

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**ANTİFUNGAL ÖZELLİĞE SAHİP KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI GÖSTEREN
VE SICAKLIĞA DUYARLI KİTOSAN/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/
SKLEROGLUKAN HİDROJELLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Bahar KANCI BOZOĞLAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TEMMUZ 2018

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**ANTİFUNGAL ÖZELLİĞE SAHİP KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI GÖSTEREN
VE SICAKLIĞA DUYARLI KİTOSAN/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/
SKLEROGLUKAN HİDROJELLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Bahar KANCI BOZOĞLAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TEMMUZ 2018

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİFUNGAL ÖZELLİĞE SAHİP KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI GÖSTEREN
VE SICAKLIĞA DUYARLI KİTOSAN/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/
SKLEROGLUKAN HİDROJELLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

Bahar KANCI BOZOĞLAN

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**(Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından FDK-2015-840 nolu proje ile desteklenmiştir.)**

TEMMUZ 2018

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİFUNGAL ÖZELLİĞE SAHİP KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI GÖSTEREN
VE SICAKLIĞA DUYARLI KİTOSAN/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/
SKLEROGLUKAN HİDROJELLERİNİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU

Bahar KANCI BOZOĞLAN

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Bu tez 16/07/2018 tarihinde jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sibel TUNÇ (Danışman)



Prof. Dr. Erol AYRANCI



Prof. Dr. Gülsen ASMAN



Doç. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY



Doç. Dr. Mustafa Kemal USLU



ÖZET

ANTİFUNGAL ÖZELLİĞE SAHİP KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI GÖSTEREN VE SICAKLIĞA DUYARLI KİTOSAN/KARBOKSİMETİL SELÜLOZ/ SKLEROGLUKAN HİDROJELLERİNİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Bahar KANCI BOZOĞLAN

Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sibel TUNÇ

Temmuz 2018; 134 sayfa

Bu çalışmada, tırnak mantarı tedavisinde kullanılması amacıyla oda koşullarında sıvı halde bulunup tırnak yüzeyine uygulandığında jel hale dönüşen sıcaklığa duyarlı kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/montmorillonit hidrojelleri hazırlanmıştır. Hidrojellerin mekanik ve termal özelliklerini ve şişme ve salım davranışlarını iyileştirebilmek amacıyla fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kili (MMT) kullanılmıştır. Hidrojellerin jelleşme sıcaklıklarını hassas bir şekilde belirleyebilmek amacıyla reolojik ölçümler yapılmış ve vücut dış sıcaklığında jelleşme gösteren optimum hidrojel sistemi belirlenmiştir. Farklı oranlarda MMT içeren optimum hidrojel sisteminin karakterizasyon testleri gerçekleştirilmiştir. Fourier transform infrared (FTIR), taramalı elektron mikroskobu (SEM), enerji dispersif X-ışını (EDX), haritalama, geçirimli elektron mikroskobu (TEM), X-ışını difraksiyon (XRD), termal gravimetrik analiz (TGA), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), şişme testleri, temas açısı, opasite ve mekaniksel dayanıklılık analizleri ile karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. TEM ve XRD analizleri, hidrojellere katılan MMT'nin hidrojin ağ yapısı içerisinde eksfoliyasyon dağılım sergilediğini göstermiştir. TGA ile %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojel sistemleri için bozunma sıcaklığının sırasıyla 145 °C, 158 °C, 165 °C ve 175 °C olduğu belirlenmiştir. DSC analizi sonucunda, hidrojel matriksi içerisinde bulunan MMT miktarının artmasıyla, hidrojellerin camı geçiş sıcaklığı (T_g) değerlerinin arttığı saptanmıştır. Hidrojellere kil katılanması ile hidrojellerin termal kararlılığı artmıştır. Hidrojellerin saf sudaki, asidik ortamdaki ve bazik ortamdaki şişme davranışları karşılaştırıldığında, en fazla şişmenin asidik ortamda ve en az şişmenin saf su ortamında olduğu tespit edilmiştir. Hidrojeller saf su ortamında ve bazik ortamda denge şişme değerine ulaşmış ve Fick olmayan tipte şişme davranışı sergilemişlerdir. Hidrojel içerisinde kil miktarının artmasıyla hidrojin şişme miktarında belirgin derecede bir düşüş tespit edilmiştir. %0 MMT içeren hidrojel sisteminin temas açısı değeri 58,8° iken, hidrojel içerisindeki kil miktarının %5'e çıkarılması ile hidrojin temas açısı değeri 77,9°'ye yükselmiştir. Kil ilavesi ile hidrojin hidrofilik karakteri azalmıştır. Hidrojel içerisindeki kil konsantrasyonunun artması ile hidrojin %transmittans miktarının azaldığı ve opasite değerinin arttığı gözlenmiştir. Mekanik sıkıştırma testi sonunda elde edilen basma gerilimi değerleri kil içermeyen sistem için 126,45±8,83 kPa ve en fazla kil içeren sistem için 266,99±6,60 kPa olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, antifungal özellikli ilaç salımı ve antifungal aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hidrojellere antifungal özellikli oksikonazol nitrat (OXI) ilacı yüklenerek salım miktarları spektrofotometrik

yöntem ile takip edilmiştir. %0, %1, %3 ve %5 MMT katkılı hidrojel sistemlerinden gerçekleşen OXI salım miktarları 420 dakika sonunda sırasıyla $70,33 \pm 1,74$, $63,92 \pm 0,31$, $58,78 \pm 1,45$ ve $52,89 \pm 0,21$ olarak belirlenmiştir. Böylelikle, OXI salımının hidrojel içerisindeki kil miktarının değiştirilmesi ile kontrol edilebildiği sonucuna ulaşılmıştır. OXI yüklü hidrojellerin antifungal aktivitesi *Trikofiton mentagrafit*es dermofit türüne karşı incelenmiş ve hidrojellerin yüksek antifungal etki gösterdiği tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Antifungal, Hidrojel, İlaç salımı, Karboksimetil selüloz, Kitosan, Montmorillonit, Skleroglukan

JÜRİ: Prof. Dr. Sibel TUNÇ

Prof. Dr. Erol AYRANCI

Prof. Dr. Gülsen ASMAN

Doç. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY

Doç. Dr. Mustafa Kemal USLU

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF TEMPERATURE SENSITIVE CHITOSAN/CARBOXYMETHYL CELLULOSE/SCLEROGLUCAN HYDROGELS WITH CONTROLLED DRUG RELEASE AND ANTIFUNGAL PROPERTY

Bahar KANCI BOZOĞLAN

PhD Thesis in Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Sibel TUNÇ

July 2018; 134 pages

In this study, temperature sensitive chitosan/carboxymethyl cellulose/scleroglucan and chitosan/carboxymethyl cellulose/scleroglucan/montmorillonite hydrogels having liquid form at room temperature and turning into gel form on nail surface were prepared for use in the treatment of nail fungus. In order to improve mechanical and thermal properties and the swelling and release behaviors of hydrogels, montmorillonite clay (MMT) modified with phenyl alanine amino acid was used. Rheological measurements were carried out to determine the gelation temperature of hydrogels precisely and the optimum hydrogel system showing gelation at the external body temperature. Characterization tests of optimum hydrogel system with different MMT ratios were performed. Fourier transform infrared (FTIR), scanning electron microscope (SEM), energy dispersive X-ray (EDX), mapping, transmission electron microscope (TEM), thermal gravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimeter (DSC), swelling tests, contact angle, opacity and mechanical strength analyses were carried out for characterization studies. TEM and XRD analyses showed the exfoliated distribution of MMT in the network structure of hydrogels. From TGA, the decomposition temperatures of hydrogel systems with %0, %1, %3 and %5 MMT were determined to be 145 °C, 158 °C, 165 °C and 175 °C, respectively. As a result of the DSC analysis, it was found that the glass transition temperature (T_g) values of the hydrogels rised with increasing amount of MMT in the hydrogel matrix. The thermal stability of hydrogels was increased by addition of the clay into the hydrogel matrix. When swelling behaviours of hydrogels in distilled water, acidic medium and basic medium were compared, it was found that maximum swelling was observed in acidic medium and minimum swelling was obtained in distilled water. Hydrogels reached to the equilibrium swelling degree in distilled water and basic medium and exhibited non-Fickian swelling behaviour. As the amount of clay in the hydrogel increased, a significant reduction in the swelling amount of hydrogel was detected. The contact angle value of the hydrogel system containing 0% MMT was 58.8°. On the other hand, the contact angle value of hydrogel enhanced to 77.9° when the clay content with in hydrogel matrix was rised to 5%. Hydrophilic character of hydrogel was declined by addition of clay. The addition of clay into hydrogel caused a decrease in %transmittance of the hydrogel and an augmentation in the opacity value. The compressive stress values obtained from mechanical compression test were 126.45±8.83 kPa for clay free system, 266.99±6.60 kPa for system containing the highest amount of clay. Also, antifungal drug release and antifungal activity studies were performed. Antifungal oxiconazole nitrate (OXI) drug

was loaded to hydrogel and its release was monitored spectrophotometrically. OXI release amounts at the end of 420 minutes were determined as $70.33 \pm 1.74\%$, $63.92 \pm 0.31\%$, $58.78 \pm 1.45\%$ and $52.89 \pm 0.21\%$ for hydrogel systems containing 0%, 1%, 3% and 5% MMT, respectively. Hence, it was seen that drug release can be controlled by changing the amount of clay in hydrogel matrix. Antifungal activities of OXI loaded hydrogels were investigated against *Trichophyton mentagrophytes* dermatophyte and hydrogels showed high antifungal activity.

KEYWORDS: Antifungal, Carboxymethyl cellulose, Chitosan, Drug release, Hydrogel, Montmorillonite, Scleroglucan

COMMITTEE: Prof. Dr. Sibel TUNÇ

Prof. Dr. Erol AYRANCI

Prof. Dr. Gülsen ASMAN

Assoc. Prof. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY

Assoc. Prof. Dr. Mustafa Kemal USLU

ÖNSÖZ

Tırnak mantarı hastalığı, çeşitli dermofit, maya ve küflerin neden olduğu fungal enfeksiyon ile meydana gelen dermatolojik bir hastalıktır. Toplumun genel olarak %10'ununda görülmekte ve ilerleyen yaş ile bu hastalığa yakalanma oranı artmaktadır. Tırnak mantarı hastalığı, hastaların yaşam standardı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Tırnak mantarı hastalığı görülen tırnakların renklerinde değişim meydana gelmekte, tırnak dokusu bozulmakta ve tırnak opak bir görünüme sahip olmaktadır. Hasta, dikkat çekici ve hoş görünmeyen tırnak tabakasına sahip olmaktan dolayı utanmaktadır. Bu durum, hastayı fiziksel ve duygusal açılardan etkilemektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde, hastanın acı çekmesi ve rutin yaşamına devam etmesini engellemesi sebepleriyle tırnak mantarı hastalığının tedavisi oldukça önemlidir. Mevcut tedavi yöntemleri çoğunlukla oral yolla ilaç alımını veya topikal uygulamaları kapsamaktadır. Üstelik, bu tedavi yöntemleri çok uzun sürebilmektedir. Bu süreçte, hastalar ilaçların olası yan etkilerine maruz kalmaktadır. Ayrıca, mevcut uygulamalarda başarı oranının düşük olduğu ve hastalığın sıklıkla tekrarladığı bilinmektedir.

Bu tez çalışması, tırnak mantarı tedavisinde kullanılmak üzere kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT sistemleri ile kontrollü ilaç salımı yaparak antifungal etki gösteren, oda koşullarında sıvı halde bulunup tırnak yüzeyine uygulandığında jel hale dönüşen sıcaklığa duyarlı hidrojel materyalinin elde edilmesini ve bu hidrojel materyalinin karakterizasyonunu kapsamaktadır. Tez çalışması, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne "Antifungal Özelliğe Sahip Kontrollü İlaç Salımı Gösteren ve Sıcaklığa Duyarlı Kitosan/Karboksimetil Selüloz/Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu" başlığı ile sunulmuş ve aynı birim tarafından FDK-2015-840 nolu proje ile desteklenmiştir.

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince hoşgörüsü, bilgisi ve deneyimleri ile her zaman bana yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sibel TUNÇ'a (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi), bilgisi, tecrübesi ve yardımlarıyla tez çalışmama büyük katkıları olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Osman DUMAN'a (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi), FTIR, zeta potansiyeli ve temas açısı ölçüm cihazlarının kullanımına izin veren Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ'a (Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi), antifungal aktivite çalışmalarında yardımcı olan Prof. Dr. Betil ÖZHAK BAYSAN'a (Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi) ve Dr. Öğretim Üyesi Özer ÇALIŞ'a (Akdeniz Üniversitesi, Ziraat Fakültesi), bölümümüzün değerli öğretim üyelerine ve FDK-2015-840 nolu proje ile bu çalışmaya destek veren Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, TÜBİTAK-Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı (BİDEB)-2211 Yurt İçi Doktora Burs Programı'na teşekkür ederim. Hayatımın her evresinde bana destek olan değerli anneme, babama, kardeşime, sonsuz sabrı ile her zaman yanımda olan değerli eşime ve sevgili oğluma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
AKADEMİK BEYAN	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Hidrojeller	1
1.1.1. Hidrojellerin hazırlanması.....	2
1.1.2. Hidrojellerin sınıflandırılması	4
1.1.2.1. Çapraz bağlanma durumuna göre sınıflandırma.....	4
1.1.2.2. Yapıda bulunan polimerlerin bileşimine göre sınıflandırma	5
1.1.2.3. Fiziksel görünümüne göre sınıflandırma	5
1.1.2.4. Konfigürasyona göre sınıflandırma	5
1.1.2.5. Kaynağına göre hidrojellerin sınıflandırılması.....	6
1.1.2.6. Hidrojellerin ağ yapısındaki elektriksel yüke göre sınıflandırılması	6
1.2. Çevresel Uyarılara Karşı Duyarlı Hidrojeller	7
1.2.1. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller	8
1.2.2. pH'a duyarlı hidrojeller	11
1.2.3. Elektrik sinyaline duyarlı hidrojeller.....	12
1.2.4. Işığa duyarlı hidrojeller	13
1.3. Kontrollü Salım Sistemleri	13
1.3.1. Difüzyon kontrollü salım sistemi	15
1.3.2. Çözücü kontrollü salım sistemi	16
1.3.3. Kimyasal kontrollü salım sistemi	17
1.4. Çalışmada Kullanılan Polisakkaritler	18
1.4.1. Kitosan	18
1.4.2. Karboksimetil selüloz.....	19
1.4.3. Skleroglukan.....	20
1.5. Montmorillonit	21

1.6. Tırnak Mantarı Hastalığı	22
1.6.1. Tırnak mantarını etkileyen risk faktörleri	23
1.6.2. Tırnak anatomisi.....	24
1.6.3. Tırnak mantarı hastalığının tedavisi	25
1.7. Oksikonazol Nitrat (OXI).....	26
1.8. Çalışmanın amacı	27
2. KAYNAK TARAMASI	28
3. MATERYAL VE METOT	32
3.1. Materyal.....	32
3.2. Metot	32
3.2.1. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerin hazırlanması	32
3.2.2. Montmorillonit kilinin modifikasyonu	33
3.2.3. Modifiye montmorillonit kilinin zeta potansiyeli ölçümleri	33
3.2.4. Montmorillonit içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerin hazırlanması	34
3.2.5. Hidrojellerin reolojik ölçümleri	34
3.2.6. Modifiye montmorillonitin ve montmorillonit içeren ve içermeyen hidrojeller ile hidrojelleri oluşturan polisakkaritlerin Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi analizi	34
3.2.7. Hidrojellerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi	34
3.2.8. Hidrojellerin enerji dispersif X-ışını (EDX) ve haritalama analizleri	35
3.2.9. Hidrojellerin geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizi.....	35
3.2.10. X-ışını difraksiyon (XRD) analizi.....	35
3.2.11. Termal gravimetrik analiz (TGA)	35
3.2.12. Hidrojellerin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizi.....	36
3.2.13. Hidrojellerin şişme testleri	36
3.2.14. Hidrojel kullanım sayısının numunelerin şişme performanslarına etkisi	37
3.2.15. Hidrojellerin temas açılarının ölçülmesi	37
3.2.16. Hidrojellerin opasite değerlerinin belirlenmesi.....	38
3.2.17. Hidrojellerin mekanik dayanıklılık testleri	38
3.2.18. Hidrojellere antifungal özellikli ilaç yüklenmesi ve hidrojellerden ilaç salımının incelenmesi.....	38
3.2.19. Farklı saklama süreleri sonunda hidrojellerden OXI salımı takibi.....	39
3.2.20. Hidrojellerin antifungal özelliğinin incelenmesi.....	39

4. BULGULAR VE TARTIŞMA	41
4.1. Montmorillonit İçermeyen Kitosan/Karboksimetil Selüloz/Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması.....	41
4.2. Montmorillonit Kilinin Modifikasyonu.....	50
4.3. Modifiye Montmorillonit Kilinin Zeta Potansiyeli Ölçümleri	55
4.4. Montmorillonit İçerikli Kitosan/Karboksimetil Selüloz/Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması.....	56
4.5. Hidrojellerin Reolojik Ölçümleri	58
4.6. Fenil Alanin Amino Asitinin, Modifiye Montmorillonitin, Hidrojellerin Hazırlanması için Kullanılan Saf Polisakkaritlerin, Montmorillonit İçeren ve İçermeyen Hidrojellerin Fourier Transform İnfrared (FTIR) Spektroskopisi Analizleri	72
4.7. Hidrojellerin SEM Analizi	78
4.8. Hidrojellerin EDX ve Haritalama Analizleri.....	79
4.9. Hidrojellerin TEM Analizi	84
4.10. Hidrojellerin XRD Analizleri	85
4.11. Termal Gravimetrik Analiz (TGA)	87
4.12. Hidrojellerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi.....	88
4.13. Hidrojellerin Şişme Testleri	89
4.13.1. Hidrojellerin saf su içerisinde şişme davranışlarının incelenmesi	89
4.13.2. Hidrojellerin asidik ortam içerisinde şişme davranışlarının incelenmesi	92
4.13.3. Hidrojellerin bazik ortam içerisinde şişme davranışlarının incelenmesi	93
4.13.4. Hidrojel kullanım sayısının numunelerin şişme performanslarına etkisi	97
4.14. Hidrojellerin Temas Açılarının Ölçülmesi	100
4.15. Hidrojellerin Opasite Değerlerinin Belirlenmesi	101
4.16. Hidrojellerin Mekanik Dayanıklılık Testleri	103
4.17. Hidrojellere Antifungal Özellikli İlaç Yüklenmesi ve Hidrojellerden İlaç Salımının İncelenmesi	105
4.18. Farklı Saklama Süreleri Sonunda Hidrojellerden OXI Salımı Takibi.....	108
4.19. Hidrojellerin Antifungal Özelliğinin İncelenmesi.....	110
5. SONUÇLAR	114
6. KAYNAKLAR	117
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Doktora Tezi olarak sunduğum “Antifungal Özelliğe Sahip Kontrollü İlaç Salımı Gösteren ve Sıcaklığa Duyarlı Kitosan/Karboksimetil Selüloz/Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

16/07/2018

Bahar KANCI BOZOĞLAN



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	: Yüzde
°	: Derece
°C	: Derece Celsius cinsinden sıcaklık birimi
µm	: Mikrometre
Å	: Angström
a/h	: Ağırlık/hacim cinsinden yüzde
Abs ₆₀₀	: Numunenin 600 nm'deki absorbans değeri
cm	: Santimetre
d ₀₀₁	: Bazal boşluk değeri
dk	: Dakika
F	: Şişme kesri
g	: Gram
G'	: Elastik modülüs
G''	: Viskoz modülüs
Hz	: Hertz
k	: Fick sabiti
kPa	: Kilopaskal
kV	: Kilovolt
ln	: Doğal logaritma
M	: Molarite
mA	: Miliamper
meq	: Milieşdeğer
mm	: Milimetre
MPa	: Megapaskal

mV	: Milivolt
n	: Difüzyon üsteli
nm	: Nanometre
O	: Opasite değeri
K _a	: Asitlik sabiti
Q _e	: Denge anında absorplanan suyun gram cinsinden miktarı
Q _t	: Herhangi bir t anında absorplanan suyun gram cinsinden miktarı
R	: Korelasyon katsayısı
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
t	: Zaman
T _g	: Camısı geçiş sıcaklığı
w ₀	: Kuru hidrojelin başlangıçtaki gram cinsinden kütlesi
w _t	: Şişmiş hidrojelin t anındaki gram cinsinden kütlesi
ε	: Molar absorptivite katsayısı
θ	: Teta, difraksiyon açısı
λ	: Dalga boyu

Kısaltmalar

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BSA	: Sığır serum albümin
CEC	: Katyon değişim kapasitesi
CHT	: Kitosan
CLSI	: Clinical Laboratory and Standards Institute
CMC	: Karboksimetil selüloz
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
EDX	: Enerji dispersif X-ışını
EGDE	: Etilen glikol diglisidil eter

FTIR	: Fourier transform infrared
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IPN	: İç içe geçmiş hidrojeller
IZD	: İnhibisyon alan çapı
LCST	: Alt kritik çözelti sıcaklığı
MMT	: Montmorillonit
ODTÜ	: Orta Doğu Teknik Üniversitesi
OXI	: Oksikonazol nitrat
PAA	: Poli(akrilik asit)
PAM	: Poliakrilamit
PANI	: Polianilin
PEG	: Poli(etilen glikol)
PHEMA	: Poli(2-hidroksietil metakrilat)
PMA	: Poli(metakrilik asit)
PNIPAAm	: Poli(N-izopropilakrilamit)
PVA	: Poli(vinil alkol)
PVP	: Poli(N-vinilpirolidon)
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SGL	: Skleroglukan
Sgl-CM	: Skleroglukanın karboksimetil türevi
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
TGA	: Termal gravimetrik analiz
TÜBİTAK	: Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu
UCST	: Üst kritik çözelti sıcaklığı
UNAM	: Ulusal Nanoteknoloji Arastırma Merkezi
UV-Vis	: Ultra viyole görünür bölge

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Aljinat ve Ca^{2+} iyonu arasındaki iyonik etkileşim, poliakrilamit jel üzerinde N, N-metilenbisakrilamit çapraz bağlayıcısı ile kovalent çapraz bağlanma ve iki polimer ağının bir araya gelerek aljinat-poliakrilamit hibrit hidrojelinin oluşumu.....	3
Şekil 1.2. Kimyasal ve fiziksel çapraz bağlanmanın şematik olarak gösterimi.....	4
Şekil 1.3. Uyarılara duyarlı bir hidrojelın şişerek cevap vermesi.....	7
Şekil 1.4. Uyarılara karşı hidrojellerin davranışlarını kontrol eden temel kuvvetler.....	8
Şekil 1.5. Sıcaklığa duyarlı bazı polimerlerin yapıları	9
Şekil 1.6. Sıcaklığa (T' ye) karşı polimer hacim kesri ($\emptyset$) grafikleri. Polimer çözeltilerinin şematik faz diyagramları: (A) alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) davranışı; (B) üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) davranışı.....	9
Şekil 1.7. (A) Sıcaklık değişimine karşı faz değiştirerek yanıt veren fiziksel çapraz bağlı hidrojel (Khodaverdi vd. 2012); (B) şişme davranışı göstererek yanıt veren kovalent bağlı hidrojel.....	10
Şekil 1.8. Polielektrolitlerin pH'a bağlı iyonlaşması. (A) poli(akrilik asit); (B) poli(N,N'-dietilaminoetilmetakrilat)	11
Şekil 1.9. Polielektrolitlerin faz geçiş davranışları. Asidik hidrojel ($\square$) bazık çözeltide protonunu kaybederek iyonlaşır. Bazık hidrojel ($\circ$) asidik çözeltide iyonlaşarak şişer. Hem asidik hem bazık grup içeren amfoterik hidrojel (Δ) iki faz geçişi gösterir	12
Şekil 1.10. Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi.....	14
Şekil 1.11. (A) Rezervuar sisteme sahip hidrojelden ilaç salımı; (B) Matriks sisteme sahip hidrojelden ilaç salımı	15
Şekil 1.12. (A) Şişme kontrollü sisteme sahip hidrojelden ilaç salımı; (B) Osmotik kontrollü sisteme sahip hidrojelden ilaç salımı.	17
Şekil 1.13. (A) Vücutta aşınabilir sistemine sahip hidrojelden kontrollü ilaç salımı; (B) Zincire takılı sisteme sahip hidrojelden kontrollü ilaç salımı.....	18
Şekil 1.14. Kitosanın molekül yapısı	18
Şekil 1.15. Karboksimetil selülozun molekül yapısı	19
Şekil 1.16. (A) Skleroglukanın tekrarlayan birimi; (B) Skleroglukanın üçlü sarmal yapısı.....	20
Şekil 1.17. Montmorillonit kiline ait şematik gösterim.	21
Şekil 1.18. Tırnak mantarı hastalığına sahip tırnakların görüntüleri	22
Şekil 1.19. Tırnak mantarı hastalığının yaşlara göre dağılımı	23
Şekil 1.20. Bir tırnağın anatomik yapısı	25
Şekil 1.21. Oksikonazol nitratin kimyasal formülü	27

Şekil 4.1. Kitosan molekülünün pH'a bağlı protonlanması	49
Şekil 4.2. Fenil alanin amino asiti içermeyen montmorillonit kilinin XRD spektrumu	51
Şekil 4.3. Montmorillonitin CEC değerinin 0,5 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu	51
Şekil 4.4. Montmorillonitin CEC değerinin 1,0 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu	52
Şekil 4.5. Montmorillonitin CEC değerinin 1,5 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu	52
Şekil 4.6. Montmorillonitin CEC değerinin 2,0 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu	53
Şekil 4.7. Saf MMT'nin ve MMT'nin CEC değerinin 0,5, 1,0, 1,5 ve 2,0 katı oranında fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen killerin bazal boşluk değerlerinin karşılaştırılması.	54
Şekil 4.8. Farklı miktarlarda fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen montmorillonit kilinin zeta potansiyeli grafiği	55
Şekil 4.9. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	59
Şekil 4.10. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	59
Şekil 4.11. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	60
Şekil 4.12. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	60
Şekil 4.13. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	61
Şekil 4.14. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	61
Şekil 4.15. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	62
Şekil 4.16. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği	62

Şekil 4.17. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	63
Şekil 4.18. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	63
Şekil 4.19. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	64
Şekil 4.20. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	64
Şekil 4.21. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	65
Şekil 4.22. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	65
Şekil 4.23. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	66
Şekil 4.24. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	66
Şekil 4.25. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	67
Şekil 4.26. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	67
Şekil 4.27. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	68
Şekil 4.28. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	68
Şekil 4.29. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	69
Şekil 4.30. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	69

Şekil 4.31. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	70
Şekil 4.32. 0,5 M Na ₂ HPO ₄ çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği.....	70
Şekil 4.33. Fenil alanin amino asitine ait FTIR spektrumu.	73
Şekil 4.34. Montmorillonit kilinin ve fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin FTIR spektrumu.....	74
Şekil 4.35. Kitosan polisakkaritine ait FTIR spektrumu	74
Şekil 4.36. Karboksimetil selüloz polisakkaritine ait FTIR spektrumu.....	75
Şekil 4.37. Skleroglukan polisakkaritine ait FTIR spektrumu.....	76
Şekil 4.38. MMT içermeyen hidrojel örneklerine ait FTIR spektrumları.....	77
Şekil 4.39. %5 MMT içeren hidrojel örneklerinin FTIR spektrumları.....	77
Şekil 4.40. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait SEM görüntüleri.....	78
Şekil 4.41. Fenil alanin ile modifiye edilen MMT'nin EDX spektrumu	79
Şekil 4.42. %0 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu	80
Şekil 4.43. %1 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu	80
Şekil 4.44. %3 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu	81
Şekil 4.45. %5 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu	81
Şekil 4.46. %1, %3 ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait EDX haritalama ve SEM görüntüleri	83
Şekil 4.47. %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT hidrojellerinin TEM görüntüleri.....	84
Şekil 4.48. Kitosana ait XRD spektrumu.....	85
Şekil 4.49. Karboksimetil selüloza ait XRD spektrumu	85
Şekil 4.50. Skleroglukana ait XRD spektrumu.....	86
Şekil 4.51. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait hidrojellerin ve fenil alanin ile modifiye edilen MMT'nin XRD spektrumları	86
Şekil 4.52. %0, %1, %3 ve %5 MMT kili içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin TGA grafikleri	87
Şekil 4.53. %0, %1, %3 ve %5 MMT kili içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait hidrojellerin DSC grafikleri.	88
Şekil 4.54. Farklı miktarlarda MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin saf sudaki şişme değerinin zamanla değişimi.	90

Şekil 4.55. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin saf suda şişme davranışlarına ait $\ln F'$ ye karşı $\ln t$ grafiği	91
Şekil 4.56. Farklı miktarlarda montmorillonit içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin asidik ortamda şişme değerinin zamanla değişimi.	92
Şekil 4.57. Farklı miktarlarda montmorillonit içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin bazik ortamda şişme değerinin zamanla değişimi.	93
Şekil 4.58. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin bazik ortamda şişme davranışlarına ait $\ln F'$ ye karşı $\ln t$ grafiği	94
Şekil 4.59. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri	95
Şekil 4.60. %1 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri	95
Şekil 4.61. %3 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri	96
Şekil 4.62. %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri	96
Şekil 4.63. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin saf sudaki şişme değerinin 5 kullanım sonucunda zamanla değişimi.....	98
Şekil 4.64. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin asidik ortamda şişme değerinin 5 kullanım sonucunda zamanla değişimi.....	98
Şekil 4.65. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin saf sudaki bazik ortamdaki şişme değerinin 5 kullanım sonucunda zamanla değişimi.....	99
Şekil 4.66. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin temas açısı değerleri.	100
Şekil 4.67. Kitosan-karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan-karboksimetil selüloz/skleroglukan/%5MMT hidrojellerinin fotoğrafları.....	101
Şekil 4.68. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellere ait %transmittans değerlerine karşı dalga boyu grafiği.....	102
Şekil 4.69. MMT içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin basma testi fotoğrafları	103
Şekil 4.70. %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin basma testi fotoğrafları.	103
Şekil 4.71. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellerin basma testine ait gerilim-gerinim grafiği.....	104
Şekil 4.72. Oksikonazol nitrata ait UV-Vis spektrumu. $\lambda_{\max}=204$ nm. Çözeltideki [OXI]= (a) $1,0 \times 10^{-5}$ M, (b) $7,5 \times 10^{-6}$ M, (c) $5,0 \times 10^{-6}$ M, (ç) $2,5 \times 10^{-6}$ M, (d) $1,0 \times 10^{-6}$ M	105

Şekil 4.73. OXI antifungal etken maddesinin kalibrasyonu için 204 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değerlerine karşı konsantrasyon grafiği.....	106
Şekil 4.74. %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım miktarlarının zamanla değişim grafiği	107
Şekil 4.75. 3 ay süresince +4 °C’de saklanan OXI yüklü %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım miktarlarının zamanla değişim grafiği.	109
Şekil 4.76. 6 ay süresince +4 °C’de saklanan OXI yüklü %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım miktarlarının zamanla değişim grafiği.	109
Şekil 4.77. <i>Trikofiton mentagrafit</i> es için %0 MMT içeren hidrojel, %0 MMT ve OXI içeren hidrojel, %5 MMT içeren hidrojel, %5 MMT ve OXI içeren hidrojellerin oluşturduğu inhibisyon alanları ve kontrol grubu görüntüleri.....	112

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojel elde etmek için kullanılan yöntemler.....	3
Çizelge 4.1. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojel elde etmek için hazırlanan sistemler ve jelleşme durumları.....	41
Çizelge 4.2. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin yeni sisteme göre hazırlanması ve jelleşme durumları.....	44
Çizelge 4.3. Montmorillonit içerikli kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin yeni sisteme göre hazırlanması ve jelleşme durumları.....	56
Çizelge 4.4. Kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT hidrojellerine ait G', G'' değerlerine karşı sıcaklık grafiklerinden elde edilen jelleşme sıcaklıkları.....	71
Çizelge 4.5. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin suda şişme kinetiğine ait kinetik parametreler ve korelasyon katsayısı değerleri.....	91
Çizelge 4.6. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin bazik ortamda şişme kinetiğine ait kinetik parametreler ve korelasyon katsayısı değerleri.....	94
Çizelge 4.7. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellerin film kalınlıkları ve opasite değerleri	102
Çizelge 4.8. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellere yüklenen ve hidrojellerden salınan OXI miktarları	107
Çizelge 4.9. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin 3 ay saklama süresi sonunda hidrojele yüklü %ilaç miktarı ve %salım miktarları.....	110
Çizelge 4.10. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin 6 ay saklama süresi sonunda hidrojele yüklü %ilaç miktarı ve %salım miktarları.....	110
Çizelge 4.11. Hidrojellerin <i>Trikofiton mentagrafit</i> es dermofit türüne karşı oluşturdıkları inhibisyon alan çapları (IZD).....	112

1. GİRİŞ

Tırnak mantarı hastalığı (onikomikoz), dermofitler, mayalar ve dermofit olmayan küflerin tırnak enfeksiyonuna yol açmasıyla meydana gelen dermatolojik bir hastalıktır (Gupta vd. 2017). Batı ülkelerinde toplam popülasyonun yaklaşık %10'u tırnak mantarı hastasıdır (Thomas vd. 2010). Gelişen ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda fungal enfeksiyonlar tedavi edilmediği takdirde ölümlere yol açabilmektedir. Her yıl yaklaşık 1,5 milyon kişinin ölümüne neden olan mantarların tedavi edilebilmesi için dünya çapında 12 milyar dolar harcanmaktadır (Harsha vd. 2017). Hastalığın tedavisi için birçok yöntem bulunsa da bu yöntemler hasta için oldukça zahmetlidir ve tedavi süresi oldukça uzundur. Ayrıca, tedavi bitiminden sonra hastalığın tekrarlaması çok sık karşılaşılan bir durumdur (Drake vd. 1998). Tırnak mantarı hastalığı hastaların yaşam kalitesi üzerinde büyük etkilere sahiptir. Hastaların fiziksel aktiviteleri, psikososyal durumları ve sosyal etkileşimleri sınırlanmaktadır (LaSenna ve Tosti 2015). Tırnak mantarı; hastalarda ağrıya, yangıya ve tırnak kaybına neden olabilmektedir. Bu gibi sonuçlar hastanın günlük yaşamını etkilemekte ve hastanın ayakta durmak, yürümek gibi rutin faaliyetleri bile yapmasını engellemektedir. Tırnak mantarı hastalığı, hastalar üzerinde psikososyal yönden de etkilidir. Hastalıklı tırnakların görünümünün hoş olmaması sebebiyle hastalarda utanma, özgüven eksikliği ve sosyal geri çekilme görüldüğü rapor edilmiştir (Elewski 1997; Drake vd. 1998).

1.1. Hidrojeller

Hidrojeller su içerisinde şişme ve yüksek miktarda su tutma özelliğine sahip ağ yapılı hidrofilik polimerlerdir. Hidrojellerin su tutma özelliği polimer zincirine bağlı -NH₂, -COOH, -OH, -CONH₂, -CONH-, ve -SO₃H gibi hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanmaktadır. Polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlar, hidrojelin su içerisinde çözünmesini engellemekte ve hidrojelin üç boyutlu bir ağ yapısına sahip olmasını sağlamaktadır (Yong ve Kinam 2003; Enas 2015; Bahram vd. 2016). Çapraz bağlanma kovalent bağ, hidrojen bağı, van der Waals etkileşimleri veya fiziksel etkileşimler ile gerçekleşebilmektedir. Hem doğal hem de sentetik birçok materyal hidrojel elde etmede kullanılabilir (Ahmed 2015). Kolajen, kitosan, hyalüronik asit, aljinat, jelatin, elastin, heparin gibi doğal polimerler kullanılarak elde edilen hidrojeller biyoyumlu, biyobozunur ve hücrel faaliyetleri destekleyici özellikler gösterir. Poli(etilen glikol) (PEG), poli(vinil alkol) (PVA), poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA), poliakrilamit (PAM) gibi sentetik polimerlerden hazırlanan hidrojeller mekanik özellikleri açısından güçlü, uzun ömürlü ve yüksek su tutma kapasitesine sahip olmaktadır. Doğal veya sentetik kaynaklı hidrojellerin farklı özelliklere sahip olması sebebiyle bu iki türün kombinasyonu ile hazırlanan hidrojeller biyolojik ve biyokimyasal uygulamalarda ilgi çekici hale gelmiştir (Singh vd. 2010; Annabi vd. 2014; Ahmed 2015). Hidrojeller olağanüstü karakteristik özelliklere sahiptir. Bunlar, ayarlanabilir fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere, yüksek biyoyumluluğa ve çeşitli üretim tekniklerine sahip olması sebebiyle biyomedikal alanda umut verici materyaller olarak düşünülmektedir (Annabi vd. 2014). Hidrojellerin ilk defa 1954 yılında Wichterle ve Lim tarafından keşfedilmesinin ardından hidrojel teknolojileri hijyenik ürün (Singh vd. 2010), tarım (Amulya 2010), ilaç salım sistemi (Mehrdad vd. 2009, Singh vd. 2010), gıda katkı maddesi (Chen vd. 1995), farmakoloji (Kashyap vd. 2005), biyomedikal uygulama

(Sachiko vd. 2008; Stamatialis vd. 2008), doku mühendisliği (Zhang vd. 2011), yara örtüsü (Sikareepaisan vd. 2011) ve biyosensör (Krsko vd. 2009) alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (Lee ve Mooney 2001; Singh vd. 2010; Ahmed 2015; Chai vd. 2017).

Bir hidrofilik polimer olan hidrojinin yapısal bileşenleri, hidrojinin absorplayebileceği su miktarını ve ağ yapısı içerisindeki polimer zincirlerinin bağlanma yöntemini etkilemektedir. Hidrofilik polimerler, yapı içerisinde bulunan hidrofilik grupların yoğunluğuna bağlı olarak farklı miktarlarda su absorplarlar. Hidrojel eldesinde en sık kullanılan hidrofilik polimerler PEG, PVA, PHEMA, poli(akrilik asit) (PAA), poli(metakrilik asit) (PMA) ve PAM'dır. Bu polimerlerin su absorplama kapasiteleri kendi ağırlıklarının binlerce katına kadar ulaşabilmektedir. Hidrojellerin ağ yapısı içerisinde, zincirlerin çözülmesini engellemek amacıyla kararlı bağlar oluşturan fonksiyonel kısımlar mevcuttur. Bu bağlar fiziksel etkileşimler veya kovalent çapraz bağlar ile oluşur. Her iki bağ türü de hidrojinin şişme özelliklerini sınırlandırabilir (Bhattarai vd. 2010).

1.1.1. Hidrojellerin hazırlanması

Hidrojellerin hazırlanması işleminde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin sınıflandırılması çapraz bağlanma durumlarına göre fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller olarak yapılmaktadır. Son yıllarda fiziksel çapraz bağlı hidrojellere olan ilgi giderek artmaktadır. Çünkü, bu yöntemde hidrojellerin hazırlanması sırasında çapraz bağlayıcı maddeler kullanılmamaktadır. Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller çevresel koşullarda meydana gelen değişiklikler, hidrojen bağları ve protein etkileşimleri ile meydana gelen hidrojellerdir. Fiziksel çapraz bağlı hidrojel elde etme yöntemleri Çizelge 1.1'de yer almaktadır (Annabi vd. 2014; Ebara vd. 2014). Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller ise makromolekül zincirlerinin kovalent bağlar ile birbirlerine bağlandıkları hidrojellerdir. Kovalent çapraz bağlantı noktaları açılmadıkça bu hidrojeller hiçbir solvent içerisinde çözünmez ve kararlılıklarını korur. Bu tür hidrojeller, yapılarında bulunan fonksiyonel gruplara göre yüklü veya nötr olabilir. Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller polimer zincirlerinin bir çapraz bağlanma ajanı ile polimerleştirilmesi ile oluşur. Kimyasal çapraz bağlı hidrojel hazırlama teknikleri Çizelge 1.1'de görülmektedir (Ebara vd. 2014; Caló ve Khutoryanskiy 2015).

Çizelge 1.1. Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller elde etmek için kullanılan yöntemler

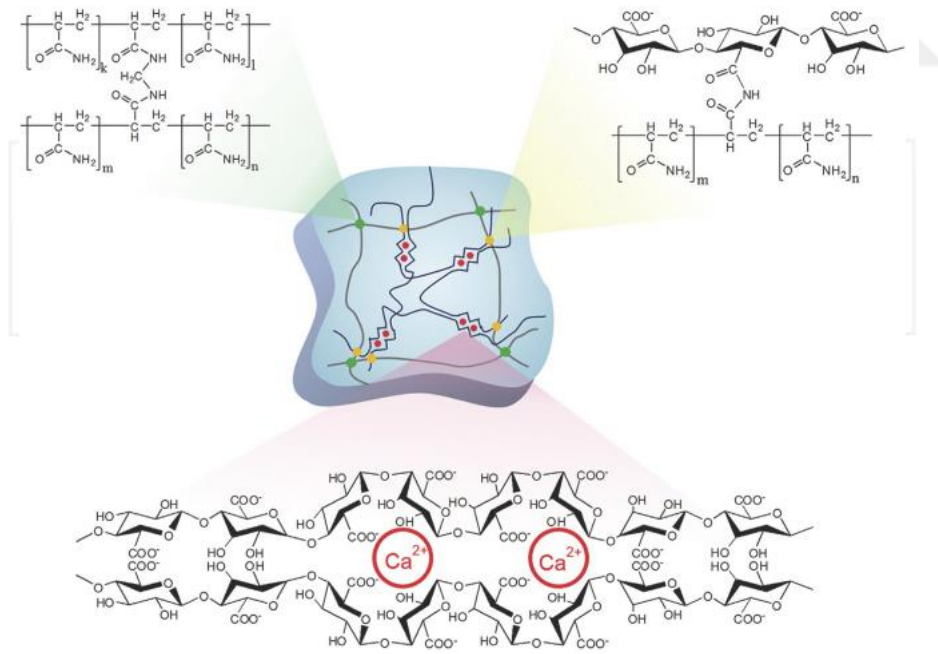
Fiziksel Çapraz Bağlı Hidrojeller

- İyonik etkileşimler
- Hidrofobik etkileşimler
- Hidrojen bağları
- Stereokompleks oluşumu

Kimyasal Çapraz Bağlı Hidrojeller

- Polimerizasyon
- Radyasyon
- Küçük molekül çapraz bağlanması
- Polimer-polimer çapraz bağlanması

Şekil 1.1.'de aljinat jelinin Ca^{2+} iyonu ile oluşturduğu fiziksel çapraz bağlanma, aljinat ile poliakrilamit arasında ve iki poliakrilamit zinciri arasında meydana gelen kimyasal çapraz bağlanmalar görülmektedir (Sun vd. 2012).



Şekil 1.1. Aljinat ve Ca^{2+} iyonu arasındaki iyonik etkileşim, poliakrilamit jel üzerinde N, N-metilenbisakrilamit çapraz bağlayıcısı ile kovalent çapraz bağlanma ve iki polimer ağının bir araya gelerek aljinat-poliakrilamit hibrit hidrojelinin oluşumu (Sun vd. 2012)

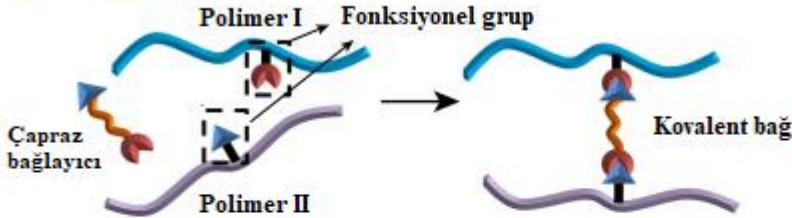
1.1.2. Hidrojellerin sınıflandırılması

1.1.2.1. Çapraz bağlanma durumuna göre sınıflandırma

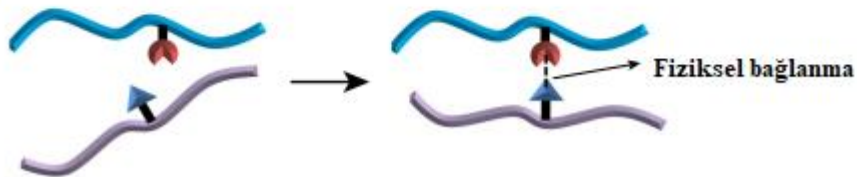
Hidrojellerde çapraz bağlanma kimyasal ve fiziksel olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir (Şekil 1.2.). Kimyasal çapraz bağlı jellerde polimer zincirleri arasında kovalent bağlar bulunmaktadır. Böylelikle sağlam ağ yapısına sahip ve kolaylıkla çözünmeyen jeller elde edilmektedir. Fiziksel çapraz bağlanma; hidrojen bağı, iyonik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler ile gerçekleşmektedir. Bu tür çapraz bağlanmalar pH, iyonik şiddet, sıcaklık gibi çevresel koşulların etkisi altındadır (Annabi vd. 2014). Fiziksel çapraz bağlanmalar ile elde edilen hidrojellerin mekanik özellikleri kimyasal bağlı hidrojellerinkine göre daha zayıftır (Bahram vd. 2016). Ancak, kimyasal çapraz bağlı sistemlerde çapraz bağlayıcı kalıntıları, organik çözücüler ve foto başlatıcılar sitotoksisiteye sebep olabilmektedir (Annabi vd. 2014).

Fiziksel etkileşimler ile kurulan bağlar tersinir iken, kimyasal çapraz bağlanmalar tersinir değildir. Bu ayrım hidrojinin biyobozunurluğu ve ilaç salım kinetiği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Bhattarai vd. 2010). Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller, hidrojel sentezi sırasında bir çapraz bağlayıcı ajana duyulan ihtiyacı ortadan kaldırdığı için özellikle farmakolojik ve biyomedikal alanda son yıllarda oldukça ilgi çekici hale gelmiştir (Ebara 2014; Akhtar vd. 2016).

Kimyasal çapraz bağlanma



Fiziksel çapraz bağlanma



Şekil 1.2. Kimyasal ve fiziksel çapraz bağlanmanın şematik olarak gösterimi (Reddy vd. 2015)

1.1.2.2. Yapıda bulunan polimerlerin bileşimine göre sınıflandırma

Hidrojellerin hazırlanması sırasında kullanılan tekniğe bağlı olarak hidrojeller homopolimerik hidrojel, kopolimerik hidrojel ve çoklu polimer hidrojel olarak sınıflandırılır.

- **Homopolimerik hidrojel:** Bu tür hidrojellerde bulunan polimer ağı tek tür monomerin çapraz bağlanması ile elde edilmektedir. Homopolimerlerin sahip olduğu çapraz bağlı iskelet yapı monomerin doğasına ve polimerizasyon tekniğine bağlı olarak değişmektedir.
- **Kopolimerik hidrojel:** En az biri hidrofilik bileşene sahip iki veya daha fazla farklı monomerin polimer zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif konfigürasyonu ile oluşur.
- **Çoklu polimerik hidrojel:** Hidrojellerin önemli bir sınıfı olan çoklu polimerik hidrojeller aynı zamanda iç içe geçmiş hidrojeller (IPN) olarak da adlandırılır. İki bağımsız çapraz bağlı sentetik ve/veya doğal polimer zincirlerinin fiziksel birleşimi ile elde edilir. Yarı-IPN hidrojel ise bileşenlerinden biri çapraz bağlı polimer diğeri çapraz bağlı olmayan polimerden oluşmaktadır (Selen 2015; Garg ve Garg 2016).

1.1.2.3. Fiziksel görünümüne göre sınıflandırma

Hidrojellerin fiziksel görünümleri hazırlama tekniği ve kullanılan polimerizasyon metoduna bağlı olarak matriks, mikroküre ve film (membran) olarak sınıflandırılmaktadır (Ahmed 2015).

1.1.2.4. Konfigürasyona göre sınıflandırma

Hidrojellerin konfigürasyona göre sınıflandırılmasında polimerin fiziksel yapısı ve kimyasal bileşimi göz önünde bulundurulmaktadır. Bu sınıflandırma şu şekildedir:

- **Amorf hidrojeller:** Polimer zincirleri rastgele dizilmiştir.
- **Yarı kristalin hidrojeller:** Düzenli makromolekül zincirlerinin yapı içerisinde yoğunlaştığı kısımlar bulunmaktadır.
- **Hidrojen bağ yapıları hidrojeller:** Bu tür hidrojeller süpermoleküler ağ yapıları ve hidrokolloidal kümelenmeler içermektedir (Borzacchiello ve Ambrosio 2009).

1.1.2.5. Kaynağına göre hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojellerin hazırlanması sırasında kullanılan polimerlerin kaynağına göre doğal, sentetik ve hibrit olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır:

- **Doğal hidrojeller:** Polisakkaritler ve polipeptitler gibi doğal materyallerden elde edilen hidrojellerdir. Bu hidrojellere duyulan ilgi giderek artmaktadır. Doğal hidrojeller yüksek biyoyumluluk gösterir ve oksijen, besin ve suda çözünür metabolitler için yüksek geçirgenlik sağlar (Zhu ve Marchant 2011).
- **Sentetik hidrojeller:** Sentetik hidrojeller doğal hidrojellere göre mekanik özellikleri açısından daha kuvvetlidir. Uzun ömürlüdür ve yüksek su tutma kapasitesine sahiptir (Chai vd. 2017).
- **Hibrit hidrojeller:** Doğal ve sentetik hidrojellerin birleştirilmesi ile elde edilen hidrojellerdir. Dekstran, kolajen, kitosan gibi doğal biyopolimerler ile poli(N-izopropilakrilamit) ve polivinil alkol gibi sentetik polimerlerin birleştirilmesi ile elde edilebilir (Zaman vd. 2015; Singh vd. 2017).

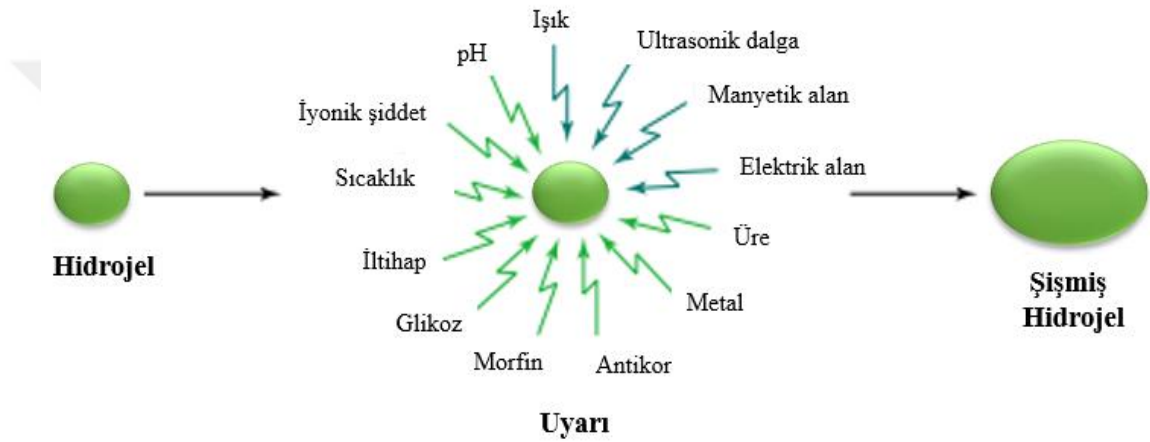
1.1.2.6. Hidrojellerin ağ yapısındaki elektriksel yüke göre sınıflandırılması

Hidrojeller çapraz bağlı zincirlerin üzerinde elektriksel yükün bulunup bulunmamasına göre dört alt gruba ayrılır:

- **Noniyonik:** Polimer zinciri üzerinde veya yan gruplarında hiç yük bulundurmeyen hidrojellerdir.
- **İyonik:** İyonik hidrojeller pozitif yük taşıyan katyonik hidrojeller ve negatif yük taşıyan anyonik hidrojellerdir.
- **Amfoterik:** Aynı polimer zinciri üzerinde hem anyonik hem de katyonik grup taşıyan hidrojellerdir.
- **Zwitter iyonik:** Bu tür hidrojeller her tekrarlayan birimde asidik ve bazik kısımlar içerir (Garg ve Garg 2016; Singhala ve Gupta 2016).

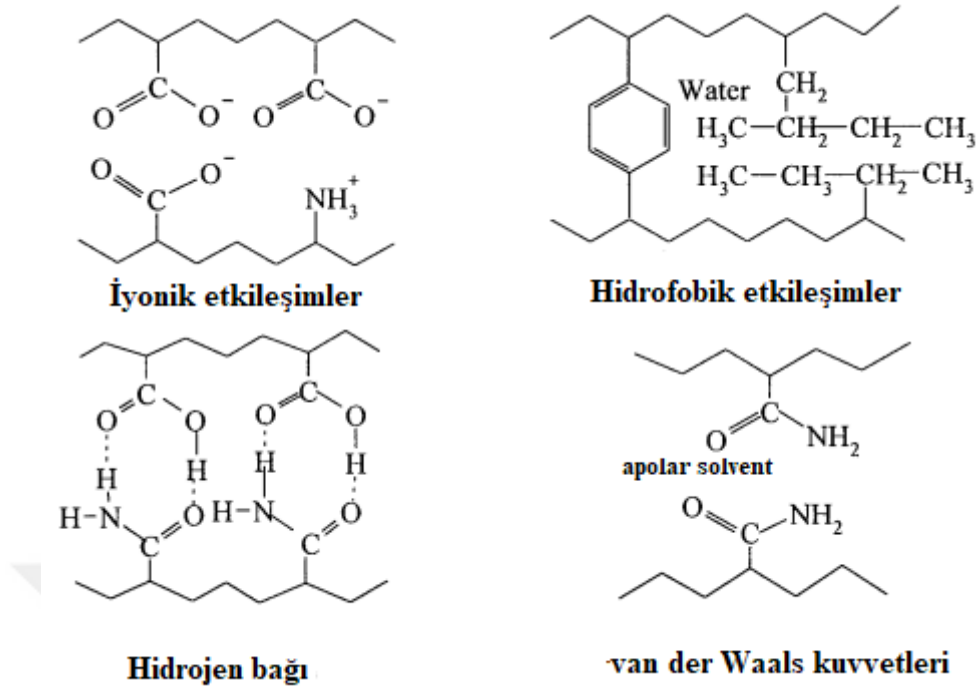
1.2. Çevresel Uyarılara Karşı Duyarlı Hidrojeller

Hidrojellerin önemli bir sınıfını uyarılara karşı duyarlı hidrojeller oluşturmaktadır (Ji vd. 2006). Sıcaklık, manyetik alan, elektrik akımı, ışık, ultrasonik ses, basınç gibi fiziksel; pH, iyonik şiddet, çözgen bileşimi gibi kimyasal uyarılara karşı tepki verip ağ yapısının fiziksel doğasında ani değişiklikler gösteren hidrojellere “uyarılara karşı duyarlı” veya “akıllı” hidrojeller ismi verilir (Gupta vd. 2002; Soppimath vd. 2002). Akıllı hidrojeller bulundukları fiziksel çevrenin sahip olduğu koşulların değişmesiyle şişme, büzüşme, hacim geçişleri ve sol-jel faz geçişleri gibi davranışlar gösterirler (George ve Abraham 2007; Hoffman 2012; Ebara 2014). Şekil 1.3’te uyarılara karşı şişerek cevap veren bir hidrojelin şematik görüntüsü yer almaktadır (Gupta vd. 2002).



Şekil 1.3. Uyarılara duyarlı bir hidrojelin şişerek cevap vermesi (Gupta vd. 2002)

Uyarılara karşı duyarlı hidrojellerin davranışlarını anlamak amacıyla Şekil 1.4.’de gösterilen dört etkileşim türü incelenebilir. Bunlar iyonik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağları ve van der Waals kuvvetleridir.

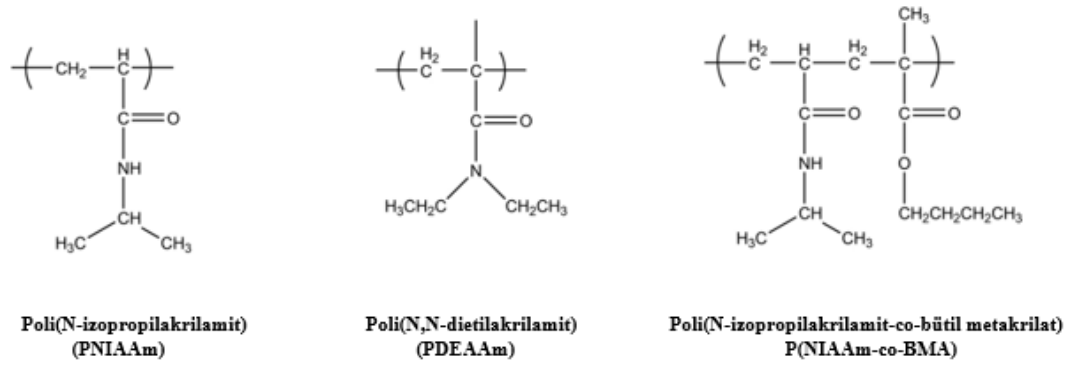


Şekil 1.4. Uyarılara karşı hidrojellerin davranışlarını kontrol eden temel kuvvetler (Soppimath vd. 2002)

Hidrojinin iki faz arasındaki geçiş yeteneğinden bu kuvvetlerin biri veya tümü sorumlu olabilir. Örneğin bir fazda, hidrojinin içinde bulunduğu çevresel faktörlere bağlı olarak çekici kuvvetler etkin hale gelirse hidrojel, içerisinde tuttuğu çözgeni iterek çökebilir. Başka bir fazda, çevresel koşulların değişmesiyle itici kuvvetler etkin hale gelebilir ve hidrojel çözgeni hapsederek şişebilir. Dış uyaranlar ile hidrojinin bu şekilde faz değiştirmesi hidrojinin fizikokimyasal yapısında değişikliklere sebep olur (Soppimath vd. 2002). Hidrojeller bu özelliği sayesinde ayırma membranları, biyosensörler, yapay kas ve ilaç salım sistemleri gibi birçok alanda kullanım imkanına sahiptir (Lin ve Metters 2006). Akıllı hidrojeller sıcaklık, pH, elektrik sinyali ve ışığa karşı duyarlı olmak üzere dört başlık altında incelenebilir.

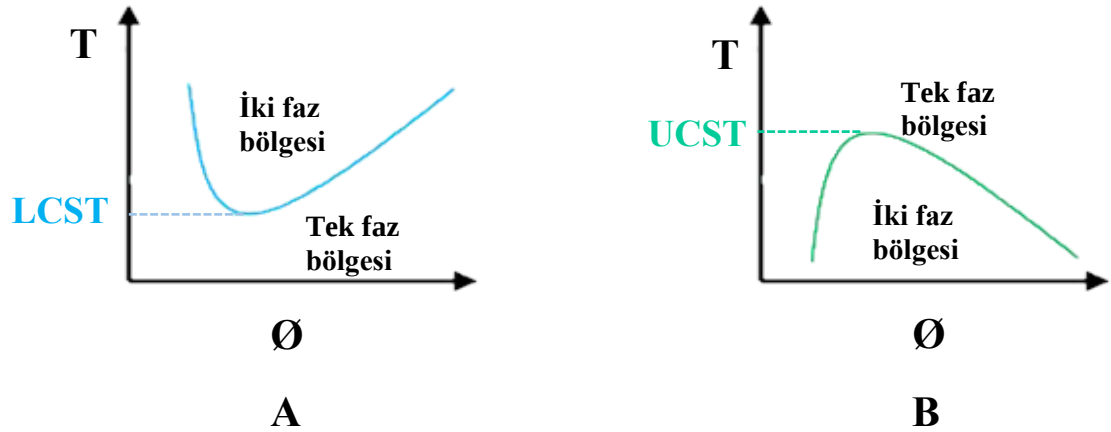
1.2.1. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı akıllı hidrojeller (termojeller), sıcaklık değişimi uyarısına yapılarını değiştirerek cevap veren hidrojellerdir. Bu tür hidrojeller, sıcaklık değişimi ile sulu monomer/polimer çözeltilerini jel formuna dönüştürme yeteneğine sahiptir. Hidrojel, şişmesine neden olan su molekülleri ile etkileşime girip hidrojen bağı oluşturan metil, etil, propil gibi grupların varlığından dolayı hidrofobik karaktere sahiptir. Sıcaklığa duyarlı bazı polimerlerin yapıları Şekil 1.5'te görülmektedir (Bahram vd. 2016).

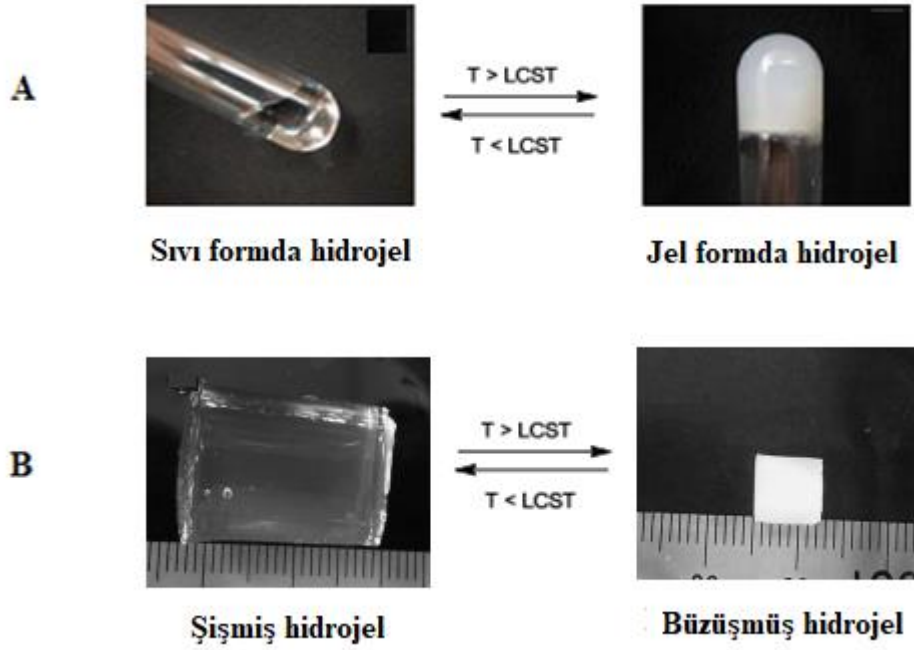


Şekil 1.5. Sıcaklığa duyarlı bazı polimerlerin yapıları (Bahram vd. 2016)

Şekil 1.5’te görüldüğü gibi sıcaklığa duyarlı hidrojellerin ortak özelliği hidrofobik kısma sahip olmalarıdır. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerde hidrofobik ve hidrofilik kısımlar arasında çok hassas bir denge vardır. Sıcaklıkta meydana gelen çok küçük bir değişim, bu dengenin bozulmasına yol açar. Dengenin bozulmasıyla sol-jel geçişi yani polimer zincirlerinde çökme veya genişleme meydana gelir. Polimer zincirlerinin yapısında değişikliğin meydana geldiği bu sıcaklığa alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) denir (Ebara vd. 2003; Bajpai vd. 2008; Chai vd. 2017). Alt kritik çözelti sıcaklığı polimer çözeltisinin tek fazdan iki faza ayrıldığı sıcaklık olarak tanımlanır (Şekil 1.6) (Almeida vd. 2012). Fiziksel çapraz bağlı sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sıcaklığı, LCST değerine ulaştığında şişme-büzüşme davranışı veya hacim değişikliği yerine Şekil 1.7.’de görüldüğü gibi sol-jel faz değişimi göstermektedir (Hongyan 2006; Ward ve Georgiou 2011; Ebara 2014).



Şekil 1.6. Sıcaklığa (T’ye) karşı polimer hacim kesri (Ø) grafikleri. Polimer çözeltilerinin şematik faz diyagramları: (A) alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) davranışı; (B) üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) davranışı (Ward ve Georgiou 2011)



Şekil 1.7. (A) Sıcaklık değişimine karşı faz değiştirerek yanıt veren fiziksel çapraz bağlı hidrojel (Khodaverdi vd. 2012); (B) şişme davranışı göstererek yanıt veren kovalent bağlı hidrojel (Alam vd. 2014)

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller üç sınıfta incelenmektedir:

- **Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojeller:** Birçok polimerin sudaki çözünürlüğü sıcaklığın yükselmesi ile artmaktadır. Ancak, bazı durumlarda sıcaklığın artışı ile polimerin sudaki çözünürlüğü azalır (ters veya negatif sıcaklık bağımlılığı). Bu alışılmadık faz değiştirme davranışının görüldüğü sıcaklık değeri hidrojinin LCST değerini ifade eder (Qui ve Park 2001; Bahram vd. 2016). LCST değerinin altında, polimer moleküllerinin hidrofilik kısımları ile su molekülleri arasında hidrojen bağları oluşur. Bunun sonucunda polimerlerin sudaki çözünürlüğü ve şişme oranı artar. LCST değerinden daha yüksek sıcaklıklara çıktığında hidrofobik etkileşimler daha baskın hale gelir ve hidrojen bağları zayıflar. Hidrojel, absorplamış olduğu sıvıyı iter ve polimer zincirleri birleşerek bulunduğu ortamda çöker. Polimerin yapısında bulunan hidrofobik ve hidrofilik kısımlar değiştirilerek polimerin LCST değeri ayarlanabilir. Genellikle, yapıdaki hidrofobik ögelerin artmasıyla LCST değeri daha düşük sıcaklıklara kaydırılabilmektedir (Laftah vd. 2011; Bahram vd. 2016).

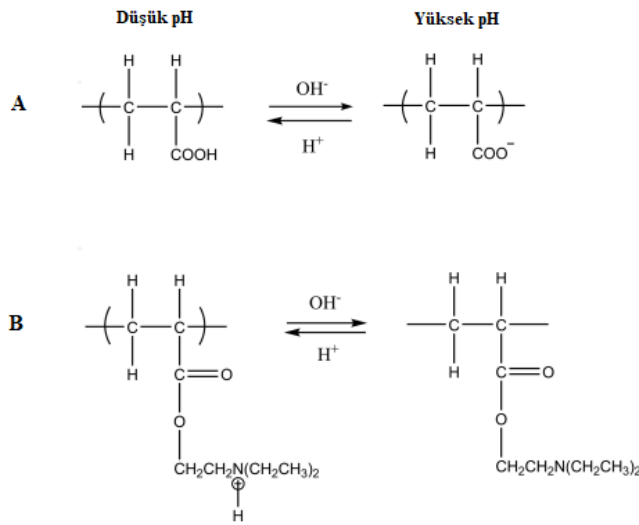
- **Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller:** Pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller, UCST değerinde faz geçişi gösterirler. UCST değerinin altındaki sıcaklık değerlerinde hidrojen bağlarının oluşturduğu kompleks yapı sebebiyle hidrojel büzülür. Daha yüksek sıcaklıklara çıkılmasıyla hidrojen bağları kırılır ve yapı ayrılarak şişmeye başlar (Laftah vd. 2011; Parodi vd. 2015).

- **Tersinir sıcaklığa duyarlı hidrojeller:** Bu tür hidrojeller negatif ve pozitif sıcaklığa duyarlı hidrojeller ile benzer yapıya sahiptir. Ancak, kovalent bağlar ile çapraz bağlanmamıştır. Dolayısıyla değişen sıcaklık değerleri ile şişme ve büzülme davranışları göstermek yerine sol-jel geçişi göstermektedir (Laftah vd. 2011; Hongyan 2006).

1.2.2. pH'a duyarlı hidrojeller

İnsan vücudunun bazı kısımlarının dokuları ve hücreleri farklı pH ortamlarına sahiptir. Örneğin, pH değeri kanda 7,4- 7,5; midede 1,0- 3,0; bağırsakta 7,0- 7,5 ve lizozomda 4,5- 5,0 arasındadır. pH'a duyarlı hidrojellerin elde edilmesi ve vücudun farklı kısımları için tedavi edici ajan olarak kullanılması farmakolojik sistemler için oldukça önemlidir (Almeida 2012).

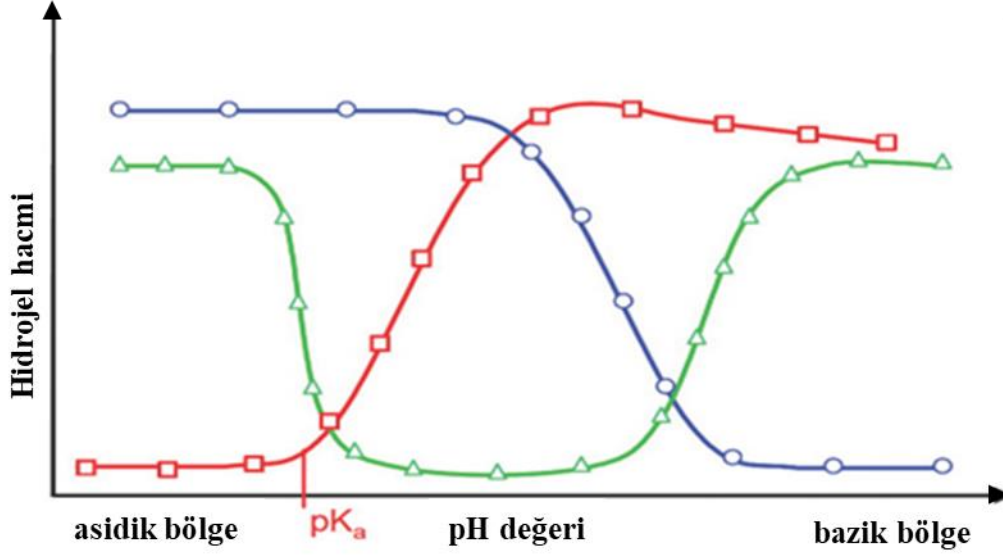
pH'a duyarlı hidrojeller, çevredeki pH değişimlerine karşı proton alarak veya vererek tepki gösteren, bir asidik ve bir bazik gruba ev sahipliği yapan polimerlerdir. Birden fazla iyonlaşabilen gruba sahip olan polimerlere polielektrolit ismi verilmektedir. Şekil 1.8'de anyonik ve katyonik polielektrolitlerin pH'a bağlı olarak iyonlaşmaları görülmektedir.



Şekil 1.8. Polielektrolitlerin pH'a bağlı iyonlaşması. (A) poli(akrilik asit); (B) poli(N,N'-dietilaminoetilmetakrilat) (Bahram vd. 2016)

Bazik ortamda poli(akrilik asit) (PAA) protonunu kaybetmekte ve zincirler arası itme kuvveti etkin hale gelmektedir. Böylece, su molekülleri zincirler arasına kolaylıkla girebilmekte ve hidrojel şişmektedir. Asidik ortamda ise polimerin protonlanmasıyla, net yük azalır ve polimer büzülür. Bunun tam tersi, katyonik bir polimer olan poli(N,N'-dietilaminoetil metakrilat) asidik ortamda iyonlaşır ve şişer. Bazik ortamda ise büzülür (Qui ve Park 2001; Bahram vd. 2016).

Şekil 1.9 polielektrolit hidrojellerin faz geçişlerini göstermektedir. Buna göre, çevrenin pH değerinin polimerin pK_a değerinin üzerine çıkmasıyla iyonlaşma başlar. Polimer zinciri üzerindeki aynı yükler elektrostatik itme kuvveti yaratarak hidrojelın şişmesine neden olur. Hidrojelın faz geçişinin gözlemlendiği pH aralığı bu değer ile çakışan pK_a değerine sahip iyonlaşabilen kısımlar ile veya polimer zincirine hidroforbik kısımların dahil edilmesiyle ayarlanabilir (Bajpai vd. 2001; Bahram vd. 2016).



Şekil 1.9. Polielektrolitlerin faz geçiş davranışları. Asidik hidrojel (□) bazik çözeltide protonunu kaybederek iyonlaşır. Bazik hidrojel (○) asidik çözeltide iyonlaşarak şişer. Hem asidik hem bazik grup içeren amfoterik hidrojel (Δ) iki faz geçişi gösterir (Bahram vd. 2016)

1.2.3. Elektrik sinyaline duyarlı hidrojeller

Bu sınıftaki hidrojeller, polielektrolitlerden yapılmış olmalarından dolayı pH'a duyarlı hidrojellere benzemektedirler. Uygulanan elektrik sinyaline bağlı olarak şişme veya büzüşme davranışı gösterirler. Bazı durumlarda hidrojelın bir kısmı şişerken diğer kısmında büzülme hareketi görülebilmektedir. Bu durum hidrojel yüzeylerinin elektrot ile teması sonucunda bükülmesi sonucunda ortaya çıkar. Elektrik sinyaline karşı duyarlı hidrojeller üç tip faz geçişi gösterirler. Bunlar; şişme, büzüşme ve bükülmedir. Hangi fazın gerçekleşeceği kullanılan elektrik alanın sistemine göre değişmektedir (Laftah vd. 2011; Parodi vd. 2015). Bu sınıfa ait hidrojeller, elektriksel uyarı altında gözenek boyutunu genişletip daraltarak su molekülleri ve belirli boyuttaki moleküller için geçirgenlik sağlama özelliğine sahiptir. Ayrıca, bu akıllı materyaller elektrik sinyalini mekanik enerjiye dönüştürebildiği için biyomekanik, sensör, elektrik iletimi, kimyasal ayırma, ilaç salımı gibi birçok alanda uygulamaya sahiptir (Drury ve Mooney 2003; Bahram vd. 2016). PVA/poli(dialildimetilamonyum klorür) IPN hidrojelı (Kim vd. 2003), poli(N-vinilpirolidon) (PVP) ve PAA polimerlerinden elde edilen poli(N-vinilpirolidon-co-akrilik asit) hidrojelı (Jin vd. 2013), iletken polianilin (PANI) polimeri

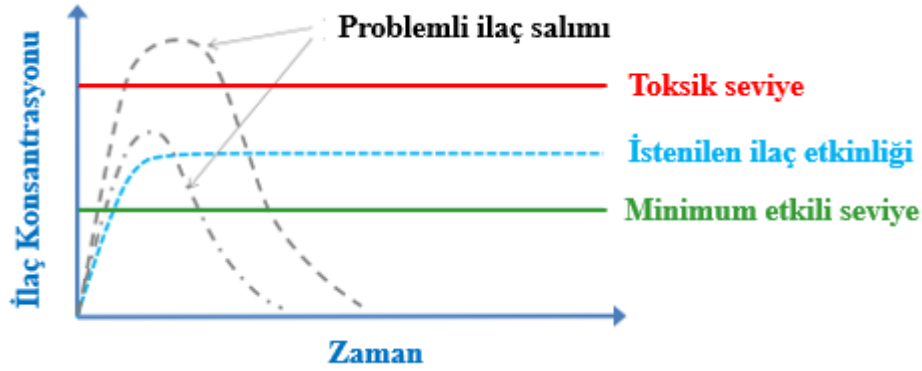
ve iletken olmayan PAM polimerinden elde edilen PANI/PAM IPN hidrojel (Lin vd. 2009) elektrik sinyaline karşı duyarlı hidrojellere örnek gösterilebilir.

1.2.4. Işığa duyarlı hidrojeller

Işığa duyarlı hidrojeller uygun dalga boyuna sahip ışık ile uyarıldıklarında bazı değişimler gösterirler. Bu değişiklikler polimer zincirinde bulunan belirli fonksiyonel grupların ışıkla uyarılması ile yapılarında farklılıklar meydana gelmesinden kaynaklanmaktadır. Işık ile uyarılan hidrojeller genişleyebilir veya daralabilir. Bu sınıfa ait hidrojeller ultra viyole (UV) ışığa duyarlı ve görünür bölge ışığa duyarlı olmak üzere ikiye ayrılır. Görünür bölge ışığı, ucuz ve güvenli olması, uygulama kolaylığına sahip olması bakımından UV ışığa göre daha avantajlıdır. UV ışığı, jel üzerinde iyonlaşmaya neden olur. Bu durum, jel içinde osmotik basınç oluşturur ve jel şişmeye başlar. Işığın ortadan kaldırılmasıyla hidrojel tekrar nötr hale gelir ve büzülür. Bu dönüşüm işlemi yavaş gerçekleşir. Görünür bölge ışığı ile faz geçişi sağlama işlemi daha hızlı gerçekleşir (Suzuki ve Tanaka 1990; Bahram vd. 2016; Chai vd. 2017). Işık hidrojele uygulandığı zaman kromofor grup ışığı absorplar ve hidrojelde kısmi olarak sıcaklık artışı görülür. Sıcaklığın artmasıyla polimer şişme davranışı sergiler (Suzuki ve Tanaka 1990; Ebara 2014). Işık yoğunluğu ve kromofor konsantrasyonunun artması ile sıcaklık artmakta ve bu durum hidrojelin şişme davranışı üzerine etki etmektedir. Işığa duyarlı hidrojeller yapay kaslarda, göz merceğinde ve ilaç salımında kullanım alanına sahiptir (Qui ve Park 2001). PNIPAAm ve bakır klorofil sodyum tuzu (ışığa duyarlı kromofor) kullanılarak hazırlanan hidrojel görünür bölge ışığa duyarlı hidrojele örnek verilebilmektedir (Suzuki ve Tanaka 1990). UV ışığa duyarlı hidrojeller löko türevi bir molekülün polimer ağına katılmasıyla elde edilmektedir. Örneğin, bis(4-di-metilamino)fenilmetil lökosiyanür molekülünün polimer matriksine eklenmesiyle elde edilen hidrojel UV ışığına maruz kaldığında löko türevi kısımlar iyonlaşır ve trifenilmetil katyonları açığa çıkar. Hidrojel, UV ışığı altında şişer, UV ışığı uzaklaştığında büzülme davranışı görülür (Qui ve Park 2001).

1.3. Kontrollü Salım Sistemleri

Salım sistemleri farmakolojik bileşiklerin (ilaçların) insanlarda veya hayvanlarda tedavi edici etki göstermesini sağlayan sistemlerdir. Önemli olan ilacın doğru yere, doğru zamanda ve doğru konsantrasyonda ulaşmasını sağlamaktır. Şekil 1.10'da plazmada bulunan ilaç miktarının zamanla değişimi görülmektedir. Burada kırmızı ve yeşil çizgiler sırasıyla ilacın toksik seviyesini ve minimum etkinlik seviyesini göstermektedir. Mavi çizgi tercih edilen kontrollü ilaç salım dozunu belirtmektedir. Gri çizgiler ise ilaç salımlarının çok kısa sürede sonlandığını, ilaç seviyesinin toksik seviyesinin üzerinde ve minimum etki seviyesinin altında kaldığı problemlili ilaç salımlarını ifade etmektedir (Ward ve Georgiou 2011).



Şekil 1.10. Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi (Ward ve Georgiou 2011)

Hastaların ilaç kullanımında tercih ettiği klasik yöntemler, ilacın oral yolla alımı veya enjeksiyon şeklinde olmaktadır. Bu yöntemler ile ilacın sıklıkla veya tekrarlanan dozlarla alımına ihtiyaç duyulmaktadır (Nur Uysal 2017). Kontrollü ilaç salımında ilacın farmakolojik özelliği hedeflenen bölgede etki göstermekte ve uzun süre devam etmektedir. Kontrollü ilaç salımında amaç, hastanın ilaç kullanım sıklığını ortadan kaldırarak hastaya konfor ve rahatlık kazandırmaktadır (Tran vd. 2011). Kontrollü ilaç salım sistemleri ile plazmadaki etkin ilaç miktarı minimum dalgalanma ile terapötik seviyede tutulur. Yarı ömrü kısa olan ilaçların istenilen etkinlik seviyesinde tutulması sağlanır. Hastanın alacağı toplam ilaç miktarı azalacağı için ilaçtan kaynaklanan yan ve toksik etkiler azaltır. Fazla ilaç kullanımının önüne geçilir (Bajpai vd. 2008; Tran vd. 2011).

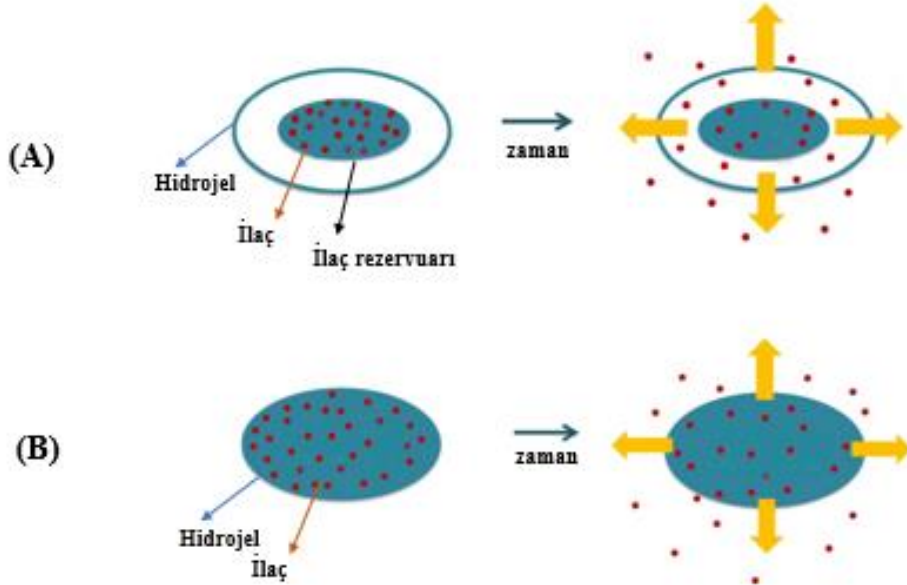
Kontrollü ilaç salımı ilk defa 1952 yılında Smith Kline & French firması tarafından dekstroamfetamin isimli maddenin 12 saat boyunca salınması ile gerçekleştirilmiştir (Helfand ve Cowen 1983; Park 2014). Bu noktadan sonra 1970'lerin sonuna kadar çözünme, difüzyon, osmoz, iyon değişimi gibi etkilerle farklı ilaçların kontrollü ilaç salım mekanizmaları anlaşılma çalışılmıştır. 1980 yılından itibaren sıfırıncı dereceden salım gösteren sistemler ile plazmadaki ilaç miktarının sabit tutulduğu çalışmalar yapılmıştır. Daha sonraki dönemde akıllı polimerler ve hidrojeller elde edilerek kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmaya başlanmıştır (Park 2014).

Hidrojeller, hidrofilik karakterinden dolayı ağırlıklarının %90'ından daha fazla su hapsetme özelliğine sahiptir. Hidrojellerin hapsettikleri sıvıyı salma mekanizmasını zamanın bir fonksiyonu olarak tahmin etmek için birkaç model geliştirilmiştir. Bu salım sistemleri sınırlayıcı basamağın hızına bağlıdır ve üç sınıfa ayrılarak incelenir (Singh vd. 2010).

1.3.1. Difüzyon kontrollü salım sistemi

Difüzyon kontrollü salım sistemi özellikle ilaç salımlarında en çok uygulanan mekanizmadır. Kendi içinde rezervuar sistem ve matriks sistem olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır. Rezervuar sistemde ilaç molekülü polimerik hidrojel membranı ile sarılmıştır. İlaç moleküllerinin membran boyunca salımı, hızı sınırlar ve ilacın salım hızını kontrol eder. İlacın taşınması sırasında öncelikle ilaç membran içinde tamamen çözünür. Ardından membran boyunca ilaç konsantrasyonunun düşük olduğu taraf yönünde difüzlenerak ilerler (Bajpai vd. 2008). İlaç, doymuş bir halde rezervuarda tutulduğu sürece, salım neredeyse bitene kadar sıfırıncı derece salım kinetiğini takip eder.

Matriks sistemde ilaç matriks ağı içerisinde homojen bir şekilde dağılmıştır (Singh vd. 2010). Bu sistem sürekli azalan salım hızından dolayı birinci derece salım kinetiğine sahiptir. Bu durum difüzyon mesafesinin artmasından kaynaklanmaktadır. Polimer matriksinin yüzeyine yakın olan kısımlarda difüzyon hızlı olmaktadır. Zaman ilerledikçe ilacın salınması için ilerlemesi gereken mesafe artar ve salım hızı düşer. Bu sistemde salım başlangıç hızı rezervuar sisteme göre daha yüksektir. Rezervuar sisteme benzer olarak bu mekanizmanın da hız sınırlayıcı basamağı ilacın polimer matriks boyunca difüzyonudur (Bajpai vd. 2008). Rezervuar ve matriks sisteme ait ilaç salımlarının şematik gösterimi Şekil 1.11'de görülmektedir (Caló ve Khutoryanskiy 2015).

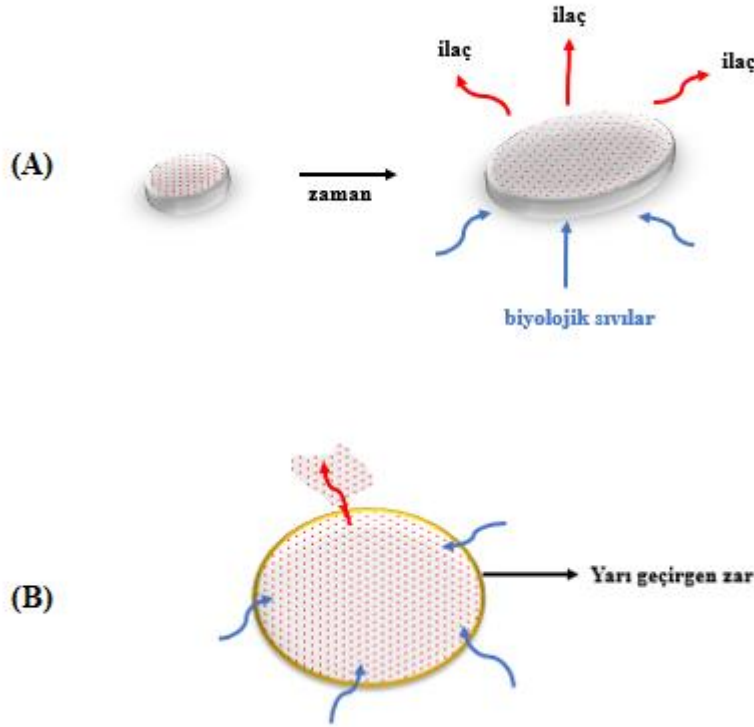


Şekil 1.11. (A) Rezervuar sisteme sahip hidrojelden ilaç salımı; (B) Matriks sisteme sahip hidrojelden ilaç salımı (Caló ve Khutoryanskiy 2015)

1.3.2. Çözücü kontrollü salım sistemi

Çözücü kontrollü sistemler, kendi içinde şişme kontrollü ve osmotik kontrollü sistemler olmak üzere gruplandırılır. Şişme kontrollü salım sistemi, ilacın difüzyon hızının hidrojelın şişme hızından daha fazla olduğu durumlarda görülmektedir (Singh vd. 2010). Bu sistemde ilaç molekülleri polimer matriksi içerisinde homojen bir şekilde çözünmüş veya dağıtılmıştır. Çözücünün ortamdan uzaklaştırılması sonucunda camsı hidrojel örneği elde edilir. Kuru halde olan hidrojel örneğinden gerçekleşen difüzyon miktarı ihmal edilebilecek kadar azdır. Ortamda biyolojik sıvılar bulunduğunda hidrojel şişmeye başlamaktadır. Çözücü ile hidrojelın temas ettiği sıcaklık, polimerin cam-kauçuk geçiş sıcaklığından daha yüksek ise şişme meydana gelir ve hidrojel kauçuğa benzer bir yapıya ulaşır. Hidrojelın şişmesiyle matriks içerisinde bulunan ilaç molekülleri matriks dışına salınır. Bu sistemde ilaç moleküllerinin salım hızı biyolojik sıvının difüzyon hızına bağlıdır (Danckwerts ve Fassihi 1991; Bajpai vd. 2008; Singh vd. 2010).

Osmotik kontrollü sistemlerde ilaç moleküllerinin salımı osmotik basınç ile sağlanmaktadır. Bu tür sistemlerde ilaç moleküllerinin bulunduğu rezervuar yarı geçirgen bir zar membran ile çevrelenmiştir. Sistem, biyolojik sıvı ile temas ettiğinde yarı geçirgen membran su moleküllerinin içeri geçmesine izin verirken ilaç moleküllerinin dışarı çıkmasını önler. İçeri giren su molekülleri ilacın çözünmesini sağlar. İçerideki su miktarının artmasıyla osmotik basınç oluşur. Artan osmotik basınç ile çözünmüş ilaç molekülleri küçük bir delik aracılığıyla sistemden dışarıya itilir. Osmotik basınç ile kontrol edilen sistemlerde ilaç salımı sıfırıncı dereceden kinetikle meydana gelmektedir (Danckwerts ve Fassihi 1991; Gupta vd. 2002). Şekil 1.12’de şişme kontrollü ve osmotik kontrollü sistemlerden ilaç salımı şematik olarak gösterilmektedir.



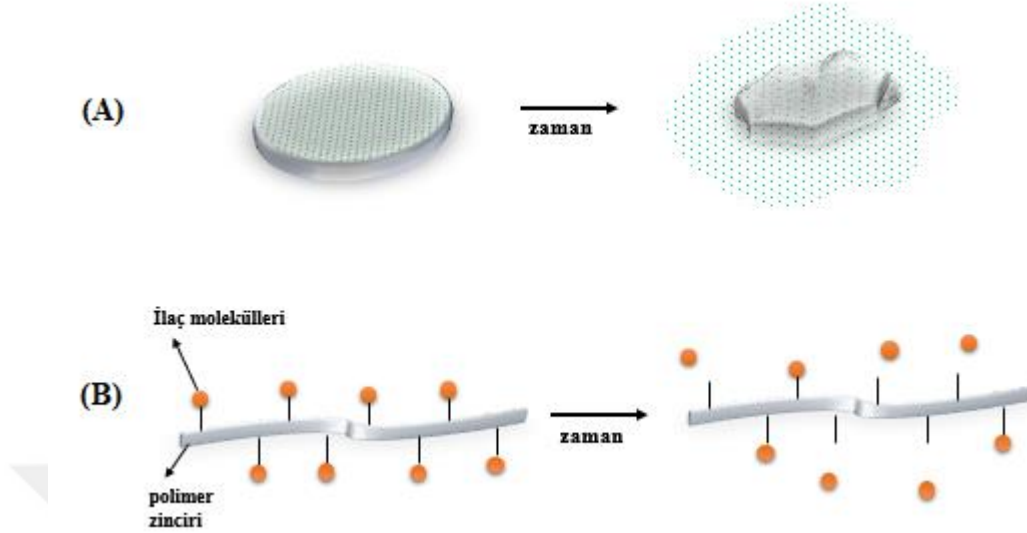
Şekil 1.12. (A) Şişme kontrollü sisteme sahip hidrojelnden ilaç salımı; (B) Osmotik kontrollü sisteme sahip hidrojelnden ilaç salımı

1.3.3. Kimyasal kontrollü salım sistemi

Kimyasal kontrollü salım sistemi, matriks içinde meydana gelen reaksiyonlar ile karakterize edilir. En sık görülen reaksiyonlar polimer zincirlerinin enzimatik veya hidrolitik yollarla parçalanması ve polimer ağı ile ilaç molekülü arasındaki tersinir veya tersinir olmayan reaksiyonlardır. Vücutta aşınabilir ilaç salım sistemleri ve zincire takılı sistemler almak üzere iki gruba ayrılır. Vücutta aşınabilir sistemlerde polimerin erozyona uğrayarak bozunması veya çözünmesi ile matriks içerisindeki ilaç moleküllerinin ortama salımı gerçekleşmektedir. Bu sistemin en büyük avantajı cerrahi bir işleme gerek duymadan erozyona uğrayan polimerin vücut tarafından absorplanarak atılmasıdır (Danckwerts ve Fassihi 1991; Singh vd. 2010). Ayrıca, bu sistemler oldukça küçük boyutludur ve düşük maliyete sahiptir. Polimerin bozunması sonucunda ortaya çıkan parçalanma ürünleri kanserojenik, toksik ve teratolijik olmamalıdır (Bajpai vd. 2008).

Zincire takılı sistemlerde, ilaç molekülü polimer zincirine kimyasal bağlarla bağlıdır. Enzimatik veya hidrolitik olarak bu bağların kopmasıyla ilaç salımı gerçekleşir. İlaç molekülleri polimer içerisine homojen bir şekilde dağılmıştır. Zamanla polimerin parçalanması sonucunda ortama yavaş bir şekilde salınmaktadır. Kimyasal bağlar ile bağlı olan ilaç moleküllerinin salımı polimer-ilac bağının kopma hızına bağlıdır. İlaç moleküllerinin salımı birinci derece salım kinetiği ile gösterilir (Ganji ve Vasheghani-

Farahani 2010). Şekil 1.13'te vücutta aşınabilir sistemin ve zincire takılı sistemin kontrollü ilaç salımı şematik olarak gösterilmektedir.

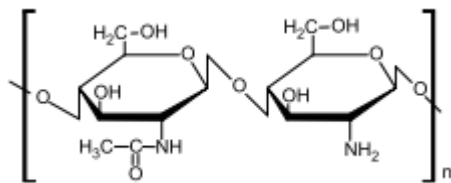


Şekil 1.13. (A) Vücutta aşınabilir sistemin ve zincire takılı sistemin kontrollü ilaç salımı; (B) Zincire takılı sisteme sahip hidrojelden kontrollü ilaç salımı

1.4. Çalışmada Kullanılan Polisakkaritler

1.4.1. Kitosan

Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen hidrofilik bir polisakkarittir. Kitin, β -(1,4)-D-N-asetilglukozamin biriminin tekrarlanmasıyla oluşan ve çözünmeyen lineer bir polisakkarittir. Böcekler, yumuşakçalar, kabuklu deniz hayvanları gibi eklem bacaklıların ve mantarların hücre duvarlarında bol miktarda bulunur. Karides ve yengecin endüstriyel işlemleri sırasında da yan ürün olarak kitin elde edilebilmektedir (Torres vd. 2005; Martins vd. 2015). Kitinin %75'in üzerinde kısmi deasetilasyonu ile formik asit, asetik asit gibi seyreltik asitlerde tamamen çözünen bir polisakkarit olan kitosan elde edilir (Ravi Kumar 2000). Kitosan, β -(1,4)-D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin birimlerinden oluşmaktadır (Bhattari vd. 2010). Kitosanın molekül yapısı Şekil 1.14'te görülmektedir (Chen ve Cheng 2009).



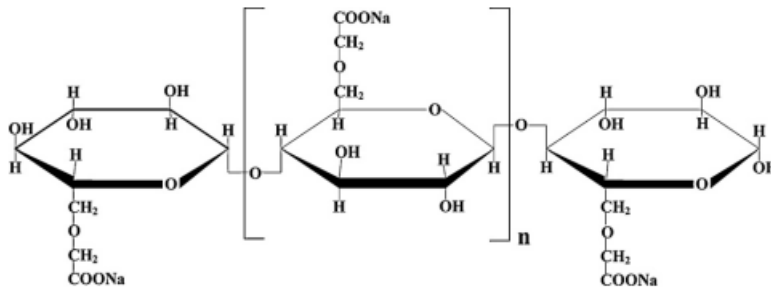
Şekil 1.14. Kitosanın molekül yapısı (Chen ve Cheng 2009)

Kitosanın karakteristik özelliklerine etki eden parametreler; molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesidir. Bu parametreler kitosanın elde edilişi sırasında uygulanan koşullara göre değişiklik göstermektedir (Berger vd. 2004). Kitin polisakkarit zincirinde bulunan asetil gruplarının uzaklaştırılması işlemine deasetilasyon ismi verilmektedir. Çoğunlukla %50'den daha fazla deasetilasyon derecesine sahip kitin, kitosan olarak kabul görmektedir (Knaul vd. 1999; Cho vd. 2005). Kitosanın molekül ağırlığı deasetilasyon işlemi sırasında uygulanan koşullara ve elde edildiği kaynağa bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, kitosanın oksijene ve yüksek sıcaklığa maruz kalması molekül ağırlığının düşmesine neden olmaktadır (Demir ve Seventekin 2009).

Kitosan bazlı ürünlerin uygulamaları son yıllarda oldukça artmıştır. Kitosan toksik olmaması, biyoyumlu ve biyobozunur olması, amin ve hidroksil grupları sayesinde modifiye edilebilir olmasından dolayı medikal, kozmetik, doku mühendisliği, farmakoloji gibi birçok alanda uygulamaya sahiptir (Cho vd. 2005; Chen ve Cheng 2009).

1.4.2. Karboksimetil selüloz

Karboksimetil selüloz (CMC), en yaygın kullanılan selüloz türevlerinden biridir (Qi vd. 2016). Doğada çok fazla bulunur ve bitkilerin lifli dokusunu oluşturur (Rokhade vd. 2006). Hidrofobik polimer zincirine bağlı birçok karboksil grubuna sahip olduğundan dolayı amfilik özellik taşımaktadır. Karboksilik substitüentlerinden dolayı anyonik bir polisakkarittir (Qi vd. 2016). Karboksimetil selüloz; kokusuz, renksiz, suda çözünürlüğü yüksek, toksik olmayan, biyobozunur ve biyoyumlu bir biyopolimerdir. Selülozun 2-glukopiranoz birimindeki hidroksil gruplarının karboksimetil grupları ($-\text{CH}_2\text{COONa}$) ile yer değiştirmesi sonucu oluşur (Rokhade vd. 2006). Karboksimetil selülozun molekül yapısı Şekil 1.15'te görülmektedir (Zhou vd. 2011).



Şekil 1.15. Karboksimetil selülozun molekül yapısı (Zhou vd. 2011)

Karboksimetil selüloz kağıt endüstrisinde yüksek öneme sahiptir. Kağıt hamuruna katkı maddesi olarak eklendiğinde kağıdın sağlamlığını arttırdığı ve opaklık, parlaklık gibi optik özelliklerini etkilediği görülmüştür (Basta ve El-Saied 2008; Shen vd. 2010). Dayanıklı ve transparan filmler oluşturma yeteneğine sahiptir (Luna-Martínez vd. 2011; Yu vd. 2014). Deterjan, sabun, gıda ürünleri, yenilebilir filmler, kozmetik, boya endüstrisi ve tekstil alanlarında da kullanımı yaygındır (Ekici 2011; Yu vd. 2014).

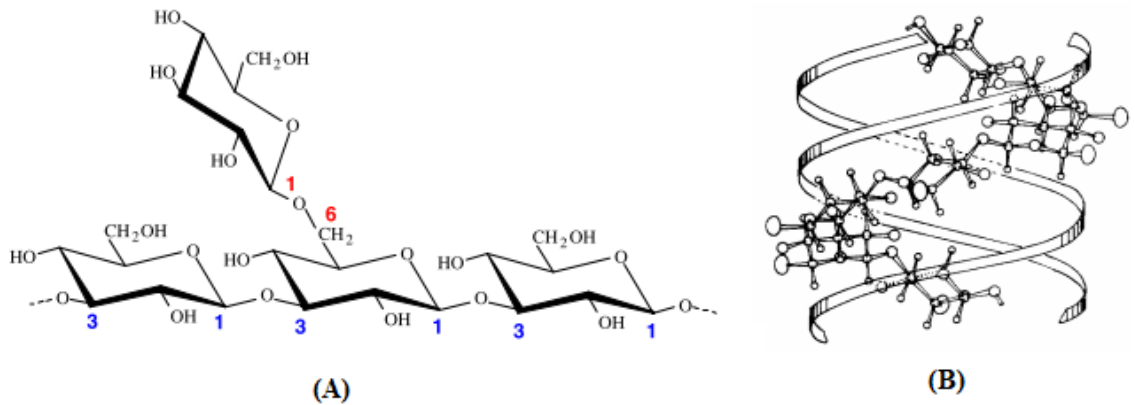
1.4.3. Skleroglukan

Skleroglukan, *Sclerotium* mantarından üretilen doğal bir polisakkarittir. Yüksek molekül ağırlıklı, nötral ve dallanmış bir yapıya sahiptir. Glukanlar sınıfına aittir (Castillo vd. 2015). β -(1,3)-D-Glukopiranozil birimlerinden oluşan ana zinciri üzerinde her üç birimde bir β -(1,6)-D-Glukopiranozilin substitüe olmasıyla oluşmuştur (Survase vd. 2007). Şekil 1.16 (A)'da skleroglukanın tekrarlayan birimi görülmektedir (Martin vd. 2007).

Skleroglukan, oda sıcaklığındaki sulu veya hafif bazik çözeltilerinde düzenli ve sert üçlü sarmal yapıya sahiptir. Sarmal yapının iç kısmında dallanan kısımlar H-bağı oluşturarak yapıyı kararlı hale getirmektedir (Castillo vd. 2015). Skleroglukanın sarmal yapısı Şekil 1.16 (B)'de yer almaktadır (Crescenzi ve Gamini 1988). Dimetil sülfoksit veya pH'ı 12.5'ten büyük sulu çözeltiler içerisinde skleroglukanın yapısında bulunan hidroksil grupları iyonlaşarak H-bağlarının kırılmasına neden olur ve yapıda denatürasyon görülür (Fariña vd. 2001; Survase vd. 2007).

Skleroglukan, çözelti içerisinde oluşturduğu kararlı sarmal yapıdan dolayı reolojik özellikler gösterir (Feeney vd. 2009). Skleroglukanın %0,25 (a/h) konsantrasyona kadar sulu çözeltileri psödoplastik karakter sergiler. Daha yüksek konsantrasyonlardaki çözeltileri ise plastik davranış gösterir. Bu durum, sol halden zayıf bir jele dönüşen skleroglukanın davranışını açıklamaktadır (Grassi vd. 2009).

Skleroglukan antitümör, antiviral ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Bu sebeple; kontrollü ilaç salımlarında ve immünofarmakolojik uygulamalarda yer almaktadır (Survase vd. 2007; Ansari vd. 2012). Kendine özgü reolojik özelliklerinden ve hidroliz, sıcaklık ve elektrolitlere karşı gösterdiği dirençten dolayı yağ endüstrisinde, kozmetikte, gıda ve ilaç sanayisinde kullanım alanlarına sahiptir (Feeney vd. 2009).

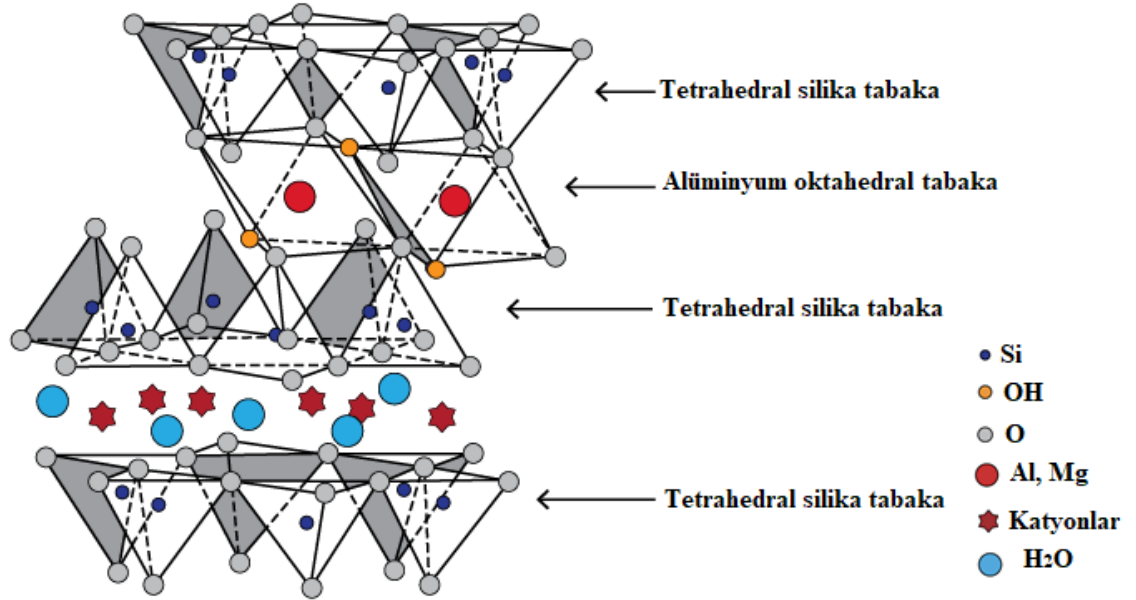


Şekil 1.16. (A) Skleroglukanın tekrarlayan birimi (Martin vd. 2007); (B) Skleroglukanın üçlü sarmal yapısı (Crescenzi ve Gamini 1988)

1.5. Montmorillonit

Hidrojeller tek çeşit polimerden hazırlanabilmektedir; ancak, bu şekilde hazırlanan hidrojeller kullanılacağı alana göre sahip olması istenilen mekanik ve biyolojik özellikleri her zaman karşılayamamaktadır. Böyle durumlarda hidrojinin özelliklerini geliştirmek için farklı polimerler, nanopartiküller veya killer yapıya katılarak yeni bir kompozit hidrojel matrisi hazırlanabilmektedir (Annabi vd. 2014). Kompozit hidrojel eldesinde kil kullanılmasıyla hidrojinin mekanik özellikleri, termal kararlılığı, adsorpsiyon kapasitesi gibi özelliklerinde iyileşmeler görüldüğü kaydedilmiştir (Natkański ve Kućetrowski 2013). Kil türleri arasında montmorillonit (MMT) kili kompozit polimerlerin hazırlanmasında en yaygın kullanılan kildir (Liu 2007).

MMT, $[(Na,Ca)_{0.33}(Al,Mg)_2(Si_4O_{10})(OH)_2.nH_2O]$ genel formülüne sahip smektit sınıfı doğal bir kildir. MMT tabakalı bir yapıdan oluşmaktadır (Wang vd. 2014; Jayrajsinh vd. 2017). İki tetrahedral tabaka arasında bir oktahedral tabaka bulunmaktadır (Wang vd. 2014). MMT, genellikle 1 nm kalınlıkta 0,2-2,0 µm çapındadır. MMT'nin yüzey yükü negatiftir. Tabaka yüzeyinde bulunan silanol (-Si-OH) grupları sayesinde hidrojen bağı kurabilmektedir (Karimi ve Wan Daud 2017). Plakalar arasında yer değiştirebilen katyonlar bulunmaktadır. Bu durum MMT'nin yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olmasını sağlamaktadır. Plakalar arasında yer değiştirebilen katyonlarla beraber su molekülleri de bulunmaktadır. Su miktarına bağlı olarak kil şişmekte ve plakalar arasındaki mesafe artmaktadır (Wang vd. 2014). MMT yapısının şematik gösterimi Şekil 1.17'de yer almaktadır (Ghadiri vd. 2015).



Şekil 1.17. Montmorillonit kiline ait şematik gösterim (Ghadiri vd. 2015)

MMT doğada bol bulunur, düşük maliyetlidir, geniş yüzey alanına sahiptir, hidrofiliktir ve çevre dostudur. Bu sebeplerden dolayı kullanımı çok yaygındır (Karimi

ve Wan Daud 2017). İlaç taşıma sistemlerinde (Tan vd. 2015), organik sentezlerde katalizör olarak, aflatoksinine karşı gıda ürünlerinde koruyucu olarak (Elmore vd. 2014; Summa vd. 2014), noniyonik, anyonik, katyonik boyar maddeler ve metal iyonları için adsorbent olarak (Babu vd. 2016), diş enfeksiyonlarında antibakteriyel aktivite ajanı olarak ve gıda paketlenme materyellerinde (Hsu vd. 2012) kullanılmaktadır.

1.6. Tırnak Mantarı Hastalığı

Dünya nüfusunun yaklaşık %20-25'i bir dermofit ile enfekte olmuş durumdadır (Havlickova vd. 2008). Bu oranın yarısını sadece tırnak mantarı hastaları oluşturmaktadır (Thomas vd. 2010). İnsanlarda mantar enfeksiyonuna en çok neden olan üç tür şunlardır; *Epidermofiton*, *Mikrosporum* ve *Trikofiton* (Newton ve Popovich 2012). Bu patojenlere en çok maruz kalan alanlar eller ve ayaklardır. Bu hastalığın kişilere bulaşması enfekte olmuş kişilerle, hayvanlarda ve fomitlerle (enfekte olmuş ajanları barındıran cansız nesnelerle) temastan kaynaklanabildiği gibi hastalığın gelişiminde etkili başka faktörler de bulunmaktadır. Bunlar; sıcak ve nemli ortamda yaşamak, hava almayan ayakkabılar giymek, aşırı terlemek, topluluk kullanımına açık duşlar ve havuzlar, bedensel hijyene önem vermemek, bağışıklık sistemini baskılayan koşullarda bulunmak veya ilaçlar kullanmaktır (Erwin vd. 2013). Tırnak mantarı hastalığına sahip tırnakların görüntüsü Şekil 1.18'de yer almaktadır (Faergemann ve Baran 2003).

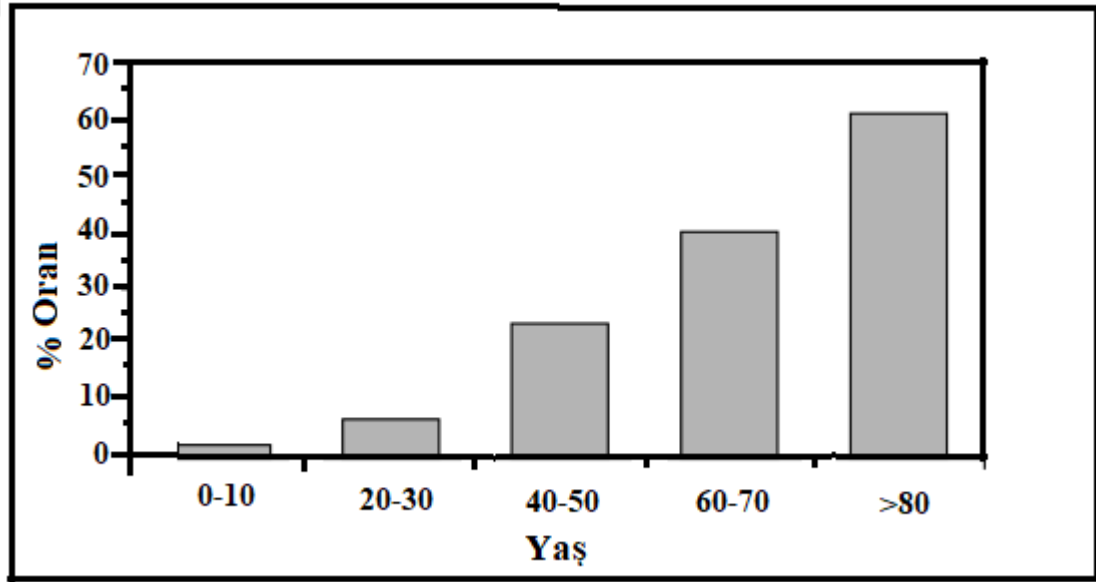


Şekil 1.18. Tırnak mantarı hastalığına sahip tırnakların görüntüleri (Faergemann ve Baran 2003)

Tırnak mantarı hastalığı ilk defa 1853 yılında Alman tıp öğrencisi Meissner tarafından tanımlanmış ve rapor edilmiştir (Haas ve Sperl 2001). Tırnak mantarı hastalığının tarihçesi *Trikofiton rubrum* ile başlamaktadır. Hastalık patojeni ilk olarak batı Afrika, güneydoğu Asya, Endonezya ve kuzey Avustralya'da görülen *Trikofiton rubrum*, 19. ve 20. yüzyıllarda Avrupa, kuzey ve güney Amerika'ya yayılmıştır. Amerika'da bilinen ilk ayak mantarı vakası I. Dünya Savaşı sonrasında, ilk tırnak mantarı hastalığı ise 1928'de görülmüştür. II. Dünya Savaşı ve Kore-Vietnam Savaşı sırasında artan hareketlilik ile birlikte sürekli kapalı ayakkabı giymek ve toplulukların göç hareketleri 20. yüzyılda tırnak mantarının artmasına neden olmuştur (Elewski 1998; Thomas vd. 2010).

1.6.1. Tırnak mantarını etkileyen risk faktörleri

Tırnak mantarı hastalığı üzerinde en etkin olan risk faktörü yaştır. 60 yaşın üzerindeki kişilerin %20'si, 70 yaşını aşan kişilerin %50'si tırnak mantarı hastasıdır (Thomas vd. 2010). 19 yaşın altındaki hastaların oranı ise toplam hastaların %0,7'sini oluşturmaktadır (Ghannoum ve İsham 2014). İlerleyen yaşla hastalık oranının artması arasındaki ilişki kan dolaşımının yavaşlaması, fiziksel aktivitenin azalması, zayıflayan bağışıklık sistemi, tırnak bakımında zorluk yaşamak, ayak hijyenini sağlamada zorlanmak gibi etmenlerdir (Baran ve Kaoukhov 2005; Thomas vd. 2010). Çocuklarda hastalık oranı çok daha düşüktür (%0,4). Bunun sebebi hastalık etmeni taşıyan enfekte ortamlardan uzak olmaları, genel kullanıma açık duş, soyunma odası gibi alanlarda bulunmamaları, küçük tırnak alanına sahip olmaları ve tırnakların hızlı uzamasıdır (Gupta vd. 1997). Tırnak mantarı hastalığının yaşlara göre dağılımı Şekil 1.19'da gösterilmektedir (Faergemann ve Baran 2003).



Şekil 1.19. Tırnak mantarı hastalığının yaşlara göre dağılımı (Faergemann ve Baran 2003)

Tırnak mantarı hastalığına sahip ebeveynlerin çocuklarında bu hastalığın görülebileceği genetik etmenler de risk faktörlerinden biridir. Diğer bir faktör ise cinsiyettir. Erkeklerin bu hastalığa yakalanma oranı, kadınlarınkine göre üç kat daha fazladır (Gupta vd. 2000). Cinsiyet farklılığı ile dermofit gelişimini engelleyen hormon (progesteron ve diğer ilgili hormonlar) seviyelerinde farklılıklar görülmektedir (Thomas vd. 2010).

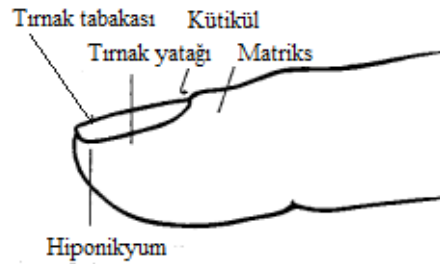
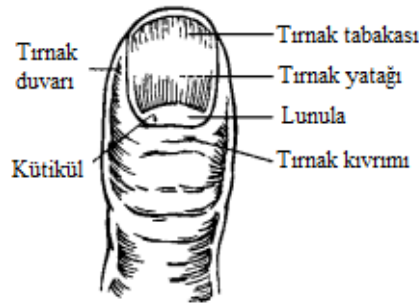
Tırnak mantarına etki eden risk faktörleri arasında çevresel faktörler de bulunmaktadır. Tırnak mantarı yatkınlığı, ayakkabı giyme alışkanlığı olmayan topluluklarda/bölgelerde yaşayan kişilerde oldukça düşüktür. Nefes almayan ayakkabılar içerisinde bulunan ayaklar mantar üremesi için çok uygun olan nemli bir ortam yaratır. Ayrıca, spor yapan kişilerde ve yüzücülerde tırnak mantarı hastalığı diğer insanlara göre

üç kat daha fazladır. Spor sırasında meydana gelen tırnak yaralanmaları ve spor yaparken sentetik kıyafetler giymek hastalık riskini arttırmaktadır (Tosti vd. 2005; Thomas vd. 2010).

Diyabet hastalarının %34'ü tırnak mantarı hastasıdır. Diyabetli olmayan insanlara göre bu hastalığa yakalanma ihtimalleri üç kat daha fazladır. Diyabetli hastalarda görme kaybı ve katarakt gibi komplikasyonlar veya obezite gibi nedenlerden dolayı düzenli ayak kontrollerini yapmak mümkün olmamaktadır. Hastalıklı tırnak, kalın ve sert köşelere sahipse etrafındaki cilt dokusunu yaralayabilir. Bu yaralanmalar duyuşal nöropatiye bağılı olarak diyabetli hasta tarafından fark edilmez. Yaralanma noktaları fungi, bakteri veya diğere patojenler için yerleşim yeri olur ve ciddi komplikasyonlara yol açarak uzuvların kaybedilmesine sebep olabilir (Brem vd. 2004; Thomas vd. 2010).

1.6.2. Tırnak anatomisi

Tırnak yapısının bilinmesi tırnak hastalıklarının daha iyi anlaşılmasını ve yorumlanmasını sağlamaktadır. Bir tırnağın anatomik yapısı Şekil 1.20'de görölmektedir (Elewski 1998). Tırnak; tırnak duvarı, kütikül, matriks, tırnak tabakası (tırnak olarak isimlendirdiğimiz kısım), tırnak yatağı, lunula, tırnak kıvrımı ve hiponikyum bölümlerinden oluşmaktadır. Tırnak tabakası, tırnak yatağı ve matriks üzerinde konumlanmış olan ve keratin tabakasından oluşan bir bölümdür. Tırnak tabakasının kalınlığı yaklaşık 0,5-1,0 mm'dir (Thomas vd. 2010; Berker 2013). Tırnak matriksi, tırnağın uzama merkezidir. Tırnak uzadıkça tırnak matriksi hücreleri ayrışır, farklılaşır, keratin tabakası haline gelir ve tırnak tabakasına dahil olur (Elewski 1998). Tırnak matriksinin tırnak üzerindeki yarım ay şeklindeki kısmına lunula ismi verilir. Hiponikyum, tırnağın uzayan serbest kısmı ile tırnak yatağının birleştiğı noktadır. Koruyucu bariyer görevi görür. Patojenlerin tırnak tabakasından içeri girmesini engeller. Tırnak ünitesinin en büyük kısmını oluşturan tırnak tabakası, tırnak yatağı üzerinde uzar. El tırnakları ayda ortalama 3 mm, ayak tırnakları ise 1 mm uzar. Yani el tırnakları yaklaşık 6 ayda, ayak tırnakları ise yaklaşık 12-18 ayda kendini yeniler (Elewski 1998; Thomas vd. 2010).



Şekil 1.20. Bir tırnağın anatomik yapısı (Elewski 1998)

1.6.3. Tırnak mantarı hastalığının tedavisi

Tırnak mantarı hastalığı, dermofitlerin, küf ve mayaların neden olduğu tırnak enfeksiyonlarıdır. Fungal sebeplerle oluşan tırnak enfeksiyonları ciddi hastalıklara yol açabilir hatta tedavi edilmediği takdirde ölümcül sonuçlar doğurabilir (Harsha vd. 2017). Tırnak mantarı hastalığının tedavisi kimyasal veya cerrahi müdahale ile enfekte olan tırnağın alınması, sistemik veya topikal ilaç kullanılması, pulse tedavi veya bunların birleşimini içerebilir. Tedavi süresi enfekte olan bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Ayak tırnaklarının iyileşmesi için ihtiyaç duyulan süre, el tırnakları tedavisi için gereken süreden çok daha uzundur (Ghannoum ve İsham 2014). Özellikle yaşlı, diyabetli ve bağışıklık sistemi sorunu olan hastalar çok uzun vadede çözüme kavuşmamış tırnak problemleri yaşamaktadır. Tırnak mantarı hastalığı, hastaların hayat kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Hastaların büyük bir kısmı ağrı duyduklarını veya yaşadıkları başka huzursuzluk ve sıkıntılar sebebiyle yaşam standartlarının düştüğünü belirtmişlerdir. Hastalık fiziksel, fonksiyonel, fizikososyal ve duygusal açılarından hastayı etkilemektedir. Örneğin, hastaların yaklaşık %30'u ayakkabı giymekte sorun yaşamaktadır. Bazı hastalar yürümekte zorluk çekmekte, dikkat çeken ve hoş olmayan bir görüntü sergileyen tırnak tabakasına sahip olmaktan dolayı utanmaktadır (Salgo vd. 2003; Thomas vd. 2010). Bu sebeplerden dolayı, tırnak mantarı hastalığı tedavisinin en kısa sürede, hastanın günlük yaşam düzenini bozmadan, hastaya gerekli konforu sağlayarak gerçekleştirilmesi hastanın duygusal bütünlüğü için oldukça önemlidir.

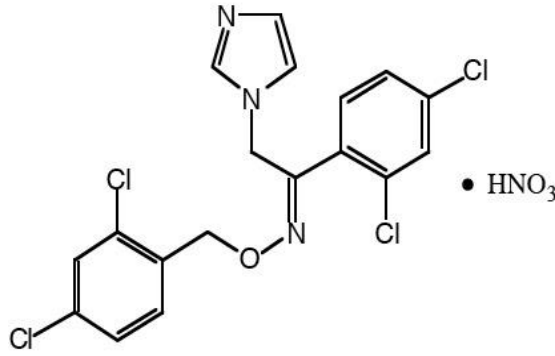
Oral yollarla ilaç tedavisi uzun süreli ilaç uygulamasını kapsamaktadır. Aylarca devam edebilen bu uygulama yönteminde şiddetli yan etkilerin ve kuvvetli ilaç etkileşimlerinin gerçekleştiği rapor edilmiştir (Vanstone vd. 2017). Oral ilaç tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar griseofulvin, terbinafin, itrakonazol ve ketokonazoldür. Örneğin, terbinafin etken maddesi içeren ilacın tedavi süresi el tırnakları için 8 hafta, ayak tırnakları için 12 haftadır. İlacın yan etkileri ise baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık (ishal ve/veya dispepsi), kızarıklık ve yüksek karaciğer enzimleridir (Iorizzo vd. 2005; Shirwaikar vd. 2008). Terbinafin ve itrakonazol antifugalları içeren oral ilaçlar ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak, bu ilaçların özellikle yaşlı hastalar için karaciğere zarar vermek ve ilaç etkileşimi göstermek gibi yan etkileri mevcuttur (Elewski ve Tavakkol 2005; Ghannoum ve İsham 2014).

Topikal ilaç uygulamaları, ilaç etken maddelerinin tırnak yüzeyine haricen uygulanması ile sağlanan tedavilerdir. İlacın tırnak yüzeyinden difüzenmesi uzun zaman almaktadır. Tırnak yatağına etkin ilaç miktarının ulaşabilmesi, tırnak yüzeyinin bütünlüğünün bozulması ile sağlanabilmektedir. Böylece, topikal ilaç taşınımının hızı ve etkinliği artırılmış olmaktadır. Tırnaktaki keratin tabakasının yapısını bozmak için tiyol, sülfid, peroksit gibi kimyasal aşındırıcılar kullanılabilmektedir. Ayrıca, iyontoforez, düşük frekanslı ses dalgaları, asitle oyma, mikrokannallar açma (mikroporasyon) gibi fiziksel aşındırma teknikleriyle de ilaç etkinliği artırılmaktadır (Vanstone vd. 2017). Topikal olarak uygulanan tedavi yöntemlerinden biri tırnak cilasıdır. Ciclopiroks ve amorolfin etken maddeleri ile hazırlanan tırnak cilalarının uygulamada başarılı olduğu rapor edilmiştir. 2-n-Nonil-1,3-dioksolan veya benzeri suda çözünmeyen film yapma yeteneğine sahip madde, plastikleştirici ve uçucu bir çözücü ile hazırlanmaktadır. Ciclopiroks cila kullanan hastalarda tırnak kıvrımında kızarıklık, döküntü, tırnakta şekil bozukluğu, iritasyon, ayak tırnağında batık, renk bozuklukları gibi yan etkiler görülmüştür (Shirwaikar vd. 2008; Gupta vd. 2005). Amorolfin etken maddesi içeren topikal tırnak cilasında el tırnakları için tedavi süresi 6 ay, ayak tırnakları için 9-12 ay sürmektedir. Uzun süren tedavi işlemi ile birlikte kaşıntı, tırnak yatağı etrafında ağrı ve batma gibi şikayetler kaydedilmiştir (Shirwaikar vd. 2008).

Tırnak mantarı hastalığı tedavisinde kullanılan tekniklerden biri de lazer ile tedavidir. Bu tekniğin sadece kozmetik tedavi sağladığı, fungal enfeksiyonu yok etmek için düzenli ve kontrollü denemeler gerektirdiği kaydedilmiştir (Ghannoum ve İsham 2014).

1.7. Oksikonazol Nitrat (OXI)

Oksikonazol nitrat; mantar, küf ve Gram pozitif bakterilerin birlikte neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkili geniş spektrumlu bir antifungal imidazol türevidir. İsimlendirmesi 2',4'-dikloro-2-(imidazol-1-il)asetofenon O-(2,4-diklorobenzil) oksim nitrat olarak yapılmaktadır. OXI'nin molekül yapısı Şekil 1.21'de görülmektedir (Milano ve Cardoso 2005). Fungal hücre membranının esas bileşeni olan ergosterolün sentezini engellemektedir (Milano vd. 2002). OXI, *Trikofiton rubrum*, *Trikofiton mentagrafit*, *Trikofiton tonsurans* ve *Epidermofiton flokkosum* dermofitlerine karşı yüksek etkinlik göstermektedir (Jegasothy ve Pakes 1991).



Şekil 1.21. Oksikonazol nitratin kimyasal formülü (Milano ve Cardoso 2005)

OXI'nin cilt veya tırnaktan difüzyonu, bulunduğu formülasyona göre değişmektedir. Oksikonazol içeren tentür formundaki ilaçların tırnaktan difüzyonu daha kolay olurken, krem formundaki ilaçların cilt yüzeyinden emilimi daha etkili olmaktadır (Stuttgen ve Bauer 1982; van Hoogdalem vd. 1997). OXI'nin %1'lik kremi 1989 yılında Amerika'da tırnak, kasık ve vücut mantarı tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır. OXI'nin hiçbir sistemik etkisi (tüm vücudu etkileyen) kaydedilmemiştir. Günde tez doz kullanılarak diğer antifungal ilaçların günde birkaç doz ile gösterdiği etkiyi gösterebilmektedir (Jegasothy ve Pakes 1991). Ayrıca, topikal OXI kullanımı ile sağlanan tedavi süreçleri sonunda hiçbir yan etki kaydedilmemiştir (van Hoogdalem vd. 1997).

1.8. Çalışmanın amacı

Bu tez çalışmasında, tırnak mantarı tedavisinde kullanılmak üzere tamamen doğal polimerler ve modifiye montmorillonit kili kullanılarak kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT sistemleri ile oda koşullarında sıvı halde bulunup tırnak yüzeyine uygulandığında jel hale dönüşen sıcaklığa duyarlı hidrojel materyallerinin elde edilmesi ile bu hidrojel materyallerinin karakterizasyon testlerinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, bu hidrojel materyallerine antifungal özellikli ilaç yüklenerek kontrollü ilaç salımı takibi ve hidrojellerin antifungal aktivite testlerinin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

2. KAYNAK TARAMASI

Sıcaklığa duyarlı hidrojel, içinde bulundukları çevrenin sıcaklık değişimine karşı hacim değişikliği sergileyerek cevap veren akıllı hidrojel olarak tanımlanmaktadır. Kimyasal çapraz bağlı sıcaklığa duyarlı hidrojel sıcaklığın değişmesiyle şişme-büzüşme davranışı sergileyerek yanıt verirken, fiziksel çapraz bağlı sıcaklığa duyarlı hidrojel sıcaklığın değişmesiyle sol-jel geçişi gösterirler (Ebara 2014). Fiziksel çapraz bağlı hidrojel çapraz bağlayıcı kullanımına ihtiyaç duymadan hidrojel eldesine imkân tanıdığı için son yıllarda ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Aljinat, kolajen, agaroz, hyalüronik asit ve kitosan gibi doğal polimerlerden çapraz bağlama ajanı kullanmadan enjekte edilebilir hidrojel hazırlanarak biyomedikal alanda kullanılabilmektedir (Annabi 2014). Sıcaklığa duyarlı hidrojel çalışmalarında en sık kullanılan polimerlerin başında poli(N-izopropilakrilamit) (PNIPAAm) gelmektedir. Bunun sebebi, PNIPAAm'ın en düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) değerinin yaklaşık 32 °C olmasıdır. Bu değer vücut sıcaklığına (37 °C) çok yakın olduğu için biyomedikal çalışmalarda sıklıkla PNIPAAm tercih edilmektedir (Ward ve Georgiou 2011). Tanaka tarafından 1978 yılında yapılan çalışmada negatif sıcaklığa duyarlı hidrojel olan PNIPAAm kullanılmıştır. PNIPAAm hem hidrofilik hem de hidrofobik kısımlara sahip olan polimer zincirinden meydana gelmektedir (Tanaka 1978). Düşük sıcaklık değerlerinde su molekülleri ile PNIPAAm'ın –CONH– hidrofilik kısımları arasında hidrojen bağları kurulmaktadır. Bu durum çözünürlüğü arttırmakta ve su içerisinde şişme gerçekleşmektedir (Zhang vd. 2003). Sıcaklığın LCST değerinin üzerine çıkmasıyla –CH(CH₃)₂ kısımları arasındaki etkileşim kuvvetlenir ve hidrojen bağları zayıflar. Bu etkileşimler sonucunda polimer zincirleri arasında birleşme meydana gelir ve hidrojel büzüşür (Qui ve Park 2001). PNIPAAm'ın LCST değerini arttırmak veya azaltmak için hidrofilik veya hidrofobik monomerler ile kopolimerizasyonu sağlanabilmektedir. Örneğin, Ni ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada PNIPAAm'ın akrilik asit (AAc) ve N-diaseton akrilamit (DAA) ile kopolimerizasyonu sonucunda LCST değerinin 36 °C olduğu kaydedilmiştir (Ni vd. 2007). Li ve Liu yaptıkları çalışmada %5-%15 (molar oranda) AAc içeren PNIPAAm-co-AAc hidrojelinin LCST değerinin yaklaşık 35°C olduğunu belirtmişlerdir (Li ve Liu 2008).

Sıcaklığa duyarlı hidrojel eldesinde sıklıkla kullanılan doğal polimerlerden biri kitosandır. Toksik olmaması, biyobozunur, biyoyumlu ve biyoyapışkan özellik taşımasından dolayı ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından biyomedikal alanlarda kullanımı onaylanmıştır (Gariépy ve Leroux 2004). Sıcaklığa duyarlı kitosan/β-gliserolfosfat hidrojel ilk defa 2000 yılında Chenite ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Chenite vd. 2000). Hazırlanan kitosan/β-gliserolfosfat çözeltisi oda sıcaklığında sıvı halde bulunmaktadır ve sıcaklığın artarak vücut sıcaklığına ulaşması ile çözelti jel hale geçmektedir. Kitosan çözeltilerinde pH değeri 6,2'yi aştığında jel benzeri bir çökelek oluşmaktadır. β-gliserolfosfatın kitosan çözeltisi içerisinde bulunması pH değerinin 7,0-7,4 arasında tutulmasını sağlar, ani çökelek oluşmasını engeller ve sıcaklığın artmasıyla kontrollü jelleşme gerçekleşmesini sağlar (Zhou vd. 2015). Bhattarai ve arkadaşları 2005 yılında hiçbir çapraz bağlama ajanı kullanmadan poli(etilen glikol) (PEG) aşılı kitosan (PEG-g-kitosan) hidrojel sentezlemişlerdir. Matriks içerisindeki PEG miktarını değiştirerek sol-jel geçişi sağlayan enjekte edilebilir bir çözelti hazırlamışlardır. Daha sonra, bu hidrojelden sıgır serum albümin (BSA) salımı gerçekleştirmişlerdir (Bhattarai vd. 2005). Peng ve çalışma arkadaşları 2013 yılında kitosan/αβ-gliserolfosfat sıcaklığa

duyarlı hidrojel hazırlamışlar ve bu hidrojelden venlafaksin hidroklorür salımını incelemişlerdir. Salım mekanizmasının difüzyon kontrollü olduğunu belirtmişlerdir (Peng vd. 2013). Berrada ve arkadaşları kitosan/gliseroİfosfat ile *in situ* jel oluşturma sistemi kurmuşlardır. Bu sistem ile yüksek dozda kamptotesin ilaç etken maddesinin fare tümörü üzerinde salımını araştırmışlardır. İlaç salımının sıfırncı dereceden kinetiğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Uygulanan tedavi ile tümör büyümesinin sistematik tedaviye oranla daha başarılı bir şekilde önlendiğı rapor edilmiştir (Berrada vd. 2005). Khodaverdi ve arkadaşları kitosan/gliseroİfosfat sıcaklığa duyarlı hidrojel sentezleyerek *in situ* insülin salımı takip etmişlerdir. Hidrojel matriksi içerisindeki gliseroİfosfat oranının artmasıyla salınan insülin miktarının azaldığını belirtmişlerdir (Khodaverdi vd. 2012).

Karboksimetil selüloz (CMC), gıda, kozmetik, boya sanayilerinde viskozite ayarlayıcı, kıvam verici, emülsiyon düzenleyici ve su tutucu olarak kullanılan bir selüloz türevidir. Aynı zamanda yüksek biyouyumluluk, biyobozunurluk özelliklerinden dolayı farmakolojik ürünlerde, ilaç salım ve taşıma sistemlerinde de kullanılmaktadır (Colombo vd. 2000; Ugwoke vd. 2000). Çapraz bağı CMC hidrojelieri, piklorohidrin (ECH) (Chang vd. 2010), diepoksi (Lin vd. 2005; Kono vd. 2013), dikarboksilik asit bileşikleri (Akar vd. 2012) ve etilen glikol diglisidil eter (EGDE) (Rodríguez vd. 2003; Lin vd. 2005) çapraz bağlama ajanları kullanılarak hazırlanabilmektedir. Shang ve arkadaşları, CMC ve kitosan doğal polimerlerini ve gluteralehit çapraz bağlama ajanını kullanarak elektrik sinyaline duyarlı hidrojel elde etmişlerdir (Shang vd. 2008). Ekici, yaptığı çalışmada CMC ve PNIPAAm polimerlerini kullanarak pH'a ve sıcaklığa duyarlı hidrojel hazırlamıştır. Bu hidrojel ile sulu çözelti ortamından sığır serum albümin (BSA) adsorpsiyonunu gerçekleştirmiştir. Polimer karışımı ile hazırlanan hidrojel termal kararlılığının saf PNIPAAm polimerinden hazırlanan hidrojel termal kararlılığına göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Ekici 2011).

Skleroglukan ilk kez 1967 yılında Halleck tarafından tanımlanmıştır (Halleck 1967). İlk endüstriyel uygulaması yine 1960'lı yıllarda Pillsbury şirketi tarafından gerçekleştirilmiştir. Sergilediğı reolojik özellikler sayesinde gıda, kozmetik ve medikal alanlarda birçok kullanım alanına sahiptir (Schmid vd. 2011). Skleroglukanın biyolojik özellikleri incelendiğinde sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çeşitli uygulamalar sonucunda toksisite, doku patolojisi veya kan anormallikleri oluşturmadığı bildirilmiştir. Domuzlar, tavşanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda göz ve deri iritasyonu saptanmamıştır (Rodgers 1973; Rapp 1989; Giavasis 2014). Skleroglukan pH 10-11 değerlerinde krom tuzları ve boraks varlığında kararlı jeller oluşturmaktadır (Coviello vd. 2003; Bocchinfuso vd. 2010). Skleroglukan dimetil sülfoksit veya pH değeri 12,5'tan büyük olan çözeltiler içerisinde tekli polimer zincirleri oluşturmaktadır (Nardin ve Vincendon 1989). Casadei ve ekibi, skleroglukanın karboksimetil türevini (Sgl-CM) hazırlamışlar ve karakterize etmişlerdir. Hazırladıkları Sgl-CM çözeltisine CaCl₂ tuzu ekleyerek jel oluşumunu 60 °C'de gözlemişlerdir. Daha sonra bu jellerden aklovir ilaç etken maddesinin salımını HPLC analizi ile takip etmişlerdir. Hidrojel matriksi içerisinde bulunan CaCl₂ miktarının artmasıyla salınan aklovir miktarının azaldığını belirtmişlerdir (Casadei vd. 2007). Lee ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada skleroglukanı karboksimetil ile türevlendirmişlerdir (SGCM). Ardından, CaCl₂ çözeltisi içerisinde aljinat ve Sgl-CM çözeltilerini birleştirerek aljinat/SGCM hidrojelieri hazırlamışlardır. Bu hidrojelieri pH 1,2 ve 7,4 ortamlarında şişme davranışlarını ve ovalbumin salımlarını

incelemişlerdir. Matriks içerisinde SGCM miktarının artmasıyla şişme değerinin arttığı belirtilmiştir. pH 7,4'te gözlenen şişme miktarının pH 1,2'dekine göre daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır. *In vitro* salım çalışmalarında aljinat/SGCM hidrojelinin pH 1,2'de 6 saat boyunca %15 ovalbümin salımı gerçekleştiği, pH 7,4'te şişme oranının artmasından dolayı ilaç salımının da arttığı belirtilmiştir. Matriks içerisindeki polisakkarit oranlarının değiştirilmesiyle şişme ve salım miktarlarının kontrol edilebildiğini belirtmişlerdir (Lee vd. 2008).

Tırnak mantarı hastalığı, tırnak tabakasının ya da tırnak yatağının fungal bir enfeksiyona yakalanmasıdır. Bu hastalık kendi kendine iyileşmez ve vücudun diğer bölgelerine bulaşabilir. Hastalığın tedavisinde doğru teşhis ve zamanında tedavi çok önemlidir (Thomas vd. 2010). Antifungal tedaviye başlamadan önce göz önünde bulundurulması gereken birçok faktör vardır. Bunlar; tırnak mantarı hastalığının şiddeti, enfekte olan tırnakların sayısı ve yeri, hastalığa neden olan mantar türü, eşzamanlı kullanılması gereken ilaçlar, tedavi maliyeti ve hekim seçimidir. Genel olarak tırnak mantarı hastalığı tedavisi oral, topikal, mekanik, kimyasal veya bu seçeneklerin birleşimini içermektedir (Niewerth ve Korting 1999; Vander vd. 2003; Gupta vd. 2004; Gupta ve Tu 2006). Mevcut tedavi seçeneklerinin başarı oranı düşüktür ve tedavi süresi çok uzundur. Oral yöntemle sağlanan tedavilerde hastalığın nüksetmesi ve tam tedavi sağlanamaması sık görülen durumlardır. Ayrıca, oral tedavi potansiyel yan etkilerinden dolayı birçok hasta için uygun değildir (Thomas vd. 2010). Griseofulvin, tırnak mantarı hastalığı tedavisi için onaylanmış ilk oral antifungal ilaçtır. Fungal hücre bölünmesini durdurarak antifungal etki gösterir. Griseofulvinin antifungal etkinliği bazı dermatofitler ile sınırlıdır (Vander vd. 2003). Bu ilacın kullanıldığı durumlarda tedavi süresi çok uzun olmaktadır ve günlük doz çok yüksek tutulmaktadır (1000 mg/gün). Ayrıca, hastalığın tekrarlama oranının yaklaşık %50 olduğu kaydedilmiştir (Elewski 1998; Niewerth ve Korting 1999). Korting ve grubunun yaptığı çalışmada griseofulvin, günlük 990 mg doz ile hastalara 78 hafta boyunca uygulanmıştır. Tedavi sonucunda tam iyileşmenin %6'lık kısımda gerçekleştiği belirtilmiştir. Yan etkileri sebebiyle hastaların bir kısmı tedaviyi tamamlayamamıştır. Bir kısmında da tedavi süresi tamamlandıktan sonra hastalığın tekrarladığı kaydedilmiştir (Korting vd. 1993). 1940'lı yıllardan itibaren azol türevi ilaçlar fungal hastalıkların tedavisinde önem kazanmıştır. Bu ilaçların başlıcaları ketakonazol, itrakonazol ve flukonazoldür. Bu ilaçlar mantarların hücre duvarı sentezini önler, hücre duvarının geçirgenliğini artırır ve hücre bölünmesinin ve büyümesinin durdurulmasını sağlar (Gupta ve Tu 2006; Zhang vd. 2007). De Backer ve arkadaşlarının çalışmasında 12 hafta boyunca 200 mg/gün doz ile itrakonazol kullanan hastaların %46'sında iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (De Backer vd. 1996). Heikkilä ve Stubb'ın araştırmasında 12 hafta boyunca 400 mg/gün itrakonazol ile oral tedavi ve haftada 3 kez pulse tedavi gören hastaların %72'sinde hastalığın tekrarladığı kaydedilmiştir. Tedavi kürünün 16 haftaya uzatılmasıyla hastalığın nüks etme oranının %65'e düştüğü belirtilmiştir (Heikkilä ve Stubb 2002). Havu ve arkadaşları flukonazol ile oral tedavi üzerine çalışmışlardır. 150 mg/gün doz ile 24 hafta süren tedavi boyunca hastaların %49'unda tam iyileşme görüldüğünü rapor etmişlerdir (Havu vd. 2000).

Tırnak mantarı tedavisi için uygulanan topikal tedavi yönteminde sıklıkla tercih edilen antifungal ajanlar ciclopiroks ve amorolfindir. Ciclopiroks dünyada 40'tan fazla ülkede onaylanmıştır ve ciclopiroks tırnak cılasının tırnak mantarı hastalığı tedavisi

üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Gupta ve Tu 2006). Gupta ve Joseph %3'lük ciclopiroks tırnak cılasının 48 hafta boyunca günde 1 defa uygulanmasıyla hastaların %34'ünde tedavi sağlandığını belirtmişlerdir (Gupta ve Joseph 2000). Amorolfın geniş spektrumlu antifungal bir ajandır. Dermofitler (*Trikofiton*, *Mikrosporum* ve *Epidermofiton* türleri) ve mayalara (*Candida*, *Cryptococcus* ve *Malassezia* türleri) karşı etkilidir (Finch ve Warshaw 2007). Klinik çalışmalarda %5'lik amorolfın içeren tırnak cılasının 24 hafta kullanımı ile %60-71 oranında başarı sağlandığı tespit edilmiştir (Lauharanta 1992; Reinel ve Clarke 1992).

Dermofitler, ciltte mantar hastalıklarına neden olan funguslardır (Elewski 1998). Tırnak mantarı vakalarının %80-90'ından sorumlu olan başlıca dermatofitler *Trikofiton rubrum* ve *Trikofiton mentagrafitestir* (Thomas vd. 2010). Oksikonazol nitratın *Trikofiton rubrum*, *Trikofiton mentagrafitestir*, *Trikofiton tonsurans* ve *Epidermofiton flokkosum* türlerine karşı etkili olduğu literatürde yer almaktadır. %1'lik oksikonazol nitrat kreminin 4 hafta boyunca günde bir kere ayak tırnak mantarı tedavisinde, 2 hafta boyunca günde bir kere vücut ve kasık mantarı tedavisinde kullanıldığında hastaların %80'inde başarılı sonuç alındığı kaydedilmiştir (Jegasothy ve Pakes 1991). Shelgavkar ve arkadaşları karbopol, metil paraben ve kitosan içeren hidrojelden oksikonazol nitrat salımını çalışmışlardır. Salınan ilaç miktarının hidrojellerin içerdiği bileşenlerin oranına bağlı olarak %23,40- %80,00 arasında değiştiğini belirtmişlerdir (Shelgavkar vd. 2017).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Tez çalışması kapsamında hidrojel hazırlamak için kullanılan polisakkaritlerden kitosan ve karboksimetil selüloz Aldrich firmasından, skleroglukan CarboMer firmasından, tuzlardan Na_2HPO_4 ve β -gliserolfosfat Sigma-Aldrich firmasından, NaHCO_3 Fluka firmasından temin edilmiştir. Kitosan polisakkaritini çözmek için kullanılan HCl Sigma firmasından satın alınmıştır. Çalışmada montmorillonit kili katkılı hidrojeller hazırlanmıştır. Montmorillonit kili Süd-Chemie AG firmasından alınmıştır. Montmorillonit kili Sigma firmasından satın alınan L-fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiştir. FTIR analizlerinde kullanılan KBr Merck firmasından satın alınmıştır. Kil katkılı olan ve olmayan hidrojellerin şişme testleri asidik ve bazik ortamlarda araştırılmıştır. Asidik ortam için kullanılan asetik asit ve sodyum asetat ile bazik ortam sağlamak için kullanılan NaOH Merck firmasından satın alınmıştır. Hidrojellerden ilaç salımı çalışmalarında, Abcam marka antifungal özellikli oksikonazol nitrat ilacı kullanılmıştır. İlaç çözeltilerini hazırlamak için Merck marka etil alkol kullanılmıştır. İlaç salım ortamı fosfat tamponu ile sağlanmıştır. Bunun için kullanılan sodyum fosfat ve disodyum hidrojen fosfat Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Hidrojellerin antifungal özelliğini test etmek için antifungal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bunun için *Trikofiton mentagrafit*es mantar suşu Ankara Hıfzı Sıhha Refik Saydam Kültür Merkezi'nden satın alınmıştır. Mantarların ekimi için Becton Dickinson marka Sabouraud besiyeri kullanılmıştır.

3.2. Metot

3.2.1. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerin hazırlanması

Hidrojellerin hazırlanma işlemi için öncelikle kitosan, skleroglukan ve karboksimetil selüloz polisakkaritlerinin ayrı ayrı çözeltileri hazırlanmıştır. Kitosan çözeltileri ağırlık/ hacimce (a/h) %2'lik olacak şekilde 0,1 M HCl içerisinde hazırlanmıştır. Skleroglukan çözeltisi 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde %0,24'lik (a/h) olacak şekilde ayarlanmıştır. Karboksimetil selüloz çözeltisi %1,2 (a/h) olacak şekilde uygun miktar tartılmış ve 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde çözülmüştür. Tartımlar Mettler Toledo marka ML204 model hassas analitik terazi ile alınmıştır. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller elde edebilmek amacıyla bu polisakkarit çözeltilerini farklı oranlarda içeren hidrojel karışımları hazırlanmıştır. Bu karışımların pH değerleri 7-8 arasında olacak şekilde 0,5 M Na_2HPO_4 eklenmiştir. pH ölçümleri Jenway marka 3040 model pH metre ile yapılmıştır. Hazırlanan hidrojellerin jelleşme sıcaklıkları su banyosu ile tespit edilmiştir. Çalışmalarda PolyScience marka 9100 model termostatl su banyosu kullanılmıştır. Su banyosunun sıcaklık değerleri 25 °C'den 60 °C'ye kadar dakikada 1 °C arttırılmıştır. Her sıcaklık değerinde numunelerin 5 dakika beklemesi sağlanmıştır. Jelleşmenin görüldüğü sıcaklık değeri kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirilerek yeni bir deney çalışma sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yeni çalışma sisteminde her numune içerisindeki toplam polisakkarit miktarı ve toplam numune hacmi sabit tutulmuştur. Ayrıca, kullanılan tuzlar ve konsantrasyonları da değiştirilmiştir. Kitosan çözeltisi 0,1 M HCl'de %2'lik (a/h) olacak şekilde hazırlanmıştır.

Skleroglukan çözeltisi kullanılan tuz çözeltisi içinde %1,0'lik (a/h) olacak şekilde ayarlanmıştır. Karboksimetil selüloz çözeltisi tuz çözeltisi içinde %1,2'lik (a/h) olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan bu polisakkarit çözeltilerinden belirlenen miktarlarda alındıktan sonra toplam numune hacmi 4 mL olacak şekilde kullanılan tuz çözeltisi ile çözelti hacmi tamamlanmıştır. Hazırlanan yeni hidrojel sistemleri için pH değerlerinin 7-8 aralığında tutulması sağlanmıştır. Çalışmada Na_2HPO_4 , β -gliserolfosfat, NaHCO_3 tuzları ve bunların her birinin 0,75 M ve 0,50 M'lık konsantrasyonları kullanılmıştır. Hazırlanan sistemlerin jelleşme sıcaklıkları su banyosu yardımıyla tespit edilmiştir. Su banyosunun sıcaklığı 25 °C'den 60 °C'ye kadar 1 °C'lik aralıklarla arttırılmıştır. Her sıcaklık değerinde numune 5 dakika bekletilmiştir ve jelleşme sıcaklığı belirlenmiştir.

3.2.2. Montmorillonit kilinin modifikasyonu

Montmorillonit kili, katyon-değişim metodu kullanılarak fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiştir. Deney aşamasında öncelikle Na^+ -montmorillonit kilinin su ile şişirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, 4 gram montmorillonit kili 200 mL su içerisine koyularak 8 saat boyunca 80 °C'de karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi Yellow Line marka manyetik karıştırıcı ile gerçekleştirilmiştir. Aynı bir kabın içerisine montmorillonitin katyon değişim kapasitesi (CEC) değerinin (95 meq/100 g) 0,5; 1,0; 1,5 ve 2,0 katı olacak şekilde farklı konsantrasyonlarda fenil alanin amino asiti çözeltisi konulmuş ve üzerine stokiyometrik miktarda derişik HCl ilave edilmiştir. Bu karışım, 30 dakika boyunca 80 °C'de karıştırılmıştır. Daha sonra, şişirilmiş montmorillonit-su süspansiyonu ile fenil alanin amino asiti çözeltisi birleştirilmiştir. Elde edilen son karışım, 60°C'de 12 saat boyunca karıştırılmıştır. 12 saat sonunda elde edilen çözelti sıcak haldeyken süzölmüş ve katı kısım birkaç kez sıcak su ile yıkanmıştır. Süzme işleminden sonra elde edilen katı, 24 saat boyunca 60 °C'de Nüve marka vakum EV 018 model vakum etüvünde kurutulmuştur. Kurutulan killer Retsch marka 5657 model öğütücü ile öğütölerek ince toz haline getirilmiştir. Montmorillonit kilinin fenil alanin amino asiti ile modifiye olup olmadığını tespit etmek için toz montmorillonit numunelerinin X-ışını difraksiyon (XRD) ölçümleri yapılmıştır. XRD ölçümleri 2° ile 80° 2 teta açısı aralığında 1,2°/dk tarama hızı ile Rigaku marka D/Max 2200 model XRD cihazında ($\lambda = 1.54051 \text{ Å}$, 40 kV, 30 mA) gerçekleştirilmiştir (Mallakpour ve Dinari 2011).

3.2.3. Modifiye montmorillonit kilinin zeta potansiyeli ölçümleri

Montmorillonitin katyon değişim kapasitesi (CEC) değerinin 0,5; 1,0; 1,5 ve 2,0 katı olacak şekilde fenil alanin amino asiti ile modifikasyonu sonucunda elde edilen modifiye montmorillonit killerinin zeta potansiyeli ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Böylece, montmorillonit kilinin modifikasyon işlemi sonrasında yüzey yükünde meydana gelen değişimler takip edilmiştir. Bu amaçla, 0,5 gram kil örneği tartılıp 50 mL saf su içerisine koyularak süspansiyonlar hazırlanmıştır. 24 saat boyunca 25 °C'ye ayarlanmış çalkalamalı su banyosunda süspansiyonlar çalkalanmıştır. Çalkalama işlemi sona erdikten sonra büyük partiküllerin çökmesi beklenmiş ve Malvern marka Nano-ZS model zeta potansiyeli ölçüm cihazı ile örneklerin zeta potansiyelleri kaydedilmiştir. Ölçümler en az 4 tekrarlı yapılmış ve ortalama değerler kaydedilmiştir (Lee ve Jou 2004).

3.2.4. Montmorillonit içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerin hazırlanması

Montmorillonit katkılı hidrojel örnekleri hazırlamak için kullanılan tuz çözeltisi içerisinde %0,5'lik (a/h) montmorillonit hazırlanmıştır. Hidrojel içerisindeki montmorillonit kili miktarı, toplam polisakkarit miktarının kütlece %1'i, %3'ü ve %5'i olacak kadar montmorillonit çözeltisinden alınarak kitosan, karboksimetil selüloz, skleroglukan ve tuzdan oluşan hidrojel matriksi içine eklenmiştir. Böylece montmorillonit katkılı hidrojel matriksi hazırlanmıştır. Bu hidrojellerin jelleşme sıcaklıkları su banyosu yardımıyla tespit edilmiştir. Su banyosunun sıcaklığı 25 °C'den 60 °C'ye kadar 1 °C'lik aralıklarla arttırılmıştır. Her sıcaklık değerinde numune 5 dakika bekletilmiştir ve jelleşme sıcaklığı belirlenmiştir.

3.2.5. Hidrojellerin reolojik ölçümleri

Tez çalışması kapsamında hazırlanan montmorillonit kili içeren ve içermeyen hidrojellerin sıvı formdan jel formuna geçiş sıcaklıklarının tayini reolojik ölçümler ile gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler ile hidrojel örneklerine ait elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') değerleri elde edilmiştir. Bir malzemenin deformasyona karşı gösterdiği toplam direnç o malzemenin elastik ve viskoz modülüsünü ifade eder. G' maddenin elastikliğinin ölçüsüdür. Malzemenin enerji depolama yeteneğini gösterir. G'' ise malzemenin enerjiyi dağıtma yeteneğinin ölçüsüdür (Mayol vd. 2008). G' değerinin G'' değerinden daha yüksek olduğu nokta, hidrojin sıvı formadan jel formuna geçtiği sıcaklık olarak kaydedilmiştir. Reoloji ölçümleri Bilkent Üniversitesi UNAM Laboratuvarı'nda Anton Paar marka Physica MCR 301 model reometre ile yapılmıştır. Ölçümler %0,05 genlikte, 1,0 Hz açısal frekansta ve sıcaklığın kademeli bir şekilde 20,0 °C'den 60,0 °C'ye arttırılmasıyla 2 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Plakalar arasındaki mesafe 0,500 mm olarak ayarlanmıştır (Chenite vd. 2001).

3.2.6. Modifiye montmorillonitin ve montmorillonit içeren ve içermeyen hidrojeller ile hidrojelleri oluşturan polisakkaritlerin Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi analizi

FTIR analizleri ile modifiye edilen ve edilmeyen kilin yapısında meydana gelen değişimler ve modifiye montmorillonit ile hidrojel matriksi arasındaki etkileşimler takip edilmiştir. FTIR analizi öncesinde hidrojel numuneleri 40 °C'de vakum etüvünde kurutulmuş ve ardından öğütülerek toz haline getirilmiştir. KBr ile pellet hazırlama tekniği kullanılarak Bruker marka Tensor 27 model FTIR spektrometre ile 400-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında ve 2 cm^{-1} tarama rezolüsyonu ile numunelerin FTIR ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.7. Hidrojellerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Hidrojellerin yüzey morfolojilerini incelemek amacıyla SEM analizleri yapılmıştır. SEM analizleri, Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. QUANTA marka 400F Field Emission model SEM

cihazı kullanılmıştır. Hidrojel numuneleri hazırlanıp -80 °C’de 48 saat bekletildikten sonra, Gyrozen marka HyperCOOL HC4110 model liyofilizatörde tamamen kurutulmuştur. Kurutulan numunelerden kesit alındıktan sonra kesit yüzeyi altın/paladyum ile ince bir tabaka halinde kaplanmıştır ve ardından SEM görüntüleri elde edilmiştir.

3.2.8. Hidrojellerin enerji dispersif X-ışını (EDX) ve haritalama analizleri

Modifiye edilmiş MMT ve farklı oranlarda MMT içeren hidrojellerin elementel miktarlarını ve matriks içinde dağılımlarını incelemek amacıyla EDX ve haritalama analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizler, ODTÜ Merkez Laboratuvarı’nda QUANTA marka 400F Field Emission model taramalı elektron mikroskobu ile yapılmıştır. Hidrojel numuneleri önce -80 °C’de 48 saat bekletilmiş ve sonra liyofilizatörde kurutulmuştur. Kesit yüzeyleri alınan hidrojel örnekleri ve toz halde bulunan modifiye MMT örneği altın/paladyum ile kaplandıktan sonra 20 kV hızlandırma voltajı uygulanarak EDX ve haritalama analizleri yapılmıştır.

3.2.9. Hidrojellerin geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizi

Montmorillonit kilinin hidrojel matriksi içerisinde nanokompozit bir yapı oluşturup oluşturmadığını anlamak için TEM analizleri yapılmıştır. TEM analizleri için MMT içermeyen ve farklı oranlarda MMT içeren hidrojel örnekleri -80 °C’de dondurulduktan sonra liyofilizatörde kurutulmuştur. Elde edilen hidrojel örnekleri, sıvı azot altında öğütülerek etanol içerisinde dispersiye edilmiş ve karbon kaplı bakır grid üzerine damlatılarak analize hazır hale getirilmiştir. TEM görüntüleri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde ZEISS-LEO marka 906E model elektron mikroskobu ile çekilmiştir.

3.2.10. X-ışını difraksiyon (XRD) analizi

Kitosana, skleroglukana, karboksimetil selüloza, montmorillonit kiline ve hidrojellere ait XRD ölçümleri yapılmıştır. Analizler, ODTÜ Merkez Laboratuvarı’nda bulunan Cu ışın tüpüne sahip Rigaku marka Ultima IV model X-ışını difraksiyon cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma aralığı 2°-62° ve tarama hızı 1°/dk olarak ayarlanmıştır.

3.2.11. Termal gravimetrik analiz (TGA)

MMT içermeyen hidrojellerin ve toplam polisakkarit miktarının kütlece %1’i, %3’ü ve %5’i oranlarda MMT içeren hidrojellerin termal davranışlarını incelemek amacıyla TG analizler yapılmıştır. Bunun için hidrojel örnekleri önce -80 °C’de 48 saat bekletilmiş ve daha sonra liyofilizatörde kurutulmuştur. Analizler, Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi’nde Perkin Elmer marka STA 8000 model termal analiz cihazıyla yapılmıştır. 30 °C-700 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/dk’lık sıcaklık artış hızında ve 20 mL/dk’lık N₂ gazı akış hızında örneklerin TGA ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.12. Hidrojellerin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizi

%0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojel örneklerinin DSC analizi Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Perkin Elmer marka DSC 400 model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. DSC analizi ile farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) tespit edilmiştir. Analiz için hidrojel örnekleri -80 °C'de 48 saat dondurulduktan sonra liyofilizatörde kurutulmuş ve sıvı azot altında öğütülerek toz haline getirilmiştir.

3.2.13. Hidrojellerin şişme testleri

%0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojel örneklerinin su içerisinde ve farklı pH değerlerinde şişme özellikleri incelenmiştir. Şişme testleri için hidrojel örnekleri 40 °C'de vakum etüvünde kurutulmuş ve ağırlıkları kaydedilmiştir. Kurutulan hidrojeller 25 °C'deki su içerisine bırakılmış ve bırakıldığı an $t=0$ dakika olarak alınmıştır. Belirli zaman aralıklarıyla hidrojel örneği su içerisinden çıkarılıp üzerindeki fazla su peçete yardımıyla uzaklaştırılmış ve tartım alındıktan sonra tekrar su ortamına bırakılmıştır. Bu işleme hidrojel denge şişme değerine ulaşmaya kadar devam edilmiştir. Hidrojellerin şişme değerleri aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır;

$$\% \text{ Şişme} = \frac{(w_t - w_0)}{w_0} \times 100 \quad (3.1)$$

Eşitlik (3.1)'de w_t şişmiş hidrojinin t anındaki gram cinsinden kütesini ve w_0 kuru hidrojinin başlangıçtaki kütesini gram cinsinden ifade etmektedir.

Hidrojellerin şişme özelliği üzerine ortamın pH değerinin etki edip etmediği araştırılmıştır. Bu amaçla, hidrojeller farklı pH değerine sahip sıvı ortamına bırakılmış, belirli zaman aralıklarında çözüldükten çıkartılıp hidrojellerin üzerindeki fazla sıvı alınmış ve kütle değişimleri kaydedilmiştir. Çalışmanın bu kısmı iki farklı pH değerinde gerçekleştirilmiştir. Asidik ortam ($\text{pH}=4$) sağlamak için $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$ tamponu ve bazik ortam ($\text{pH}=10$) sağlamak için NaOH çözeltisi kullanılmıştır. Hidrojellerin saf su, asidik ortam ve bazik ortam için şişme testleri 3 tekrarlı olarak yapılmıştır (Li vd. 2012).

Hidrojellerin şişme davranışlarını anlamak amacıyla şişme kinetikleri araştırılmıştır. Ağ yapılı şişebilen polimerlerin su moleküllerini absorpsiyonu genellikle Fick difüzyon kanunu ile açıklanmaktadır. Fick difüzyon kanunu, Eşitlik (3.2) ile ifade edilmektedir (Jin vd. 2009);

$$F = \frac{Q_t}{Q_e} = k.t^n \quad (3.2)$$

Eşitlik (3.2)'de F şişme kesrini, Q_t herhangi bir t anında absorplanan su miktarını (g), Q_e denge anında absorplanan su miktarını (g), k Fick sabitini ve n difüzyon üstelini ifade etmektedir. Eşitlik (3.2)'nin doğal logaritmasının alınmasıyla aşağıdaki eşitlik elde edilir;

$$\ln F = \ln k + n \ln t \quad (3.3)$$

Eşitlik (3.3) kullanılarak, $\ln F$ değerlerine karşı $\ln t$ grafiğinin eğiminden (n) ve y-eksenini kesim noktasından ($\ln k$) kinetik parametreleri elde edilmektedir. Grafiğin eğiminden elde edilen n değerinin büyüklüğü suyun jelle difüzyonu hakkında bilgi vermektedir (Lopes ve Felisberti 2003; Jin vd. 2009).

3.2.14. Hidrojel kullanım sayısının numunelerin şişme performanslarına etkisi

Hidrojellerin şişme kapasitesinin 5 kullanım sonunda değişim miktarları araştırılmıştır. Vakum etüvünde 40 °C'de kurutulmuş hidrojin su içerisine bırakılarak tam şişmesi sağlanmıştır. Ardından, aynı hidrojel vakum etüvünde tam olarak kurutulmuş ve tekrar su içerisine bırakılmıştır. İkinci kez aynı ortamda bulunan hidrojin şişme miktarı belirlenmiştir. Bu işlem tekrarlanarak aynı hidrojel örneğinin 5 kullanım sonundaki şişme miktarı tespit edilmiştir. Hidrojel örneklerinin asidik (pH 4) ve bazik (pH 10) ortam içinde 5 kullanım sonundaki şişme miktarı da aynı yöntem ile kaydedilmiştir. Hidrojellerin kullanım sayısının şişme performanslarına etkisini araştırmak için yapılan şişme testleri tüm şişme ortamları için 3 tekrarlı olarak yapılmıştır.

3.2.15. Hidrojellerin temas açılarının ölçülmesi

Hidrojellerin temas açısı ölçümleri için sıvı halde bulunan hidrojel örnekleri Erichsen marka 360 model dörtlü film oluşturma aparatı ile cam yüzey üzerine kaplanmıştır. Cam üzerinde bulunan sıvı hidrojeller jelleşme sıcaklıklarına kadar ısıtılarak numunelerin jel formuna dönüşmeleri sağlanmış ve temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Temas açısı ölçümleri Rame-Hart Goniometer (Mountain Lakes, NJ, USA) ile yapılmıştır. Ölçümler tüm hidrojel örnekleri için 10 farklı bölgeden gerçekleştirilerek ortalama değerler kullanılmıştır.

3.2.16. Hidrojellerin opasite değerlerinin belirlenmesi

Hidrojellerin transparanlığının bir ölçüsü olarak opasite değerleri araştırılmıştır. Hidrojellerin opasite değerlerini hesaplamak için öncelikle sıvı formdaki hidrojel örnekleri Erichsen marka 360 model dörtlü film oluşturma aparatı 120 µm kalınlığında olacak şekilde cam üzerine kaplanmıştır. Jelleşme sıcaklığına kadar ısıtılan cam üzerindeki hidrojellerin kalınlıkları 0,001 mm duyarlıktaki Mitutoyo marka M820-25 model mikrometre ile tespit edildikten sonra değerler milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Her bir örnek için en az 10 farklı bölgeden ölçümler alınmış ve ortalamaları hesaplanmıştır. Cam yüzeyinde kaplanmış halde bulunan hidrojellerin %transmittans değerleri 300-800 nm dalga boyu aralığında SEM marka Cary 100 model UV-Vis spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Eşitlik (3.4)'ten yararlanılarak hidrojellerin %transmittans değerlerinden 600 nm'deki absorbans değerleri elde edilmiştir.

$$\text{Absorbans} = -\log \text{Transmittans} \quad (3.4)$$

Daha sonra, Eşitlik (3.5) yardımıyla hidrojellerin opasite (O) değerleri hesaplanmıştır (Giménez vd. 2009).

$$O = \text{Abs}_{600}/x \quad (3.5)$$

Eşitlik (3.5)'teki O opasite değerini, Abs₆₀₀ numunenin 600 nm'deki absorbans değerini ve x numunenin mm cinsinden kalınlığını ifade etmektedir. Hidrojellerin opasite testleri 2 tekrarlı olarak yapılmıştır.

3.2.17. Hidrojellerin mekanik dayanıklılık testleri

MMT içeren ve içermeyen hidrojellerin mekanik dayanıklılık testlerini gerçekleştirmek için aynı ebatlara (14 mm yükseklik x 13 mm çap) sahip silindir şeklindeki hidrojel örnekleri hazırlanmıştır. Sıvı formadaki hidrojel örnekleri yirmi dört kuyucuklu plaklara döküldükten sonra jelleşme sıcaklığına kadar ısıtılmıştır. Ardından örnekler -80 °C'de 48 saat bekletilmiş ve liyofilizatörde kurutularak analize hazır hale getirilmiştir. Örnekler, 500 Newton'luk yük hücresi ve 1 mm/dk hız ile %90 basma gerinimine ulaşana kadar basma testleri uygulanmıştır. Testler 3 tekrarlı olarak Instron marka 5944 model universal test cihazı ile yapılmıştır (Liu vd. 2016).

3.2.18. Hidrojellere antifungal özellikli ilaç yüklenmesi ve hidrojellerden ilaç salımının incelenmesi

Çalışmada antifungal özellikli ilaç maddesi olarak oksikonazol nitrat (OXI) kullanılmıştır. 1,0x10⁻⁶ M, 2,5x10⁻⁶ M, 5,0x10⁻⁶ M, 7,5x10⁻⁶ M ve 1,0x10⁻⁵ M konsantrasyonlarda etil alkol içerisinde hazırlanan oksikonazol nitrat çözeltilerinin SEM marka Cary 100 model UV-Vis spektrofotometre ile absorpsiyon spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlardan OXI için maksimum absorpsiyon dalga boyunun 204 nm

olduğu saptanmıştır. Standart çözeltilerin 204 nm’de okunan absorbens değerleri ile oksikonazol nitrata ait kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur.

Hidrojele hapsedilen OXI miktarı, hidrojinin toplam miktarının ağırlıkça %0,5’i olacak şekilde ayarlanmıştır. Gereken miktarda OXI tartılarak etil alkol içerisinde çözünmesi sağlanmıştır. Etil alkol içerisinde çözünen OXI, sıvı haldeki hidrojel matriksi içerisine eklenerek ilaç içerikli sıvının hidrojel jelleşme sıcaklığına kadar ısıtılmasıyla jel hale geçmesi sağlanmıştır.

İlaç salımlarını incelemek amacıyla ilaç içerikli hidrojel örnekleri vakum etüvünde 40 °C’de kurutulmuştur. Kuru hidrojel örnekleri vücut dış sıcaklığı olan 32 °C’de fizyolojik pH’taki tampon çözelti içerisine yerleştirilmiştir. Nüve marka ST 402 model çalkalamalı ve sıcaklık kontrollü su banyosu ile 32 °C ve 60 rpm’de çalkalanmıştır. Belirli süreler sonunda tampon çözelti içerisinden alınan hidrojeller etil alkol içerisinde tamamen dağıtılarak hidrojel içerisinde salınmadan kalan OXI’nin etil alkole geçmesi sağlanmıştır. Daha sonra, UV-Vis spektrofotometre ile her bir numunenin absorbens değerleri ölçülerek etil alkole geçen ilaç miktarı önceden hazırlanan kalibrasyon doğrusu yardımıyla hesaplanmıştır. Hidrojele yüklenen toplam ilaç miktarından salınmadan kalan ilaç miktarı çıkarılarak salınan ilaç miktarı bulunmuştur. Hidrojellere ilaç yüklenmesi ve hidrojellerden ilaç salımı takibi 3 tekrarlı olarak yapılmıştır (Hua vd. 2010; El-sherif vd. 2018).

3.2.19. Farklı saklama süreleri sonunda hidrojellerden OXI salımı takibi

OXI yüklü hidrojellerin ilerleyen zaman süresince içerisindeki ilacı koruyup koruyamadığını takip etmek amacıyla 6 ay boyunca belirli zaman aralıklarında UV-Vis spektrofotometre ile ilaç salım ölçümleri gerçekleştirilmiştir. OXI içerikli hidrojeller 3 ay ve 6 ay süreyle ışık ve nem geçirmeyen ortamda 4 °C sıcaklıkta saklanmıştır. Saklama süreleri sonunda hidrojeller fizyolojik pH seviyesinde bulunan tampon çözelti içerisinde sıcaklık kontrollü çalkalamalı su banyosunda 32 °C’de ve 60 rpm’de çalkalanmıştır. Belirli sürelerle tampon çözelti içerisinden alınan hidrojeller, etil alkol içerisinde tamamen dağıtılmış ve etil alkole geçen OXI miktarı UV-Vis spektrofotometre ile analiz edilmiştir. Analizler 2 tekrarlı olarak yapılmıştır (Zakaria vd. 2016).

3.2.20. Hidrojellerin antifungal özelliğinin incelenmesi

Hidrojellerin antifungal özelliğini test etmek için antifungal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bunun için, liyofilize halde bulunan *Trikofiton mentagrafit* suşu açılarak üzerine 0,5 mL saf su eklenmiş ve kültürün aktive olması sağlanmıştır. Aktif hale getirilen kültür Sabouraud besiyerine ekilerek 26 °C’de bir hafta inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda, besiyeri üzerinde mantarlar üreyerek koloniler oluşturmuştur. İnokülüm hazırlamak için CLSI (Antifungal Susceptibility Testing: Clinical Laboratory and Standards Institute) metoduna uygun olarak elde edilen kolonilerin üzerine 10 mL %0,90’lık NaCl çözeltisi eklenip öze ile konidyum ve hiflerin ayrılması sağlanmıştır. Besiyeri üzerinde oluşan süspansiyon steril bir tüpe aktarılmıştır. Birkaç dakika oda sıcaklığında ağır partiküllerin çökmesi beklendikten sonra, üstteki homojen kısım alınıp

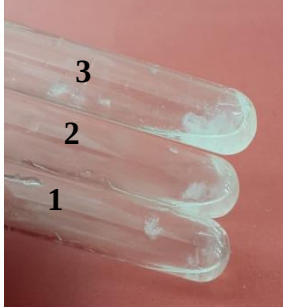
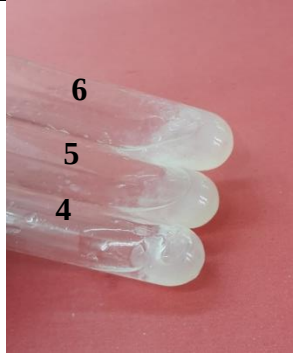
steril ve kapaklı bir tüpte 15 saniye Isolab marka vorteks ile karıştırılmıştır. Bu karışımın %transmittans değeri SEM marka Cary 100 model UV-Vis spektrofotometre cihazı ile 520 nm’de %70 olacak şekilde ayarlanmıştır. %Transmittans ayarlama işlemlerinde gerek duyulan seyreltme işlemleri %0,90’lık NaCl çözeltisi ile yapılmıştır (Santos vd. 2006). %70 transmittansa sahip çözeltinin spor sayısı Thoma marka hemocytometer ile ölçülmüştür. Hidrojellerin besiyeri ortamında üreyecek olan funguslara karşı etkisini görmek için disk difüzyon yönteminden yararlanılmıştır (Nweze vd. 2010). *Trikofiton mentagrafit*es mantarına ait inokülüm çözeltisinden Saboroud besiyerine 100 µL eklenerek hücre yayıcı ile mantarın besiyerine dağıtılması sağlanmıştır. %0 MMT içeren hidrojel, %0 MMT ve OXI içeren hidrojel, %5 MMT içeren hidrojel, %5 MMT ve OXI içeren hidrojel ve kontrol grubu örnekleri hazırlanarak UV ışık altında sterilize edilip ekim yapılan besiyerlerine yerleştirilmiştir. 7 günlük inkübasyon süresi sonunda jeller etrafında oluşan inhibisyon çapları ölçülmüştür. Deneylerde kullanılan diğer laboratuvar malzemeleri Tomy marka SX-300E model otoklav ile steril hale getirilmiştir. OXI yüklü hidrojellerin antifungal aktivite deneyleri 3 tekrarlı olarak yürütülmüştür.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Montmorillonit İçermeyen Kitosan/Karboksimetil Selüloz/Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması

Sıcaklığa duyarlı kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin hazırlanması amacıyla öncelikle tüm polisakkaritlerin ayrı ayrı çözeltileri hazırlanmıştır. %2'lik (a/h) kitosan (CHT) çözeltisi 0,1 M HCl içerisinde, %1,2'lik (a/h) karboksimetil selüloz (CMC) çözeltisi 0,5 M Na₂HPO₄ içerisinde, %0,24'lük (a/h) skleroglukan (SGL) çözeltisi 0,5 M Na₂HPO₄ içerisinde hazırlanmıştır. Hazırlanan polisakkarit çözeltilerinden sıcaklığa duyarlı hidrojeller elde etmek amacıyla bir seri polisakkarit karışımı hazırlanmış ve ön denemeler yapılmıştır. Polisakkaritler belirli oranlarda karıştırılmış ve pH değerleri 7-8 aralığında olacak şekilde 0,5 M Na₂HPO₄ çözeltisi eklenmiştir. Hazırlanan polisakkarit karışımlarının jelleşme sıcaklığı tespiti öncelikle su banyosu ile yapılmıştır. Jelleşmenin görüldüğü sıcaklık değeri kaydedilmiştir. Bu koşullarda elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1'de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelleri elde etmek için hazırlanan sistemler ve jelleşme durumları

Deney No	Polisakkarit Miktarı (g)			Sonuç	
	CHT	SGL	CMC		
1.	0,0012	0,0012	0,0012		Jelleşme görülmedi.
2.	0,0060	0,0012	0,0012		
3.	0,0120	0,0012	0,0012		
4.	0,0180	0,0012	0,0012		Jelleşme görülmedi.
5.	0,0240	0,0012	0,0012		
6.	0,0300	0,0012	0,0012		

Çizelge 4.1'in devamı

7.	0,0360	0,0012	0,0012		32 °C'de jelleşme görüldü.
8.	0,0400	0,0012	0,0012		33 °C'de jelleşme görüldü.
9.	0,0440	0,0012	0,0012		37 °C'de jelleşme görüldü.
10.	0,0480	0,0012	0,0012		38 °C'de jelleşme görüldü.
11.	0,0540	0,0012	0,0012		43 °C'de jelleşme görüldü.
12.	0,0600	0,0012	0,0012		52 °C'de jelleşme görüldü.
13.	0,0400	0,0120	0,0012		Jelleşme görülmedi.
14.	0,0400	0,0240	0,0012		Jelleşme görülmedi.
15.	0,0400	0,0400	0,0012		Jelleşme görülmedi.

Çizelge 4.1'in devamı

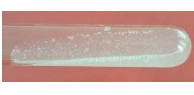
16.	0,0400	0,0012	0,0024		38 °C'de jelleşme görüldü.
17.	0,0400	0,0012	0,0060		42 °C'de jelleşme görüldü.
18.	0,0400	0,0012	0,0120		Jelleşme görülmeydi.
19.	0,0400	0,0012	0,0240		Jelleşme görülmeydi.
20.	0,0400	0,0012	0,0400		Jelleşme görülmeydi.

Çizelge 4.1'de gösterilen sonuçlar incelendiğinde, ilk 12 deney sisteminde skleroglukan ve karboksimetil selüloz miktarlarının sabit tutulup kitosan miktarının değiştirildiği görülmektedir. Buna göre, kitosan miktarının 0,036 gramın altında olduğu sistemlerin jelleşme davranışı göstermediği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde, kitosan ve karboksimetil selüloz miktarları sabit tutulup skleroglukan miktarı değiştirildiğinde (13-15 nolu deney sistemlerinde) skleroglukan miktarının 0,0120 gramın üstünde olduğu setlerde jelleşme gerçekleşmemiştir. Kitosan ve skleroglukan miktarları sabit tutulduğunda ise (16-20 nolu deney sistemlerinde) karboksimetil selüloz miktarının 0,0120 gramın altında olduğu sistemlerde jelleşmenin görüldüğü sonucuna varılmıştır. Elde edilen bu bilgiler ile sıcaklığa duyarlı hidrojel elde etmek amacıyla yeni bir çalışma sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yeni çalışma sisteminde, Na_2HPO_4 , NaHCO_3 ve β -gliserolfosfat tuzlarının 0,75 M ve 0,50 M konsantrasyonlara sahip çözeltileri kullanılmıştır. Ayrıca, her bir numune içerisindeki toplam polisakkarit miktarı ve toplam numune hacmi sabit tutulmuştur (Mitsumata vd. 2003). Toplam polisakkarit miktarı 0,0500 gram, toplam numune hacmi 4 mL olarak ayarlanmıştır. Kitosan, skleroglukan ve karboksimetil selüloz konsantrasyonları sırasıyla %2, %1 ve %1,2 (a/h) olacak şekilde polisakkaritlerin ayrı ayrı çözeltileri hazırlanmıştır. Yeni deney sistemi ile hazırlanan hidrojellerin artan sıcaklık ile gösterdikleri davranışlar Çizelge 4.2'de yer almaktadır.

Çizelge 4.2. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin yeni sisteme göre hazırlanması ve jelleşme durumları

Deney No	Kullanılan Tuz Çözeltisi	Polisakkarit Miktarı (g)			Oda Sıcaklığında	Isıtıldıktan Sonra	Sonuç
		CHT	SGL	CMC			
1.	0,75 M Na ₂ HPO ₄	0,0400	0,0100	0,000			31 °C'de jelleşme görüldü.
2.		0,0400	0,0080	0,0020			32 °C'de jelleşme görüldü.
3.		0,0400	0,0060	0,0040			33 °C'de jelleşme görüldü.
4.		0,0400	0,0040	0,0060			33 °C'de jelleşme görüldü.
5.		0,0400	0,0020	0,0080			33 °C'de jelleşme görüldü.
6.		0,0400	0,000	0,0100			33 °C'de jelleşme görüldü.
7.	0,50 M Na ₂ HPO ₄	0,0400	0,0100	0,000			34 °C'de jelleşme görüldü.

Çizelge 4.2'nin devamı

8.		0,0400	0,0080	0,0020			35 °C'de jelleşme görüldü.
9.		0,0400	0,0060	0,0040			36 °C'de jelleşme görüldü.
10.		0,0400	0,0040	0,0060			37 °C'de jelleşme görüldü.
11.		0,0400	0,0020	0,0080			38 °C'de jelleşme görüldü.
12.		0,0400	0,000	0,0100			44 °C'de jelleşme görüldü.
13.	0,75 M NaHCO ₃	0,0400	0,0100	0,000			30 °C'de jelleşme görüldü.
14.		0,0400	0,0080	0,0020			31 °C'de jelleşme görüldü.

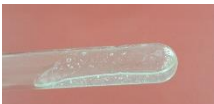
Çizelge 4.2'nin devamı

15.		0,0400	0,0060	0,0040			32 °C'de jelleşme görüldü.
16.		0,0400	0,0040	0,0060			32 °C'de jelleşme görüldü.
17.		0,0400	0,0020	0,0080			35 °C'de jelleşme görüldü.
18.		0,0400	0,000	0,0100			36 °C'de jelleşme görüldü.
19.	0,50 M NaHCO ₃	0,0400	0,0100	0,000			33 °C'de jelleşme görüldü.
20.		0,0400	0,0080	0,0020			35 °C'de jelleşme görüldü.

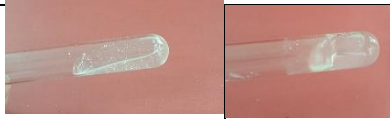
Çizelge 4.2'nin devamı

21.	0,75 M β -gliserolfosfat	0,0400	0,0060	0,0040			36 °C'de jelleşme görüldü.
22.		0,0400	0,0040	0,0060			37 °C'de jelleşme görüldü.
23.		0,0400	0,0020	0,0080			42 °C'de jelleşme görüldü.
24.		0,0400	0,000	0,0100			45 °C'de jelleşme görüldü.
25.		0,0400	0,0100	0,000			48 °C'de jelleşme görüldü.
26.		0,0400	0,0080	0,0020			49 °C'de jelleşme görüldü.

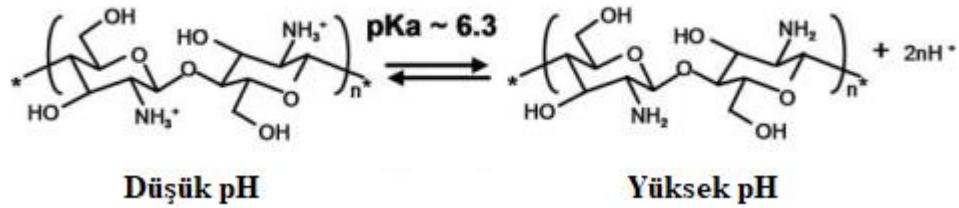
Çizelge 4.2'nin devamı

27.	0,50 M β -gliserolfosfat	0,0400	0,0060	0,0040			50 °C'de jelleşme görüldü.
28.		0,0400	0,0040	0,0060			51 °C'de jelleşme görüldü.
29.		0,0400	0,0020	0,0080			53 °C'de jelleşme görüldü.
30.		0,0400	0,000	0,0100			54 °C'de jelleşme görüldü.
31.		0,0400	0,0100	0,000			Jel oluşmadı.
32.	0,50 M β -gliserolfosfat	0,0400	0,0080	0,0020			Jel oluşmadı.
33.		0,0400	0,0060	0,0040			Jel oluşmadı.
34.		0,0400	0,0040	0,0060			Jel oluşmadı.
35.		0,0400	0,0020	0,0080			Jel oluşmadı.

Çizelge 4.2'nin devamı

36.		0,0400	0,000	0,0100		Jel oluşmadı.
-----	--	--------	-------	--------	--	---------------

Çizelge 4.2'de görülen sonuçlar değerlendirildiğinde, genel olarak 0,75 M tuz konsantrasyonuna sahip sistemlerin jelleşme sıcaklığının 0,50 M tuz kullanılan sistemlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi, yüksek derişimde tuz moleküllerinin kitosanın yapısındaki pozitif yüklü $-NH_3^+$ gruplarını daha fazla nötralleştirmesi ve kitosan çözeltisinin pH değerini 6,2'den daha yüksek pH'lara çıkartarak solü sıcaklık kontrolü ile jelleşebilir hale getirmesidir (Pakzad ve Ganji 2015; Zhou vd. 2015). $NaHCO_3$ ve Na_2HPO_4 içeren sistemlerin jelleşme sıcaklıkları birbirlerine çok yakın bulunmuştur. 0,5 M β -gliserolfosfat kullanılan setlerde 60 °C'ye kadar ısıtma yapılmış ve jelleşmenin olmadığı sonucuna varılmıştır. Jelleşme sıcaklığının en yüksek olduğu sistem 0,75 M β -gliserolfosfat kullanılan sistemdir. β -gliserolfosfat, yüksek hidroksil grubu içeriğinden dolayı kitosanın jelleşmesini diğer tuzlara göre daha geç sağlamaktadır (Tang vd. 2010). Kitosan çözeltisine tuz eklenmesinin kitosan zincirleri arasındaki elektrostatik kuvvet, hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağı üzerine etki ettiği düşünülmektedir. Tuz ilavesi kitosan zinciri üzerindeki yükleri nötr hale getirerek, zincir içerisinde bulunan elektrostatik itme kuvvetlerinde azalma meydana gelmesine sebep olmaktadır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kitosan molekülünün pH'a bağlı protonlanması (Park vd. 2006)

Kitosanın pozitif yüklü amino kısımları ile tuz moleküllerinin negatif yüklü fosfat veya birkarbonat kısımları arasında elektrostatik çekim meydana gelmektedir. Ayrıca, tuz varlığında kitosan çözeltisinin pH değeri artmakta ve yapı içerisinde hidrojen bağları oluşmaya başlamaktadır. Bu durum, jelleşme mekanizmasının tuz konsantrasyonu ile kontrol edilebilmesini sağlamaktadır (Zhou vd. 2015).

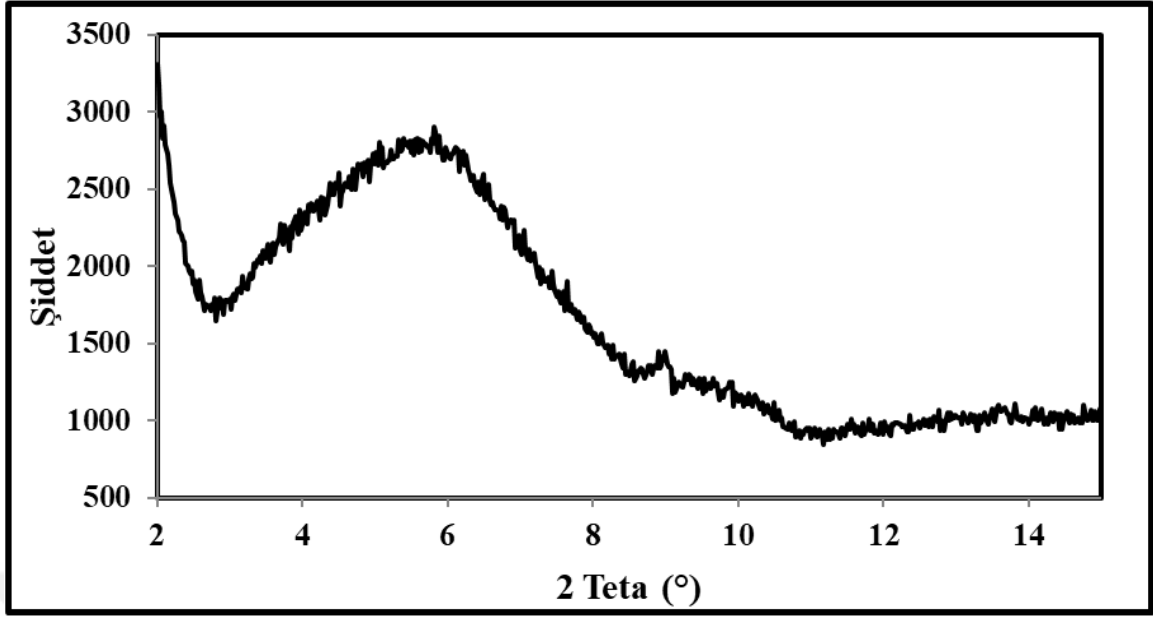
Khodaverdi vd. (2012), kitosan ve gliserolfosfat kullanarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller elde etmiştir. Çalışmada farklı miktarlarda kitosan ve gliserolfosfat içeren hidrojeller hazırlanarak sol halden jel hale geçip geçmedikleri karşılaştırılmıştır. %1'lik kitosan çözeltisi ile 0,45 M ve 0,55 M konsantrasyonlarda gliserolfosfat kullanıldığında jel oluşmadığı kaydedilmiştir. Aynı konsantrasyonlarda gliserolfosfat ve %2'lik kitosan ile hidrojeller hazırlandığında dayanıklı ve çok hızlı jelleşen sistemler elde ettiklerini belirtmişlerdir (Khodaverdi vd. 2012). Tang vd. (2010), farklı konsantrasyonlarda $NaCl$, Na_3PO_4 , $NaHCO_3$ tuzları ile kitosan ve metil selüloz polisakkaritlerini kullanarak hidrojeller elde etmişlerdir. Na_3PO_4 ve $NaHCO_3$ tuzlarının kullanıldığı sistemlerde

hidrojellerin jelleşme sıcaklıklarının birbirine çok yakın olduğu ve düşük tuz konsantrasyonunda jelleşme sıcaklıklarının sırasıyla 53 °C ve 52 °C olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Yüksek konsantrasyonda Na_3PO_4 ve NaHCO_3 kullanıldığında, jelleşme sıcaklığı sırasıyla 27 °C ve 24 °C olarak tespit edilmiştir. Düşük konsantrasyonda NaCl kullanılan sistemde yüksek sıcaklıklarda bile jelleşme görülmezken, NaCl konsantrasyonu artırıldığında 45 °C'de jelleşme görülmüştür (Tang vd. 2010). Kim vd. (2010), kitosan ve β -gliserolfosfat kullanarak sıcaklığa duyarlı hidrojel elde etmişlerdir. %1,5'lik (a/h) kitosan çözeltisi ile 1,027 M β -gliserolfosfat kullanılan sistemin jelleşme sıcaklığı 37 °C olarak bulunurken, β -gliserolfosfat konsantrasyonu 1,155 M değerine yükseltildiğinde jelleşme sıcaklığının 34 °C'ye düştüğü belirtilmiştir (Kim vd. 2010).

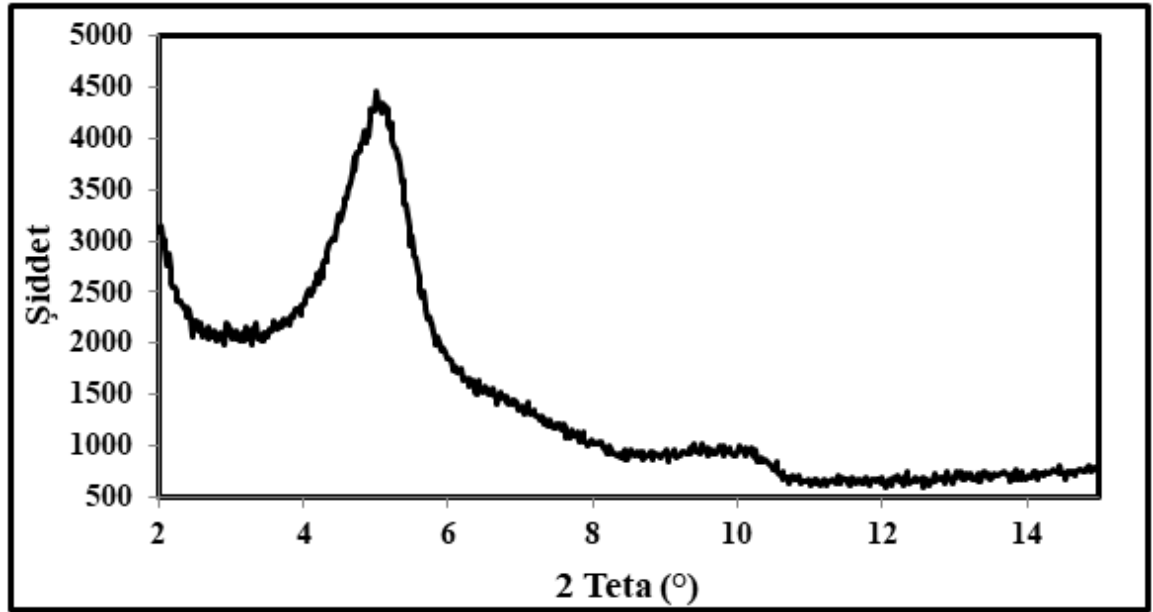
4.2. Montmorillonit Kilinin Modifikasyonu

MMT, tetrahedral silika ve oktahedral alüminyum tabakalarından oluşmuş doğal bir kildir. Tabakaların arasında bulunan boşluklarda değiştirilebilen Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} katyonları bulunmaktadır (Tyagi vd. 2006). Kuaterner amonyum tuzları, aminler, organosilanlar gibi organik bileşiklerle bu katyonların yer değiştirmesi sonucunda modifiye MMT kili elde edilmektedir. MMT'nin modifiye edilmesi ile tabakalar arasındaki bazal boşluk değeri artmakta ve yüzey enerjisi azalmaktadır. Tabakalar arasındaki boşluk değerinde meydana gelen değişim XRD analizi ile tespit edilebilmektedir (Zhou vd. 2009).

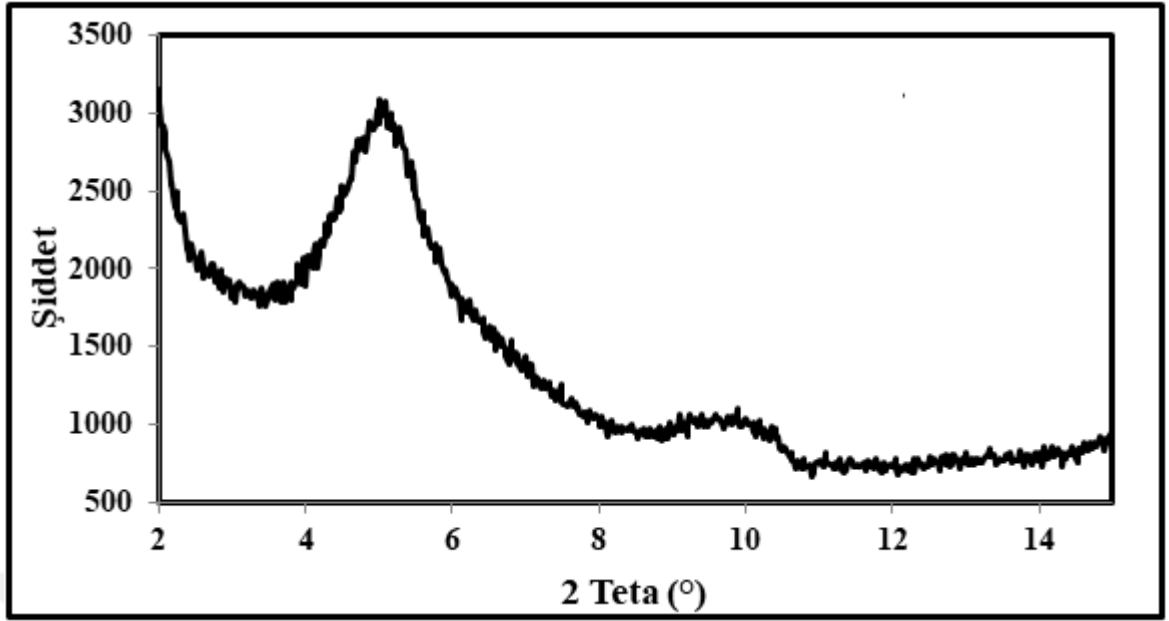
Hidrojellere yüklenen OXI ilacının kontrollü salım yapmasını ve hidrojellerin ilaç tutma kapasitesini arttırmasını sağlamak amacıyla deneylerde kullanılan MMT, katyon-değişim metodu ile MMT'nin CEC değerinin (95 meq/100 g) 0,5; 1,0; 1,5 ve 2,0 katı olacak şekilde farklı konsantrasyonlarda fenil alanin amino asiti kullanılarak modifiye edilmiştir. MMT kilinin fenil alanin amino asiti ile modifiye edilip edilmediğini tespit etmek için XRD ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.2-4.6'da görülmektedir.



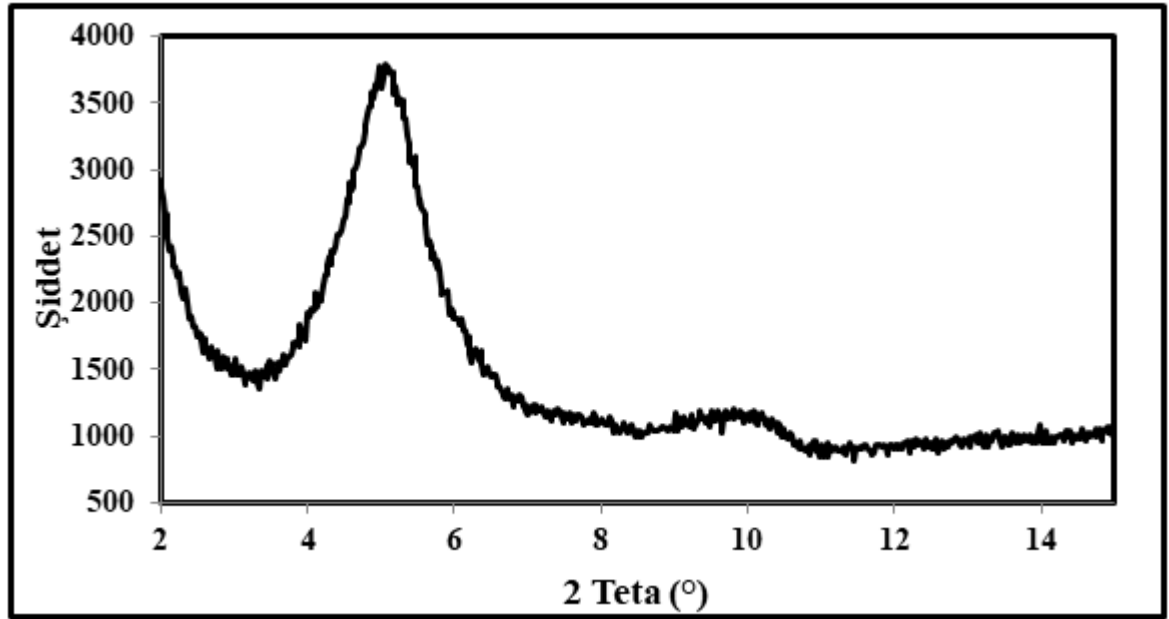
Şekil 4.2. Fenil alanin amino asiti içermeyen montmorillonit kilinin XRD spektrumu



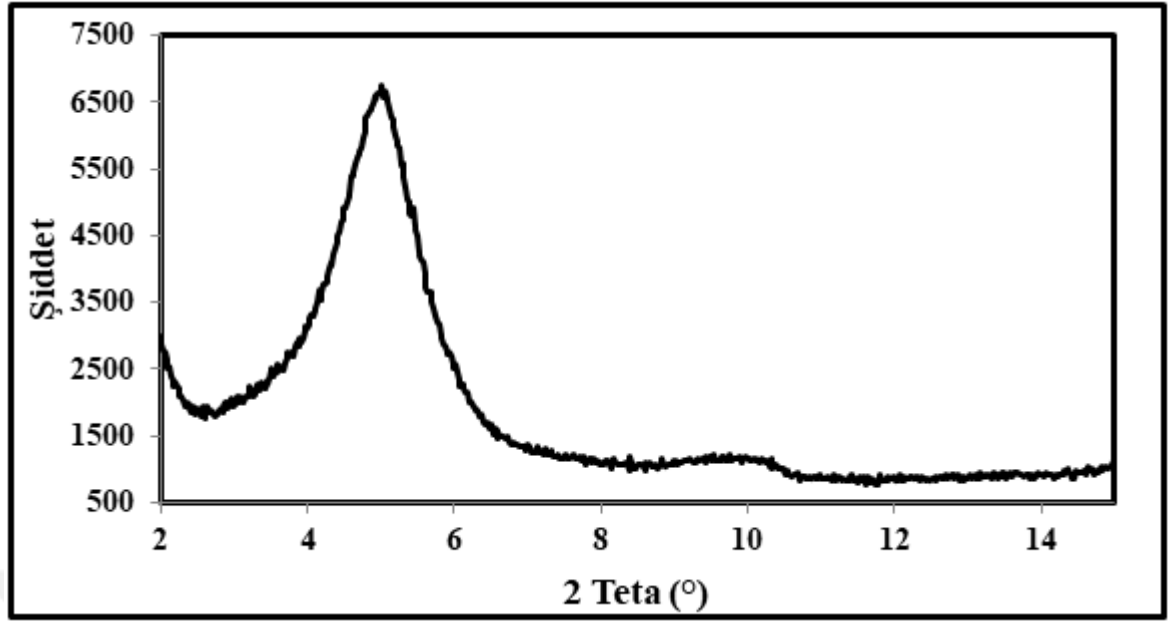
Şekil 4.3. Montmorillonitin CEC değerinin 0,5 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu



şekil 4.4. Montmorillonitin CEC değerinin 1,0 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu

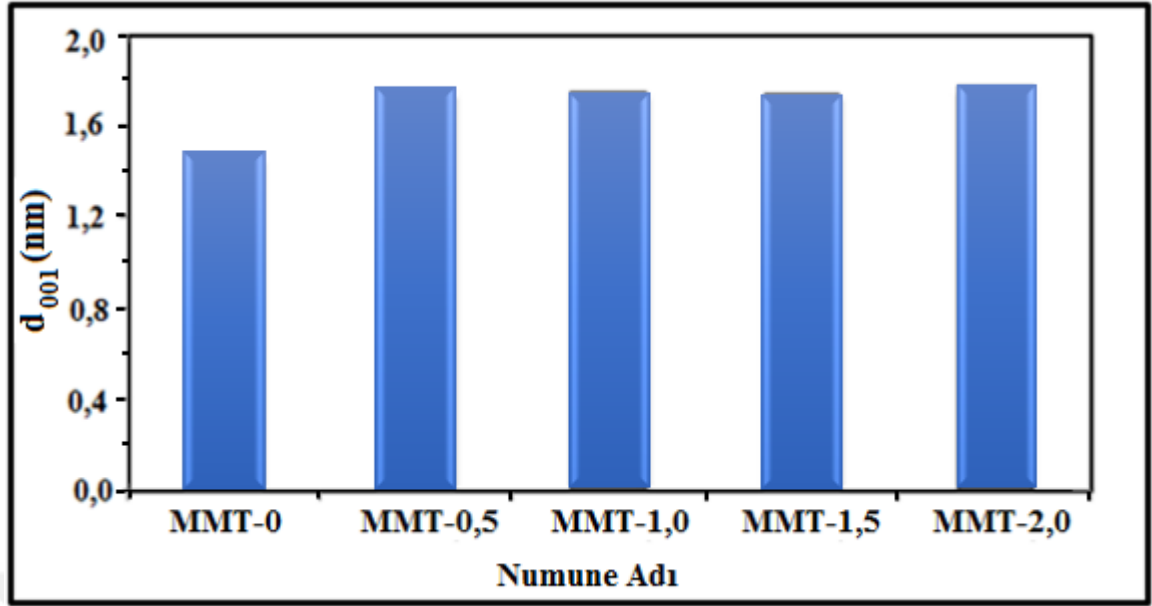


şekil 4.5. Montmorillonitin CEC değerinin 1,5 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu



Şekil 4.6. Montmorillonitin CEC değerinin 2,0 katı fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin XRD spektrumu

Şekil 4.2-4.6’da görülen XRD spektrumları değerlendirildiğinde, MMT’nin fenil alanin amino asiti ile modifikasyonu sonucunda 2θ değerinin daha düşük açılara kaydığı saptanmıştır. Şekil 4.2-4.6’da yer alan 2 teta değerleri kullanılarak Bragg eşitliğiyle bazal boşluk (d_{001}) değerlerine çevrilmiştir. XRD analizi sonucunda, saf MMT kiline ait bazal boşluk değeri 1,46 nm olarak bulunmuştur. MMT’nin CEC değerinin 0,5; 1,0; 1,5 ve 2,0 katı oranında fenil alanin amino asiti ile modifikasyon işleminden sonra, bu bazal boşluk değerinin 1,74-1,77 nm aralığında olduğu saptanmıştır (Şekil 4.7). Bazal boşluk değerinde görülen bu yükseliş MMT’nin plakaları arasındaki mesafenin arttığını göstermektedir.

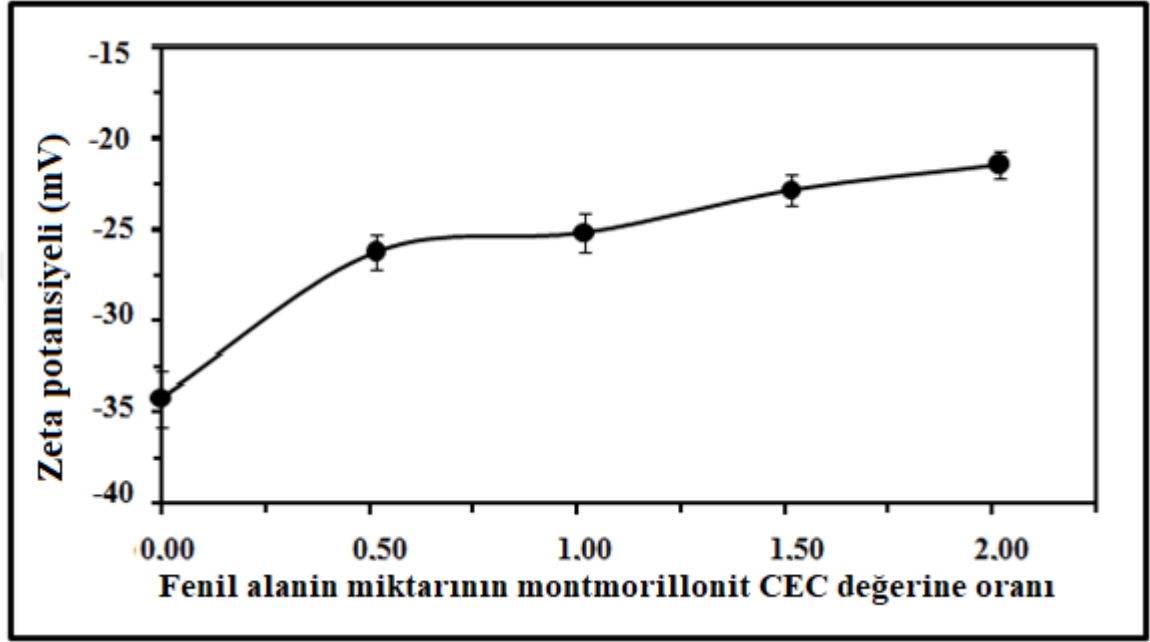


Şekil 4.7. Saf MMT'nin ve MMT'nin CEC değerinin 0,5, 1,0, 1,5 ve 2,0 katı oranında fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen killerin bazal boşluk değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 4.2-Şekil 4.7'den elde edilen bilgiler modifiye MMT'nin 2θ değerinin daha küçük açılara kaydığını ve bazal boşluk değerinin arttığını göstermektedir. Bu durum, MMT kilinin fenil alanin amino asiti ile modifikasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. MMT kilini modifiye etmek amacıyla MMT'nin CEC değerinin 1,0 katı kadar fenil alanin kullanımının tabakalar arasındaki katyonların fenil alanin amino asiti ile yer değiştirmesi için uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmanın geri kalan kısmında, MMT içeren sıcaklığa duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında MMT'nin CEC değerinin 1,0 katı kadar fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen MMT kili kullanılmıştır. Kwolek vd. (2003) yaptığı çalışmada, MMT kilini alkildimetilbenzilamonyum bromür kuaterner tuzları ile modifiye etmiştir. Saf MMT'nin bazal boşluk değeri 12,397 Å olarak belirtilmiştir. MMT kili benzildimetilamonyum bromür, bütildimetilbenzilamonyum bromür ve dodesildimetilamonyum bromür ile modifiye edilmiştir ve modifiye MMT'ye ait bazal boşluk değerleri sırasıyla 14,492 Å, 14,664 Å ve 17,969 Å olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, modifiye MMT'nin 2θ değerinin saf MMT'nin 2θ değerinden daha düşük bir açığa kaydığı saptanmıştır (Kwolek vd. 2003). Jaymand (2011) yaptığı çalışmada, kendi sentezlediği N,N,N-trimetil-2-okso-1-fenil-2-(undesen-10-eniloksi)etan amonyum klorür bileşiği ile MMT kilinin modifikasyonunu gerçekleştirmiştir. XRD ölçümleri sonucunda, saf MMT'nin plakaları arasındaki bazal boşluk değerinin 12,6 Å olduğu, modifikasyon sonrasında bazal boşluk değerinin 18,53 Å değerine yükseldiği sonucuna ulaşmıştır (Jaymand 2011). Ahmad vd. (2009), MMT kilini trietil amin, tripropil amin ve trioktil amin organik bileşikleriyle modifiye etmiştir. Saf MMT'ye ait 2θ değerinin $7,35^\circ$, bazal boşluk değerinin 12,2 Å olduğunu belirtmişlerdir. Trietil amin, tripropil amin ve trioktil amin bileşikleriyle modifikasyon işlemi sonunda XRD analizleri yapılmış ve 2θ değerinin sırasıyla $6,31^\circ$; $5,93^\circ$; $4,59^\circ$ ve bazal boşluk değerinin sırasıyla 14,2 Å; 15,1 Å; 19,5 Å olduğu rapor edilmiştir (Ahmad vd. 2009).

4.3. Modifiye Montmorillonit Kilinin Zeta Potansiyeli Ölçümleri

MMT kilinin fenil alanin amino asiti ile modifikasyonu işlemi tamamlandıktan sonra XRD ölçümleri ile modifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmıştır. MMT'nin CEC değerinin 0,5; 1,0; 1,5 ve 2,0 katı fenil alanin amino asiti kullanımının MMT'nin yüzey yüküne etkisi zeta potansiyeli ölçümleri ile incelenmiştir. Zeta potansiyeli ölçümleri sonucunda elde edilen veriler Şekil 4.8'de yer almaktadır.



Şekil 4.8. Farklı miktarlarda fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen montmorillonit kilinin zeta potansiyeli grafiği

Şekil 4.8'de fenil alanin miktarının artmasıyla kilin zeta potansiyeli değerlerinin arttığı görülmektedir. Saf MMT'nin zeta potansiyeli değeri -34,2 mV olarak bulunmuştur. MMT'nin CEC değerinin 2 katı kadar fenil alanin ile muamelesinden sonra kilin zeta potansiyeli değeri -21,2 mV'ye yükselmiştir. Negatif yüzey yüküne sahip olan MMT fenil alanin ile modifiye edildikten sonra MMT'nin negatif yükü azalmıştır. Lee ve Jou (2004) yaptıkları çalışmada, MMT'yi (3-akrilamidopropil)trimetil amonyum klorür (TMAACl) ile modifiye etmiş ve zeta potansiyeli değişimlerini incelemişlerdir. Saf MMT'nin zeta potansiyeli değerini -24,7 mV olarak bulmuşlardır. MMT'nin CEC değerinin 0,5; 1,0 ve 2,0 katı kadar TMAACl'nin kullanılmasıyla yapılan modifikasyon işleminden sonra modifiye MMT'nin zeta potansiyeli değerleri sırasıyla -24,2 mV, -21,3 mV ve -19,5 mV olarak bulunmuştur (Lee ve Jou 2004). Hu ve Luo (2010), MMT'yi alüminyum hidroksipoli katyonu ve setiltrimetilamonyum bromür ile modifiye etmişlerdir. Modifikasyon işlemi sonunda yapılan zeta potansiyeli ölçümleri ile MMT'nin negatif yüzey yükü değerlerinin azaldığını belirtmişlerdir (Hu ve Luo 2010).

4.4. Montmorillonit İçerikli Kitosan/Karboksimetil Selüloz/Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması

MMT kili, CEC değerinin 1 katı kadar fenil alanin amino asiti ile modifiye edildikten sonra MMT içerikli hidrojeller hazırlanmıştır. Hidrojel içerisindeki MMT miktarı, toplam polisakkarit miktarının kütlece %1, %3 ve %5'i olacak kadar hesaplanarak matriks içine eklenmiştir. Bu hidrojellerin jelleşme sıcaklıkları su banyosu yardımıyla tespit edilmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.3. Montmorillonit içerikli kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin yeni sisteme göre hazırlanması ve jelleşme durumları

Deney No	Kullanılan Tuz Çözeltisi	Polisakkarit Miktarı (g)			Jelleşme Sıcaklığı (°C)		
		CHT	SGL	CMC	%1 MMT	%3 MMT	%5 MMT
1	0,75 M Na ₂ HPO ₄	0,0400	0,0100	0,000	28	27	Oda sıcaklığında jelleşti.
2		0,0400	0,0080	0,0020	29	27	Oda sıcaklığında jelleşti.
3		0,0400	0,0060	0,0040	29	28	Oda sıcaklığında jelleşti.
4		0,0400	0,0040	0,0060	30	29	Oda sıcaklığında jelleşti.
5		0,0400	0,0020	0,0080	30	30	Oda sıcaklığında jelleşti.
6		0,0400	0,000	0,0100	31	30	Oda sıcaklığında jelleşti.
7	0,50 M Na ₂ HPO ₄	0,0400	0,0100	0,000	29	28	Oda sıcaklığında jelleşti.
8		0,0400	0,0080	0,0020	30	29	Oda sıcaklığında jelleşti.
9		0,0400	0,0060	0,0040	31	31	Oda sıcaklığında jelleşti.
10		0,0400	0,0040	0,0060	32	32	Oda sıcaklığında jelleşti.

Çizelge 4.3'ün devamı

11		0,0400	0,0020	0,0080	35	35	Oda sıcaklığında jelleşti.
12		0,0400	0,000	0,0100	37	35	Oda sıcaklığında jelleşti.
13	0,75 M NaHCO ₃	0,0400	0,0100	0,000	Jelleşmedi.	44	44
14		0,0400	0,0080	0,0020	Jelleşmedi.	45	44
15		0,0400	0,0060	0,0040	Jelleşmedi.	46	45
16		0,0400	0,0040	0,0060	Jelleşmedi.	50	45
17		0,0400	0,0020	0,0080	Jelleşmedi.	50	46
18		0,0400	0,000	0,0100	Jelleşmedi.	51	47
19	0,50 M NaHCO ₃	0,0400	0,0100	0,000	Jelleşmedi.	44	51
20		0,0400	0,0080	0,0020	Jelleşmedi.	46	53
21		0,0400	0,0060	0,0040	Jelleşmedi.	47	54
22		0,0400	0,0040	0,0060	Jelleşmedi.	50	55
23		0,0400	0,0020	0,0080	Jelleşmedi.	52	56
24		0,0400	0,000	0,0100	Jelleşmedi.	53	57
25	0,75 M β-gliserolfosfat	0,0400	0,0100	0,000	50	47	48
26		0,0400	0,0080	0,0020	54	49	52
27		0,0400	0,0060	0,0040	56	50	55
28		0,0400	0,0040	0,0060	57	53	56
29		0,0400	0,0020	0,0080	58	55	57
30		0,0400	0,000	0,0100	59	57	58

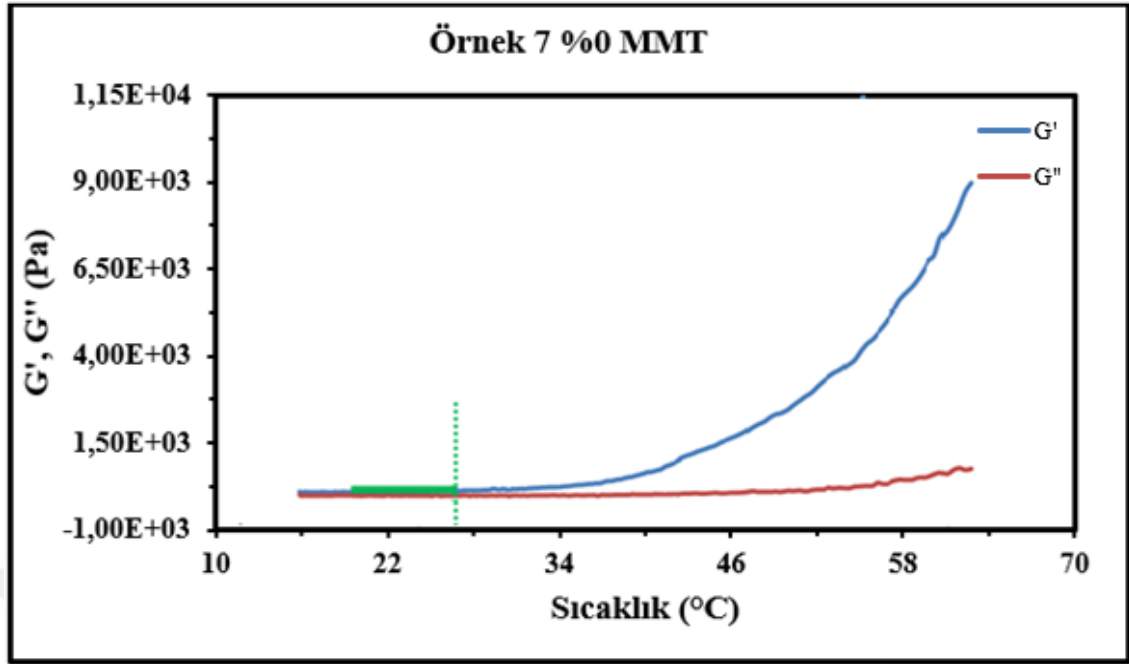
Çizelge 4.3'ün devamı

31	0,50 M β -gliserolfosfat	0,0400	0,0100	0,000	Jelleşmedi.	48	49
32		0,0400	0,0080	0,0020	Jelleşmedi.	48	50
33		0,0400	0,0060	0,0040	Jelleşmedi.	49	50
34		0,0400	0,0040	0,0060	Jelleşmedi.	50	52
35		0,0400	0,0020	0,0080	Jelleşmedi.	54	54
36		0,0400	0,000	0,0100	Jelleşmedi.	54	58

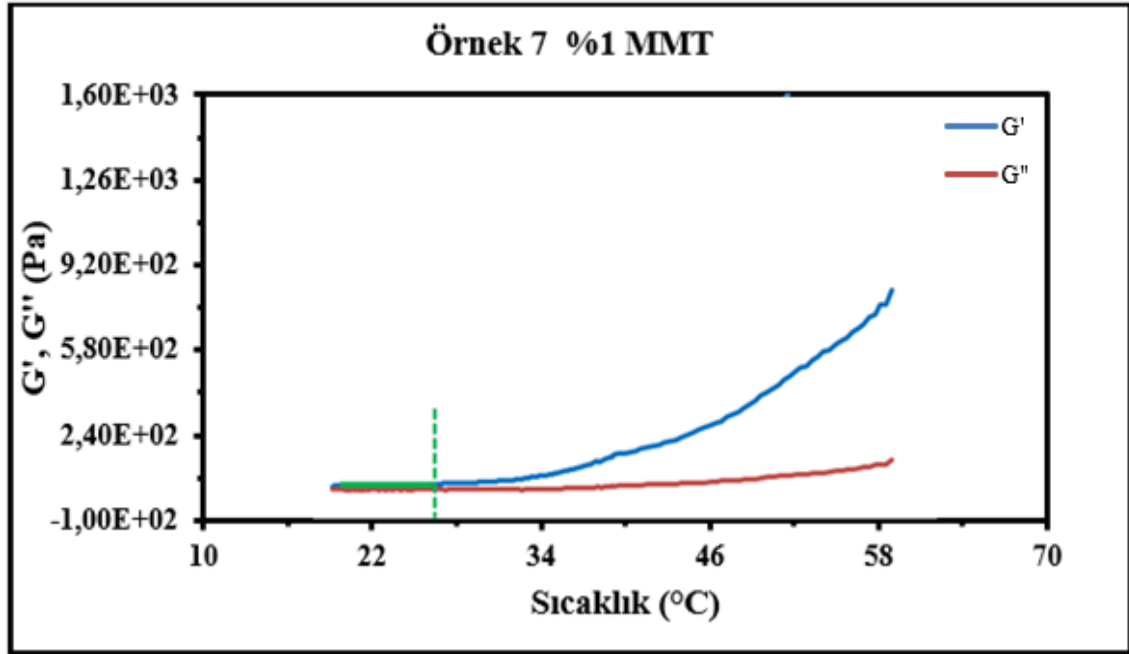
Hidrojel matriksi içerisindeki MMT miktarının artmasıyla hidrojellerin jelleşme sıcaklıklarında değişimler olduğu görülmüştür (Çizelge 4.3). MMT içeren ve içermeyen hidrojellerin sıvı halden jel hale geçiş sıcaklıklarının hassas bir şekilde tespit edilebilmesi amacıyla reolojik ölçümler gerçekleştirilmiştir.

4.5. Hidrojellerin Reolojik Ölçümleri

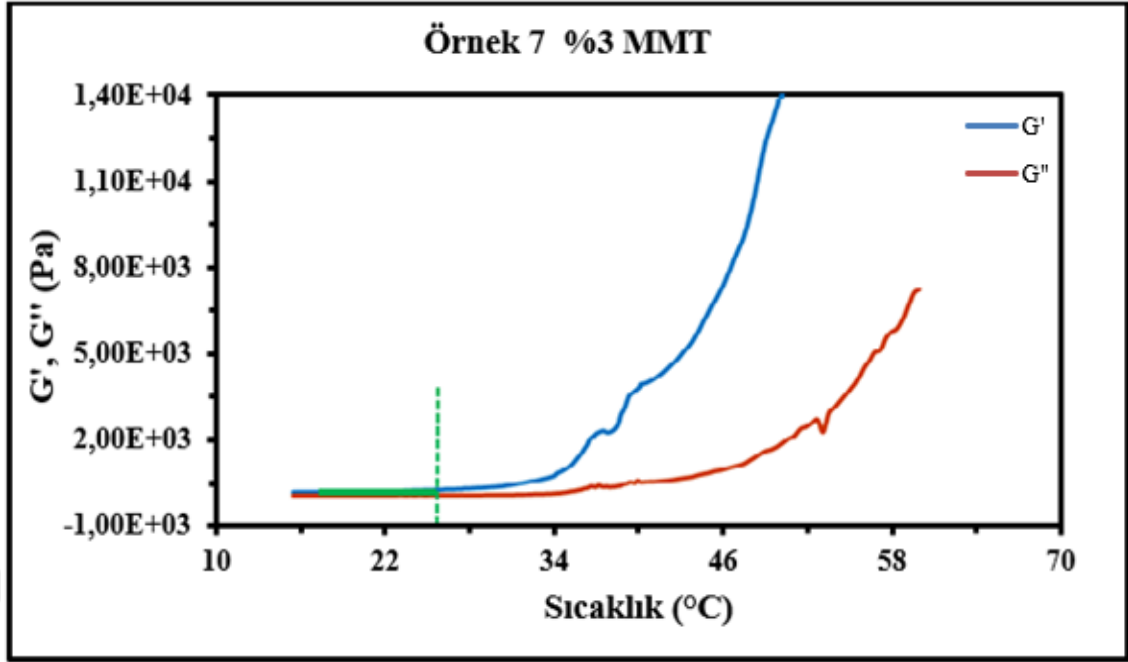
Tez çalışması kapsamında hazırlanması amaçlanan sıcaklığa duyarlı kil içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kil içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT hidrojellerin jelleşme sıcaklıkları reolojik ölçümler ile saptanmıştır. Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3'te yer alan bilgiler değerlendirildiğinde, vücut dış sıcaklığına en yakın sıcaklık değerlerinde jelleşen 7, 8, 9, 10, 11 ve 12 numaralı deney sistemlerinin reolojik analizi yapılmasına karar verilmiştir. Yapılan ölçümler ile hidrojel örneklerinin elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') değerleri elde edilmiştir. G' değerinin G'' değerinden daha yüksek olduğu nokta hidrojelin sıvı formdan jel formuna geçtiği sıcaklık değeri olarak kaydedilmiştir (Jeong vd. 2002; Mayol vd. 2008). Reolojik analizler sonucunda hidrojel sistemlerinin jelleşme sıcaklıklarının tespit edildiği grafikler Şekil 4.9-4.32'te sunulmaktadır.



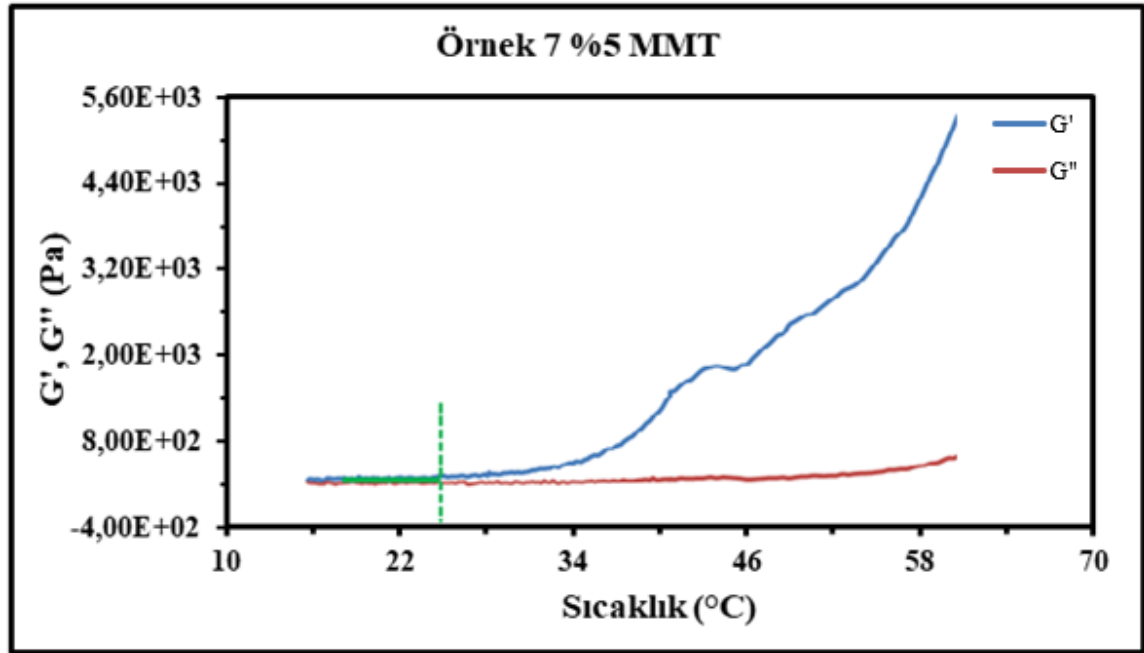
Şekil 4.9. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



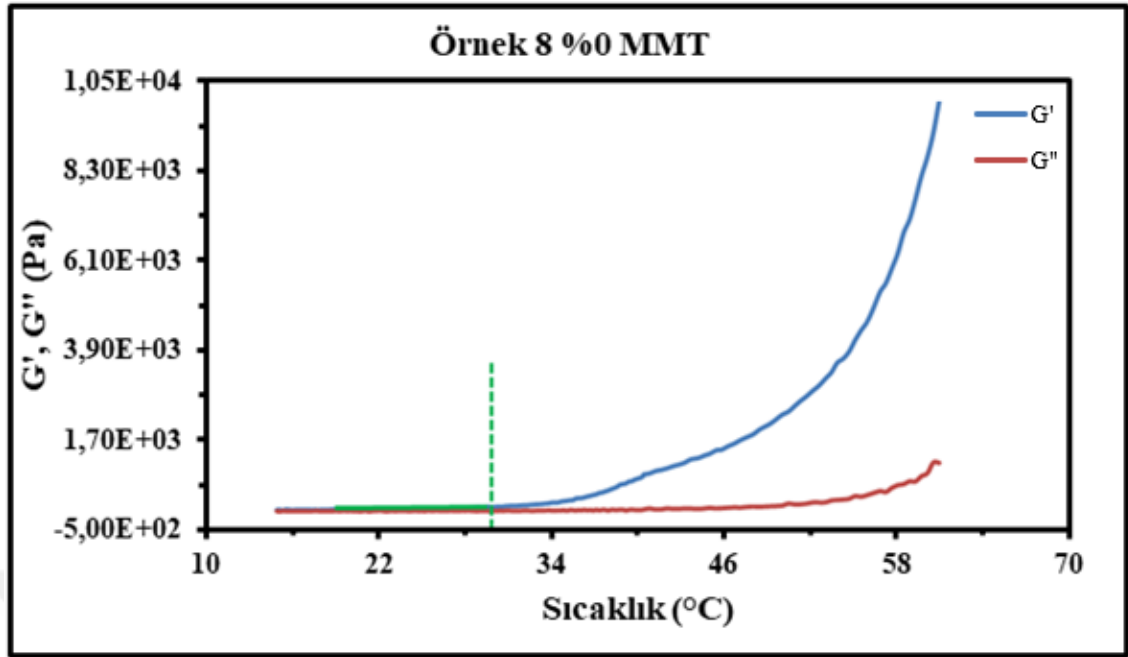
Şekil 4.10. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



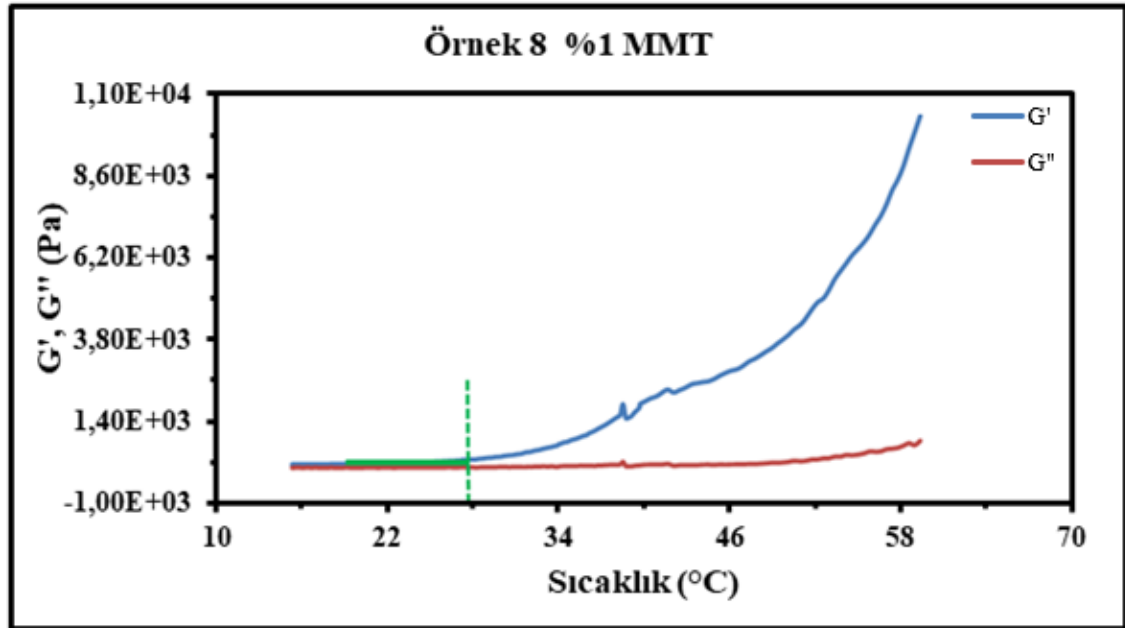
Şekil 4.11. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



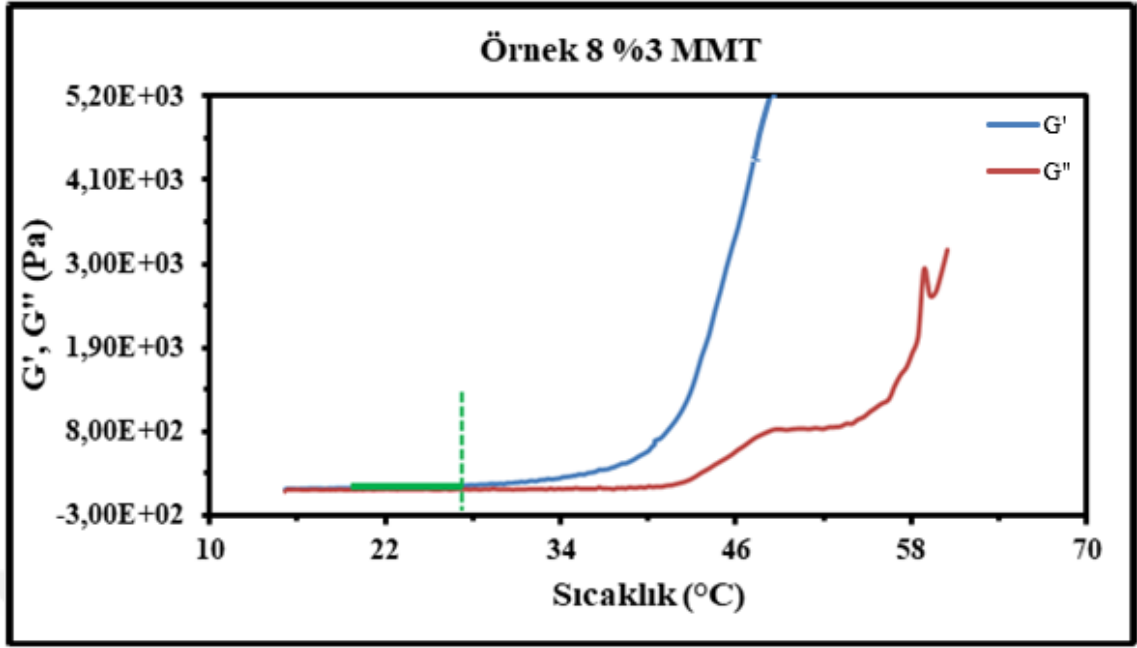
Şekil 4.12. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 7 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



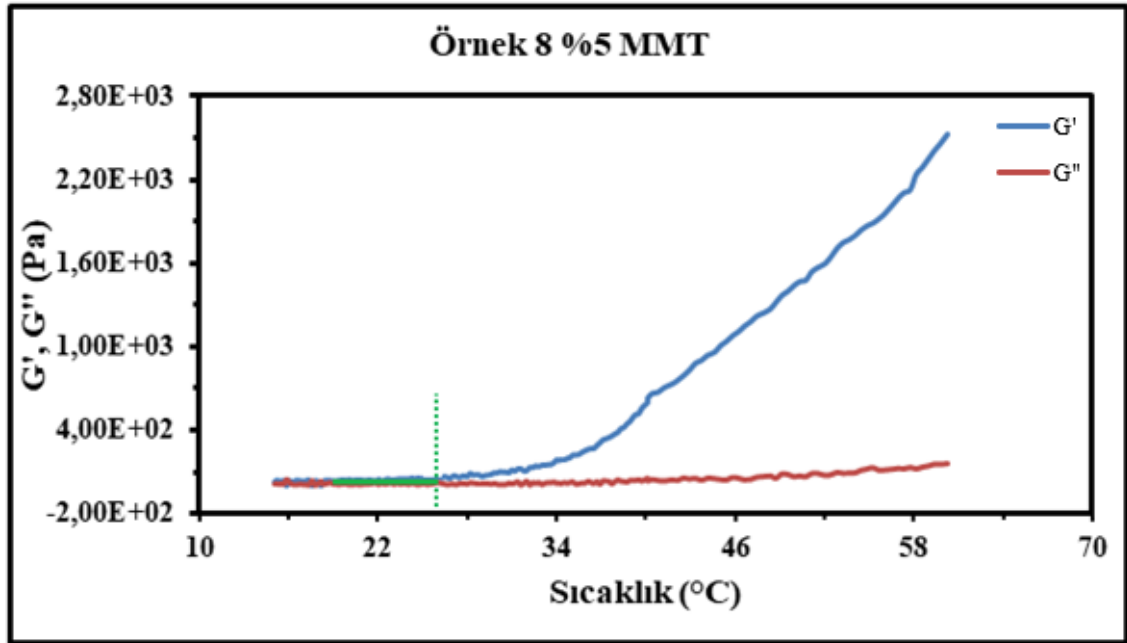
Şekil 4.13. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



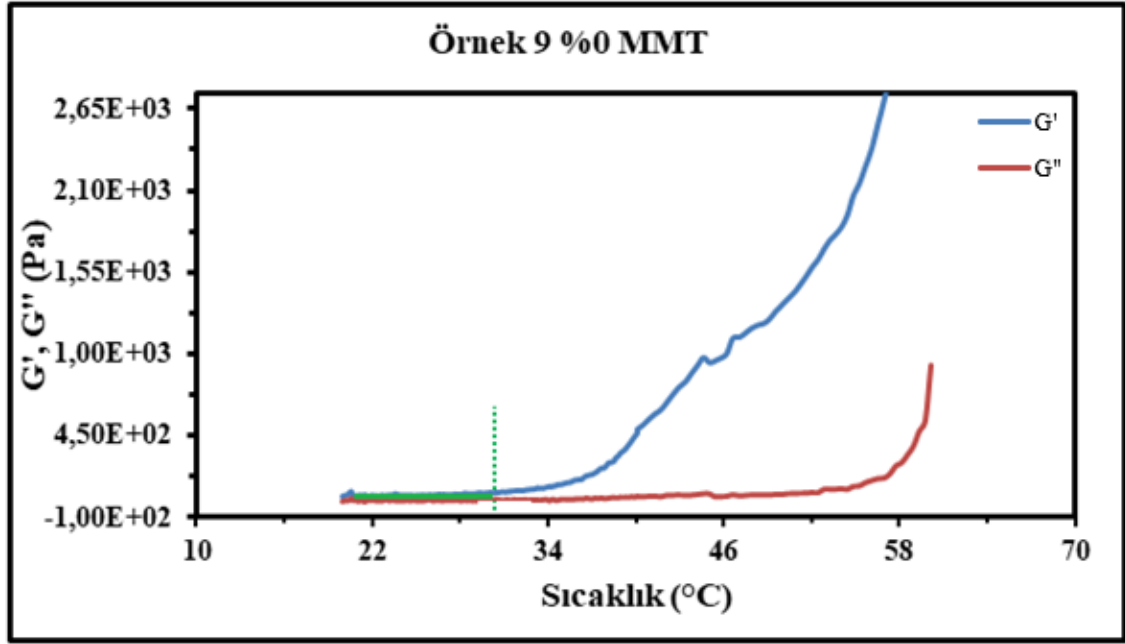
Şekil 4.14. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



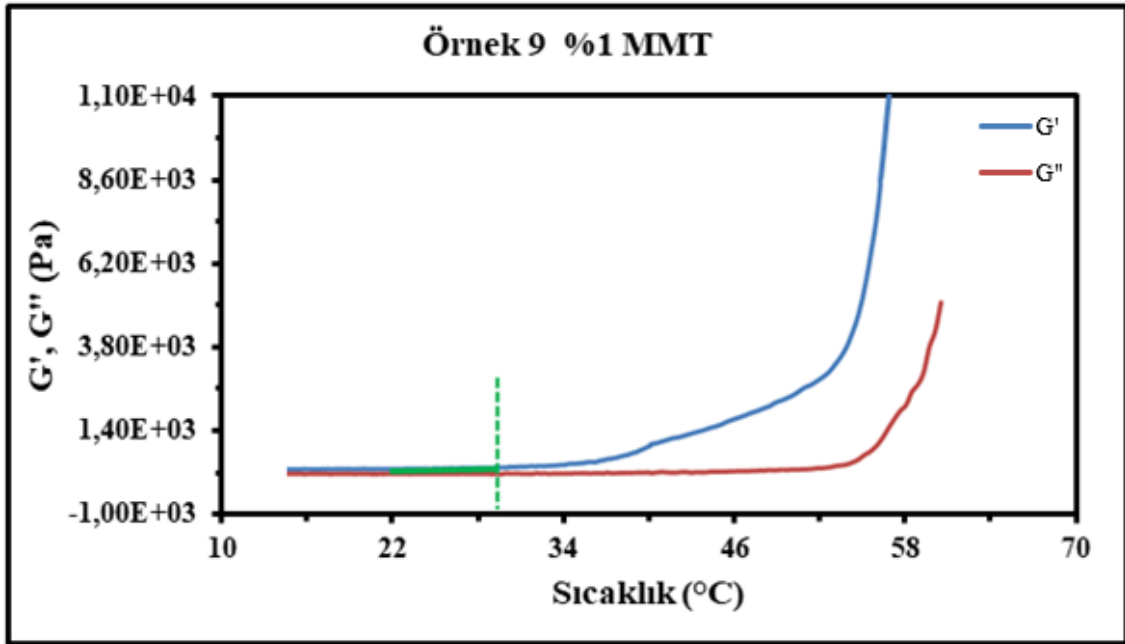
Şekil 4.15. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



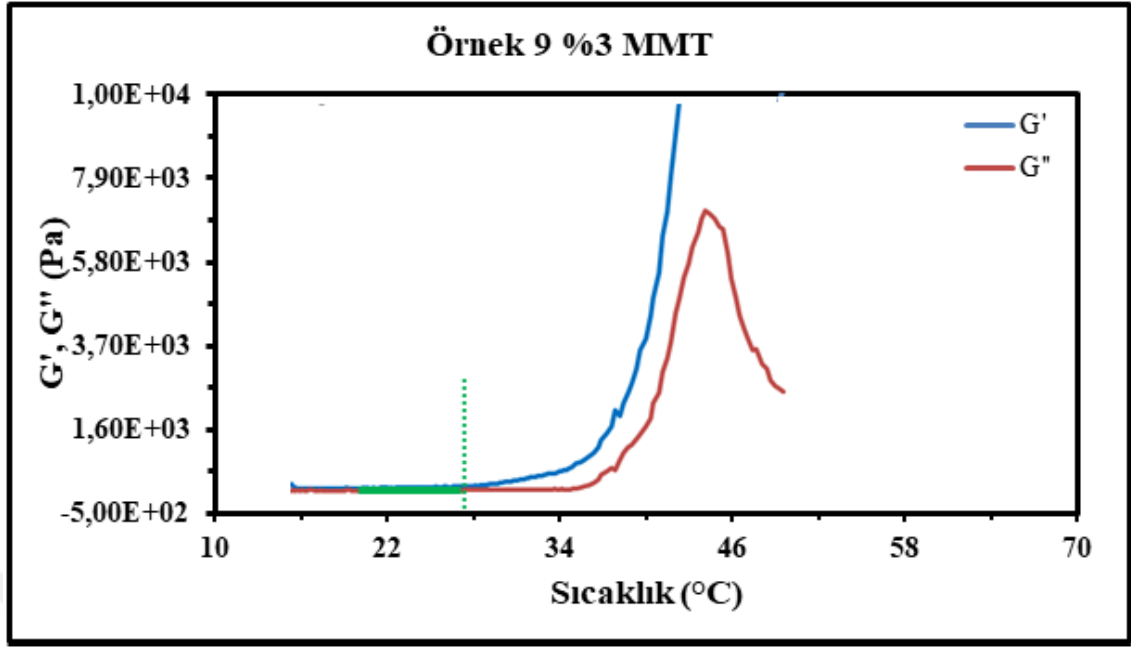
Şekil 4.16. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 8 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



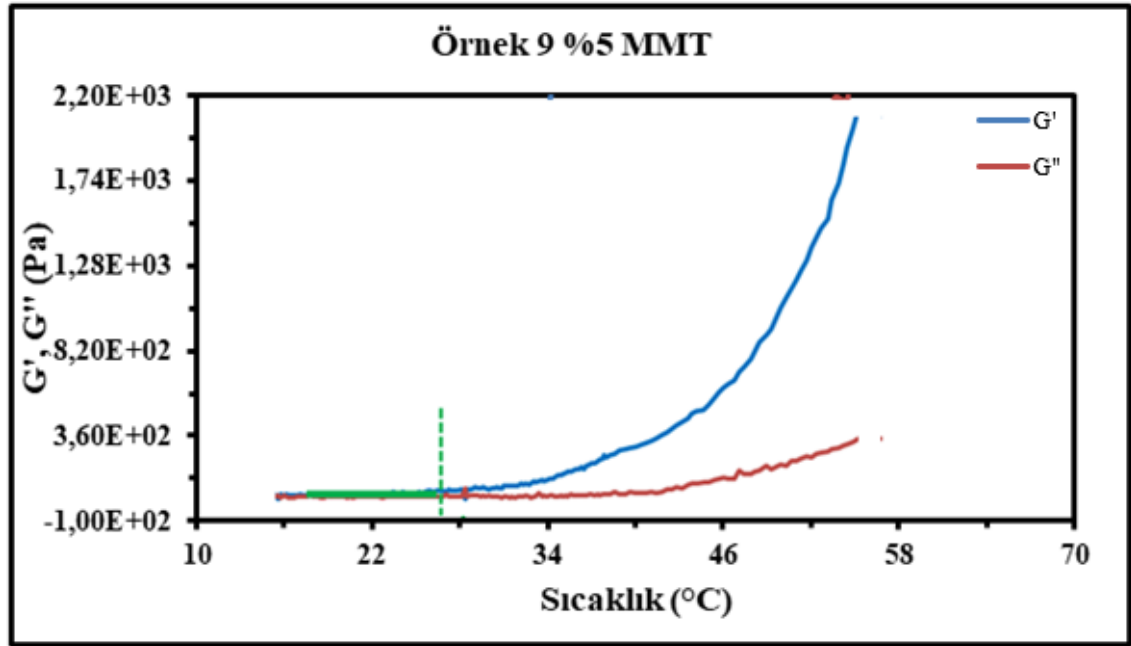
Şekil 4.17. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



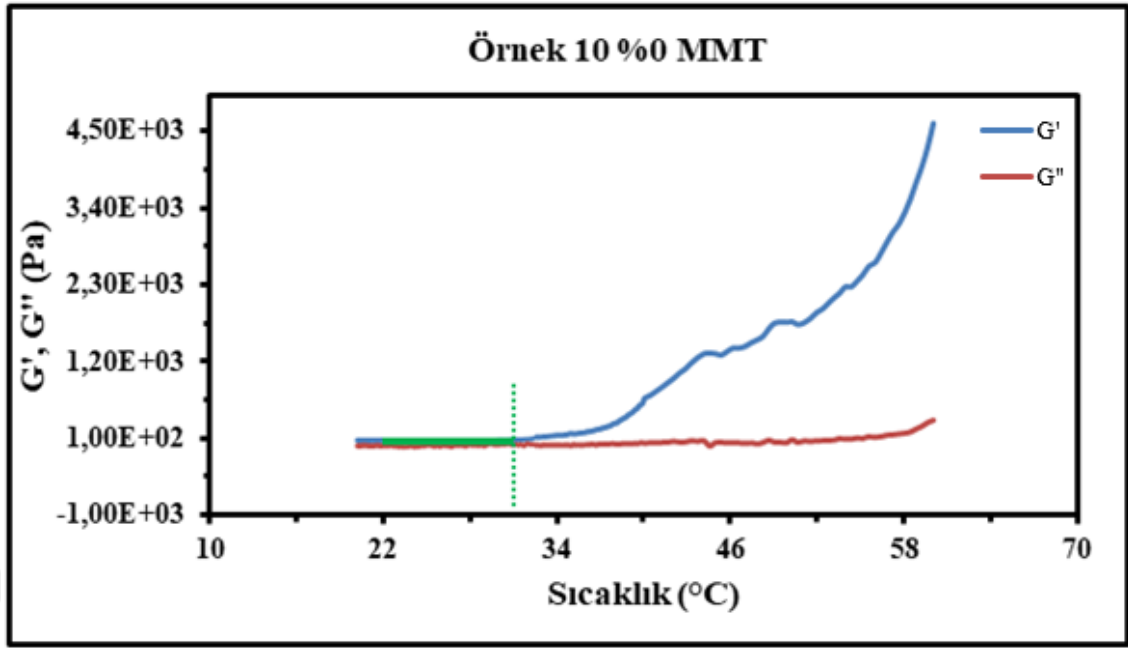
Şekil 4.18. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



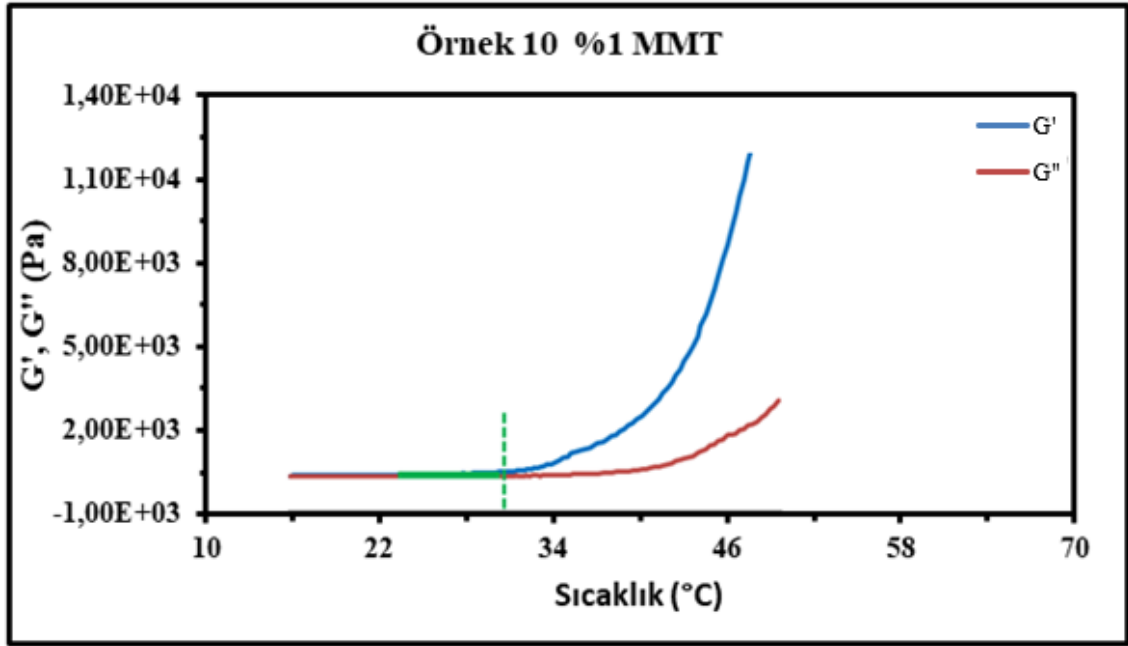
Şekil 4.19. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



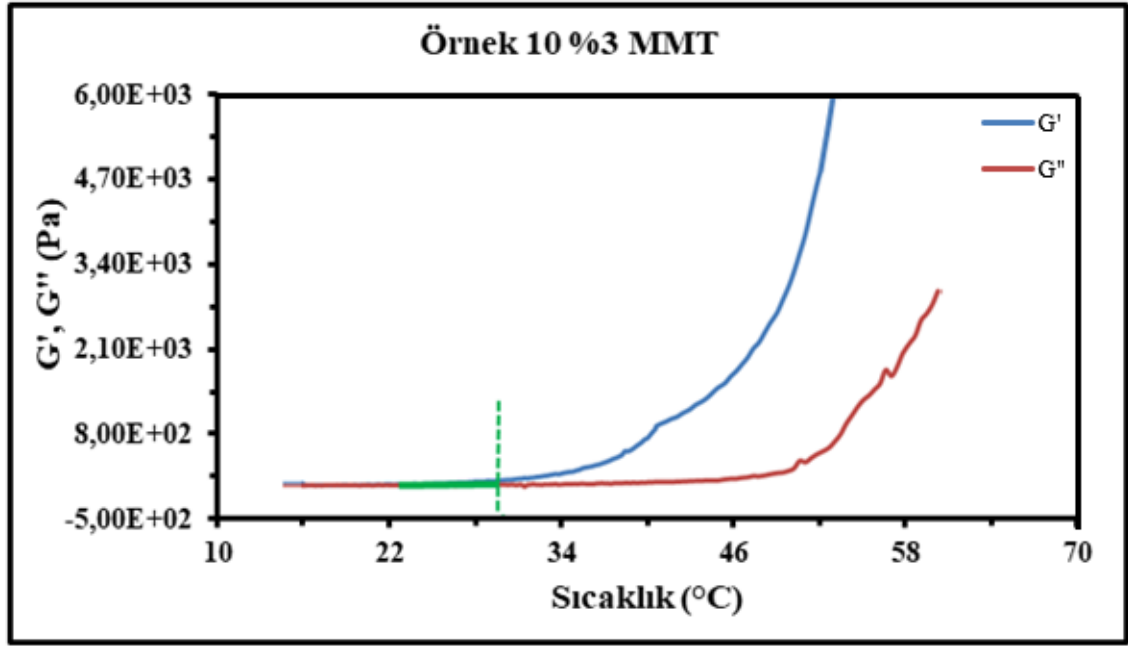
Şekil 4.20. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



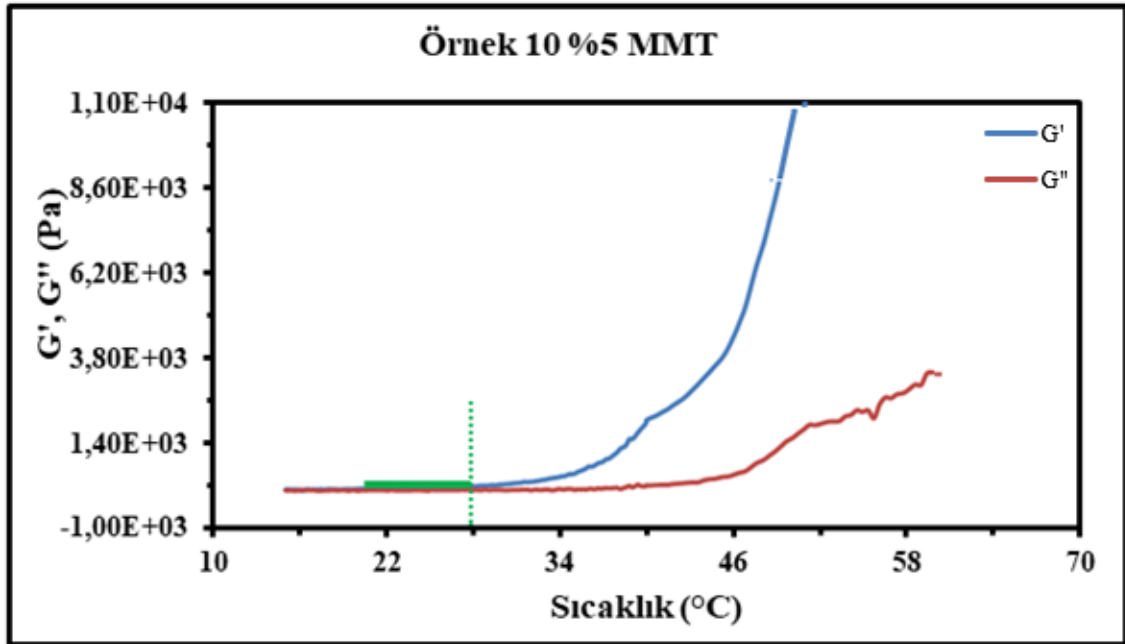
Şekil 4.21. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



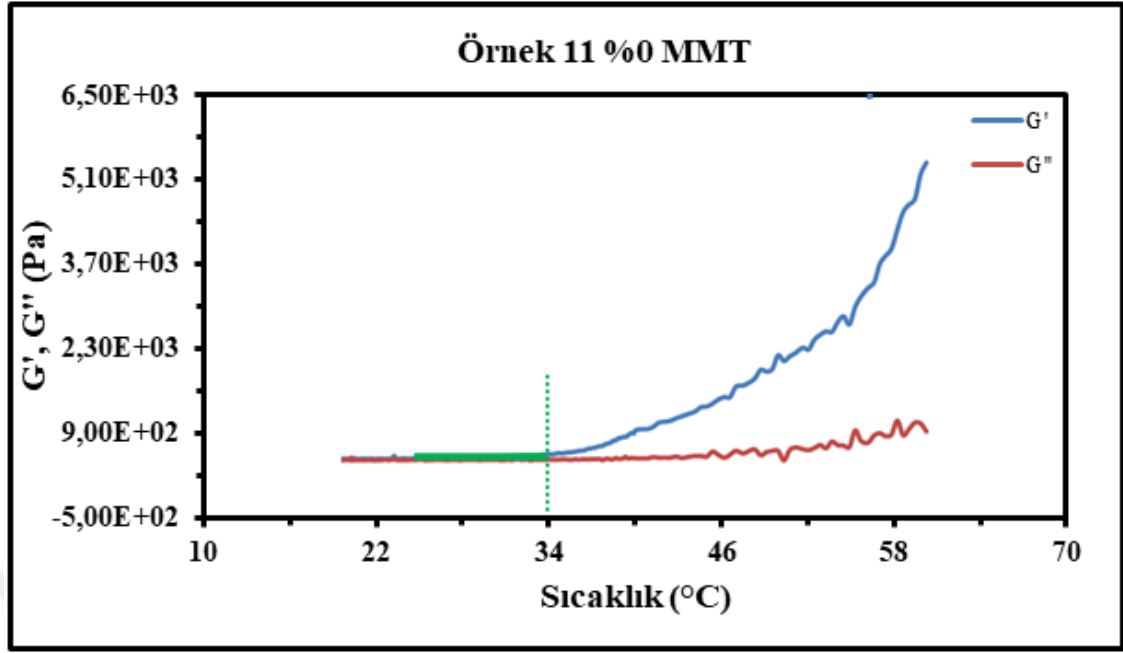
Şekil 4.22. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



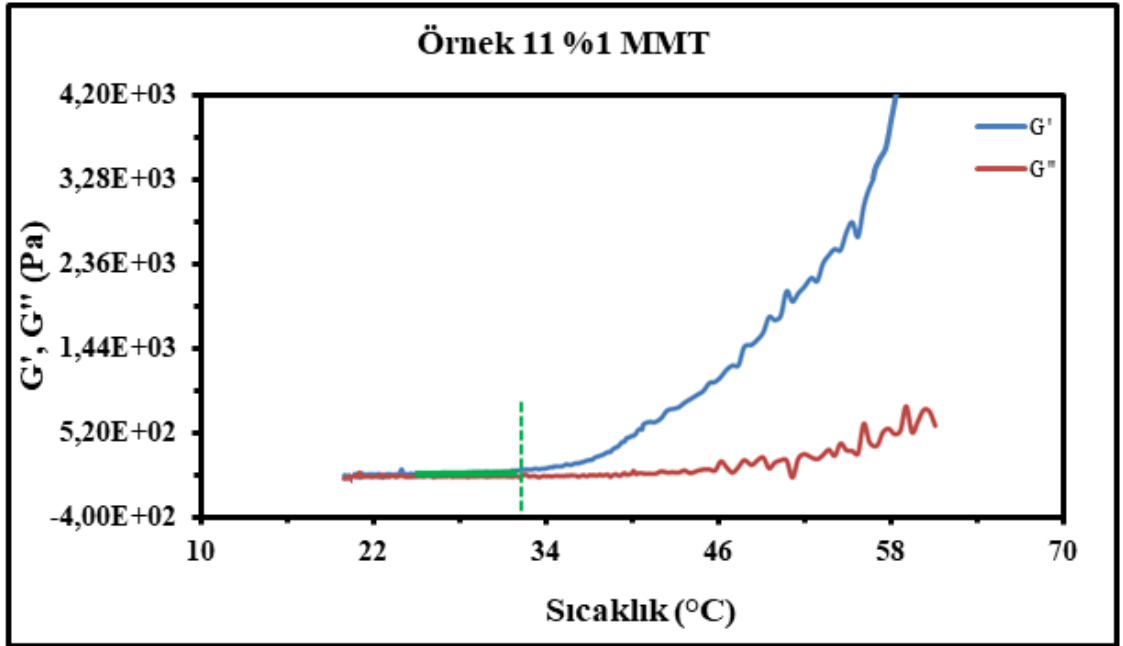
Şekil 4.23. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



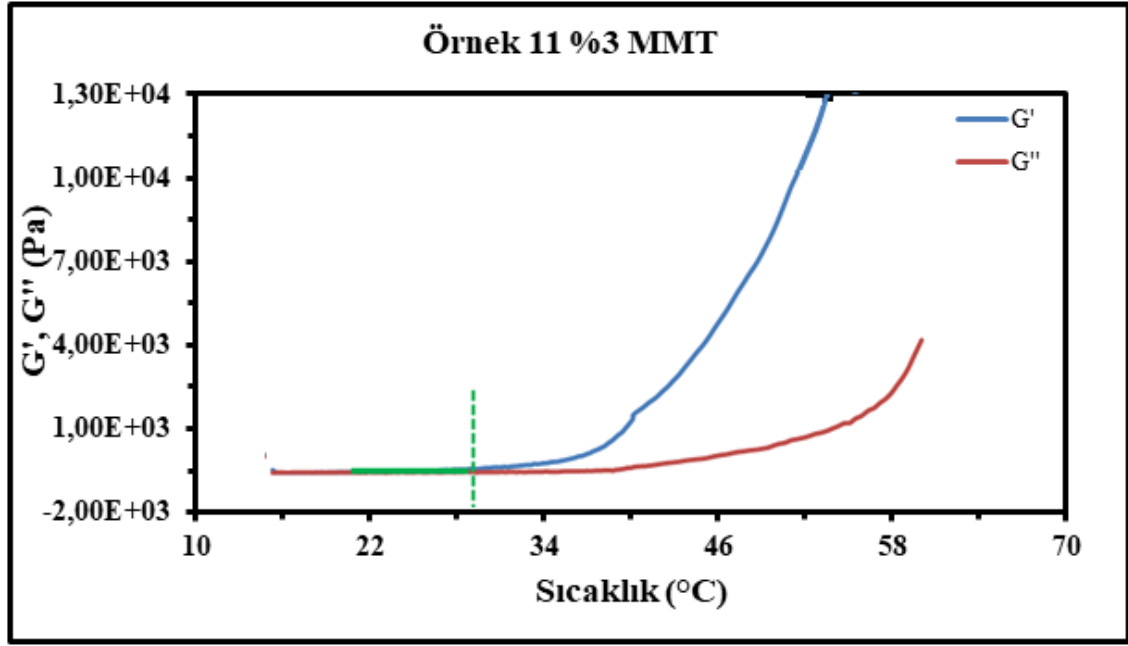
Şekil 4.24. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 10 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



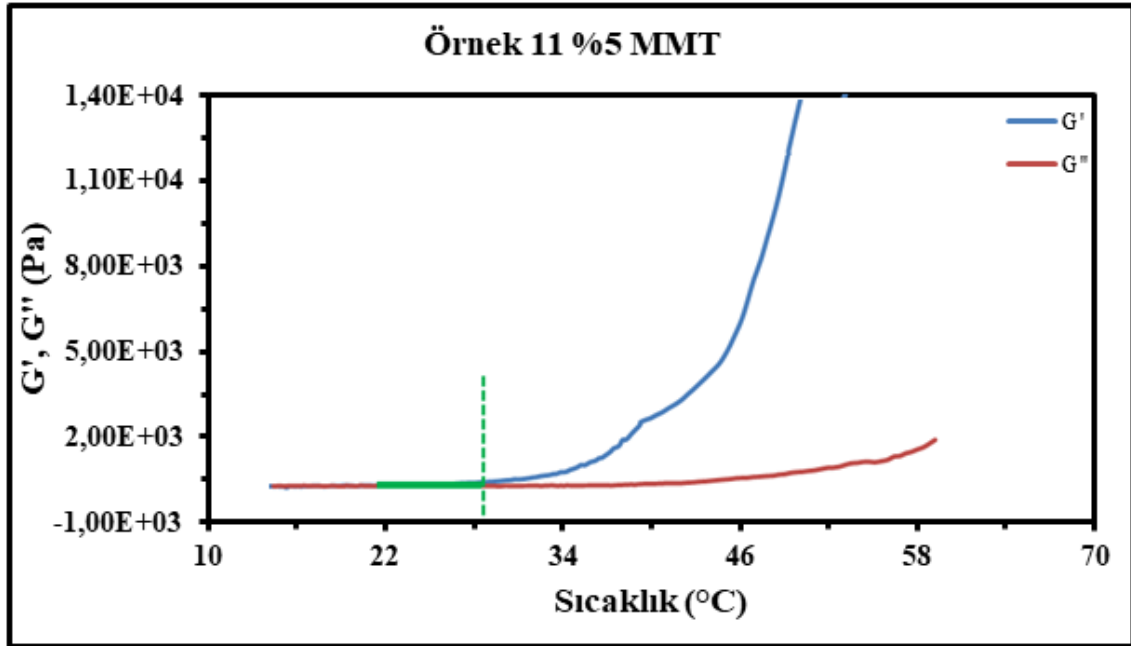
Şekil 4.25. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



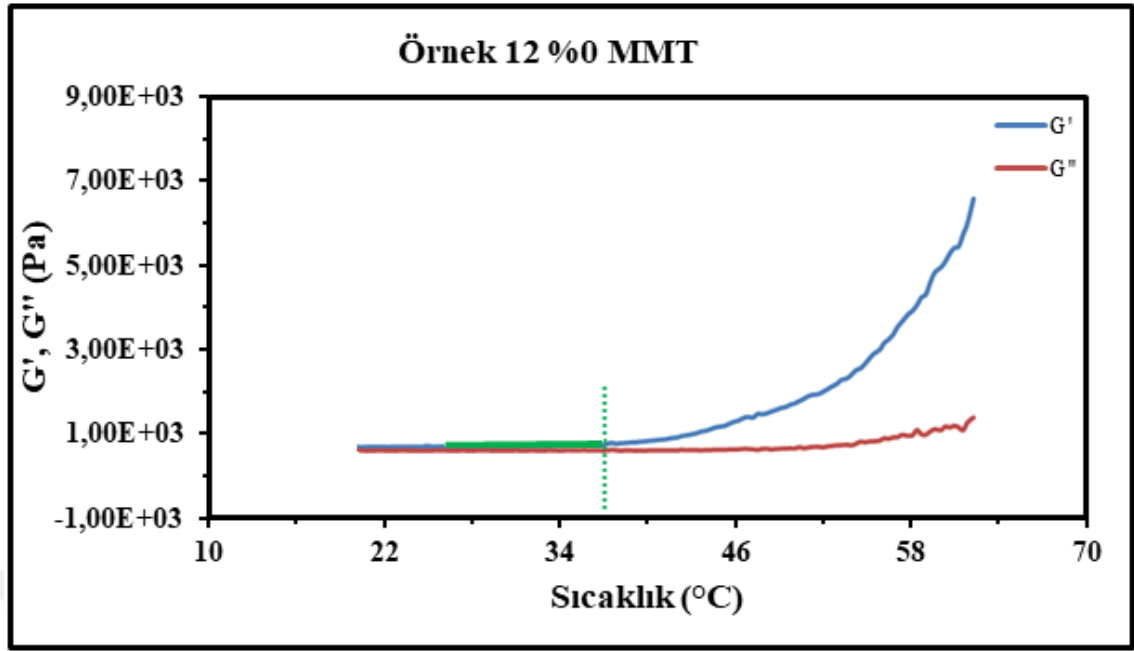
Şekil 4.26. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



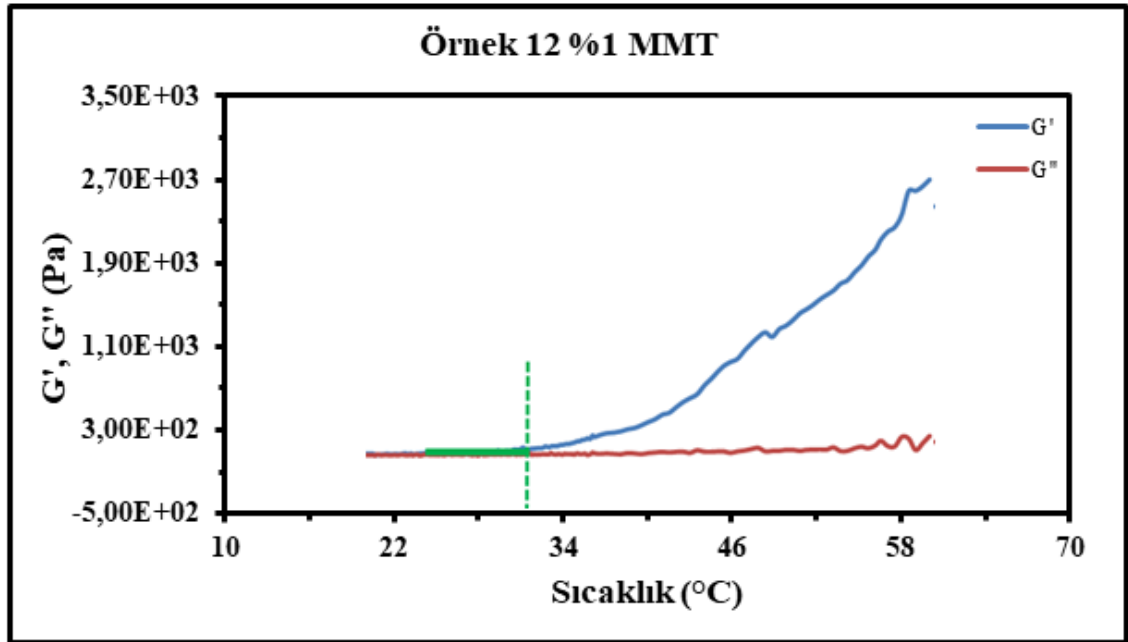
Şekil 4.27. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



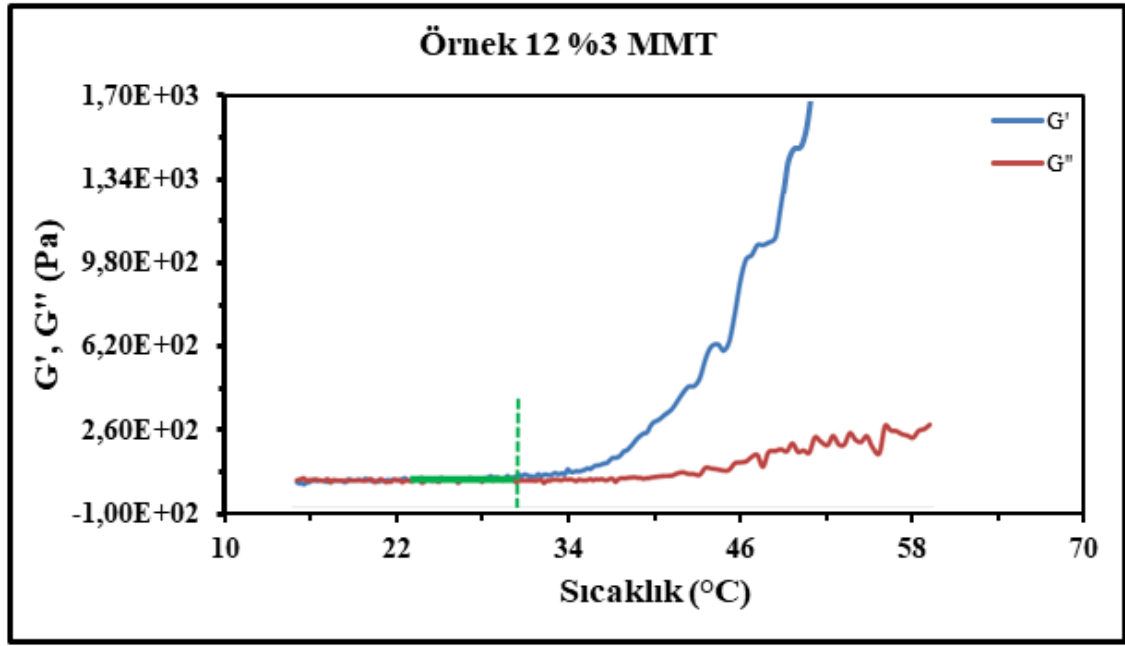
Şekil 4.28. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 11 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



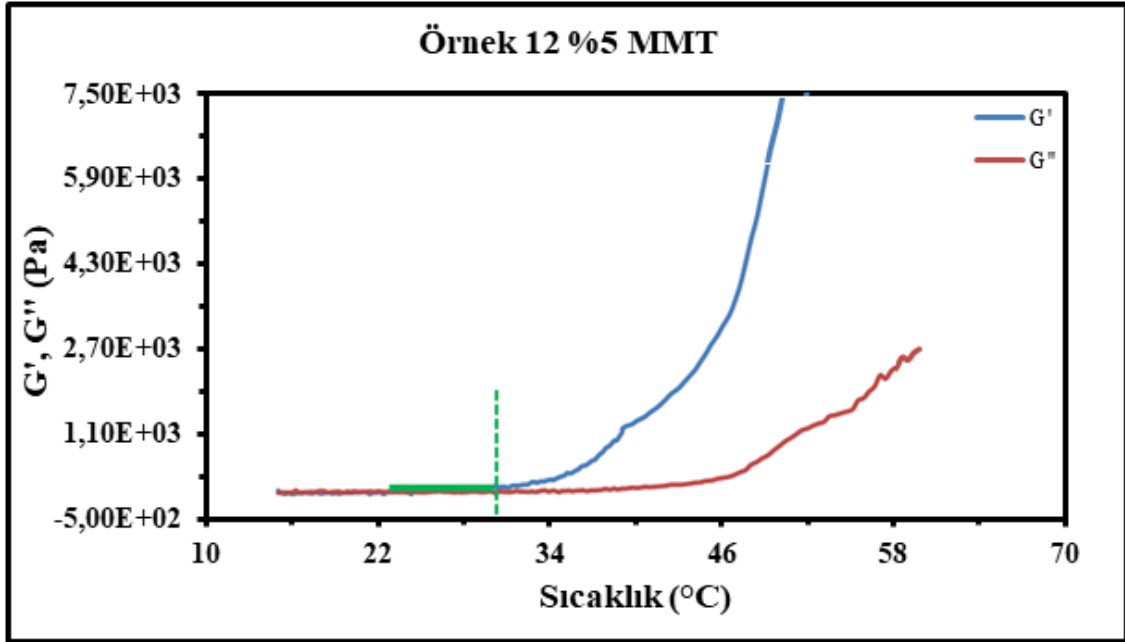
Şekil 4.29. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve MMT içermeyen Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



Şekil 4.30. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %1 MMT içeren Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



Şekil 4.31. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %3 MMT içeren Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği



Şekil 4.32. 0,5 M Na_2HPO_4 çözeltisi içinde hazırlanan ve %5 MMT içeren Örnek 12 hidrojel için sıcaklığa karşı elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') grafiği

Şekil 4.9-4.32'de yer alan grafiklerde her bir hidrojel sistemi için G' değerinde ani bir artışın görüldüğü sıcaklık değeri, hidrojinin sıvı halden jel hale geçiş sıcaklığı olarak kaydedilmiştir. Elde edilen jelleşme sıcaklığı değerleri Çizelge 4.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.4. Kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT hidrojellerine ait G' , G'' değerlerine karşı sıcaklık grafiklerinden elde edilen jelleşme sıcaklıkları

Deney No (Örnek)	Polisakkarit Miktarı (g)			Jelleşme Sıcaklığı (°C)			
	CHT	SGL	CMC	%0 MMT	%1 MMT	%3 MMT	%5 MMT
7	0,0400	0,0100	0,0000	27,3	26,3	25,7	23,9
8	0,0400	0,0080	0,0020	29,8	27,2	26,0	24,7
9	0,0400	0,0060	0,0040	32,0	29,6	27,6	25,3
10	0,0400	0,0040	0,0060	33,1	30,1	28,4	27,8
11	0,0400	0,0020	0,0080	34,0	31,6	29,4	28,8
12	0,0400	0,0000	0,0100	35,5	32,0	31,4	30,8

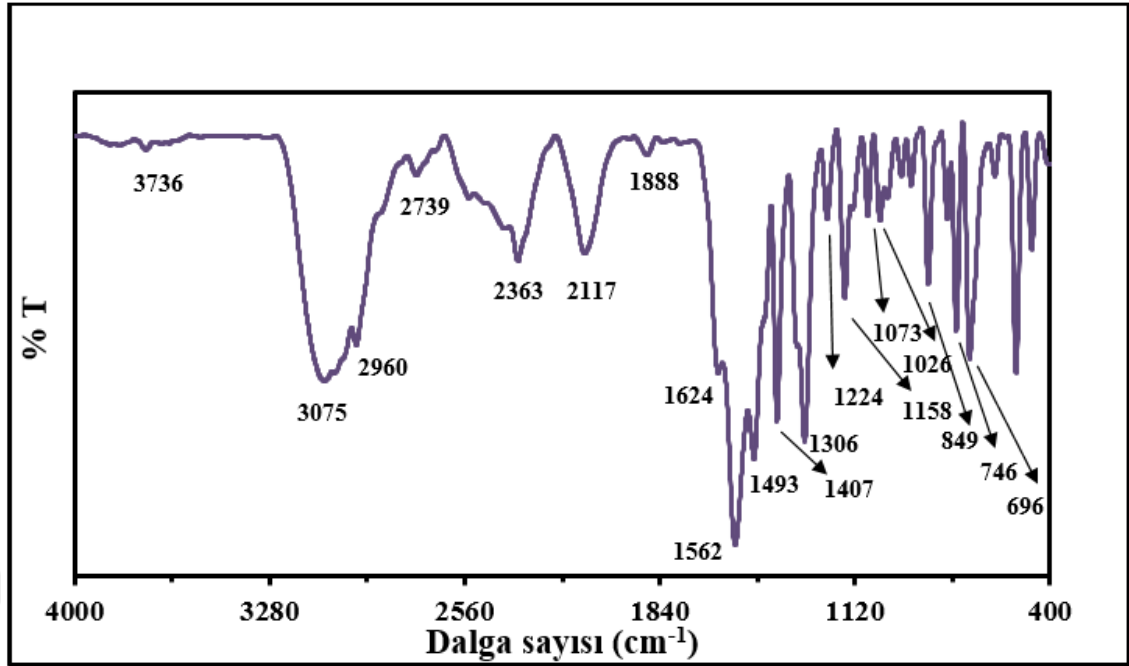
Çizelge 4.4 incelendiğinde, MMT içeren ve içermeyen hidrojel sistemlerinde karboksimetil selüloz miktarının artmasıyla jelleşme sıcaklığının arttığı görülmektedir. Bu durum, karboksimetil selülozun yüksek çözünürlüğe sahip bir polisakkarit olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, hidrojel örnekleri içerisindeki MMT kili miktarının artmasıyla hidrojellerin jelleşme sıcaklığının düştüğü görülmektedir. Kil minerallerinin hidrojel ağı içerisinde yüksek dispersiyon göstermesinden dolayı jelleşme sıcaklığının azaldığı düşünülmektedir. Kil molekülleri, hidrojel matriksi içerisine eklendiğinde ağ yapısında bulunan hidrofilik ve hidrofobik kuvvetlerin kurduğu denge üzerinde etki etmektedir. Bu sebeple, yapı içerisine eklenen kil molekülleri sıcaklığa duyarlı hidrojin jelleşme sıcaklığının değişmesine neden olmaktadır. Liang vd. (2000), PNIPAAm hidrojel matriksi içerisine kil eklenmesinin hidrojin LCST değerinde bir kaymaya neden olduğunu belirtmiştir. Bu durumun, yapı içerisindeki hidrofilik ve hidrofobik kısımların oranı üzerine etki etmesinden kaynaklandığı açıklanmıştır (Liang vd. 2000). Çalışmanın geri kalan kısmına hem jelleşme sıcaklığının vücut dış sıcaklığına yakın olmasından hem de skleroglukan ve karboksimetil selüloz polisakkaritlerini yakın miktarlarda içermesinden dolayı 9 nolu deney prosedürü (Örnek 9) ile devam edilmesine karar verilmiştir.

Sur vd. (2003), sıcaklığa duyarlı PNIPAAm hidrojel ve MMT içerikli PNIPAAm nanokompozit hidrojel hazırlamışlardır. Kullanılan MMT miktarı, toplam polisakkarit miktarının kütlece %5'i olacak şekilde ayarlanmıştır. Hidrojel matriksi içerisinde MMT kili eklenmesiyle elde edilen nanokompozit hidrojin jelleşme sıcaklığının PNIPAAm hidrojinin jelleşme sıcaklığından daha düşük olduğu bulunmuştur (Sur vd. 2003). Tang vd. (2010), yaptıkları çalışmada kitosan ve metil selülozdan hazırladıkları hidrojel sistemlerinde farklı tuzların jelleşme sıcaklıkları üzerine etkisini reolojik analizler ile karşılaştırmışlardır. Elastik modülüs (G') kavramının hidrojellerin katı hal benzeri davranış sergilediği andaki reolojik özelliğini ifade ettiği belirtilmiştir. Hidrojel sol haldeyken G' değerinin düşük olduğu, jel hale geçişin başladığı anda G' değerinde belirgin bir artış gözlemlendiği rapor edilmiştir. Çalışmada, metil selüloz/NaCl hidrojel

sisteminde 43 °C’de, kitosan/metil selüloz/NaCl sisteminde 45 °C’de, kitosan/metil selüloz/Na₃PO₄ sisteminde 27 °C’de, kitosan/metil selüloz/NaHCO₃ sisteminde 24 °C’de G’ değerinin ani artış gösterdiği ve bu sıcaklık değerlerinin hidrojellerin jelleşme sıcaklığı olduğu belirtilmiştir (Tang vd. 2010). Chenite vd. (2001), kitosan/gliserolfosfat hidrojel sisteminin jelleşme sıcaklığını tespit etmek amacıyla G’ ve G’’ değerlerine karşı zaman grafiği oluşturmuşlardır. G’ değerinin ani artış gösterdiği 37 °C’de jelleşmenin gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Chenite vd. 2001). Cheng vd. (2009), sıcaklığa duyarlı kitosan/gliserolfosfat hidrojel sistemlerine farklı oranlarda jelatin ekleyerek jelleşme sıcaklığında meydana gelen değişimleri reolojik ölçümler ile takip etmiştir. Elastik modülüs değerinin viskoz modülüs değerinden ayrılarak hızla artış gösterdiği nokta, jelleşme sıcaklığı olarak alınmıştır. Kitosan/gliserolfosfat hidrojelinin jelleşme sıcaklığı 35,84 °C olarak belirlenmiştir. Matriks içerisine %1,0, %1,5 ve %2,0 oranlarında jelatin eklenmesiyle jelleşme sıcaklıkları sırasıyla 33,88 °C, 33,61 °C ve 31,13 °C olarak bulunmuştur (Cheng vd. 2009). Pereira vd. (2013), poloksamer ve poloksamer/hyalüronik asit hidrojel sistemleri hazırlamış ve jelleşme sıcaklıklarını reolojik ölçümler ile tespit etmiştir. Hidrojel örneklerinin elastik modülüs değerleri zamanın bir fonksiyonu olarak kaydedilmiştir. Buna göre, elastik modülüs değerinde keskin bir değişimin görüldüğü değer sol fazdan jel faza geçiş sıcaklığı olarak kaydedilmiştir. Jelleşme sıcaklıkları poloksamer ve poloksamer/hyalüronik asit hidrojel sistemleri için sırasıyla 32,62 °C ve 32,90 °C olarak bulunmuştur (Pereira vd. 2013). Nasatto vd. (2015), metil selüloz çözeltileri için yaptıkları reolojik ölçümler sonucunda G’ değerinin G’’ değerinden düşük olduğu sıcaklıklarda numunenin viskoelastik bir sıvı gibi davrandığını ifade etmiştir. 50 °C sıcaklıktan itibaren G’ değerinin G’’ değerinden daha büyük olduğunu ve örneğin jel davranış sergilediğini belirtmiştir (Nasatto vd. 2015).

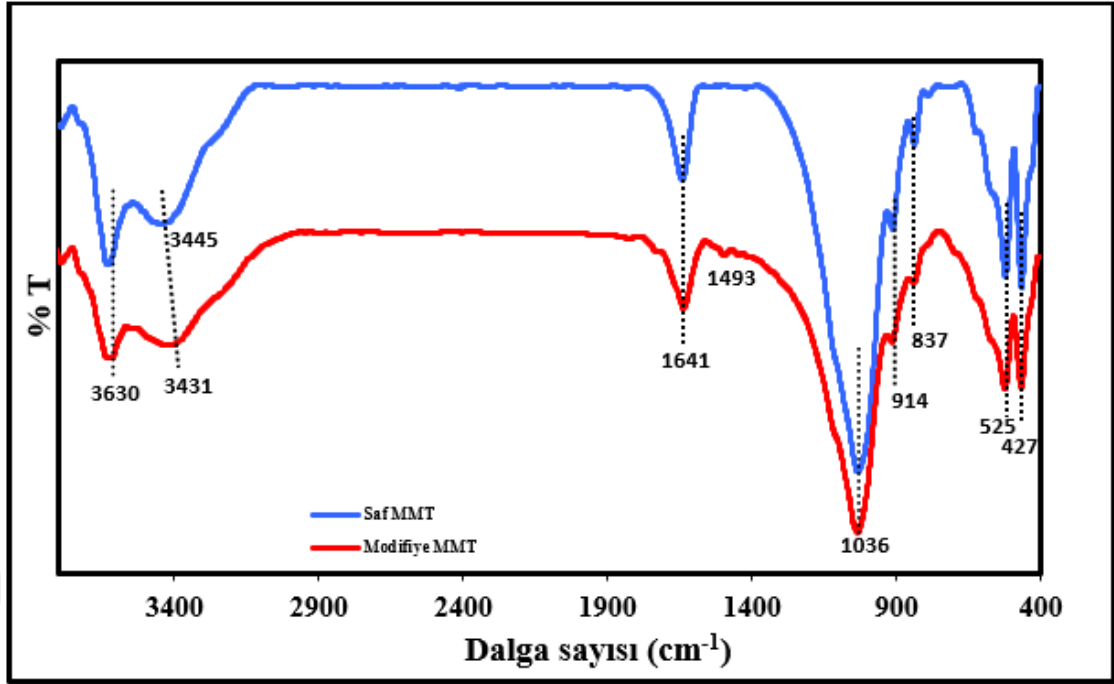
4.6. Fenil Alanin Amino Asitinin, Modifiye Montmorillonitin, Hidrojellerin Hazırlanması için Kullanılan Saf Polisakkaritlerin, Montmorillonit İçeren ve İçermeyen Hidrojellerin Fourier Transform İnfrared (FTIR) Spektroskopisi Analizleri

MMT kilinin modifikasyonunda kullanılan fenil alanin amino asitine ait FTIR spektrumu Şekil 4.33’te yer almaktadır. Spektrum incelendiğinde 3736 cm⁻¹’de –NH gerilme titreşimi, 3075 cm⁻¹’de –CH gerilme titreşimi, 2117 cm⁻¹’de C≡C gerilme titreşimi, 1624 cm⁻¹’de NH₃⁺ bükülme titreşimi, 1562 cm⁻¹’de –C=O antisimetrik gerilme, 1493 cm⁻¹’de –COO⁻ gerilmesi, 1407 cm⁻¹’de –C=O simetrik gerilmesi, 1306 cm⁻¹’de –OH bükülme titreşimi, 1224 cm⁻¹’de –CH₂ düzlem dışı salınma titreşimi, 1158 cm⁻¹’de –C-C gerilme titreşimi, 1073 cm⁻¹’de aril gruba ait orta şiddette bir titreşim piki görülmektedir. 1026 cm⁻¹’de –C-N gerilme titreşimi, 848 cm⁻¹’de amino asitin yapısında bulunan halkalı yapıya ait gerilme piki görülmektedir. 746 cm⁻¹’de –CH₂’ye ait düzlem için salınma hareketi yer almaktadır. 696 cm⁻¹’de benzen halkasından kaynaklanan bir titreşim görülmektedir (Li vd. 2001; Mehta vd. 2011).



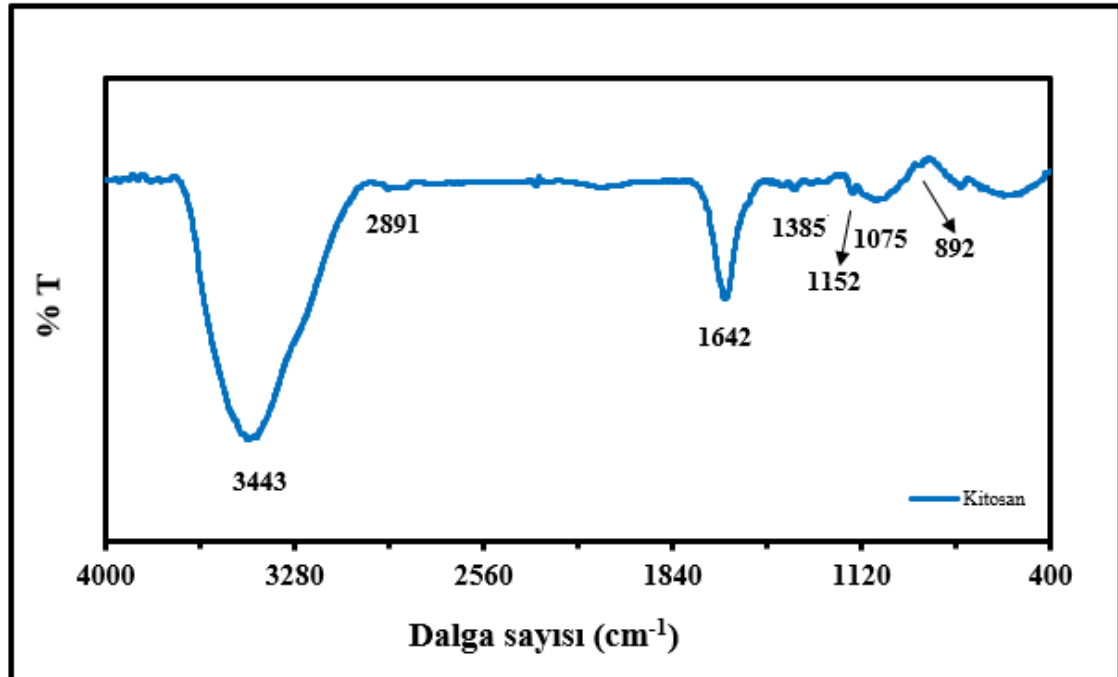
Şekil 4.33. Fenil alanin amino asitine ait FTIR spektrumu

Şekil 4.34’te saf MMT ve fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen MMT’nin FTIR spektrumları karşılaştırılmıştır. Saf MMT kiline ait FTIR spektrumu incelendiğinde, 3630 cm^{-1} ’de ve 3445 cm^{-1} ’de kilin yapısında bulunan O-H titreşimleri görülmektedir. 1641 cm^{-1} ’de H-O-H yapısına ait pik bulunmaktadır. 1036 cm^{-1} ’de Si-O-Si gerilmesine ait pik görülmektedir. Al-OH titreşimine ait bükülme titreşimi 914 cm^{-1} ’dedir. 1118 cm^{-1} bandı Si-O gerilme titreşimine aittir. 837 cm^{-1} ’de Al-Mg-OH grubunun bükülme titreşimi yer almaktadır. 525 cm^{-1} ve 427 cm^{-1} ’de sırasıyla Si-O-Si ve Al-O-Si bükülme bantları bulunmaktadır. Modifikasyon sonrası MMT kilinin FTIR spektrumu incelendiğinde, O-H pikinde belirgin bir değişim görülmektedir. Saf MMT’nin 3445 cm^{-1} ’de görülen O-H titreşim piki modifiye MMT’nin spektrumunda 3431 cm^{-1} ’e kaymıştır. 1493 cm^{-1} ’de oluşan -COO^- gerilmesi piki MMT modifikasyonunun gerçekleştiğini göstermektedir (Tireli vd. 2014).



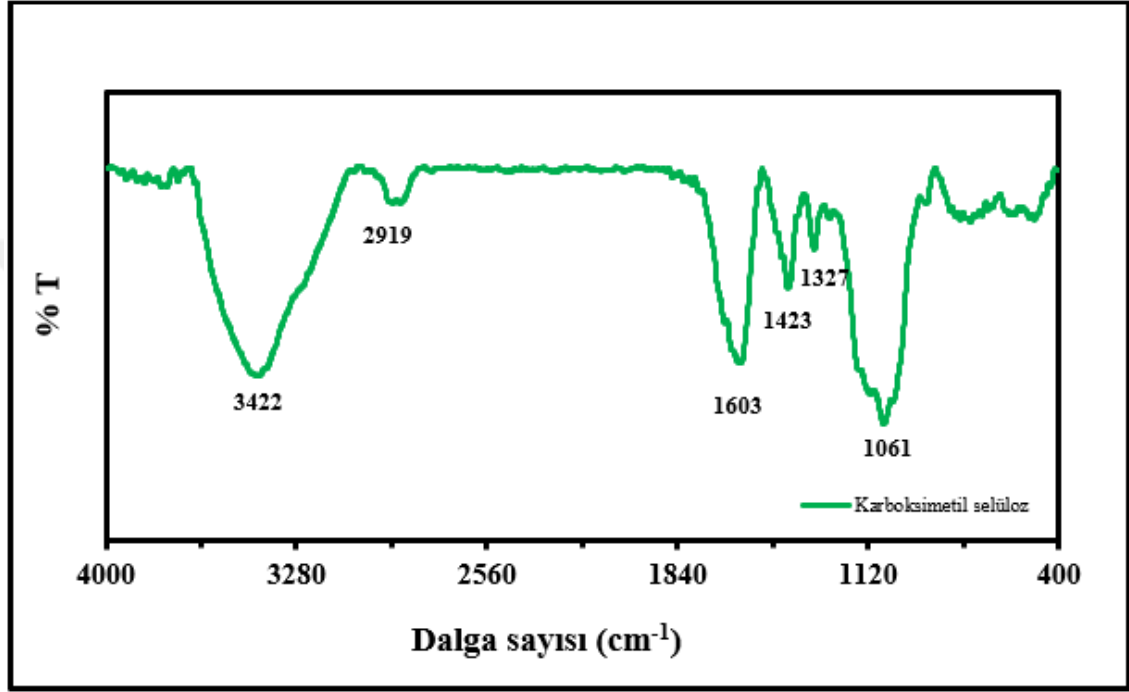
Şekil 4.34. Montmorillonit kilinin ve fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiş montmorillonit kilinin FTIR spektrumu

Hidrojellerin hazırlanması için kullanılan kitosan, karboksimetil selüloz ve skleroglukan polisakkaritlerine ait FTIR spektrumları sırasıyla Şekil 4.35, Şekil 4.36 ve Şekil 4.37’de sunulmaktadır.



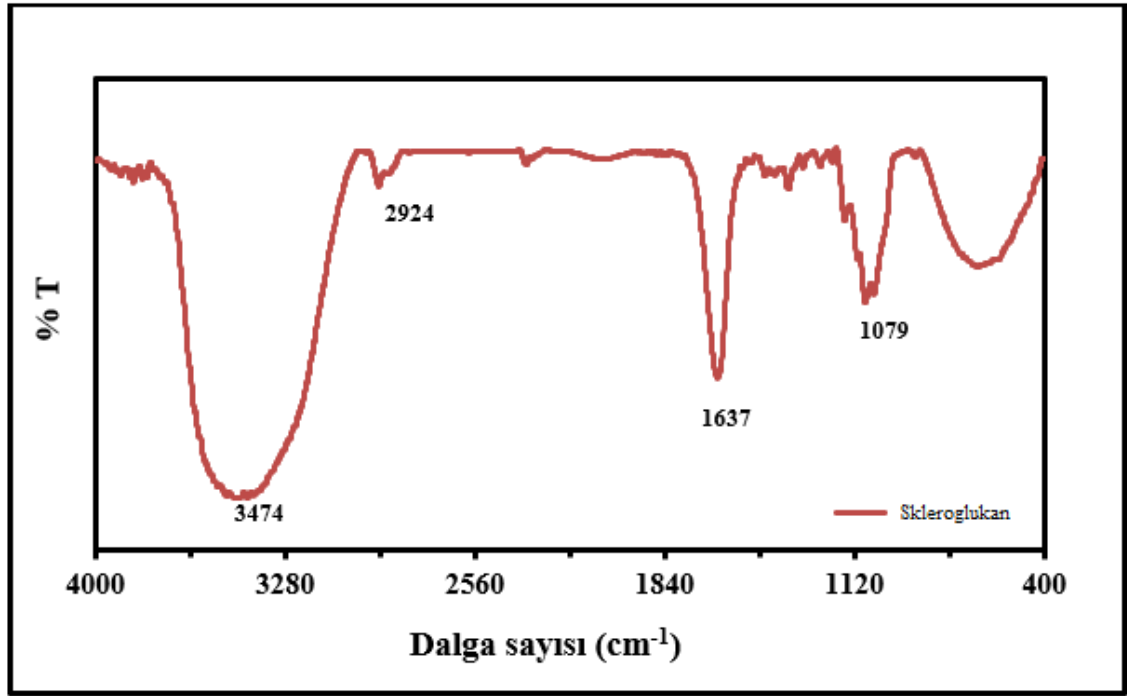
Şekil 4.35. Kitosan polisakkaritine ait FTIR spektrumu

Şekil 4.35'te sunulan kitosanın FTIR spektrumu incelendiğinde, yapıda bulunan hidroksil grubuna ait pik 3443 cm^{-1} 'de görülmektedir. 2891 cm^{-1} 'de görülen pik metil grubundaki C-H bağını göstermektedir. 1642 cm^{-1} 'de görülen titreşim bandı protonlanmış amin grubu titreşimine ait piktir. 1385 cm^{-1} 'de görülen $-\text{CH}_3$ bükülme hareketini gösteren piktir. 1152 cm^{-1} bandı kitosanın deasetilasyonundan kaynaklanan C=O oksijen köprüsünün asimetrik titreşimini göstermektedir. Piranoz halkasının karakteristik C-O-C titreşim bandı 1075 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 892 cm^{-1} 'de polisakkaritin C-H bağlarına ait düzlem dışı salınma hareketini temsil etmektedir (Yadav ve Shivakumar 2012).



Şekil 4.36. Karboksimetil selüloz polisakkaritine ait FTIR spektrumu

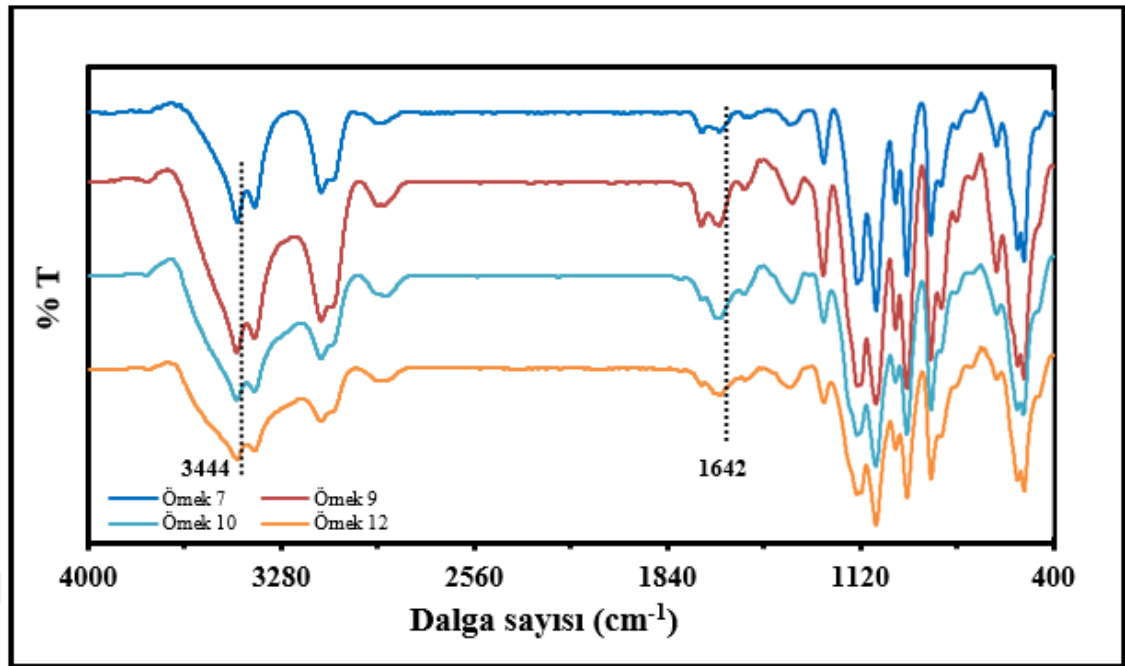
Karboksimetil selülozun FTIR spektrumunda (Şekil 4.36) $-\text{OH}$ grubuna ait gerilme titreşimi 3422 cm^{-1} 'de görülmektedir. 2919 cm^{-1} 'de $-\text{C-H}$ gerilme titreşimi görülmektedir. 1603 cm^{-1} 'de bulunan güçlü absorpsiyon bandı $-\text{COO}^-$ grubunun varlığını ifade etmektedir. 1423 cm^{-1} ve 1327 cm^{-1} pikleri sırasıyla $-\text{CH}_2$ makaslama ve $-\text{OH}$ bükülme titreşimleridir. 1061 cm^{-1} 'deki bant ise CH-O-CH_2 gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Chai ve Isa 2013; Ahmed vd. 2016).



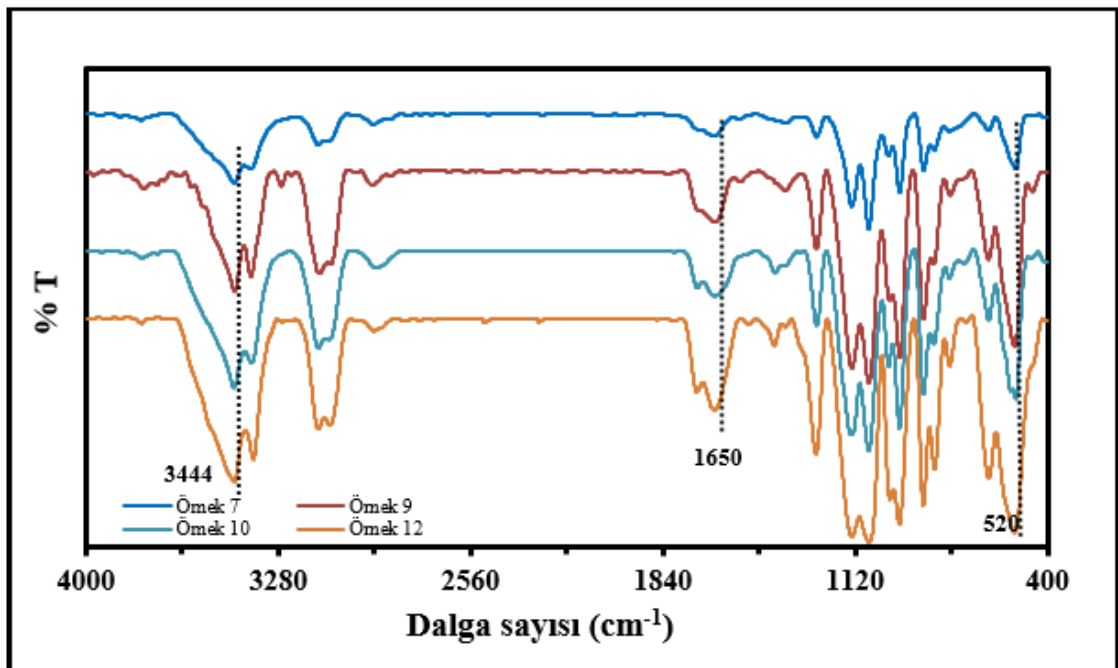
Şekil 4.37. Skleroglukan polisakkaritine ait FTIR spektrumu

Skleroglukanın FTIR spektrumunda (Şekil 4.37’de) görülen 3474 cm^{-1} ’deki büyük bant makromoleküldeki —OH grubunda meydana gelen gerilme ve bükülme hareketlerinden kaynaklanmaktadır. 2924 cm^{-1} ’de görülen pik simetrik C-H gerilmesinden dolayı oluşmaktadır. $1475\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bantlar C-H bükülme moduna ait olabilmektedir. Aynı zamanda $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bantlar C-O-C glikozidik titreşimlerle ve C-OH gerilme titreşimlerinin halka titreşimleri ile örtüşmesinden kaynaklanmaktadır (Casadei vd. 2007; Lee vd. 2008).

Şekil 4.38 ve Şekil 4.39’da bulunan sırasıyla MMT içermeyen ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin FTIR spektrumları incelendiğinde, 3444 cm^{-1} ’de kitosanın hidroksil gerilmesine ait pikler görülmektedir. MMT içermeyen hidrojellerin 1642 cm^{-1} bandında kitosanın protonlanmış amin grubu titreşimine ait pik görülmektedir. %5 MMT içeren hidrojellerde bu pik 1650 cm^{-1} ’e kaymıştır. 520 cm^{-1} ’de ortaya çıkan Si-O-Si piki montmorillonitin hidrojel matriksi içerisinde yer aldığını göstermektedir. Karboksimetil selülozun 1603 cm^{-1} ’de COO^- grubunu temsil eden karakteristik pikinin kaybolduğu görülmektedir. Bu durum, karboksimetil selülozun hidrojel içerisinde elektrostatik etkileşim kurduğunu belirtmektedir (Bora vd. 2000; Awad vd. 2004; Leite vd. 2010).



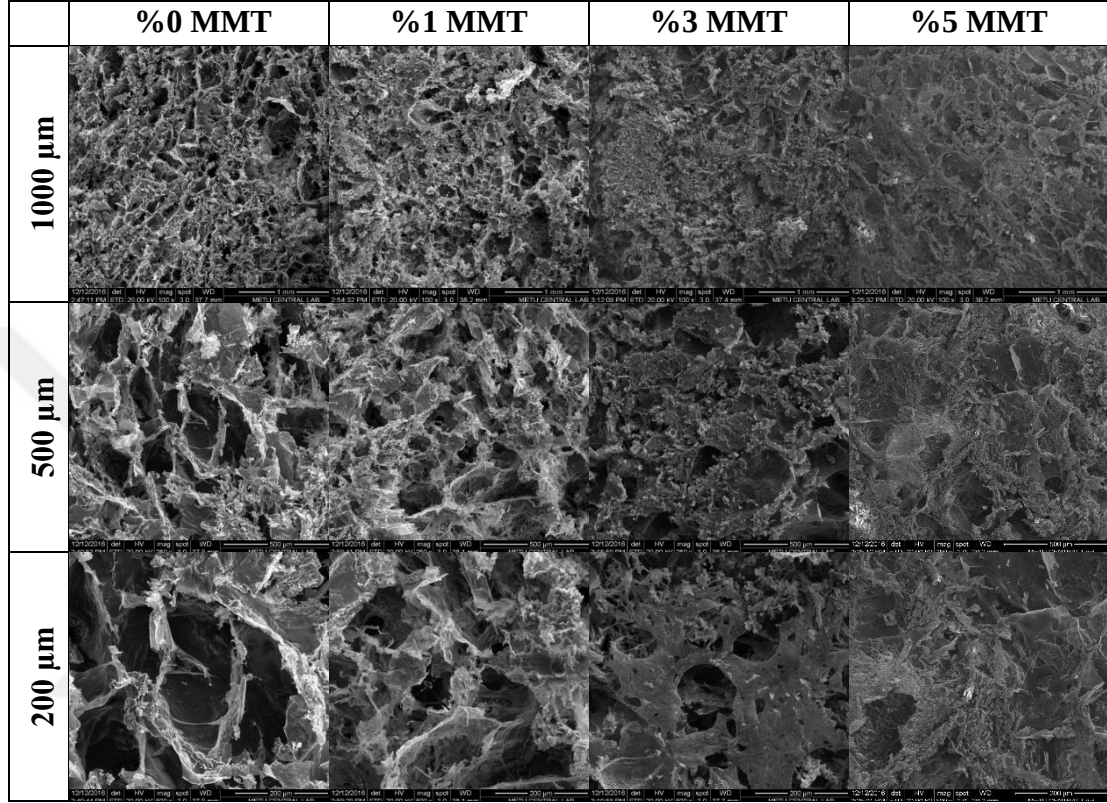
Şekil 4.38. MMT içermeyen hidrojel örneklerine ait FTIR spektrumları



Şekil 4.39. %5 MMT içeren hidrojel örneklerinin FTIR spektrumları

4.7. Hidrojellerin SEM Analizi

Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojel örneklerinin mikro yapıları ve yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu yardımıyla incelenmiştir. SEM analizi sonucunda elde edilen görüntüler Şekil 4.31’de sunulmaktadır.

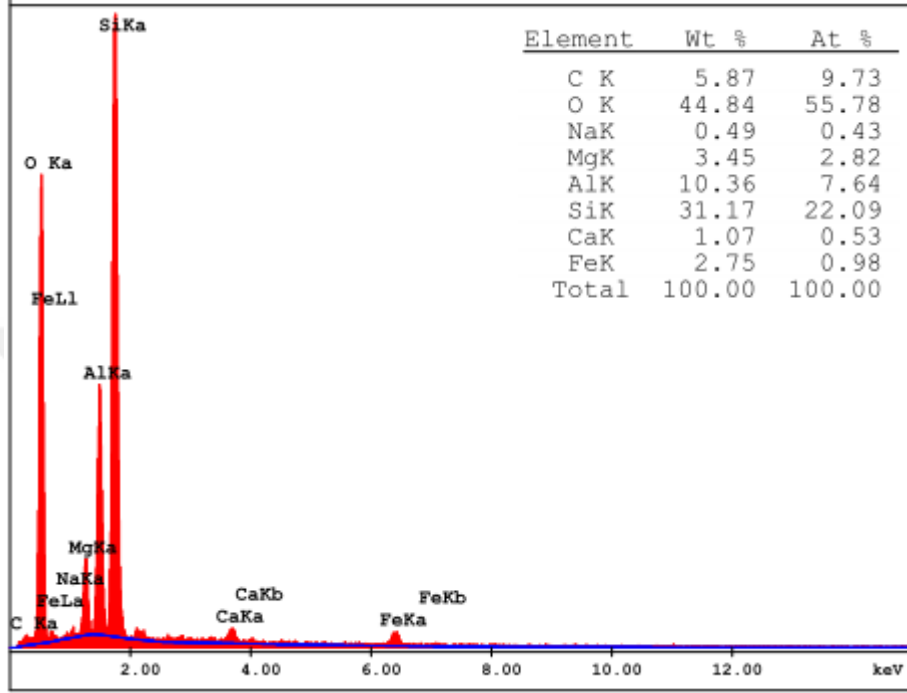


Şekil 4.40. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait SEM görüntüleri

Şekil 4.40’da yer alan görüntüler incelendiğinde, hidrojellerin gözenekli bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Hidrojel matrisi içerisine katılan MMT kili miktarı arttıkça yapıdaki gözenek boyutunda belirgin bir küçülme görülmüştür. Bu nedenle, MMT miktarının artmasıyla hidrojel yapısının daha sıkılaştığı sonucuna varılmıştır. Irani vd. (2013), polietilen aşıli poliakrilik asit hidrojellerine montmorillonit katkılayarak kompozit hidrojeller hazırlamıştır. Hidrojellerin içerisine kütlece %0, %1 ve %5 oranlarında MMT eklenip SEM görüntüleri incelendiğinde, kil miktarının artmasıyla gözenek boyutunun küçüldüğünü gözlemişlerdir. %7, %9 ve %11 oranlarında MMT eklendiğinde killerin matrisi içerisinde kümeleşme yarattığı bildirilmiştir (Irani vd. 2013). Chavda vd. (2012), poli(akrilamit-co-akrilik asit) süper gözenekli hidrojel elde etmiştir. Bu hidrojele Ac-Di-Sol ve polivinilpirollidon kompozit ajanlarını ekleyerek gözenek boyutu değişimini SEM görüntüleri ile takip etmiştir. Matrisi içerisinde kompozit ajanı eklenmesiyle hidrojellerin gözenek boyutunda belirgin bir azalma gerçekleştiği belirtilmiştir (Chavda vd. 2012).

4.8. Hidrojellerin EDX ve Haritalama Analizleri

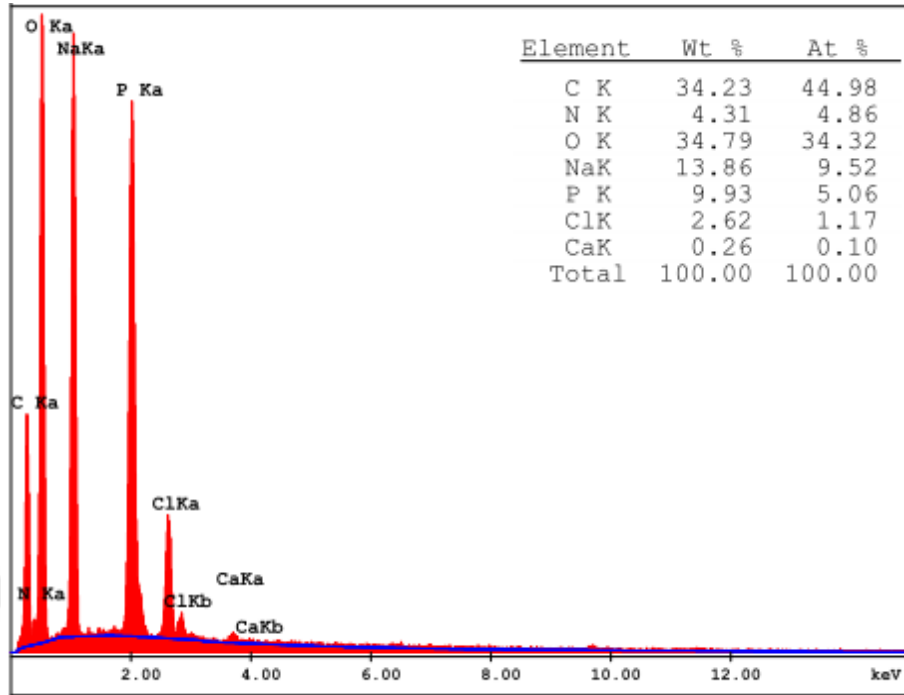
EDX analizi ile modifiye edilmiş MMT ve farklı oranlarda MMT içeren hidrojellerin elementel dağılımları incelenmiştir. Şekil 4.41’de fenil alanin amino asiti ile modifiye edilen MMT kilinin EDX spektrumu sunulmaktadır.



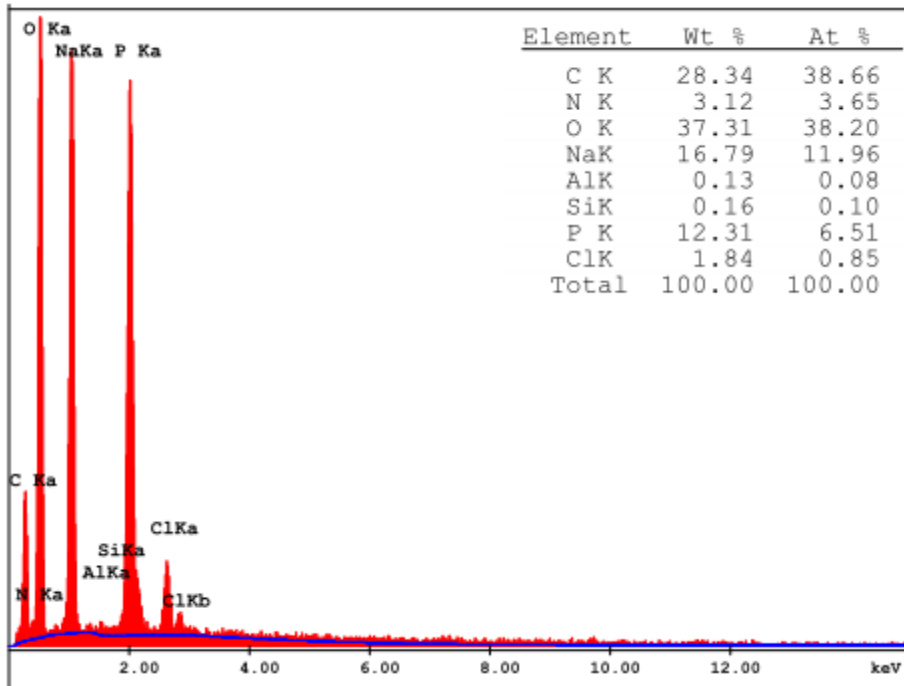
Şekil 4.41. Fenil alanin ile modifiye edilen MMT’nin EDX spektrumu

Şekil 4.41’de yer alan modifiye MMT’nin EDX spektrumu incelendiğinde, MMT kilinin yapısında yoğun olarak Al ve Si elementlerinin bulunduğu görülmektedir.

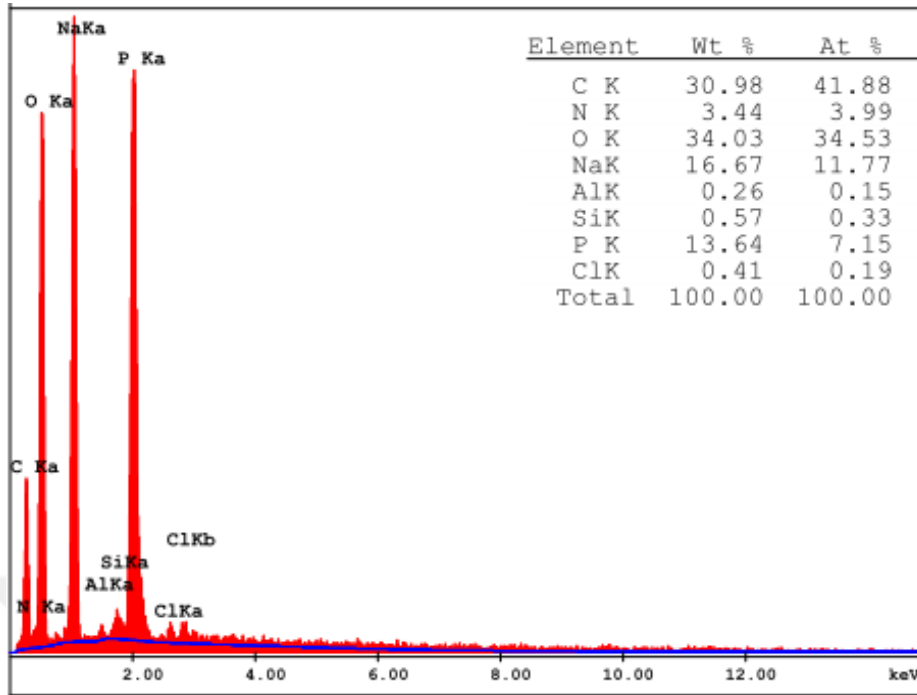
Şekil 4.42-4.45’te sırasıyla %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren hidrojellerin EDX spektrumları gösterilmektedir. Şekil 4.46’da ise %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellerin EDX haritalama ve SEM görüntüleri bulunmaktadır.



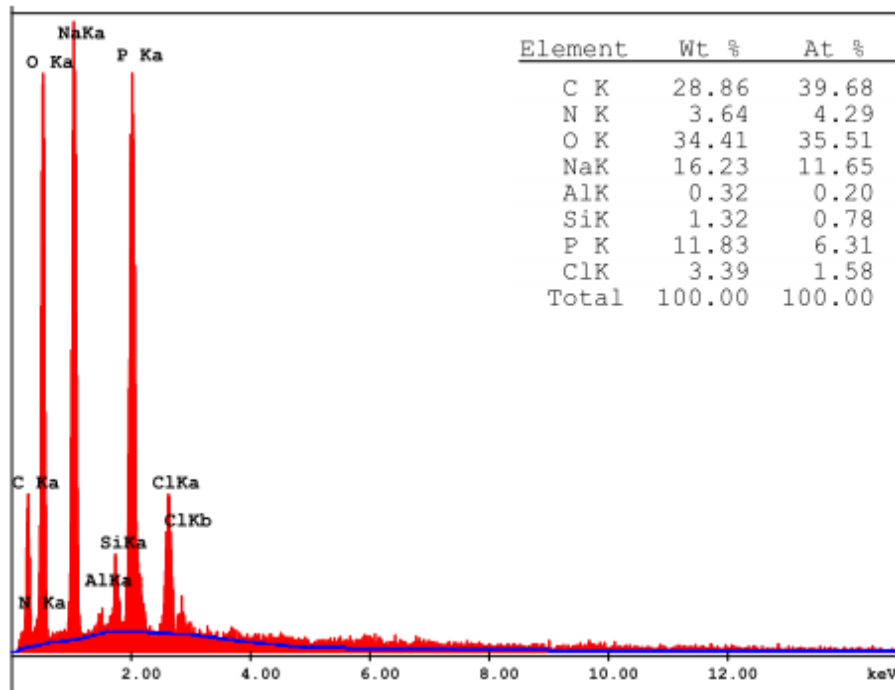
Şekil 4.42. %0 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu



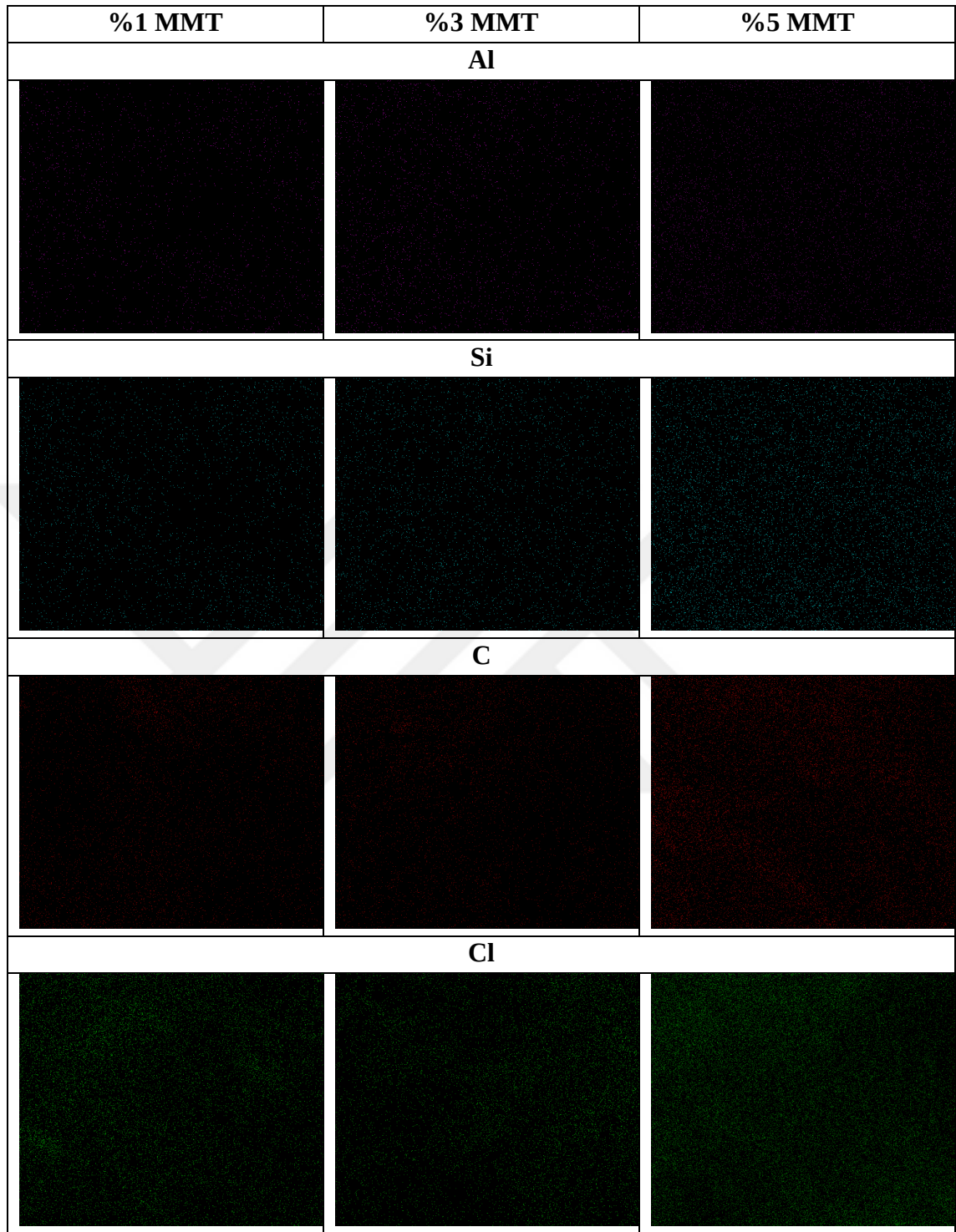
Şekil 4.43. %1 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu



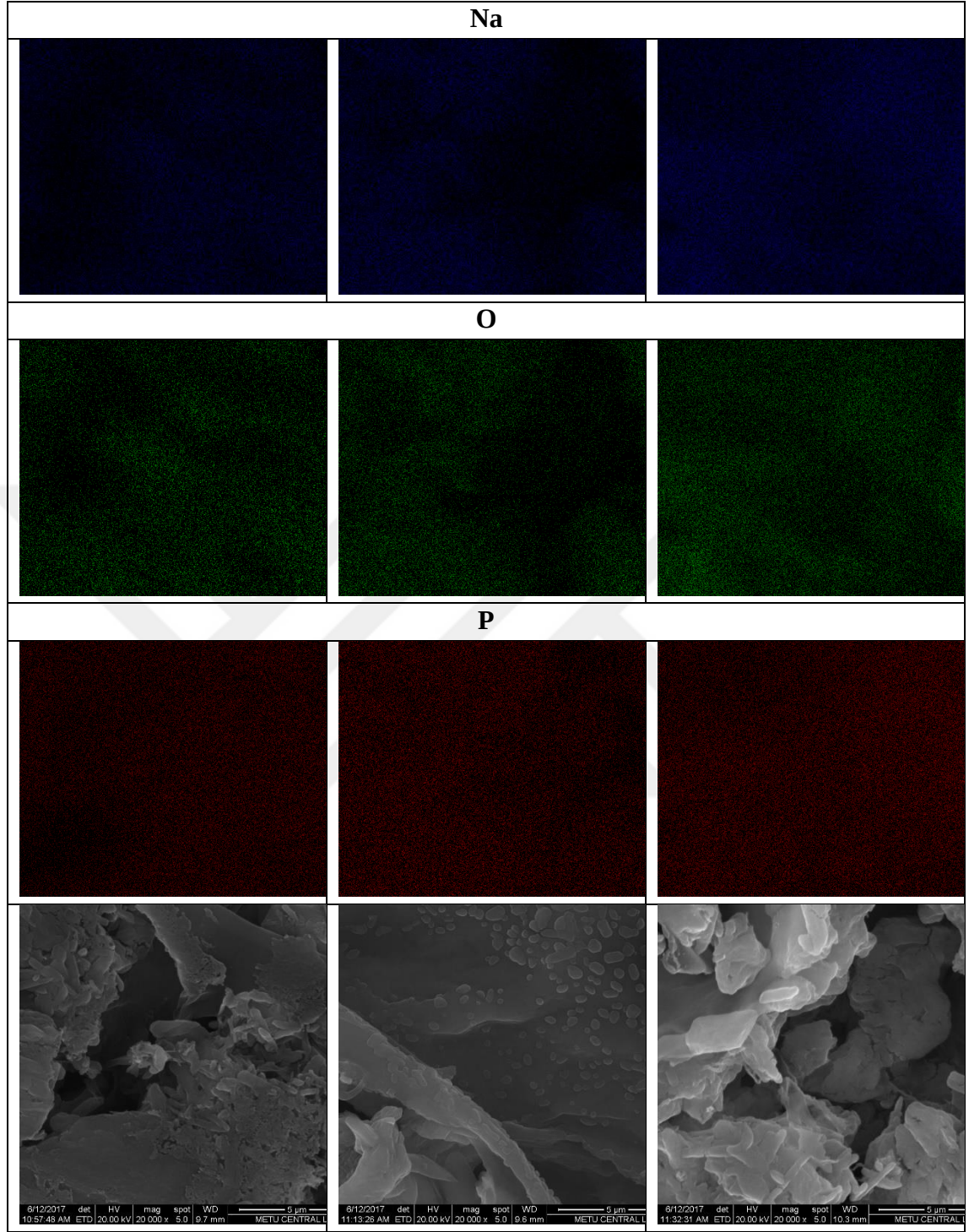
Şekil 4.44. %3 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu



Şekil 4.45. %5 MMT içeren hidrojin EDX spektrumu



Şekil 4.46. %1, %3 ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait EDX haritalama ve SEM görüntüleri



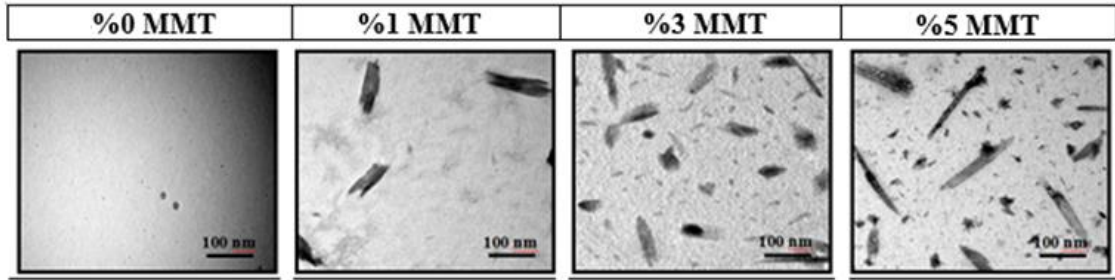
Şekil 4.46'nın devamı

MMT içermeyen hidrojinin EDX spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.42), hidrojel matriksi içerisinde fazla miktarda Na, C ve O yer alırken Al ve Si elementlerinin bulunmadığı görülmektedir. Şekil 4.43-4.45'te bulunan %1, %3 ve %5 MMT içeren sistemlerin EDX spektrumları değerlendirildiğinde, hidrojel matriksi içerisinde MMT miktarının giderek artmasıyla Al ve Si miktarlarının da arttığı görülmektedir. Şekil 4.46'da bulunan haritalama sonuçları incelendiğinde, hidrojel matriksini oluşturan

polisakkarit çözeltilerinin ve MMT kilinin homojen bir şekilde karıştığı ve elementlerin yapı içerisinde homojen bir şekilde dağıldığı saptanmıştır. Yapı içerisinde MMT miktarının artmasıyla Al ve Si miktarının da artış gösterdiği haritalama fotoğrafları ile desteklenmektedir. Liang vd. (2004), yapılan çalışmada metil selüloz, aljinat polisakkaritlerini ve NaCl tuzunu kullanarak sıcaklığa duyarlı hidrojel film elde etmiştir. Hidrojelin üst yüzeyinden ve kesit alanından yapılan haritalama analizi sonucunda, Na elementinin matriks içerisinde homojen bir şekilde dağıldığı görülmüştür ve hidrojel matriksini oluşturan polisakkaritlerin ağ yapısı oluşturdıkları açıklanmıştır (Liang vd. 2004). Bortolin vd. (2013), gübre salımı sağlamak amacıyla poliakrilamit ve metil selüloz kullanarak hidrojel hazırlamışlardır. Hidrojel matriksi içerisinde MMT ekleyerek nanokompozit hidrojel elde etmişlerdir. Poliakrilamit/metil selüloz/MMT hidrojelinin EDX analizi sonucunda görülen Al ve Si piklerinin MMT varlığından kaynaklandığını belirtmişlerdir (Bortolin vd. 2013).

4.9. Hidrojellerin TEM Analizi

Polimer-kil nanokompozitlerinin morfolojik araştırmasında kullanılan en etkin tekniklerden biri TEM analizidir. Şekil 4.47’de kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT hidrojellerinin TEM görüntüleri yer almaktadır.

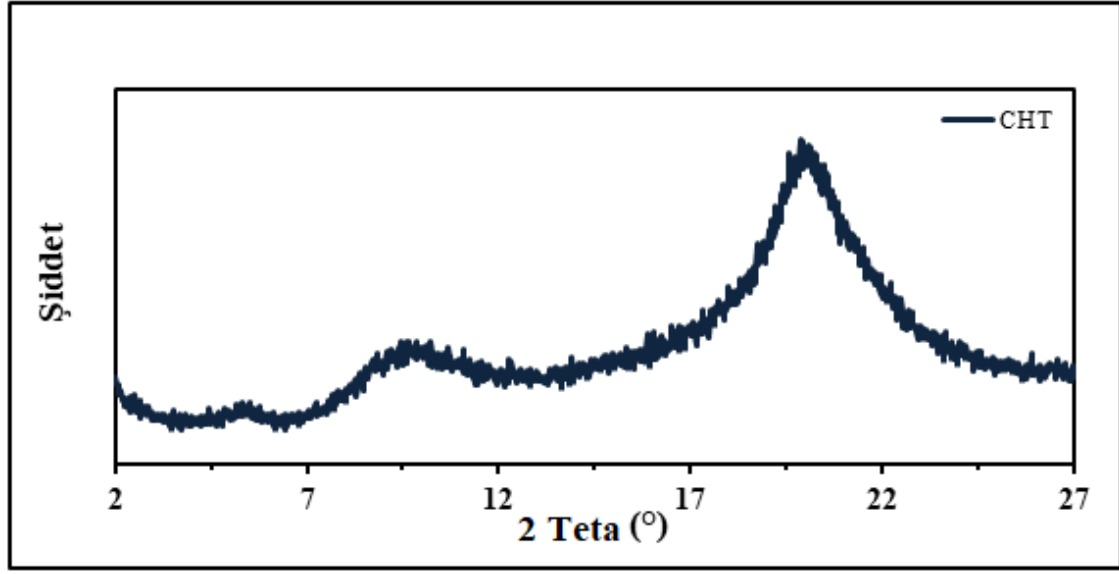


Şekil 4.47. %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/MMT hidrojellerinin TEM görüntüleri

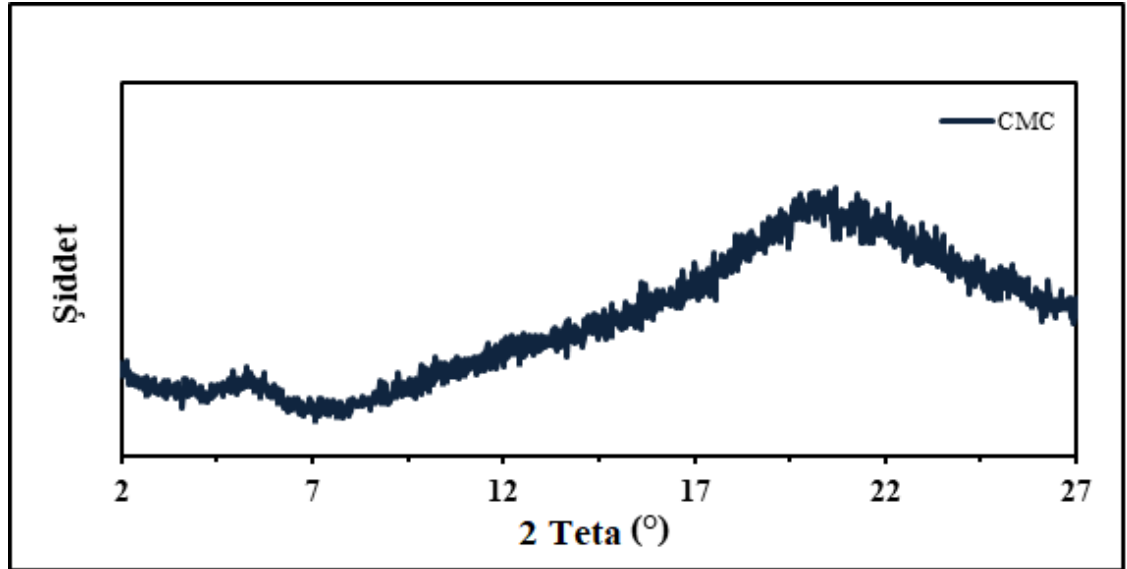
Şekil 4.47’de yer alan farklı oranlarda MMT içeren hidrojellerin TEM görüntüleri incelendiğinde, MMT killerinin hidrojel ağ yapısı içerisinde homojen bir şekilde dağıldığı ve eksfoliye olduğu görülmektedir. Guilherme vd. (2010), maltodekstrin-co-dimetilakrilamit hidrojeline kütlece %5 oranında MMT ekleyerek kompozit hidrojel elde etmişlerdir. MMT içerikli hidrojel örneğinin TEM görüntüleri incelendiğinde, kopolimer yapısı içerisinde MMT partiküllerinin mükemmel dağılım gösterdiği rapor edilmiştir (Guilherme vd. 2010). Sirousazar vd. (2011), polivinilalkol-MMT kompozit hidrojelleri hazırlamışlar ve bu hidrojellerin morfolojik özelliklerini incelemek amacıyla TEM görüntülerini kaydetmişlerdir. Buna göre, kütlece %3 oranında MMT içeren polivinilalkol-MMT hidrojelinde kil partiküllerinin homojen bir şekilde dağıldığı ve eksfoliye bir yapı oluştuğunu belirtmişlerdir (Sirousazar vd. 2011).

4.10. Hidrojellerin XRD Analizleri

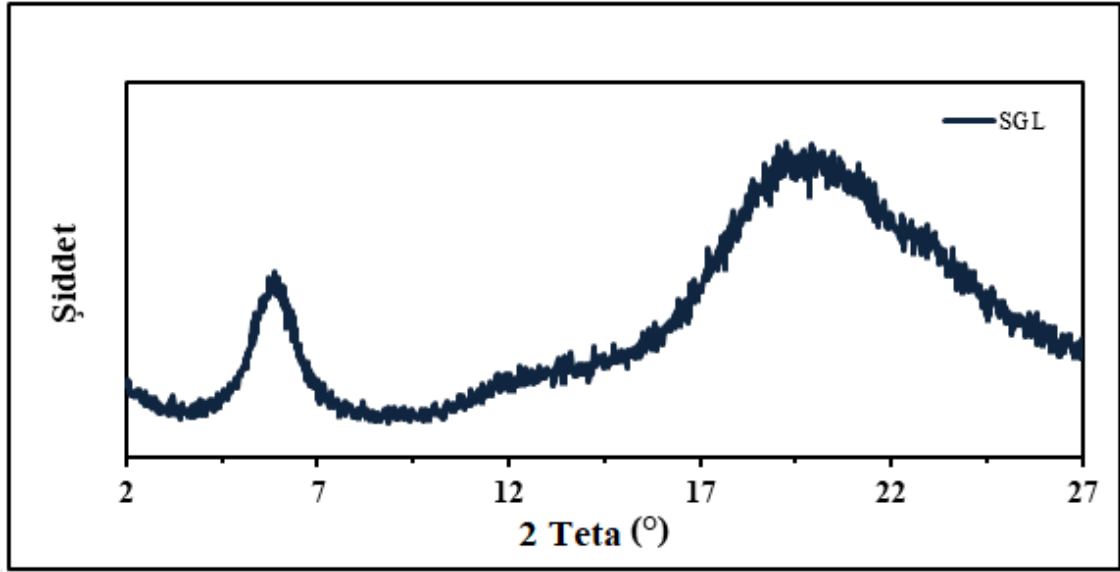
Polimer-kil nanokompozit malzemelerin morfolojik özelliklerinin incelenmesinde TEM analizleri gibi XRD analizleri de etkili yöntemlerden biridir. Hidrojel hazırlamak için kullanılan saf kitosan, karboksimetil selüloz, skleroglukan polisakkaritlerinin, %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellerin ve modifiye MMT'nin XRD grafikleri Şekil 4.48-4.50'de yer almaktadır.



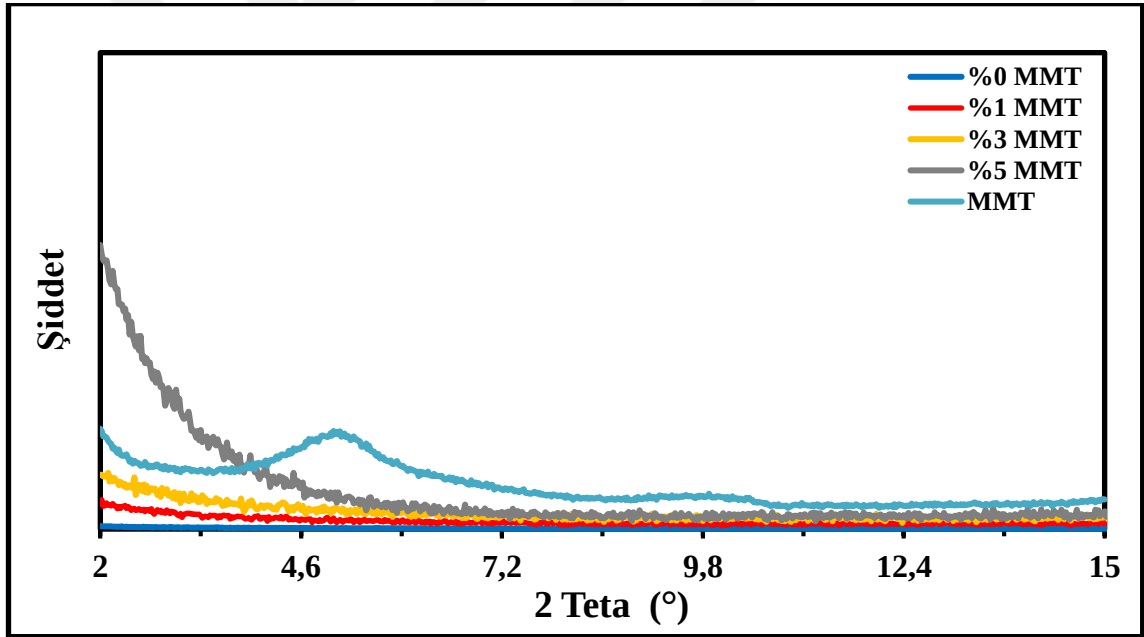
Şekil 4.48. Kitosana ait XRD spektrumu



Şekil 4.49. Karboksimetil selüloza ait XRD spektrumu



Şekil 4.50. Skleroglukana ait XRD spektrumu



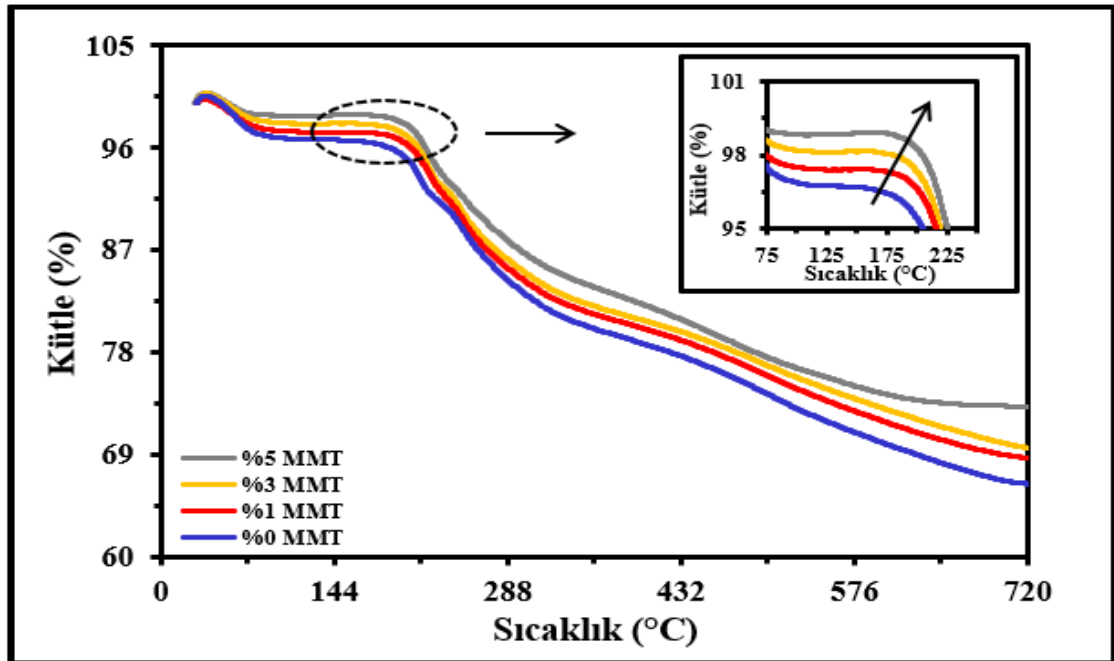
Şekil 4.51. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait hidrojellerin ve fenil alanin ile modifiye edilen MMT'nin XRD spektrumları

Şekil 4.48'de bulunan kitosana ait X-ray difraksiyon grafiği incelendiğinde $10,4^\circ$ ve 20° 'de kitosanın karakteristik pikleri görülmektedir (Wang vd. 2016). Karboksimetil selüloz $20,60^\circ$ 'de (Doh vd. 2013), skleroglukan $19,58^\circ$ 'de (Hamed ve Belhadri 2010) karakteristik pik göstermektedir (Şekil 4.49-4.50). Şekil 4.51'de yer alan fenil alanin ile modifiye edilen MMT'nin XRD spektrumundan $4,98^\circ$ 'de modifiye MMT'ye ait belirgin pik görülmektedir. Hidrojellere ait spektrumlar (Şekil 4.51) incelendiğinde, modifiye MMT'ye ait $4,98^\circ$ 'de görülen pikin kaybolduğu görülmektedir. Bu durum,

montmorillonit kilinin nanokompozit yapıdaki hidrojenlerin içerisinde tam olarak dağıldığını ve eksfoliye olduğunu kanıtlamaktadır. Zhu vd. (2015), kitosan, Na⁺MMT ve kitosan-MMT kompozit malzemesinin XRD spektrumlarını karşılaştırmıştır. Na⁺MMT'ye ait karakteristik pik 6,9°'de gözlenmiştir ve kilin bazal boşluk değeri 12,5 Å olarak hesaplanmıştır. Kitosanın difraksiyon piki 10,7°'de yer almıştır. Kitosan-MMT kompozit materyalinin XRD spektrumunda kile ait pik kaybolmuş ve 5,8°'de yeni bir pik oluşmuştur. Bu durum kilin yapı içerisinde tamamen dağıldığını ve yeni bir nanokompozit yapı oluştuğunu göstermiştir (Zhu vd. 2015). Mahdavinia vd. (2017), pH'a duyarlı karboksimetil selüloz-g-poliakrilamit/MMT hidrojelini hazırlayarak ilaç salımı gerçekleştirmiştir. Çalışmada manyetik özellikli MMT hazırlanmış ve XRD spektrumu kaydedilmiştir. Saf MMT'ye özgü 7,29° pikinin manyetik MMT'nin XRD spektrumunda görülmemesi ile kilin homojen bir dağılım sergilediğini açıklamışlardır. MMT içermeyen hidrojin XRD spektrumunda 20°'de bulunan geniş pikin hidrojin amorf bir yapıya sahip olmasından kaynakladığını bildirmişlerdir. Kompozit hidrojin spektrumunda 20°'de düşük şiddetli pik bulunması yapıda manyetik özellikli MMT bulunduğunu göstermiştir. Hidrojenlerin içerisinde kil partiküllerinin tamamen veya kısmen eksfoliye olduğu rapor edilmiştir (Mahdavinia vd. 2017).

4.11. Termal Gravimetrik Analiz (TGA)

Kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojenlerine katılan MMT'nin hidrojin termal kararlılığına olan etkisini incelemek amacıyla TG ve DSC analizleri yapılmıştır. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojel sistemlerinin TG analiz sonucu Şekil 4.52'de görülmektedir.

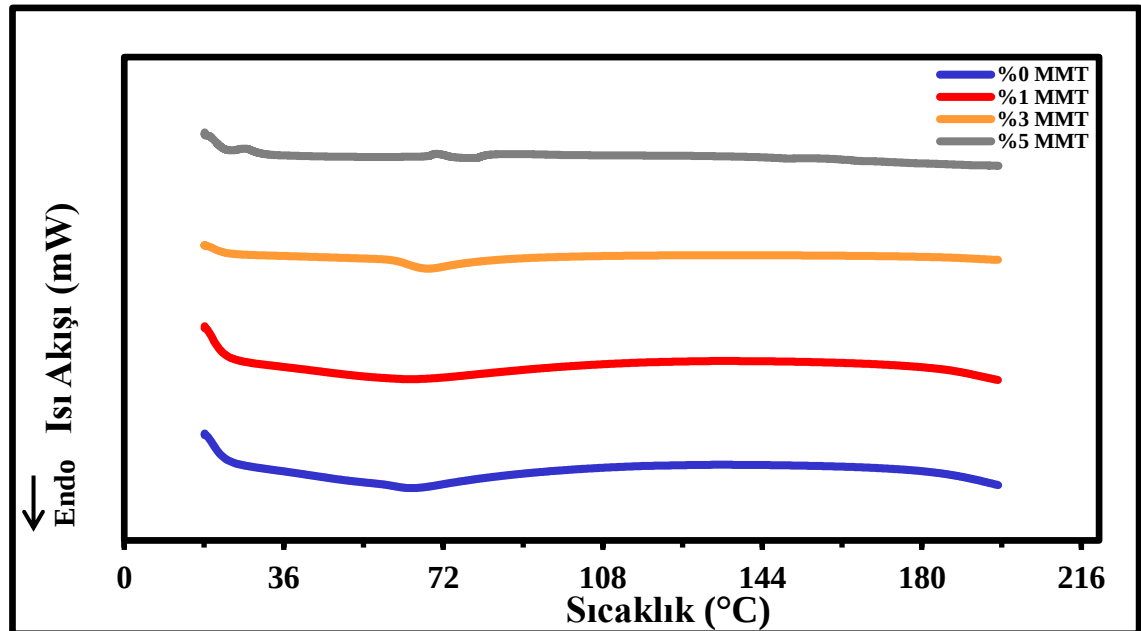


Şekil 4.52. %0, %1, %3 ve %5 MMT kili içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojenlerinin TGA grafikleri

Şekil 4.52’de bulunan grafikte 30 °C’den 720 °C’ye kadar ısıtılan hidrojellerin termal gravimetrik analiz sonuçlarına göre bozulma sıcaklığının %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren sistemler için sırasıyla 145 °C, 158 °C, 165 °C ve 175 °C olduğu bulunmuştur. Matriks içerisindeki kil miktarının artmasıyla yüzde kütle kaybı azalmaktadır. Kütle kaybının %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren sistemler için sırasıyla %34,0, %31,5, %30,6 ve %27,0 olduğu hesaplanmıştır. Termogramlarda yaklaşık 700 °C’den sonra kütle kaybı gözlenmemiştir. Hidrojel içerisindeki kil miktarının artmasıyla hidrojin bozunma sıcaklığının yükseldiği ve termal dayanıklılığının arttığı görülmüştür. Ali vd. (2013), polivinil alkol ve kütlece %5 MMT katkılı polivinil alkol kompozit polimerlerinin TG analizini gerçekleştirmiştir. Sıcaklığın kontrollü bir şekilde artırılmasıyla gerçekleşen kütle kaybının 200 °C yakınlarında gerçekleştiği belirtilmiştir. MMT içerikli polimerin termal bozunma sıcaklığının 250 °C’de, saf polivinil alkolün bozunma sıcaklığının 220 °C’de olduğu belirtilmiştir. Polimer matriksi içerisine MMT katkılanması ile polimerin termal kararlılığının arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Ali vd. 2013). Hwu vd. (2001), polimetil metakrilat polimeri ve MMT katkılı polimetil metakrilat kompozit polimeri hazırlayarak termal kararlılıklarını karşılaştırmıştır. TG analiz sonucunda, MMT içerikli polimer sisteminin bozunma sıcaklığının saf polimerin bozunma sıcaklığından 40 °C daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Kil katkılı polimerin termal kararlılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Hwu vd. 2001).

4.12. Hidrojellerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi

MMT kili içermeyen ve %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojel sistemlerinin camısı geçiş sıcaklıklarını (T_g) belirlemek amacıyla DSC analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DSC sonuçları Şekil 4.53’te sunulmaktadır.



Şekil 4.53. %0, %1, %3 ve %5 MMT kili içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait hidrojellerin DSC grafikleri

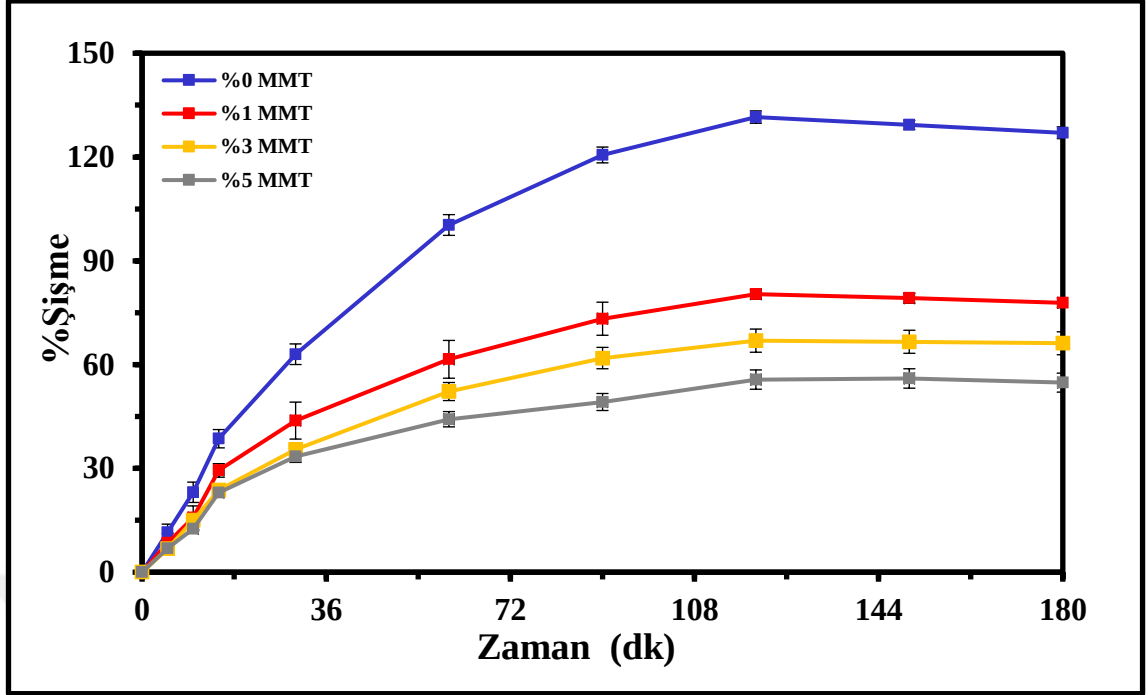
Şekil 4.53'te bulunan farklı oranlarda MMT içeren hidrojellere ait grafiklerdeki endotermik pik, hidrojellerin T_g değerlerini göstermektedir. Buna göre %0, %1, %3 ve %5 MMT kili içeren hidrojellerin T_g değerleri sırasıyla 63,72 °C, 64,50 °C, 68,77 °C ve 76,75 °C olarak bulunmuştur. Matriks içerisinde bulunan MMT miktarının artmasıyla T_g değerlerinde bir artış söz konusudur. Bu durum, MMT kilinin hidrojel matriksi içerisinde tam olarak dağılmasıyla oluşan nanokompozit yapıdan kaynaklanmaktadır. Ağ yapısı içerisindeki kil miktarının artmasıyla matriks ile kil arasındaki etkileşim artmakta ve yapı daha sıkı bir hale gelmektedir. Bu durum, T_g değerlerinde artışa sebep olmaktadır. Gu ve Ye (2009), polivinil alkol ve polivinil alkol/MMT kompozit hidrojeli hazırlamışlardır. Bu hidrojellerin DSC analizi sonuçlarına göre, polivinil alkol hidrojeline %1 MMT katılması ile T_g pikinin daha yüksek sıcaklığa doğru kaydığı görülmüştür. T_g değerindeki bu artış, MMT plakalarının polivinil alkol matriksi içerisinde tam olarak dağılması sonucu polimer zincirlerinin hareketinin kısıtlanması ile açıklanmıştır (Gu ve Ye 2009). Ali vd. (2013), PVA ve %5 MMT katkılı PVA kompozit polimerlerinin DSC analizi ile T_g değerlerini karşılaştırmıştır. PVA'nın ve MMT katkılı PVA'nın DSC termogramlarında görülen endotermik pik camı geçiş sıcaklıklarının sırasıyla 80 °C ve 95 °C olduğunu görmüşlerdir (Ali vd. 2013).

4.13. Hidrojellerin Şişme Testleri

Hidrojellerin gelişmiş özelliklerinden biri yüksek su absorplama kapasitesi sayesinde şişme davranışı sergilemesidir. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojel örneklerinin su içerisinde ve farklı pH değerlerinde şişme özellikleri incelenmiştir. Şişme testleri için hidrojel örnekleri vakum etüvünde tam olarak kurutulmuş ve 25 °C'deki su veya farklı pH değerindeki sıvı içerisine bırakılarak şişme davranışı takip edilmiştir.

4.13.1. Hidrojellerin saf su içerisinde şişme davranışlarının incelenmesi

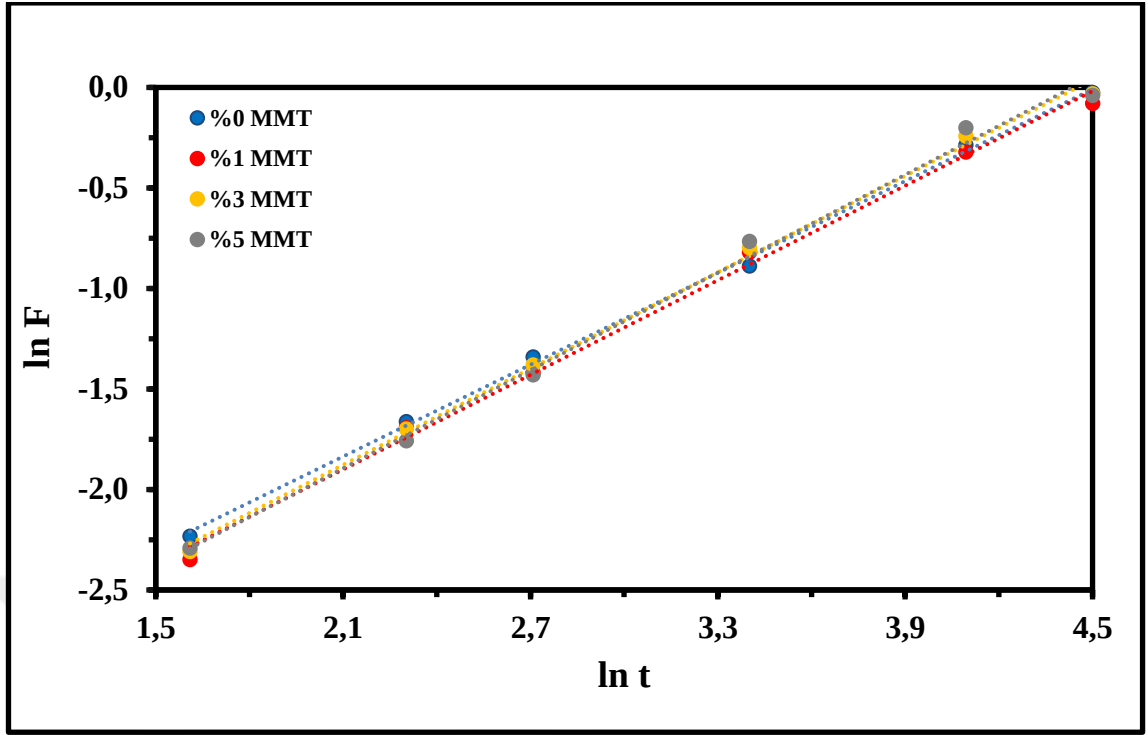
Farklı miktarlarda MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait hidrojel örneklerinin 25 °C'deki saf su içerisinde şişme davranışları incelenmiştir. Hidrojellerin %şişme değerleri Eşitlik (3.1)'de verilen formül ile hesaplanmıştır. Hidrojel örneklerinin saf sudaki şişme değerinin zamanla değişimi Şekil 4.54'te gösterilmektedir.



Şekil 4.54. Farklı miktarlarda MMT içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin saf sudaki şişme değerinin zamanla değişimi

Şekil 4.54 incelendiğinde, MMT miktarının artmasıyla hidrojellerin %şişme değerlerinde belirgin bir azalmanın olduğu görülmektedir. Tez çalışması kapsamında farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin Şekil 4.40'taki SEM fotoğrafları kil miktarının artmasıyla yapı içerisindeki gözenek boyutunun küçüldüğünü göstermiştir. Bir başka ifadeyle, kil miktarının artmasıyla polimerler ve kil arasındaki etkileşim artmakta ve yapı daha sıkı bir hale gelmektedir. Bu durum, polimer zincirlerinin elastikliğini düşürmekte ve hidrojin su tutma kapasitesini azaltmaktadır. Yadav ve Rhee (2012), aljinat hidrojinin içerisine farklı oranlarda MMT kili eklediğinde, kil miktarının artmasıyla hidrojellerin %şişme oranlarında azalma gerçekleştiğini rapor etmiştir. Matriks içerisinde bulunan MMT killerinin polimer ağındaki etkileşimleri arttırdığı, hidrojin hidrofilik özelliğini azalttığı ve hidrojin su absorplama kapasitesini düşürdüğü açıklanmıştır (Yadav ve Rhee 2012).

Hidrojellerin şişme davranışlarını anlamak amacıyla şişme kinetikleri de araştırılmıştır. Ağ yapılı şişebilen polimerlerin su moleküllerini absorpsiyonu genellikle Fick difüzyon kanunu ile açıklanmaktadır (Jin vd. 2009). Eşitlik (3.3) kullanılarak $\ln F$ değerlerine karşı $\ln t$ grafiğinin eğiminden (n) ve y-eksenini kesim noktasından ($\ln k$) kinetik parametreleri hesaplanmaktadır (Ganji vd. 2010). Farklı miktarlarda MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerin saf sudaki şişme davranışlarına ait $\ln F$ 'ye karşı $\ln t$ grafikleri Şekil 4.55'te gösterilmektedir.



Şekil 4.55. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojenlerin saf suda şişme davranışlarına ait $\ln F$ 'ye karşı $\ln t$ grafiği

Şekil 4.55'te yer alan hidrojenlerin saf sudaki şişme davranışlarına ait $\ln F$ - $\ln t$ grafiklerinin eğiminden ve y-eksenini kesim noktasından sırasıyla n ve k kinetik parametreleri hesaplanmıştır. Bulunan bu değerler Çizelge 4.5'te yer almaktadır.

Çizelge 4.5. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojenlerin suda şişme kinetiğine ait kinetik parametreler ve korelasyon katsayısı değerleri

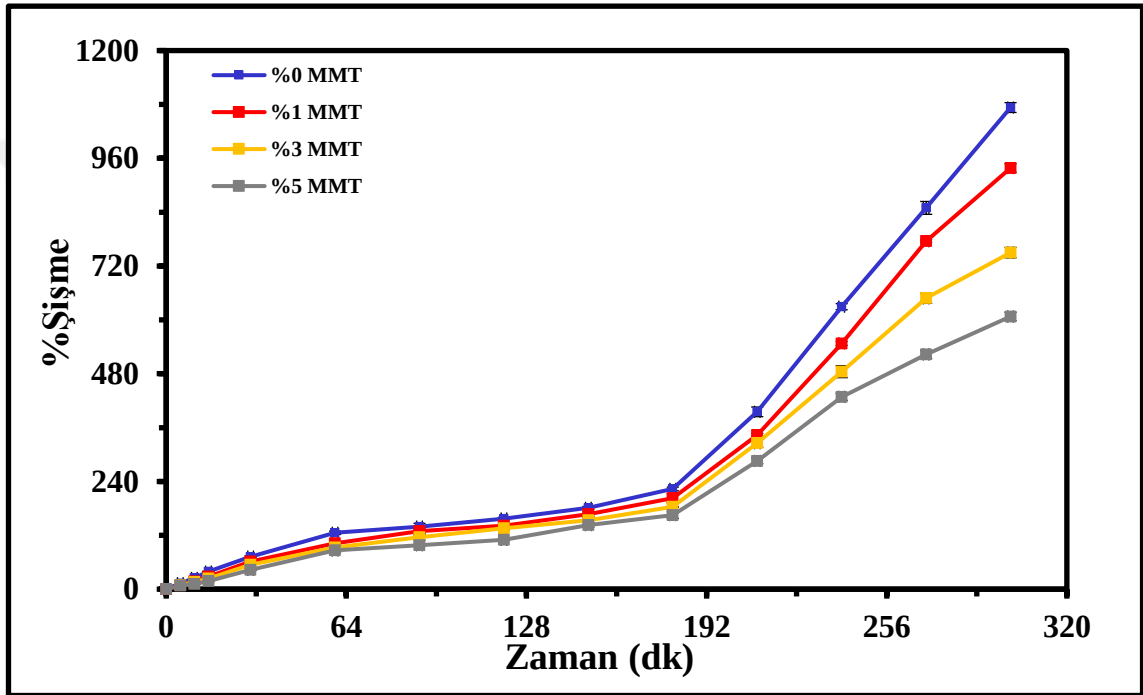
Örnek	n	k	R ²
%0 MMT	0,763	0,0322	0,998
%1 MMT	0,784	0,0288	0,996
%3 MMT	0,798	0,0286	0,997
%5 MMT	0,811	0,0274	0,995

Çizelge 4.5 incelendiğinde, difüzyon üstel değerlerinin (n) 0,5 ile 1,0 arasında olduğu yani Fick olmayan tipte (non-Fickian) bir difüzyon gerçekleştiği görülmektedir. Bu tip difüzyonda suyun jele difüzyon hızı, polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha büyüktür. Hidrojenin şişme hızını, polimer zincirlerinin gevşeme hızı belirler. Matriks içerisindeki MMT miktarının artmasıyla k değerinde azalma görülmüştür. Bu durum, kil miktarının artmasıyla difüzyon hızının azaldığını göstermektedir. Aalaie vd. (2008), poliakrilamid hidrojenlere MMT katkılayarak şişme özelliklerini incelemiştir. Çalışmada, matriks içerisine eklenen kil miktarının artmasıyla şişme değerlerinde belirgin bir düşüş görülmüş ve yapı içerisinde bulunan killerin, hidrojenin su tutması ile oluşan osmotik

basınç üzerinde katkısı olmadığı belirtilmiştir. Bu sebeple, ağ yapısı içerisinde bulunan kil tabakalarının hidrojelinin su tutmasını önleyerek şişme davranışını etkilediği düşünülmektedir (Aalaie vd. 2008).

4.13.2. Hidrojellerin asidik ortam içerisinde şişme davranışlarının incelenmesi

Farklı miktarlarda MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$ tamponu ile hazırlanan asidik ortamda ($\text{pH}=4$ 'te) gösterdikleri şişme davranışları Şekil 4.56'da yer almaktadır.



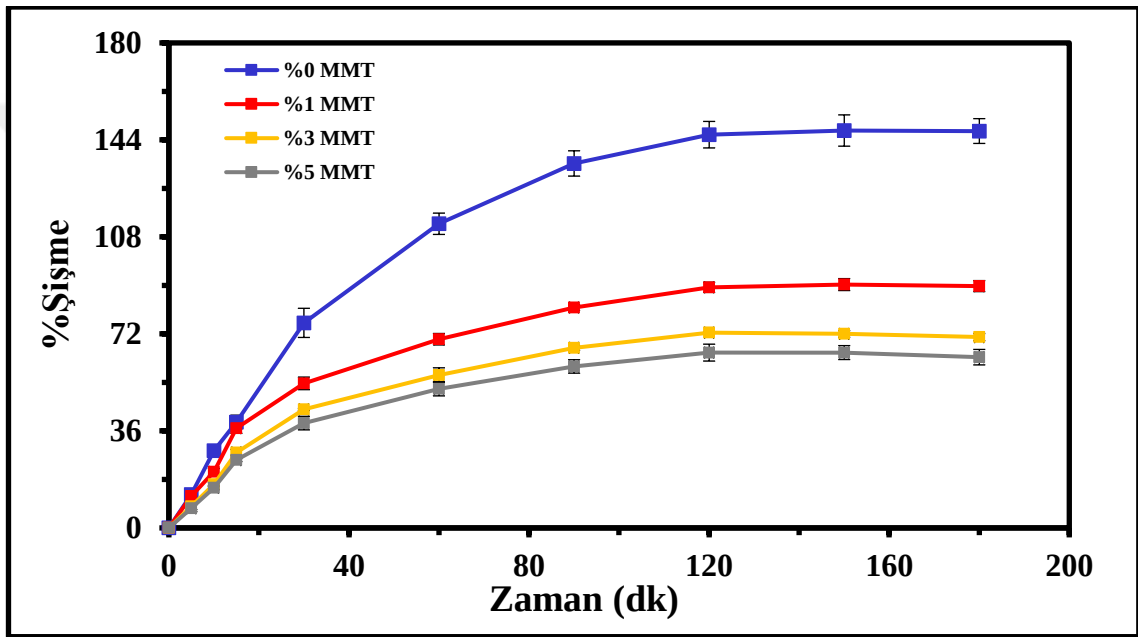
Şekil 4.56. Farklı miktarlarda montmorillonit içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin asidik ortamda şişme değerinin zamanla değişimi

Şekil 4.56 incelendiğinde, saf su içerisinde yapılan şişme deneyleri sonuçlarına benzer şekilde asidik ortamda da MMT miktarının artmasıyla şişme miktarının azaldığı görülmektedir. Kil miktarının artmasıyla yapı daha sıkı bir hale gelmekte ve su tutma kapasitesi azalmaktadır. Asidik ortamda yapılan şişme testlerinde, hidrojellerin denge şişme değerlerine ulaşmadığı görülmüştür. Hidrojin yapısında yer alan kitosan polisakkariti asidik ortamda çözünmektedir. Şekil 4.1'de gösterildiği gibi kitosanın pK_a değerinden daha düşük pH değerlerinde kitosan moleküllerinin yapısındaki $-\text{NH}_2$ grupları proton alarak pozitif yüklenmekte ve hidrojel hızla şişmeye başlamaktadır. Şişen ağ yapısı asidik çözeltinin yapı içerisine daha fazla girmesine izin vermektedir. Dolayısıyla, hidrojel örnekleri asidik çözeltinin içerisinde bekletildiğinde jel yapısı zamanla bozulmakta ve sürekli şişmeye devam etmektedir. Bu sebepten dolayı, hidrojeller denge şişme değerlerine ulaşamamış ve asidik ortamda hidrojellerin şişme kinetikleri

incelenememiştir. Wu vd. (2006), kitosan hidrojellerinin farklı pH değerlerinde şişme davranışını incelemiştir. Düşük pH ortamlarında amino gruplarının protonlanması sonucunda elektrostatik itme meydana geldiğini açıklamıştır. Bu durum, polimer zincirleri arasında itme kuvveti meydana getirerek polimer zincirlerinin gevşemesini sağladığını ve çok fazla suyu hapsetmesine neden olduğunu belirtmiştir (Wu vd. 2006).

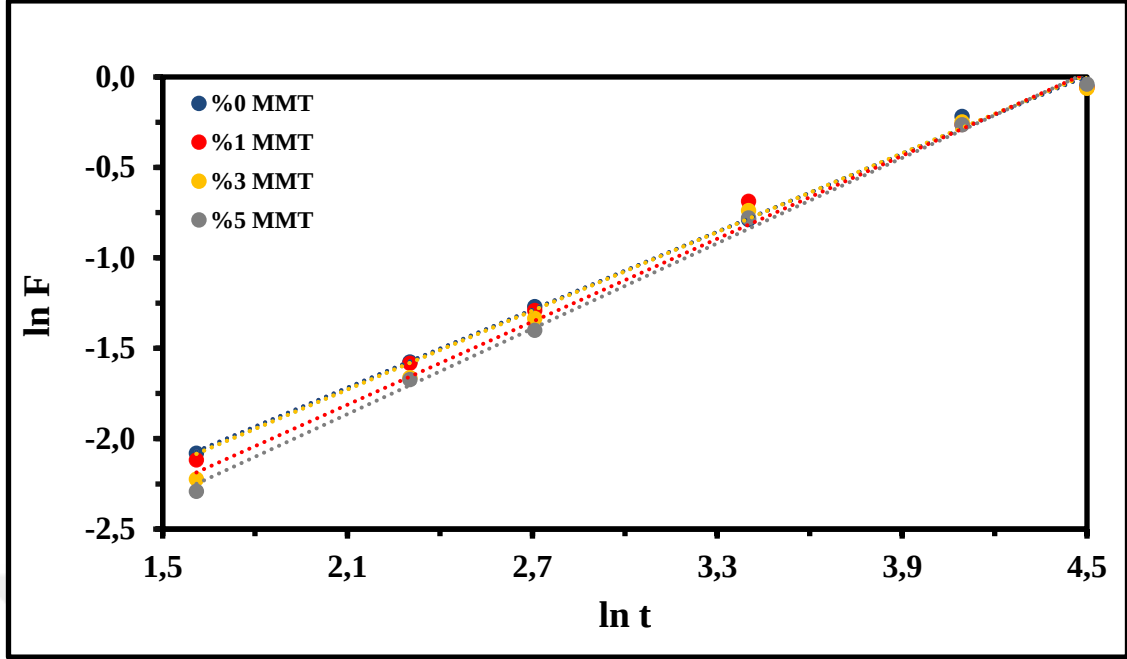
4.13.3. Hidrojellerin bazik ortam içerisinde şişme davranışlarının incelenmesi

%0, %1, %3 ve %5 oranlarda MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin bazik ortamdaki şişme değerinin zamanla değişimi şekil 4.57’de görülmektedir.



Şekil 4.57. Farklı miktarlarda montmorillonit içeren Örnek 9 hidrojel sistemine ait kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin bazik ortamda şişme değerinin zamanla değişimi

Saf su ve asidik ortamlarda olduğu gibi Şekil 4.57’de bazik ortam içerisinde MMT miktarının artmasıyla %şişme değerlerinde belirgin bir düşüş görülmektedir. Hidrojellerin bazik ortamda şişme davranışlarını incelemek amacıyla şişme kinetikleri Fick kanununa göre araştırılmıştır. Bunun için farklı oranlarda MMT içeren hidrojeller için Eşitlik (3.3)’ten yararlanarak Şekil 4.58’de sunulan $\ln F - \ln t$ grafikleri elde edilmiştir.



Şekil 4.58. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin bazık ortamda şişme davranışlarına ait $\ln F$ 'ye karşı $\ln t$ grafiği

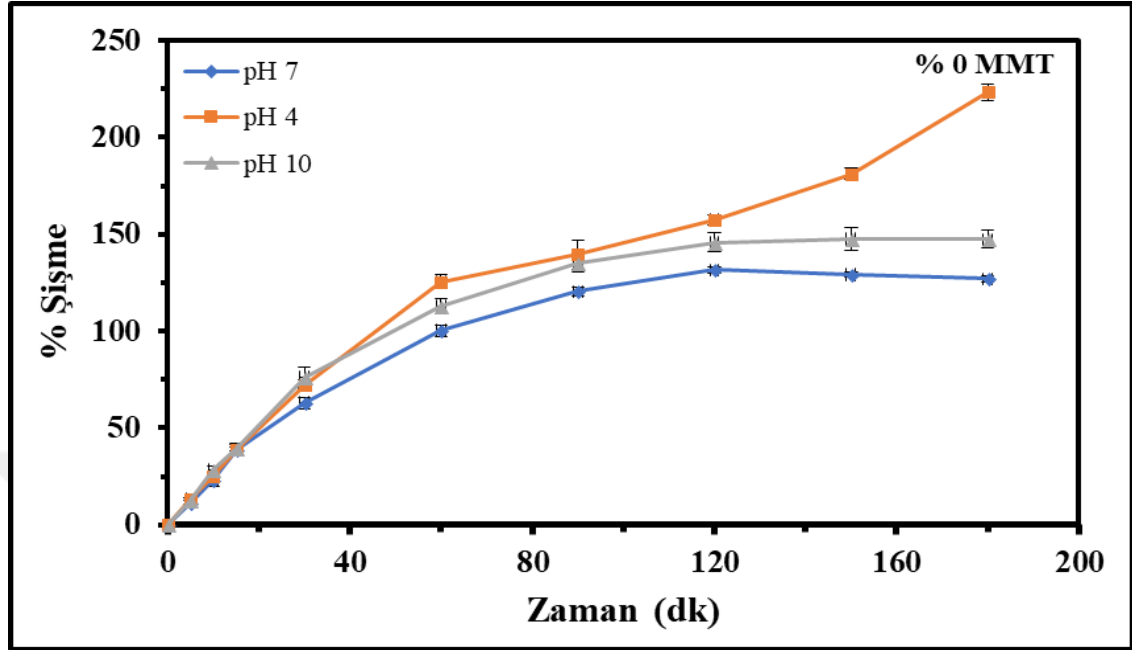
Şekil 4.58'de görülen hidrojellerin bazık ortamdaki şişme davranışlarına ait $\ln F$ - $\ln t$ grafiklerinin verilerinden yola çıkılarak Eşitlik (3.3) yardımıyla eğim ve y-eksenini kesim değerleri hesaplanmıştır. Buradan elde edilen difüzyon üsteli (n) ve difüzyon sabiti (k) kinetik parametreleri Çizelge 4.6'da yer almaktadır.

Çizelge 4.6. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin bazık ortamda şişme kinetiğine ait kinetik parametreler ve korelasyon katsayısı değerleri

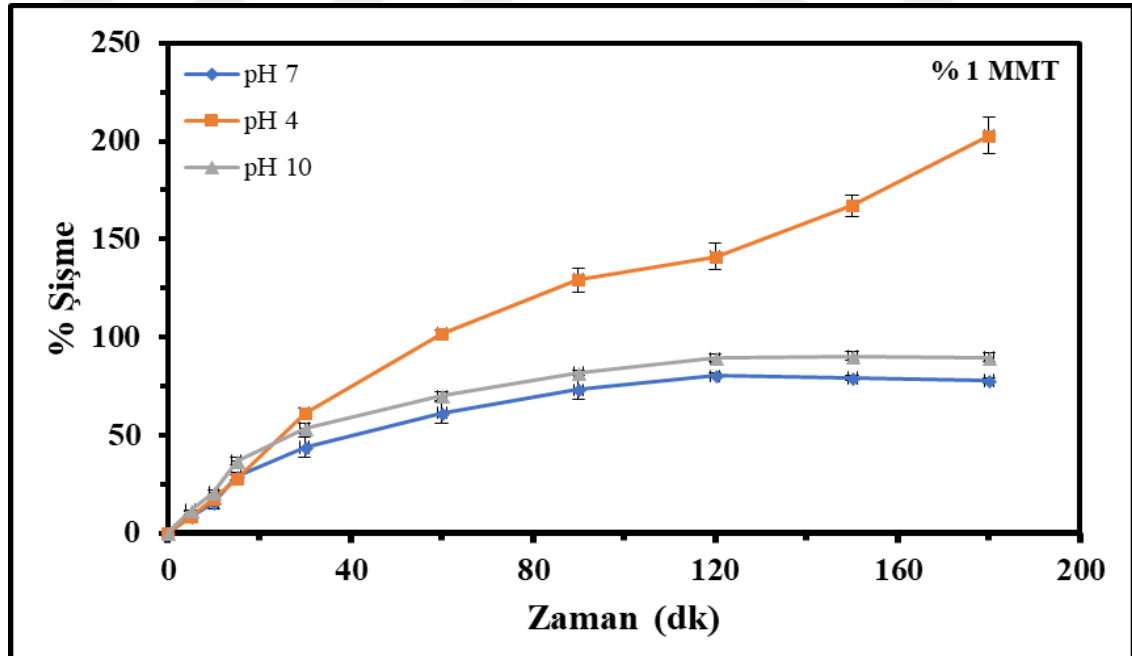
Örnek	n	k	R^2
%0 MMT	0,787	0,0397	0,997
%1 MMT	0,764	0,0387	0,995
%3 MMT	0,726	0,0328	0,995
%5 MMT	0,718	0,0297	0,997

Çizelge 4.6'da görülen verilere göre, difüzyon üsteli (n) değerlerinin 0,5 ile 1,0 arasında bulunmuştur. Bu durum, suyun hidrojel içerisinde difüzyonunun Fick olmayan bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Hidrojellerin şişmesi sırasında difüzlenmenin durulmadan daha hızlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, difüzyon sabiti değerleri artan kil miktarı ile azalmaktadır. Bu sonuç, Peppas ve Franson (1983) tarafından matriks içerisinde kil miktarının artmasıyla ağ yapısının daha sıkı hale gelerek su moleküllerinin difüzyon hızını düşürdüğü şeklinde açıklanmaktadır.

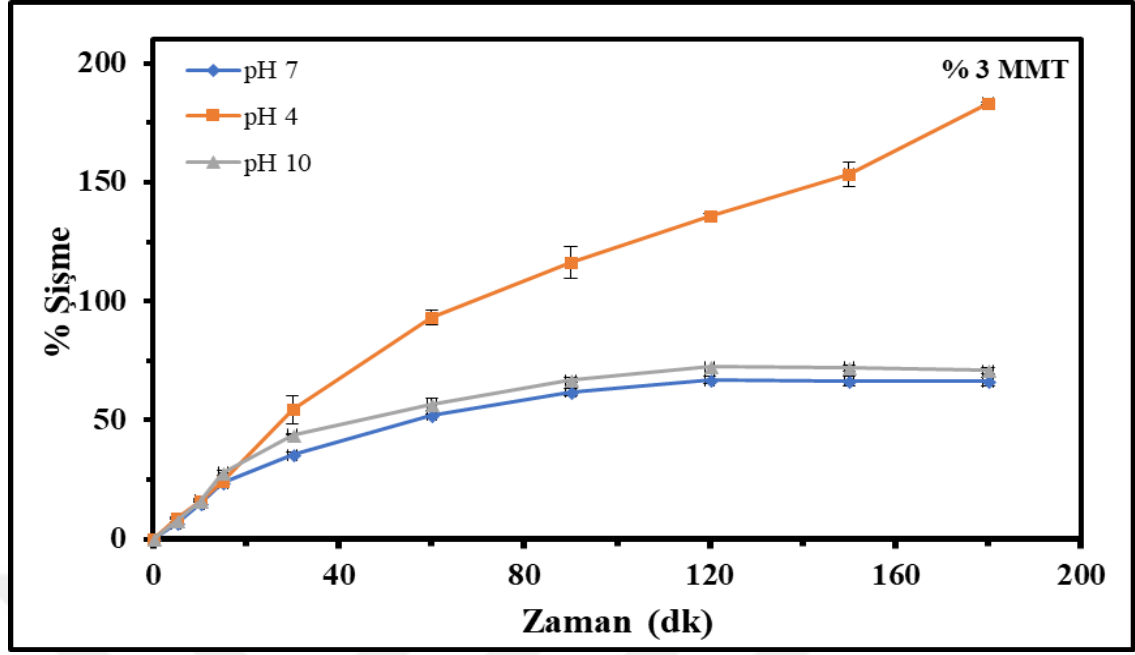
%0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren hidrojenlerin saf suda, asidik ortamda ve bazik ortamda şişme miktarlarının karşılaştırılması Şekil 4.59-4.62’de görülmektedir.



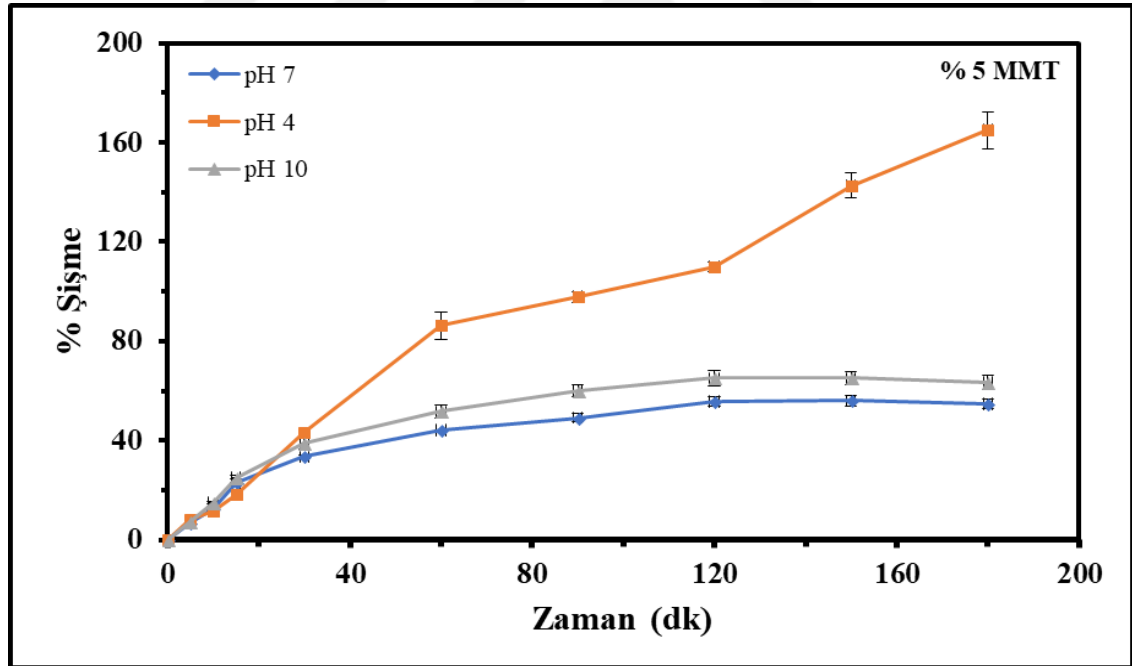
Şekil 4.59. Montmorillonit içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojenlerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri



Şekil 4.60. %1 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojenlerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri



Şekil 4.61. %3 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri

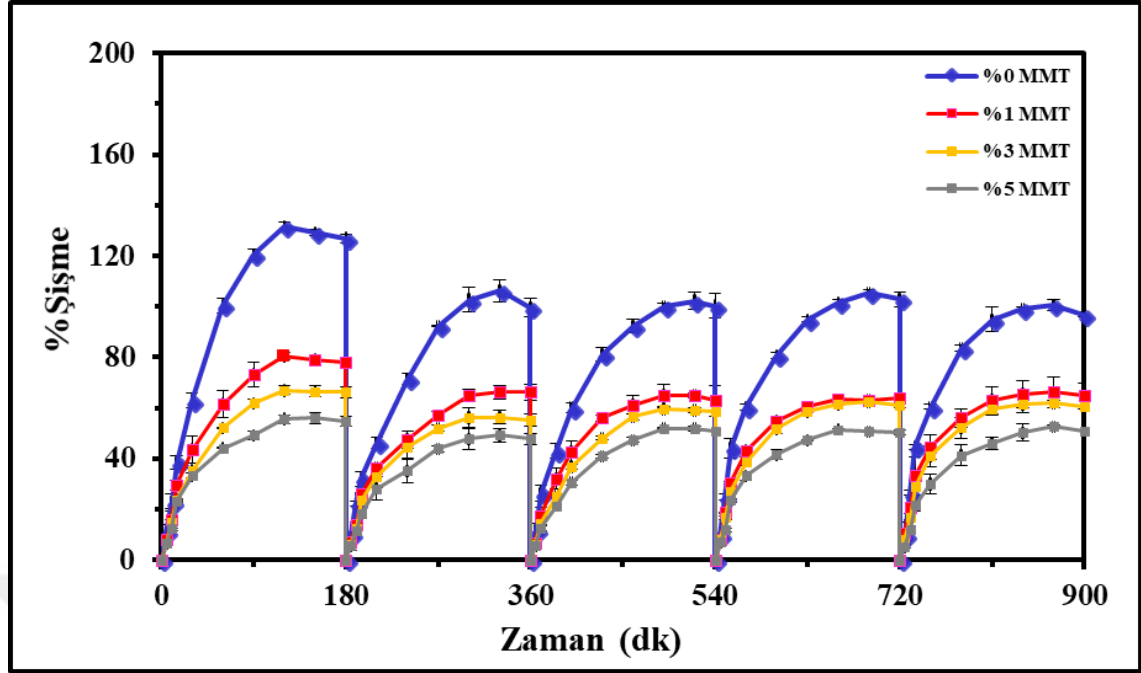


Şekil 4.62. %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin asidik, nötral ve bazik ortamlarda şişme değerleri

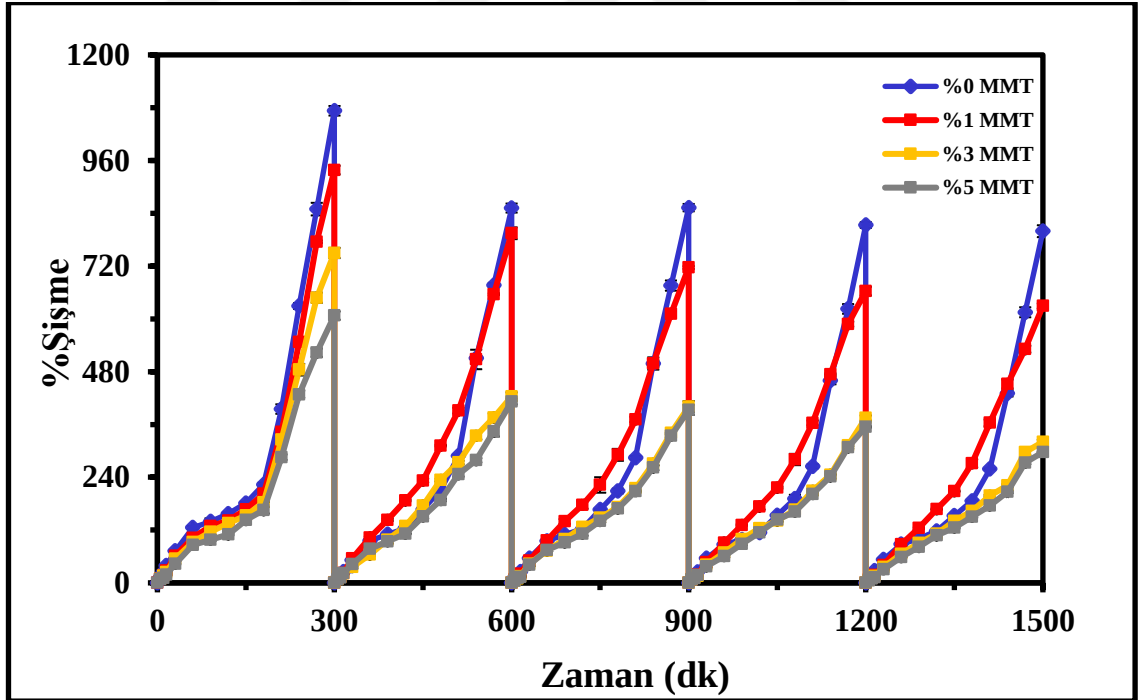
Şekil 4.59-4.62 incelendiğinde, asidik ortamda (kitosanın pK_a değeri olan 6,3'ten daha düşük pH değerlerinde) kitosan zincirlerinde yer alan $-NH_2$ grupları protonlanarak yapı içerisindeki yük yoğunluğunu arttırmaktadır. $-NH_3^+-NH_3^+$ elektrostatik itme kuvvetlerinin jel içerisindeki osmotik basıncı arttırması ile jel genişlemekte ve sürekli şişme meydana gelmektedir. Farklı hidrojel sistemleri için benzer sonuçlar literatürde rapor edilmiştir (Gunasekaran vd. 2006; Giri vd. 2012; Zhou vd. 2015). pK_a değerinin üzerindeki pH'larda kitosan zincirinde bulunan $-NH_3^+$ 'lar proton vererek nötr hale gelmeye başlamaktadır. Saf su ortamında $-NH_3^+$ gruplarının çok az bir kısmı nötrleşmeden kalmakta ve bu kısım şişme ve difüzyon işlemlerinin gerçekleşmesini sağlamaktadır (Goycoolea vd. 2011). Nötr ortamda gözlenen şişme değeri, bazik ortamda gözlenen şişme değerinden daha düşüktür. Bazik ortamda ağ yapısı içerisinde bulunan $-COOH$ grupları $-COO^-$ formuna dönüşmekte, moleküller arası hidrojen bağları sayısı azalmakta ve yapının sıkılığını kaybetmesi sebebiyle hidrojellerin şişme oranı artmaktadır (Rohinda vd. 2004; Li vd. 2012). He vd. (2007), fiziksel çapraz bağlı PVA ve kitosan hidrojelleri hazırlayarak 37 °C sıcaklıkta asidik mide ortamında (pH:1,0) ve nötral bağırsak ortamında (pH:7,4) şişme miktarlarını karşılaştırmıştır. Hidrojel matriksi içerisinde kitosan bulunmasından dolayı, asidik ortamdaki şişmenin nötr ortamdakinden çok daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Protonlanmış amino gruplarının neden olduğu elektrostatik itme ve oluşan osmotik basınçtan dolayı asidik ortamda şişmenin çok daha fazla olduğu açıklanmıştır (He vd. 2007). Li vd. (2012) çalışmalarında, sıcaklığa duyarlı kitosan ve N-karboksietil kitosan kompozit hidrojelleri hazırlamıştır. Bu hidrojellerin farklı pH ortamlarında şişme özellikleri incelendiğinde, en fazla şişmenin asidik ortamda, orta derece şişmenin bazik ortamda, en az şişmenin ise nötr ortamda gerçekleştiği açıklanmıştır. Bazik ortamda, yapıda bulunan $-COOH$ gruplarının $-COO^-$ hale geçtiği belirtilmiştir. Böylece, yapı içindeki hidrojen bağlarının koptuğu ve yapının gevşediği bildirilmiştir. Bu sebeple, hidrojellerin bazik ortamda nötr ortama göre daha fazla şiştiği rapor edilmiştir (Li vd. 2012).

4.13.4. Hidrojel kullanım sayısının numunelerin şişme performanslarına etkisi

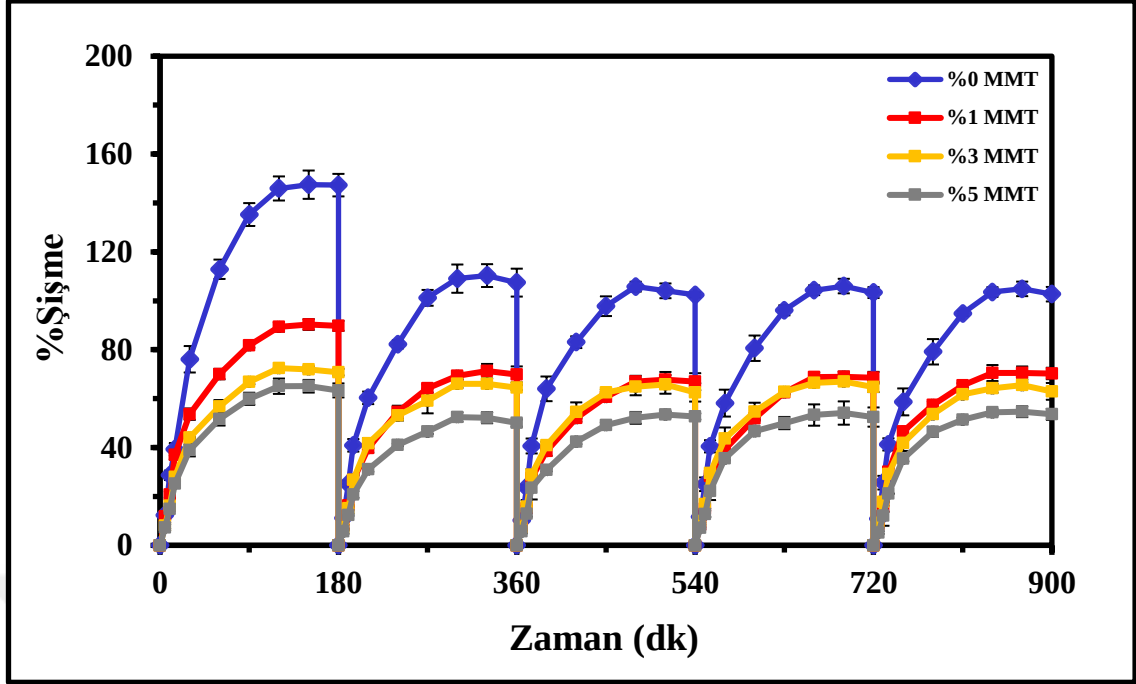
MMT içermeyen ve %1, %3, %5 MMT içeren kitosan/karboksietil selüloz/skleroglukan hidrojelleri denge şişme değerine ulaşana kadar sıvı ortamına bırakılmıştır. Denge şişme değerine ulaşan hidrojel örnekleri tam olarak kurutulduktan sonra aynı şişme ortamına tekrar bırakılmış ve denge şişme değerine ulaşması sağlanmıştır. Bu işlem 5 kez tekrarlanarak hidrojin 5 kullanım sonucundaki şişme performansı saf su, asidik ortam ve bazik ortam için araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar saf su ortamı için Şekil 4.63'te, asidik ortam için Şekil 4.64'te ve bazik ortam için Şekil 4.65'te sunulmuştur.



Şekil 4.63. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin saf sudaki şişme değerinin 5 kullanım sonucunda zamanla değişimi



Şekil 4.64. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin asidik ortamda şişme değerinin 5 kullanım sonucunda zamanla değişimi



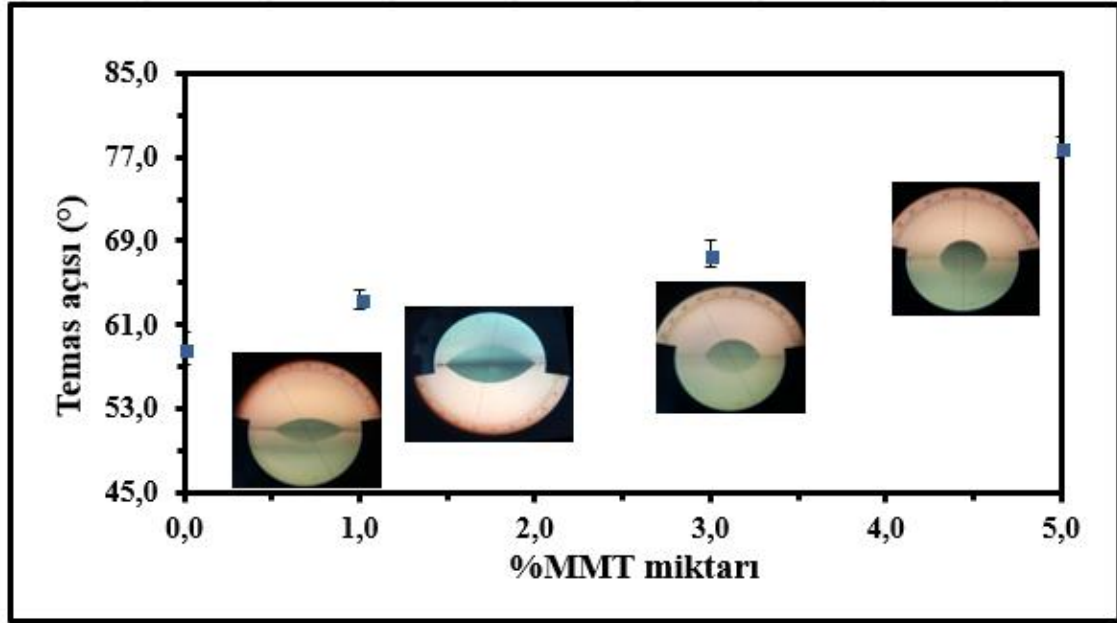
Şekil 4.65. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin saf sudaki bazik ortamdaki şişme değerinin 5 kullanım sonucunda zamanla değişimi

Şekil 4.63-4.65'te hidrojellerin şişme kapasitesinin 5 kullanım sonunda değişim miktarları görülmektedir. Grafiklerde görüldüğü gibi tüm ortamlar için ilk kullanımından sonra %şişme miktarı bir miktar azalmakta ve diğer kullanımlarda belirgin bir değişiklik görülmemektedir. İlk kullanımından sonra hidrojellerin vakum etüvünde tekrar kurutulması esnasında sıcaklık ile muamele olan bu sıcaklığa duyarlı hidrojeller daha kararlı ve daha sıkı bir hale gelmektedir. Bu nedenle, ilk kullanımından sonra şişme miktarı bir miktar azalmaktadır. Asidik ortamda, hidrojinin ağ yapısında bulunan $-NH_2$ grupları protonlanarak $-NH_3^+$ haline geçmektedir. Pozitif yüklü bu gruplar şişme ortamında bulunan negatif yüklü CH_3COO^- molekülleri ile etkileşime girerek yapıdaki esnekliği azaltmakta ve hidrojinin şişme oranını düşürmektedir. Bu sebeple, asidik ortamdaki ilk kullanımından sonra kurutularak tekrar kullanılan hidrojellerin şişme değerleri düşmektedir. Bazik ortamda da benzer şekilde hidrojinin şişme oranının ilk kullanımından sonra düştüğü görülmüştür. Bu ortamda, protonlanan kitosan zincirleri nötrale hale gelir. Karboksimetil selülozun yapısında bulunan hidroksil ve karboksimetil grupları proton kaybederek negatif yük taşırlar. Benzer şekilde skleroglukanın yapısında bulunan hidroksil grupları da proton kaybeder. Şişme ortamında bulunan Na^+ iyonları matriksteki negatif yüklü kısımlar ile birleşerek yapıdaki elektrostatik itme kuvvetini azaltır ve hidrojinin şişme oranını düşürür. Berger vd. (2004), kitosan bazlı hidrojellerin şişme davranışlarının iyonik çapraz bağlanma yoğunluğu ile orantılı olduğunu belirtmiştir. İyonik çapraz bağlanmanın artmasıyla şişme oranının azaldığını ve jel kararlılığının arttığını açıklamıştır. Ayrıca, iyonik çapraz bağlı hidrojellerde ortam pH'ının çapraz bağlanma yoğunluğunu belirlediği bildirilmiştir (Berger vd. 2004). Shu vd. (2001), iyonik çapraz bağlı kitosan hidrojellerinin şişme ve salım davranışlarına ikincil parametrelerin etki ettiğini belirtmiştir. Şişme ortamında bulunan bazı iyonlar

perdeleme etkisi göstererek hidrojel matriksi içerisindeki etkileşimleri önleyerek şişme miktarını azaltmıştır (Shu vd. 2001).

4.14. Hidrojellerin Temas Açılarının Ölçülmesi

Farklı oranlarda MMT içeren hidrojel örnekleri için temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Hidrojel örnekleri sıvı haldeyken cam yüzey üzerine uygulanmış ve jel hale geçmesi sağlanmıştır. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellerin temas açısı ölçümleri Şekil 4.66’da sunulmaktadır.



Şekil 4.66. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellerin temas açısı değerleri

Şekil 4.66 incelendiğinde, hidrojellerin temas açısı değerlerinin 90°’den düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, hidrojellerin hidrofilik yapıları olduğunu gösterir. Hidrojeller büyük oranda su içerdikleri için hidrofilik karakterlidir. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren sistemler için temas açısı değerleri sırasıyla 58,8°, 63,5°, 67,8° ve 77,9° olarak belirlenmiştir. Hidrojel matriksi içerisindeki kil miktarının artırılması hidrojel üzerine bırakılan su damlasının yüzey üzerinde daha az yayılmasına neden olmaktadır. Böylece, MMT miktarının artmasıyla hidrojin hidrofilik karakterinin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Haraguchi (2011), PNIPAm hidrojellerinin yüksek miktarda su içerdiklerini, hidrofilik yapıda olduklarını ve temas açısı değerlerinin düşük olduğunu belirtmiştir. PNIPAm-nanokompozit hidrojellerinin ise hidrofobik karakterinin arttığı ve temas açısı değerlerinde yükseliş meydana geldiği bildirilmiştir (Haraguchi 2011). Haraguchi vd. (2007), PNIPAm hidrojeller ile kil katkılayarak elde ettiği PNIPAm nanokompozit hidrojellerin temas açısı değerlerini karşılaştırmıştır. Kil içermeyen hidrojellerin temas açısı değerlerinin 60° civarında olduğunu, matrikse kil eklenmesiyle temas açısı değerlerinde yükseliş görüldüğünü belirtmiştir (Haraguchi vd. 2007). Zhang vd. (2009), aljinat/glisin hidrojeline nanotüp katkılayarak temas açısı değerlerini

karşılaştırmıştır. Hidrojellere nanotüp katkılanmasıyla hidrojellerin hidrofilikliğinin azaldığı belirtilmiştir. Aljinat/glisin hidrojeline ait temas açısı değeri yaklaşık 38° iken, 0,001 mg/mL nanotüp eklenmesiyle bu değer 39° , 0,01 g nanotüp eklenmesiyle 41° olmuştur (Zhang vd. 2009).

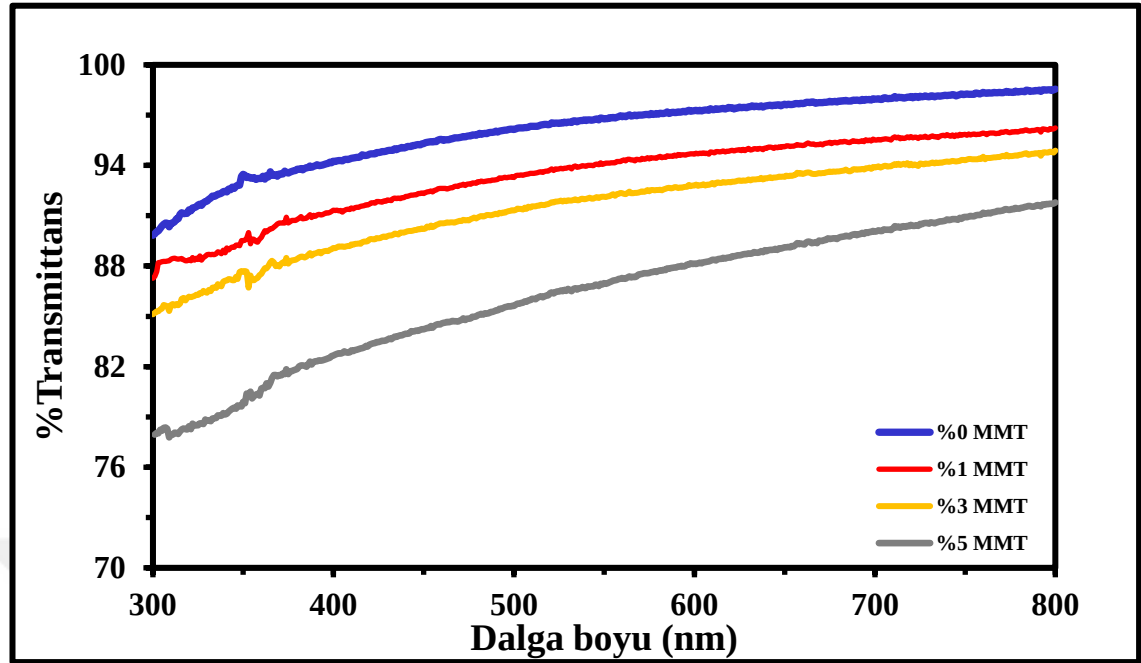
4.15. Hidrojellerin Opasite Değerlerinin Belirlenmesi

Farklı oranlarda MMT içeren hidrojellerin %transmittans değerleri spektrofotometrik yöntem ile tespit edilerek opasite değerleri hesaplanmıştır. Şekil 4.67’de görülen fotoğraflar MMT içermeyen ve %5 oranında MMT içeren hidrojellerin transparanlığını göstermektedir.



Şekil 4.67. Kitosan-karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan-karboksimetil selüloz/skleroglukan/%5MMT hidrojellerinin fotoğrafları

Şekil 4.67’deki fotoğraflarda görüldüğü üzere, MMT içermeyen hidrojelin transparanlığının yüksek olduğu, %5 MMT içeren hidrojelin ise yine transparan özellik taşıdığı, ancak; kil içermeyen hidrojele göre daha opak olduğu görülmektedir. Hidrojellerin 300-800 nm dalga boyu aralığında UV-Vis spektrofotometre cihazı ile elde edilen %transmittans-dalga boyu grafiği Şekil 4.68’de gösterilmektedir.



Şekil 4.68. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojelere ait %transmittans değerlerine karşı dalga boyu grafiği

Şekil 4.68’de bulunan %transmittans-dalga boyu grafiklerine ait verilerden Eşitlik (3.4) yardımıyla hidrojellerin 600 nm’deki absorbans değerleri hesaplanmıştır. Ardından, Eşitlik (3.5) kullanılarak hidrojellerin opasite değerleri elde edilmiştir. Mikrometre ile ölçülen hidrojel filmlerinin kalınlıkları ve hidrojellerin opasite değerleri Çizelge 4.7’te sunulmaktadır.

Çizelge 4.7. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojellerin film kalınlıkları ve opasite değerleri

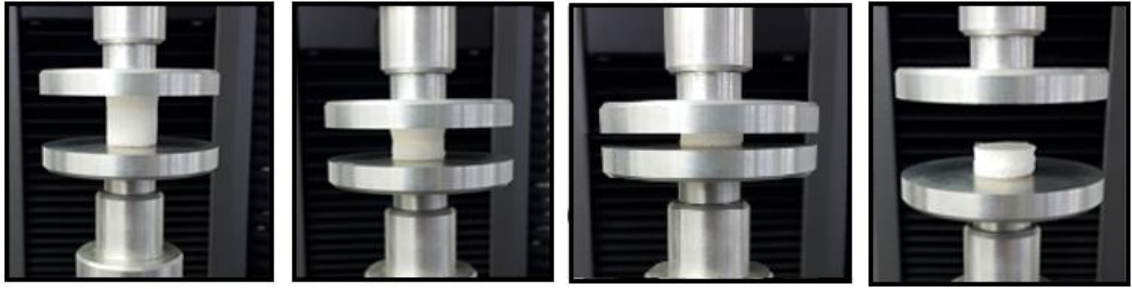
Örnek Adı	Film Kalınlığı (μm)	Opasite
%0 MMT içeren hidrojel	$6,25 \pm 1,89$	$1,86 \pm 0,11$
%1 MMT içeren hidrojel	$11,75 \pm 2,06$	$1,95 \pm 0,11$
%3 MMT içeren hidrojel	$14,50 \pm 2,64$	$2,27 \pm 0,04$
%5 MMT içeren hidrojel	$18,25 \pm 2,62$	$2,87 \pm 0,19$

Şekil 4.68’de ve Çizelge 4.7’de görüldüğü üzere, hidrojel içerisindeki kil miktarı arttıkça hidrojelin %transmittans miktarının azaldığı, numune kalınlığının ve opasite değerinin arttığı görülmektedir. Yuan vd. (2015), hazırladığı kitosan filmlerine karvakrol ve nar çekirdeği özü katkılayarak bu filmlerin kalınlıklarını ölçmüş ve opasite değerlerini hesaplamıştır. Kitosan filminin opasite değeri $1,290 \pm 0,19$ olarak kaydedilmiştir. Film içerisine karvakrol ve nar çekirdeği özü eklenmesiyle opasite değeri sırasıyla $1,411 \pm 0,37$ ve $2,394 \pm 0,42$ ’ye ulaşmıştır. Kitosan film kalınlığı $0,105 \pm 0,12$ mm olarak ölçülmüştür.

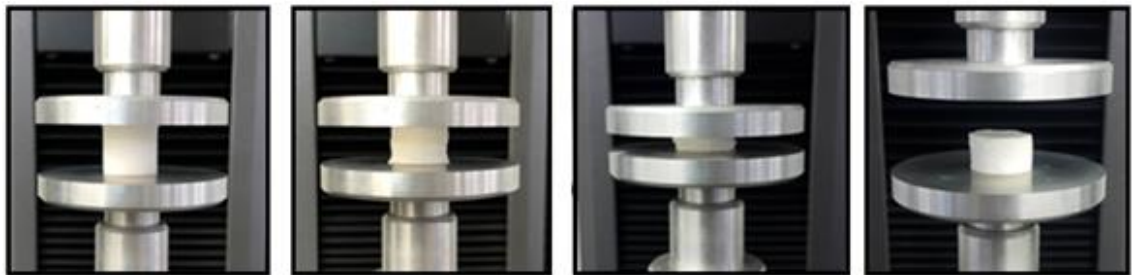
Film içerisine karvakrol ve nar çekirdeği özü eklenmesiyle film kalınlıkları sırasıyla $0,091 \pm 0,23$ mm ve $0,111 \pm 0,21$ mm değerlerine ulaşmıştır (Yuan vd. 2015). Abdollahi vd. (2013), aljinat filmlerinin içerisine nanoselüloz ekleyerek biyonanokompozit film elde etmiştir. Aljinat filminin opasite değerinin 5,42 ve transparanlığının yüksek olduğu açıklanmıştır. Film içerisine nanoselüloz %5 oranında katkılандığında opasite değeri 6,67, %10 oranında katkılандığında ise opasite değeri 9,69 olarak bulunmuştur. Film içerisinde nanoselüloz miktarının artmasıyla transparanlığın azaldığı belirtilmiştir (Abdollahi vd. 2013).

4.16. Hidrojellerin Mekanik Dayanıklılık Testleri

MMT'nin kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin mekanik özellikleri üzerine etkisini belirlemek için farklı oranlarda MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinin mekanik dayanıklılık testleri gerçekleştirilmiştir. MMT içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin basma testine ait fotoğraflar Şekil 4.69'da, %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin basma testi fotoğrafları Şekil 4.70'de görülmektedir.

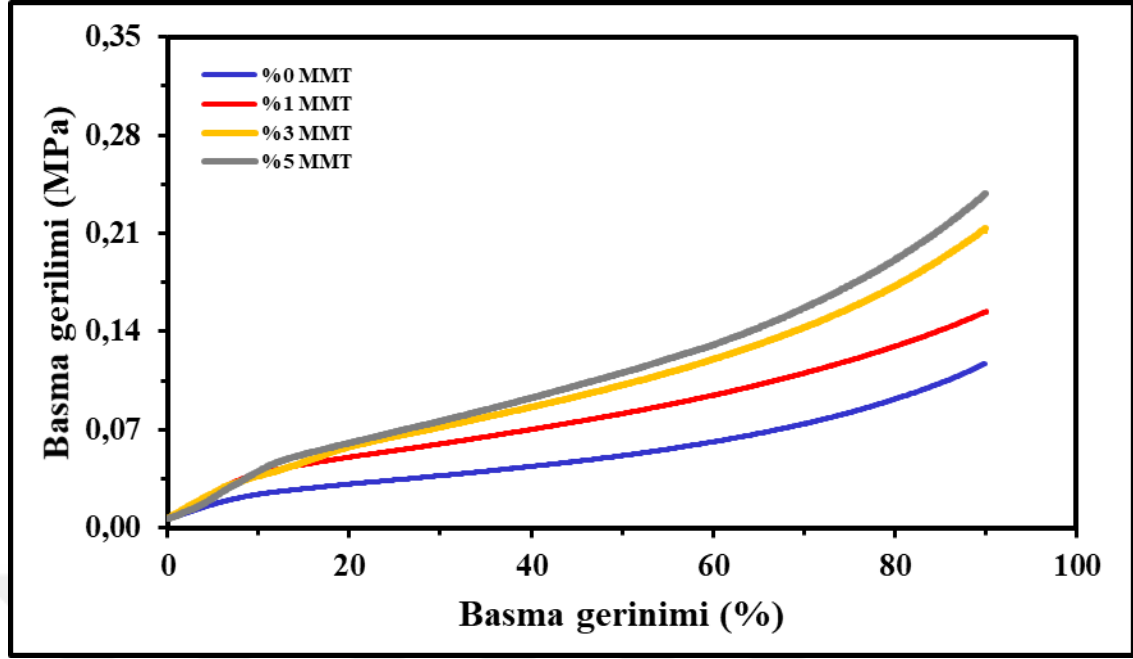


Şekil 4.69. MMT içermeyen kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin basma testi fotoğrafları



Şekil 4.70. %5 MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojelinin basma testi fotoğrafları

Farklı oranlarda MMT içeren hidrojellere uygulanan basma testleri sonucunda elde edilen basma gerilimi ve basma gerinimi değerlerinden Şekil 4.71'de görülen grafik elde edilmiştir.



Şekil 4.71. %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojenlerin basma testine ait gerilim-gerinim grafiği

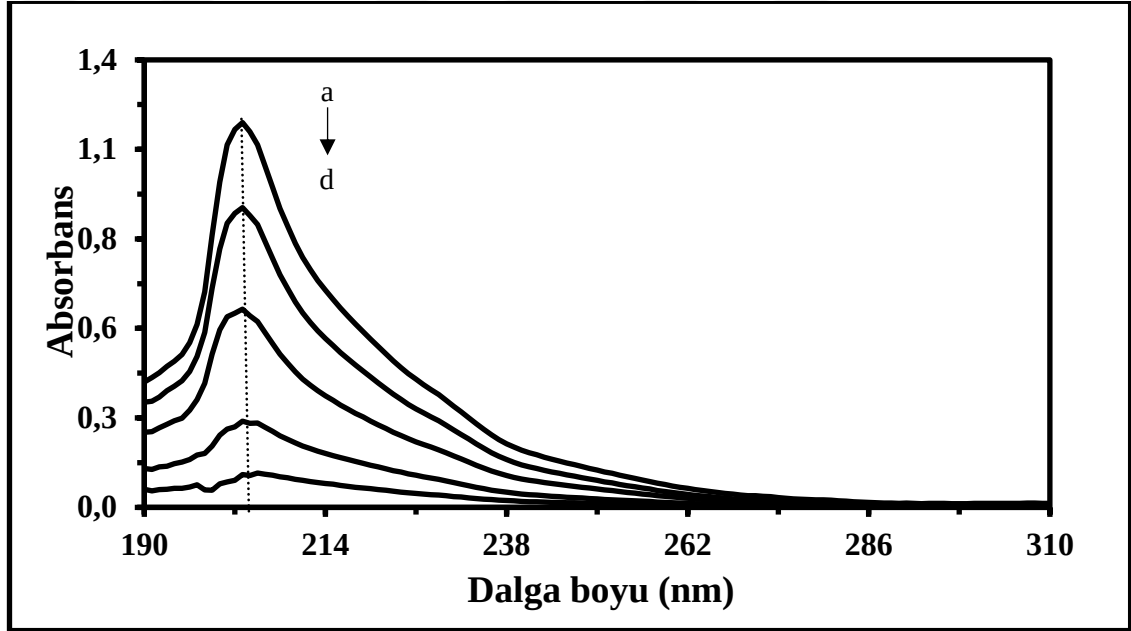
Şekil 4.69-4.71'de görüldüğü gibi, hidrojel örneklerine %90 basma gerinimine kadar uygulanan sıkıştırma testi sonucunda hidrojel örnekleri üzerinde herhangi bir fiziksel deformasyon veya numunelerde kırılma (parçalanma) görülmemiştir. Fiziksel kuvvet ortadan kaldırıldığında %5 MMT içeren hidrojel örneği %61,5, MMT içermeyen hidrojel örneği %46,2 oranında eski formuna geri dönmüştür. Bu sonuç, MMT içeren hidrojel örneğinin uygulanan kuvvet karşısında elastikliğini daha fazla koruduğunu göstermektedir. Şekil 4.71'de görüldüğü gibi hidrojenlerin basma gerilimi değeri matriks içerisine eklenen MMT miktarının artmasıyla yükseliş göstermektedir. Hidrojenlerin basma gerilimi değerleri %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojenler için sırasıyla $126,45 \pm 8,83$ kPa, $152,31 \pm 2,72$ kPa, $210,94 \pm 2,36$ kPa ve $266,99 \pm 6,60$ kPa olarak bulunmuştur. Li vd. (2016), PVA hidrojeline kemik doku materyali hidroksiapatit katkılayarak sıkıştırma testi yapmışlardır. Hidroksiapatit eklenmesiyle PVA hidrojelinin elastikliğinin arttığı belirtilmiştir. PVA-hidroksiapatit kompozitinin basma gerilimi 0,17 MPa olarak bulunmuştur. Matriks içerisindeki hidroksiapatit miktarı dört kat artırılınca basma gerilimi 0,22 MPa değerine ulaşmıştır (Li vd. 2016). Liu vd. (2016), kitosan çözeltisi içerisine farklı miktarlarda kitin nanokristalleri ekleyerek kompozit örnekler elde etmiştir. Daha sonra, bu örnekleri liyofilizatörde kurutarak basma testleri gerçekleştirmişlerdir. Kitosan çözeltisi içerisine eklenen nanokristal miktarı arttıkça basma gerilimi değerinde de belirgin artış olduğu görülmüştür (Liu vd. 2016). Mohd vd. (2016), gellan gam polisakkaritine Na^+ MMT, Cloisite 15A katkılayarak basma testleri gerçekleştirmişlerdir. Katkılanan kil miktarının %2, %5 ve %10 artırılmasıyla baskıya karşı gösterilen gerilim değerlerinin de arttığı görülmüştür (Mohd vd. 2016).

Kil içermeyen hidrojel örneği; %7,2 basma gerinimi değerine kadar elastik deformasyon özelliğine sahipken, bu değerden sonra artan basma gerinimi ile birlikte plastik deformasyon göstermektedir. %1, %3 ve %5 kil içeren hidrojel örneklerinin

sırasıyla %7,7, %8,0 ve %11,4 basma gerinimi değerlerine kadar elastik deformasyon sergilediği, daha sonra basma geriniminin artması ile plastik deformasyona geçiş gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 4.71).

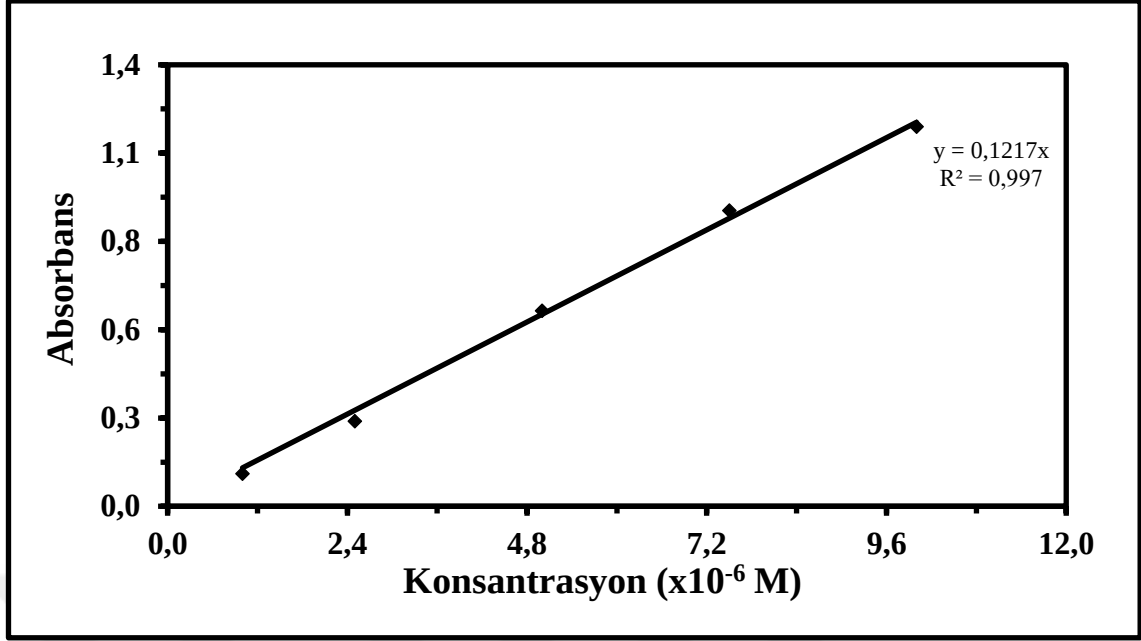
4.17. Hidrojellere Antifungal Özellikli İlaç Yüklenmesi ve Hidrojellerden İlaç Salımının İncelenmesi

Çalışmada, MMT içermeyen ve içeren sıcaklığa duyarlı hidrojellerden antifungal özellikli ilaç salımı takip edilmiştir. Antifungal özellikli ilaç etken maddesi olarak oksikonazol nitrat (OXI) kullanılmıştır. Hidrojellerden OXI salımı UV-Vis spektrofotometrik yöntem ile takip edilmiştir. Bu amaçla, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $7,5 \times 10^{-6}$ M, $5,0 \times 10^{-6}$ M, $2,5 \times 10^{-6}$ M, $1,0 \times 10^{-6}$ M konsantrasyonlarda etil alkol içerisinde hazırlanan bir seri OXI çözeltisinin UV-Vis spektrofotometre ile absorbans değerlerine karşı dalga boyu değerleri kaydedilerek spektrumları alınmıştır. Elde edilen spektrum Şekil 4.72’de görülmektedir.



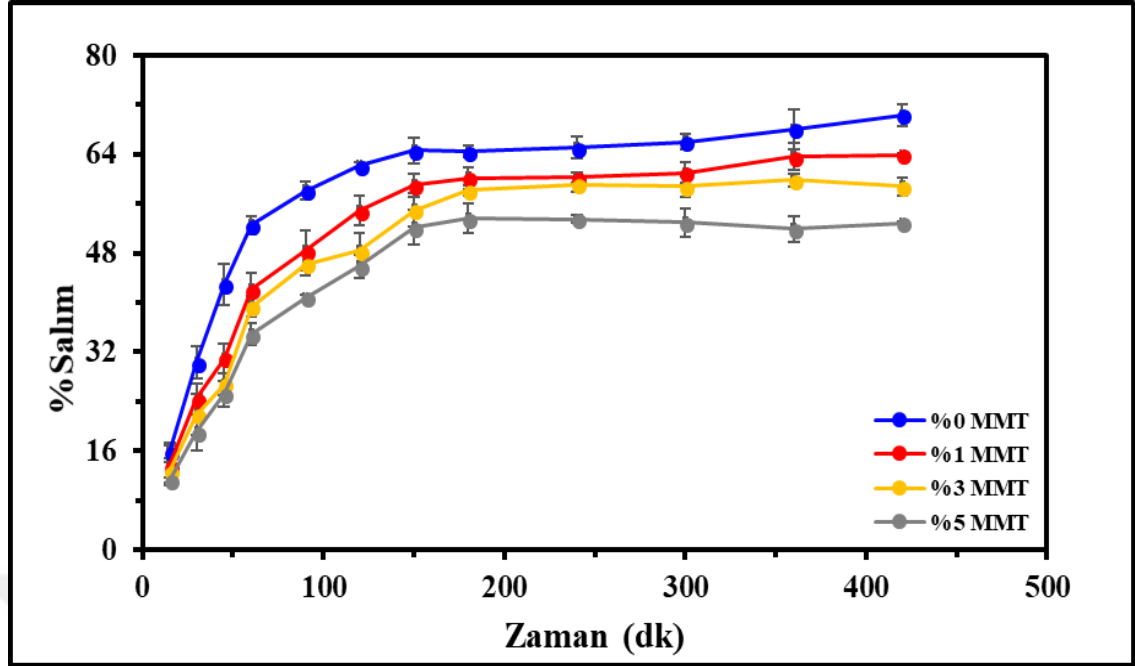
Şekil 4.72. Oksikonazol nitrata ait UV-Vis spektrumu. $\lambda_{\max}=204$ nm. Çözeltideki [OXI]= (a) $1,0 \times 10^{-5}$ M, (b) $7,5 \times 10^{-6}$ M, (c) $5,0 \times 10^{-6}$ M, (ç) $2,5 \times 10^{-6}$ M, (d) $1,0 \times 10^{-6}$ M

OXI’nin maksimum absorpsiyon dalga boyunun 204 nm olduğu saptanmıştır (Şekil 4.72). Standart çözeltilerin 204 nm’de okunan absorbans değerleri ile OXI’ye ait kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur. OXI’nin kalibrasyon doğrusu Şekil 4.73’te sunulmaktadır.



Şekil. 4.73. OXI antifungal etken maddesinin kalibrasyonu için 204 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değerlerine karşı konsantrasyon grafiği

Şekil 4.73'te sunulan grafik yardımıyla OXI'nin molar absorptivite katsayısı (ϵ) $1,217 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ olarak bulunmuştur. %0, %1, %3 ve %5 oranlarda MMT içeren OXI yüklü kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım takibi vücut dış sıcaklığı olan 32 °C'de ve fizyolojik pH'ta takip edilmiştir. MMT içeren ve içermeyen OXI yüklü hidrojellerden difüzyon kontrollü olarak gerçekleşen OXI salımına ait grafik Şekil 4.74'te gösterilmektedir.



Şekil 4.74. %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım miktarlarının zamanla değişim grafiği

Şekil 4.74'te görüldüğü gibi, hidrojel matriksi içerisinde MMT kili miktarının artmasıyla OXI salımında belirgin bir değişim görülmüştür. Deney süresi sonunda hesaplanan %salım miktarları Çizelge 4.8'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.8. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojellere yüklenen ve hidrojellerden salınan OXI miktarları

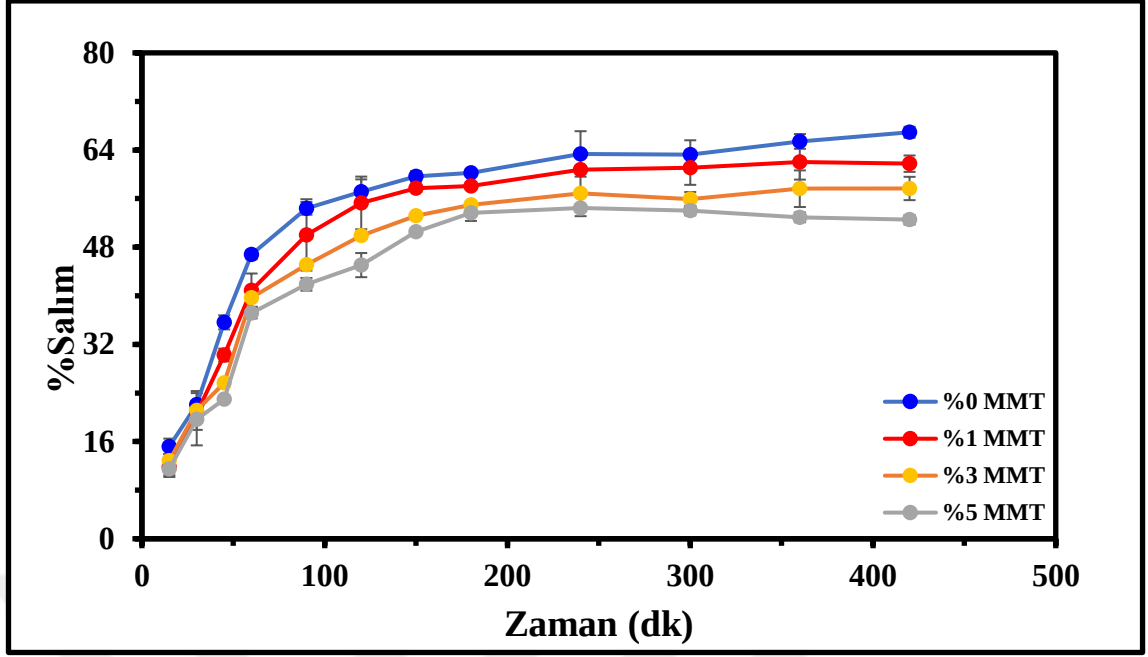
Hidrojel	Yüklü İlaç Miktarı (%)	Salım Miktarı (%)
%0 MMT içeren hidrojel	98,72±0,48	70,33±1,74
%1 MMT içeren hidrojel	98,97±0,84	63,92±0,31
%3 MMT içeren hidrojel	99,06±0,88	58,78±1,45
%5 MMT içeren hidrojel	98,71±0,68	52,89±0,21

Çizelge 4.8'de görüldüğü üzere, hidrojellerden salınan OXI miktarının matriks içerisindeki MMT kili miktarının artması ile azaldığı görülmüştür. Şekil 4.40'daki SEM görüntülerinde de görüldüğü gibi yapı içerisinde MMT moleküllerinin artmasıyla yapı daha sıkı hale gelmektedir. Böylece, MMT tabakaları bariyer görevi görerek ilaç moleküllerinin salımını yavaşlatmaktadır. Salım süresinin uzatılması ile salım miktarında önemli bir değişiklik görülmemiştir. Shelgavkar vd. (2017), kitosan, karbopol ve metil paraben ile hazırladığı hidrojelden oksikonazol nitrat salımını araştırmıştır. Salınan ilaç miktarının, hidrojellerin içerdiği bileşenlerin oranına bağlı olarak %23,40-%80,00 arasında değiştiğini belirtmiştir (Shelgavkar vd. 2017). Hattab ve Ismail (2016), nanoemülsiyon bazlı bir jelden ticari %1'lik oksikonazol nitrat salımını takip etmiştir.

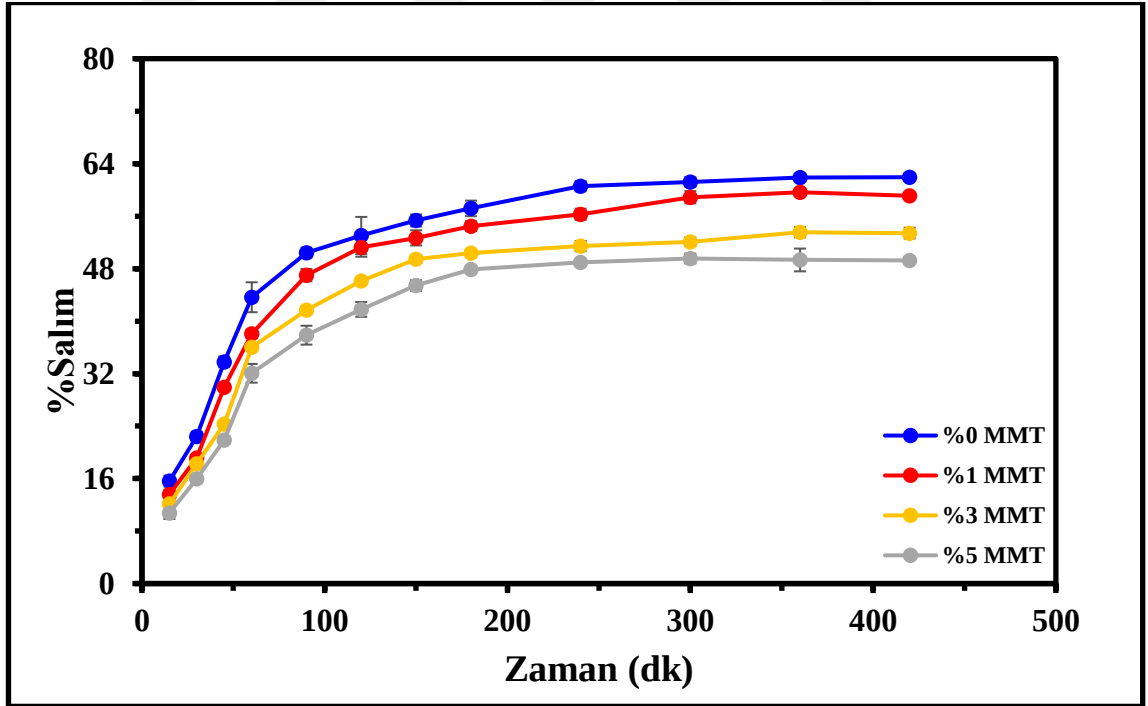
Karbopol, karboksimetil selüloz ve hidroksipropilmetilselüloz içeren jelden 4 saat süren salım takibi sonunda %95 salım gerçekleşirken, ksantan gum içeren jel sisteminden gerçekleşen salım miktarı %34,75 olarak bulunmuştur. Salım miktarının jeli oluşturan polimerler ile kontrol edilebildiğini açıklamıştır (Hattab ve Ismail 2016). Kaygusuz ve Erim (2013), aljinat hidrojel ve aljinat-MMT kompozit hidrojelinden sıgır serum albümin (BSA) proteini salımını mide sıvısı ve bağırsak sıvısı ortamlarında araştırmıştır. Her iki ortamda da MMT içerikli hidrojelden sağlanan BSA salımının MMT içermeyen sisteme göre daha az olduğunu belirtmiştir. MMT ile BSA arasında meydana gelen etkileşimden dolayı BSA salım miktarının azaldığı açıklanmıştır (Kaygusuz ve Erim 2013). Lee ve Fu (2003), NIPAAm hidrojeline MMT ekleyerek hazırlanan kompozit hidrojelden kristal viyole salımını araştırmıştır. Sonuç olarak, yapıdaki MMT miktarının artmasıyla kristal viyole salımının azaldığını bulmuştur. Negatif yüklü MMT ile katyonik kristal viyole arasında elektrostatik etkileşim olmasından dolayı MMT miktarı arttıkça salım miktarının azaldığı açıklanmıştır (Lee ve Fu 2003). Kevadiya vd. (2014), yara örtüsü materyali hazırlamak üzere biyobozunur özellikli jelatin ve jelatin-MMT hidrojelleri hazırlayarak siprofloksasin ilaç maddesi salımını araştırmıştır. Matriks içerisine MMT eklenmesiyle salınan siprofloksasin miktarının azaldığı belirtilmiştir. Bu azalmanın sebebi olarak, siprofloksasin, MMT ve jelatin polipeptit zinciri arasında güçlü bir etkileşim meydana gelmesiyle üç boyutlu bir ağ yapısı oluşumundan kaynaklandığını belirtmiştir. Siprofloksasin ilacı salınırken MMT tabakaları ve jelatin polipeptit zinciri arasından geçerek salım ortamında ulaşmaktadır. Matriks içerisindeki MMT miktarının artmasıyla yapı daha sıkı hale gelerek salımı yavaşlatmaktadır. Ayrıca, negatif yüklü MMT ile siprofloksasin arasında da etkileşim olmakta ve siprofloksasin, MMT tabakaları arasına girmektedir. Dolayısıyla, interkale hale gelen siprofloksasin moleküllerinin difüzyon yolu uzamakta ve salım yavaşlamaktadır (Kevadiya vd. 2014).

4.18. Farklı Saklama Süreleri Sonunda Hidrojellerden OXI Salımı Takibi

OXI yüklü hidrojellerin 3 ay ve 6 ay süre boyunca içerisindeki ilacı koruyup koruyamadığını takip etmek amacıyla belirlenen süreler sonunda UV-Vis spektrofotometre ile ilaç salım ölçümleri gerçekleştirilmiştir. 3 aylık ve 6 aylık saklama süreleri sonunda izlenen %salım miktarı sırasıyla Şekil 4.75 ve Şekil 4.76'da yer almaktadır.



şekil 4.75. 3 ay süresince +4 °C’de saklanan OXI yüklü %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım miktarlarının zamanla değişim grafiği



şekil 4.76. 6 ay süresince +4 °C’de saklanan OXI yüklü %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan hidrojellerinden OXI salım miktarlarının zamanla değişim grafiği

Şekil 4.75'te ve Şekil 4.76'da sırasıyla 3 ay ve 6 ay süreyle +4 °C'de saklanan hidrojenlerin %salım miktarının zamana karşı grafikleri görülmektedir. Bu grafiklerden elde edilen hidrojenlerin %salım miktarları ve hidrojen içerisinde Çizelge 4.9'da ve Çizelge 4.10'da verilmektedir.

Çizelge 4.9. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojenlerin 3 ay saklama süresi sonunda hidrojenle yüklü %ilaç miktarı ve %salım miktarları

Hidrojen	Yüklü İlaç Miktarı (%)	Salım Miktarı (%)
%0 MMT içeren hidrojen	95,30±0,56	66,92±0,90
%1 MMT içeren hidrojen	96,59±0,83	61,75±1,35
%3 MMT içeren hidrojen	95,76±0,37	57,57±1,92
%5 MMT içeren hidrojen	96,05±0,88	51,50±0,66

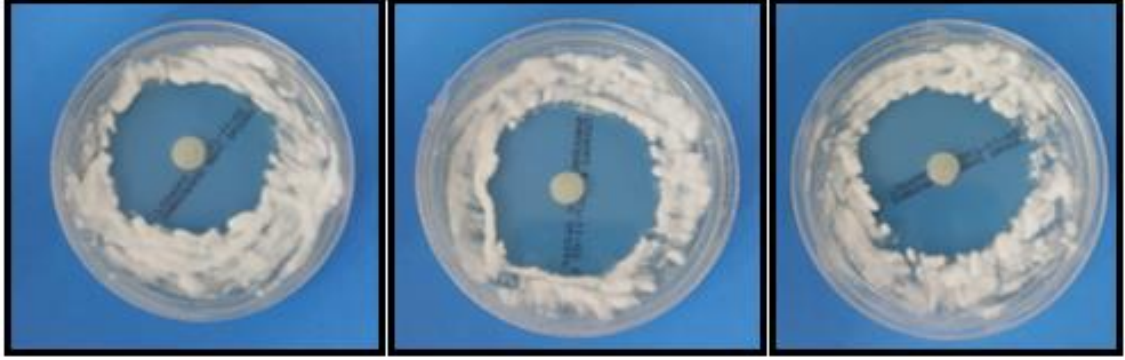
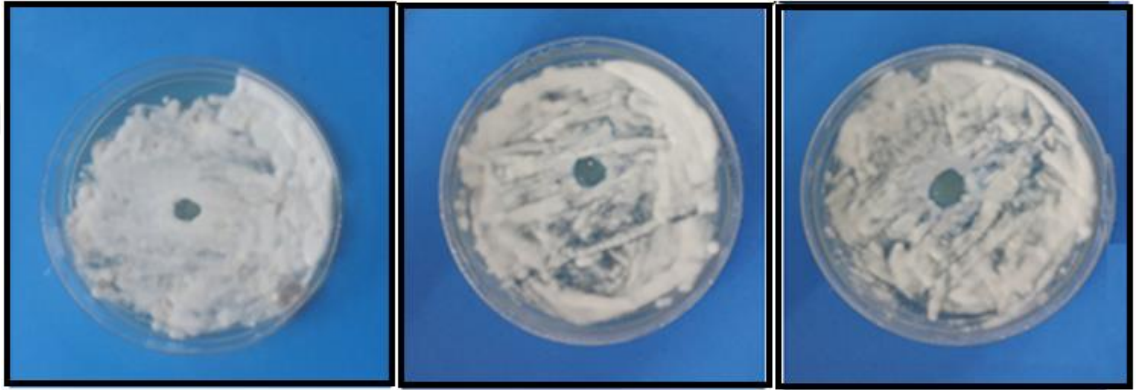
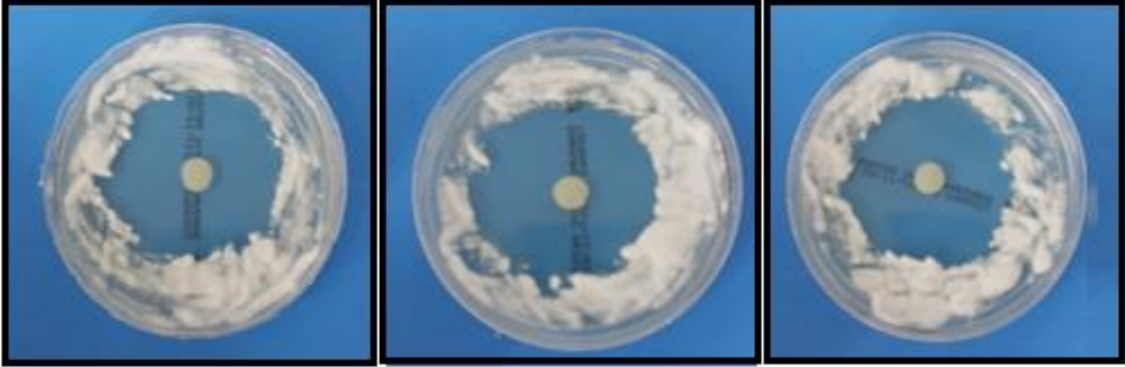
Çizelge 4.10. Farklı miktarlarda MMT içeren hidrojenlerin 6 ay saklama süresi sonunda hidrojenle yüklü %ilaç miktarı ve %salım miktarları

Hidrojen	Yüklü İlaç Miktarı (%)	Salım Miktarı (%)
%0 MMT içeren hidrojen	94,45±0,62	64,76±0,21
%1 MMT içeren hidrojen	95,48±0,57	61,56±0,10
%3 MMT içeren hidrojen	93,09±0,17	55,46±0,28
%5 MMT içeren hidrojen	96,14±0,24	51,55±1,02

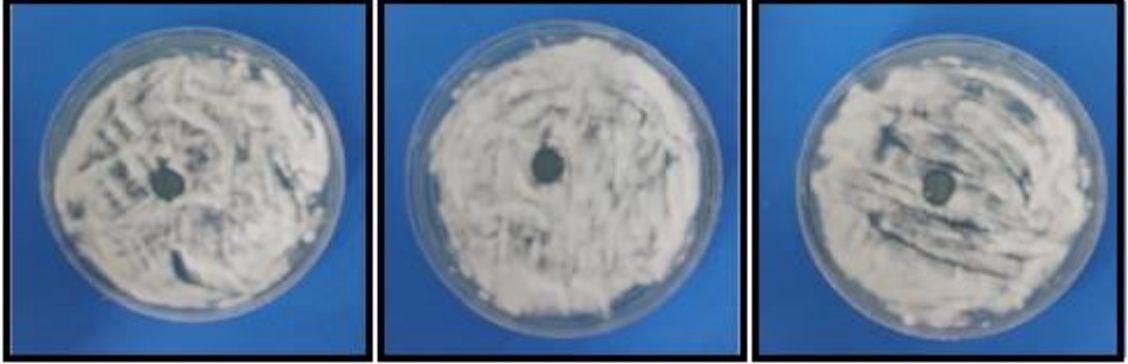
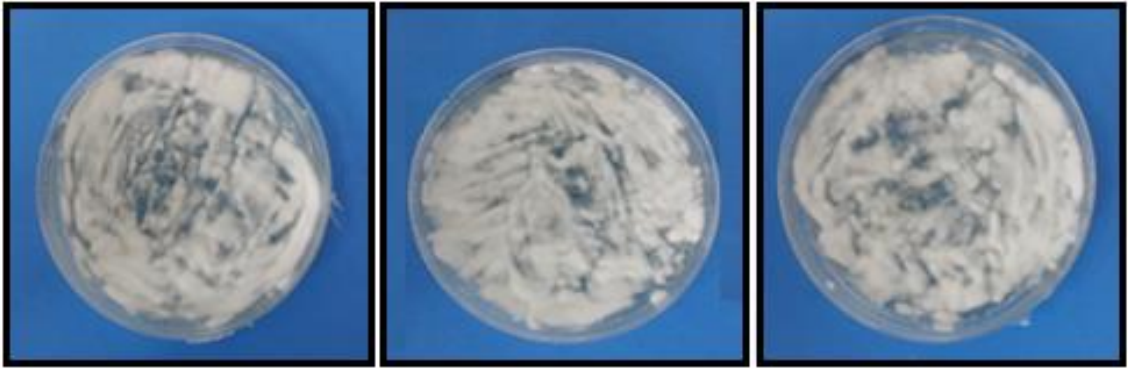
Çizelge 4.9 ve Çizelge 4.10 incelendiğinde, sırasıyla 3 ay ve 6 ay süreyle saklanan hidrojenlerin içerisinde muhafaza edilen ilaç miktarının ve %salım miktarının çok fazla değişmediği görülmüştür. Zakaria vd. (2016), ksantan gum, karbopol ve hidroksipropil metilselüloz polimerlerinden sefotaksim sodyum ilacı içerikli hidrojenler hazırlayarak 3 ay boyunca 4 °C ve 25 °C'de saklayarak hidrojenlerde meydana gelen değişiklikleri takip etmiştir. 3 aylık saklama süresi sona erdiğinde her iki saklama koşulunda da hidrojenlerin renginde, kokusunda, pH'ında, reolojik özelliklerinde ve içerdikleri ilaç miktarlarında bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (Zakaria vd. 2016).

4.19. Hidrojenlerin Antifungal Özelliğinin İncelenmesi

OXI yüklü kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan ve kitosan/karboksimetil selüloz/skleroglukan/%5 MMT hidrojenlerinin antifungal aktivite çalışmaları *Trikofiton mentagrafit* mantarı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. OXI içerikli hidrojenlerin besiyeri ortamında üreyen *Trikofiton mentagrafit* mantarına karşı etkisini görmek için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Petri üzerine ekim yapmak amacıyla UV-Vis spektrofotometre ile %transmittansı ayarlanan inokülüm çözeltisinin spor sayısı hemositometre ile ölçülerek $5,0 \times 10^6$ spor/mL olarak bulunmuştur. Hidrojenlerin 7 günlük inkübasyon süresi sonunda oluşturdukları inhibisyon alanının görüntüleri Şekil 4.77'de görülmektedir. Şekil 4.77'de görülen inhibisyon çap değerleri Çizelge 4.11'de yer almaktadır.

%0 MMT ve OXI içeren hidrojel**%0 MMT içeren OXI içermeyen hidrojel****%5 MMT ve OXI içeren hidrojel**

şekil 4.77. *Trikofiton mentagrafit*es için %0 MMT içeren hidrojel, %0 MMT ve OXI içeren hidrojel, %5 MMT içeren hidrojel, %5 MMT ve OXI içeren hidrojellerin oluşturduğu inhibisyon alanları ve kontrol grubu görüntüleri

%5 MMT içeren OXI içermeyen hidrojel**Kontrol grubu**

Şekil 4.77'nin devamı

Çizelge 4.11. Hidrojellerin *Trikofiton mentagrafitis* dermofit türüne karşı oluşturdukları inhibisyon alan çapları (IZD)

Hidrojel	IZD Değerleri (mm)
%0 MMT ve OXI içeren hidrojel	42,00±2,65
%0 MMT içeren OXI içermeyen hidrojel	0,00±0,0
%5 MMT ve OXI içeren hidrojel	42,67±1,5
%5 MMT içeren OXI içermeyen hidrojel	0,00±0,00

Şekil 4.77'de ve Çizelge 4.11'de yer alan sonuçlardan görüldüğü üzere, antifungal ilaç etken maddesi olarak OXI içeren hidrojel örneklerinin tırnak mantarı rahatsızlığına yol açan *Trikofiton mentagrafitis* türü üzerinde oldukça etkin olduğu görülmüştür. Hidrojel matriksinde bulunan kil miktarının inhibisyon alan çapına bir etkisinin olmadığı ve kil içeren ve içermeyen sistemler için inhibisyon alan çaplarının birbirine çok yakın olduğu görülmüştür. İlaç içermeyen hidrojeller inhibisyon alanı oluşturmamışlardır. Nweze vd. (2010), bazı antifungal ajanların *Trikofiton mentagrafitis* türüne karşı etkinliğini disk difüzyon metodu ile incelemiştir. Buna göre IZD değerleri, ketokonazol için 21,38±4,24 mm, itrakonazol için 32,22±6,35 mm, flukonazol için 4,71±8,80 mm, griseofulvin için 57,75±5,08 mm olarak bulunmuştur (Nweze vd. 2010). Pakshir vd.

(2009), *Trikofiton mentagrafit* türüne karşı flukonazol, griseofulvin, ketokonazol, mikonazol ve terbinafin ilaçlarının antifungal duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemi ile belirlemiştir. Griseofulvin hariç diğer tüm ilaçlar inhibisyon alanı oluşturmuştur. IZD değerleri 12-29 mm arasında bulunmuştur. En etkili ilacın terbinafin ve etkisi en düşük ilacın flukonazol olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Pakshir vd. 2009).



5. SONUÇLAR

- Bu tez çalışmasında, tırnak mantarı tedavisinde kullanılması amacıyla oda sıcaklığında sıvı halde bulunup vücut sıcaklığına ulaşınca jel hale dönüşen antifungal özellikli ilaç salımı gerçekleştiren sıcaklığa duyarlı MMT kili içeren ve içermeyen hidrojel sistemleri geliştirilmiştir.
- Hidrojel hazırlamak için kitosan, karboksimetil selüloz, skleroglukan polisakkaritleri ile birlikte 0,75 M ve 0,50 M konsantrasyonlara sahip Na_2HPO_4 , NaHCO_3 ve β -gliserolfosfat tuzları kullanılarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller hazırlanmış ve jelleşme sıcaklıkları su banyosu yardımıyla takip edilmiştir.
- Hidrojellerin termal özelliklerinin gelişmesi, mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi, ilaç salımının ve şişme miktarının kontrol edilebilir olması amaçlarıyla hidrojel matriksi içerisine MMT kili katkılanmıştır. MMT kili hidrojel matriksi içerisine eklenmeden önce fenil alanin amino asiti ile modifiye edilmiştir. MMT modifikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini tespit etmek için XRD, zeta potansiyeli ve FTIR analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda, modifikasyon işlemi ile montmorillonitin tabakaları arasındaki mesafenin arttığı, zeta potansiyeli değerinin yükseldiği görülmüştür. Saf montmorillonit ve modifiye montmorillonitin FTIR spektrumları karşılaştırıldığında, modifiye MMT'nin spektrumunda hidroksil pikinde görülen kayma ile birlikte fenil alanin kaynaklı karboksilat pikinin oluşması fenil alanin amino asiti ile MMT modifikasyonunun gerçekleştiğini kanıtlamıştır.
- Modifikasyon işleminin ardından hidrojel içerisindeki polisakkarit miktarının kütlece %1, %3 ve %5'i kadar MMT, hidrojel matriksi içerisine eklenerek 0,75 M ve 0,50 M konsantrasyonlarda Na_2HPO_4 , NaHCO_3 ve β -gliserolfosfat tuzları kullanılarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller hazırlanmış ve jelleşme sıcaklıkları su banyosu yardımıyla takip edilmiştir. 0,5 M Na_2HPO_4 tuzu kullanılarak hazırlanan sistemin jelleşme sıcaklığının çalışılmak istenen sıcaklık aralığında bulunmasından dolayı bu sistem için reolojik ölçümler gerçekleştirilmiştir.
- Reolojik ölçümler ile hidrojel örneklerinin elastik modülüs (G') ve viskoz modülüs (G'') değerleri elde edilmiştir. G' değerinde hızlı bir artışın görüldüğü sıcaklık değeri jelleşme sıcaklığı olarak kabul edilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre, yapı içerisinde MMT miktarının artmasıyla jelleşme sıcaklığının düştüğü görülmüştür. Ayrıca, jelleşme sıcaklığının vücut dış sıcaklığına yakın olmasından dolayı optimum sistemin 0,0400 g kitosan, 0,0060 g skleroglukan ve 0,0040 g karboksimetil selüloz içeren Örnek 9 sistemi olduğuna ve deneylere bu sistem ile devam edilmesine karar verilmiştir.
- %0, %1, %3 ve %5 oranlarında MMT içeren hidrojel örneklerinin kesit yüzeyleri taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Buna göre, hidrojellerin gözenekli bir yapıya sahip olduğu ve artan kil miktarıyla gözenek boyutunun küçüldüğü sonucuna ulaşılmıştır.

- Hidrojellerin EDX ve haritalama analizleri sonucunda, matriks içerisinde MMT miktarının artmasıyla Al ve Si miktarlarının arttığı, polisakkarit çözeltileri ile MMT'nin iyi bir şekilde karıştığı ve elementlerin yapı içerisinde homojen dağılım sergilediği belirlenmiştir.
- Hidrojellerin TEM analizi ile MMT killerinin eksfoliye olduğu ve ağ yapısı içerisinde homojen bir şekilde dağıldığı görülmüştür.
- Hidrojellere ait XRD spektrumlarında, MMT'ye ait karakteristik pikin kaybolması ile MMT kilinin nanokompozit yapıdaki hidrojellerin içerisinde tam olarak dağıldığı ve eksfoliye olduğu kanıtlanmıştır.
- TG analizi sayesinde, matriks içerisine katılan MMT miktarındaki artış ile hidrojellerin bozulma sıcaklığının yükseldiği, %kütle kaybının azaldığı belirlenmiştir. Dolayısıyla, MMT varlığı ile hidrojellerin termal kararlılığının arttığı sonucuna ulaşılmıştır.
- DSC analizleri ile farklı oranlarda MMT içeren hidrojellerin T_g değerleri elde edilmiştir. %0, %1, %3 ve %5 MMT kili içeren hidrojellerin T_g değerleri sırasıyla 63,72 °C, 64,50 °C, 68,77 °C ve 76,75 °C olarak bulunmuştur. Bu durum, MMT miktarının artmasıyla, MMT ile matriks arasındaki etkileşimin güçlendiğini ve hidrojellerin termal dayanıklılığın arttığını göstermektedir.
- Hidrojellerin saf su, asidik ortam ve bazik ortamda şişme davranışları incelenmiştir. Hidrojellerin en fazla asidik ortamda ve en az saf su ortamında şiştiği saptanmıştır. Hidrojeller asidik ortamda denge şişme değerine ulaşamamıştır. Hidrojellerin saf su ortamında ve bazik ortamda Fick olmayan türde şişme davranışı sergiledikleri bulunmuştur.
- Hidrojellere katılan MMT miktarının artmasıyla hidrojellerin temas açısı ve opasite değerlerinin arttığı saptanmıştır. Matrikse MMT eklenmesiyle hidrojelin transparanlığını bir miktar düştüğü görülmüştür.
- Hidrojellere uygulanan basma testleri sonucunda %0, %1, %3 ve %5 MMT içeren hidrojeller için basma gerilimi değerlerinin sırasıyla 126,45±8,83 kPa, 152,31±2,72 kPa, 210,94±2,36 kPa ve 266,99±6,60 kPa olarak artış gösterdiği belirlenmiştir. %5 MMT içeren hidrojelin, MMT içermeyen hidrojele göre daha elastik olduğu, sıkıştırma testi sonrasında daha az deformasyona uğradığı bulunmuştur.
- Hidrojel matriksi içerisine antifungal özellikli OXI ilaç etken maddesi yüklenmiş ve hidrojellerden salımı UV-Vis spektrofotometre ile takip edilmiştir. Hidrojellerin ağ yapısı içerisinde bulunan MMT miktarının artmasıyla salınan OXI miktarının azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Kil içermeyen sistemde salım miktarı 70,33±1,74 iken %5 MMT içeren sistemde bu değer 52,89±0,21 olarak bulunmuştur.
- OXI yüklü hidrojellerin 3 aylık ve 6 aylık saklama sürelerinin sonunda gerçekleştirilen salım çalışmalarında, salınan OXI miktarlarının birbirine çok

yakın olduğu saptanmıştır. Hidrojellerden salınan OXI miktarlarının, 3 aylık saklama süresi sonunda $2,05 \pm 1,0$, 6 aylık saklama süresi sonunda ise $3,48 \pm 1,40$ oranında bir azalma gösterdiği kaydedilmiştir.

- Antifungal aktivite testi ile %0 ve %5 oranlarında MMT içeren OXI yüklü hidrojellerin *Trikofiton mentagrafit* mantar türüne karşı oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. %0 ve %5 MMT içeren hidrojeller sırasıyla $42,00 \pm 2,65$ mm ve $42,67 \pm 1,5$ mm çaplarında inhibisyon alanları oluşturmuşlardır.



6. KAYNAKLAR

- Aalaie, J., Vasheghani-Farahani, E., Rahmatpour, E.A. and Semsarzadeh, M.A. 2008. Effect of montmorillonite on gelation and swelling behavior of sulfonated polyacrylamide nanocomposite hydrogels in electrolyte solutions. *European Polymer Journal*, 44 (7): 2024-2031.
- Abdollahi, M., Alboofetileh, M., Behrooz, R., Rezaei, M. and Miraki, R. 2013. Reducing water sensitivity of alginate bio-nanocomposite film using cellulose nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 54: 166-173.
- Ahmad, M.B., Hoidy, W.H., Ibrahim N.A.B. and Al-Mulla, E.A.J. 2009. Modification of montmorillonite by new surfactants. *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 4 (3): 184-188.
- Ahmed, H.M. 2015. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6: 105-121.
- Ahmed, H.M., Zahran, M.A.H., Aggor, F.S., Elhady, S.A.A. and Nada, S.S. 2016. Synthesis and swelling characterization of carboxymethyl cellulose -g-poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel and their application in agricultural field. *International Journal of ChemTech Research*, 9 (8): 270-281.
- Akar, E., Altınışik, A. and Seki, Y. 2012. Preparation of pH- and ionic-strength responsive biodegradable fumaric acid crosslinked carboxymethyl cellulose. *Carbohydrate Polymers*, 90: 1634-1641.
- Akhtar, M.F., Hanif, M. and Ranjha, N.M. 2016. Methods of synthesis of hydrogels ... A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24: 554-559.
- Alam, M.A., Takafuji, M. and Ihara, H. 2014. Silica nanoparticle-crosslinked thermosensitive hybrid hydrogels as potential drug-release carriers. *Polymer Journal*, 46: 293-300.
- Ali, M.H.M., Kahder, M.M., Al-Saad, K.A. and Al-Meer, S. 2013. Properties of nanoclay PVA composites materials. *A Qatar Academic Journal*, 2013 (1): <http://dx.doi.org/10.5339/connect.2013.1>.
- Almeida, H., Amaral, M.H. and Lobão, P. 2012. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and selfregulated drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (6): 1-10.
- Amulya, K. 2010. Saxena synthetic biodegradable hydrogel (Pleura Seal) sealant for sealing of lung tissue after thoracoscopic resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139 (2): 496-507.
- Annabi, N., Tamayol, A., Uquillas, J.A., Akbari, M., Bertassoni, L.E., Cha, C., Unal, G.C., Dokmeci, M.R., Peppas, N.A. and Khademhosseini, A. 2014. 5th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials*, 26: 85-124.

- Ansari, S.A., Matricardi, P., Meo, C.D., Alhaique, F. and Coviello, T. 2012. Evaluation of rheological properties and swelling behaviour of sonicated scleroglucan samples. *Molecules*, 17: 2283-2297.
- Awad, W.H., Gilman, J.W., Nyden, M., Harris, R.H., Sutto, T.E., Callahan, J., Trulove, P.C., Delong, H.C. and Fox, D.M. 2004. Thermal degradation studies of alkyl-imidazolium salts and their application in nanocomposites. *Thermochimica Acta*, 409: 3-11.
- Babu, S., Augustine, A., Kalarikkal, N. and Thomas, S. 2016. Nylon 6, 12/Cloisite 30B electrospun nanocomposites for dental applications. *Journal of Siberian Federal University*, 9: 198-211.
- Bahram, M., Mohseni, N. and Moghtader, M. 2016. Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels. In: Sutapa Biswas Majee (Ed.), *An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications*. InTech, Doi:10.5772/64301. London, UK, ISBN 978-953-51-2510-5. pp. 9-38.
- Bajpai, A.K., Bajpai, J., Saini, R. and Gupta, R. 2001. Responsive polymers in biology and technology. *Polymer Reviews*, 51 (1): 53-97.
- Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S. and Kankane, S. 2008. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33: 1088-1118.
- Baran, R. and Kaoukhov, A. 2005. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19: 21-29.
- Basta, A.H. and El-Saied, H. 2008. New approach for utilization of cellulose derivatives metal complexes in preparation of durable and permanent colored papers. *Carbohydrate Polymers*, 74 (2): 301-308.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Felt, O., Peppas, N.A. and Gurny, R. 2004. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57: 19-34.
- Berker, D. 2013. Nail anatomy. *Clinics in Dermatology*, 31: 509-515.
- Berrada, M., Serreqi, A., Dabbarh, F., Owusu, A., Gupta, A. and Lehnert, S. 2005. A novel non-toxic camptothecin formulation for cancer chemotherapy. *Biomaterials*, 26: 2115-2120.
- Bhattarai, N., Gunn, J. and Zhang, M., 2010. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advances Drug Delivery Reviews*, 62 (1): 83-99.
- Bhattarai, N., Matsen, F. and Zhang, M. 2005. PEG-grafted chitosan as an injectable thermoreversible hydrogel. *Macromolecular Bioscience*, 5 (2): 107-111.
- Bocchinfuso, G., Mazzuca, C., Sandolo, C., Margheritelli, S., Alhaique, F., Coviello, T. and Palleschi, A. 2010. Guar gum and scleroglucan interactions with borax: experimental and theoretical studies of an unexpected similarity. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114 (41): 13059-13068.

- Bora, M., Ganguli, J.N. and Dutta, D.K. 2000. Thermal and spectroscopic studies on the decomposition of [Ni{di(2-aminoethyl)amine}2]- and [Ni(2,2'':6'',2''-terpyridine)2]-montmorillonite intercalated composites *Thermochimica Acta*, 346: 169-175.
- Bortolin, A., Aouada, F.A.A., Mattoso, L.H.C. and Ribeiro, C. 2013. Nanocomposite PAAm/methyl cellulose/montmorillonite hydrogel: Evidence of synergistic effects for the slow release of fertilizers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61: 7431-7439.
- Borzacchiello, A. and Ambrosio, L. 2009. Structure-Property Relationship in Hydrogels. In: Barbucci, R. (Ed)., *Hydrogels: Biological Properties and Applications*. Springer-Verlag. Milan, pp. 9-20.
- Brem, H., Sheehan, P. and Boulton, A.J.M. 2004. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *The American Journal of Surgery*, 187 (5): 1-10.
- Caló, E. and Khutoryanskiy, V.V. 2015. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65: 252-267.
- Casadei, M.A., Matricardi, P., Fabrizi, G., Feeney, M. and Paolicelli, P. 2007. Physical gels of a carboxymethyl derivative of scleroglucan: Synthesis and characterization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67: 682-689.
- Castillo, N.A., Valdez, A.L. and Fariña, J.I. 2015. Microbial production of scleroglucan and downstream processing. *Frontiers in Microbiology*, 6: 1-19.
- Chai, M.N. and Isa, M.I.N. 2013. The oleic acid composition effect on the carboxymethyl cellulose based biopolymer electrolyte. *Journal of Crystallization Process and Technology*, 3 (1): 1-4.
- Chai, Q., Jiao, Y. and Xinjun Yu, X. 2017. Hydrogels for biomedical applications: Their characteristics and the mechanisms behind them. *Gels*, 3 (1): 6-21.
- Chang, C., Duan, B., Cai, J. and Zhang, L. 2010. Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery, *European Polymer Journal*, 46: 92-100.
- Chavda, H.V., Patel, R.D., Modhia, I.P. and Patel, C.N. 2012. Preparation and characterization of superporous hydrogel based on different polymers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2 (3): 134-139.
- Chen, J.P. and Cheng, T.H. 2009. Preparation and evaluation of thermo-reversible copolymer hydrogels containing chitosan and hyaluronic acid as injectable cell carriers. *Polymer*, 50 (1-2): 107-116.
- Chen, X., Martin, B.D., Neubauer, T.K., Linhardt, R.J., Dordick, J.S. and Rethwisch, D.G. 1995. Enzymatic and chemoenzymatic approaches to synthesis of sugar based polymer and hydrogels. *Carbohydrate Polymer*, 28: 15-21.
- Cheng, Y.H., Yang, S.H., Su, W.Y., Chen, Y.C., Yang, K.C., Cheng, W.T., Wu, S.C. and Lin, F.H. 2009. Thermosensitive chitosan-gelatin-glycerol phosphate hydrogels as a cell carrier for nucleus pulposus regeneration: an in vitro study. *Tissue Engineering: Part A*, 16 (2): 695-703.

- Chenite, A., Buschmann, M., Wang, D., Chaput, C. and Kandani, E. 2001. Rheological characterization of thermogelling chitosan/glycerol-phosphate solutions. *Carbohydrate Polymers*, 46: 39-47.
- Chenite, A., Chaput, C., Wang, D., Combes, C., Buschmann, M.D., Hoemann, C.D. Leroux, J.C., Atkinson, B.L., Binette, F. and Selmani, A. 2000. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*, 21: 2155-2161.
- Cho, J., Heuzey, M.C., Bégin, A. and Carreau, P.J. 2005. Physical gelation of chitosan in the presence of α -glycerophosphate: the effect of temperature. *Biomacromolecules*, 6: 3267- 3275.
- Colombo, P., Bettini, R., Sabti, P. and Peppas, N.A. 2000. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3: 198-204.
- Coviello, T., Coluzzi, G., Palleschi, A., Grassi, M., Santucci, E. and Alhaique, F. 2003. Structural and rheological characterization of scleroglucan/borax hydrogel for drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 32 (3-5): 83-92.
- Crescenzi, V. and Gamini, A. 1988. On the solid state and solution conformations of a polycarboxylate derived from the polysaccharide scleroglucan. *Carbohydrate Polymers*, 9: 169-184.
- Danckwerts, M. and Fassihi, A. 1991. Implantable controlled release drug delivery systems: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17 (11): 1465-1502.
- De Backer, M., De Keyser, P., De Vroey, C. and Lesaffre, E. 1996. A 12-week treatment for dermatophyte toe onychomycosis: Terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day – a double-blind comparative trial. *British Journal of Dermatology*, 134: 16-17.
- Demir A. ve Seventekin N. 2009. Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3 (2): 92-103.
- Doh, S.J., Lee, J.Y., Lim, D.Y. and Im, J.N. 2013. Manufacturing and analyses of wet-laid nonwoven consisting of carboxymethyl cellulose fibers. *Fibers and Polymers*, 14 (12): 2176-2184.
- Drake, L.A., Scher, R.K., Smith, E.B., Faich, G.A. Smith, S.L., Hong, J.F. and Stiller, M.J. 1998. Effect of onychomycosis on quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38 (5-1): 702-704.
- Drury, J.L. and Mooney, D.J. 2003. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*, 24 (24): 4337-4351.
- Ebara, M., Kotsuchibashi, Y., Narain, R., Idota, N., Kim, Y.J., Hoffman, J.M., Uto, K. and Aoyagi, T. 2014. Smart Biomaterials in NIMS Monographs. Springer, New York, pp. 9-65.
- Ebara, M., Yamato, M., Hirose, M., Aoyagi, T., Kikuchi, A. and Sakai, K. 2003. Copolymerization of 2-carboxyisopropylacrylamide with N-

- isopropylacrylamide accelerates cell detachment from grafted surfaces of reducing temperature. *Biomacromolecules*, 4: 344-349.
- Ekici, S. 2011. Intelligent poly(N-isopropylacrylamide)-carboxymethyl cellulose full interpenetrating polymeric networks for protein adsorption studies. *Journal of Materials Science*, 46: 2843-2850.
- Elewski, B. and Tavakkol, A. 2005. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1 (4): 299-306.
- Elewski, B.E. 1997. The effect of toenail onychomycosis on patient quality of life. *International Journal of Dermatology*, 36: 754-756.
- Elewski, B.E. 1998. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 11: 415-425.
- Elmore, S.E., Mitchell, N., Mays, T., Brown, K., Marroquin-Cardona, A., Romoser, A. and Phillips, T.D. 2014. Common African cooking processes do not affect the aflatoxin binding efficacy of refined calcium montmorillonite clay. *Food Control*, 37: 27-32.
- El-sherif, N.I., Shamma, R.N. and Abdelbary, G. 2018. In-situ gels and nail lacquers as potential delivery systems for treatment of onychomycosis. A comparative study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 43: 253-261.
- Enas, M.A. 2015. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6: 105-121.
- Erwin, B.L., Styke, L.T. and Kyle, J.A. 2013. Fungus of the feet and nails. *Dermatology*, 38 (6): 51-54.
- Faergemann, J. and Baran, R. 2003. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 149 (65): 1-4.
- Fariña, J.I., Siñeriz, F., Molina, O.E. and Perotti, N.I. 2001. Isolation and physicochemical characterization of soluble scleroglucan from *Sclerotium rolfsii*. Rheological properties, molecular weight and conformational characteristics. *Carbohydrate Polymers*, 44: 41-50.
- Feeney, M., Casadei, M.A. and Matricardi, P. 2009. Carboxymethyl derivative of scleroglucan: A novel thermosensitive hydrogel forming polysaccharide for drug delivery applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20: 1081-1087.
- Finch, J.J. and Warshaw, E.M. 2007. Toenail onychomycosis: Current and future treatment options. *Dermatologic Therapy*, 20: 31-46.
- Ganji, F. and Vasheghani-Farahani, E. 2009. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer Journal*: 18 (1): 63-88.
- Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S. and Vasheghani-Farahani, E. 2010. Theoretical description of hydrogel swelling: A review. *Iranian Polymer Journal*, 19 (5): 375-398.
- Garg, S. and Garg, A. 2016. Hydrogel: classification, properties, preparation and technical features. *Asian Journal of Biomaterial Research*, 2 (6): 163-170.

- Gariépy, E.R and Leroux, J.C. 2004. In situ-forming hydrogels-review of temperature-sensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58: 409-426.
- George, M. and Abraham, T.E. 2007. pH sensitive alginate-guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 335 (1-2): 123-129.
- Ghadiri, M., Chrzanowskiaband W. and Rohanizadeh, R. 2015. Biomedical applications of cationic clay minerals. *The Royal Society of Chemistry*, 5: 29467-29481.
- Ghannoum, M. and Isham, N. 2014. Fungal nail infections (onychomycosis): a never-ending story? *PLOS Pathogens*, 10 (6): e1004105
10.1371/journal.ppat.1004105.
- Giavasis, I. 2014. Bioactive fungal polysaccharides as potential functional ingredients in food and nutraceuticals. *Current Opinion in Biotechnology*, 26: 162-173
- Giménez, B., Gomez-Estaca, J., Aleman, A., Gomez-Guillen, M.C. and Montero, M.P. 2009. Physico-chemical and film forming properties of giant squid (*Dosidicus gigas*) gelatin. *Food Hydrocolloids*, 23 (3): 585-592.
- Giri, T.K., Thakur, A., Ajazuddin, A.A., Badwaik, H. and Tripathi, D.K. 2012. Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2 (5): 439-449.
- Goycoolea, F.M., Fernández-Valle, E.M., Aranaz, I. and Heras, A. 2011. pH- and temperature-sensitive chitosan hydrogels: swelling and MRI studies. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 212, 887-895.
- Grassi, M., Lapasina, R., Coviello, T., Matricardi, P., Meo, C.D. and Alhaique, F. 2009. Scleroglucan/borax/drug hydrogels: Structure characterisation by means of rheological and diffusion experiments. *Carbohydrate Polymers*, 78 (3): 377-383.
- Gu, Y. and Ye, L. 2009. Study on the polyvinylalcohol/montmorillonite composite hydrogel. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 48: 595-601.
- Guilherme, M.R., Fajardo, A.R., Moia, T.A., Kunita, M.H., Gonçalves, M.C., Rubira, A.F. Elias, B. and Tambourgia, E.B. 2010. Porous nanocomposite hydrogel of vinylated montmorillonite-crosslinked maltodextrin-co-dimethylacrylamide as a highly stable polymer carrier for controlled release systems. *European Polymer Journal*, 46 (7): 1465-1474.
- Gunasekaran, S., Wang, T. and Chai, C. 2006. Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 102 (5): 4665-4671.
- Gupta, A.K. and Joseph, W.S. 2000. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 90: 495-501.
- Gupta, A.K. and Tu, L.Q. 2006. Therapies for onychomycosis: A review. *Dermatologic Clinics*, 24: 375-379.
- Gupta, A.K., Jain, H.C., Lynde, C.W., MacDonald, P., Cooper, E.A and Summerbell, R.C. 2000. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting

- physicians' offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43 (2-1): 244-248.
- Gupta, A.K., Ryder, J.E. and Skinner, A.R. 2004. Treatment of onychomycosis: pros and cons of antifungal agents. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 8: 25-30.
- Gupta, A.K., Schouten, J.R. and Lynch, L.E. 2005. Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: a Canadian perspective. *Skin Therapy Letter*, 10 (7): 1-3.
- Gupta, A.K., Sibbald, R.G., Lynde, C.W., Hull, P.R., Prussick, R., Shear, N.H., Doncker, P.D., Daniel, R. and Elewski, B. 1997. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 36 (3): 395-402.
- Gupta, A.K., Versteeg, S.G. and Shear, N.H. 2017. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology and treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 21 (6): 525-539.
- Gupta, P., Vermani, K. and Garg, S. 2002. Hydrogels: From controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7 (10): 569-579.
- Haas, N. and Sperl, H. 2001. A medical student discovers onychomycosis. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*, 52: 64-67.
- Halleck, F.E. 1967. Polysaccharides and methods for production thereof. US Patent 301848A.
- Hamed, S.B. and Belhadri, M. 2010. A comparison between two biopolymers used in drillings muds. *Petroleum Science and Technology*, 28: 723-730.
- Haraguchi, K. 2011. Synthesis and properties of soft nanocomposite materials with novel organic/inorganic network structures. *Polymer Journal*, 43: 223-241.
- Haraguchi, K., Li, H.J. and Okumura, N. 2007. Hydrogels with hydrophobic surfaces: Abnormally high contact angles for water on PNIPA nanocomposite hydrogels. *Macromolecules*, 40: 2299-2302.
- Harsha, M.V., Venkatachalam, S., Pooja, M. and Paranjothy, M. 2017. Emerging fungal pathogens-a major threat to human life. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8 (5): 1923-1934.
- Hattab, A. and Ismail, S. 2016. Formulation and evaluation of oxiconazole nitrate mucoadhesive nanoemulsion based gel for treatment of fungal vaginal infection. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8 (3): 33-40.
- Havlickova, B., Czaika, V.A. and Friedrich, M. 2008. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 51 (4): 2-15.
- Havu, V., Heikkila, H., Kuokkanen, K., Nuutinen, M., Rantanen, T., Saari, S., Stubb, S., Suhonen, R. and Turjanmaa, K. 2000. A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (diflucan) in the treatment of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 142: 97-102.

- He, G., Zheng, H. and Xiong, F. 2007. Preparation and swelling behavior of physically crosslinked hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan. *Journal of Wuhan University of Technology Materials Science*, 23 (6): 816-820.
- Heikkila, H. and Stubb, S. 2002. Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole. *British Journal of Dermatology*, 146: 250-253.
- Helfand, W.H. and Cowen, D.L. 1983. Evolution of pharmaceutical oral dosage forms, *Pharmacy in History*, 25: 3-18.
- Hoffman, A.S. 2012. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64: 18-23.
- Hongyan, H. 2006. Multifunctional medical device based on pH-sensitive hydrogels for controlled drug delivery. Thesis of PhD, Ohio State University, Ohio, 198 p.
- Hsu, S.H., Wang, M.C. and Lin, J.J. 2012. Biocompatibility and antimicrobial evaluation of montmorillonite/chitosan nanocomposites, *Applied Clay Science*, 56: 53-62.
- Hu, B. and Luo, H. 2010. Adsorption of hexavalent chromium onto montmorillonite modified with hydroxylaluminum and cetyltrimethylammonium bromide. *Applied Surface Science*, 257 (3): 769-775.
- Hua, S., Yang, H., Wang, W. and Wang, A. 2010. Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel. *Applied Clay Science*, 50 (1): 112-117.
- Hwu, J.M., Jiang, G.J., Gao, Z.M., Xie, W. and Pan, W.P. 2001. The characterization of organic modified clay and clay-filled pmma nanocomposite. *Journal of Applied Polymer Science*, 83: 1702-1710.
- Iorizzo, M., Piraccini, B.M., Rech, G. and Tosti, A. Treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *Expert Opinion Drug Delivery*, 2 (3): 435-440.
- Irani, M., Ismail, H. and Ahmad, Z. 2013. Preparation and properties of linear low-density polyethylene-g-poly (acrylic acid)/organo-montmorillonite superabsorbent hydrogel composites. *Polymer Testing*, 32 (3): 502-512.
- Jaymand, M. 2011. Surface modification of montmorillonite with novel modifier and preparation of polystyrene/montmorillonite nanocomposite by in situ radical polymerization. *Journal of Polymer Research*, 18: 957-963.
- Jayrajsinh, S., Shankar, G., Pharm, M., Agrawal, Y.K. and Bakre, L. 2017. Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39: 200-209.
- Jegasothy, B.V. and Pakes, G.E. 1991. Oxiconazole nitrate: Pharmacology, efficacy and safety of a new imidazole antifungal agent. *Clinical Therapeutics*, 13: 126-141.
- Jeong, B., Kim, S.W., Bae, Y.H. 2002. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 37-51.
- Ji, H., Mourad, H., Fried, E. and Dolbow, J. 2006. Kinetics of thermally induced swelling of hydrogels. *International Journal of Solids and Structures*, 43: 1878-1907.

- Jin, S., Bian, F., Lin, M., Chen, S. and Liu, H. 2009. Swelling mechanism of porous P(VP-co-MAA)/PNIPAM semi-IPN hydrogels with various pore size prepared by a freeze treatment". *Polymer International*, 58 (2): 142-148.
- Jin, S., Gu, J., Shi, Y., Shao, K., Yu, X. and Yue, G. 2013. Preparation and electrical sensitive behavior of poly (N-vinylpyrrolidone-co-acrylic acid) hydrogel with flexible chain nature. *European Polymer Journal*, 49 (7): 1871-1880.
- Karimi, A. and Wan Daud, M.A. 2017. Materials, preparation, and characterization of Pva/mmt nanocomposite hydrogels: A review. *Polymer Composites*, 38 (6): 1086-1102.
- Kashyap, N., Kumar, N. and Kumar, M. 2005. Hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 22: 107-150.
- Kaygusuz, H. and Erim, F.B. 2013. Alginate/BSA/montmorillonite composites with enhanced protein entrapment and controlled release efficiency. *Reactive & Functional Polymers*, 73 (11): 1420-1425.
- Kevadiya, B.D., Rajkumar, S., Bajaj, H.C., Chettiar, S.S., Gosai, K., Brahmabhatt, H., Bhatt, A.S., Barvaliya, Y.K., Dave, G.S. and Kothari, R.K. 2014. Biodegradable gelatin-ciprofloxacin-montmorillonite composite hydrogels for controlled drug release and wound dressing application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 122: 175-183.
- Khodaverdi, E., Tafaghodi, M., Ganji, F., Abnoos, K. and Naghizadeh, H. 2012. *In Vitro* insulin release from thermosensitive chitosan hydrogel. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 13 (2): 460-466.
- Kim, S., Nishimoto, S.K., Bumgardner, J.D., Haggard, W.O., Waleed Gaber, M.W. and Yang, Y. 2010. A chitosan/ β -glycerophosphate thermo-sensitive gel for the delivery of ellagic acid for the treatment of brain cancer. *Biomaterials*, 31 (14): 4157-4166.
- Kim, S.J., Yoon, S.G., Lee, Y.M. and Kima, S.I. 2003. Electrical sensitive behavior of poly(vinyl alcohol)/poly (diallyldimethylammonium chloride) IPN hydrogel. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 88 (3): 286-291.
- Knaul, J.Z., Hudson, S.M. and Creber, K.A.M. 1999. Crosslinking of chitosan fibers with dialdehydes: proposal of a new reaction mechanism. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 37: 1079-1094.
- Kono, H., Onishi, K. and Nakamura, T. 2013. Characterization and bisphenol adsorption capacity of β -cyclodextrin-carboxymethylcellulose-based hydrogels. *Carbohydrate Polymers*, 98: 784-792.
- Korting, H.C., Schafer-Korting, M., Zienicke, H., Georgii, A., Ollert, M.W. 1993. Treatment of tinea unguium with medium and high doses of ultramicrosize griseofulvin compared with that with itraconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37: 2064-2068.
- Krsko, P., McCann, T.E., Thach, T.T., Laabs, T.L., Geller, H.M. and Libera, M.R. 2009. Length-scale mediated adhesion and directed growth of neural cells by surface-

- patterned poly(ethylene glycol) hydrogels, original research article. *Biomaterials*, 30 (5): 721-729.
- Kwolek, T., Hodorowicz, M., Stadnicka, K., and Czapkiewicz, J. 2003. Adsorption isotherms of homologous alkyldimethylbenzylammonium bromides on sodium montmorillonite. *Journal of Colloid and Interface Science*, 264: 14-19.
- Laftah, W.A., Hashim, S. and Ibrahim. A.N. 2011. Polymer hydrogels: a review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 50: 1475-1486.
- LaSenna, C.E. and Tosti, A. 2015. Patient considerations in the management of toe onychomycosis-role of efinaconazole. *Patient Preference and Adherence*, 9: 887-891.
- Lauharanta, J. 1992. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% vs. 5% once weekly. *Clinical and Experimental Dermatology*, 17: 41-43.
- Lee, C.M., Jeong, H.J., Kim, D.W. and Lee, K.Y. 2008. Alginate/carboxymethyl scleroglucan hydrogels for controlled release of protein drugs. *Macromolecular Research*, 16 (5): 429-433.
- Lee, K.Y. and Mooney, D.J. 2001. Hydrogels for tissue engineering. *Chemical Reviews*, 101: 1869-1880.
- Lee, W.F. and Fu, Y.T. 2003. Effect of montmorillonite on the swelling behavior and drug-release behavior of nanocomposite hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 89: 3652-3660.
- Lee, W.F. and Jou, J.J. 2004. Effect of intercalant agent content of montmorillonite on the swelling behaviour and drug release behaviour of nanocomposite hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 94 (1): 74-82.
- Leite, I.F., Soares, A.P.S., Carvalho, L.H., Malta, O.M.L., Raposo, C.M.O. and Silva, S.M.S. 2010. Characterization of pristine and purified organobentonites. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 100: 563-569.
- Li, H., Yu, T., Li, S., Qin, L. and Ning, J. 2012. Preparation and drug-releasing properties of chitosan-based thermosensitive composite hydrogel. *Journal of the Korean Chemical Society*, 56 (4): 473-476.
- Li, H.Q., Chen, A., Roscoe, S.G. and Lipkowski, J. 2001. Electrochemical and FTIR studies of L-phenylalanine adsorption at the Au(111) electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 500 (1-2): 299-310.
- Li, S. and Liu, X. 2008. Synthesis, characterization, and evaluation of enzymatically degradable poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels for colon-specific drug delivery. *Polymer for Advanced Technologies*, 19 (11): 1536-1542.
- Li, W., Wang, D., Yang, W. and Song, Y. 2016. Compressive mechanical properties and microstructure of PVA-HA hydrogels for cartilage repair. *Royal Society of Chemistry*, 6: 20166-20172.
- Liang, H.F., Hong, M.H., Ho, R.M., Chung, C.K., Lin, Y.H., Chen, C.H. and Sung, H.W. 2004. Novel method using a temperature-sensitive polymer (methylcellulose) to thermally gel aqueous alginate as a pH-sensitive hydrogel. *Biomacromolecules*, 5 (5): 1917-1925.

- Liang, L., Liu, J. and Gong, X. 2000. Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) – clay nanocomposites with enhanced temperature response. *Langmuir*, 16: 9895-9899.
- Lin, C.C. and Metters, A.T. 2006. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, (12-13): 1379-1408.
- Lin, J., Tang, Q., Hu, D., Sun, X., Li, Q. and Wu, J. 2009. Electric field sensitivity of conducting hydrogels with interpenetrating polymer network structure. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 346 (1-3): 177-183.
- Lin, O.H., Kumar, R.N., Rozman, H.D. and Noor, M.A.M. 2005. Grafting of sodium carboxymethyl cellulose (CMC) with glycidyl methacrylate and development of UV curable coatings from CMC-g-GMA induced by cationic photoinitiators. *Carbohydrate Polymers*, 69: 57-69.
- Liu, M., Zheng, H., Chen, J., Li, S., Huang, J. and Zhou, C. 2016. Chitosan-chitin nanocrystal composite scaffolds for tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*, 152: 832-840.
- Liu, P. 2007. Polymer modified clay minerals: A review. *Applied Clay Science*, 38 (1-2): 64-76.
- Lopes, C.M.A. and Felisberti, M.I. 2003. Mechanical behavior and biocompatibility of poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone)-gelatin ipn hydrogels. *Biomaterials*, 24 (7): 1279-1284.
- Luna-Martínez, J.F., Hernández-Uresti, D.B., Reyes-Melo, M.E., Guerrero-Salazar, C.A., González-González, V.A., Sepúlveda-Guzmán, S. 2011. Synthesis and optical characterization of ZnS–sodium carboxymethyl cellulose nanocomposite films. *Carbohydrate Polymers*, 84 (1): 566-570.
- Mahdavinia, G., Afzali, A., Etemadi, H. and Hosseinzadeh, H. 2017. Magnetic/pH-sensitive nanocomposite hydrogel based carboxymethyl cellulose-g-polyacrylamide/montmorillonite for colon targeted drug deliver. *Nanomedicine Research Journal*, 2 (2): 111-122.
- Mallakpour, S and Dinari, M. 2011. Preparation and characterization of new organoclays using natural amino acids and Cloisite Na⁺. *Applied Clay Science*, 51: 353-359.
- Martin, K., McDougall, B.M., McIlroy, S., Chen, J. and Seviour, R.J. 2007. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Reviews*, 31(2):168-192.
- Martins, E.A.N., Baccarin, R.Y.A., Moraes, A.P.L., Mantovani, C.F., Machado, T.S.L., Stefano, C.F., Hagen, S.C.F., Spagnolo, J.D., Campos, M.G.N., Michelacci, Y.M. and Silva, L.C.L.C. 2015. Evaluation of chitosan-glycerol phosphate in experimental osteochondral joint defects in horses. *Molecular and Genetic Medicine*, 1 (4): 1-8.
- Mayol, L., Quaglia, F., Borzacchiello, A., Ambrosio, L. and Rotonda, I.L. 2008. A novel poloxamers/hyaluronic acid in situ forming hydrogel for drug delivery: Rheological, mucoadhesive and in vitro release properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70: 199-206.

- Mehrdad, H., Amir, A. and Pedram, R. 2009. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (15): 1638-1649.
- Mehta, G.K., Kondaveeti, S. and Siddhanta, A.K. 2011. Facile synthesis of garose-L-phenyl alanine ester hydrogels. *Polymer Chemistry*, 2: 2334-2340.
- Milano, J. and Cardoso, S.G. 2005. Spectrophotometric determination of oxiconazole in topical lotion using methyl orange. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37 (4): 639-642.
- Milano, J., Morsch, L.M. and Cardoso, S.G. 2002. LC method for the analysis of oxiconazole in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30 (2): 175-180.
- Mitsumata, T., Suemitsu, Y., Fujii, K., Fujii, T., Taniguchia, T. and Koyam. K. 2003. pH-response of chitosan, κ -carrageenan, carboxymethyl cellulose sodium salt complex hydrogels. *Polymer*, 44 (23): 7103-7111.
- Mohd, S.S., Abdullah, M.A.A. and Amin, K.A.M. 2016. Gellan gum/clay hydrogels for issue engineering application: Mechanical, thermal behavior, cell viability, and antibacterial properties. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 31 (6): 649-666.
- Nardin, R. and Vincendon, M. 1989. Isotopic exchange study of the scleroglucan chain in solution. *Macromolecules*, 22 (9): 3551-3554.
- Nasatto, P.L., Pignon, F., Silveira, J.L.M., Duarte, M.E.R., Nosedá, M.D. and Rinaudo, M. 2015. Methylcellulose, a cellulose derivative with original physical properties and extended applications. *Polymers*, 7 (5): 777-803.
- Natkański, P. and Kućetrowski, P. 2013. Influence of crosslinking degree on Cu(II) and Fe(III) adsorption capacity of hydrogel/montmorillonite composites. *Polimery*, 58 (7-8): 512-518.
- Newton, G.D. and Popovich, N.G. 2012. Fungal skin infections. In: Krinsky, D.L., Berardi, R.R., Ferreri, S.P. et al, (Eds.), *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. 17th ed. Washington DC: American Pharmacists Association, pp. 757-771.
- Ni, C.H., Zhu, X.X., Wang, Q.L. and Zeng, X.Y. 2007. Studies on LCST of poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid-co-N-diacetone acrylamide). *Chinese Chemical Letters*, 18 (1): 79-80.
- Niewerth, M. and Korting, H.C. 1999. Management of onychomycoses. *Drugs*, 58: 285-296.
- Nur Uysal, E. 2017. Sıcaklığa duyarlı polimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve ilaç salımında kullanımının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 73 s.
- Nweze, E.I., Mukherjee, P.K. and Ghannoum, M.A. 2010. Agar-based disk diffusion assay for susceptibility testing of dermatophytes. *Journal of Clinical Microbiology*, 48 (10): 3750-3752.

- Pakshir, K., Bahaedinie, L., Rezaei, Z., Sodaifi, M. and Zomorodian, K. 2009. *In vitro* activity of six antifungal drugs against clinically important dermatophytes. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2 (4): 158-163.
- Pakzad Y. and Ganji. F. 2015. Thermosensitive hydrogel for periodontal applications: in vitro drug release, antibacterial activity and toxicity evaluation. *Journal of Biomaterails Applications*, 30 (7): 919-929.
- Park, J.J., Luo, X., Yi, H., Valentine, T.M., Payne, G.F., Bentley, W.E., Ghodssi, R. and Rubloff. G.W. 2006. Chitosan-mediated in situ biomolecule assembly in completely packaged microfluidic devices. *The Royal Society of Chemistry*, 6: 1315-1321.
- Park. K. 2014. Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190: 3-8.
- Parodi, A., Khaled, S.M., Yazdi, I.K., Evangelopoulos, M., Furman, N.E.T., Wang, X., Urzi, F., Hmaidan, S., Hartman, K.A. and Tasciotti, E. 2015. Smart Hydrogels. In: B. Bhushan (ed.), *Encyclopedia of Nanotechnology*. Springer, Dordrecht, 2868 p.
- Peng, Y., Li, J., Li, J., Fei, Y., Dong, J. and Pan, W. 2013. Optimization of thermosensitive chitosan hydrogels for the sustained delivery of venlafaxine hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 441 (1-2): 482-490.
- Peppas, N.A. and Franson, N.M. 1983. The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 21 (6): 983-997.
- Pereira, G.G., Dimer, F.A., Guterres, S.S., Kechinski, C.P., Granada, J.E. and Cardozo, N.S.M. 2013. Formulation and characterization of poloxamer 407®: thermoreversible gel containing polymeric microparticles and hyaluronic acid. *Química Nova*, 36 (8): 1121-1125.
- Qi, X.M., Liu, S.Y., Chu, F.B., Pang, S., Liang, Y.R., Guan, Y., Peng, F. and Sun, R.C. 2016. Preparation and characterization of blended films from quaternized hemicelluloses and carboxymethyl cellulose. *Materials*, 9 (1): 1-12.
- Qiu, Y. and Park, K. 2001. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53: 321-339.
- Rapp, P. 1989. 1,3- β -glucanase, 1,6- β -glucanase and β -glucosidase activities of *Sclerotium glaucum*: synthesis and properties. *Journal of General Microbiology*, 135: 2847-2858.
- Ravi Kumar, N.M.V. 2000. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive & Funcional Polymers*, 46: 1-27.
- Reddy, N., Reddy, R. and Jiang, Q. 2015. Crosslinking biopolymers for biomedical applications. *Trends in Biotechnology*, 33 (6): 362-369.
- Reinel, D. and Clarke, C. 1992. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clinical and Experimental Dermatology*, 17: 44-49.

- Rodgers, N.E. 1973. Scleroglucan. In: Whistler, R. (ed), *Industrial Gums: Polysaccharides and Their Derivatives*. NY: Academic Press Inc., New York, pp. 499-511.
- Rodríguez, R., Alvarez-Lorenzo, C. and Concheiro, A. Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH-/ion-sensitive drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 86: 253-265.
- Rohindra, D.R., Nand, A.V. and Khurma, J.R. 2004. Swelling properties of chitosan hydrogels. *The South Pacific Journal of Natural Science*, 22 (1): 32- 35.
- Rokhade, A.P., Agnihotri, S.A., Patila, S.A., Mallikarjun, N.N., Kulkarni, P.V. and Aminabhavi, T.M. 2006. Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine. *Carbohydrate Polymers*, 65 (3): 243-252.
- Sachiko, K., Shuichi, M. and Fisher, J.P. 2008. Synthesis and characterization of cyclic acetal based degradable hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68 (1): 67-73.
- Salgo, P.L., Daniel, C.R., Gupta, A.K., Mozena, J.D. and Joseph, S.W. 2003. Onychomycosis disease management. *Medical Crossfire: Debates, Peer Exchange and Insights in Medicine*, 4: 1-17.
- Santos, D.A., Barros, M.E.S. and Hamdan, J.S. 2006. Establishing a method of inoculum preparation for susceptibility testing of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Journal of Clinical Microbiology*, 44 (1): 98-101.
- Schmid, J., Meyer, V. and Sieber, V. 2011. Scleroglucan: biosynthesis, production and application of a versatile hydrocolloid. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 91: 937-947.
- Selen, F. 2015. UV ışıkla çapraz bağlanma derecesi değişebilen hidrojellerin sentezi ve çeşitli özelliklerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Yalova Üniversitesi, Yalova, 45 s.
- Shang, J., Shao, Z. and Chen, X. 2008. Electrical behavior of a natural polyelectrolyte hydrogel: Chitosan/carboxymethylcellulose hydrogel. *Biomacromolecules*, 9: 1208-1213.
- Shelgavkar, D.D., Dhole, V.M., Singh, V. and Pande, S.D. 2017. Development and evaluation of oxiconazole nitrate hydrogel as a topical drug delivery system. *Innovations in Pharmaceutics and Pharmacotherapy*, 5 (2): 76-83.
- Shen, J., Song, Z., Qiana, X. and Yang, F. 2010. Carboxymethyl cellulose/alum modified precipitated calcium carbonate fillers: Preparation and their use in papermaking. *Carbohydrate Polymers*, 81 (3): 545-553.
- Shirwaikar, A.A., Thomas, T., Shirwaikar, A., Lobo, R. and Prabhu, K.S. 2008. Treatment of onychomycosis: An update. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70 (6): 710-714.
- Shu, X.Z., Zhu, K.J. and Song, W. 2001. Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*, 212: 19-28.

- Sikareepaisan, P., Ruktanonchai, U. and Supaphol, P. 2011. Preparation and characterization of asiaticoside-loaded alginate films and their potential for use as effectual wound dressings. *Carbohydrate Polymers*, 83 (4): 1457-1469.
- Singh, A., Sharma, P.K., Garg, V.K. and Garg, G. 2010. Hydrogels: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (2): 97-105.
- Singh, S.K., Dhyani, A. and Juyal, D. 2017. Hydrogel: preparation, characterization and applications. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (6): 25-32.
- Singhala, R. and Gupta, K. 2016. A review: Tailor-made hydrogel structures (classifications and synthesis parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55 (1): 54-70.
- Sirousazar, M., Kokabi, M., Hassan, Z.M. and Bahramian, A.R. 2011. Polyvinyl alcohol/Na-montmorillonite nanocomposite hydrogels prepared by freezing–thawing method: structural, mechanical, thermal, and swelling properties. *Journal of Macromolecular Science Part B: Physics*, 51: 1335-1350.
- Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Dave, A.M., Kumbar, S.G. and Rudzinski, W.E. 2002. Stimulus-responsive “smart” hydrogels as novel drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28 (8): 957-974.
- Stamatialis, D.F., Papenburg, B.J., Gironés, M., Saiful, S., Bettahalli, S.N.M., Schmitmeier, S. and Wessling, M. 2008. Medical applications of membranes: drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *Journal of Membrane Science*, 308 (1-2): 1-34.
- Stuttgen, G. and Bauer, E. 1982. Bioavailability, skin- and nail penetration of topically applied antimycotics. *Mykosen*, 25: 74-80.
- Summa, V. and Tateto, F. 2014. Clay minerals as adsorbents of aflatoxin M1 from contaminated milk and effects on milk quality. *Applied Clay Science*, 88: 92-99.
- Sun, J.Y., Zhao, X., Widusha, R.K., Illeperuma, W.R.K., Chaudhuri, Q., Hwan, K., Mooney, D.J., Vlassak, J.J. and Suo, Z. 2012. Highly stretchable and tough hydrogels. *Nature*, 489 (7414): 133-136.
- Sur, G.S., Lyu, S.G. and Chang, J.H. 2003. Synthesis and LCST behavior of thermosensitive poly (TV-isopropylacrylamide)-clay nanocomposites. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 9 (1): 58-62.
- Survase, S.A., Saudagar, P.S., Bajaj, I.B. and Singhal, R.S. 2007. Scleroglucan: fermentative production, downstream processing and applications. *Food Technology and Biotechnology*, 45 (2): 107-118.
- Suzuki, A. and Tanaka, T. 1990. Phase transition in polymer gels induced by visible light. *Nature*, 346: 345-347.
- Tan, P., Yuan, B.F., Liu, D. and He, H. 2015. Methoxy-modified kaolinite as a novel carrier for high capacity loading and controlled-release of the herbicide amitrole. *Scientific Reports*, 5: 8870-8876.
- Tanaka, T. 1978. Collapse of gels and the critical endpoint, *Physical Review Letters*, 40: 820-823.

- Tang, Y., Wang, X., Li, Y., Lei, M., Dua, Y., Kennedy, J.F. and Knill, C.J. 2010. Production and characterisation of novel injectable chitosan/methylcellulose/salt blend hydrogels with potential application as tissue engineering scaffolds. *Carbohydrate Polymer*, 82 (3): 833-841.
- Thomas, J., Jacobson, G.A., Narkowicz, C.K., Peterson, G.M., Burnet, H. and Sharpe, C. 2010. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35 (5): 497-519.
- Tireli, A.A., Guimarães, I.R., Terra, C.S.Z., Silva, R.R. and Guerreiro, M.C. 2014. Fenton-like processes and adsorption using iron oxide-pillared clay with magnetic properties for organic compound mitigation. *Environmental Science and Pollution Research*, 22 (2): 2973-2986.
- Torres, M.A., Vieira, R.S., Beppu, M.M. and Santana, C.C. 2005. Produção e caracterização de microesferas de quitosana modificadas quimicamente. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 15: 306-312.
- Tosti, A., Hay, R. and Arenas-Guzman, R. 2005. Patients at risk of onychomycosis-risk factor identification and active prevention. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19 (1): 13-16.
- Tran, P.H.L., Tran, T.T.D., Park, J.B. and Lee, B.J. 2011. Controlled release systems containing solid dispersions: strategies and mechanisms. *Pharmaceutical Research*, 28: 2353-2378.
- Tyagi, B., Chudasama, D.C. and Jasra, R.V. 2006. Determination of structural modification in acid activated montmorillonite clay by FT-IR spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 64 (2): 273-278.
- Ugwoke, M.I., Kaufmann, G., Verbeke, N. and Kinget, R. 2000. Intranasal bioavailability of apomorphine from carboxymethylcellulose-based drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 202: 125-131.
- Van Hoogdalem E.J., van den Hoven, W.E., Terpstra, I.J., van Zijtvelt, J., Verschoor, J.S.C. and Visser, J.N. 1997. Nail penetration of the antifungal agent oxiconazole after repeated topical application in healthy volunteers, and the effect of acetylcysteine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5 (3): 119-127.
- Vander, S.M.R., Hossain, M.A. and Ghannoum, M.A. 2003. Cutaneous infections dermatophytosis, onychomycosis, and tinea versicolor. *Infectious Disease Clinics of North America*, 17: 87-112.
- Vanstone, S., Cordery, S.F., Stone, J.M., Gordeev, S.N. and Guy, R.H. 2017. Precise laser poration to control drug delivery into and through human nail. *Journal of Controlled Release*, 268: 72-77.
- Wang, J., Sun, K., Hao, W., Du, Y. and Pan, C. 2014. Structure and properties research on montmorillonite modified by flame-retardant dendrimer. *Applied Clay Science*, 90: 109-121.
- Wang, Y., Barry, A.P., Habtemariam, A., Canelon, I.R., Sadler, P.J. and Barry, N.P.E. 2016. Nanoparticles of chitosan conjugated to organo-ruthenium complexes. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 3: 1058-1064.

- Ward, M.A. and Georgiou, T.K. 2011. Thermoresponsive polymers for biomedical applications. *Polymers*, 3: 1215-1242.
- Wu, J., Su, Z.G. and Ma, G.H. 2006. A thermo- and pH-sensitive hydrogel composed of quaternized chitosan/glycerophosphate. *International Journal of Pharmaceutics*, 315: 1-11.
- Yadav, H. and Shivakumar, G. 2012. *In vitro* and *in vivo* evaluation of pH-sensitive hydrogels of carboxymethyl chitosan for intestinal delivery of theophylline. *International Scholarly Research Network ISRN Pharmaceutics*, Article ID 763127, 9 pages.
- Yadav, M. and Rhee, K.Y. 2012. Superabsorbent nanocomposite (alginate-g-PAMPS/MMT): Synthesis, characterization and swelling behavior. *Carbohydrate Polymers*, 90 (1): 165-173.
- Yong, Q. and Kinam, P. 2003. Superporous IPN hydrogels having enhanced mechanical properties. *The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 4: 406-412.
- Yu, W.X., Wang, Z.W., Hu, C.Y., and Wang, L. 2014. Properties of low methoxyl pectin-carboxymethyl cellulose based on montmorillonite nanocomposite films. *International Journal of Food Science and Technology*, 49: 2592-2601.
- Yuan, G., Lv, H., Yang, B., Chen, X. and Sun, H. 2015. Physical properties, antioxidant and antimicrobial activity of chitosan films containing carvacrol and pomegranate peel extract. *Molecules*, 20: 11035-11045.
- Zakaria, A.S., Afifi, S.A. and Elkhodairy, K.A. 2016. Newly developed topical cefotaxime sodium hydrogels: antibacterial activity and *in vivo* evaluation. 2016: 6525163. doi: 10.1155/2016/6525163.
- Zaman, M. et al. 2015. Hydrogels, their applications and polymers used for hydrogels: a review. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 4 (12): 6581-6603.
- Zhang, A.Y., Camp, W.L. and Elewski, B.E. 2007. Advances in topical and systemic antifungals. *Dermatologic Clinics*, 25: 165-183.
- Zhang, J.T. Cheng, S.X., Huang, S.W. and Zhuo, R.X. 2003. Temperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels with macroporous structure and fast response rate. *Macromolecular Rapid Communications*. 24: 447-451.
- Zhang, L. et al. 2011. Preparation of collagen–chondroitin sulfate–hyaluronic acid hybrid hydrogel scaffolds and cell compatibility *in vitro*. *Carbohydrate Polymers*, 84 (1): 118-125.
- Zhang, L., Rakotondradany, F., Myles, A.J., Fenniri, H. and Webster, T.J. 2009. Arginine-glycine-aspartic acid modified rosette nanotube–hydrogel composites for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 30: 1309-1320.
- Zhou, H., Han, J., Baig, S.A. and Xu, X. 2011. Dechlorination of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid by sodium carboxymethyl cellulose-stabilized Pd/Fe nanoparticles. *Journal of Hazardous Materials*, 198: 7-12.

- Zhou, H.Y., Jiang, L.J., Cao, P.P., Li, J.B. and Chen, X.G. 2015. Glycerophosphate-based chitosan thermosensitive hydrogels and their biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 117: 524-536.
- Zhou, L., Chen, H., Jiang, X., Lu, F., Zhou, Y., Yin, W. and Ji, X. 2009. Modification of montmorillonite surfaces using a novel class of cationic gemini surfactants. *Journal of Colloid and Interface Science*, 332 (1): 16-21.
- Zhu, J. and Marchant, R.E. 2011. Design properties of hydrogel tissue-engineering scaffolds. *Expert Review of Medical Devices*, 8 (5): 607-626.
- Zhu, J., Tian, M., Zhang, Y., Zhang, H. and Liu, J. 2015. Fabrication of a novel “loose” nanofiltration membrane by facile blending with chitosan–montmorillonite nanosheets for dyes purification. *Chemical Engineering Journal*, 265 (1): 184-193.



ÖZGEÇMİŞ

BAHAR KANCI BOZOĞLAN

baharkanci@gmail.com



ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2009-2012	Fen Fakültesi, Kimya Ana Bilim Dalı, Antalya
Lisans	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
2004-2009	Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (İngilizce), Bolu

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Araştırma Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi
2010-Devam ediyor	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya

ESERLER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- 1- Duman O., Tunç S., Kanci Bozoğlan B., Gürkan Polat T. (2016). "Removal of triphenylmethane and reactive azo dyes from aqueous solution by magnetic carbon nanotube-κ-carrageenan-Fe₃O₄ nanocomposite", *Journal of Alloys and Compounds*, 687, 370-383.
- 2- Duman O., Tunç S., Gürkan Polat T., Kanci Bozoğlan B. (2016). "Synthesis of magnetic oxidized multiwalled carbon nanotube-κ-carrageenan-Fe₃O₄ nanocomposite adsorbent and its application in cationic Methylene Blue dye adsorption", *Carbohydrate Polymers*, 147, 79-88.

- 3- Tunç S., Duman O., Soylu İ., Kanci Bozoğlan B. (2014). "Study on the bindings of dichlorprop and diquat dibromide herbicides to human serum albumin by spectroscopic methods", *Journal of Hazardous Materials*, 273, 36-43.
- 4- Tunç S., Duman O., Soylu İ., Kanci Bozoğlan B. (2014). "Spectroscopic investigation of the interactions of carbofuran and amitrol herbicides with human serum albumin", *Journal of Luminescence*, 151, 22-28.
- 5- Kanci Bozoğlan B., Tunç S., Duman O. (2014). "Investigation of neohesperidin dihydrochalcone binding to human serum albumin by spectroscopic methods", *Journal of Luminescence*, 155, 198-204.
- 6- Duman O., Tunç S., Kanci Bozoğlan B. (2013). "Characterization of the binding of metoprolol tartrate and guaifenesin drugs to human serum albumin and human hemoglobin proteins by fluorescence and circular dichroism spectroscopy", *Journal of Fluorescence*, 23, 659-669.
- 7- Tunç S., Duman O., Kanci Bozoğlan B. (2013). "Studies on the interactions of chloroquine diphosphate and phenelzine sulfate drugs with human serum albumin and human hemoglobin proteins by spectroscopic techniques", *Journal of Luminescence*, 140, 87-94.
- 8- Tunç S., Duman O., Kanci B. (2012). "Spectrophotometric investigation of the interactions between cationic dye (C.I. Basic Yellow 2) and anionic surfactant (sodium dioctylsulfosuccinate) in the premicellar and micellar region", *Dyes and Pigments*, 94, 233-238.
- 9- Tunç S., Duman O., Kanci B. (2012). "Rheological measurements of Na-bentonite and sepiolite particles in the presence of tetradecyltrimethylammonium bromide, sodium tetradecyl sulfonate and Brij 30 surfactants", *Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects*, 398, 37-47.
- 10- Duman O., Tunç S., Kanci B. (2011). "Spectrophotometric studies on the interactions of C.I. Basic Red 9 and C.I. Acid Blue 25 with hexadecyltrimethylammonium bromide in cationic surfactant micelles", *Fluid Phase Equilibria*, 301, 56-61.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

- 1- Eroğlu E., Kanci Bozoğlan B., Yorulmaz N., Şengül A. (2017). "An Investigation of Substitution and Solvent Effects on Intramolecular Proton Transfer in Fluorophenyl derivatives of (z)-2,4-di-tert-butyl-6-((phenyl)imino)methylphenol by Means of Spectroscopic Measurements and Quantum Chemistry Calculations", *TURCMOS III. International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy*, pp.293, Muğla.
- 2- Kanci Bozoğlan B., Tunç S., Duman O. (2015). "Spectroscopic Studies to Clarify the Interactions of Chloroquine Diphosphate and Phenelzine Sulfate Drugs with Human

Serum Albumin", TURCMOS II. International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy, pp.182, Antalya.

3- Tunç S., Duman O., Soylu İ., Kanci Bozoğlu B. (2015). "Use of Fluorescence, Synchronous Fluorescence and Circular Dichroism Spectroscopic Techniques in Protein-Herbicide Interactions: Binding of Dichlorprop and Diquat Dibromide to Human Serum Albumin", TURCMOS II. International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy, pp.44, Antalya.

4- Kanci Bozoğlu B., Tunç S., Duman O. (2013). "Electrokinetic and Rheological Characterization of Na-Bentonite Suspensions Containing Cationic Tetradecyltrimethylammonium Bromide, Anionic Sodium Tetradecyl Sulfonate and Nonionic Brij 30 Surfactants", 44th IUPAC World Chemistry Congress, pp.1446, İstanbul.

5- Duman O., Tunç S., Kanci Bozoğlu B. (2013). "Spectroscopic Investigation of Basic Red 9 and Acid Blue 25 Dyes in Hexadecyltrimethylammonium Bromide Micellar Solution: Determination of Binding Constants, Partition Coefficients and Thermodynamic Parameters", 44th IUPAC World Chemistry Congress, pp.1447, İstanbul.

6- Kanci Bozoğlu B., Tunç S., Duman O. (2012). "Basic Yellow 2-Sodium Dioctylsulfosuccinate Interaction within Anionic Surfactant Micelle: A Spectrophotometric Study", 8th Aegean Analytical Chemistry Days, pp.73, İzmir.

7- Kanci Bozoğlu B., Tunç S., Duman O. (2012). "Interactions of Neohesperidin Dihydrochalcone and Maprotiline Hydrochloride with Human Serum Albumin Protein by Fluorescence and Circular Dichroism Spectroscopic Methods", 8th Aegean Analytical Chemistry Days, pp.72, İzmir.

Desteklenen Projeler

1- "Bazı İlaçlar (Metoprolol, Klorokuin, Fenelzin Sülfat ve Guaifenesin) ile İnsan Serum Albumin ve İnsan Hemoglobin Proteinleri Arasındaki Etkileşimler Üzerine Spektroflorimetrik Çalışmalar", BAP Araştırma Projesi, 2010.01.0105.003, Araştırmacı, 2012.

2- "Spektroflorimetrik Metotla İnsan Serum Albumin Proteini ile Neohesperidin Dihidrochalcon ve Maprotilin Hidroklorür Arasındaki Etkileşimlerin İncelenmesi", BAP Y.Lisans, 2011.02.0121.017, Araştırmacı, 2012.

3- "Magnetik Özellikli Çok Duvarlı Karbon Nanotüp/ κ -Karagenan Kompozit Materyalinin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Sulardan Boyar Madde Gideriminde Kullanılması", BAP Araştırma Projesi, 2013.01.0115.005, Araştırmacı, 2015.

4- "Antifungal Özelliğe Sahip Kontrollü İlaç Salımı Gösteren ve Sıcaklığa Duyarlı Kitosan / Karboksimetil Selüloz / Skleroglukan Hidrojellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu", BAP Doktora, FDK-2015-840, Araştırmacı, Devam Ediyor.

Katıldığı Bilimsel Kongre/Sempozyum ve Bilimsel Toplantılar

1- III. International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy TURCMOS 2017, Muğla, Ağustos 2017.

2- II. International Turkish Congress on Molecular Spectroscopy TURCMOS 2015, Antalya, Eylül 2015.

3- 44th IUPAC World Chemistry Congress, İSTANBUL, Ağustos 2013.

4- 8th Aegean Analytical Chemistry Days, İZMİR, Eylül 2012.

Burslar

1- İzzet Baysal Vakfı, Bölüm Birinciliği Bursu, 2004-2009.

2- TÜBİTAK BİDEB 2211-Yurtiçi Doktora Bursu, 2012-2017.