aralık içerisinde titreşim göstermesinden kaynaklanabilir. 1700 cm<sup>-1</sup> civarında gözlenen –C=O gerilme titreşiminin poli(HEMA-MAPA) yapılarında daha keskin olmasının sebebi poli(HEMA-MAPA) yapısındaki ekstra –C=O gruplarından ileri gelebilir.



### 3.1.4 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin Zeta Boyut Analizi

	Size (d.nm):	% Number:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm): 260,9</b>	<b>Peak 1: 209,0</b>	<b>100,0</b>	<b>58,47</b>
<b>Pdi: 0,215</b>	<b>Peak 2: 0,000</b>	<b>0,0</b>	<b>0,000</b>
<b>Intercept: 0,951</b>	<b>Peak 3: 0,000</b>	<b>0,0</b>	<b>0,000</b>

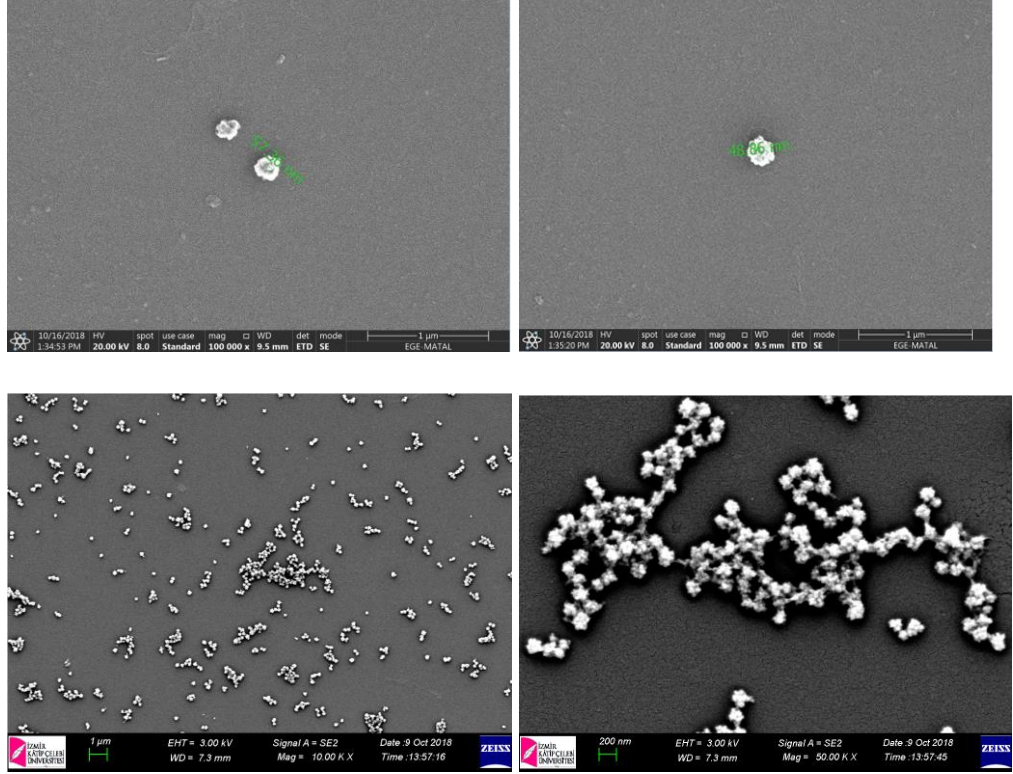
**Result quality : Good**



Şekil 3.5 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin boyut analizi

Zeta boyut analizi sonucunda (şekil) ortalama partikül boyutunun 260,9 nm; polidispersite değerinin (PDI) 0,215 olduğu belirlendi. Polidispersite değerinin 0,215 gibi düşük bir değere sahip olması nanopolimerlerinin boyut dağılımının belirli bir alanda olduğunu göstermektedir. Bu değerler SEM sonuçlarıyla karşılaştırıldığında Zeta boyut ve SEM sonuçlarının tutarlı olduğu gözlemlendi.

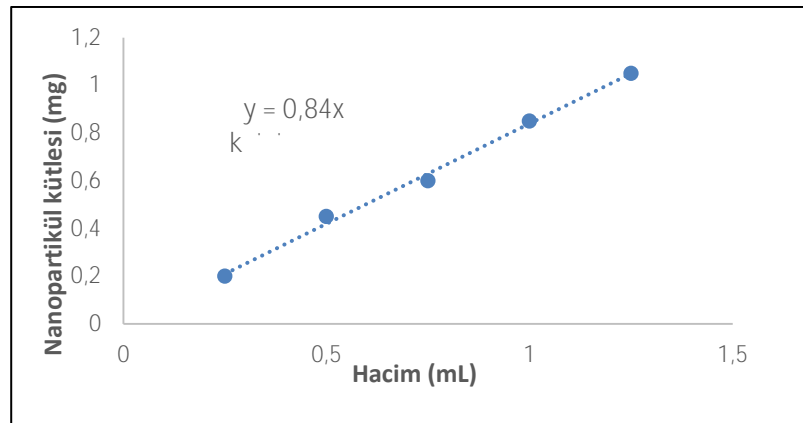
### 3.1.5 poli(HEMA-OCRC+Pcpqrqnk o gtkpkp"UGO"\*Vctc o cı," Gngmvtqp"Okmtqumqdw+" n±Ã o ngtk



Şekil 3.6 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerinin SEM görüntüleri

Taramalı electron mikroskobu (SEM) görüntülerine göre poli(HEMA-MAPA) nanopolimerin homojen dağılım gösterdiği, morfolojik yapısının küresel şekilde olduğu ve boyutlarının Zeta boyut analiz sonuçları ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

### 3.1.6 poli(HEMA-MAPA) Nanoponk o gtkpkp"Mwtw"MAvng"Vc {kpk



Şekil 3.7 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerinin kuru kütle grafiği

Çizilen grafiğin korelasyon katsayısı 0,991 olarak bulundu. Tüm deneylerde kullanılan sıvı nanopolimerin mg cinsinden miktarına ulaşabilmek için bu grafikteki veriler kullanıldı. Sentezlenen nanopolimerin yoğunluğunun 0,84 mg/mL olduğu çizilen kuru kütle grafiğinden yola çıkarak hesaplandı.

### 3.1.7 poli(HEMA-OCRC+Pcpqrqnk o gtpkp"Urgukhkm" [ Å |g{ "Cıcp,

poli(HEMA–MAPA) nanokürelerin çapları 260 nm olarak belirlenmiş, spesifik yüzey alanı aşağıdaki eşlikler kullanılarak 2810,36 m<sup>2</sup>/g olarak hesaplanmıştır.

$$N = 6 \times 10^{10} \times S / \pi \times \rho_s \times d^3$$

$$N = 6 \times 10^{10} \times 10 / (3,14 \times 0,977 \times (0,26)^3)$$

$$N = 1,1131 \times 10^{13} \quad 1 \text{ mL'deki partikül sayısı}$$

$$\text{Kürenin yüzey alanı} = 4 \times \pi \times r^2$$

$$= 4 \times 3,14 \times (130 \times 10^{-9})^2$$

$$= 2,1226 \times 10^{-13} \text{ m}^2$$

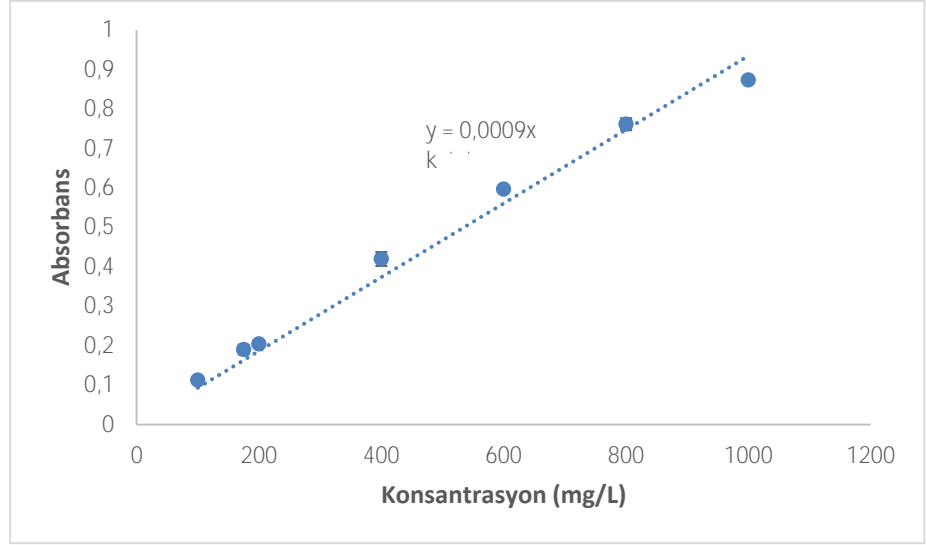
$$\text{mL deki kuru polimer kütlesi} = 0,00084 \text{ g}$$

$$\text{Spesifik yüzey alanı} = [(N \times A) / \text{mL deki kuru polimer kütlesi (g)}]$$

$$= [(1,1131 \times 10^{13}) \times (2,1226 \times 10^{-13})] / 0,00084 \text{ g}$$

$$= 2810,36 \text{ m}^2/\text{g} \text{ spesifik yüzey alanı}$$

### 504"VVQ0pwp"±¾|ÃpÃtıÃ Ã"xg"ucpfctv"itchk k""



Şekil 3.8 TTO'nun standart grafiği (ortam: EtOH; Abs: 260 nm)

TTO'nun çözünmesi için EtOH'ın en uygun solvent olarak belirlendi. TTO çözeltisi EtOH içinde oda sıcaklığında çözüldü ve farklı konsantrasyonlarda UV-Vis spektrofotometrede 260 nm'de okumalar gerçekleştirilerek ve standart grafiği oluşturuldu.

Denklemleri  $y=0,0009x$  ve  $R^2 = 0,9838$  olan grafik Şekil 3.8'de gösterilmiştir. Tüm deney aşamalarında TTO miktarını saptamak amacı ile bu grafikteki veriler kullanıldı.

### 3.2.1 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyon

#### Mq wıncı,p,p Belirlenmesi

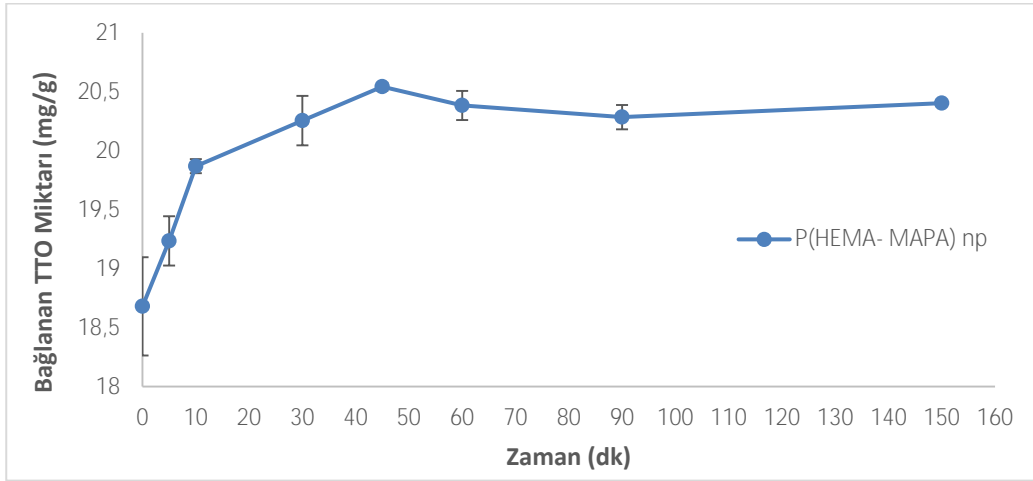
Sentezlenen nanopolimerlere antimikrobiyal ajanın optimum bağlanma koşullarını saptamak amacı ile pH, konsantrasyon, sıcaklık ve zaman sistem parametrelerine ait denemeler yapıldı. Bu denemeler tutarlılığın saptanması için ikili ya da üçlü tekrarlı olarak yapıldı. Adsorpsiyon denemelerinde kullanılmak üzere 0,2 mg/mL konsantrasyonda TTO çözeltisi etanolde hazırlandı. Denemelerin ardından yapılan spektrofotometrik analiz verileriyle adsorpsiyon kapasite değeri (Q); g polimer başına adsorplanan mg TTO miktarı hesaplandı.

### 3.2.2 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda

#### Zaman Etkisi

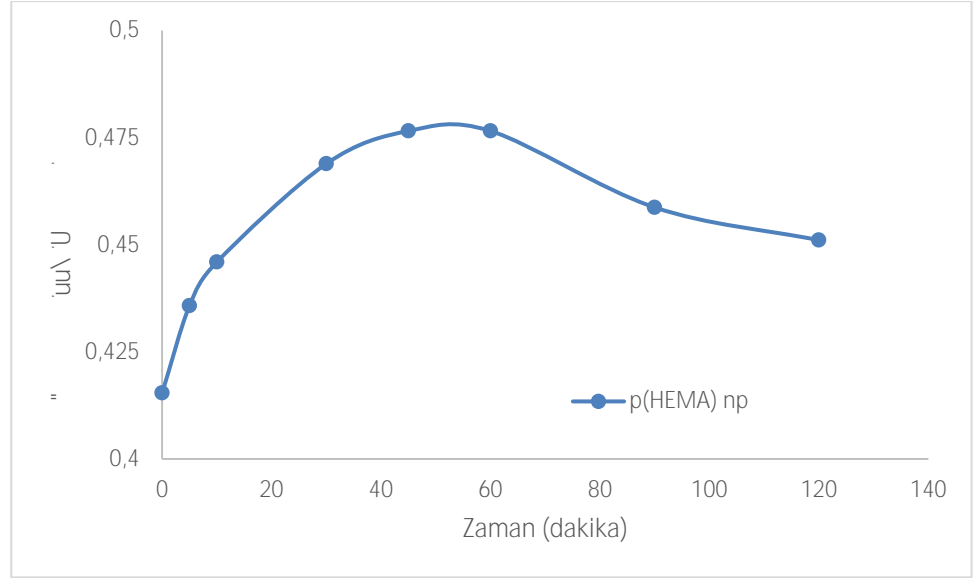
200  $\mu$ L poli(HEMA-MAPA) nanopolimeri ve 800  $\mu$ L EtOH kullanılarak hazırlanan 200 ppm TTO çözeltisi ile oluşan 1 mL'lik örnekler oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 20 rpm hızında 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 dakika karıştırılarak adsorpsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 260 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan TTO miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan etken madde konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram nanopolimer başına adsorblanan TTO miktarı hesaplandı (Eşitlik 1) ve grafiğe geçildi (Şekil 3.9).

Elde edilen Q değerleri zamanla artarak belli bir noktada doygunluğa ulaştı. 45 dakika sonunda gram nanopolimer başına maksimum 20,54 mg bağlanma görüldü. Optimum bağlanma süresi 45 dakika olarak belirlendi.

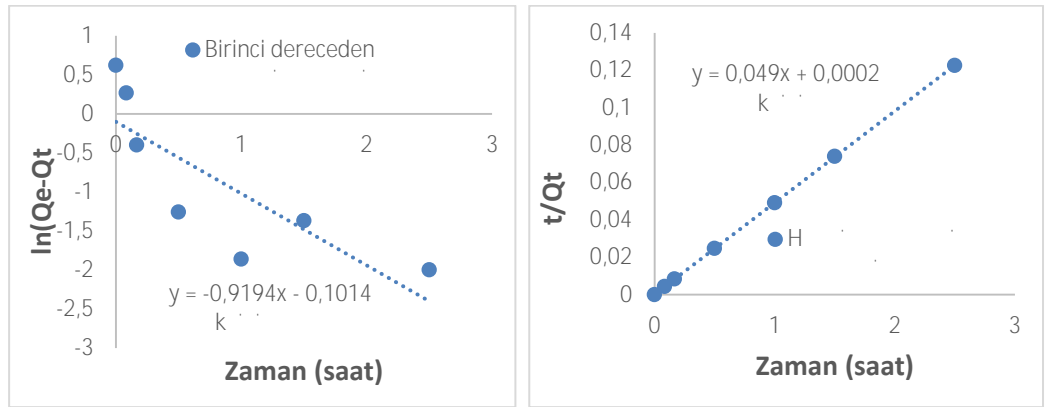


Şekil 3.9 Optimum zaman grafiği (EtOH; T= 25 °C; C=0,2 mg/mL)

Zaman etkisi çalışmalarının ardından ulaşılan verilere göre adsorpsiyon kinetiği hesaplamaları yapıldı. Elde edilen bu veriler TTO adsorpsiyon hızını tanımlamak için kullanılmaktadır.



Şekil 3.10 Optimum zaman grafiği (HEMA nanopolimeri) (EtOH; T=25 °C; C=0,2 mg/mL)



Şekil 3.11 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorpsiyonu için elde edilen grafikler

modeli			modeli		
$Q_d$ (mg/g)	$k_1$ (dk <sup>-1</sup> )	$R^2$	$Q_d$ (mg/g)	$K_2$ (g/mg.dk)	$R^2$
0,904	0,9194	0,6702	20,41	12,003	1

Tablo.3 poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorpsiyonunun birinci ve ikinci dereceden kinetik sabitleri

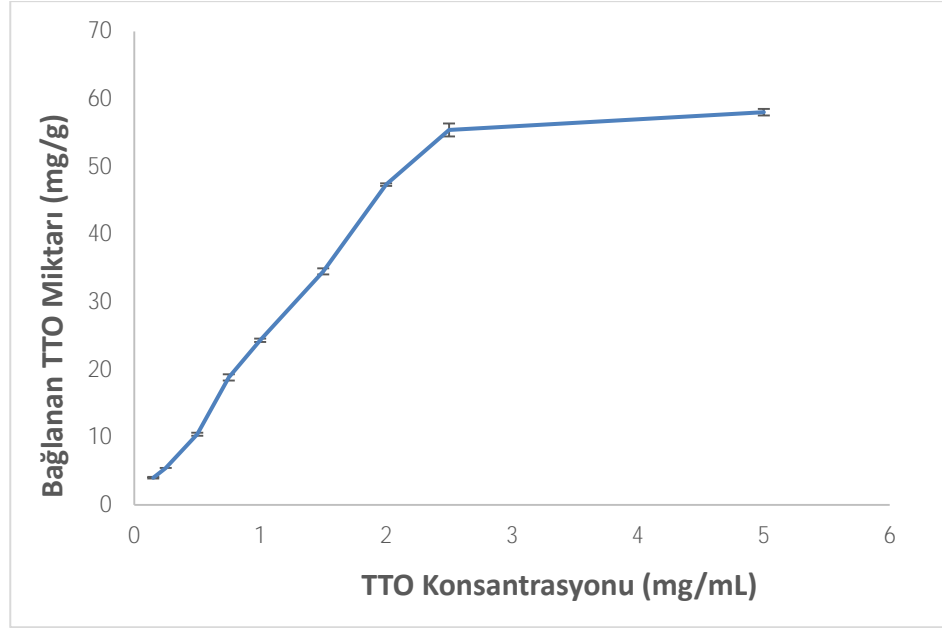
Şekil 3.11'de poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorpsiyonunun birinci ve ikinci dereceden kinetik grafikleri görülmektedir. Tablo 3'de de bu

grafiklerdeki verilerden elde edilen hız sabitleri görülmektedir. Şekil 3.10 ve Tablo 3'te gösterilen korelasyon katsayılarına bakıldığında ikinci dereceden kinetik için bulunan katsayının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum haricinde deneysel  $Q_d$  değerlerinin, ikinci dereceden kinetik için bulunan  $Q_d$  değerlerine daha yakın bulunması poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorpsiyonunun ikinci dereceden kinetiğe uygun olduğunu göstermektedir. İkinci dereceden kinetik modelinde, sıcaklık artışıyla adsorpsiyonun artış göstermesi ve TTO çözünürlüğünün artması ile kimyasal adsorpsiyon olabileceği gösterilir. Kimsayasal adsorpsiyonda, adsorpsiyon tek tabakalı ve tersinmezdir.

### 3.2.3 poli(HEMA-MAPA) Nanopolimerine TTO Adsorpsiyonunda

#### De ncp i,±"Mqpucpvtcu{qp"Gvmkuk"

Optimum TTO konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla 0,15-5 mg/mL aralığında değişen TTO miktarları kullanılarak 25°C oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 45 dakika karıştırılarak adsorpsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 260 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan TTO miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan TTO konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram polimer başına adsorblanan TTO miktarı (1)'deki eşitlik kullanılarak hesaplandı. Oda sıcaklığında (25 °C), 45 dakika sonunda gram nanopolimer başına maksimum 55,44 mg bağlanma görüldü.



Şekil 3.12 Optimum başlangıç konsantrasyon grafiği ( EtOH; T= 25 °C; t= 45 dk)

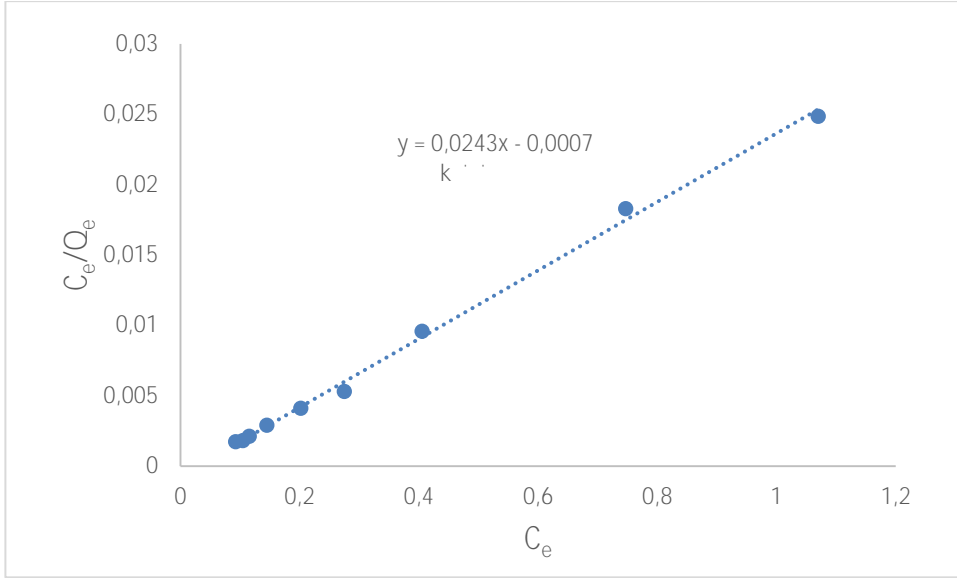
### 50°C'de $q_p$ ve $q_{max}$ değeri

Başlangıç konsantrasyonu ve sıcaklık etkisi verilerine göre Langmuir ve Freundlich izoterm hesaplamaları yapıldı.

Langmuir izotermi için, elde edilen doğrunun y ekseninin kesim noktası  $[1/(Q_{max} \cdot b)]$  değerini, doğrunun eğimi ise  $[1/Q_{max}]$  değerini verdiğiinden gerekli hesaplamalar yapılarak b ve  $Q_{max}$  değerleri belirlendi.

Freundlich İzotermi için, grafikteki doğrunun y eksenini kesim noktası  $(\log K_F)$  değerini, doğrunun eğimi ise  $(1/n)$  değerini verdiğiinden gerekli hesaplamalar yapıldı.  $K_F$  ve n değerleri belirlendi.

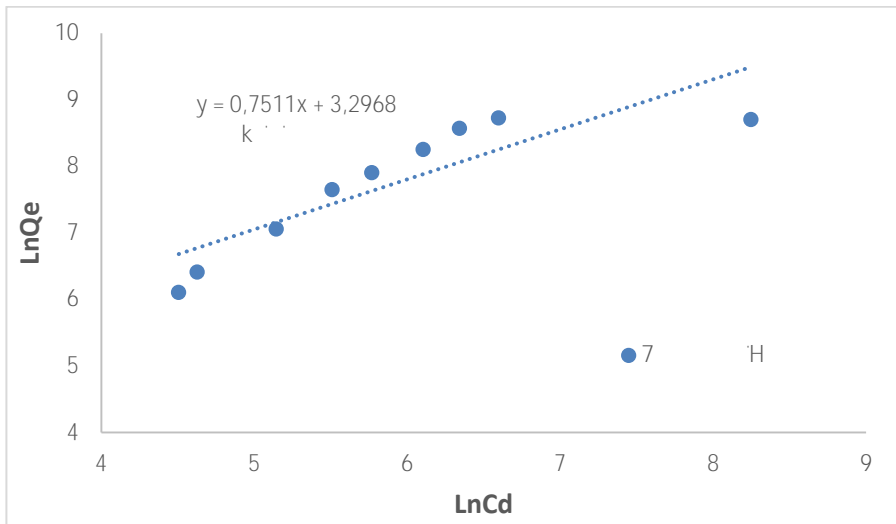
Langmuir için çizilen grafikten  $y = 0,0243x - 0,0007$  denklemi elde edildi.  $R^2 = 0,9972$  olarak bulundu (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 Langmuir İzotermi (EtOH; T= 25 °C; t=45 dakika)

$\ln C_e$ 'ye karşı  $\ln Q_e$  grafiği çizildiğinde eğim  $1/n$ 'i verirken, elde edilen denklemin kesim noktası  $\log K_f$  değerini verir. Tüm katsayılar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Freundlich izotermi için çizilen grafikten  $y = 0,7511x + 3,2968$  denklemi elde edildi.  $R^2 = 0,7635$  olarak bulundu (Şekil 3.14).



Şekil 3.14 Freundlich İzotermi (EtOH; T= 25 °C; t=45 dakika)

Tablo.4 Langmuir ve Freundlich İzoterm katsayıları

Langmuir İzoterm Katsayıları				Freundlich İzoterm Katsayıları			
$Q_{max}$	$K_L$	$R_L$	$R^2$	$K_F$	$n$	$1/n$	$R^2$
(mg/g)	(L/mg)			(mg/g)			
41,15	0,029	0,024	0,9972	1980,6	1,33	0,7511	0,7635

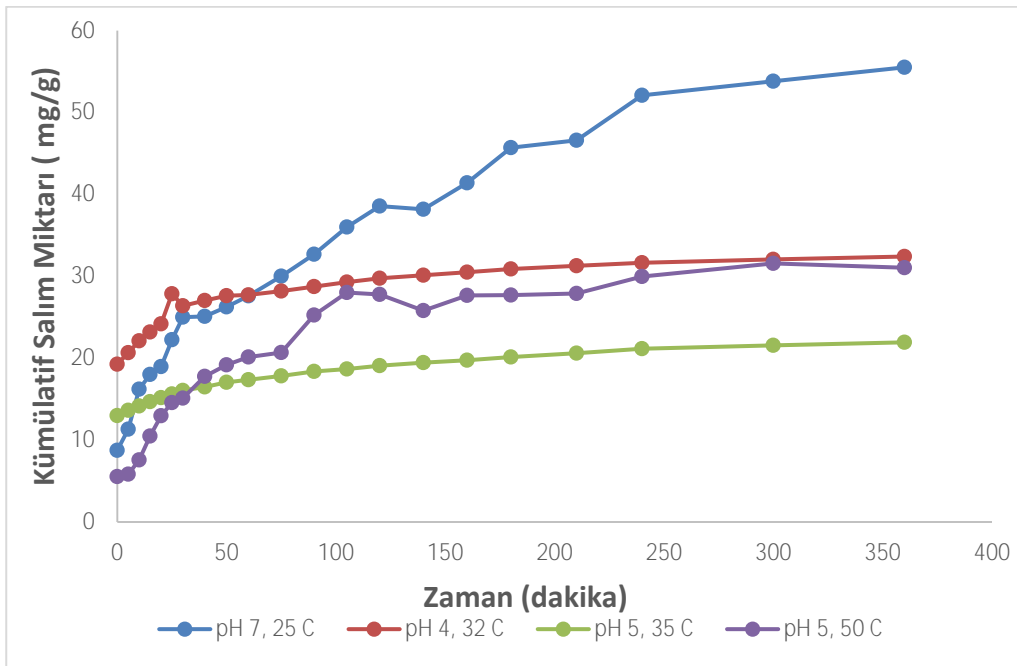
Her iki denklemin korelasyon katsayılarına ( $R^2$ ) bakıldığında bağlanmanın Langmuir izotermine uygun olduğu görülmektedir. Ayrıca deneysel  $Q$  değerinin  $Q_{max}$  değerine yakın olması da bağlanmanın Langmuir izotermine uygunluğunu kanıtlamaktadır.

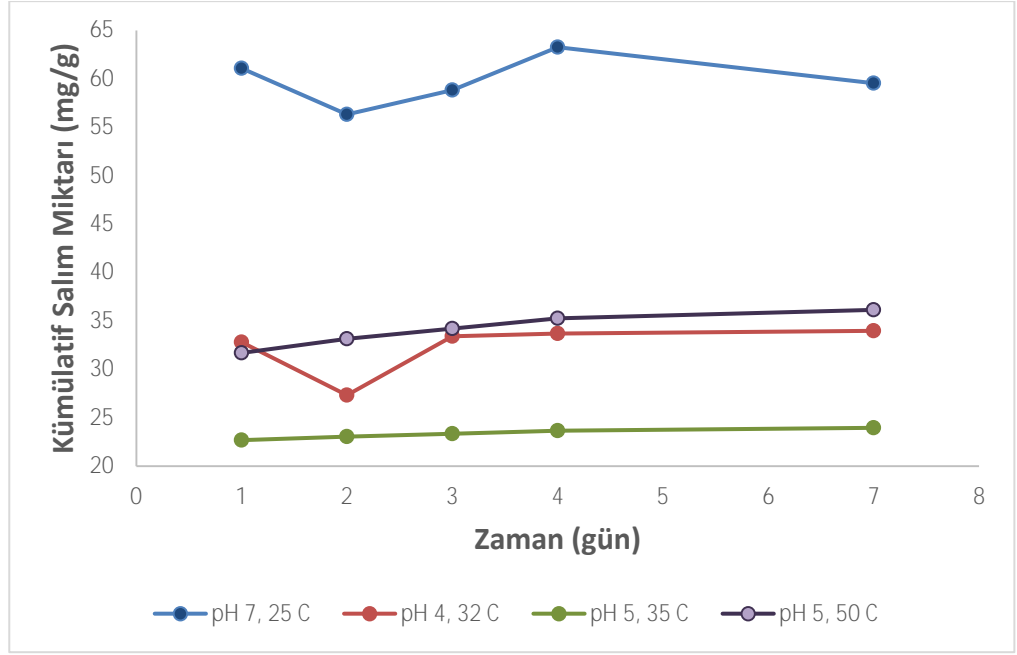
#### 5.6. VVQ'ın $\pm$ gtgp"rolü(HEMA-OCRC+"Rqnk o gtpfgp"VVQ"Ucn, o ,

Deri üretim basamakları göz önüne alındığında, tabaklama basamağı için pH 4, 32 °C; retenaj basamağı için pH 5, 35 °C, ıslatma-yumuşatma basamağı için pH 7, 25 °C ve boyama işlemi basamağı için pH 5, 50 °C ortamlarında TTO salımı incelendi. Bu amaçla TTO bağlı 200  $\mu$ L nanopolimer diyaliz membranları içerisine konularak uygun pH ve sıcaklık ortamında 1 hafta boyunca belirli zamanlarda 500  $\mu$ L örnekler alınıp yerine taze ortam eklendi. Alınan örnekler UV-Vis spektrofotometrede 260 nm'de okunarak salınan TTO miktarları ve kümülatif TTO miktarları belirlendi. Ardından grafiğe geçirildi. Salım grafiklerine bakıldığında çalışılan farklı pH ve sıcaklık değerlerinde düzgün salımlar gözlemlendi.

Deri işlentisi sırasında ya da kısmi olarak işlenmiş derilerin firmaların istekleri doğrultusunda son ürüne dönüştürülmeden önce bekletilmeleri sırasında bakteriyel ve/veya fungal oluşumların önlenmesi için kullanılacak olan antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip TTO'nun ortama yaptığı salımın karakterize edilmesi gerekmektedir. Her basamak için belirlenen pH ve sıcaklık değerlerinde alınan verilerin, deri üretim süreçlerinde kullanıma uygun olduğu belirlendi.

Gram nanopolimer başına salınan mg TTO miktarı ve kümülatif salım miktarı ve ilk 6 saat boyunca kümülatif TTO salım miktarı sırayla gösterilmiştir. pH 7, 25 °C koşullarında ilk 60 dakikada 27,6 mg, 7. gün sonunda 59,55 mg TTO salımı; pH 4, 32 °C’de ilk 60 dakikada 41,90 mg, 7. gün sonunda 51,14 mg TTO salımı; pH 5, 35 °C’de ilk 60 dakikada 17,35 mg, 7. gün sonunda 23,95 mg ve pH 5, 50 °C’de ilk 60 dakikada 20,14 mg, 7. gün sonunda 36,14 mg TTO salımı gerçekleşmiştir. TTO yüklü nanopolimerlerden 7 gün sonunda pH 7, 25 °C’de %99 salım, pH 4, 32 °C’de %85 salım, pH 5, 35 °C’de %40 salım ve pH 5, 50 °C’de %60 salım gerçekleştiği hesaplanmıştır.





Şekil 3.15 TTO salımında pH ve sıcaklık etkisi [A: mg/g kümülatif salım değerleri, B: ilk 6 saatte kümülatif salım değerleri (mg/g)]

### 507"Ucu, o "Mıpgvk k"

TTO salım mekanizması aşağıdaki matematiksel model kullanılarak incelenmiştir:

$$M_t/M_\infty = ktn \quad (6)$$

$M_t$ : t anında salınan etken madde miktarı (mg),  $M_\infty$ : denge anında salınan etken madde miktarı(mg), t: zaman (dakika), k: Peppas sabiti, n: salım derecesi 'dir.

Salım derecesi (n), salım mekanizmasına veya adsorbentin morfolojisine bağlıdır.

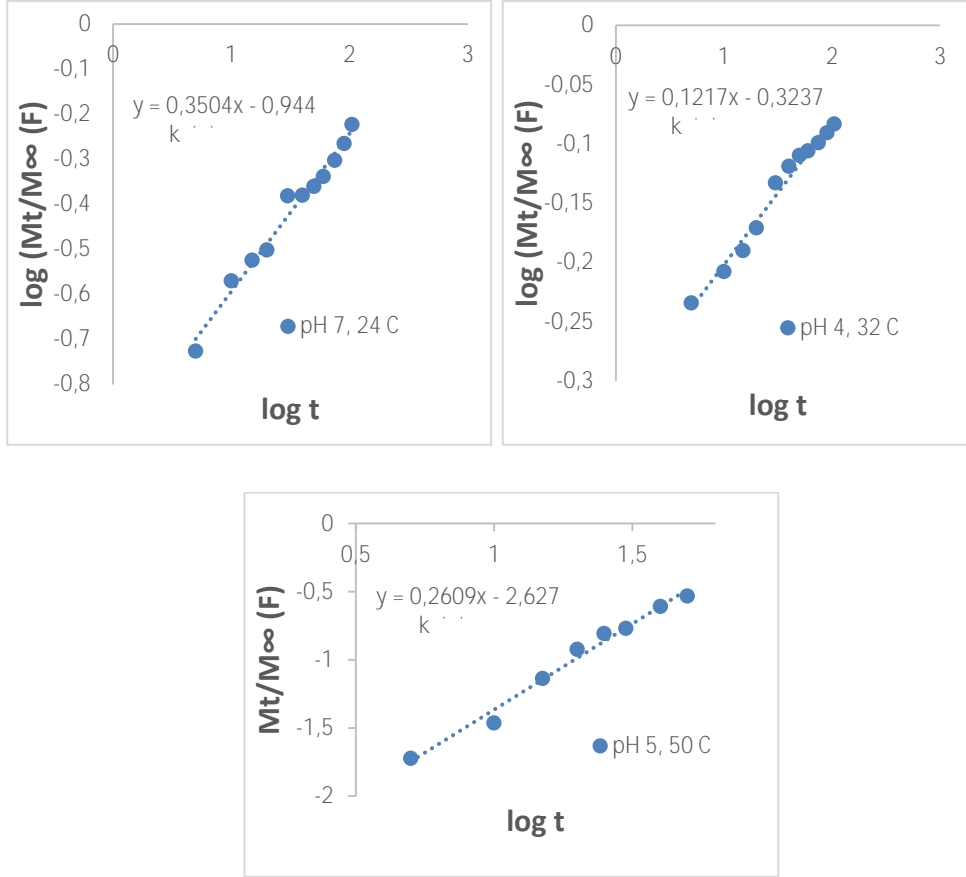
Yukarıdaki eşitliğin her iki tarafının logaritması alındığında,

$$\log M_t/M_\infty = n.(\log t) + \log k \quad (6.1)$$

denklemini elde edilir.

Salım denemelerinden elde edilen veriler ile her salım parametresi için ayrı ayrı  $\log(M_t/M_\infty)$ 'ye karşı  $\log t$  grafikleri çizildi. Elde edilen doğruların

denklemlerinden yola çıkarak  $R^2$  değeri,  $n$  değeri ve  $\log k$  değerleri hesaplandı. Tablo 5’de hesaplanan bu katsayılar verilmiştir. Fick difüzyonu meydana gelirse levha, silindir, küre formları için  $n$  değeri 0,45-0,5 aralığında olmaktadır. Eğer Non-Fickian difüzyonuna uyan bir mekanizma ise  $n$  değeri 0,5’den düşük olur. (Nikolaos, 1985; Siepmann ve Peppas, 2011).



Şekil.3.16 Farklı pH ve Sıcaklıklarda Salım Kinetiği Grafikleri

Tablo. 5 Farklı pH ve Sıcaklık Değerleri İçin Hesaplanan Salım Kinetik Katsayıları

	pH 7, 24 °C			pH 4, 32 °C			pH 5, 50 °C		
	N	K	R <sup>2</sup>	N	k	R <sup>2</sup>	n	K	R <sup>2</sup>
P(HEMA-MAPA)	0,3504	0,11	0,9801	0,1217	0,47	0,9809	0,2609	0,002	0,984

Şekil 3.16 ve Tablo 5’de de görüldüğü gibi, gözlenen farklı pH ve sıcaklık değerlerinin herbirinde salım kinetikleri için yüksek korelasyon katsayıları elde edilmiştir. Yine herbir pH ve sıcaklık değeri için salım davranışlarının Non-Fickian difüzyon modeline uygunluk gösterdiği elde edilen Peppas sabitinden ve salım derecesinden anlaşılmaktadır.

### **2.11 Antimikrobiyal Testler**

TTO’nun minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) testi için 1953,1 – 500.000 ppm konsantrasyon aralığında değerler denendi. Test sonucunda TTO’ya karşı en yüksek direnci gösteren mikroorganizma *B. subtilis olup* MIC değeri 3906,3 ppm olarak belirlendi. En düşük direnci gösteren mikroorganizmalar ise *S. typhimurim* ve *P. Aeruginosa* oldu. MIC değerleri 62,500 ppm olarak belirlendi. *K. pneumoniae*’nin MIC değeri 7812,5; *S. aureus*, *E. Coli* ve *C. albicans* organizmalarının MIC değerleri 31.250 olarak belirlendi.

**C+Dcmvgtkngt"ktkp"Okpkow o " pjibisyon  
Konsantrasyonu**

<b>Analiz Tarihi:</b>	20.03.2019	<b>Analiz Metodu:</b>		CLSI-M07-A9								
<b>Vguy"Mq wnet,&lt;</b>	37°C	<b>Mwmcp,ncp"dguk{gtk&lt;</b>		Mueller Hinton Broth								
<b>¥cn, ,ncp"Mqpucpvtcu{qp"etcn, ,&lt;</b>	1953,1 - 500000 ppm											
	<b>Kuyucuk</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>P oz</b>	<b>N eg</b>
<b>Organizma</b>	<b>Konsantrasyon*</b>	500 000	250 000	125 000	625 00	312 50	156 25	781 2,5	390 6,3	195 3,1	-	+
<i>S.aureus</i>	1.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
	2.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
<i>E.coli</i>	1.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
	2.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
<i>S.typhimurium</i>	1.parelel	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
	2.parelel	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
<i>P.aeruginosa</i>	1.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
	2.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
<i>B.subtilis</i>	1.parelel	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
	2.parelel	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
<i>K.pneumoniae</i>	1.parelel	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
	1.parelel	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
<i>C. albicans</i>	1.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
	1.parelel	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+

\*Birim: mg/kg

Poz: Pozitif kontrol (Mueller Hinton Broth+organizma+Gentamycin)

Neg: Negatif kontrol (Mueller Hinton Broth+organizma)

(+): Üreme Var, (-): Üreme Yok

<b>Mikroorganizma</b>	<b>De ncpi,±"Uc{,u,</b>	<b>Minimum inhibisyon Konsantrasyonu</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	2,0 x 10 <sup>8</sup>	31250 ppm
<i>Esherichia coli</i> ATCC 10536	3,5 x 10 <sup>8</sup>	31250 ppm
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	2,2 x 10 <sup>8</sup>	62500 ppm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC	3,7 x 10 <sup>8</sup>	31250 ppm
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC	1,0 x 10 <sup>8</sup>	3906,3 ppm
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC	1,8 x 10 <sup>8</sup>	7812,5 ppm
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	2,0 x 10 <sup>6</sup>	31250 ppm

Tablo.6 Çay Ağacı Yağının Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu Test Sonuçları

#### 4. FG GTNGPF TOG

Esansiyel yağlar, aromatik bitkilerin çiçek, tomurcuk, tohum, yaprak, dal, kabuk, bitki, ağaç, meyve ve kök bölgelerinden çoğunlukla su buharı destilasyonu yöntemi veya farklı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak elde edilen doğal, karmaşık bileşiklerdir. Günümüzde tıbbi bitkilerin ve bu bitkilere ait uçucu yağların etken maddelerinin değerlendirilmesi hem bilimsel hem de ekonomik yönden oldukça önemlidir. Elde edilen sonuçlar, bitkilerin uçucu yağlarının antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerinin olduğunu göstermektedir (Çelik ve ark.,2007). Uçucu yağlar, oda sıcaklığında, genellikle sıvı halde olup, uçucu özelliğe sahiptir. Uçucu olmaları sebebiyle stabil bir şekilde durmaları sorun teşkil etmektedir. Bu sorunun önüne geçmek için uçucu yağların bir katman ile kaplanarak veya spesifik bir nanopolimere aktif uçlarından bağlanarak uçuculuklarının geciktirilmesi ve bileşenlerinin korunmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarla uçucu yağların stabilite gösterdikleri ve etkinliklerini artırdıkları ortaya konmuştur (Gökbulut,2018). Nanoteknolojinin en büyük avantajı yüksek yüzey alanına sahip olmasıdır. Bu avantaja sahip olan nanopolimerik malzemeler etken madde ile birleştirildiğinde az miktarda spesifik nanopolimer ile çok miktarda etken maddenin etki göstereceği düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında biyouyumluluğu yüksek nanopolimerlerin geliştirilmesi ve antibakteriyel ve antifungal özellikleri bilinen çay ağacı yağının (TTO) birleştirilmesi yoluyla deri sektöründe kullanılmak üzere nanoteknolojik bir ürün elde edilmesi planlanmıştır. Böylece doğal bir ürün olan esansiyel yağların nanoteknolojinin getirdiği avantajlarla birlikte sunulduğu bir sistem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bunun yanında hem kullanılan antibakteriyel ve antifungal ajan açısından hem de kullanılan nanomalzeme açısından çevreye ve insan sağlığına dost, özgün bir ürün açığa çıkacağı düşünülerek nanopolimer sentezlenmiştir. Bu nanomalzemenin karakterizasyonu yapıp, etken maddenin nanopolimere bağlanma koşulları optimize edilmiştir. Etken maddenin bağlı olduğu nanopolimerden uygun koşullarda etken maddenin salım çalışmaları yapılarak salım karakteristikleri belirlenmiştir.

Bu çalışmada *Melaleuca alternifolia* bitkisinden buhar distilasyonu ile edilen çay ağacıyağı antibakteriyel ve antifungal ajan olarak kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar yağın kimyasal kompozisyonunun geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Murray,1991). Bu sebeple deri üretim proseslerinde kullanılan zararlı kimyasalların yerine biyouyumluluğu yüksek ve çevreye dost alternatif bir ürün potansiyeli olan TTO bağlı nanoteknolojik malzeme sentezlenmiştir. Bu maddenin kimyasal yapısı göz önüne alındığında yapısında fenilalanin fonksiyonel grubu bulunan poli(HEMA-MAPA) nanopolimeri sentezlenmiştir.

Çalışmanın ilk basamağında sentezlenen nanopolimerin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. SEM ve Zeta-boyut analizi sonucunda homojen, eş boyutlu 260 nm boyutunda poli(HEMA-MAPA) nanopolimerlerinin sentezlendiği gösterilmiştir.

Nanopolimerin karakterizasyon çalışmalarından biri olan spesifik yüzey alanı hesaplanmıştır. Spesifik yüzey alanı 2810,3557 m<sup>2</sup>/g gibi oldukça yüksek bir değer olarak bulunmuştur.

Hidrofobik yapıya sahip olan TTO su içerisinde çözünmediğinden dolayı organik bir çözücü olan etil alkol içerisinde yüksek çözünürlük göstermiştir. Deneyler TTO etanolde çözülerek yapılmıştır.

Sentezlenen poli(HEMA-MAPA) nanopolimeri ile TTO'nun bağlanma koşullarının belirlenmesi için öncelikle zaman ve başlangıç konsantrasyonu denemeleri ile bağlanma miktarları belirlenmiştir.

Optimum zaman denemesindeki sonuçlara göre ilk 45 dakikadan sonra bağlanmanın sabit kaldığı, maksimum bağlanmanın 45 dakikada olduğu gözlenmiştir. Zaman verileri ile kinetik hesaplamaları yapılmıştır. Elde edilen hız sabitleri Tablo 3'de görülmektedir. İkinci dereceden kinetik için bulunan korelasyon katsayısı, birinci dereceden kinetik için bulunan değerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca deneysel Q<sub>d</sub> değerlerinin, ikinci dereceden kinetik için bulunan Q<sub>d</sub> değerlerine daha yakın bulunması poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorpsiyonunun ikinci dereceden kinetiğe uygun olduğunu göstermiştir.

TTO'nun farklı konsantrasyonları bağlanma miktarını etkilediği için başlangıç konsantrasyon denemeleri yapılmıştır. Deneme sonuçlarına göre ortamdaki TTO konsantrasyonu arttıkça gram nanopolimer başına adsorplanan TTO artmaktadır. Bu artış 2,5 mg/mL konsantrasyona kadar devam etmektedir ve bu konsantrasyondan sonra sabit bir değere ulaşmaktadır. 45 dakika sonunda, 2,5 mg/mL konsantrasyonda maksimum 55,44 mg bağlanma görülmüştür. Az miktarda nanopolimer ile yüksek miktarda etken madde kullanılması sağlanmıştır. Bu denemedeki veriler doğrultusunda poli(HEMA-MAPA) nanopolimerine TTO adsorbsiyon karakteristiklerini belirlemek amacıyla adsorpsiyon izotermi hesaplanmıştır. Langmuir ve Freundlich izotermi için ayrı grafik ve katsayı değerleri hesaplanmıştır.  $Q_{max}$ ,  $K_L$  ve  $R^2$  değerlerine bakıldığı zaman bağlanmanın Freundlich izotermine uygun olmadığı, Langmuir izotermine uygun olduğu bulunmuştur. Langmuir izotermine göre tek tabakalı bir adsorpsiyon gerçekleşir, bağlanma tüm bölgelerde eşit ve homojendir. Langmuir izoterm hesaplarına göre bulunan  $Q_{max}$  değeri (41,15 mg/g) deneysel  $Q_{max}$  (55,44 mg/g) değerlerine yakın olması bu adsorbsiyon türünün Langmuir izoterm modeline uygun olduğunu kanıtlamaktadır.

Optimum koşullarda TTO yüklü nanopartiküllerin salım koşullarının incelenmesi için farklı pH ve sıcaklık denemeleri yapılmıştır. Deri üretim basamakları göz önüne alındığında, tabaklama basamağı için pH 4, 32 °C; retenaj basamağı için pH 5, 35 °C, ıslatma-yumuşatma basamağı için pH 7, 25 °C ve boyama işlemi basamağı için pH 5, 50 °C ortamlarında TTO salımı incelenmiştir. TTO yüklü poli(HEMA-MAPA) nanopartikülleri belirlenen pH ve sıcaklıklarda düzgün salım profilleri göstermiştir. Bu sebeple farklı deri üretim basamaklarında kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kontrollü salım mekanizmalarını aydınlatmak için salım kinetikleri hesaplanmıştır. Bütün salım denemeleri (pH ve sıcaklık) için n değeri (difüzyon derecesi)  $n < 0.5$  olduğu için difüzyon mekanizması non-Fick difüzyonuna uymaktadır (Singhvi and Singh, 2011).

Bu tez çalışmasında literatürde var olan esansiyel yağ çalışmalarından farklı olarak enkapsülasyon metodu kullanılmamıştır. Geniş yüzey alanı sayesinde yüksek adsorbsiyon kapasitesine sahip ve uzun süreli salım imkânı sunan

biyoyumlu nanopolimerler geliştirilip kullanılmıştır. Esansiyel yağlar, içeriğindeki uzun karbon zincirli aktif bileşenler sayesinde hidrofobik özelliktedirler. Bu özellikten yararlanarak tez kapsamında TTO'ya afinite gösterecek fenilalanin fonksiyonel uçlu, biyoyumlu ve toksisitesi olmayan nanopolimer sentezi tasarlanmıştır. Bu afinite etkileşimleri sayesinde aktif bileşen yüklenmiş nanopolimerler oluşturulmuştur ve ardından uzun süreli salım çalışmaları yapılmıştır. Çalışmanın başarılı ile sonuçlanması durumunda ekonomik, uzun salım imkânı veren, toksisitesi olmayan, biyoyumlu, antibakteriyel ve antifungal ürünler elde edilmiş olacaktır.

Bu çalışmada ilk kez FDA onaylı bir yapı olan HEMA türevli nanopolimer kullanımı ile deri endüstrisinde antibakteriyel ve antifungal amaçla kullanılan biyoyumlu nanoteknolojik bir ürün geliştirilmiştir. Böylece deri endüstrisinde antibakteriyel ve antifungal amaçla kullanılan toksik kimyasalların yerine toksisite sorunu göstermeyen nanopolimerler bir alternatif olarak önerilmektedir. Nanopolimer teknolojisi kullanılarak çevre ile dost antimikrobiyal bir ürün eldesi ile ülke ekonomisine de katkı sağlanacağı düşünülmektedir. Geliştirilen biyoyumluluğu yüksek antibakteriyel ve antifungal özellikteki nanopolimerlerin deri ve tekstil endüstrisinde kullanımı literatürde yer almayan bir konudur. Geliştirilen nanomalzemenin deri içine absorplanmasıyla antibakteriyel ve antifungal deri ürünleri geliştirilip tekstil sektörü gibi farklı sektörlere kullanım olanağı sağlanabilir.

## MC [ PCMNCT" F \ P

- Abhilash, M., 2010**, Potential applications of Nanoparticles, International Journal of Pharma and Bio Sciences V1(1)
- Aharoni, C. and Sparks, D. L., 1991**, Kinetics of soil chemical reactions-a theoretical treatment. In: Sparks, D.L., Suarez, D.L. (Eds.), Rates of Soil Chemical Processes. Soil Science Society of America, Madison, WI, 1–18.
- Akan A., 2008**, Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Cmiqn." U0." Dc{tc o qinw." I0." Mcect." [0." Fgpk|nk." C0." Ct,ec." [000. 2002**, Poly(hydroxyethyl methacrylate-co-glycidylmethacrylate) reactive membrane utilised for cholesterol oxidase immobilisation, Polym Int 51:1316±1322 (2002)DOI: 10.1002/pi.875
- Cnv,p, ,m." C0." I Āt." G0" xg" Ugmk." [0." 4232.** A natural sorbent, *Luffa cylindrica* for the removal of a model basic dye. Journal of Hazardous Materials, 179, 658–664 pp
- Bakkali, F., Averbek, S., Averbek, D., & Idaomar, M., 2008**, Biological effects of essential oils—a review. Food and chemical toxicology, 46(2), 446-475.
- Dc gt." M0" J0" E0. 2009**, Uçucu Yağlar Ve Aromaterapi, Fitomed.
- Bayaz, M., 2014**, Esansiyel Yağlar: Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik Aktiviteleri. Academic Food Journal/Akademik GIDA, 12(3).
- Dc{tc o q nw." G0." G0." Wnw±." F0." [ c o c o qvq" Vgmk." I0." 422;.** Deri Fabrikalarında Mikroorganizma Kontrolü ve Doğru Bilinen Yanlıklar, Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR, Yıl: 2009 Cilt: 07 Sayı: 2 Sayfa: 1-7

**MC [ PCMNCT" F \ P (devam)**

**Bilia, A. R., Guccione, C., Isacchi, B., Righeschi, C., Firenzuoli, F., & Bergonzi, M. C., 2014,** Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

**Bruck, S.D., 1982,** Pharmacological Basis of Controlled Drug Delivery, in Controlled Drug Delivery. Bruck, S.D. (eds.), 1, Basic Concepts, 2-13, CRC Press, Florida.

**Buljan J., Kral I., 2015,** The framework for sustainable leather manufacture, UNIDO.

**Burt, S., 2004.** Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International journal of food microbiology*, 94(3), 223- 253.

**C. Sell., 2010,** “Chemistry of essential oils,” in Handbook of Essential Oils. Science, Technology, and Applications, K. H. Ba, ser and G. Buchbauer, Eds., pp.121–150, CRC Press, Boca Raton, Fla, USA.

**Carson, C. F., Mee, B. J., & Riley, T. V., 2002,** Mechanism of action of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil on Staphylococcus aureus determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(6), 1914-1920.

**Carson, C., F., Hammer, K., A., Riley, T., V., 2006,** Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties, *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2006, p. 50–62

**Egng r." 0." ("Mq±."G0."4229.** Nanoteknoloji ve Tekstilde Uygulama Alanları

**Cengiz, N., 2002,** Deri Sanayiinde Kullanılan Kimyasalların İşçi e Çevre Sağlığı Üzerine Etkileri, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3(1).

**MC [ PCMNCT" F \ P (devam)**

- Congur, G., Senay, H., Turkcan, C., Canavar, E., Erdem, A., Akgol, S., 2013,** Estrone Specific Molecularly Imprinted Polymeric Nanospheres: Synthesis, Characterization and Applications for Electrochemical Sensor Development, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, Vol 16, No.7
- Cox, S. D., Mann, C. M., Markham, J. L., Bell, H. C., Gustafson, J. E., Warmington, J. R., & Wyllie, S. G., 2000,** The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of applied microbiology*, 88(1), 170-175.
- Cuadros, U. Ocptguc. O0î0. Hqpv. L0. Dcwkvuc. O0G0. Rwki. T0. Marsal, A., 2012,** Alternative fungicides for the leather industry: Application in various processes, *Journal of the Society of Leather Technologies and Chemists*, 96 (6), 225-233.
- Ygnkm. G0. ("Ygnkm. I 0" [ 0. 4229.** Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 5(2), 1-6.
- Yqncm. U0. 4239.** Tanning, T. E. T. I. P. Çevre Dostu Retenaj Uygulamaları: Tabakhane Kirlilik Yükünü Azaltmak İçin Tabaklama Sonrası Süreçlerde Transglutaminaz Enziminin (Tgase) Rolü, *Tekstil ve Konfeksiyon* 27(3).
- Dada, A.O., Olalekan, A.P., Olatunya, A.M., DADA, O., 2012,** *IOSR Journal of Applied Chemistry (IOSR-JAC) ISSN: 2278-5736. Volume 3, Issue 1, PP 38-45).*
- Dikmelik, Y., 2013,** *Deri Teknolojisi, Yalçın Dikmelik.*
- Fq cpc{. F0. [ crkek. D0" O0. (" [ crkek. C0. 4235.** Biyosid Uygulamalı Giysilik Deri Üretiminde Tabaklama ve Sonrası Yaş İşlemlerde Mikrobiyal Yükün Tespiti Üzerine Bir Araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 17(1).
- Fqtwp±. D0. 4224.** "Oral Sistemler, Kontrollü Salım Sistemleri", Ed.: Gürsoy, A.Z., *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*, 151-175.

**MC [ PCMNCT" F \ P (devam)**

- G kvk o." O0." ( "Rtqlguk-OG IGR." " 0"U0" I0."4229.** Giyim Üretim Teknolojisi-Giysi Teknik Çizimleri II. TC Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara.
- Gtfq cp." C0" G0." ( " Gxgtguy." C0." 4235.** Antimikrobiyal ajan olarak bitki bileşenleri. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, (2), 27-32.
- Gtu¾4|." O0."K ,vcp." C0." ( "Dcncdcp." O0."423:.** Nanoteknoloji 1.
- Farag, R.S., Z.Y. DAW and S.H. Abo-Raya., 1989,** Influence of Some Spice Essential Oils on *Aspergillus parasiticus* and Production of Aflatoxins in a Synthetic Medium. Journal of food science, 54 (1): 74-76.
- Freundlich, H.M.F., 1906,** Über die adsorption in Lösungen, Zeitschrift für Physikalische Chemie, 57:385-470pp.
- Ghose, S., Hubbard, B.B. and Cramer, S.M., 2005,** Protein Interactions in Hydrophobic Charge Induction Chromatography (HCIC), Biotechnology Progress, 21:498.
- I¾mdwnwv." 0." 423:.** Nane Uçucu Yağının Enkapsülasyonu İçin Zein-Kazein Mikrokapsüllerinin Geliştirilmesi, Anadolu University Of Sciences & Technology-C: Life Sciences & Biotechnology, 7(1).
- Gregg, J., Sing, K.S.W.,** “Adsorption, Surface Area and Porosity”, Academic Press, London, New York, 1982.
- Halcon, L., Milkus, B.A.,2004,** Staphylococcus aureus and wounds: A review of tea tree oil as a promising antimicrobial, Am J Infect Control, 32,402-408
- Hammer, K. A., Carson, C. F., Riley, T. V., & Nielsen, J. B., 2006,** A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. Food and chemical toxicology, 44(5), 616-625.

## MC [ PCMNCT"F \ P (devam)

**Jct o cpe,q nw."O0."Fkm o gnm." [ 0.3; ;5, Ham Deri, Özen Ofset., İzmir,343 s**

**Hauber, C., & Germann, H. P., 1997,** The addition of fungicides in chrome tannage and their penetration, absorption and distribution in the wet blue. *World Leather*, 5, 75-82.

**Ho, Y. S., Ng, J. C. Y. and McKay, G., 2000,** Kinetics of pollutant sorption by biosorbents: review. *Separation and Purification Methods*, 29, 189-232.

**Hornyak, GL, Moore, JJ, Tibbals, HF, Dutta, J.,2008,** Fundamentals of Nanotechnology, CRC Press.

**Hsieh, C.H., Lo, S.L., Kuan, W.H. and Chen, C.L., 2006,** Adsorption of copper ions into microwave stabilized heavy metal sludge, *Journal of Hazardous Materials B*, 136: 338-344 pp.

**Indu P. Kaur ve Agrawal, R., 2007,** Nanotechnology: A New Paradigm in Cosmeceuticals, Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2007, 1, 171-182.

**ISO, 1996, ISO 4730:1996,** Oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type (tea tree oil), International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland.

**pcu." O0." 4229." Sodyum Aljinat ve Vinil Piroolidon Aşılanmış Sodyum Aljinat Kürelerden İndomethasinin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.**

**Jaisankar S.N., Gupta S., Lakshminarayana Y., 2010,** Waterbased anionic sulfonated melamine formaldehyde condensate oligomer as retanning agent for leather processing, *J. Am. Leather Chem. Assoc.*105, 289-296.

**Mcdc ." \0." 4228. İndometasinin Kalsiyum Klorür İle Çapraz Bağlanmış Sodyum Aljinat Ve Poli(Vinil Alkol) / Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Kontrollü Salımı ,Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankkara.**

**MC [ PCMNCT" F \ P (devam)**

- Kamini, N. R., Hemachander, C., Mala, J. G. S., & Puvanakrishnan, R., 1999,** Microbial enzyme technology as an alternative to conventional chemicals in leather industry. *Current Science*, 80- 86.
- Kanagaraj J., Senthivelan T., Panda R.C., 2015,** Eco-friendly waste management strategies for greener environment towards sustainable development in leather industry: a comprehensive review, *Journal of Cleaner Production* 89, 1-17.
- Mctcdq|. " 0." IÃnÃ o ugt." I 0." (" Dc{tc o q nw." G0" G0." 4225.** Tabakhanelerde Depolama Sırasında Gelişen Bazı Fungusların Koruma Piklesi ve Kromla Tabaklama Aşamasında Deride Oluşturdukları Pigmentasyonun İncelenmesi. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 40(3).
- Kaur, I. P., & Agrawal, R., 2007,** Nanotechnology: a new paradigm in cosmeceuticals. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 1(2), 171-182.
- Mgng ." D0." kpcpcp." V0." VÃ | o gp." P0." (" Fgpk|nk." C0." 4237.** Cadmium removal performances of different dye ligands attached cryogel disks. *Croatica Chemica Acta*, 88(2), 139-149 pp.
- Mq±cm." T0." (" Dq{tc|. " P0." 4228.** Bazı Bitki Uçucu Yağlarının Fungisidal Ve Fungistatik Etkileri. *Selçuk Tarım Bilimleri Dergisi*, 20(38), 76-81.
- Kuria, A., Ombui, J., Onyuka, A., Sasia, A., Kipyegon, C., Kaimenyi, P., & Ngugi, A., 2016,** Quality Evaluation of Leathers Produced By Selected Vegetable Tanning Materials from Laikipia County, Kenya. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science (IOSRJAVS)* Vol, 9, 13- 17.
- Langer, R., 1980,** Invited review polymeric delivery systems for controlled drug release. *Chemical Engineering Communications*, 6(1-3), 1-48.
- Langergren, S. and Svenska, B. K., 1898,** Zur theorie der sogenanntnen adsorption geloester stoffe, *Veternskapskad Handlingar*, 24, 4, 1–39
- Leigh B. Bangs., 1987,** Uniform Latex particles, Seragen Diagnostics Inc., Third Edition, Indianapolis

## MC [ PCMNCT" F \ P (devam)

**Oe" Ectvj{." F0" L0." Ocnjqvtc." O0." QøOcjqp{." C0" O0." Et{cp." L0" H0." ("**  
**QøFtkueqnn."E0"O0."4237."** Nanoparticles and the blood-brain barrier: advancing  
 from in-vitro models towards therapeutic significance. *Pharmaceutical*  
*research*, 32(4), 1161-1185.

**MEB., 2011**, Derileri Boyama, Kimya Teknolojisi, TC. Milli Eğitim Bakanlığı.

**Michael B., Michele C., Stefan R., et all., 2015**, Best Available Techniques  
 (BAT) Reference Document for the Tanning of Hides and Skins,  
 Industrial Emissions Directive, 2010/75/EU Integrated Pollution  
 Prevention and Control.

**Morones, J.R., Elechiguerra, J.L., Camacho, A., Holt, K., Kouri, J.B.,**  
**Ramirez, J.T., Yacaman, M.J., 2005**, The Bacteriosidal Effect of Silver  
 Nanoparticles, *Nanotechnology*, 16, 2346-2353.

**Murray, M.T.,1991**, The Healing Power of Herbs, Prima Publishing, USA, p.  
 218

**Nelson, R., R., S.,1997.**, In-vitro activities of five plant essential oils against  
 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant  
*Enterococcus faecium*, *J Antimicrob Chemother*, 40: 305–306

**Nikolaos, A., 1985** Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from  
 Polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60, 110–111 pp

**Qecm." D0." [ c c." 0." Cuncp." C0.4237.** Antimicrobial Activity of Chrome-tanned  
 Leathers Treated with Chitosan Formate, *SLTC Journal*, Volume  
 99, Page 238.

**Qtdcm." 0."422;."** Aktif Karbon İle Çevre Kirlenici Bazı Unsurların Giderilmesi,  
 İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

**MC [ PCMNCT" F \ P (devam)**

- Oussalah M, Caillet S, Lacroix M., 2006,** Mechanism of action of Spanish oregano, Chinese cinnamon, and savory essential oils against cell membranes and walls of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*. J Food Prot. 69(5): 1046–55
- Ozturk, N., Akgol, S., Arisoy, M., Denizli, A., 2007,** Reversible adsorption of lipase on novel hydrophobic nanospheres, Separation and Purification Technology, Volume 58, Issue 1, 1 December 2007, Pages 83-90
- " |ecp." U0" C0" T0" K0." VWTJCP." I0." (" DC [ TCOQ NW." G0" G0." 4225.**  
Tabakhanelerde Ortam Dezenfeksiyonunun Önemi Üzerine Bir Araştırma. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 40(2).
- Patel, A., Khanna, S., Xavier, G. K., Khanna, K., & Goel, B., 2017,** Polymeric nano-particles for tumor targeting—a review. Int J Drug Dev Res, 9, 50-55.
- Porter, A. L., & Youtie, J., 2009,** How interdisciplinary is nanotechnology?, Journal of nanoparticle research, 11(5), 1023-1041.
- Rao, J., Chen, B., & McClements, D. J., 2019,** Improving the efficacy of essential oils as antimicrobials in foods: Mechanisms of action. Annual review of food science and technology, 10.
- Rathbone, M. J., Hadgraft, J., Roberts, M. S., & Lane, M. E., 2008,** Modified-release drug delivery technology. CRC Press.
- Rhayour K, Bouchikhi T, Tantaoui-Elaraki A, Sendide K, Remmal A., 2003,**  
The mechanism of bactericidal action of oregano and clove essential oils and of their phenolic major components on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. J. Essent. Oil Res. 15(4): 286–92
- Robbers, J.E., Tyler, V.E., 1999.,** Tyler's Herbs of Choice The Therapeutic Use of Phytomedicinals, Haworth Press, New York, p.222

**MC [ PCMNCT"F \ P (devam)**

- Rutland, F.H., Kallenberger, W.F., Menden, E. and Nazario, C.L., 1990,**  
Problems Associated With Hexavalent Chromium Determination, *Jalca*,  
85:326-30p.
- U<sup>a</sup>pejg|-Navarro, M. M., Cuesta-I cttqvg." P0." Ct<sup>a</sup>p-Cu." H0." (" Qtikn<sup>2</sup>u-  
Dctegn»."E0."4233,** Microencapsulation of Melaleuca alternifolia (tea  
tree) oil as biocide for footwear applications. *Journal of Dispersion  
Science and Technology*, 32(12), 1722-1727.
- Serra, E., Hidalgo-Bastida, L., Verran, J., Williams, D., & Malic, S., 2018,**  
Antifungal activity of commercial essential oils and biocides  
against *Candida albicans*. *Pathogens*, 7(1), 15.
- Siepmann, J., & Peppas, N. A., 2011,** Higuchi equation: derivation, applications,  
use and misuse. *International journal of pharmaceutics*, 418(1), 6-12 pp.
- Silva NCC, Fernandes JA., 2010.,** Biological Properties of Medicinal Plants: A  
Review of Their Antimicrobial Activity. *The Journal of Venomous  
Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 16(3):402-413.
- Singhvi, G., & Singh, M., 2011,** In-vitro drug release characterization models, *Int  
J Pharm Stud Res*, 2(1), 77-84 pp.
- Smith JM.** Chemical engineering kinetics, 3rd edn. McGraw-Hill, Singapore:  
1981.
- Southwell, I., Lowe, R.,1999,** Tea Tree-The Genus *Melaleuca*, Harwood  
Academic Publishers, The Netherlands
- Springer Handbook of Nanotechnology (SHN), 2006,** Editor: Brahat Brushan,  
Springer.
- Syed, T.A., Qureshi, Z.A., Ali, S.M., Ahmad, S., Ahmad, S.A.,1999.,**  
Treatment of Toenail Onychomycosis with 2% Butenafine and  
5% Melaleuca alternifolia (tea tree) Oil in Cream, *Trop MedInt Health*,  
4 (4), 284-287

## MC [ PCMNCT" F \ P (devam)

**gpi** **Än.** "H" **Xg** "MÄ±ÄmiÄn." **G0** [0. 1990. Çevre Mühendisliğinde Fiziksel Kimyasal Temal İşlemler ve Süreçler. DEÜ Müh. Fak. Basım Ünitesi, İzmir, 211s

**Vct jcp.** " " 0." **I ¾m o gp.** "X0." (" **J ctuc.** " 0." **4232.** Nanoteknolojinin gıda bilim ve teknolojisi alanındaki uygulamaları. GIDA/THE JOURNAL OF FOOD, 35(3), 219-225.

**TFL Eco TET ET, 2017,** TFL Eco Guideline, Restricted substances in leather  
**Thanikaivelan, P., Rao, J. R., Nair, B. U., & Ramasami, T.,2004,** Progress and recent trends in biotechnological methods for leather processing, **TRENDS in Biotechnology,** 22(4), 181-188.

**Tiwari, G., Tiwari, R., Sriwastawa, B., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., & Bannerjee, S. K.,2012,** Drug delivery systems: An updated review. **International journal of pharmaceutical investigation,** 2(1), 2.

**VÄpc{."Q0."Mcd f c nk."K0."Qt jqp."F0." ("Ecpugxgt." I0."3; ; ;. Use and minimization of water in leather tanning processes. **Water Science and Technology,** 40(1), 237-244.**

**Uygun, A., D., Karagozler, A., A., Akgol, S., Denizli, A., 2009,** Magnetic hydrophobic affinity nanobeads for lysozyme separation, **Materials Science and Engineering C 29 (2009) 2165–2173**

**W{ iwp."O0."W{ iwp."C0."Cıvwpdc ."E0."Cmi ¾n."U0." ("Fgpk|nk."C0."4236.** Dye Attached Nanoparticles for Lysozyme Adsorption. **Separation Scienceand Technology,** 49(8), 1270–1278.

**Weber, T.W. ve Chakkravorti, R.K., 1974,** Pore and solid diffusion models for fixed-bed adsorbers. **American Institute of Chemical Engineers,** 20, 228–238 pp.

**Yagub MT, Sen TK, Afroze S, Ang HM., 2014,** Dye and its removal from aqueous solution by adsorption: a review. **Advances in Colloid and Interface Science** 2014; 209:172-184.

**MC [ PCMNCT" F \ P (devam)**

**Zaouali, Y., Bouzaine, T., & Boussaid, M., 2010**, Essential oils composition in two *Rosmarinus officinalis* L. varieties and incidence for antimicrobial and antioxidant activities. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3144-3152.

**Zhang B., Xu L., Ding K., 2011**, Dyeing/cross linking property of natural iredoid to protein fibers, *J. Am. Leather Chem. Assoc.* 106 (4), 121-126.

**VG GMMOT**

Tez çalışmam boyunca desteğini, sevgisini ve emeğini benimle paylaşan, güler yüzünü hiç eksik etmeyen değerli danışman hocam; Prof. Dr. Ahmet ASLAN'a,

Bilime olan sevgisini bana da aşıl原因an, değerli bilgilerini benimle paylaşan, her zaman yol gösterici olan ve laboratuvarında çalışma imkânı vererek kendi öğrencilerinden beni bir gün olsun bile ayırmayan değerli hocam Prof. Dr. Sinan AKGÖL'e,

Tez çalışmam ve laboratuvar çalışmalarım boyunca müthiş bir sabırla her sorunuma çözüm arayan, tecrübelerini benimle paylaşarak farklı ve pozitif bakış açısıyla bilime bakmamı sağlayan, desteğini asla esirgemeyen çok değerli arkadaşım, kardeşim Dr. Hilal ŞENAY'a,

Motivasyonları ve güzel enerjileri ile yanımda olan tüm BİOREGE ailesine ve benim için çok değerli olan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecim boyunca stresime katlanmak zorunda kalan, canım kardeşim Eda Gürsoy'a

Son olarak tüm hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle yanımda olan annem Hülya Gürsoy, babam Seyfettin Gürsoy'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafında 17- FBE 015 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

.. \ I G Y O

**M U G N " D N I N G T "**

**U q { c f , < G Ü R S O Y**

**C f , < E b r u**

**E - m a i l : g u r s o y e b r u 0 0 @ g m a i l . c o m**

**F q w o " v e t k j k : 0 2 . 0 2 . 1 9 9 2**

**F q w o " [ g t k : B i g a**

**G V O "**

**m m q m w n : D r . M u s t a f a G e n ç a y İ l k ö ğ r e t i m O k u l u**

**O r t a o k u l : A t a t ü r k İ l k ö ğ r e t i m O k u l u**

**L i s e : E ğ i r d i r A n a d o l u L i s e s i ( 2 0 0 6 - 2 0 1 0 )**

**L i s a n s : E g e Ü n i . , F e n F a k . , B i y o l o j i B ö l . , ( 2 0 1 0 – 2 0 1 5 )**

**[ Ğ m u g m " N k u c p u : E g e Ü n i . , F e n b i l i m l e r i E n s . , B i y o t e k n o l o j i A . B . D . , ( 2 0 1 6 - 2 0 1 9 )**

**[ Ğ m s e k L i s a n s T e z i**

**ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL ÖZELLİKTE POLİMERİK  
NANOMALZEMELERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DERİ  
ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**