Dişeti Hastalıklarının Tedavilerini Desteklemek Amacıyla Yeni Biyomalzemelerin Geliştirilerek Değerlendirilmesi

Tuğçe Pehlivanoğlu

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Haziran 2021

Development and Evaluation of New Biomaterials to Support the Treatment of Periodontal Diseases

Tuğçe Pehlivanoğlu

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemical Engineering

June 2021

Dişeti Hastalıklarının Tedavilerini Desteklemek Amacıyla Yeni Biyomalzemelerin Geliştirilerek Değerlendirilmesi

Tuğçe Pehlivanoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Kimyasal Teknolojiler Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı

Haziran 2021

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı danışmanlığında hazırlamış olduğum "Dişeti Hastalıklarının Tedavilerini Desteklemek Amacıyla Yeni Biyomalzemelerin Geliştirilerek Değerlendirilmesi " başlıklı YÜKSEK LİSANS tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 05/07/2021

Tuğçe Pehlivanoğlu

İmza

ÖZET

Ağız içindeki mikroorganizmaların sebep olduğu, dişin etrafındaki dokuya zarar veren rahatsızlığın giderilmesi için biyouyumlu yapılar kullanılmaktadır. Bu yapılar, iltihaplı dokuya ilaç taşıyıcısı olarak görev yapmakta ve yama olarak adlandırılmaktadır. Bu çalışmadaki yamalar; sağlık için faydaları bilinen çay lifinden ve biyouyumluluğu yüksek kitosan ile polietilen glikol polimerlerinden farklı reçeteler ve yöntemler denenip incelenerek hazırlanmıştır. Bu yamaların/biyomalzemelerin suda şişme dereceleri belirlenmiş, yüzey yapısı taramalı elektron mikroskop görüntüleri ile incelenmiş ve DSC analizleri ile yapıdaki bileşenlerin sıcaklık ile değişimleri araştırılmıştır. Biyomalzemelerin bölgesel uygulamalarda değerlendirilebilmesi için, model ilaç olarak seçilen amoksisilin yüklenerek ilaç salım davranışları belirlenmiş ve salım kinetikleri incelenmiştir. Ayrıca, biyomalzemelerin hazırlanması sırasında kullanılan etüvde ve dondurarak kurutma yöntemlerinin malzeme özellikleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Periodontal hastalıklar, yamalar, kitosan, polietilen glikol, amoksisilin, ilaç salımı

SUMMARY

Biocompatible structures are used to eliminate the discomfort caused by microorganisms in the mouth that damage the tissue around the tooth. These structures serve as drug carriers to the inflamed tissue and are called patches. The patches in this study have been prepared by trying and examining different methods and recipes including tea fibre with known benefits for health, highly biocompatible chitosan and polyethylene glycol polymers. The swelling degrees of these biomaterials/patches were determined, the surface structure was examined with scanning electron microscope images, and the alterations of the components in the structure by temperature were investigated with DSC analysis. In order to evaluate biomaterials in regional applications, drug release behaviours were determined by loading amoxicillin, which was selected as a model drug, and its release kinetics were examined. In addition, the effects of the oven and freeze drying methods used during the preparation of the biomaterials on the material properties were also investigated.

Key words: Periodontal diseases, patches, chitosan, polyethylene glycol, amoxicillin, drug release

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET ..... **vi**

SUMMARY ..... **vii**

TEŞEKKÜR ..... **viii**

İÇİNDEKİLER ..... **ix**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**

ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xiii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. DİŞETİ HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİYOMALZEMELER **3**

2.1. Dişeti Hastalıkları 3

2.2. Periodontal Hastalıklarda Biyomalzemelerin Kullanımı 5

2.2.1. Yaygın Kullanılan Biyomalzeme Biçimleri 6

2.2.2. Kitosanın Periodontal Hastalıklarda Kullanımı 9

2.3. Kitosan ve Kimyasal Yapısı 9

2.4. PEG 11

2.5. Çay Lifi 12

2.6. Periodontal Hastalıklarda İlaç Salımı 13

2.6.1. Sıfırıncı Mertebe Kinetik Modeli 14

2.6.2. Birinci Mertebe Kinetik Modeli 14

2.6.3. Higuchi Kinetik Modeli 15

2.6.4. Korsmeyer- Peppas Kinetik Modeli 15

3. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI **17**

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4. MATERYAL VE YÖNTEM 20
4.1. Deneylerde Kullanılan Malzemeler 20
4.2. Çay Lifinin Hazırlanması 20
4.3. Dişeti Yamalarının Hazırlanması 20
4.4. Fiziksel Analiz 24
4.5. Şişme Çalışmaları 24
4.6. İlaç Yüklemesi ve Salım Analizi 25
4.7. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Analizi 26
4.8. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi 26
5. BULGULAR VE TARTIŞMA 27
5.1. Fiziksel Analiz 29
5.2. Şişme Çalışmaları Sonuçları 29
5.3. SEM Analiz Sonuçları 35
5.4. DSC Analizi Sonuçları 39
5.5. İlaç Salım Sonuçları 44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 53
KAYNAKLAR DİZİNİ 55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil **Sayfa**

2.1. Periodontal hastalığın gelişim evreleri 4
2.2. Jelin periodontal yapıya enjekte edilmesi..... 6
2.3. Liflerin periodontal yapıya yerleştirilmesi 7
2.4. Filmin periodontal yapıya eklenmesi 7
2.5. Mikropartikülün periodontal yapıya eklenmesi..... 8
2.6. Kitosanın kimyasal yapısı..... 10
2.7. Polietilen glikolün kimyasal yapısı..... 11
5.1. Biyomalzemelerin dijital fotoğraf makinesi görüntüleri 28
5.2. Etüvde kurutulan Y1.1' in şişme eğrisi 31
5.3. Etüvde kurutulan 9. Deneme' nin şişme eğrisi..... 31
5.4. Dondurarak kurutulan Y1.1' in şişme eğrisi 33
5.5. Dondurarak kurutulan 9.Deneme' nin şişme eğrisi 33
5.6. (a) Y1.1' in (b) Y1.2' nin □70 büyütme oranında SEM görüntüleri 36
5.7. (a) Y2.1' in (b) Y2.2' nin □70 büyütme oranında SEM görüntüleri 36
5.8. (a) Y3.1' in (b) Y3.2' nin □70 büyütme oranında SEM görüntüleri 36
5.9. (a) Y1.1' in (b) Y1.2' nin □200 büyütme oranında SEM görüntüleri 37
5.10. (a) Y2.1' in (b) Y2.2' nin □200 büyütme oranında SEM görüntüleri 37
5.11. (a) Y3.1' in (b) Y3.2' nin □200 büyütme oranında SEM görüntüleri 37
5.12. Y1.1 yamanın DSC eğrisi..... 40
5.13. Y1.2 yamanın DSC eğrisi..... 40
5.14. Y2.1 yamanın DSC eğrisi..... 41
5.15. Y2.2 yamanın DSC eğrisi..... 41
5.16. Y3.1 yamanın DSC eğrisi..... 42
5.17. Y3.2 yamanın DSC eğrisi..... 42
5.18. Y1.1' in ilaç salım profili..... 44
5.19. Y2.1' in ilaç salım profili..... 45

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil **Sayfa**

5.20. Y3.1’ in ilaç salım profili..... 45
5.21. Y1.2’ in ilaç salım profili..... 46
5.22. Y2.2’ in ilaç salım profili..... 46
5.23. Y3.2’ in ilaç salım profili..... 47
5.24. Y1.1’ in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması..... 49
5.25. Y2.1’ in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması..... 49
5.26. Y3.1’ in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması..... 50
5.27. Y1.2’ in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması..... 50
5.28. Y2.2’ in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması..... 51
5.29. Y3.2’ in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması..... 51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge **Sayfa**

4.1. Biyomalzemelerin bileşim oranları 24
5.1. Hazırlanan malzemelerin ortalama kalınlık ve kütleleri 29
5.2. Etüvde kurutulan biyomalzemelerin kuru kütle başına zamanla değişimleri..... 30
5.3. Dondurarak kurutulan biyomalzemelerin kuru kütle başına zamanla değişimleri 32
5.4. Belirli dakikalardaki ilaç salım derişimleri 48
5.5. Biyomalzemeler için Korsmeyer-Peppas modelinden bulunan sabitler..... 52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalık veya periodontitis, mikroorganizmaların sebep olduğu dişin destek dokusunu etkileyen hastalıktır. Periodontal ligamentin ve alveol kemiğin çökmesi ile görülebilmektedir (Carranza vd, 2012). Bakteriyel enfeksiyon sebebiyle diş ile diş eti arasındaki bağın ortadan kaybolması sonucunda diş kaybına sebebiyet verebilmektedir (Jepsen, 2016; Sanchez Perez, 2009).

Bakterilerin sebep olduğu ağız içi enfeksiyon bölgesine yarayı kapatacak bir yama veya biyomalzeme olarak adlandırılan ilaç salım sistemleri konulmaktadır. İlaç salım sistemleri alternatif tedavi olanakları sunmaktadır (Kim vd, 2002). Bu ilaç salım sistemlerinde, doğal polimerler, periodontal dokunun rejenerasyonunu etkilemedikleri için diğer malzemelere göre önemli bir avantaj sağlamakta ve tercih edilmektedir. Doğal polimerler arasında üstün biyolojik özelliklerinden dolayı kitosanın yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (Barat vd, 2007). Kitosan, hem etkili biyoyapışma hem de geçirgenlik özellikleri sebebiyle ağız içi mukoza tabakasındaki ilaç salım sistemlerinde de öne çıkmaktadır (Needleman vd, 1998; Şenel vd, 2000a). Biyoyapışma özelliğine sahip ürünler, dişteki epitel dokuyu koruduğu ve uzun süre dokuya tutunabildiği için tercih edilmektedir (Smart, 1991). Jel ve film gibi yapılar da, ilaç salımı ve fiziksel koruma yapabilme amacıyla mukozada daha geniş bir alan kaplayabildikleri için daha uygundurlar (Needleman vd, 1997; Şenel vd, 2000b). Ayrıca ilaç salım sistemleri biyolojik olarak parçalanabilen veya parçalanamayan olarak da tercih edilebilmektedir. Biyolojik olarak parçalanabilenler, daha az toksisiteye sahip olması ve yapıya kolay uyum sağlayabildikleri için daha çok tercih edilmektedir (Schwach Abdellaoui vd, 2000). İlaç salım sistemlerinde jel ve filmlerin yanında; lifler, süngerler, mikropartikül ve nanopartiküllerin de yer aldığı, bazılarının içlerine antimikrobiyal ajanlar yüklenerek periodontal hastalıkların tedavisinde kullanıldıkları görülmektedir (Abhishek vd, 2019). Antimikrobiyal ajanların, hastalıklı bölgeye yerleştirilen ilaç salım sistemlerinden salınarak kısa sürede etkisini gösterdiği belirtilmektedir (Goodson, 1985; Kornman, 1993; Schwach Abdellaoui vd, 2000).

Periodontal hastalığa neden olan bakteriler, ilaç salım sistemlerinde anitibiyotik kullanılarak yok edilebilmektedir (Slots ve Ting, 2002). Antibiyotik olarak tetrasiklin, metronidazol, klindamisin, klorheksidin, siprofloksasin, ofloksasin, minosiklin, amoksisilin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Abhishek vd, 2019).

Antibiyotiklerin ve antiviral maddelerin kullanımının yanı sıra mikrooranizmaların sebep olduğu hastalıkların tedavisinde doğal bitkiler kullanılmaktadır. Bitkisel dişeti yamaları hazırlanmış ve dişeti hastalıklarında iltihaplanmanın azaldığı gözlenmiştir. Bitki özütlerinin antioksidan ve bağışıklık düzenleyici aktiviteleri sebebiyle vücudun periodontal hastalıklara cevabı olan iltihaplanmayı azaltma potansiyellerinin olduğu bildirilmiştir (Grbic vd, 2011). Doğal bitkilerin antiülsorojenik, antienflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal ve yara iyileştirici özellikleri bulunmaktadır (Kala vd, 2015). Birçok farklı amaç için kullanılan bitkilerden olan çay; yapısındaki polifenollerin içinde bulunan kateşinin sayesinde antioksidan, antimikrobiyal, antikolojenaz, antimutajenik gibi özellikler göstermektedir. Çay bitkisinin bu özellikleri sayesinde periodontal hastalıkların tedavisinde yara iyileştirilmesinde kullanılmıştır (Venkateswara vd, 2011). Buradan hareketle ve daha önce laboratuvarımızda yapılmış çalışmalarda (Gizem, 2018; Sedef, 2018; Berfu, 2019) kullanılmış olan bitkisel bileşen, çay fabrikalarındaki çay işlenme atığı, çay lif ve tozları, bu çalışmada da dişeti hastalıkları tedavi sürecinde kullanılmak üzere yama adayı olarak hazırlanmıştır.

Bu çalışmada; dişeti hastalıklarının tedavilerini desteklemek amacıyla yeni biyomalzemeler geliştirilmeye çalışılmış ve bazı özellikleri incelenmiştir. Biyomalzemeler; doğal bir polimer olan kitosan, polietilen glikol (PEG) ve çay lifi kullanılarak hazırlanmıştır. Kurutma işlemi iki ayrı yöntemle yapılarak film ve gözenekli süngerimsi dokular elde edilmiştir. Bu biyomalzemelere, periodontal hastalıklarda genellikle tercih edilen bir ilaç olan amoksisilin yüklenmiştir. İlaç yükleme miktarı ve yükleme yöntemindeki farklılıklar, biyomalzemelerin değerlendirilmesine katkı sağlamıştır. Çalışmada dişeti yaması olarak adlandırılacak olan bu biyomalzemelerin ilaç salım profilleri çizilerek salım davranışları belirlenmiş ve salım kinetikleri de incelenmiştir. Bunlardan başka; dişeti yamalarının, suda şişme dereceleri belirlenmiş, yapılarının morfolojileri taramalı elektron mikroskop (SEM) ile gözlenmiş ve sıcaklıkla değişimleri incelenmiştir.

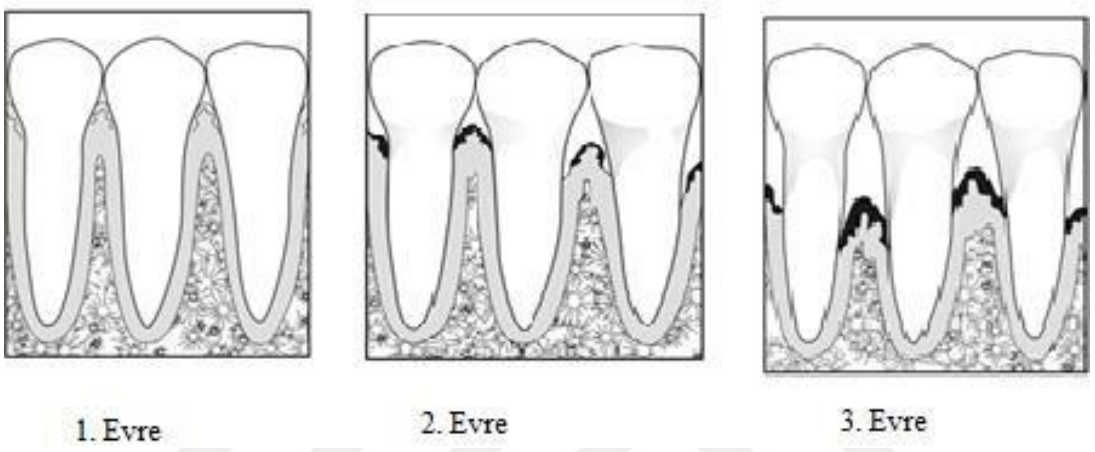
2. DİŞETİ HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİYOMALZEMELER

2.1. Dişeti Hastalıkları

Periodontal hastalıklar dünya nüfusunu % 90 oranında etkileyebilen bir hastalıktır. Periodontal hastalığın en belirgin şekli diş etinde meydana gelen bakteriyel diş plaklarının oluşumu ile başlamaktadır. Genetik ve çevresel faktörler, tütün kullanımı (Pihlstrom vd., 2005), yetersiz ağız temizliği diş plağının oluşumunda rol oynamaktadır. Genellikle periodontal hastalığı tetikleyen de; sigara kullanımı, kadınlar ve erkeklerde hormonal değişiklikler, diyabet hastalığı, AIDS ve genetik yapılar gibi etkenlerdir (Bethesta, 2013). Periodontal hastalığın görülmesi çocukluk çağına bağlı olabilmektedir. Çocukluk çağında birincil ve kalıcı dişlerin dökülmesinden sonra önlem alınmadığı sürece periodontal hastalık ileri seviyede görülebilmektedir (Jayam vd., 2014).

Diş eti hastalığının ilk evresinde (Şekil 2.1) diş eti şişer, kızarır ve kanamalar meydana gelir (Anonim, 2018). İlk evresi diş eti iltihaplanması olarak bilinmektedir ve gingivitis olarak adlandırılan bir hastalık sürecidir. Diş eti iltihaplanmasının en yaygın biçimi, bakteri plağı etkisiyle oluşan iltihaplanma sürecidir. Dişeti yarıklarındaki bakteriler, iltihaplanmaya karşı tepkiyi bozan bir flora veya doğal dokuya yerleşmiş hastalık aktivitesini tetikleyen zararlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Hallmon vd., 1996). Bu evrede diş etine iyi bakım sağlandığı sürece hastalık kısa sürede iyileşebilmektedir (Merin, 2006). Bakım yapılmazsa diş dokularında tartar ve diş plağı oluşumu ve artışı gözlenmektedir. Periodontal dokular, tartarların ve plağın birikmesiyle bakterilerin istilasına uğrayarak yapıları bozulmaktadır (Singh vd., 2012b). Son evresinde ise diş, diş etinden ayrılmaya başlar, kemik kaybolabilir ve dişin düşmesi gözlenebilmektedir (Anonim, 2018). Bu süreçte diş eti epiteli ile diş yer değiştirmektedir. Yer değişme sırasında periodontal dokuda boşluklu yapılar oluşturmakta ve bu yapı ‘Periodontal cep’ olarak adlandırılmaktadır (Joshi vd., 2016). Son evresi Periodontitis olarak ifade edilmektedir (Anonim, 2018). Periodontitis kelimesi ‘Peri’ etrafında, ‘odont’ diş, ‘-itis’ kızarıklık anlamlarını ifade etmektedir (Kala vd., 2015). Periodontitis evresinde ise mikroorganizmaların etkisiyle dişteki destekleyici yapılarda bozunma

gözlenebilmektedir (Merin, 2006). Periodontitis evresine kadar ilerlemeyi sağlayan bakteriler anareobik gram negatif bakteriler, Actinobacillus actinomisetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia ve Tannerella forsythensis' dir (Bascones Martinez vd., 2005). Periodontit, periodonsiyumun diğer adıyla diş dokularının iltihaplanması olarak adlandırılmaktadır. Dört tane dokudan oluşmaktadır. Bunlar; diş eti, sement, alveolar kemik ve sement ile alveolar kemik arasında uzanan periodontal bağlar' dır.



Şekil 2.1. Periodontal hastalığın gelişim evreleri (UIOWA, 2021)

Porphyromonas gingivalis, gram negatif, anaeorab ve patojenik bakteri türevi olan diş kaybı ve diş etinin dokularına hasar veren bir hastalığa sebep olan bakteri türüdür. Porphyromonas gingivalis' in diğer adı 'kırmızı kompleks' olarak adlandırılmaktadır. Kırmızı kompleks, bakterilerin dişeti alt bölgelerinde (subgingival) kolonileşmeye, konakçı savunma mekanizmasının bozunmasına, periodontal dokuda hasara ve yok etmeye sebebiyet vermektedir (Bodet vd., 2007). Porphyromonas gingivalis, periodontal dokuya lokal olarak geçiş yaparken virülans faktör panellerini kullanmaktadır. Dokuda yayınım hızı ve o ortamda barınabilmesi için periodontal ceplerde bulunan aminoasitleri fermente ederek gerçekleştirmektedir (Bostancı vd., 2012). Periodontal hastalığa sebep olan Porphyromonas gingivalis'in diş üzerine ağrılı veya kalıcı hasar verdiğinde tedavi edilmezse diyabet, kalp hastalığı, yüksek tansiyon gibi hastalıklara sebep vermektedir (Lamount vd., 2000).

Periodontal hastalığın tanımlanması antik çağlara dayanmaktadır. 5000 yıl önce Mısır ve Çin yazılarında periodontal hastalığının tedavisi hakkında bilgiler bulunmaktadır (Gold, 1985). İlk periodontal hastalıklar hakkındaki yazı Abu I Quasim tarafından yazılmıştır (Weinberger, 1948). 17. Yüzyıl' da Von Leeuwenhoek tarafından dişlerin etrafinda ilk defa bakteri varlığı belirlenmiş ve 'animicules' olarak adlandırılmıştır (Highfield, 2009: Gold' dan (1985)). Devam eden çalışmalarda; periodontal hastalıkların çeşitli farklılıklara sahip olduğu gözlenmiştir. Farklılıklar gözlenince etiyoloji, patogenez ve tedaviye göre hastalıkları belirlenerek sınıflandırmaya tabi tutulmuştur (Highfield, 2009). Sınıflandırma adına ilk girişim Armitage (2002)' in yapmış olduğu 1870 'den 1920 'ye kadar geçerli olan, klinik özellikler, klasik pataloji ve enfeksiyon - konakçı özelliklerini baz alarak yapılmıştır. 1920 'den 1970 'e kadar sınıflandırmada en büyük etki klasik patalojidir. 1970 'den günümüze kadar yapılan sınıflandırmalarda enfeksiyon temel alınarak yapılmıştır (Highfield, 2009). En uygun ve hala günümüzde de kullanılan Amerikan Periodontoloji Akademisinin (APP) yapmış olduğu sınıflandırmadır (Highfield, 2009). Bu sınıflandırmada periodontal hastalıklar; temel olarak diş plağına bağlı olan ve plak kaynaklı olmayan dişeti hastalıkları olmak üzere çok sayıda alt bileşen içermektedir. Diğer periodontal hastalıklar arasında kronik, agresif ve sistemik hastalıklardan kaynaklanan periodontitis ve periodonsiyum apseleri vardır (Armitage, 1999).

2.2. Periodontal Hastalıklarda Biyomalzemelerin Kullanımı

Periodontal hastalıklarda kullanılan biyomalzemelerden biri olan yara örtüsü, yama veya periodontal cep yaması olarak adlandırılan malzemeler üzerine önemli sayıda çalışmalar mevcuttur. Yara örtüleri, gram negatif bakterilerin sebep olduğu periodontal hastalık için cerrahi durumlarda veya cerrahi uygulamaların olmadığı durumlarda da tercih edilebilmektedir (Zambon, 1996; Cuguni vd., 2000). Periodontal hastalığın tedavisinde başlangıç seviyesinden ilerlemesine kadar bakterileri ortadan kaldırmak için periodontal ceplere antibiyotik enjekte etme üzerine çalışmalar da yapılmıştır (Kornman, 1996; Haffajee, 2000). Periodontal cep yamalarına yüklenen antibiyotikler, kullanılan ortama başarılı bir şekilde ilaç salımı yapabilmesi için biyolojik olarak enjekte edilmesi veya biyolojik olarak parçalanabilen malzemeye sahip olması uygun görülmektedir (Misnk, 2001).

Periodontal cep yamalarına enjekte edilen ilaç salım sistemleri biyoyapışkanlı bileşimlerdir ve son 30 yıldır periodontal hastalıkların tedavisinde ilgi görmektedir (Nair ve Chien, 1996; Bouckaert, 1992). Biyoyapışkan olarak kullanılan periodontal ceplerde; doğal polimerlerin üstün fiziksel, reolojik ve hidratasyon özelliklerinden dolayı uzun süre yüzeye tutunma ve yapışma özelliği artmakta ve bu sebeple de doğal polimerler tercih edilmektedir (Smart, 1991). Biyoyapışkan veye mukoyapışkan olarak adlandırılan bu yapılar iki farklı yüzeyin birbirine tutunması ile oluşmaktadır. Biyoyapışkanlara hidrojen bağı yapabilen hidrofilik makromoleküller örnek verilebilmektedir. Moleküllerin üzerindeki karboksil, amin ve hidroksil gruplarının varlığı yapışmayı arttırmaktadır. Güçlü yapışkanlara örnek olarak kitosan, sodyum alginat, selüloz ve karbomerler gösterilmektedir (Smart, 2005).

2.2.1. Yaygın Kullanılan Biyomalzeme Biçimleri

Genellikle periodontal tedaviler için jeller, lifler, film, mikropartiküller ve nanopartiküller tercih edilmektedir (Jain vd., 2008; Zamania vd., 2010).

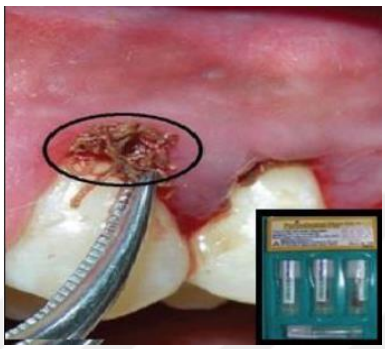
- **Jeller**

Antibiyotiklerin kolay bir şekilde enjekte edilebildiği yarı katı biçimindeki yapılardır. Bu yapılar kolaylıkla hazırlanabilmekte, içine bölgesel olarak yüklenen antibiyotiği hızlı bir şekilde salabilmekte ve biyoyapışmada etkinlik gibi avantajlara sahiptir (Patel vd., 2018).

Şekil 2.2. Jelin periodontal yapıya enjekte edilmesi (Patel' den, 2018)

- **Lifler**

Periodontal dokuya bir yapıştırıcı ile yapıştırılır ve ipliksi yapıda olup ilaç salımı yapan sistemlerdir. Etil selüloz veya polietilen gibi lifler 7 gün süre ile ilaç salımı yapabilmektedir. 7 günden fazla periodontal dokuda durduğu zaman dokuda kızarıklık olduğu gözlenmiştir (Jain, 2008).



Şekil 2.3. Liflerin periodontal yapıya yerleştirilmesi (Patel' den, 2018)

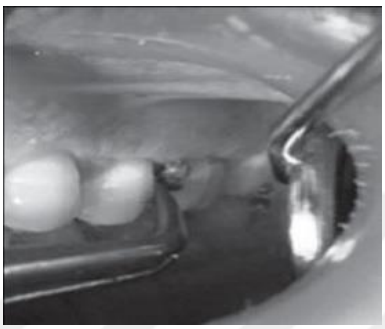
- **Filmler**

Döküm yöntemi ve öğütme yöntemi ile iki şekilde hazırlanabilmektedir. Yöntemlere göre elde edilen filmler kurutulduktan sonra periodontal dokuya uygun şekilde kesilerek yapıya uygulanmaktadır. Filmlerin içine uygulanan ilaçların salımını sağlamaktadır. İlacın difüzyon yolu ile yapıya salımını gerçekleştiren filmlerin periodontal dokuya daha iyi biyoyapışma gösterdikleri kanıtlanmıştır (Jain, 2008).

Şekil 2.4. Filmin periodontal yapıya eklenmesi (Patel' den, 2018)

- **Mikropartiküller**

1 ve 1000 μm aralığında değişen katı, küresel polimerik yapılardır. İçine yüklenen ilaç, matriks yapıda homojen ve kontrollü olarak salımını gerçekleştirmektedir. Periodontal yapıya uzun süre biyoyapışma özelliği göstermektedir (Patel vd., 2018; Pichayakorn vd., 2013).



Şekil 2.5. Mikropartikülün periodontal yapıya eklenmesi (Patel' den, 2018)

- **Nanopartiküller**

10 ve 1000 nm aralığında olan katı, polimerik yapılardır. İlacın katı polimerik yapılara yüklenme şekilleri çözdürme, kapsülleme ve matris içinde dağılımı ile yükleme şekillerine bağlıdır. Periodontal hastalıkların tedavisinde periodontal cepteki ulaşılamayan noktalara kadar ilaç salımı yapabilmektedir (Kong, 2006).

Periodontal hastalığın tedavisinde kullanılan antibiyotikler, ağızdan alındığında periodontal cebin iyileşmesinde daha az etkili olduğu gözlenmiştir (Kataria vd., 2014). Periodontal cebin çabuk iyileşmesi için antibiyotiğin bölgesel alana verilmesi daha fazla avantaj sağlamaktadır (Garg vd., 2011d). Bölgesel olarak yerleştirilen yara örtüleri/yamalarda polimerik malzemelerin kullanımının yaygınlaşmış olup ilaç salımında ilacı hızlı bir şekilde dokuya aktardığı gözlenmiştir (Jain vd., 2008). Tedavide kullanılan polimerik malzemeler mukoyapışkanlı polimerler olarak da adlandırılmaktadır (Mahajan, 2013). Mukoyapışkanlı polimerlerin bölgesel olarak ilacın salımında, belirli bir doz sınırının olduğu bildirilmiştir. Bu doz günlük 25 mg ve daha az oranda yerel ilaç salımı açısından uygunluğu belirlenmiştir. Tedavi sırasında bu ilaç; yapışkan tabletlere, yamalara ve jellere enjekte ederek kullanıma sunulmaktadır (Ahuja vd., 1997).

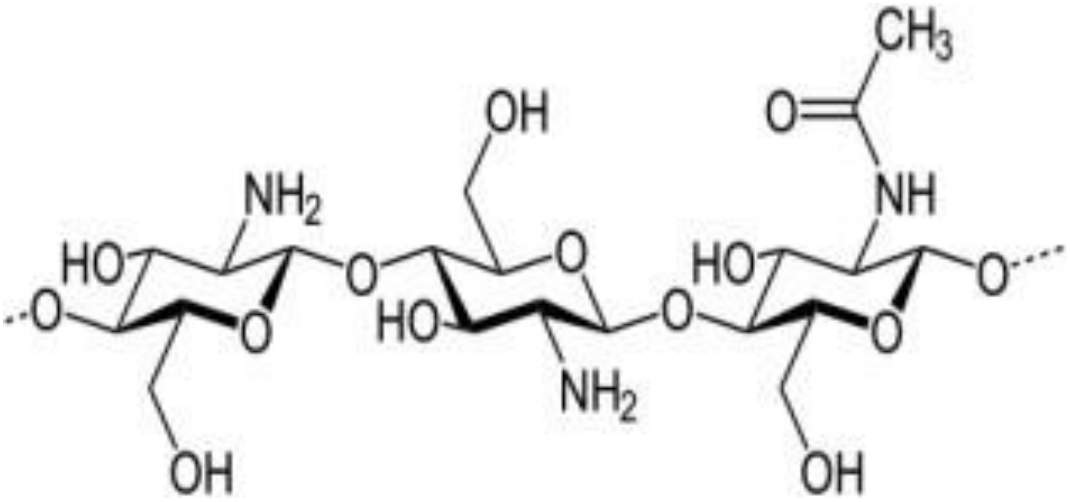
Periodontal hastalıklarda tedavi amaçlı bölgesel ilaç salım sistemleri; tedavi türüne, malzemenin bozunabilirliğine ve eylem süresine göre sınıflandırıldığı görülmektedir (Patel vd., 2018). Burada eylem süresine göre sınıflandırma; sürekli salım yapan cihazlar ve kontrollü salım yapan cihazlar olarak ikiye ayrılmıştır. Sürekli salım yapan cihazların 24 saatten daha kısa sürede salım yapan dağıtım sistemleri olduğu ve birinci mertebeden kinetiği izlediği, kontrollü salım yapan cihazların ise 24 saatten uzun süren salım yapan sistemler olduğu ve sıfırcı mertebenden kinetiği izlediği belirtilmiştir.

2.2.2. Kitosanın Periodontal Hastalıklarda Kullanımı

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre özellikle deniz kabuklularından elde edilen biyomalzemelerin daha ön planda olduğu bildirilmektedir (Ghosh, 2009; Bonderer, 2008). Deniz kabuklularından elde edilen biyomalzemeler; diş uygulamaları, cerrahi, ortopedik, estetik, plastik cerrahi gibi alanlarda kullanılmaktadır (Jones, 2010; Ladet vd., 2008). Periodontal hastalıkların tedavisinde; deniz kabuklularından elde edilen kitosan, biyolojik olarak kolay parçalanabilme, antimikrobiyal aktivite, biyouyumluluk, jel ve film gibi biçimlerde hazırlanabilme özelliklerine sahip olduğundan daha çok tercih edilmektedir (Fiorillo, 2019; Husain vd., 2017). Kitosanın; plak oluşumunda ve periodontal hastalıklarda görülen Porphyromonas gingivalis, Streptococus mutans ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans gibi patojen bakterilere karşı diş plaklarını azaltarak ve antimikrobiyal aktivite göstererek etkili olduğu bildirilmiştir (Achmad, vd., 2020; Kmiec, vd., 2017). Daha önce yapılan araştırmalarda kitosanın içine ilacın kolaylıkla yüklendiği ve kontrollü bir şekilde dokuya salımını gerçekleştirdiği için periodontal hastalıkların tedavisinde tercih edildiği gözlenmiştir (Benjamin vd., 2009).

2.3. Kitosan ve Kimyasal Yapısı

Lassaigne, 1843 yılında ipekböceği türü olan Bombyx mori dış iskeleti üzerine yaptığı çalışmada kitinin yapısında olan azot bileşiğin varlığını ortaya çıkarmıştır. 1859 yılına kadar çalışmalara devam edilmiş olup ve sonucunda kitin yapısını ısıtırak ve potasyum hidroksit ile muamele ederek kitosanı keşfetmiştir (Vanessa vd., 2020). Katyonik bir polisakkarittir (El Hafian, 2011). Kitosanın kimyasal yapısı Şekil 2.6’ da gösterilmiştir



Şekil 2.6. Kitosanın kimyasal yapısı (Zargar' dan, 2015)

Kitosan, kabuklu deniz canlılarının kabuklarındaki proteinlerin ortamdan uzaklaştırılması ve kabuğun içinde bulunan yüksek derişimdeki kalsiyum karbonatın çözdürülerek işlenmesinin ardından elde edilmektedir (Dutta vd., 2004). Demineralizyon, deastilasyon ve deproteinizasyon gibi üç şekilde kitosan elde edilir. Elde edilen kitosanın kalitesi ise deasetilasyon derecesi ve molekül ağırlığına göre belirlenmektedir (Samicho ve Rami, 2011).

Her çözücüde çözünmeyen kitine göre kitosanın zayıf asitlerde kolayca çözünebilmesi de endüstriyel uygulamalarda kullanımını yaygınlaştırmıştır. Kitosanın molekül ağırlığı yüksek olduğunda, moleküller arasında ve içinde hidrojen bağlanması sebebiyle daha iyi film oluşturduğu bildirilmiştir (Muzarelli ve Peters, 1997). Kitosan; jel, reçine, film, lif ve mikro küreler gibi farklı biçimlerde hazırlanarak birçok uygulamada kullanımı için önemli avantajlar sağlamaktadır (El Hafian, 2011). Kitosanın; biyoteknoloji, biyomedikal ürünler, kozmetik, gıda işleme, endüstriyel atıklardaki metallerin ve renklendirici iyonların giderilmesi gibi çok farklı alanlarda kullanıldığı görülmektedir (Alvarenge, 2011).

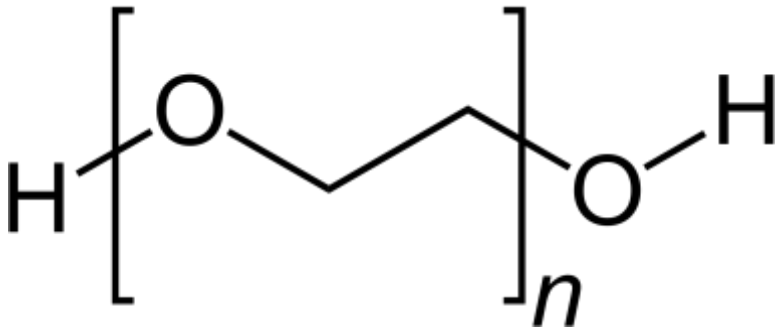
Kitosanın ağız içi uygulamalarda tercih edilmesinin sebebi biyouyumluluk, mukoyapışkanlık, toksik etkisinin olmaması ve biyolojik olarak parçalanabilme gibi özelliklere sahip olmasıdır (Pilliai ve Rari, 2001). Kitosan, negatif yüklü mukozada

bulunan müsin maddesi ile etkileşime girdiğinde mukoyapışkanlık özelliği göstermektedir (Ludwig, 2005).

2.4. PEG

Sentetik hidrojellerden olan polietilen glikol (Şekil 2.7); toksik olmaması, bağışıklık sistemini tetiklememesi ve hidrofilik karakterde olması sebebiyle ilaç salım çalışmalarında bazen tek başına, bazen de bir kompozit bileşeni olarak kullanılmaktadır (Giray vd., 2012). PEG içine yerleştirilen protein veya ilaçların salım kinetiğinin, PEG zincir uzunluğu veya PEG monomer derişimi değiştirilerek ayarlanabildiği gözlenmiştir (Giray vd., 2012: Weber vd., 2009). Hidrojele yüklenen malzemenin boyutu ve ağırlığı da salımı etkileyen parametrelerdendir.

PEG, PGA, PLA gibi sentetik hidrojeller; kararlılığı yüksek, iyi mekanik özellikler sergileyen, mikro ve nano yapıların oluşumunda kullanışlı olmaları gibi avantajlarıyla periodontal hastalıklarda özellikle tercih edilmektedir (Kouwer vd., 2013; Wang vd., 2010). PEG, periodontal hastalıklarda genellikle hücre ile ilaç alışverişini sağlayarak sorunlu bölgenin iyileşmesini olumlu etkilemektedir (Galler vd., 2011). Son yapılan çalışmalarda PEG' li hidrojel yapı iskeleleri; periodontal dokuda kullanıldığı yerin şeklini alabilir, oluşan boşlukları doldurabilir ve dokulara yapışabilir özelliklerde hazırlanabilmektedir (Sargeant vd., 2012).



Şekil 2.7. Polietilen glikolün kimyasal yapısı

2.5. Çay Lifi

Çay üretimi sırasında her üretim sonucunda atık çay lifi ve çay tozu oluşmaktadır. Kurutulmuş çay üretimi sırasında 40 000 ton atık çay lifi ve çay tozu meydana gelmektedir. Çay lifleri genellikle kolayca biyolojik olarak parçalandığından dolayı yenilenebilir kaynaklar arasından yer almaktadır (Ersoy ve Küçük, 2009). Çayın hayatımızdaki ilk kullanım alanı yaraların iyileştirilmesi için olup daha sonra içecek olarak kullanımı yaygınlaşmıştır (Mondal vd., 2007).

Yeşil çay, yüksek oranda kateşin içerir. Yeşil çayın işlenerek siyah çay elde edilmesi sırasında; çay oksidasyona, polimerizasyona ve orijinal bileşenleri de bazı değişimlere uğramaktadır. Siyah çay, theaflavinler ve kateşinlerin gallat esterlerini içermektedir (Cabrera vd., 2006).

Çay lifinin yapısında aminoasit, selüloz, hemiselüloz, kafein, çay polisakkariti ve çay polifenolleri bulunmaktadır (Ng vd., 2013; Chen vd., 2016). Çay polifenolleri genellikle kateşinler olarak sınıflandırılmaktadır. Siyah çayda bulunan polifenoller; belirli orandaki kateşinlere ek olarak theaflavinleri, thearubiginleri ve diğer kateşin polimerik pigmentlerini içermektedir (Li vd., 2013). Bir çalışmada (Wu ve Zhu, 2001) çayın ana bileşenleri olan polifenollerden kateşin ve aflavinin ağızda oluşan bakterilerin oluşumunu engellediği belirtilmiştir. Bakteri oluşumunu azalttığı için dişin ve diş etinin kaybolmasını engellediği görülmüştür. Kateşin türevlerinin de Porphyromonas gingivalis'in sebep olduğu periodontal yıkımı azalttığı belirlenmiştir (Okamoto vd., 2004: Sakanaka vd., 2004).

Çay lifi; serbest radikal yakalama aktivitesine sahip olduğundan doğal antioksidan özelliği olduğunu göstermiştir (Farhoosh vd., 2007). Yüksek miktarda flavonoid içeriğine sahip çay, oksijensiz radikalleri temizleyerek dokuları hasardan koruyabilmektedir. Çay flavonoidleri radikal temizleyicisi olduğundan antioksidan olarak görev yapmaktadır (Rietveld ve Wiseman, 2003).

Çay lifi için yapılan Escherichia coli testlerinde, bakterilerin üremesine sınırlamalar getirdiği gözlenmiştir (Gupta, 2015). Çay lifi içerisinde antioksidan, antikanserojen ve antimutajenik etkilere sahip özellikleri barındırmaktadır (Mondal vd., 2004).

2.6. Periodontal Hastalıklarda İlaç Salımı

İlaçlar, gözenekli yapılı polimerler ve tanecikler arası boşluktan oluşan polimerlerin matris sitemine girerek ortama kolayca salınabilmektedir (Tahara vd., 1995). Polimerin matris sistemi ilaç salınımı, difüzyon, erozyon ve çözünme gibi işlemler içermektedir (Kalam vd., 2007; Ofoefule vd., 2002). İlaç salım mekanizması, aynı anda hem çözünme hem difüzyon gerçekleştirebilen mekanizmaya sahiptir (Kalam vd., 2007). İlaç salımı, polimerin çözücü ortamına, ilacın büyüklüğüne ve ilacın ortamda çözünmesine göre salım hızını da etkilemektedir (Chime vd., 2013).

Goodson vd 1979 yılında yaptığı çalışmada ilk kez periodontal hastalıklarda kontrollü ilaç salımı kullanımının uygun olduğunu söylemişlerdir. İlacın periodontal cebe belirli bir sürede ulaştığını ve ulaştığı dokuda antimikrobiyal etkiye sebep olduğunu açıklamışlardır. Bu ilaç dağıtım sistemlerine kontrollü salım, uzun süreli salım, sürekli salım ve yavaş salım gibi adlandırılmalar yapmışlardır (Aviral vd., 2012).

Periodontal hastalıklarda kullanılan ve araştırılmaya devam edilen kontollü salım sistemleri iki şekilde kullanılmaktadır. Bu kullanım şekilleri hız kontrolü olmayan yapılar ve hız kontrolü olan yapılar olmak üzere iki şekildedir. Hız kontrolü olmayan yapılarda antimikrobiyal ajanı içinde barındıran boş lifli yapıların duvarında basit difüzyon yolu ile salımı ile gerçekleşmektedir (Goodson vd., 1979; Tonetti vd., 1990). Hız kontrolü olan yapıların birçok biçimi olmakla birlikte en yaygın olanı ilacı kaplayan mikro gözenekli polimer membranlar, monolitik matrisler veya parçalanabilen matrisler üzerinde çözücünün etkili olduğu sistemlerdir. Hız kontrolü olan yapılarda kontrollü ilaç salımı ilk önce polimerin yüzeyinden olmaktadır, daha sonra polimerin derişimine bağlı olarak yavaş yavaş ilaç salımı gerçekleştirmektedir (Kennneth, 1993).

Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların periodontal cebe kontrollü şekilde salımı gerçekleşerek tedavide olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Antimikrobiyal ajanlar olarak amoksisilin, siprofloksasin, metronidazol, tetrasiklinler, doksisiklinler gibi antibiyotikler en çok tercih edilenlerdendir. Kontrollü ilaç salımı antimikrobiyal liflerin, jellerin ve filmlerin periodontal cebe yerleştirilerek analizi yapılmaktadır (Ministica, 2019). Genellikle ilaç salımında sıfırıncı mertebe kinetik, birinci mertebe kinetik, Higuchi modeli ve Korsmeyer-Peppas gibi kinetik modelleri ile inceleme tercih edilmektedir (Chime vd., 2013).

2.6.1. Sıfırıncı Mertebe Kinetik Modeli

Salım hızının ilaç derişiminden bağımsız bir şekilde polimere yüklenen ilacın matriksten çözünmeden geçerek kontrollü ve yavaş salınımı gözlenen yapılar için sıfırıncı mertebe kinetik model kullanılmaktadır (Kahraman, 2016). Sıfırıncı mertebe kinetik model Eşitlik 2.1' de gösterilmiştir.

$$Q_t = Q_0 + K_0 \times t \qquad (2.1)$$

Q_t: t anındaki çözünen ilaç miktarı
Q_0: Başlangıçta çözünen ilaç miktarı ($Q_t = 0$ alınmaktadır)
K_0: Kinetik modelin hız sabiti
t: İlacın salım zamanı

2.6.2. Birinci Mertebe Kinetik Modeli

Yüklenen ilacın emilim ve salımını belirlemek için birinci mertebe kinetik model tercih edilmektedir (Şimşek, 2016). Birinci mertebe kinetik model Eşitlik 2.2' de gösterilmiştir.

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 \times t \qquad (2.2)$$

Q_t: t anındaki salınan ilaç miktarı
Q_0: Başlangıçta çözünen ilaç miktarı (Q_t=0 alınmaktadır)
K_1: Kinetik modelin hız sabiti
t: İlacın salım zaman

2.6.3. Higuchi Kinetik Modeli

1961 ve 1963 yıllarında yarı katı ve katı matrislerden geçerek suda çözünen ve daha az çözünen ilaçların salımını belirlemek için kullanılmıştır (Higuchi, 1961; Higuchi, 1963). Higuchi kinetik model Eşitlik 2.3' te gösterilmiştir.

$$Q_t = K_H \times \sqrt{t} \qquad (2.3)$$

Q_t: t anında salınan ilaç miktarı
K_H: Higuchi Kinetik modelin hız sabiti
t: ilacın salım zamanı

Higuchi kinetik modelinde; yüklenen ilacın başlangıç derişiminin yüklenen ilacın çözünürlüğünden yüksek olması gerekmektedir. Yüklenen ilacın tek yönde difüzyonla ilerlemesi, ilaç yayınım katsayısının sabit bir değer olması gibi temellere dayanmaktadır (Higuchi, 1961).

2.6.4. Korsmeyer- Peppas Kinetik Modeli

Polimerik sistemlerde ilaç salımını belirlemek için kullanılan kinetik modeldir. Korsmeyer-Peppas Kinetik model suyun matris içinde difüzyonu, matrisin şişmesi ve matrisin çözünmesi gibi olayların aynı anda gerçekleştiği durumlardaki salım çalışmalarında kullanılmaktadır (Supramaniam, 2017). Kinetik model Eşitlik 2.4' te gösterilmiştir.

$$Q = \frac{Q_t}{Q_\infty} = K_{KP} \times t^n \qquad (2.4)$$

Q: t anında ilaç salım oranı
K_{KP}: Korsmeyer-Peppas kinetik modelinin hız sabiti
t: ilacın salım zamanı
n: salım üsteli

Şişebilen polimerik sistemlerde salım üsteli olarak Eşitlik 2.4' te bulunan 'n' değeri, $n \leq 0,5$ olduğunda ilaç salım kinetiğinin Fick yasasına uygun olduğu kabul edilmektedir. 'n' değeri 0,5 ile 1 aralığında ise polimerin matris içinde çözündüğü ve bozunduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. 'n' değeri 1 olduğunda sıfırıncı mertebeden kinetik modele sahip olduğu belirtilmiştir (Korsmeyer, 1983).

3. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal polimerlerden ve bitkisel kökenli bileşenlerden hazırlanan biyomalzeme çalışmalarını içeren literatür incelenmiş ve tez içinde ilgili yerlerde çalışmalardan alıntılara yer verilmiştir. Aşağıda ise konuya yakın yayınlarda yapılan incelemeler verilmiştir.

Maria vd (2019), periodontal hastalıklarda anestezik ilaç olarak lidokain hidroklorür (%5 w/w) içeren filmler hazırlamışlardır. Lidokain filmleri; hidroksi propil metil selüloz, kitosan ve ksantan zamkı ile ayrı ayrı biyopolimerden oluşan malzemeler elde edilmiştir. Elde edilen biyopolimer malzemelerin reolojik davranışları, akış eğrileri, sünme ve geri kazanım testleri ve dinamik salınım ölçümleri yapılmıştır. Yapılan analizler sonucu periodantal hastalıklarda anestezik ilaç olarak kullanıma uygun olduğu belirlenmiştir. Lidokain filmlerinin yeterli sevide esnek, kalın ve yapışkan yapıya sahip olduğu belirlenmiştir.

Akıncıbay vd (2006) periodontal hastalıkların tedavisinde, kitosanı hem ilaç taşıyıcı jel hem de aktif etken madde olarak kullanımının klinik etkilerini incelemişlerdir. Antibiyotik enjekte edilerek hazırlanan malzemenin sondalanma derinliği, klinik tutunma seviyesi, diş eti çekilme miktarına ve diş eti kanama zamanına etkileri gibi klinik testleri yapılmıştır. Antibiyotik olarak metrodinazol kullanılmıştır. Testlerin sonucunda kitosanın kullanımının yan etkisi olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca antimikrobiyal özelliğinden dolayı periodontal hastalıkların tedavisinde kullanımın uygun olduğu bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada (Amal Hasan vd., 2007), periodontal hastalığa sahip kişilerin kolayca kendilerinin uygulayabileceği ve kolaylıkla çıkarabileceği lokal ve oral ilaç dağıtım sistemine sahip malzemelerin hazırlanarak tedavide kullanımı amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada; kitosan/poli(ε-kaprolakton) ve kitosan filmler hazırlanmıştır. Hazırlanan filmlerin termal ve morfolojik özellikleri incelenmiş, partikül boyutları ölçülmüştür. Farklı kitosan filmlerinin su absorpsiyonu, mekanik özellikleri ve ilaç salım özelliklerini belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda malzemelerin amaca uygun olduğu belirlenmiştir.

Pranshu ve Madhav (2011), yaptığı çalışmada ağız içi uygulamalarda son 10 yılda en çok ilgi çeken yapılardan ilaç enjekte edilerek hazırlanan hidrojelleri inceleyerek uygulamaların ilkelerini belirlemeye çalışmışlardır. İlaç salım sistemlerinde en çok kullanılan polimerlerin poliakrilik asit türevleri ve kitosan olduğu belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada (Auleep vd., 2017), yine kitosan ve sakızımsı özellikteki doğal polimerlerden oluşan üç ayrı jel hazırlanarak periodontal hastaların tedavisinde kullanımı incelenmiştir. Hazırlanan jellerin fiziksel ve biyokimsal özellikleri incelenmiş, iki ayrı bakteriye karşı antibakteriyel etkileri analiz edilmiştir. Antimikrobiyal ilaç için moksifloksasin hidroklorür seçilmiştir. Antimikrobiyal ilaç ilave edildikten sonra pH, viskozitesi ölçülmüş ve antimikrobiyal testleri de yapılmıştır. Polimerin yapısına bağlı olarak antimikrobiyal ilacın salımında farklılıklar gözlenmiştir. Sonuç olarak periodontal hastalıkların tedavisinde kullanımına uygun olduğu belirlenmiştir.

Asahi vd (2014), periodontal hastalığa sebep olan Porphyromonas gingivalis üzerinde etkisini gözlemek amacıyla çay kateşini olan epigallokateşin gallatı (EGCg) incelemişlerdir. Çay kateşinlerinin Porphyromonas gingivalis'in üremesini engellediği bir başka çalışmada (Asahi vd., 2014; Sakanaka vd., 1996) belirtilmiştir. Bu varsayımdan yola çıkarak yapılan çalışmada EGCg'nin, Porphyromonas gingivalis ile oluşan dokunun yüzeyindeki biyofilmler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yaptıkları çalışmaların sonucunda EGCg'nin dokunun yüzeyinde oluşan biyofilmleri yok ettiği ve biyofilm oluşumunu engellediği gözlenmiştir.

Bedran vd (2015), periodontal hastalıklarda yeşil çaydan elde edilen çay polifenollerinin ağız sağlığı açısından yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yapmışlardır. Siyah çayın ve flavin türevlerinin periodontal hastalığa karşı yararlı olabileceği hakkında az çalışma bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak yaptıkları çalışmada, bileşenlerin antibakteriyel aktivitelerini gözlemişlerdir. Yaptıkları çalışmalar sonucunda periodontal hastalığa sebep olan patojenik bakteriler arasında yer alan Porphyromonas gingivalis'in siyah çay özütü ve flavinlerin ağızdaki oral hücrelere karşı oldukça duyarlı olduğu gözlenmiştir. Siyah çay özütü, aflavin ve aflavin-3,3'-digallatın, metronidazol ve

tetrasiklinin Porphyromonas gingivalis'e karşı antibakteriyel etkisini arttırtığı anlaşılmıştır. Periodontal hastalığa faydalı olabileceği belirtilmiştir.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Deneylerde Kullanılan Malzemeler

Bu çalışmada kullanılan malzemeler; kitosan (KTS) (Sigma-Aldrich, orta viskozlukta), %100 saflıkta asetik asit (Sigma-Aldrich), %100 saflıkta gliserol (GLY) (Sigma-Aldrich), polietilen glikol (PEG) (Sigma-Aldrich), sodyum hidroksit (NaOH) (Sigma-Aldrich), sodyum klorür (NaCl) (Sigma-Aldrich), potasyum klorür (KCl) (Sigma-Aldrich), kalsiyum klorür dihidrat ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$) (Merck), amonyum klorür (NH_4Cl) (Sigma-Aldrich), potasyum tiyosiyonat (KSCN) (Merck), sodyum sülfat (Na_2SO_4) (Sigma-Aldrich), üre (CH_4N_2O) (Sigma-Aldrich), sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) (Sigma-Aldrich), mono potasyum fosfat (KH_2PO_4) (Merck), TPP Sigma-Aldrich ve amoksisilin (Ax) (Vetrenal) Sigma-Aldrich markasına aittir. Çalışmada kullanılan çay lifleri; Doğu Karadeniz Bölgesinde yetişen çayların işlendiği bir fabrikanın atığıdır.

4.2. Çay Lifinin Hazırlanması

Çay lifleri, hazırlanacak kompozitte destek malzemesi olarak kullanılmadan önce alkali ön işleminden geçirildi. Bu ön işlem için; 10 g lif % 10' luk NaOH sulu çözeltisinde 80°C' de manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Bu karışım, 3 kez saf su ile yıkanarak ve 15' er dk süre ile 4000 devirde santrifüje konuldu. Sonuncu yıkamada ek olarak 4 damla asetik asit damlatıldı ve santrifüj işlemi tamamlandı. Elde edilen lif 80°C' de etüvde kurutuldu.

4.3. Dişeti Yamalarının Hazırlanması

Dişeti yamalarını hazırlama aşamasında öncelikle çözünmeyen, elastik ve biyouyumlu biyomalzemeler elde etmek için denemeler yapıldı. İlk denemede kitosan ve gluteraldehit kullanılarak film biçiminde biyokompozitler elde edilmiştir. Bu biyomalzemede gluteraldehit seçilmesinin amacı kitosan ile çapraz bağ yaparak yüksek adsorbsiyon özelliği olan gözenekli yapılar oluşturabilmesidir (Crini vd, 2008). KTS ve lif 9:1 (ağırlıkça) oranında olacak şekilde 0,2 M asetik asit çözeltisinde çözdürüldü (Ma vd., 2003) ve gluteraldehit ile gliserin eklenerek biyokompozit malzemeler etüvde kurutuldu.

Kuruyan filmlerden 1*1 cm^2’ lik kesilerek içlerinde 15’er ml saf su, 0,2 M ve 0,5 M asetik asit çözeltileri, 0,2 M ve 0,5 M NaOH çözeltileri bulunan beherlere konularak 1 gün boyunca değişimleri izlendi. 1 günün sonunda saf suyun, 0,5 M NaOH, 0,2 M asetik asit çözeltileri içindeki filmlerde parçalanma oldu. 0,2 M NaOH ve 0,5 M asetik asit çözeltileri içinde parçalanma gözlenmedi. 0,5 M asetik asit içinde parçalanma gözlenmemesi sonucunda çözelti miktarı 10’ ar ml olacak şekilde çalışma tekrarlandı ve 4 gün boyunca çözeltiler içinde bekletildi. Tüm çözeltilerdeki filmlerde 4 günün sonunda şişme olmadığı ancak parçalandıkları gözlendi.

İkinci denemede KTS, 0,5 M asetik asit çözeltisinde çözüldü (Liu vd., 2012) ve dondurarak kurutuldu. Kurutulan malzemeler önce 0,05 M asetik asit çözeltisi içine sonra gluteraldehit çözeltisi içine konuldu ve buzdolabında bekletildi. Buzdolabından çıkarılıp çözünmesi beklendi ve sonra saf su ile yıkandı. Yıkama tamamlandıktan sonra karışımlar dondurarak kurutuldu. Kuruyan gözenekli yapılar saf su, %1’ lik, 0,2 M ve 0,5 M asetik asit çözeltileri, 0,2 M ve 0,5 M NaOH çözeltileri bulunan beherlere konularak malzemelerdeki değişimleri izlendi. 4 saatin sonunda tüm çözeltilerdeki malzemelerde parçalanma gözlendi.

Üçüncü denemede, İkinci denemede kullanılan yöntem izlendi. Farklı olarak karışıma gliserin ve lif eklendi. Elde edilen gözenekli yapılar yukarıda belirtilen çözeltilerde 4 saat boyunca bekletildi ve değişimler gözlendi. 4 saate kadar tüm çözeltilerde bulunan yapılarda parçalanma gözlendi.

Dördüncü deneme, Üçüncü deneme süreci ile aynı olup, fark olarak polimeri çözmek için %1’ lik asetik asit çözeltisi kullanılmıştır. Hazırlanan gözenekli malzemeler yukarıda belirtilen çözeltilerde bekletildi ve değişimler gözlendi. 4 saate kadar tüm çözeltilerde bulunan yapılarda parçalanma gözlendi.

Beşinci denemede; KTS, %1’ lik asetik asit çözeltisinde belirlenen sıcaklıkta çözüldü. Lif ve gliserin eklendi. Gliserin miktarı diğer denemelerin 4 katı olacak şekilde ayarlandı. Bu karışım üzerine 1/100 oranında hazırlanmış gluteraldehit/saf su çözeltisi damla damla eklendi. Elde edilen karışımın yarısı etüvde, diğer yarısı dondurarak kurutuldu. Kuruyan malzemelerden 1*1 cm^2’ lik kesilerek, beherlerin içine 10’ ar ml

olacak şekilde saf su, pH' ı 4-5 ve pH' ı 6-7 olan asetik asit çözeltisinde, pH' ı 4-5 ve pH' ı 6-7 olan NaOH çözeltisinde bekletildi ve incelendi. Ancak 3 saate kadar çözeltiler içinde kompozit malzemelerde parçalanmalar gözlendi.

Altıncı denemede; Beşinci deneme ile aynı yöntem izlendi. Farklı olarak gliserin miktarı diğer denemelerin 10 katı olacak şekilde ayarlandı. Kuruyan malzemelerden 1*1 cm^2' lik kesilerek, beherlerin içine 10' ar ml olacak şekilde saf su, pH' ı 4-5 ve pH' ı 6-7 olan asetik asit çözeltisinde, pH' ı 4-5 ve pH' ı 6-7 olan NaOH çözeltisinde bekletildi ve incelendi. Ancak 4 saate kadar çözeltiler içinde kompozit malzemelerde şişmeler ve parçalanmalar gözlendi.

Yedinci denemede; İkinci denemedeki yöntem %1'lik asetik asit çözeltisi ve altıncı denemedeki gliserin miktarı kullanılarak uygulandı. Karışım eşit miktarlarda bölündü ve dondurarak kurutuldu. Malzemeler kurutulduktan sonra saf su ve yukarıda belirtilen çözeltilerde 4 saat boyunca bekletildi. 4 saatin sonunda çözeltilerdeki kompozit malzemelerde çözünme olmadığı ancak bazılarının parçalandığı gözlendi.

Sekizinci denemede; KTS, %2' lik asetik asit çözeltisinde karıştırıldı. Üzerine % 0,1' lik TPP eklendi (Şenel vd., 2000). Oluşan karışımın üzerine lif ve çözeltinin %10' u kadar gliserin eklendi. Karışımlar etüvde ve dondurarak kurutuldu. Örneklerin incelenmesi sonucunda başarı sağlanamadı.

Literatürde gluteraldehit kullanıldığında çözünmediği belirtilen çalışmalarla elde edilen malzemelerin farklı derişimlerdeki çözeltilerde parçalanması ve bazı denemelerdeki kuruyan malzemelerin kırılgan yapıda olması sebebiyle yapılan denemelerin bu çalışmaya uygun olmadığı belirlendi. Formülasyonu geliştirebilmek için yapılan araştırmalarda diğer malzemelere göre daha sık rastlanan polietilen glikol ile çalışmalara devam edildi. Ayrıca; PEG' ün, yüksek su tutma seviyesine sahip olduğu ve mukoyapışma özelliği gösterdiği belirtilmiştir (Elgadir vd., 2015). Biyouyumlu olduğu ve çözücüler içinde iyi çözünebildikleri için ilaç salımında etkin kullanıldığı da bildirilmektedir (Zhang vd., 2002).

Dokuzuncu denemede; KTS ve PEG 3:10 (ağırlıkça) oranında %2' lik asetik asit çözeltisinde ayrı ayrı çözüldü ve daha sonra iki çözelti homojen olana kadar karıştırıldı (Pleguezuelos Villa vd., 2019). Daha sonra karışımda %10 olacak şekilde lif de eklendi. Karışım bir gece karıştırılıp, 4000 devirde santrifüj edildi ve ultrasonik banyoda bekletildi. Karışımın yarısı etüvde çözelti uçana kadar daha sonra oda sıcaklığında kurutuldu, diğer yarısı da dondurarak kurutuldu. Elde edilen malzemeler, yukarıda belirtilen farklı derişimlerdeki çözeltilerde bekletildi ve parçalanma gözlenmedi.

Onuncu denemede; polimer miktarları aynı olacak şekilde KTS ve PEG %1' lik asetik asit çözeltisinde ayrı ayrı karıştırıldı (Wang vd., 2007). Dokuzuncu denemedeki yöntem izlendi. Farklı olarak, gliserin eklendi ve karışım homojen olana kadar karıştırıldı. Karışım 4000 devirde santrifüje konuldu ve 10 dk kadar ultrasonik banyoda tutuldu. Elde edilen karışımın yarısı dondurarak kurutuldu, diğer yarısı da oda sıcaklığında kurutuldu. Elde edilen malzemeler yukarıda belirtilen çözeltilerde bekletildi. Malzemelerde parçalanma gözlenmediği ve polimer oranları eşit olduğu için deneysel çalışmalarda bu yöntem kullanıldı.

Son iki denemede parçalanma gözlenmediği için suda şişme çalışmaları bu iki denemede elde edilen malzemeler için üç tekrarlı olacak şekilde yapıldı. Sonuçlar 5. Bölüm' de verilmiştir.

Yapılan tüm denemelerin sonucunda Onuncu deneme temel alınarak, yüklenecek ilaç miktarı ve yükleme biçimi ile eklenen gliserin miktarı değiştirilerek 3 SET biyomalzeme grubu oluşturuldu. Biyomalzemeler Çizelge 4.1' de belirtilen bileşen oranlarında hazırlandı. 1.SET olarak adlandırılan biyomalzemelerde polimerin ağırlıkça
%10' u kadar GLY eklenerek homojen olana kadar karıştırıldı. Bu SET' e ilaç yüklemesi, malzemeler kurutulduktan sonra yapıldı. 2.SET ve 3.SET olarak adlandırılan biyomalzemelerde ise polimer karışımının üzerine ilaç çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve daha sonra ağırlıkça bu karışımın %10' u kadar GLY eklenerek homojen olana kadar karıştırıldı. 3 SET için de hazırlanan karışımların yarısı *DAIHAN Scientific* marka etüvde 55°C' de kurutularak film biçiminde yapılar elde edildi. Diğer yarısı ise *GREGOR* marka dondurarak kurutma cihazında kurutularak gözenekli yapılar elde edildi.

Çizelge 4.1. Biyomalzemelerin bileşim oranları

Yapılan Çalışmalar	Malzeme Kodu	Kurutma Yöntemi	Polimer Miktarı	Lif Miktarı	Katkı Malzemesi Miktarı	İlaç Miktarı (mg)
1.SET	Y1.1	Etüv	(Cht+PEG) Ağırlıkça %90	Ağırlıkça %10	GLY (%10P*)	6
	Y1.2	Dondurarak				
2.SET	Y2.1	Etüv	(Cht+PEG) Ağırlıkça %90	Ağırlıkça %10	GLY (%10K*)	6
	Y2.2	Dondurarak				
3.SET	Y3.1	Etüv	(Cht+PEG) Ağırlıkça %90	Ağırlıkça %10	GLY (%10K*)	100
	Y3.2	Dondurarak				

*: P: polimer, K: karışım

4.4. Fiziksel Analiz

Hazırlanan malzemelerden 1 cm^2' lik boyutlarda kesilerek (1 biyomalzemeden alınan 3 örneğin 3 farklı noktasından kalınlık ve ağırlık ölçümleri yapıldı) kalınlıkları *Absolute Digimatic* markalı dijital kumpasla, ağırlıkları da *PRECISA* marka *Es320A* modelli hassas terazi ile ölçüldü.

4.5. Şişme Çalışmaları

Hazırlanan malzemelerden 1 cm^2' lik örnekler kesildi. Örneklerin kuru ağırlıkları *PRECISA* marka *Es320A* modelli hassas terazi kullanılarak ± 0,0001g hassasiyetle (m_k) tartıldı. Aynı hacimdeki beherlerin içine 10' ar ml saf su konularak kesilen örnekler de içine yerleştirildi. Belirlenen sürelerde, örnekler dikkatlice çıkarılarak kurutma kâğıtları yardımıyla yüzeylerinde bulunan sıvı uzaklaştırıldı ve tartımları (m_t) alındı. Tartımları alındıktan sonra örnekler tekrar aynı beherlere kondu. Şişme derecesi aşağıda verilen eşitliğe göre hesaplandı. Bütün ölçümler her örnek için üçer kez tekrarlandı.

$$\text{Şişme derecesi} = \frac{m_t - m_k}{m_k} \qquad (4.1)$$

4.6. İlaç Yüklemesi ve Salım Analizi

Salım çalışmaları için yapay tükürük sıvısı hazırlandı. Yapay tükürük sıvısı için; sodyum klorür (NaCl), potasyum klorür (KCl), kalsiyum klorür dihidrad ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$), amonyum klorür (NH_4Cl), potasyum tiyosiyonat (KSCN), sodyum sülfat (Na_2SO_4), Ürea (CH_4N_2O), sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$), mono potasyum fosfat (KH_2PO_4) belirlenen miktarlarda tartıldı. Tartılan maddeler ayrı olarak 10 ml saf suda çözdürülerek sırası ile karıştırıldı. Üzeri 1000 ml'ye tamamlanarak pH' ı 6,8' e ayarlandı.

İlaç salım analizlerinde kullanılmak üzere önce çalışma doğrusu hazırlandı. Çalışma doğrusu için; ilaç ve yapay tükürük sıvısı kullanılarak ilk önce 500 ppm derişiminde stok çözelti hazırlandı. Stok çözeltiden seyreltmeler yapılarak 400, 300, 200, 100, 50, 25 ppm derişimlerinde çözeltiler hazırlandı. *Thermo Scientific* Marka, *GENESYS 10S UV- VIS* Modelli spektroskopi kullanılarak stok çözeltisi için maximum absorbans 284 nm olarak belirlendi. Kör çözelti olarak yapay tükürük sıvısı kullanılmıştır.

Üç set olarak hazırlanan biyomalzemelerin yükleme yöntemleri ve yüklenen ilaç miktarları açısından birbirinden farklı olduğu belirtilmişti. 1.SET olarak adlandırılan malzemelere ilaç yüklemesi aşağıdaki gibi yapılmıştır. 6 mg Ax, 39 ml distile su içinde çözüldü ve eşit miktarlarda bölünerek beherlere konuldu. Daha sonra beherlere 1.SET' e ait örneklerden 1cmx1cm' lik boyutlarda kesilerek konuldu ve 284 nm' de ilk önce 5dk'da bir daha sonra 30 dk ve 60 dk' da bir olacak şekilde UV' de okuması yapıldı. Çözeltideki ilaç derişimi değişimi azalınca örnekler çıkarıldı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutulduktan sonra ağırlıkları tartıldı ve yapay tükürük sıvısının içine yerleştirilerek belirlenen sürelerde pipet ile sıvıdan çekilerek UV spektroskopiden absorbans okumaları yapıldı. 2.SET ve 3.SET olarak adlandırılan biyomalzemelerde karışımların homojen haline Ax çözeltisi eklenerek ilaç yüklemesi yapıldı. İlaç eklenen bu karışımlar homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra yukarıda anlatıldığı gibi kurutuldu ve bu setlerin ilaç salım çalışmaları için de malzemelerden 1cmx1cm'lik örnekler alınarak yapay tükürük sıvısı içine yerleştirildi. Belirlenen sürelerde çekilen sıvılar yapay tükürük sıvısına karşı 284 nm' de UV okuması yapılarak ilaç salımı incelendi.

4.7. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Analizi

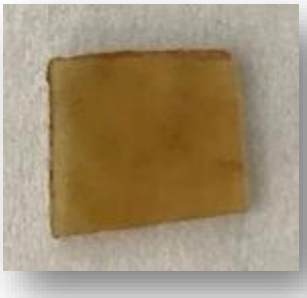
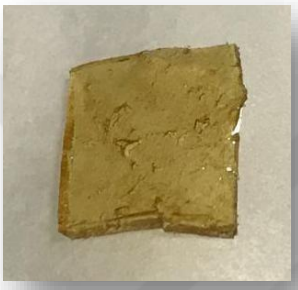
Örneklerin SEM analizleri, ESOGÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde bulunan *JEOL JSM-5600LV* markalı SEM cihazı kullanılarak yapılmıştır. Analizin yapılması için örneklerin altınla kaplanmış ve 20 kV' de incelenmiştir.

4.8. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi

DSC analizleri, ESOGÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde bulunan *PerkinElmer DSC8000* markalı DSC cihazı kullanılarak azot ortamında, 2°C/dk ısıtma hızı ile 0 - 190°C sıcaklık aralığında yapıldı.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmanın başında hazırlanacak biyomalzemenin bileşenlerinin seçiminde ağız içi uygulamalar için sağlığa zararsız maddeler olması, çok farklı pH ve sıcaklıkta sıvılara maruz kalabileceği bu ortamda bozunup, parçalanmaması gerektiği için katkı malzemelerinin seçimi ve bileşen oranlarının belirlenmesi amacıyla reçetenin geliştirilmesi için optimizasyon çalışmaları titizlikle yürütülmüş ve farklı pH' lardaki sulu çözeltilerde kararlılıkları incelenmiştir. Daha önceki bölümde anlatılan biyomalzeme hazırlama yönteminin geliştirilmesi çalışmalarında; ilk deneme ile hazırlanan malzeme farklı derişimlerdeki çözeltilerde 1 gün boyunca değişimleri izlendi ve parçalanma gözlendi. İkinci deneme ile hazırlanan malzeme çok kırılgan bir yapıda idi. Ayrıca farklı derişimlerdeki çözeltilerde 4 saatin sonunda parçalanma gözlendi. Üçüncü, dördüncü ve beşinci denemede de parçalanmalar gözlendi. Altıncı deneme ile hazırlanan malzeme kuruduktan sonra etüvde kurutulanların kırılgan olmadığı, dondurarak kurutulanların ise hem kırılgan olmadığı hem de süngerimsi yapıda olduğu gözlenmiştir. Malzemelerin saf su, pH' ı 4-5 ve pH' ı 6-7 olan asetik asit çözeltilerinde, pH' ı 4-5 ve pH' ı 6-7 olan NaOH çözeltilerinde ilerleyen zamanla önce genişlemeler daha sonra da parçalanmalar gözlendi. Yedinci denemede kısmi parçalanmalar olduğundan ve sekizinci denemenin de uygun olmaması nedeniyle bileşenlerde değişikliğe gidilmiş ve dokuzuncu ile onuncu deneme geliştirilmiştir. Elde edilen bulgular değerlendirilerek biyomalzemede katkı maddesi ve polimer seçimi sonuçlanmıştır. Bu gözlemler ile bileşen oranları da belirlenmiştir. Bu çalışma ile hazırlanan biyomalzemeler; doğal bir polimer olan kitosan, sentetik bir polimer olan polietilen glikol ve çay lifi temel bileşenlerinin yanında katkı maddesi olarak gliserin ve model ilaç olarak ta amoksisilin içermektedir. Belirlenen bileşen türleri ve oranları ile hazırlanan karışımların kurutulması iki ayrı yöntemle yapılmıştır. Bunlar; etüvde düşük sıcaklıklarda kurutma ve dondurarak kurutma yöntemleridir. Etüvde kurutma işlemi ile ince filmler, dondurarak kurutma ile gözenekli, süngerimsi dokular elde edilmiştir. Hazırlanan biyomalzemelerin dijital fotoğraf makinesi görüntüleri Şekil 5.1' de verilmiştir.

Y1.1	Y1.2
	
Y2.1	**Y2.2**
	
Y3.1	**Y3.2**

Şekil 5.1. Biyomalzemelerin dijital fotoğraf makinesi görüntüleri

Şekilde gösterilen biyomalzemelerin yapısını daha iyi gözlemek için taramalı elektron mikroskopu analizi kullanılmıştır. Biyomalzemelerin şişme dereceleri belirlenmiş ve fiziksel analizleri yapılmıştır. Antibiyotik yüklenen biyomalzemelerin 'yapay tükürük çözeltisi' içinde ilaç salım profilleri belirlenmiş ve ilaç salımı kinetik açıdan incelenmiştir. Ayrıca malzemelerin ısı kapasitesinin sıcaklıkla değişimini belirlemek için diferansiyel taramalı kalorimetri analizi yapılmıştır.

5.1. Fiziksel Analiz

Hazırlanan malzemelerden 1x1' cm^2' lik kesilerek kalınlık ve kütleleri ölçülmüş ve ortalamaları hesaplanarak Çizelge 5.1' de verilmiştir. Çizelge 5.1' e göre etüvde kurutulan film biçimindeki malzemelerin kalınlık ve kütleleri 1. SET' te (Y1.2 kalınlığı hariç) diğerlerine göre en düşük değerlerdedir. 1. SET' e göre gliserin miktarı biraz fazla olan 2. SET' in değerleri 1 ve 3. SET arasında kalmaktadır. Hem ilaç hem de gliserin miktarı fazla olan 3.SET değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. İlaç ve katkı madde miktarlarının kurutmada etkili olduğu Çizelge 5.1' de açıkça görülmektedir. Ayrıca, kurutmaya göre kalınlıklar incelendiğinde; etüvde kurutulan örneklerin dondurarak kurutulanlara göre daha ince oldukları belirlenmiştir. Kütle bakımından ise 1. ve 2. SET' te etüvde kurutulmuş örneklerin değerleri dondurarak kurutulanlara göre daha fazladır. Bu sonuca göre dondurarak kurutma ile içeriği belirtilen malzemelerin daha etkili kurutulduğu görülmektedir. Dondurarak kurutma şartları SET' ler için aynı olmakla birlikte ilaç yükleme biçimindeki, ilaç ve katkı maddesi miktarlarındaki farklılıkların son malzeme fiziksel özelliklerine etkisi bu çalışma ile gözlenmiştir.

Çizelge 5.1. Hazırlanan malzemelerin ortalama kalınlık ve kütleleri

Malzemeler		**Kalınlık (mm)**	**Kütle (g)**
1.SET	Y1.1	0,69	0,09
	Y1.2	1,90	0,03
2.SET	Y2.1	0,78	0,13
	Y2.2	1,09	0,06
3.SET	Y3.1	1,16	0,15
	Y3.2	3,00	0,17

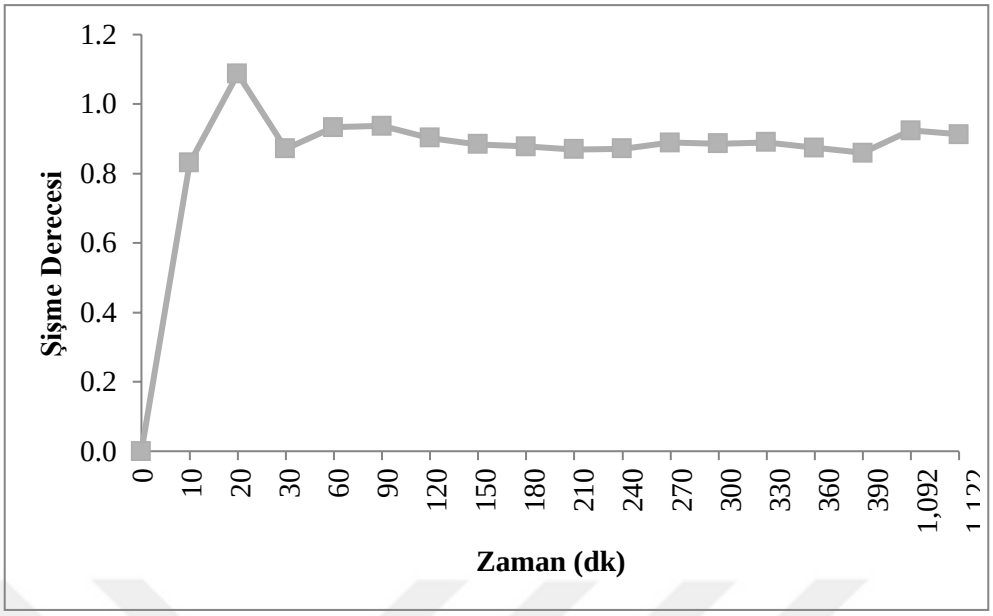
5.2. Şişme Çalışmaları Sonuçları

Şişme çalışmalarında; ilaç yükleme işlemi yapılmadan önceki 1.SET için etüvde ve dondurarak kurutulan biyomalzemelerin ve Dokuzuncu denemede elde edilen malzemelerin saf su içindeki kütlelerinin zamanla değişimi incelenmiştir. Etüvde ve dondurarak kurutulan örnek tartımlarının kütlelerinin kuru kütleleri başına zamanla

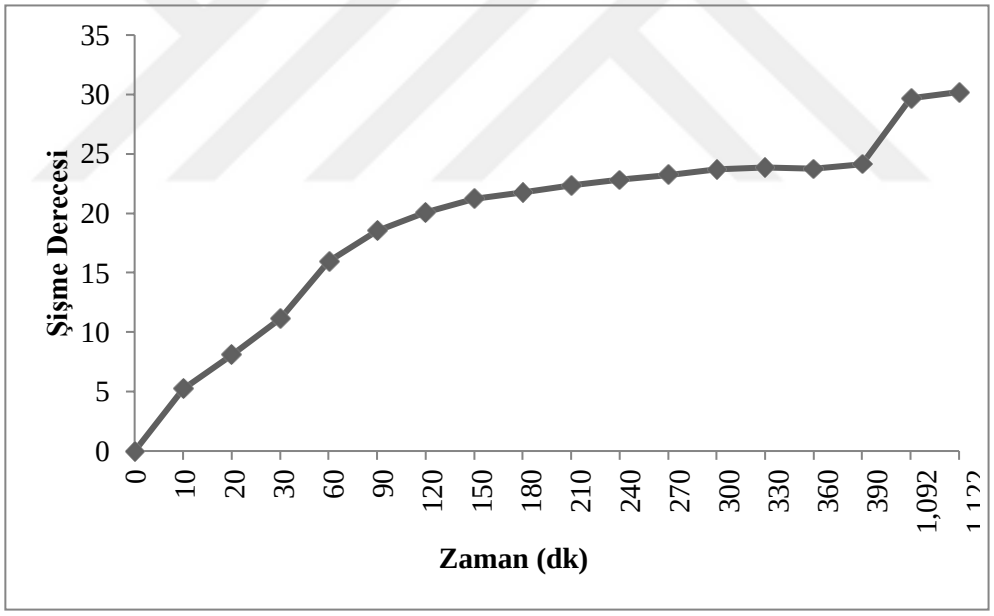
değişimleri sırasıyla Çizelge 5.2 ve 5.3’ te verilmiştir. Etüvde ve dondurarak kurutulan biyomalzemelerin şişme eğrileri de sırasıyla Şekil 5.2 ve 5.3’ te verilmiştir.

Çizelge 5.2. Etüvde kurutulan biyomalzemelerin kuru kütle başına zamanla değişimleri

	Ortalama kütle (g tartılan/g kuru tartım)	
t (dk)	**Y1.1**	**9.Deneme**
10	1,83	6,28
20	2,09	9,14
30	1,87	12,19
60	1,93	17,02
90	1,93	19,58
120	1,90	21,12
150	1,88	22,26
180	1,88	22,82
210	1,87	23,36
240	1,87	23,85
270	1,89	24,26
300	1,89	24,72
330	1,89	24,90
360	1,87	24,79
390	1,86	25,16
1092	1,92	30,71
1122	1,91	31,21



Şekil 5.2. Etüvde kurutulan Y1.1' in şişme eğrisi

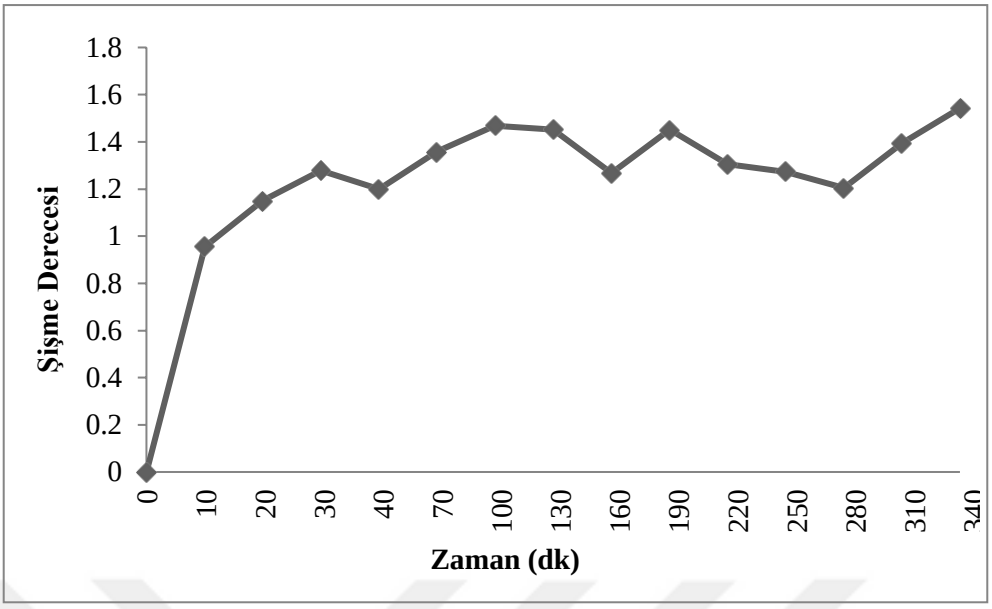


Şekil 5.3. Etüvde kurutulan 9. Deneme' nin şişme eğrisi

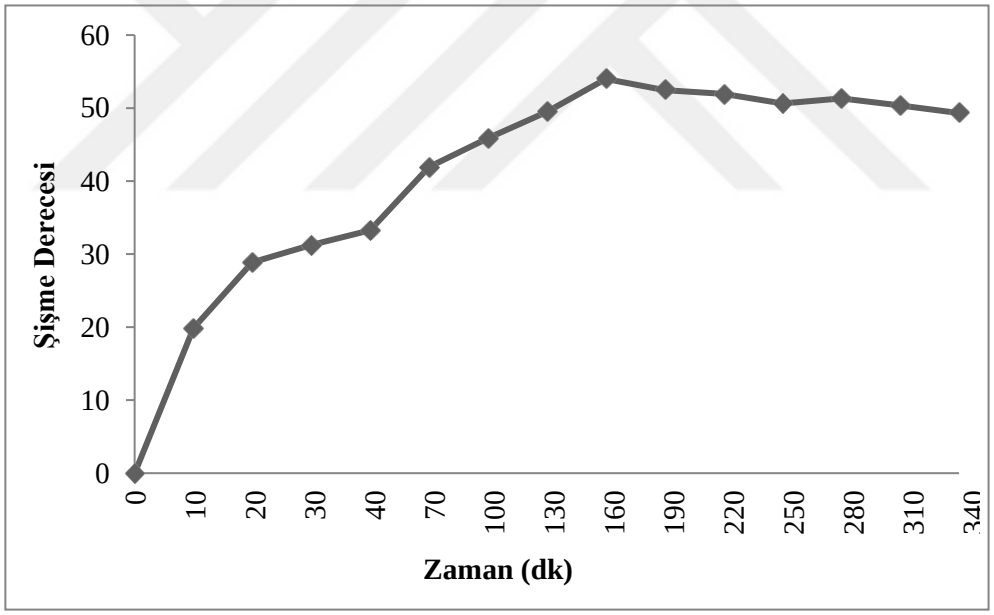
Etüvde kurutulan biyomalzemelerin ilk onuncu dakikasında en fazla şişme gözlenmiştir. Daha sonra kısa süreli az miktarda salma ve şişme tekrarları sonucunda 30. dk sonrasında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çizelge 5.3. Dondurarak kurutulan biyomalzemelerin kuru kütle başına zamanla değişimleri

	Ortalama kütle (g tartılan/g kuru tartım)	
t (dk)	**Y1.1**	**9.Deneme**
10	2,02	24,03
20	2,20	34,78
30	2,34	36,50
40	2,18	38,33
70	2,42	46,48
100	2,48	49,73
130	2,42	53,05
160	2,25	57,18
190	2,38	55,84
220	2,31	56,34
250	2,25	54,54
280	3,03	54,77
310	2,38	54,04
340	2,54	52,99



Şekil 5.4. Dondurarak kurutulan Y1.1' in şişme eğrisi



Şekil 5.5. Dondurarak kurutulan 9.Deneme' nin şişme eğrisi

Dondurarak kurutulan biyomalzemelerde de ilk onuncu dakikada en fazla şişme, daha sonraki dakikalarda gözenekli yapısından dolayı şişme derecesinde dalgalanmalar gözlenmiştir.

1. SET (10. Deneme –Y1.1) ve 9. Deneme için hem etüvde (Şekil 5.2-5.3) hem de dondurarak kurutulan (Şekil 5.4-5.5) örneklerin şişme dereceleri incelendiğinde 9. Denemenin değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. 9. Deneme bileşiminde hidrofilik karakterdeki PEG polimerinin daha fazla olması sebebiyle suyla etkileşiminin de daha fazla olması sonucunu beraberinde getirmiştir.

Etüvde ve dondurarak kurutulan biyomalzemeler karşılaştırıldığında; aynı bileşimdeki dondurarak kurutulmuş örneklerin şişme derecelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu, dondurarak kurutma sırasında uzaklaşan su ile malzeme içinde açılan boşluklardan oluşan üç boyutlu yapının varlığına atfedilebilir. Böylece; malzemelerin bileşimlerinin yanında hazırlama yöntemlerinin de malzeme özelliklerinde etkili olduğu görülmektedir.

Literatürde aynı polimerler kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir.

Mottaghi vd 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada; dondurarak kurutma yöntemi ile elde edilen (3:1), (2:1), (1:1) oranlarındaki kitosan/PEG hidrojelleri saf suya konularak 10 dakika ara ile gözlem yapılmıştır. Hidrojellerin üç boyutlu yapısının, malzemelerin suya karşı ilgilerini daha da artırdığı bildirilmiştir. Ancak hidrojellerin şişmesinin, sadece PEG' ün çapraz bağlanma oranına değil kitosanın sahip olduğu hidrofilik fonksiyonel gruplar ve hidroksil gruplarından da kaynaklandığı belirtilmiştir. Çapraz bağlanma derişimi arttıkça çapraz bağ yoğunluğu da artmakta ve bu artış ta polimer zincirleri arasındaki boşlukları azaltmaktadır. Yüksek oranda çapraz bağlanmış katı yapı yeterince genleşemeyip su tutma miktarının da azalacağı belirtilmiştir.

Lee vd 2000 yılında yaptığı çalışmada hidrofilik PEGM (polietilen glikol makromer) ve kitosanın birleşmesinden elde edilen hidrojellerinin distile suda şişme analizinde ilk 10 dk'da hızlı şişme ve 40' ıncı dakikaya kadar maksimum şişme göstererek 40' ıncı dakikadan sonra dengeye ulaştığı görülmüştür. Denge su içeriği fazla olan (> %
70) bu malzemelerin, su veya nem ihtiyacı olan yerlerde yara örtüsü ve implant malzeme olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

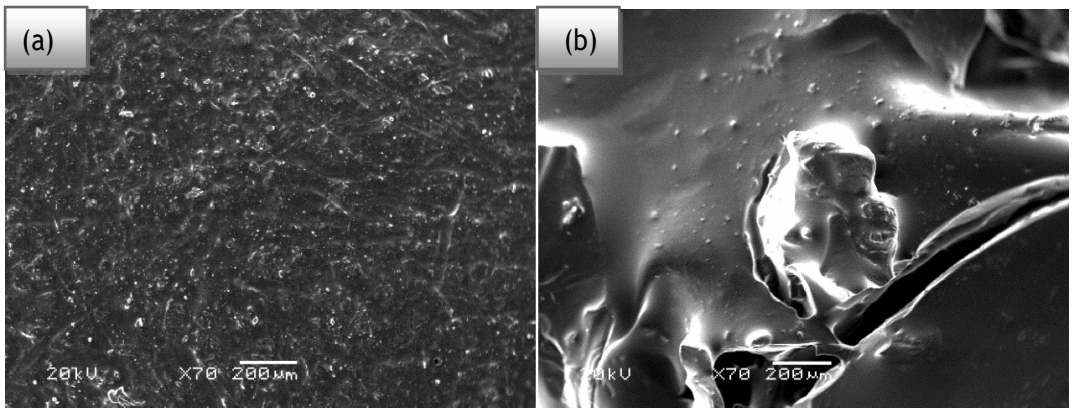
Bu çalışmada hazırlanan Kitosan/PEG/ÇL biyomalzemelerinin şişme analizinde de ilk 10 dk'da hızlı şişme göstererek ve daha sonra 30’ uncu dakikadan sonra etüvde kurutulanlarda dengeye ulaştığı, dondurarak kurutulanlarda ise ortalama bir eksenin etrafında küçük dalgalanmalar olduğu gözlenmiştir ve iki çalışmanın bulguları birbirini desteklemektedir.

Sarhan’ın 2019 yılında yaptığı çalışmada (90/10), (80/20), (70/30), (60/40), (50/50) oranlarında kitosan/PEG filmlerinin deiyonize su ve pH7 olan tampon çözeltiye daldırarak şişme analizleri yapmıştır. Analizler sonucunda PEG miktarındaki artıştan dolayı su ve pH7 tampon çözeltisindeki şişme miktarındaki düşüş gözlenmektedir. Şişme miktarındaki düşüşün, kitosan ve PEG arasındaki hidrojen bağları ile ilgili olduğu söylenmektedir.

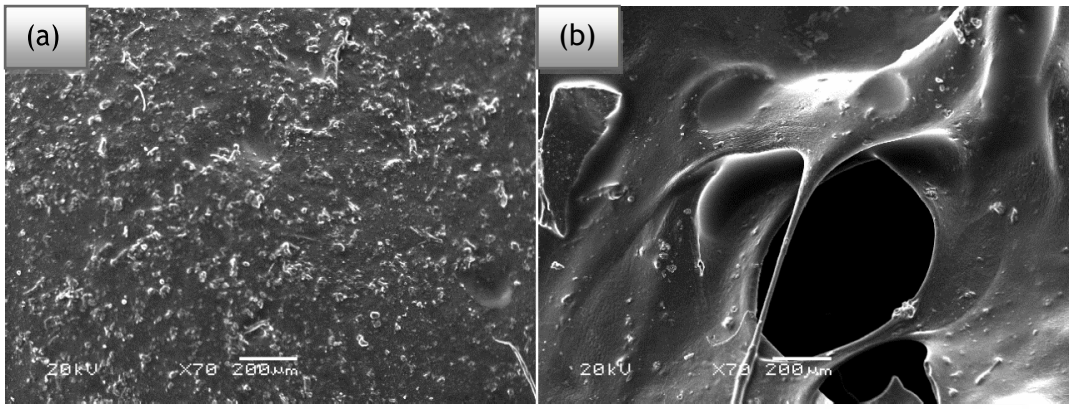
Peng vd (2019) yaptığı çalışmada kitosan/yeşil çay/gliserol ve kitosan/yeşil çay/gliserol/Twen 20 malzemelerinin saf suda yapılan şişme çalışmalarının sonucunda yeşilçay polifenollerinin kitosan ile birleşmesi, su içeriğinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Peng vd., 2019; Gómez Guillén vd., 2007). Kitosan ve yeşil çay üzerine gliserol eklendiğinde; küçük bir molekül olan gliserolün polimer zincirlerine girerek su içeriğini artırdığı ve su buharının taşınmasında etkili olduğu belirtilmektedir.

5.3. SEM Analiz Sonuçları

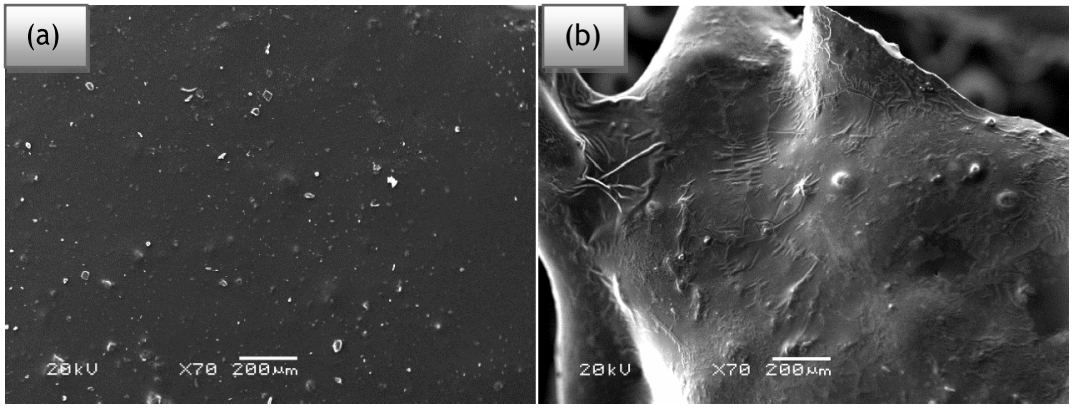
Hazırlanan biyomalzemelerin yüzeylerinin yapısını, gözeneklilik düzeyini, polimer karışımlarındaki diğer bileşenlerin dağılımını inceleyebilmek için SEM görüntüleri alınmıştır. Etüvde kurutulan (Y1.1, Y2.1 ve Y3.1) ve dondurarak kurutulan (Y1.2, Y2.2 ve Y3.2) biyomalzemelerin yüzey yapılarını karşılaştırabilmek için SEM görüntüleri her set örnekleri için □70 büyütme oranında yan yana Şekil 5.6-5.8’ de, □200 büyütme oranında yan yana Şekil 5.9-5.11’ de verilmiştir. 1.SET ve 3.SET’ in SEM görüntüleri ilaçsız örneklerdendir, 2.SET' in SEM görüntüleri ise ilaçlı örneklerdendir.



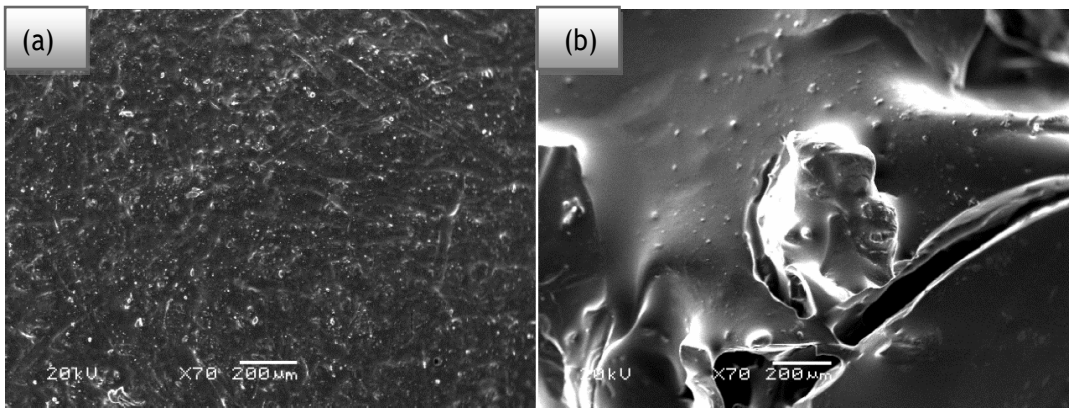
Şekil 5.6. (a) Y1.1' in (b) Y1.2' nin □70 büyütme oranında SEM görüntüleri



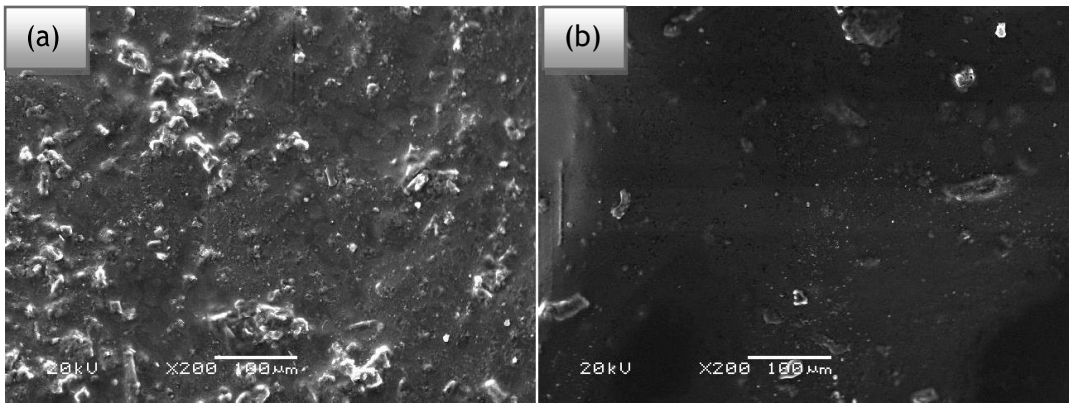
Şekil 5.7. (a) Y2.1' in (b) Y2.2' nin □70 büyütme oranında SEM görüntüleri



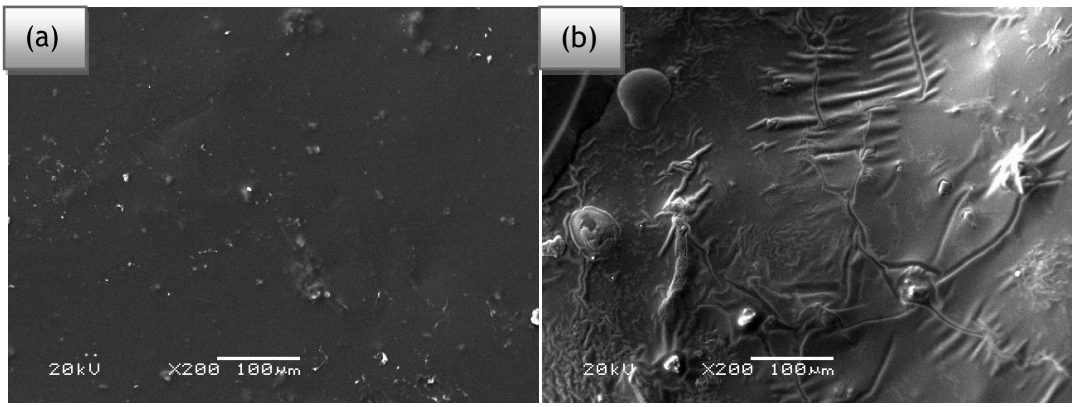
Şekil 5.8. (a) Y3.1' in (b) Y3.2' nin □70 büyütme oranında SEM görüntüleri



Şekil 5.9. (a) Y1.1’ in (b) Y1.2’ nin □200 büyütme oranında SEM görüntüleri



Şekil 5.10. (a) Y2.1’ in (b) Y2.2’ nin □200 büyütme oranında SEM görüntüleri



Şekil 5.11. (a) Y3.1’ in (b) Y3.2’ nin □200 büyütme oranında SEM görüntüleri

Görüntüler incelediğinde; genelde düzgün bir yüzey varlığı izlenmekle birlikte etüvde kurutulan örneklerin yüzeylerinin dondurarak kurutulmuş örneklere göre biraz daha pürüzlü olduğu görülmektedir. Bu pürüzlerin liflere ait olabileceği düşünülmektedir. Biyomalzemede bulunan liflerin etüvde kurutulan örneklerde yüzeyde daha belirgin ve yoğun olduğu, dondurarak kurutulmuş örneklerde ise liflerin daha çok polimerlerin içine gömüldüğü gözlenmiştir. Ayrıca; Y2.1 ve Y2.2 örneklerinin ilaç yüklü olmasından dolayı yüzeylerinde daha yoğun parçacık varlığı izlenmektedir.

Srividhya vd (2017) yaptığı bir çalışmada kitosan/PEG polimerlerinden bire bir oranında kullanılarak elde edilen kompozit malzemenin SEM görüntülerinde mikro boşluklarda pürüzsüz yüzey gözlenmiştir. Pürüzsüz olmasının, iki polimerin homojen bir şekilde karıştığını gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Dondurarak kurutulan Y1.2, Y2.2 ve Y3.2 biyomalzemelerinin yüzeyleri de yukarıdaki çalışmada olduğu gibi daha pürüzsüz görüntü vermiştir. Bu kurutma yönteminin, malzemelerin yüzey görüntüsünü etkileyebildiği söylenebilir.

Kitosan/PEG polimerleri kullanılan başka bir çalışmada ise (Chandrika vd., 2019); birleşen bu polimerlerin SEM görüntülerinde pürüzlülük gözlenmiştir. Saf kitosanın SEM görüntüsünün pürüzsüz yapıda olmasına rağmen kitosan/PEG malzemesinin pürüzlü olmasının; birleşme yönteminde PEG' in GLY' nin polar bağları ile tepkimeye girerek etkilenmesi sonucu meydana geldiği şeklinde açıklanmıştır.

Daha önceki bir çalışmada (Yüzgeç, 2019) aynı lif ve kitosan temel bileşenlerini içeren ve dondurarak kurutulan malzemelerde yüzeylerdeki gözenek yoğunluğu dikkati çekmektedir. Bu çalışmada ise iki polimerin birleştirilmesi ile hazırlanan lifli biyomalzemelerde, ancak görüntüler büyütüldüğünde küçük gözeneklerin varlığı gözlenebilmektedir.

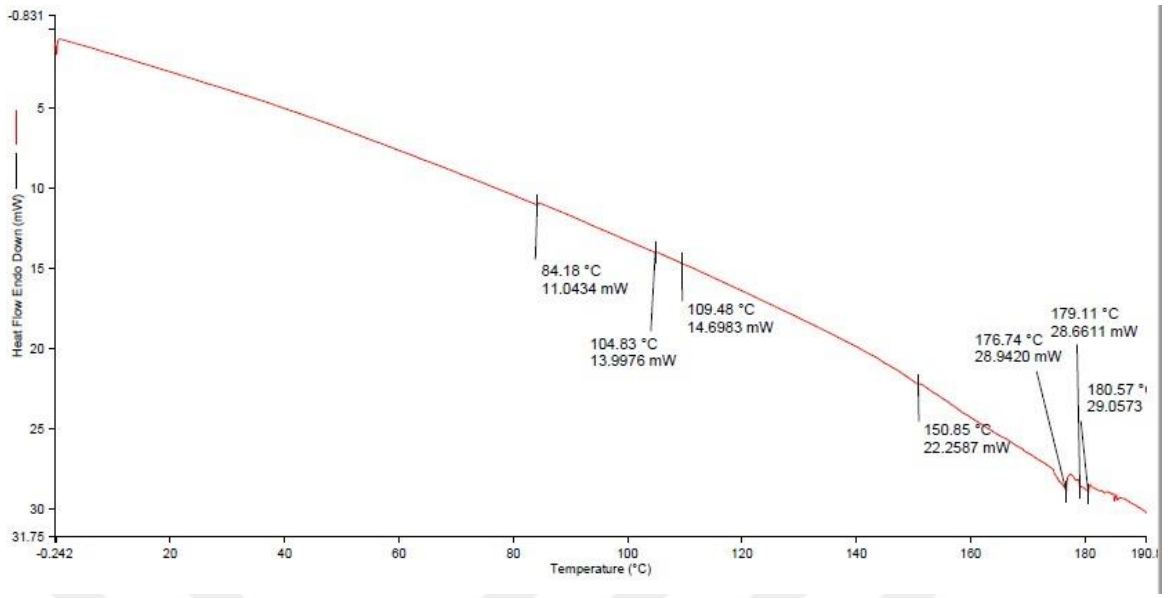
Sinha vd (2013) yapmış olduğu çalışmada kitosan/PEG/antibiyotik bileşenleri ile hazırlanmış filmlerinin SEM görüntülerinde antibiyotiğin varlığının yüzeyde beyaz noktacıkların gözlenmesine sebep olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da Y2.1 ve Y2.2 biyomalzemelerinin SEM görüntülerinde lifin yanında ve antibiyotiğin de varlığı ile beyaz

noktacıkların arttığı görülmüştür. Hem beyaz nokta görüntüsünün hem de pürüzlülüğün artması biyomalzeme yapısındaki ilaç varlığını desteklemektedir. SEM görüntülerinin malzeme yapısını anlamada ne kadar önemli olduğu da tekrar anlaşılmıştır.

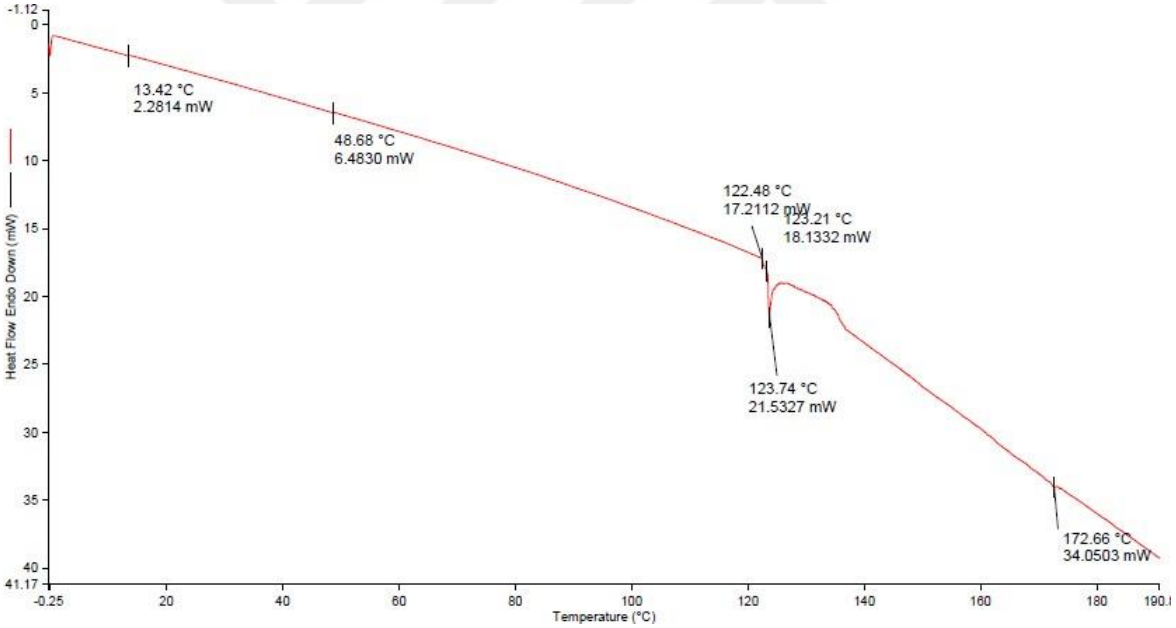
5.4. DSC Analizi Sonuçları

Katı haldeki ilaçların ve polimerlerin karakterizasyonu için DSC analizleri kullanılmaktadır. DSC eğrilerinde; endotermik veya ekzotermik bir pikin kaybolması veya ortaya çıkması gibi tepkiler incelenerek bileşenlerin ısıl davranışları belirlenebilmekte, ilaçlar ve katkı maddeleri arasındaki uyum değerlendirilebilmektedir. Eğer ısıl özellikler az ya da çok aynı kalıyorsa bileşenler arasında uyumluluk beklenilebilir. Kitosanın amorf doğasına bağlı olarak DSC eğrilerinde düzgün bir eğri verdiği belirtilmektedir. İlaçların ve kitosanın fiziksel karışımının DSC eğrisinde; ilaçların karakteristik piklerinin varlığı, malzeme bileşenleriyle ilaçlar arasındaki fiziksel uyumu gösterdiği bildirilmiştir. Bunun tersine, hazırlanan filmler için, hiçbir endotermik veya ekzotermik pik içermeyen düz eğriler de elde edilebilir. Filmlerde ilaçların endotermik piklerinin gözlenememesi, polimerin amorf doğasına göre kristal yapıdaki ilaçların düşük derişimde olmasından veya malzemenin hazırlanması sırasında ilaçların kristalliğinin azalmasından kaynaklanabileceği açıklanmıştır (Khan vd., 2016).

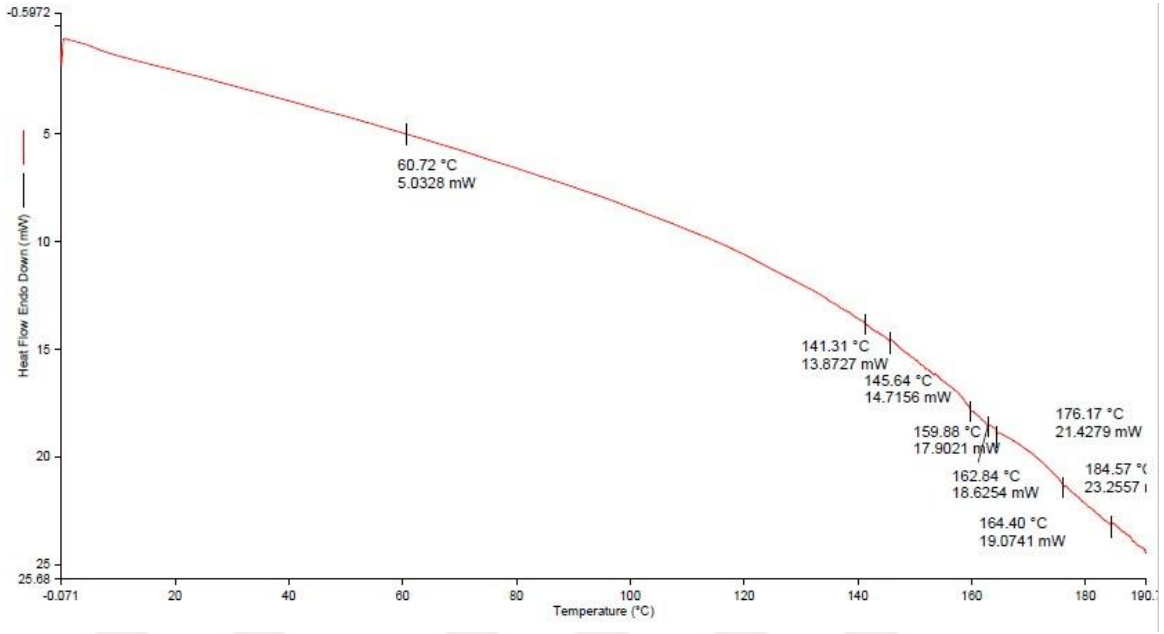
Bu çalışmada hazırlanan biyomalzemelerin DSC eğrileri Şekil 5.12 - 5.17’ de verilmiştir.



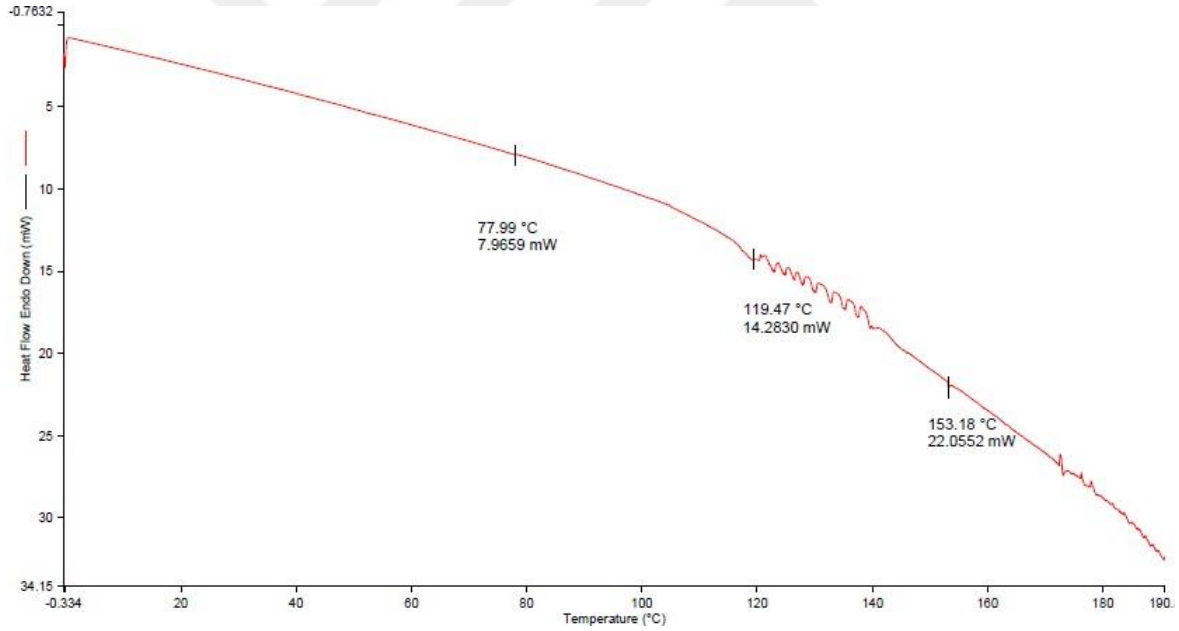
Şekil 5.12. Y1.1 yamanın DSC eğrisi



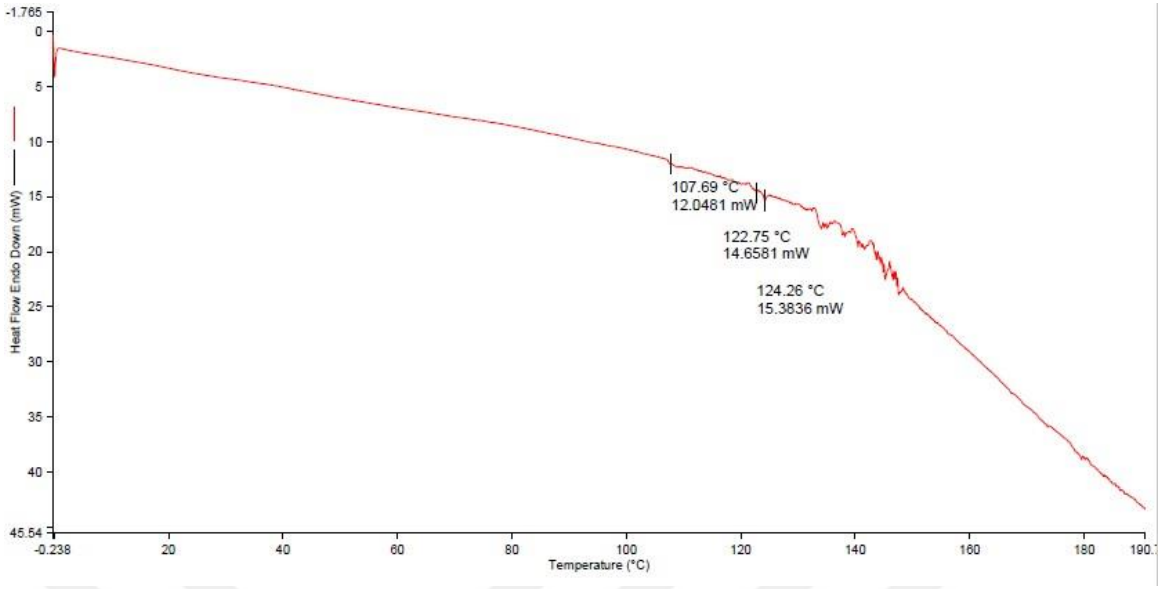
Şekil 5.13. Y1.2 yamanın DSC eğrisi



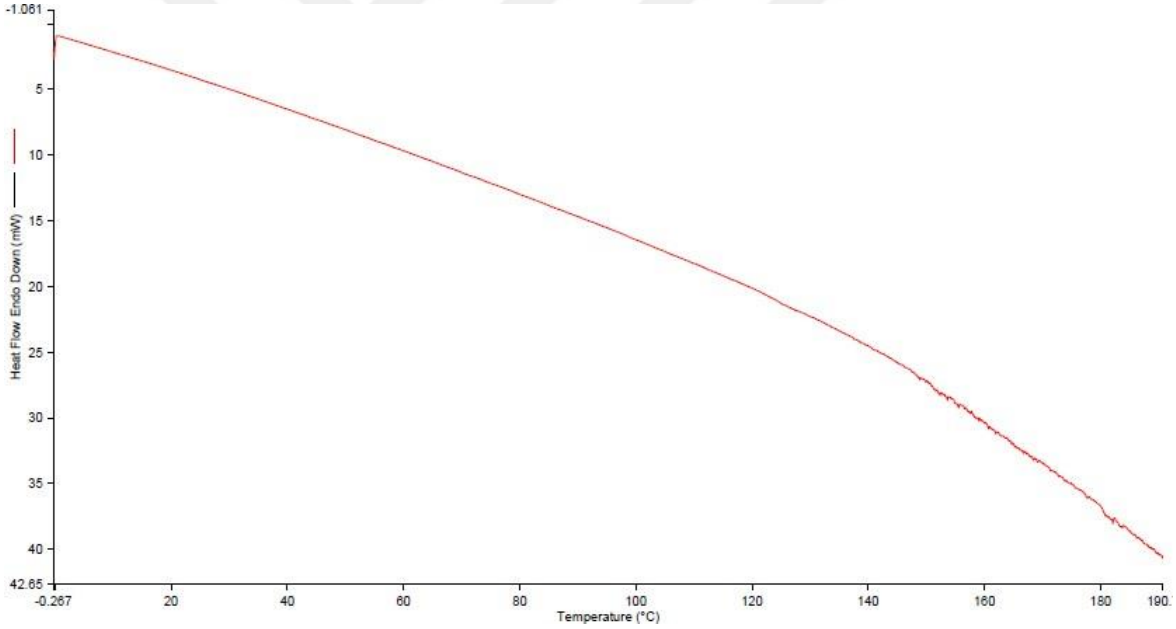
Şekil 5.14. Y2.1 yamanın DSC eğrisi



Şekil 5.15. Y2.2 yamanın DSC eğrisi



Şekil 5.16. Y3.1 yamanın DSC eğrisi



Şekil 5.17. Y3.2 yamanın DSC eğrisi

Gjoseva vd (2018) göre endotermik piklerin sıcaklıkları arasındaki farklılıklar, malzemenin su tutma kapasitesi ve su/polimer arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Kitosan'ın hidroksil grupları ve amino grupları ile oluşturduğu hidrojen bağlarının güçlü olması sebebiyle yüksek tepe sıcaklıkları görülebilmektedir. Hidrojen bağlarını oluşturmak için varolan polar grupların sayısının farklı olması ve kristalliğin azalmasından dolayı yüksek su içeriğine sahip olduğundan endotermik piklerde artış gözlendiği belirtilmiştir.

Yukarıdaki eğrilerde;

Y1.1 ’in 104,83°C, **109,48°C**, **150,85°C**, 176,74°C, 179,11°C, 180,57°C ve

Y1.2 ’nin 122,48°C, **123,74°C**, 172,66°C,

Y2.1 ’in 141,31°C, **145,64°C**, **159,88°C**, 162,84°C, 164,40°C, 176,17°C, 184,57°C,

Y2.2 ’nin 119,47°C, **153,18°C** ve

Y3.1 ’in **107,69°C**, 122,75°C, **124,26°C** ’te endotermik pikler verdikleri görülmektedir. Y3.2’ de ise pik gözlenememiştir. Burada amorf polimerin yapıyı etkilemiş olabileceği söylenebilir. Ayrıca; bir çalışmada (Gjoseva vd., 2018) Doksisiklin ilacı yüklü mikropartiküllerin hazırlanması sırasında spreyle kurutma yapılması sebebiyle endotermik pik görülmediği belirtilmiştir.

Srividhiya vd (2017) çalışmasında kitosan ve kitosan/PEG karışımı ile hazırlanan malzemenin DSC termogramlarında; kitosanın 107°C ile 125°C aralığında, kitosan/PEG karışımının ise 150°C’ te pik verdikleri belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise; PEG’ ün camsı geçiş sıcaklığın altında 64,13°C’ de erime zirvesine sahip olduğu belirtilmiştir (Doğan, 2007). Literatürdeki değerler, bu çalışmada hazırlanan biyomalzemelerin termogramlarında da görülmektedir.

Kammoun vd (2013) çalışmasında kitosan ve kitosan/PEG polimerlerinin DSC termogramlarında 170°C-185°C aralığında endotermik pikler gözlenmiştir. Bu piklerin; kitosan zincirlerinde yeralan hidrofilik gruplardaki su ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da 1. ve 2. SET biyomalzemelerde belirtilen sıcaklık aralığında pikler gözlenmektedir.

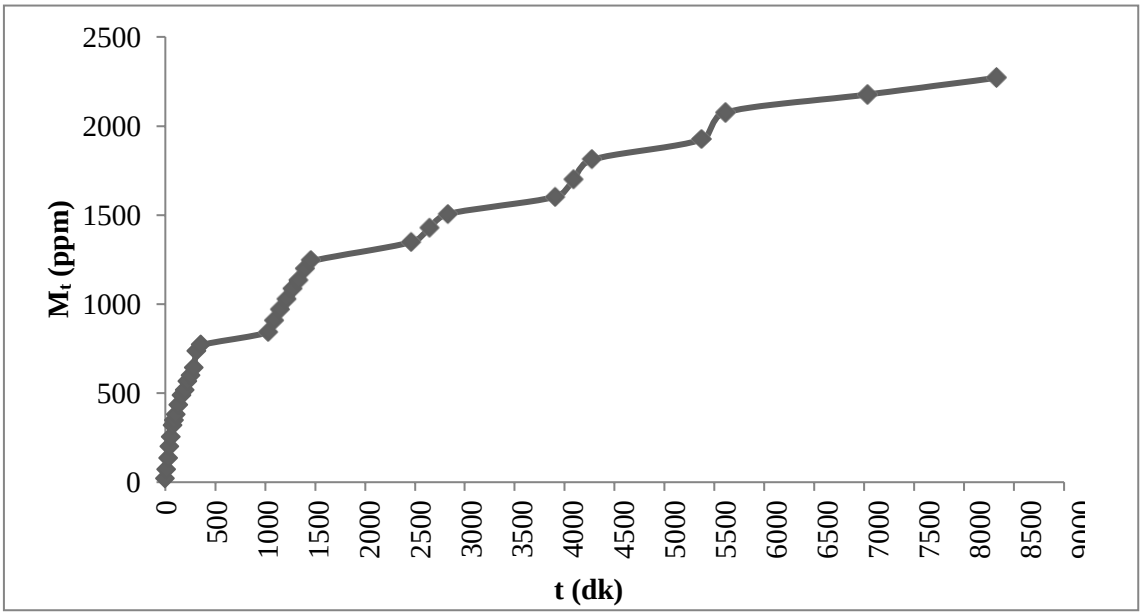
Biyomalzemelerden Y2.1, Y2.2, Y3.1 ve Y3.2, belirlenen reçeteleri sebebiyle ilaç yüklü olarak hazırlanmıştır. Bir çalışmada (Khan vd., 2016); ilaçlı yapılarda gözlenen keskin erime piklerinin, ilacın yapıda kristal biçimde bulunduğunu gösterdiği ifade edilmiştir. Bir çalışmada (Hemant vd., 2010) Amoksisilin trihidrat'ın DSC termogramında 152°C’ te pik verdiği bildirilmiştir. Elsayyad ve arkadaşlarının (2020) kolajen ve kitosan karışımları ile hazırladığı malzemelere Amoksisillin yüklenmiş ve DSC analizlerinde; Amoksisilinin 130,74°C’ te geniş endotermik pik ve 216,05°C’ te keskin endotermik pik verdiği belirtilmiştir. Amoksisilin yüklü yapı iskelelerinde kollajen ve kitosan zirvelerinin tamamen kaybolduğu ve 72,88°C’ te yeni bir endotermik zirvenin ortaya çıktığı

gözlenmiştir. Bu çalışmada da özellikle Y2.1 ve Y2.2' de olmak üzere yeni pikler gözlenmektedir. Karışımların eğrilerinde piklerin endotermik olması, Patel ve arkadaşlarına (2018) göre ilaç ve polimerler arasındaki etkileşime atfedilmiştir.

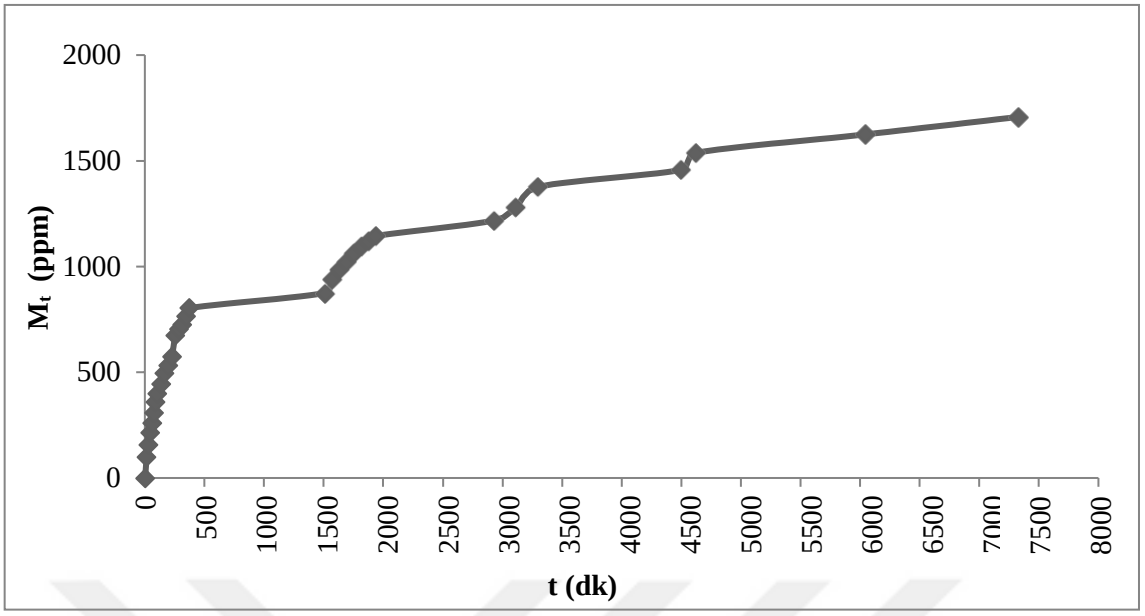
Etüvde kurutulan örneklere göre dondurarak kurutulmuş örneklerin DSC eğrilerinde daha az pik gözlenmektedir. Buna göre, hazırlama yönteminin biyomalzeme özelliklerinde etkili olduğu söylenebilir.

5.5. İlaç Salım Sonuçları

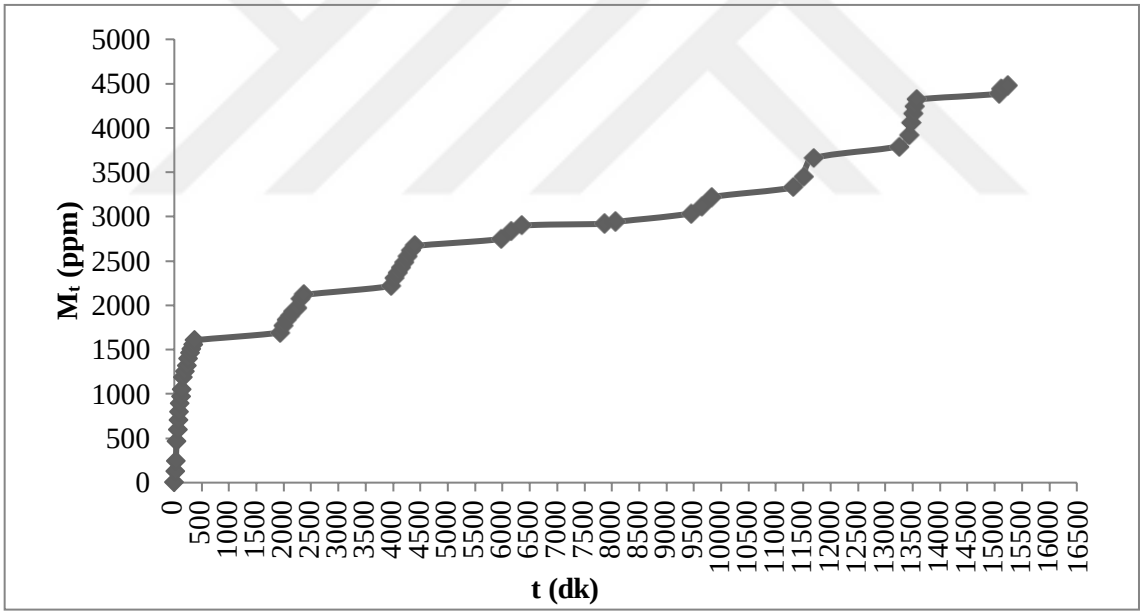
Diş eti yaması olarak kullanılması düşünülerek hazırlanan biyomalzemelerin ilaç salım etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla iki farklı yöntemle ilaç yüklenmiş, ağız içini taklit etmesi için yapay tükürük sıvısı hazırlanmış ve bu ortamdaki ilaç salım profilleri çizilmiştir. İlaç yükleme biçimindeki farklılık; 1. SET biyomalzemeler hazırlanıp kurutulduktan ilacın yüklenmiş olması, 2. ve 3. SET biyomalzemelere ise hazırlama aşamasında ilaç yüklenmiş olmasıdır. Etüvde kurutulan biyomalzemelerin ilaç salım profilleri Şekil 5.18-20' da verilmiştir.



Şekil 5.18. Y1.1' in ilaç salım profili

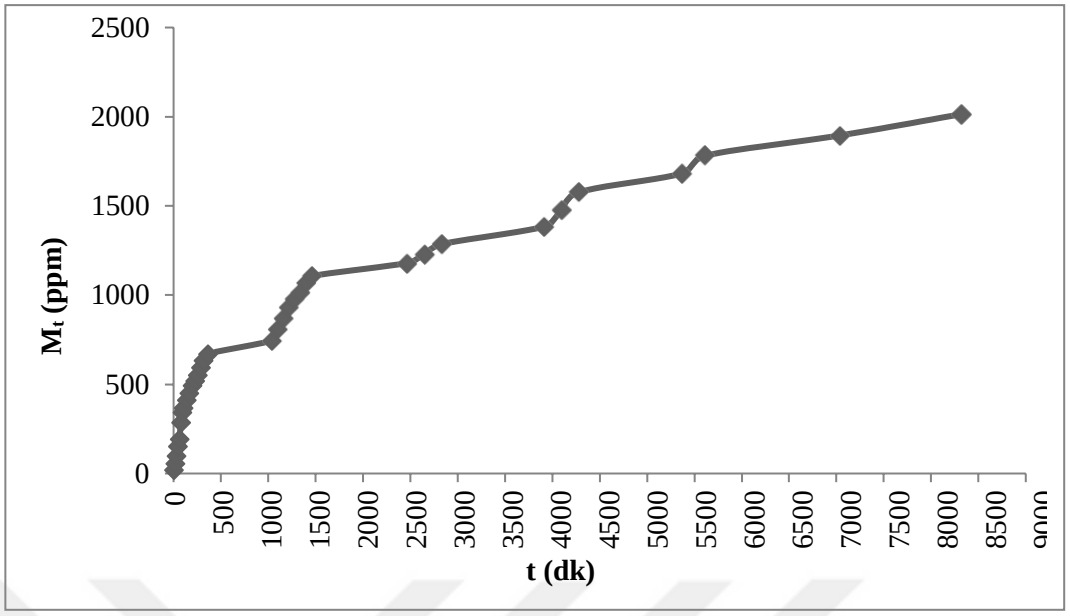


Şekil 5.19. Y2.1' in ilaç salım profili

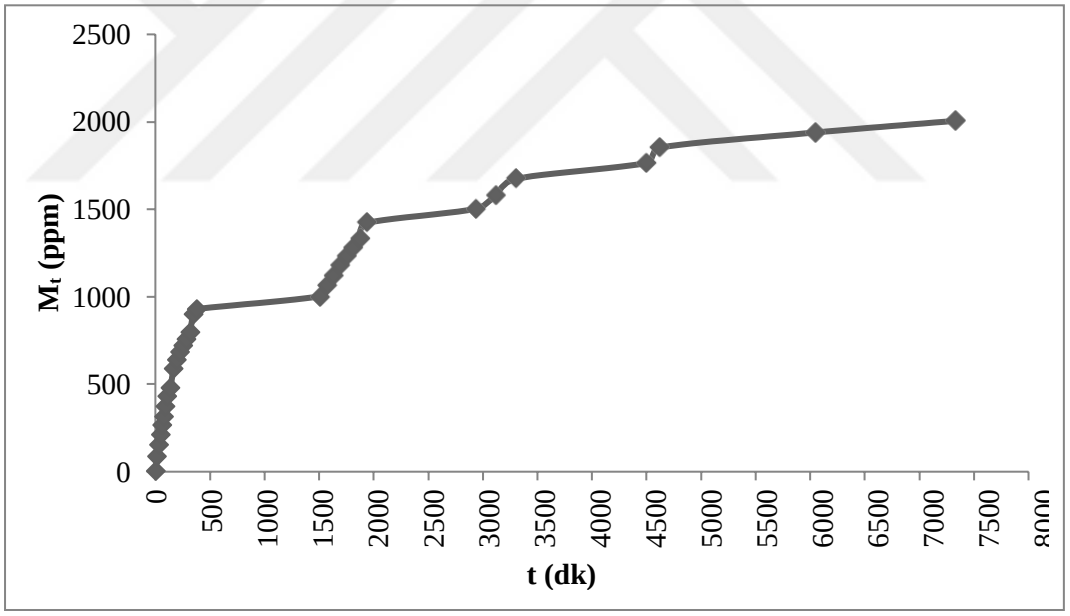


Şekil 5.20. Y3.1' in ilaç salım profili

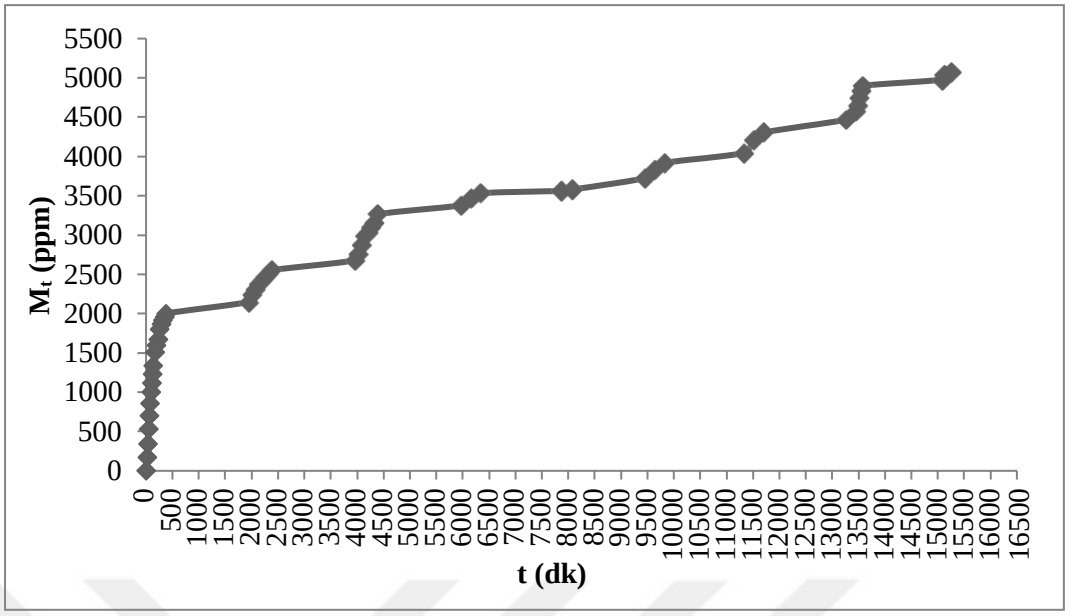
Dondurarak kurutulan biyomalzemelerin ilaç salım profilleri Şekil 5.21-23 'te verilmiştir.



Şekil 5.21. Y1.2' in ilaç salım profili



Şekil 5.22. Y2.2' in ilaç salım profili



Şekil 5.23. Y3.2' in ilaç salım profili

İlaç salım profillerinde 1. ve 2. SET biyomalzemeleri için M_t değerlerinin son verilerinde artışın az olduğu ve birbirlerine nispeten yakın değerler oldukları görülmektedir. Dondurarak kurutulan biyomalzemelerde son değerler birbirine yakın olmakla birlikte 2. SET' in salımının gün bazında daha fazla olduğu söylenebilir. Etüvde kurutulan biyomalzemelerde ise tam tersi bir durum gözlenmektedir. Bu durumda; aynı miktarda yüklenen ilacın salımında, yükleme biçimi veya kurutma yönteminin etken olup olmadığı açık değildir.

Biyomalzemelerden 3. SET salım profillerinde, M_t değerlerinin diğerlerine göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bunun en önemli sebebi, 3. SET' e yüklenen ilacın diğer biyomalzemelere göre fazla olmasıdır. Salım profillerinde 10. gün değerlerinde bile salımın bir öncekine göre belirgin oranda artarak devam ettiği görülmektedir. 3. SET içinde ise dondurarak kurutma ile hazırlanan biyomalzemenin etüvde kurutulan biyomalzemeye göre biraz daha fazla salım yaptığı belirlenmiştir.

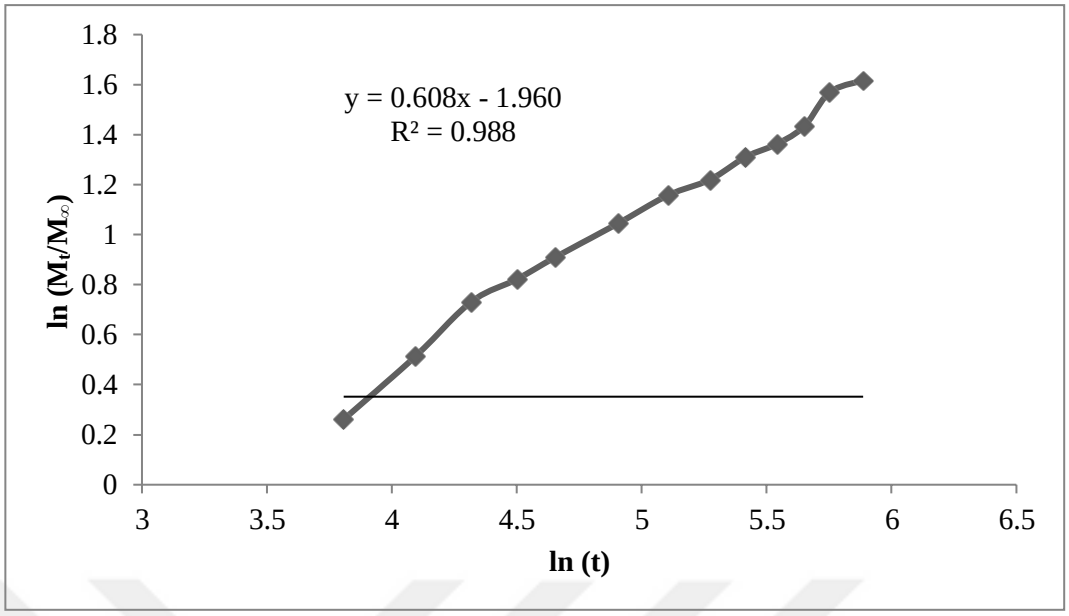
Biyomalzemelerin ilaç salım profillerinden ilk 15. ve 360. dakikadaki derişim ve en yüksek salınan derişim değerleri karşılaştırma için Çizelge 5.4' te verilmiştir.

Çizelge 5.4. Belirli dakikalardaki ilaç salım derişimleri

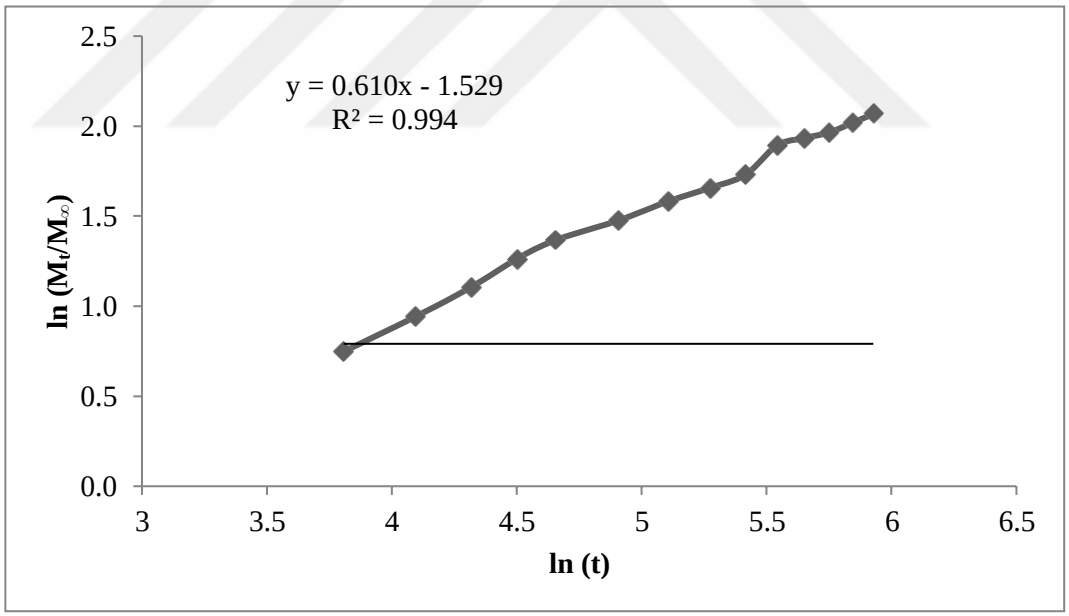
Zaman	**Y1.1**	**Y1.2**	**Y2.1**	**Y2.2**	**Y3.1**	**Y3.2**
1. gün/1	50,0	36,5	79,9	67,5	110,5	157,6
6. gün/2	100,2	113,5	82,5	67,0	116,2	106,7

Çizelgeden ilaç salım verilerinde 3.SET biyomalzemelerine yüklenen ilaç miktarının 1. ve 2.SET' ten fazla olduğu salınan ilaç miktarı ile de kanıtlanmıştır. İlacın biyomalzemeden salımında; ilk 15 dakikada 2. ve 3. SET' te ilacın yaklaşık yarısının aktarıldığı belirlenmiştir. Ancak 1. SET' te ilk 15 dakikada aktarımın daha az olduğu söylenmelidir. İlacın sonradan malzemelere yüklenmesi ile malzeme tarafından sorplanan ilaç daha geç dışarıya aktarılmaktadır.

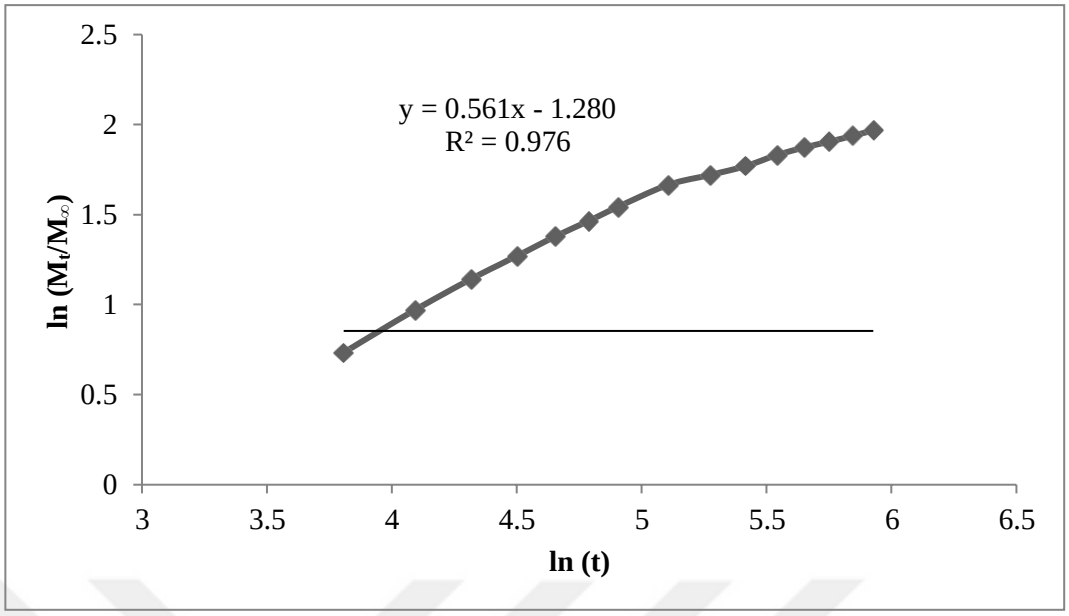
İlaç salım kinetiğinin belirlenmesi için çeşitli matematiksel modeller incelenmiştir. En yaygın kullanılan matematiksel modellerin; sıfırıncı mertebe, birinci mertebe, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modelleri olduğu görülmüştür. 1., 2. ve 3. SET biyomalzemelerinin kinetik incelemesi için; Korsmeyer-Peppas kinetik modeli seçilmiştir. Eşitlik 2.4' te verilen denkleme göre çizilen şekiller, etüvde kurutulan biyomalzemeler için Şekil 5.24-26' da, dondurarak kurutulan biyomalzemeler için Şekil 5.27-29' da verilmiştir. Şekillerden elde edilen; K_{KP}, n ve R^2 değerleri Çizelge 5.5' te gösterilmiştir.



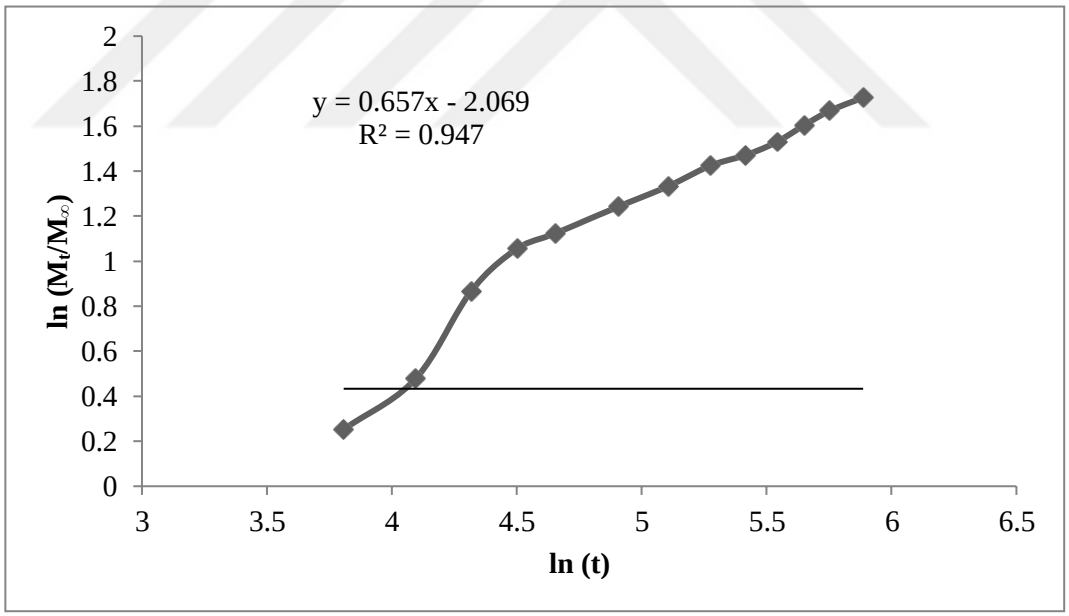
Şekil 5.24. Y1.1' in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması



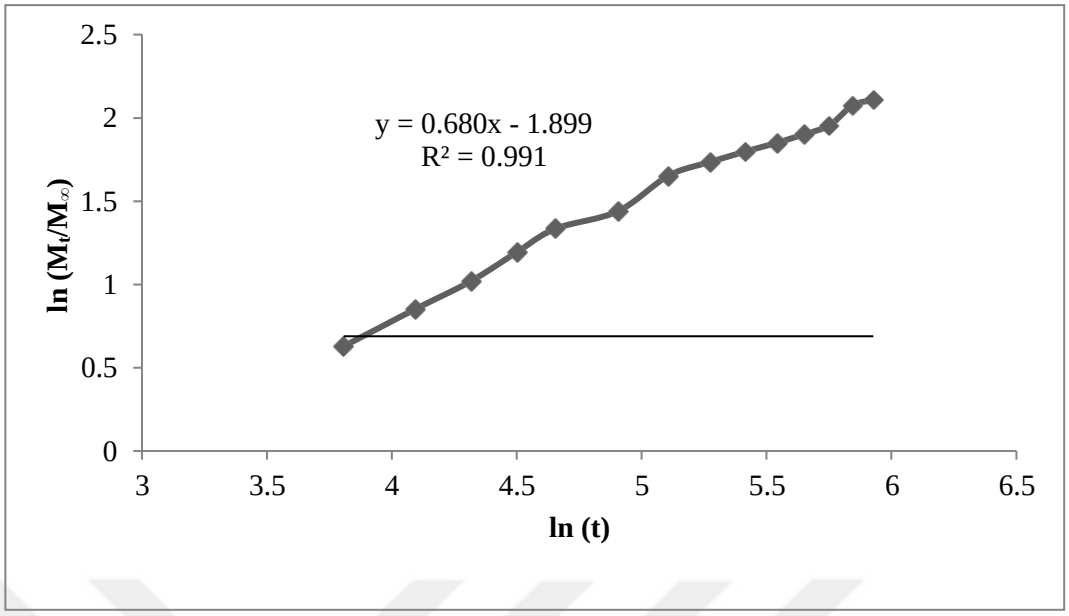
Şekil 5.25. Y2.1' in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması



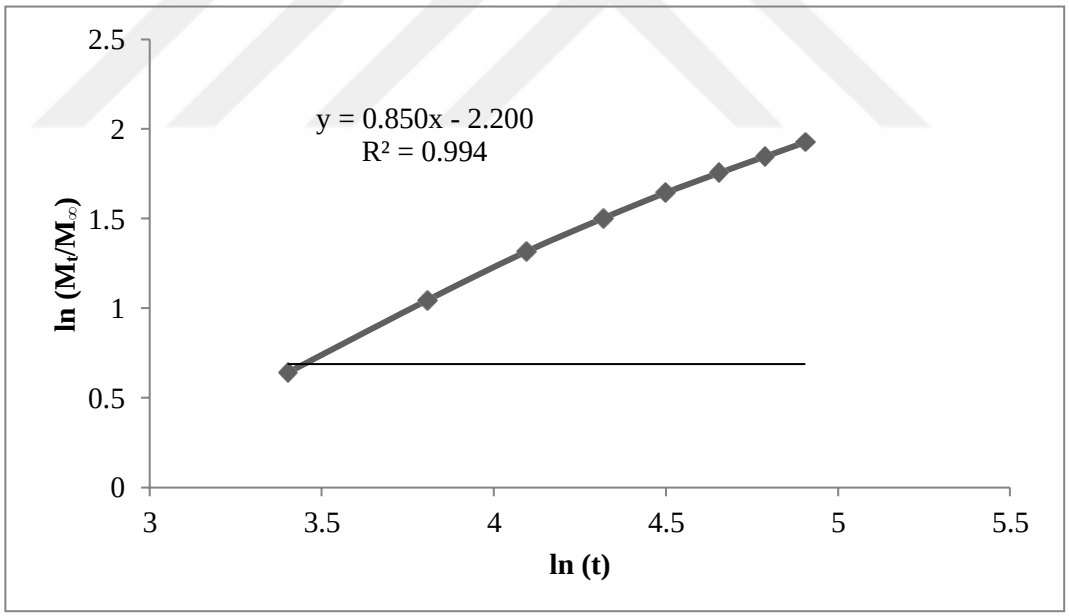
Şekil 5.26. Y3.1' in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması



Şekil 5.27. Y1.2' in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması



Şekil 5.28. Y2.2' in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması



Şekil 5.29. Y3.2' in ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması

Çizelge 5.5. Biyomalzemeler için Korsmeyer-Peppas modelinden bulunan sabitler

Biyomalzeme	**R^2**	**K_{KP}**	**n**
Y1.1	0,988	0,141	0,608
Y2.1	0,994	0,217	0,610
Y3.1	0,976	0,278	0,561
Y1.2	0,947	0,126	0,657
Y2.2	0,991	0,150	0,680
Y3.2	0,994	0,111	0,850

İlaç salım grafiklerinde R^2, K_{KP} ve n değerleri belirlendikten sonra R^2 değerleri 1' e yakın olduğundan Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uygunluğu belirlenmiştir. Çizelge 5.5' te belirtilen n değerlerinin $0,5<n<1$ aralığında olduğu görülmektedir. Bu da ilaç taşınımının Fick difüzyonu ile olduğu kadar polimer zincirlerindeki gevşemenin de etken olduğu sıra dışı bir taşınımın olduğunu göstermektedir ve ilaç salım hızı zamana bağlıdır.

Arora ve Buhiraja' nın (2012) yaptığı çalışmada kullanılan Korsmeyer-Peppas kinetik modeli sonuçlarına göre; ilaç salımının hem difüzyon ile hem de polimer malzemenin hidrasyona uğraması, şişmesi ve büzülmesi sebebiyle kontrollü salım gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

Radha vd 2020' de yaptığı çalışmada amoksisillinin polimerik malzemedeki ilaç salımı incelenmiş ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelinde Fick yasasına uymadığı belirlenmiştir. İlaç salımında çözücünün yapıya alınması ile polimerik malzemenin şiştiği gözlenmiş ve ilaç salımının da şişme kontrollü olarak sağlandığı belirtilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, yeşil çayın işlendiği bir fabrikanın atığı olan doğal lif kullanılarak diş eti hastalıklarında kullanılması planlanan bitkisel yamalar geliştirilmeye çalışılmış ve bazı özellikleri incelenmiştir. Bu biyomalzemelerde kullanılan iki polimer; doğal bir polimer, kitosan ve polietilen glikoldür. Biyomalzeme hazırlanmasından önce çay lifine alkali ön işlemi uygulanmıştır. Katkı malzemesi olarak gliserin kullanılmıştır. Biyomalzemeler; bileşenlerinin türü, miktarı ve hazırlama yöntemi değerlendirme çalışmalarının ardından belirlenen bileşim ve yöntemdeki karışım, etüvde ve dondurarak kurutma olmak üzere iki yöntem ile kurutularak elde edilmiştir.

Biyomalzemeler; fiziksel analiz, taramalı elektron mikroskop görüntüleri ile incelenmiş, DSC analizlerinde değişen sıcaklık ile etkileşimi belirlenmiş ve su içinde şişme davranışları gözlenmiştir. Bunlardan başka, farklı biçimlerde Amoksisilin antibiyotiği yüklenen biyomalzemelerin ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda ağız içi ortamı taklit etmesi için salım ortamı olarak yapay tükürük sıvısı kullanılmıştır. İlaç salım mekanizmasını belirlemek için de Korsmeyer- Peppas kinetik modeli uygulanmıştır.

Hazırlanan malzemelerin fiziksel değerlendirmesinde; kurutma yönteminin aynı bileşimdeki karışımların fiziksel özelliklerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Yüzey yapısının incelenebildiği SEM görüntülerinde; çay liflerinin polimerler içinde genelde iyi dağıldığı ve etüvde kurutulan biyomalzeme yüzeylerinin dondurarak kurutulmuş örneklere göre biraz daha pürüzlü olduğu görülmektedir. Ayrıca ilaç yüklü biyomalzemelerde yüzeydeki parçacık yoğunluğu izlenebilmektedir. Biyomalzemelerin şişme davranışı çalışmalarında; dondurarak kurutulmuş örneklerin şişme derecelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Şişme çalışmasında bileşimden kaynaklanan farklılık da incelenmiştir. İlaçlar ve optimize edilmiş biyomalzeme bileşenlerinin sıcaklıkla değişimleri ve birbiri ile uyumluluğu DSC ile belirlenmiştir. İlaç salım profillerinde yüklenen miktarın salıma etki ettiği, ilaç yükleme yönteminin ve kurutma yönteminin de etkili olduğu gözlenmiştir. Biyomalzemeden ilaç taşınma mekanizmasının Fick difüzyonunun yanında polimer zincirlerindeki gevşemeye de bağlı olduğu bulunmuştur.

Burada elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında; çalışmada hazırlanan biyomalzemelerin bu alanda kullanılabilecek yapıda olduğu söylenebilir. Bu malzemeler ile yapılacak çalışmaların devamında malzemelerin uygulanacak yüzeye yapışabilirliğinin incelenmesi ve biyolojik testlerinin yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Abhishek, K.S., Dewangan, M., Preeti K.S., 2019, Potential of chitosan based carrier for periodontal drug delivery, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Volume ,178, 185-198.

Achmad, H., Thahir, H., Rieuwpassa, I., Mardiana, A.A., Oktawati S., 2020, The Effectiveness of Channa striata Extract Antimicrobial Effect on Periopathogen Bacteria (Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans), Sys Rev Pharm 2020, 11(4), 319 323.

Ahuja, A., Roop, K., Ali, J., 1997, Mucoadhesive drug delivery systems, India Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(5), 489-515.

Akıncıbay, H., Senel, S.,Yetkin Ay, Z., 2006, Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomateria, 80B, 290 –296.

Alverange, 2011, Characterization and properties of chitosan, biotechnology of biopolymers, Magdy Elnashar, IntechOpen, DOI: 10.5772/17020. Available from: https://www.intechopen.com/books/biotechnology-of biopolymers/characterization-and-properties-of-chitosan, 90-108.

Amal Hassan, E., Lubna, Y., Alsarra, I., 2007, Micromatricial metronidazole benzoate film as a local mucoadhesive delivery system for treatment of periodontal diseases, AAPS PharmSciTech, 8(3), E184–E194.

Anonim, 2018, The University oflowa College of Dentistry, https://www.dentistry.uiowa.edu/patient-care-periodontal, erişim tarihi: 03.04.2019

Anonim, 2018, https://tr.wikipedia.org/wiki/Periodontitis, erişim tarihi: 10.03.2019

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Armitage, G., 2002, Classifying periodontal diseases a long standing dilemma, Periodontology 2000, 30, 9–23.

Armitage, G., 1999, Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, Ann Periodontol, 4, 1-6.

Arora, S., Budhiraja, R.D., 2012, Chitosan-alginate microcapsules of amoxicillin for gastric stability and mucoadhesion, J Adv Pharm Technol Res., 3(1), 68–74.

Asahi, Y., Noiri, Y.,Miura, J., Maezono, H., Yamaguchi, M., vd., 2014, Effects of the tea catechin epigallocatechin gallate on Porphyromonas gingivalis biofilms, Journal of Applied Microbiology, 116, 1164-1171.

Auleep, G., Cheng, K., Ravi, S., Priyadarshi , S., Haider, A., Venkata, S., 2017, Application of diverse natural polymers in the design of oral gels for the treatment of periodontal diseases, Mater Sci: Mater Med, 28(39), 1-8.

Avıral, K., Prajapatı , S.K., Kumar, N., Akhtar, A., 2012, New development in control of dental infections: review, World journal of pharmacy and pharmaceutical science, 1, 896-910.

Balau, L., Lisa, G., Popa, M.I.,Tura, V., Melnig, V., 2004, Physico–chemical properties of chitosan films, L. Balau et al. / Central European Journal of Chemistry, 2(4), 638–647.

Barat, R., Srınatha, A., Pandıt, J., Anupurba, S., Mıttal, N., 2007, Chitosan inserts for periodontitis: ınfluence of drug loading, plasticizer and crosslinking on in vitro metronidazole release, Acta Pharm, 57, 469–477.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Bascones Martínez, A., Figuero Ruiz, E., 2005, Periodontal diseases as bacterial infection, Av Periodon Implantol, 17, 111-118.

Bedran, T., Morin, M., Spolidorio, D., Grenier, D., 2015, Black tea extract and ıts theaflavin derivatives ınhibit the growth of periodontopathogens and modulate ınterleukin-8 and β-defensin secretion in oral epithelial cells, Biological Properties of Black Tea Theaflavins, Plos One, 10, 1-11.

Benjamin, SB., David, PP., Bert, W., 2009, Chitosan glycerophosphate-based semi-rigid dexamethasone eluting biodegradable stent, American Journal of Rhinology and Allergy 23,76-79.

Bodet, C., Chandad, F., Grenier, D., 2007, Pathogenic potential of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Tannerella forsythia, the red bacterial complex associated with periodontitis, Pathologie Biologie, 55(3-4), 154–162,.

Bostanci, N., Belibasakis, G. N., 2012, Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen, FEMS Microbiology Letters, 333(1), 1–9.

Bouckaert, S., Schautteet, H., Lefebvre, R.A., Remon, J.P., Van Clooster, R., 1992, Comparison of salivary miconazole concentrations after administration of a bioadhesive slowrelease buccal tablet and an oral gel, Eur. J. Clin. Pharmacol, 43, 137–140.

Bonderer, L.J., Studart, A.R., Gauckler, L.J., 2008, Bioinspired design and assembly of platelet reinforced polymer films, Science, 319, 1069–1073.

Bradley, S.A., Carr, S.H., 1976, Mechanical Loss Processes in Polysaccharides, J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed., 14, 111-124.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cabrera, C., Artacho, R., Giménez, R., 2006, Beneficial effects of green tea–A review , J Am Coll Nutr, 25, 79–99.

Carranza AF., Newman GM., Takei HH., Klokkevold RP., 2012, Carranza's clinical periodontology, St. Louis Mo: Elsevier Saunders, 11th edn.

Chen,G., Yuan, Q., Saeeduddin, M., 2016, Recent advances in tea polysaccharides: extraction, purification, physicochemical characterization and bioactivities, Carbohydr Polym, 153, 663–678.

Cheung, M.K., Wan, K.P., Yu, P.H., 2002, Miscibility and morphology of chiral semicrystalline poly-(R)-(3-hydroxybutyrate)/chitosan and poly-(R)-(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/chitosan blends studied with DSC, 1H T1 and T1ρ CRAMPS, Journal of applied polymer science, 86(5), 1253-1258.

Chime Salome, A., Onunkwo Godswill, C., Ikechukwu, O., 2013, Kinetics and mechanisms of drug release from swellable and non swellable matrices: a review, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 4(2), 97.

Crini, G., Badot, P.M., 2008, Application of chitosan, a natural aminopolysaccharide, for dye removal from aqueous solutions by adsorption processes usingbatch studies: A review of recent literature, Progress in Polymer Science, 33, 399–447.

Cugini, MA., Haffajee, AD., Smith, C., Kent, RL Jr., Socransky, SS. 2000, The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal disease: 12 month results, J Clin Periodontol, 27, 30 –36.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Dey, S.C., Al-Amin, M., Rashid, T.U., Sultan, Md.Z., Ashaduzzaman, Md., Sarker, M., Shamsuddin, S.Md., 2016, Preparation, characterization and performance evaluation of chitosan as an adsorbent for remazol red, International Journal of Latest Research In Engineering And Technology (Ijlret), 2(2), 52-62.

Dutta, PK., Dutta, J., Tripathi, VS., 2004, Chitin and chitosan: chemistry, properties and applications, J Sci Industrial Res, 63, 20-31.

Elgadir, M.A., Uddin, Md.S., Ferdosh, S.,Adam, A., Jalal, A., Sarker, Md.Z., 2015, Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review, Jurnal of Food and Drug Analysis, 23(4), 619-629.

El-hefian, A., 2011, Chitosan Physical Forms: A Short Review, Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 5(5), 670-677.

Elmahdy Elsayyad, N.M., Salama, A., H.Noshi, S., 2020, Concurrent tissue engineering and infection prophylaxis utilising stable dual action amoxicillin loaded scaffolds, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 58, 101788.

Ersoy, S., Küçük, H., 2009, Investigation of industrial tea-leaf-fibre waste material for its sound absorption properties. Appl Acoust., 70, 215–220.

Farhoosh, R., Golmovahhed, GA., Khodaparast, MHH., 2007, Antioxidant activity of various extracts of old tea leaves and black tea wastes (Camellia sinensis L.), Food Chem, 100, 231–236.

Filiz, S., 2018, Atık Liflerden Hazırlanan Biyokompozitlerin Karakterizasyonu ve İlaç Difüzyon Davranışının Belirlenmesi, Yükseklisans Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, 61.,

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Fiorillo, L., 2019, Chlorhexidine gel use in the oral district: A systematic review, Gels 5, 31.

Garg, T., Singh, O., Arora, S., Murthy, R., 2011d, Dendrimer – a novel scaffold for drug delivery, Int J Pharma Sci Rev Res, 7, 211–20.

Ghosh, B., Urban, M.W., 2009, Self-repairing oxetane-substituted chitosan polyurethane Networks, Science, 323, 1458–1460.

Giray, S., Bal, T., Kartal, AM., Kızılel, S., Erkey, C,. 2012, Controlled drug delivery through a novel PEG hydrogel encapsulated silica aerogel system, J Biomed Mater Res Part A, 100A, 1307–1315.

Gjoseva, S., Geskovski, N., Sazdovska, S.D., Dimovski, R., Petrusevski, G., 2018, Desing and biological response of doxycycline loaded chitosan microparticles for periodontal disease treatment, Carbohydrate Polymers, 186, 260-272.

Gold, SI., 1985, Periodontics, The past. Part(1), Early sources, J Clin Periodontal, 12, 79-97.

Goodson, J.M., Offenbacher, S. , Farr, D.H., Hogan, P.E., 1985, Periodontal disease treatment by local delivery, J. Periodontal, 56, 265-269.

Goodson, JM., Haffajee, AD., Socransky , SS., 1979, Periodontal therapy by local delivery of tetracycline, J Clin Periodontol, 6:83-92.

Gómez-Guillén, M. C., Ihl, M., Bifani, V., Silva, A., Montero, P., 2007, Edible films made from tuna-fish gelatin with antioxidant extracts of two different murta ecotypes leaves (Ugni molinae Turcz), Food Hydrocolloids, 21(7), 1133–1143.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Grbic, J.,Wexler, I., Celenti, R.,Altman, J., Saffe, A., 2011, A phase II trial of a transmucosal herbal patch for the treatment of gingivitis, J Am Dent Assoc, 142, 1168-1175.

Gupta, A., Balomajumder, C., 2015, Biosorptive performance of Escherichia coli supported on Waste tea biomass (WTB) f or removal of Cr (VI) to avoid the contamination of ground water: a comparative study between biosorption and SBB system, Groundw Sustain Dev, 1, 12–22.

Guinesi, L.S., GomesCavalheiro, E.T., 2006, The use of DSC curves to determine the acetylation degree of chitin/chitosan samples, Thermochimica Acta, 444(2), 128-133.

Günbaş, İ.D., 2007, Preparatiıon and characterization of chitosan polyethylene glycol microspheres and films for biomedical applications, Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Polimer Bilimi ve Teknolojisi Bölümü, 102.

Haffajee, AD., Socransky, S., 2000, Microbial and etiologic agents of destructive periodontal diseases, Periodontol, 5, 78–111.

Hallmon, W.W., Carranza, F.A., Drisko, C.L., Rapley, J.W., Robinson, P., 1996, Periodontal literature reviews: A summary of current knowledge, American Academy of Periodontology, 12-23.

Hemant, K.S.Y., Singh, M.N. , Shivakumar, H.G., 2010, Chitosan/Sodium tripolyphosphate cross linked microspheres for the treatment of gastric ulcer, Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre, 2(6), 106-113.

Higuchi, T., 1961, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, J Pharm Sci, 50, 874-875.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Higuchi, T., 1963, Mechanism of Sustained- Action Medication, J Pharm Sci, 52, 1145-1149.

Highfield, J., 2009, Diagnosis and classification of periodontal disease, Australian Dental Journal, 54, S11–S26.

Husain, S., Al-Samadani, K.H., Najeeb, S., Zafar, M.S., Khurshid, Z., vd., 2017, Chitosan biomaterials for current and potential dental applications, Materials, 10, 602.

İkinci, G., Senel, S., Akıncıbay, H., Kas, S., Ercis, S., vd., 2002, Effect of chitosan on a periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis, International Journal of Pharmaceutics, 235, 121–127.

Jain, N., Jain, G.K., Javed, S., Iqbal, Z., Talegaonkar, vd., 2008, Recent approaches for the treatment of periodontitis, Drug Discov. Today, 13(21/22), 932-943.

Jayam, C., Bandlapalli, A., Mishra, G., Puttashamachari, Y., 2014, Developmental Enamel Defects of Primary Teeth: A Review, Global Journal of Medical Research , 14(5), 5-7.

Jepsen, K., Jepsen, S., 2016, Antibiotics/antimicrobials: Systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. Periodontology 2000, 71, 82–112.

Joshi, D., Garg, T., Amit K., Rath, G., 2016, Advanced drug delivery approaches against periodontitis, Drug Delivery, 23 (2), 363-377.

Jones, N., 2010, Food: A taste of things to come?, Nature, 468, 752–753.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kahraman, E., 2016, Bf Ortamında Üretilen Hidroksiapatit-Jelatin Kompozit Malzemelerin İlaç Salım Performansının İncelenmesi, Yüksek Lisans Yezi, İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, 85s.

Kalam, M A., Humayun, M., Parvez, N., Yadav, S., Garg, A., vd., 2007, Continental J Pharm Sci, 1, 30 - 35.

Kala, B., Gunjan, C., Disha, N., Shobha, P., 2015, Treatment of Periodontal Disease – A Herbal Approach, Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 33(2), 126-136.

Kammoun, M., Haddar , M., Kallel, T.K., Dammak, M., Sayari, A., 2013, Biological properties and biodegradation studies of chitosan biofilms plasticized with PEG and glycerol, International Journal of Biological Macromolecules, 62, 433-438.

Kataria, K., Sharma, A., Garg, T., 2014, Novel technology to improve drug loading in polymeric nanofibers, Drug Deliv Lett, 4, 79–86.

Kenneth, S., 1993, Controlled-Release Local Delivery Antimicrobials in Periodontics: Prospects for the Future, Article in Journal of Periodontology, 64(8), 782-791.

Khan,G., Yadav, S.K., Patel, R.R., Nath, G., Bansal, M., Mishra, B., 2016, Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis, AAPS PharmSciTech, 17(6), 1312-1325.

Kim, T., Burklin, T., Schacher, P., Ratka-Kruger, P., Schaecken, M., vd., 2002, Pharmacokinetic profile of a locally administered doxycycline gel in crevicular fluid, blood, and saliva, J. Periodontol, 73 , 1285–1291.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kittur, F., Prashanth, K.H., Sankar, K.U., Tharanathan, R., 2002, Characterization of chitin, chitosan and their carboxymethyl derivatives by differential scanning calorimetry, Carbohydrate polymers, 49(2), 185-193.

Kornman, K.S., 1993, Controlled release local delivery antimicrobials in periodontics-prospect for future, J. Periodontal, 64, 782-791.

Kornman, KS., 1996, Refractory periodontitis: Clinical questions in clinical management, J Clin Periodontol, 23, 293–298.

Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A., 1983, Mechanism of release from porous hydrophilic polymers, International Journal of Pharmaceutics, 15, 25–35.

Kong, LX., 2006, Nanotechnology and its role in the management of periodontal diseases. Periodontol, 40, 184–196.

Kouwer, P., Koepf, M., *, Le Sage, V., Jaspers M., Buul, A., 2013, Responsive biomimetic networks from polyisocyanopeptide hydrogels, Letter, 493, 651-655.

Ladet, S., David, L., Domard, A., 2008, Multi-membrane hydrogels, Nature, 452, 76–79.

Lamont, R. J., Jenkinson, H. F., 2000, Subgingival colonization by Porphyromonas gingivalis, Oral Microbiology and Immunology, 15 (6), 341–349.

Lee, S.J., Kim, S.S., Lee, Y.M., 2000, Interpenetrating polymer network hydrogels based on poly(ethylene glycol) macromer and chitosan, Carbohydr. Polym., 41, 197-205.

Li, S., Lo, C., Pan, M., Lai, C., Ho, C., 2013, Black tea: chemical analysis and stability, Food Funct, 4, 10-18.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Liu, Z., Huang, H., 2016, Preparation and characterization of cellulose composite hydrogels from tea residue and carbohydrate additives, Carbohydr Polym, 147,226– 233.

Liu, Y., Ma, L., Gao, C., 2012, Facile fabrication of the glutaraldehyde cross-linked collagen/chitosan porous scaffold for skin tissue engineering, Materials Science and Engineering C 32, 2361–2366.

Ludwig, A., 2005, The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery, Adv. Drug Deliv. Rev. 57, 1595.

Ma, L., Gao,C., Mao, Z., Zhou, J., Shen, J., Hu,X., Han, C., 2003, Collagen/chitosan porous scaffolds with improved biostability for skin tissue engineering, Biomaterials, 24(26), 4833-41.

Mahajan, P., 2013, Mucoadhesive drug delivery system: A Review, India International Journal of Drug Development & Research, 5(1), 11-20.

Maharjan, M.P., 1st Sem, Assignment on Mathematical models used in drug release studies, Dr. Panna, Thapa Department of Pharmacy, Kathmandu University Dhulikhel, Nepal.

María, P., Amparo , N., María Jesús, H., Ofelia Vila, B., María B., VD., 2019, A novel lidocaine hydrochloride mucoadhesive films for periodontal diseases , Journal of Materials Science: Materials in Medicine , 30(14), 1-7.

Merin, RL., 2006, Results of periodontal treatment, in Carranza's Clinical Periodontology. St Louis, WB Saunders, 1206-1214.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Minsk, L., 2001, Locally delivered antibiotics in periodontics, Compendium, 22, 748 –755.

Ministica, V., 2019, Periodontal Film for the Treatment of Periodontal Disease, J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 11(7), 2579-2584.

Mondal, TK., Bhattacharya, A., Laxmikumaran, M., 2004, Recent advances of tea (Camellia sinensis) biotechnology, Plant Cell Tissue Organ Cult, 76, 195–254.

Mottaghi, H., Mohammadi, Z., Abbasi, M., Tahouni, N., Panjeshahi, M.H., 2021, Experimental investigation of crude oil removal from water using polymer adsorbent, Journal of Water Process Engineering, 40, 101959.

Muzzarelli, R.A.A., Peters, M.G., 1997, Chitin Handbook, Breman, Germany, European Chitin Society, 437–438.

Nair, M.K., Chien, Y.W., 1996, Development of anticandidal delivery systems: (II) mucoadhesive devices for prolonged drug delivery in the oral cavity, Drug. Dev. Ind. Pharm, 22, 243–253.

Needleman, I.G., Martin, G.P., Smales, F.C., 1998. Characterisation of bioadhesive for periodontal and oral mucosal drug delivery, J. Clin. Periodontol, 25, 74–82.

Needleman, I.G., Smales, F.C., Martin, G.P., 1997, An investigation of bioadhesion for periodontal and oral mucosal drug delivery , J. Clin. Periodontol, 24, 394–400.

Ng, IS., Wu, X., Yang, X., 2013, Synergistic effect of trichoderma reesei cellulases on agricultural tea waste for adsorption of heavy metal Cr(VI), Bioresour Technol, 145, 297–301.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Ofoefule, SI., Chukwu, A., 2002, Sustained release dosage forms: design and evaluation of oral products, Text Book of Pharmaceutical Technology and Industrial Pharmacy. Samakin (Nig.) Enterprises, Lagos, 94-120.

Okamoto, M., Sugimoto, A., Leung, KP., Nakayama, K., Maeda, N., 2004, Inhibitory effect of green tea catechins on cysteine proteinases in Porphyromonas gingivalis, Oral Microbiology and Immunology, 19, 118-120.

Öztürk, G., 2018, Atık Doğal Liflerden Kompozitlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Yükseklisans Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, 70.

Patel, S,. Gandhi, J., Naik,H., Pillai,L., Shah, P., 2018, Advanced local drug delivery approaches for periodontitis: A Strategic Intervention, 9(1), 4-11.

Patel, S., Srivastavaa, S., Singha, M.R., Singha, D., 2018, Preparation and optimization of chitosan-gelatin films for sustained delivery of lupeol for wound healing, International Journal of Biological Macromolecules, 107, 1888-1897.

Peng, Y., Wang, Q., Shı, J., Zhang, X., 2019, Optimization and release evaluation for tea polyphenols and chitosan composite films with regulation of glycerol and tween, Food Sci. Technol, 40(1), 1-9.

Pihlstrom , B., Michalowicz , B., Johnson, N., 2005, Periodontal diseases, The Lancet, 366, 19- 25.

Pichayakorn, W., Boonme, P., 2013, Evaluation of cross-linked chitosan microparticles containing metronidazole for periodontits treatment, Mater Sci Eng C., 33, 1197–1202.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Pillai, O., Rari, P., 2001, Insulin therapies: past, present and future, Drug Discov Today, 6(20), 1056-1061.

Pleguezuelos-Villa, M., Nácher, A., Hernández, M.J.,Vila Busó, M.A.O., Barrachina, M., Peñalver, N.,Díez-Sales, O., 2019, A novel lidocaine hydrochloride mucoadhesive films for periodontal diseases, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 30(14), 1-7.

Poorna Chandrika, K.S.V., Prasad, R.D., Godbole,V., 2019, Development of chitosan-PEG blended films using Trichoderma: Enhancement of antimicrobial activity and seed quality, International Journal of Biological Macromolecules, 126, 282-290.

Pranshu, T., Madhav, S., 2011, Oral Mucoadhesıve Drug Delıvery Systems: A Revıew, International Journal Of Biopharmaceutics., 2(1), 36-46.

Radha, R.E., Vanthala, V.B., Ayalasomayajula, L.U., Andhavarapu , V.S., Ksheera, B., 2020, Cross-Linked Chitosan Based Stomach Specific Mucoadhesive Microspheres Loaded with Amoxicillin: Preparation and ex vivo Characterization, Int. J. Pharm. Investigation, 10(1), 59-63.

Rietveld, A., Wiseman, S., 2003, Antioxidant Effects of Tea: Evidence from Human Clinical Trials, American Society for Nutritional Sciences, 0022-3166.

Sakanaka, S., Aizawa, M., Kim, M., Yamamoto, T., 1996, Inhibitory effects of green tea polyphenols on growth and cellular adherence of an oral bacterium, Porphyromonas gingivalis, Biosci Biotechnol Biochem, 60, 745–749.

Sakanaka, S., Okada, Y., 2004, Inhibitory effects of the periodontal disease causing anaerobic bacterium Porphyromonas gingivalis, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52, 1688- 1692.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Salem, A.M., Adams, D., Newman, H.N., Rawle, L.M., 2002, J. SlotsSelection of antimicrobial agents in periodontal therapy, J. Periodont. Res., 37 , 389-398.

Samicho, Z., Ramli, A., 2011, Extraction of chitosan & its film-forming properties: a review, Symposium on Business, Engineering and Industrial Applications (ISBEIA).

Sargeant, T., Desai, A., Banerjee, S., Agawu, A., Stopek, J.B., 2012, An in situ forming collagen–PEG hydrogel for tissue regeneration, Acta Biomaterialia, 8(1), 124-132.

Sanchez-Perez, A., Moya-Villaescusa, M.J., 2009, Periodontal disease affecting tooth furcations, A review of the treatments available, 14, 554–557.

Sarhan, A., 2019, Characterization of chitosan and polyethylene glycol blend film, Egypt.J.Chem., 62(2), 405 – 412.

Senel, S., Ikinci, G., Kaş, S., Yousefi-Rad, A., Sargon, M.F., Hincal, A.A., 2000a, Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery, Int J PharmJan 5, 193(2), 197-203.

Senel, S., Kremer, M.J., Kas., S., Wertz, P.W., Hıncal, A.A., Squier, C.A., 2000b, Enhancing effect of chitosan on peptide drug delivery across buccal mucosa, Biomaterials 21, 2067–2071.

Schwach-Abdellaoui, K., Vivien-Casioni, N., Gurny R., 2000, Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal disease, J. Pharm. Biopharm, 50, 83-99.

Singh, K., Arora, N., Garg, T., 2012, Superbug: antimicrobial resistance due to NDM-1, Int J Institutional Pharmacy Life Sci 2, 58–66.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Slots, J., Ting, M., 2000, Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease, Periodontology 2000, 28, 106-176.

Smart, J.D., 2005, The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion, Advanced Drug Delivery Reviews, 57, 1556–1568.

Smart, J.D., 1991, An in vitro assessment of some mucoadhesive dosage forms, Int. J. Pharm, 73, 69–74.

Sinha, M., Banik, R.M., Haldar, C., Maiti, P., 2013, Development of ciprofloxacin hydrochloride loaded poly(ethylene glycol)/chitosan scaffold as wound dressing, J Porous Mater, 20, 799–807.

Srividhya, A., Sangeetha,K., Gomathi, T., Sudha, P.N., 2017, Preparation And Characterization Of Chitosan (Cn)/Polyethylene Glycol (PEG) Binary Blend For Heavy Metal Chromium Removal, Sudha International Journal of Novel Trends In Pharmaceutical Sciences, 7, 1.

Sokker, H.H., El-sawy, N.M., Hassan, M.A., El-anadouli, B.E., 2011, Adsorption of crude oil from aqueous solution by hydrogel of chitosan based polyacrylamide prepared by radiation induced graft polymerization, J.Hazard.Mater., 190, 359-365.

Supramaniam, J., Adnan, R., Kaus, NHM., Bushra, R., 2017, Magnetic nanocellulose alginate hydrogel beads as potential drug delivery system, Int. J. Biol. Macromol, 118 A, 640-648.

Şimşek, C.,2016, İlaç İçeren NIPAAM Hidrojellerinin Salınım Kinetiğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tesi, İtü, Fen Bilimleri Enstitisü, 100.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Tahara, K., Yamamoto, K., Nishihata, J. J., 1995, Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910, Journal of Controlled Release 35, 59-66.

Tonetti,M., Cugini, MA., Goodson, JM., 1990, Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers, J Periodont Res, 25, 243-249.

Xu, X., Zhou, X.D. ve Wu, C.D, 2001, https://archive.news.uic.edu/releases-2001/teaforteeth_release.html

Vanessa, P., Nathália, S., Marques, S., 2020, seafood waste as attractive source of chitin and chitosan production and their applications, Int. J. Mol. Sci., 21(4290), 1-17.

Venkateswara, B., Sirisha, K., Chava, V., 2011, Green tea extract for periodontal health, J Indian Soc Periodontol, 15(1): 18–22.

Wang, Q., Dong, Z., Du, Y., F.Kennedy, J., 2007, Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend films, Carbohydrate Polymers, 69(2), 336-343.

Wang, H., Yang, C., Tan, M., Wang, L., Kong, D., 2010, A structure-gelation ability study in a short peptide-based 'Super Hydrogelator' system, Soft Matter,8, 3897–3905.

Weber, LM., Lopez, CG., Anseth, KS., 2009, Effects of PEG hydrogel crosslinking density on protein diffusion and encapsulated islet survival and function, J Biomed Mater Res A, 90, 720–729.

Zambon, JJ., 1996, Periodontal diseases: Microbial factors, Ann Periodontol ,1, 879 –925.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Zamania, M., Morsheda, M., Varshosazb, J., Jannesaria, M., 2010, Controlled release of metronidazole benzoate from poly ε-caprolactone electrospun nanofibers for periodontal diseases, Eur. J. Pharm. Biopharm, 75(2), 179–185.

Zawadzki, J., Kaczmarek, H., 2010, Thermal treatment of chitosan in various conditions, Carbohydrate Polymers, 80, 394-400.

Zhang, M., Li, X.H., Gong, Y.D.,Zhao, N.M., Zhang, X.F., 2002, Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG, Biomaterials, 23(13), 2641-2648.

Zheng, Y., Wang, a., 2015, Superadsorbent with three-dimensional Networks: from bulk hydrogel to granular hydrogel, Eur.Polym.J., 72, 661-686.

Yüzgeç, B., 2019, Yara Örtüsü Uygulamalarında Kullanılmak Üzere Biyokompozitlerin Geliştirilmesi ve İncelenmesi, Yükseklisans Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, 57.