

**EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DİYABETİK AYAKKABI ÜRETİMİNDE  
KULLANILACAK OLAN DERİLERE  
MİKROPARTİKÜLER SİSTEMLER YARDIMIYLA  
ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİK KAZANDIRILMASI**

**Fatih YALÇIN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüseyin Ata KARAVANA**

**Deri Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Bilim Dalı Kodu: 501.11.00**

**Sunuş Tarihi: 12.05.2015**

**Bornova-İZMİR**

**2015**



**Fatih YALÇIN** tarafından **yüksek lisans tezi** olarak sunulan “Diyabetik Ayakkabı Üretiminde Kullanılacak Olan Derilere Mikropartiküler Sistemler Yardımıyla Antibakteriyel Özellik Kazandırılması” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 12 / 05 / 2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

**Jüri Üyeleri:**

**İmza**

|                     |                                       |       |
|---------------------|---------------------------------------|-------|
| <b>Jüri Başkanı</b> | <b>: Doç.Dr. Hüseyin Ata KARAVANA</b> | ..... |
| <b>Raportör Üye</b> | <b>: Prof.Dr. İhsan YAŞA</b>          | ..... |
| <b>Üye</b>          | <b>: Prof.Dr. Ayşe Merih SARIŞIK</b>  | ..... |



## **EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

### **ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI**

E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi / Doktora Tezi olarak sunduğum “Diyabetik Ayakkabı Üretiminde Kullanılacak Olan Derilere Mikropartiküler Sistemler Yardımıyla Antibakteriyel Özellik Kazandırılması” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

12 / 05 / 2015

Fatih YALÇIN



**ÖZET****DIYABETİK AYAKKABI ÜRETİMİNDE KULLANILACAK  
OLAN DERİLERE MİKROPARTİKÜLER SİSTEMLER  
YARDIMIYLA ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİK KAZANDIRILMASI**

YALÇIN, Fatih

Yüksek Lisans Tezi, Deri Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüseyin Ata KARAVANA

Mayıs 2015, 77 sayfa

Diyabet hastalığı küresel bir sorundur. Günümüzde, hasta olan kişi sayısı ve hastalığın tedavisi için harcanan miktar giderek artmaktadır. Diyabetli hastaların %20'si diyabetik ayak ülserine maruz kalmaktadır.

Bu çalışmada, diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılacak derilere uygulanmak üzere antibakteriyel madde içeren mikropartiküllerin hazırlanması, bu mikropartiküllerin finisaj işlemi ile deriler üzerine uygulanması ve gerekli testlerin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

Farklı formülasyonlar şeklinde hazırlanan etken madde ve polimer karışımlarından püskürterek kurutma yöntemi ile mikrokapsüller üretilmiştir. Elde edilen mikropartiküllerin karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve finisaj işlemi ile diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılacak olan derilere uygulanmıştır. Finisaj işlemi tamamlanan derilere diyabetik ayakkabıların kullanımı sırasındaki performansı hakkında fikir verebilecek olan bazı fiziksel testler ve mikrobiyolojik analizler yapılmıştır.

Finisaj işlemine tabi tutulmuş ancak fiziksel test uygulanmamış deriler ile finisaj işlemine tabi tutulmuş ve fiziksel test uygulanmış derilerin antibakteriyel özelliğinin belirlenmesi için yapılan mikrobiyolojik testler ve salım çalışmaları neticesinde hazırlanmış olan mikropartiküllerin etken madde salımını gerçekleştirebildiği, deri üzerine yapılan mikropartikül tatbik işleminin başarılı olduğu ve derilerin antibakteriyel özellik gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Diyabetik ayakkabı, antibakteriyel deri, mikropartiküler sistemler, klorheksidin diglukonat





**ABSTRACT****ANTIBACTERIAL PROPERTIES ACQUIRING BY  
MICROPARTICULAR SYSTEMS ON THE LEATHERS TO USE IN  
THE DIABETIC FOOTWEAR MANUFACTURING**

YALÇIN, Fatih

MSc in Leather Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hüseyin Ata KARAVANA

May 2015, 77 pages

Diabetes disease is a global problem. At the present time, the number of sick people and the amount of money spent on the treatment of the disease has been increasing. 20% of the patients with diabetes have been exposed to foot ulcer.

It is aimed in this study to produce micro-particles containing antibacterial agent for using on leathers which are to be used in manufacturing diabetic shoes; to apply these micro-particles on leathers via finishing process and to perform necessary tests.

Micro-capsules were produced by spraying and ustulation of a mixture of active agent and polymers which were prepared in various formulations. Characterization studies were performed for the acquired micro-particles and were applied on leathers which are to be used in manufacturing diabetic shoes. Some physical and microbiological tests were performed on the leathers after the finishing process in order to give some insights about daily use performance of diabetic shoes.

After performing microbiological tests and delivery studies for determining the antibacterial qualities of both the leathers which were exposed to finishing process but not to physical tests and the leathers which were exposed to finishing process and to physical tests, it has been confirmed that prepared micro-particles are able to perform active agent delivery, also micro-particle application on vamp leather has been successful and that the leathers show antibacterial quality.

**Keywords:** Diabetic footwear, antibacterial leather, micro-particular systems, chlorhexidine digluconate



## TEŞEKKÜR

Yalnızca yüksek lisans eğitimim boyunca değil her anımda bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen, ayakkabı konusunda beni yönlendiren değerli danışmanım ve akıl hocam Sayın Doç. Dr. Hüseyin Ata KARAVANA başta olmak üzere, tez çalışmam süresince bana destek olan ve araştırmamı tamamlamama yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Sinem Yaprak KARAVANA'ya, mikrokapsülasyon ve salım çalışmalarında yardımcı olan Sayın Arş. Gör. Dr. Seda RENÇBER'e, finisaj laboratuvarlarını kullanmama izin veren FENICE firmasına, finisaj uygulamaları sırasında yardımcı olan kıymetli arkadaşım Deri Müh. Sefa BAŞ'a, fiziksel testler sırasında bana destek olan değerli arkadaşım Deri Müh. Caner GÜLEN'e, mikrobiyolojik çalışmalar sırasında desteğini esirgemeyip bana laboratuvarını açan Sayın Prof. Dr. İhsan YAŞA'ya, UPLC cihazını kullanmama izin veren Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Bilimler Araştırma Laboratuvarı (FABAL)'a, UPLC çalışmalarım sırasında yardımcı olan Sayın Kimya Y. Müh. Çiğdem ÖZYEĞİN'e, tez çalışmam sırasında bana her konuda yardımcı olan Deri Mühendisliği Bölümü personeline, tez çalışmama maddi destek sağlayan Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü'ne ve bana her zaman destek olan aileme teşekkürü borç bilirim.



**İÇİNDEKİLER**Sayfa

|                                                           |      |
|-----------------------------------------------------------|------|
| ÖZET .....                                                | vii  |
| ABSTRACT .....                                            | ix   |
| TEŞEKKÜR .....                                            | xi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                     | xvii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ.....                                    | xix  |
| 1. GİRİŞ .....                                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                    | 3    |
| 2.1 Ayakkabı Hakkında Genel Bilgiler .....                | 3    |
| 2.2 Diyabet Hakkında Genel bilgiler .....                 | 5    |
| 2.2.1 Diyabetin tanımı .....                              | 5    |
| 2.2.2 Diyabet tipleri.....                                | 5    |
| 2.3 Diyabetik Ayak Hakkında Genel Bilgiler.....           | 7    |
| 2.4 Mikrokapsülasyon Hakkında Genel Bilgiler .....        | 8    |
| 2.4.1 Mikrokapsülasyon yöntemleri.....                    | 10   |
| 2.4.2 Mikrokapsüllerin değerlendirilmesi .....            | 17   |
| 2.5 Klorheksidin Diglukonat Hakkında Genel Bilgiler ..... | 17   |
| 2.6 Etil Selüloz Hakkında Genel Bilgiler .....            | 20   |

## İÇİNDEKİLER (devam)

|                                                                                          | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.7 Deri Finisajı Hakkında Genel Bilgiler .....                                          | 22           |
| 3. LİTERATÜR ÖZETİ .....                                                                 | 24           |
| 4. MATERYAL VE YÖNTEM .....                                                              | 31           |
| 4.1 Materyal .....                                                                       | 31           |
| 4.1.1 Araştırmada kullanılan deriler .....                                               | 31           |
| 4.1.2 Araştırmada kullanılan kimyasal maddeler .....                                     | 31           |
| 4.1.3 Araştırmada kullanılan cihazlar .....                                              | 31           |
| 4.1.4 Araştırmada kullanılan tampon çözeltiler .....                                     | 32           |
| 4.2 Yöntem .....                                                                         | 33           |
| 4.2.1 Etken madde, polimer ve deri üzerinde yapılan karakterizasyon<br>çalışmaları ..... | 33           |
| 4.2.2 Mikropartikül üretim çalışmaları .....                                             | 37           |
| 4.2.3 Mikropartikül karakterizasyon çalışmaları .....                                    | 37           |
| 4.2.4 Mikropartiküllerin deriye uygulanması .....                                        | 39           |
| 4.2.5 Mikropartikül uygulanmış derilere yapılan in vitro testler .....                   | 40           |
| 4.2.6 Mikropartikül uygulanmış derilerin karakterizasyon çalışmaları .....               | 45           |
| 5. BULGULAR VE TARTIŞMA .....                                                            | 48           |

## İÇİNDEKİLER (devam)

### Sayfa

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1 Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi Çalışmasına Ait Bulgular .....                     | 48 |
| 5.2 Etken Maddenin Standart Doğrusunun Çizilmesi Çalışmalarına Ait Bulgular .....                        | 51 |
| 5.3 Miktar Tayini Yönteminin Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular .....                | 52 |
| 5.3.1 Doğrusallık .....                                                                                  | 52 |
| 5.3.2 Doğruluk ve geri elde edilebilirlik .....                                                          | 52 |
| 5.3.3 Kesinlik .....                                                                                     | 52 |
| 5.3.4 Özgünlük, seçicilik .....                                                                          | 53 |
| 5.3.5 Stabilite .....                                                                                    | 54 |
| 5.4 Mikropartiküllerin % Verim Hesaplanmasına Ait Bulgular .....                                         | 54 |
| 5.5 Mikropartiküllerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmalarına Ait Bulgular .....               | 54 |
| 5.6 Mikropartiküllerin Enkapsülasyon Etkinliğinin Belirlenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular .....          | 55 |
| 5.7 Mikropartiküllerin In Vitro Salım Profillerinin İncelenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular .....         | 56 |
| 5.8 Araştırma Materyali Derilerin Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular ..... | 56 |

## İÇİNDEKİLER (devam)

### Sayfa

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.9 Mikropartikül Uygulanmış Derideki In Vitro Salım Profillerinin<br>İncelenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular.....        | 57 |
| 5.10 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Terlemeye Karşı Renk<br>Haslığı Testi Çalışmalarına Ait Bulgular ..... | 58 |
| 5.11 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Sürtme Haslığı Testi<br>Çalışmalarına Ait Bulgular .....               | 59 |
| 5.12 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Bükülme Dayanımı Testi<br>Çalışmalarına Ait Bulgular .....             | 59 |
| 5.13 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Renk Ölçümü<br>Çalışmalarına Ait Bulgular .....                        | 60 |
| 5.14 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Mikrobiyolojik Çalışmalara<br>Ait Bulgular .....                       | 61 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                                                               | 65 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ.....                                                                                                    | 70 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                                                                            | 77 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil</u>                                                               | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.1. Koaservasyon yönteminin basit gösterimi (Simsolo, 2013).....          | 11           |
| 2.2.Püskürtmeli kurutucu (spray dryer) cihazı. ....                        | 14           |
| 2.3. Klorheksidin'in kimyasal yapısı (Türk, 2009).....                     | 17           |
| 2.4. Klorheksidin glukonat'ın kimyasal yapısı .....                        | 18           |
| 2.5.Klorheksidin'in etki mekanizması (Girgenti and Kaye, 2012).....        | 20           |
| 2.6. Etil selüloz anhidroglukoz molekülleri.....                           | 22           |
| 4.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....                               | 38           |
| 4.2. Püskürtmeli kaplama (sputter coater) ünitesi .....                    | 38           |
| 4.3. Ter haslığı test cihazı (Perspirometre).....                          | 42           |
| 4.4. Sürtme haslığı test cihazı .....                                      | 43           |
| 4.5. Bükülme dayanımı test cihazı.....                                     | 44           |
| 4.6. Bükülme dayanımı test cihazına deney parçasının yerleştirilmesi ..... | 44           |
| 4.7. L* a* b* renk koordinat sistemi .....                                 | 45           |
| 4.8. Masaüstü Taramalı elektron Mikroskobu.....                            | 46           |
| 5.1. Klorheksidin diglukonatın FT-IR spektrumu .....                       | 48           |
| 5.2. Aquacoat etil selülozun FT-IR spektrumu.....                          | 49           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Şekil</u>                                                                                                                         | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 5.3. Klorheksidin diglukonat ile aquacoat etil selülozun 1:1 oranındaki fiziksel karışımının FT-IR spektrumu .....                   | 49           |
| 5.4. Mikropartikül içeren ve içermeyen finisaj işlemi uygulanmış diyabetik ayakkabılık deri örneklerine ait FT-IR spektrumları ..... | 50           |
| 5.5. Klorheksidin diglukonatın UPLC ile çizilen standart doğrusu.....                                                                | 51           |
| 5.6. Klorheksidin diglukonatın distile su içindeki UPLC grafiği .....                                                                | 53           |
| 5.7. F1 formülasyonuna ait SEM görüntüleri .....                                                                                     | 54           |
| 5.8. F2 formülasyonuna ait SEM görüntüleri .....                                                                                     | 55           |
| 5.9. Klorheksidin diglukonat içeren mikropartiküllerin <i>in vitro</i> salım grafiği .....                                           | 56           |
| 5.10. Finisaj işlemi yapılmış ayakkabılık derilere ait SEM fotoğrafları .....                                                        | 57           |
| 5.11. Mikropartikül uygulanmış diyabetik ayakkabılık derilerin <i>in vitrosalım</i> grafiği .....                                    | 58           |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u>                                                                                                                                         | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 4.1. Araştırmada kullanılan kimyasal listesi.....                                                                                                      | 31           |
| 4.2. Araştırmada kullanılan cihazların çizelgesi.....                                                                                                  | 32           |
| 4.3. Püskürterek kurutma yöntemine göre oluşturulan klorheksidin diglukonat mikropartikül formülasyonları .....                                        | 37           |
| 4.4. Mikropartikül içeren finisaj formülasyonu.....                                                                                                    | 40           |
| 5.1. Mikropartikül içeren ve içermeyen finisaj işlemi uygulanmış diyabetik ayakkabılık deri örneklerinin FT-IR spektrumlarına ait fonksiyonel gruplar. | 40           |
| 5.2. Doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları .....                                                                                               | 52           |
| 5.3. Tekrar edilebilirlik bulguları.....                                                                                                               | 53           |
| 5.4. Klorheksidin diglukonatın distile su içinde yapılan stabilite testi sonuçları ..                                                                  | 54           |
| 5.5. Klorheksidin diglukonat içeren mikropartiküllerin % verim sonuçları .....                                                                         | 54           |
| 5.6. Enkapsülasyon etkenliği çalışmasına ait sonuçlar .....                                                                                            | 55           |
| 5.7.Araştırma materyali derilerin ter haslığı testi sonuçları .....                                                                                    | 58           |
| 5.8.Araştırma materyali derilerin kuru ve yağ sürtme haslığı testi sonuçları .....                                                                     | 59           |
| 5.9.Araştırma materyali derilere ait L* (açıklık/parlaklık) değerleri. ....                                                                            | 60           |
| 5.10.Araştırma materyali derilere ait a* (kırmızı-yeşil renk koordinatı)değerleri.                                                                     | 60           |
| 5.11.Araştırma materyali derilere ait b* (sarı-mavi renk koordianatı) değerleri...                                                                     | 61           |

**ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)**

| <u>Çizelge</u>                                                                                                    | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 5.12. Klorheksidin diglukonat çözütisine ait antimikrobiyal test sonuçları .....                                  | 62           |
| 5.13. Klorheksidin diglukonat çözütisi emdirilmiş standart test disklerindeki<br>inhibisyon zon çapları (mm)..... | 62           |
| 5.14. Diyabetik ayak kabılık derilere ait antimikrobiyal test sonuçları.....                                      | 63           |

## 1. GİRİŞ

Ayakkabı, korunma amaçlı ayağa giyilen ve günlük faaliyetlerde performansı etkileyen önemlibir giyim eşyasıdır. Aynı zamanda moda yönünden kullanıcıları tatmin etmeli ve kullanım sırasında bazı temel görevleri yerine getirmelidir. Bu görevler; ayakta oluşan terin dışarıya atılımı, ayağın dış etkenlerden korunması, dış ortamla ayakkabı arasında gerçekleşen ısı iletimini istenilen şekilde gerçekleştirmesi, bakteri ve mantar oluşumunu önlemesi, sağlık açısından herhangi bir olumsuz etki göstermemesi, biyomekanik olarak hareketi kısıtlamaması olarak sıralanabilir.

Ayağın gün içerisinde ayakkabı ile uzun süre etkileşimde olması, ayakkabının seçiminin ve özelliğinin ayak sağlığına nasıl etki edeceğinin önemli bir göstergesidir. Terapötik ayakkabı, herhangi bir hastalığın iyileşmesine yardımcı olacak ya da tedaviye sekonder katkılar sağlayacak ayak giysisi olarak tanımlanmaktadır. Bu sebeple basınç dağılımına yardımcı olan tabanlar, taban şekli modifiye edilerek yürüyüş performansı geliştiren ayakkabılar, ortez ve protez uygulamaları bunlara örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca; ayakkabının su buharı geçirgenliği, hava geçirgenliği, ısı iletim veya yalıtım özelliği, kullanılan malzemelerin yumuşaklık, sertliği ve birleştirilmesi sırasındaki dikiş, yapıştırma gibi uygulamalar ayak sağlığını direkt veya dolaylı yoldan etkilemektedir.

Diyabet hastalığı basit anlamı ile kandaki insülin eksikliği olarak ifade edilebilir. Diyabet hastalığının ayağa etkisine bakıldığında diyabete bağlı olarak kan dolaşımının azalması ve buna bağlı olarak doku beslenmesi eksikliği görülmektedir. Hasta ayak duyumu azalmakta ve günlük faaliyetler sırasında gerçekleşen yaralanmaları fark edememektedir. Ayakta gerçekleşen yaralanmalar diyabetin etkisi ile geç iyileşmektedir ve ileri seviyelerde bu kangrene dönüşme eğilimindedir. Diyabetik ayağın bakımında bu unsurlar göze alınmazsa ayakta ciddi ülserler görülmekte ve ayağın kesilmesi ile sonuçlanan vakalar ortaya çıkmaktadır.

Diyabet hastalarının ayaklarında doku beslenmesinin yeterli olmaması ve ayakta hissin azalması ile yürüme ve günlük faaliyetler sırasında çarpmalar,

ayakkabı kaynaklı hasarlar gibi yaralanmalar gerçekleşmektedir. Bunun yanında ayakkabının içerisindeki ter salınımı ve sıcaklık etkisi ile mikroorganizmal faaliyetler için ayakkabının içi uygun ortam koşullarını sağlamaktadır. Ayakta oluşan bu yaralar normal bir şekilde iyileşme süreci göstermemekte ve açılan yaralar, mikroorganizmal faaliyetler için uygun ortam koşullarının sağlanması nedeni ile bakteri ve mantar üremesine maruz kalmaktadır.

Diyabetik ayak rahatsızlığında ayağın bakımı ve dezenfeksiyonu önemli bir konu olmakla birlikte maliyet açısından hastaları ve sağlık birimlerini tedirgin etmektedir. Ayrıca, ayakta oluşan mikroorganizmal faaliyetlerin hastalığın ilerlemesini ivmeli bir şekilde arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Genel olarak diyabetik ayakkabıların üretiminde, ayakkabının iç kısmındaki sürtünme ile ayakta herhangi bir yaranın oluşmaması için kullanılan malzemelerin yumuşak olması ve özel dikiş yöntemlerinin uygulanması istenmektedir. Bu şekilde ayağın fiziksel olarak korunmasının sağlanmasına çalışılmaktadır. Ancak bu istenen özelliklerin kalıplaşmış bir standardı bulunmamaktadır. Ayrıca tedaviye destek olabilecek herhangi bir uygulama veya fonksiyonel özellikte bulunmamaktadır.

Mikrokapsülasyon; ilaç, ziraat, gıda, tekstil vb. sektörlerde geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bu uygulama ile salınması istenen katı, sıvı, gaz halindeki çekirdek malzemeleri, polimer bir malzeme ile kaplanmakta ve üretim mekanizması, seçilen polimerler ve uygulama yöntemine göre değişmekle birlikte uzatılmış, direkt ve sürekli salım gibi farklı şekillerde ilaç salınımı yapmaktadır.

Bu çalışmada diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılmak üzere üretilen derilere fonksiyonel özellik kazandırmak amacı ile mikrokapsülasyon uygulaması ile antibakteriyel özellikteki ilaç etken madde yüklenmesi ve bu etken maddenin düzenli salımının sağlanması düşünülmektedir. Bu şekilde ayakta oluşabilecek mikroorganizmal faaliyetlerin durdurulması öngörülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ayakkabı Hakkında Genel Bilgiler

Eski çağlardan beri insanoğlu dış ortamdan etkilenmemek amacı ile vücudun belli bölgelerini örtme ihtiyacı duymuştur. Bu örtünme ihtiyacını beslenme ihtiyaçlarını karşıladıkları av hayvanlarının yan ürünü ve doğal materyallerden biri olan deri ile gidermişlerdir. Önceleri, kullanılan kıyafet ve ayak giysileri dış ortamdan korunma faaliyeti gösterirken zamanla toplum içerisindeki imajı da sergilemiştir. Günümüzde ise bu etmenlerle birlikte teknolojiye paralel olarak kullanılan ürünlerin fonksiyonel özelliklerinin geliştirilmesi ve bu özelliklerin aktif olarak kullanılması ön plana çıkmaktadır.

Ayakkabı, çorabın dışında ayağa giyilen her türlü ayak giysisidir. Daha geniş bir anlamda ifade edilmek istenirse; Ayakkabı, kadın, erkek ve çocukların ayaklarını dış etkenlerden koruyan, topluma verilmek istenen imajı pekiştiren, farklı ortam ve koşullarda kullanılan bir giyim eşyası olup, yüz ve tabanları çeşitli malzemelerden yapılmış ayak giysisidir.

Ayakkabı gıdadan sonra en çok tüketilen temel ihtiyaç maddesi olarak kabul edilmektedir. Ham maddeye ulaşımının kolaylığının yanı sıra; üretimi için pek çok bilgi beceri ve alışkanlık gerektiren birçok disiplinin bütünleşmesi sonucu meydana gelen bir sanayi çıktısı olması nedeniyle Türkiye'nin mesleki eğitiminin geliştirilmesinde, çok yönlü çalışma ihtiyacına ve farklı disiplinlerle çalışma ile ayakkabının fonksiyonel özelliklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Tunç, 2013).

Kullanılan ayakkabının kullanıcının yürüme, koşma gibi yaşamsal faaliyetleri sırasında hareketi kısıtlamayacak şekilde üretilmesi gerekmekte ve üretim sırasında bu kısıtlar göze alınarak uygun materyal seçilmesi gerekmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte ayağın konforunun yanı sıra fonksiyonel özellik kazandırılmış ayakkabıların üretimi çalışmaları başlamış ve böylelikle günümüzde teknik özelliklere sahip ayakkabıların üretim çalışmaları yapılmaktadır.

Kullanım amacına göre ayakkabılar genel olarak şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Günlük ayakkabılar
- Spor ayakkabılar
- Askeri ayakkabılar
- İş güvenliği ayakkabıları
- Tıbbi amaçlı ayakkabılar
- Sandal ve Terlikler

Fonksiyonel özellik gösteren giysi ve ayakkabılar, deri ve tekstil materyalinden üretilerek kullanıcının moda yönü, sağlık kıstası, fonksiyonellik özelliği, iş ortamında korunma amacı, sportif özellik gibi çok farklı istekleri; ortam koşullarına göre renk değiştiren malzemeler, ısı iletimi, hava ve su buharı geçirgenliğini minimuma indirgeyen yada istenilen düzeyde geçimlilik sağlanmış materyaller, ilaç salınımı ile tedaviye yardımcı materyaller, koku salınımı yapan materyaller, ortam koşullarına göre geçirgenlik özellikleri değiştiren materyaller, fiziksel mukavim malzemeler, kimyasal maddelere karşı dayanıklı, yanmazlık özelliği kazandırılmış materyaller gibi farklı fonksiyonel özellik kazandırılmış tekstil ve deri ürünü teknik özellik kazandırılmış ürünler olarak üretilmiştir.

TÜİK'in yayımladığı 2009 yılı verilerine göre imalat sanayi içinde AR-GE harcamalarının oranı deri ve deri ürünleri sektörlerinde %0,07 oranında gerçekleşmiştir. İmalat sanayinde çalışan AR-GE personeli sayısı bakımından yapılan değerlendirmede ise deri ve deri ürünleri sektöründe ise %0,33 oranında ARGE personeli istihdamı sağlandığı görülmektedir (Tekstil, Hazırgiyim, Deri ve Deri Ürünleri Sektörleri Raporu, 2012).

Deri ile ilgili verilere bakıldığında deri ve deriden mamul ayakkabı sektöründe araştırma çalışmalarının hızlanması ve araştırma projeleri, AR-GE çalışmaları gibi faaliyetlerle ayakkabı üretim proseslerinin gelişmesi ve ülkemizde üretilen ayakkabının katma değerinin artırılması çalışmaları yapılması gerekmektedir.



Sektörlerde AR-GE alanında yapılan çalışmalar daha çok nano-teknoloji ile üretilmiş ürünler, fonksiyonel tasarımlar, düşük maliyetli çevreci yaklaşımlar, farklı sektörlerle yönelik yeni teknik tekstillerin geliştirilmesi, geri-dönüşüm ürünlerin teknik tekstillerde değerlendirilmesi gibi konularda çalışmalar yürütülmektedir (Tekstil, Hazırgiyim, Deri ve Deri Ürünleri Sektörleri Raporu, 2012).

## **2.2 Diyabet Hakkında Genel bilgiler**

### **2.2.1 Diyabetin tanımı**

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunda ya da insülinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize olan heterojen bir grup metabolizma bozukluğunu kapsar. Diyabetin varlığı, ayrıca diyabete özgü olmayan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Böylece diyabet hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü gibi yaşam süresini de kısaltabilir (Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı, 2011).

### **2.2.2 Diyabet tipleri**

Hastalık tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gestasyonel diyabet (GDM) olmak üzere başlıca dört tipte görülmektedir.

#### **2.2.2.1 Tip 1 diabetes mellitus**

İnsülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı olarak mutlak insülin eksikliği vardır. Bu hastalarda günlük enjeksiyonlarla insülin eksikliğinin telafi edilmesi gereklidir. Tip 1 diyabet, bu hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle enfeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında tetiklenmektedir. Diyabet hastalarının %5-10'u Tip 1 diyabetlidir.

### **2.2.2.2 Tip 2 diabetes mellitus**

Geçmişte “insüline bağımlı olmayan diyabet”, en yaygın görülen diyabet formudur. Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90’dan fazlasını Tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet genellikle obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak görülmektedir. Hastalığın temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur.

### **2.2.2.3 Spesifik nedenlere bağlı diyabet**

Bunlar nadir diyabet formlarıdır.

### **2.2.2.4 Gestasyonel diyabet**

İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet formudur.

### **2.2.2.5 Prediyabet**

Normal glukoz toleransı üst sınırı ile aşikâr diyabet arasındaki süreç “prediyabetik dönem” olarak adlandırılır (Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı, 2011).

IDF Diyabet Atlası’na göre, 2010 yılı için diyabet nedeniyle kişi başı sağlık harcamalarının ortalama 703 ABD doları olacağı önerisi ortaya atılmıştır. WHO ise 2007 yılında dünya genelindeki tüm ölümlerin %60’ının diyabet veya çoğunlukla diyabete eşlik eden diğer kronik hastalıklara bağlı olduğunu bildirmiştir (Sekikawa and La Porte, 1997).

Diyabet küresel bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 250 milyon kişiyi etkilemektedir ve bu sayının 2025 yılında 380 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde nüfusun %7.2’si diyabet hastasıdır ve bu sayının önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir (Sekikawa and La Porte, 1997; Satman et al., 2002).

Türkiye’de 1993’te yapılan çok merkezli DiabCost çalışmasına göre komplikasyonsuz bir diyabetlinin yıllık doğrudan maliyeti 400 dolar civarındadır. Komplikasyonlu diyabetlide ise maliyet yaklaşık 4 kat daha yüksek olarak hesaplanmıştır (Green etal., 2000).

## 2.3 Diyabetik Ayak Hakkında Genel Bilgiler

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre 1980 sonrasında obetize oranı ikiye katlanmıştır. Diyabetli hastaların yaklaşık %20’si hastalıkları süresince alt ekstremitede diyabetik ayak ülseri gelişimine maruz kalırlar (World Health Organization, 2012).

Diyabetik ayağın belirtileri; ayakta kızarıklık, sık görülen iyileşmeyen yaralar ve ülserlerdir. Diyabetik ayak enfeksiyonu genellikle yüzeysel enfeksiyon olarak başlar, ancak tedavi edilmezse kolaylıkla subkutanöz dokulara ilerleyerek kas, tendon, kemik ve eklemleri etkileyebilir. Septik gangrene ve alt ekstremit ampütasyonuna neden olabilir (Bayraktar, 2006; Dizbay, 2010).

Diyabetik ayak hastalığının en korkulan komplikasyonu, genel popülasyona göre diyabetli hastalarda 10-30 kat daha fazla görülen ampütasyondur. Travmatik olmayan ampütasyonların %80’inden fazlasını diyabet oluşturur, bunun %85’inde ise ayak ülserleri vardır (Boulton etal., 2005;Singh etal., 2005).

Uzun süre yüksek kan şekeri maruziyet, özellikle ayaklarda bulunan sinirlerde ve damarlarda harabiyete neden olur. Bu şekilde, diyabet hastalarının ayaklarında ağrı duyumu azalır ve hasta yaralanmaların farkına varamaz. Küçük ve büyük damarların hasarı sonucunda ayağa giden kan akımı azalır. Ayakta oluşacak her türlü yara ülserleşir, çok geç iyileşir veya hiç iyileşemez. Ayak problemlerinin erken tanı ve tedavisi, gelecekteki ayak ülseri riskini azaltacaktır(World Diabetes Day, 2014).

Ayrıca dünya sağlık örgütü diyabetli hastalardaki ayak ve bacak ampütasyonu oranının, düşük maliyet ve teknoloji ile çözülebileceğini söylemiştir. Bunun da yolunun, ayağın ayakkabıya girmeden alıştırılması, çıplak ayakla yürümek, ayağa uyumlu konforlu bir ayakkabı giymek, alt uzuvlarda deri ve

tırnak bakımını düzenli olarak gerçekleştirmek ve ayağı temiz tutmak olduğunu söylemişlerdir (World Diabetes Day, 2014 ).

‘Diyabetik ayak oluşumunda predispozan faktörler’ olarak uygunsuz ayakkabı kullanımı vurgulanmıştır. Bu sebeple diyabet hastalarının ayakkabı kullanımından önce ayakkabının seçimine özen göstermesi gerektiği gerçeği ortaya çıkmaktadır (Demir vd., 2007). Çünkü ayakkabının ülser gelişimini önlemede büyük rol oynadığı ve özel ayakkabının tedavi için önemli olduğu belirtilmektedir (Chantelau et al., 1990).

## **2.4 Mikrokapsülasyon Hakkında Genel Bilgiler**

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı yada enjeksiyon şeklindedir. Konvansiyonel sistemlere alternatif olarak mikrokapsülasyon sistemleri eczacılık alanında sıkça kullanılmaktadır (Simsolo, 2013). Bu yöntem ilaç, ziraat, gıda, tekstil gibi farklı kullanım alanlarına da sahiptir.

Mikrokapsülleme basit olarak katı, sıvı, gaz haldeki maddelerin inert bir polimer ile film halinde kaplanmasıdır. Bu sayede maddelerin mikroskobik boyutta depolanması sağlanır. Kaplanan maddeye öz malzeme, çekirdek ve etken madde gibi isimler verilirken bu maddeyi çevreleyen madde çeper maddesi, duvar maddesi, kabuk maddesi olarak adlandırılırlar. Mikrokapsüller genel olarak kapsülün patlaması ile hızlı salınım ya da kontrollü ve düzenli bir hızda salınım yaparlar. Salım kapsül geometrisi ve tipine ve çekirdeğin özelliklerine göre değişir (Re, 1998).

Kapsülasyon ile enkapsüle edilmiş çekirdek materyallerinin tekstil materyaline aplikasyonu ile tedaviye destek amaçlı kullanımı günümüzde farklı çalışmalarda incelenmektedir. Mikrokapsülasyon çalışmaları ilaçların ya da salınması istenen kimyasalların kullanımında ecza, gıda, tekstil, ziraat gibi geniş bir alanda kullanılmaktadır (Gürsoy, 2002).

Mikrokapsülasyon ile kontrollü salım sistemleri uygulamasında ilaç veya etken maddeler istenen konsantrasyonda düzenli bir şekilde salınır. Bu şekilde

hastaların yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaştırılması söz konusudur. Özellikle az gelişmiş bölgelerde bu tip tedavi ile kolay ve düzenli tedavi sağlanır. Bu gün kontrollü salım sistemleri yalnızca tıp alanında değil aynı zamanda gıda, ziraat, tekstil, temizlik gibi farklı alanlarda da bu özelliğin öne çıkması ya da mikrokapsülasyonun farklı özellikleri ile kullanılması günümüzde artmaktadır (Gürsoy, 2002).

Mikrokapsüller, çapları birkaç  $\mu\text{m}$ 'den daha büyük çaptaki birkaç yüz  $\mu\text{m}$ 'ye kadar değişebilen ilaç taşıyıcı sistemler olup, polimerik yapıları nedeniyle etken maddenin kontrollü ve uzatılmış salımını sağlarlar.

Mikropartikül hazırlanırken çeper maddeleri olarak, doğal (albumin, jelatin, kitozan, arap zamkı, kollajen, vb.) ve sentetik (polihidroksi asitler, poliglikolik asit, polilaktik asit, polianhidritler, selüloz türevleri, vb.) polimerler örnek olarak verilebilir. Hazırlanmalarında kullanılan polimerlerin uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması istenmektedir (Simsolo, 2013).

Enkapsülasyon işleminin amacı olarak;

- Enkapsüle edilmiş malzemenin dış ortam koşullarına karşı korunması (sıcaklık, nem, UV ışınları, diğer materyallerle etkileşim, oksidasyon, vb.)
- Enkapsüle edilmiş çekirdek malzemesinin toksik ve zararlı maddelere karşı yalıtılması
- Çekirdek malzemesinin buharlaşmasını ya da kaybını önlemek
- Akışkan malzemenin katı forma dönüşmesi
- İstenmeyen koku veya tadı maskeleyme
- Kontrollü bir şekilde salım gerçekleştirilmesi
- Stabilitiyi arttırmak
- Geçimsizliği gidermek
- Etki süresini uzatmak

gibi temel amaçlar olarak ön plana çıkmaktadır (Re, 1998)

Mikropartikül üretiminde fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal gibi farklı üretim yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerin seçiminde, kullanılacak çeper polimerlerinin türü, etken maddenin çözünürlüğü, çekirdek ve çeper maddesinin etkileşimi, üretilecek kapsülün kullanım amacı, kapsülün partikül büyüklüğü önemlidir.

Mikrokapsülasyon üretim yöntemleri olarak, ara yüzey polimerizasyonu, koaservasyon, wruster yöntemi, spray dryer, akışkan yatak, süperkritik akışkanlar gibi farklı yöntemler bulunmaktadır.

## **2.4.1 Mikrokapsülasyon yöntemleri**

### **2.4.1.1 Ara yüzey polimerizasyonu yöntemi**

Bu yöntem, 1959 yılında Dupont ve arkadaşlarının hazırladıkları naylon film tabakası araştırmalarının mikrokapsülasyon üretiminde kullanılmasını sağlamıştır. Ara yüzey polimerizasyonu ile katı ve sıvı haldeki etken maddeler enkapsüle edilebilir (Çimen, 2007)

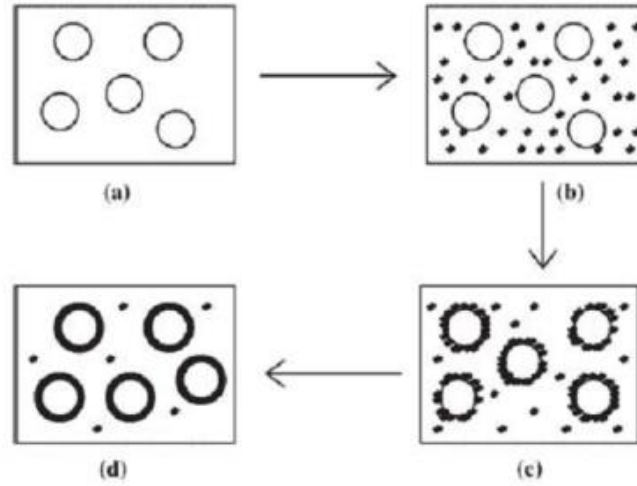
Mikropartikül oluşumu biri su biri yağ fazındaki monomerlerin damlacık yüzeyinde film teşkil etmesi sonucunda oluşur. Birbiri ile karışmayan iki sıvı fazın ara yüzeyinde çeşitli monomerlerin birbiri ile reaksiyona girerek dispers fazı hapsedecek şekilde film oluşturmaktadır. Bu yöntemle üretim sırasında bir emülgatör kullanılıp monomerlerin kümeleşmesi önlenip kolloid yapıda kalması sağlanır.

Yöntem; Emülsiyon Polimerizasyonu, Misel Polimerizasyonu, Radikal Zincir Polimerizasyonu ve Polikondenzasyonu olarak sınıflandırılabilir (Simsolo, 2013).

### **2.4.1.2 Koaservasyon yöntemi**

Koaservasyon metodunda polimer çözeltisinde çekirdek materyali dispers hale getirilerek elde edilir. Kabuk materyali oluşumu, polimer çözeltisinin karıştırılırken sıcaklığın düşürülmesi, pH'nın değiştirilmesi, iyon gradyanı yaratılması gibi yöntemlerle faz ayrımı gerçekleştirme ile meydana gelir.

Jelatin, alginat gibi doğal polimerlerin çoğu bu metoda uygundur. Genelde basit ve kompleks olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Aggarwal et al., 1998; Gürsoy, 2002; Holme, 2003).



Şekil 2.1. Koaservasyon yönteminin basit gösterimi (Simsolo, 2013).

Şekil 2.1’de basit olarak gösterilen koaservasyon yönteminde çekirdek materyali kabuk içerisinde disperse edilir(a), daha sonra çözeltiden koaservasyonun ayrılması gerçekleşir(b), bunu takiben çekirdek materyalinin koaservat mikrodamlacıkları tarafından kaplanması sağlanır (c), koaservatın kabuk oluşturacak şekilde çökmesi ile kapsüller elde edilir(d) (Erkan, 2008; Simsolo, 2013).

#### a. Basit koaservasyon

Tuz veya alkol gibi su ilgisi olan maddelerin ilave edilmesi ile gerçekleşir. İki ayrı faz oluşumu gözlenir. Bu fazların birisi kolloid damlacık açısından yoğun diğer faz ise seyreltiktir. Yöntemde, çekirdek maddesi çözelti içerisinde disperse edilir. Çözeltiye koaservasyonu oluşturacak olan kolloid faz eklenir. Çekirdek partikülünün üzerini saran koaservat damlacıkları kaplama oluşturacak şekilde birleşir. Çekirdek maddesinin sertliği çapraz bağlayıcılar ile düzenlenebilir (Erkan, 2008).

## **b. Kompleks koaservasyon**

Basit koaservasyonda tek ya da benzer tipli kabuk polimeri kullanılırken bu yöntemde farklı yüklere sahip iki kabuk materyali ile kapsülleme gerçekleştirilir. Hidrofilik kolloidin sulu çözeltisi hazırlanır ve ortama farklı yükteki ikinci kolloid ilave edilir. Bu aşamadan sonra kabuk materyalinin çekirdek etrafında kabuk oluşturma eğilimi görülür. (Boh and Knez, 2007; Erkan, 2008).

### **2.4.1.3 In situ polimerizasyon yöntemi**

Prensip olarak ara yüzey polimerizasyonuna benzeyen bu yöntemde farklı olarak monomerler her iki fazda da bulunmaktadır ve polimerizasyon reaksiyonu kapsülleme reaktörü içerisinde gerçekleşmektedir. Çekirdek materyalinin bulunduğu fazda herhangi bir çekirdek materyali bulunmamaktadır. Polimerizasyon sadece sürekli faz ile çekirdek materyalinin ara yüzeyinde gerçekleşmektedir. Polimerlerin boyutunun büyümesi ile çekirdek materyalinin üzerine düşme eğilimi göstererek kabuk oluşu gerçekleşmektedir. Genelde üre-formaldehit, melamin-formaldehit, üre-melamin-formaldehit gibi polimerler kabuk materyali olarak kullanılır (Çimen, 2007; Erkan, 2008; Simsolo, 2013).

### **2.4.1.4 Süperkritik akışkan yöntemi**

Bir akışkan kritik sıcaklık ve basınç değerinde sıcaklık ve basınca sahipse süperkritik olarak adlandırılır. Süper kritik akışkanlar hem sıvıların hemde gazların özelliklerini gösteren gazlardır. En çok karbondioksit ( $\text{CO}_2$ ) olmakla birlikte, alkanlar ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) ve azot oksitlerde ( $\text{NO}_2$ ) kullanılır.

Süperkritik çözeltinin hızlı genişmesinde çekirdek ve kabuk materyali süperkritik akışkan basınca maruz bırakılır. Bu karışım bir memecik vasıtası ile direk olarak atmosfer basıncına püskürtülür. Basıncın düşmesi ile kabuk materyalinin akışkan içerisindeki çözünürlüğü azalır ve çekirdek materyalinin etrafı kaplanır. Gaz antisolvent prosesinde ise yüksek basınca maruz kalan kabuk ve çekirdek materyal çözeltisi yüksek basınca maruz kalır ve hacimce büyüme meydana gelir. Diğer bir uygulamada ise; kabuk ve çekirdek materyali süperkritik akışkan ile yüksek basınca maruz bırakılır, akışkan kabuk materyalinin içine



nüfuz ederek kabuk materyalinin şişmesini sağlar ve kabuk materyalinin camsı geçiş sıcaklığına kadar ısıtılır. Basıncın kalkması ile kabuk materyali çekirdek materyali üzerine çökerek katılır (Çimen, 2007; Erkan, 2008).

#### **2.4.1.5 Püskürtmeli kurutucu (spray dryer) yöntemi**

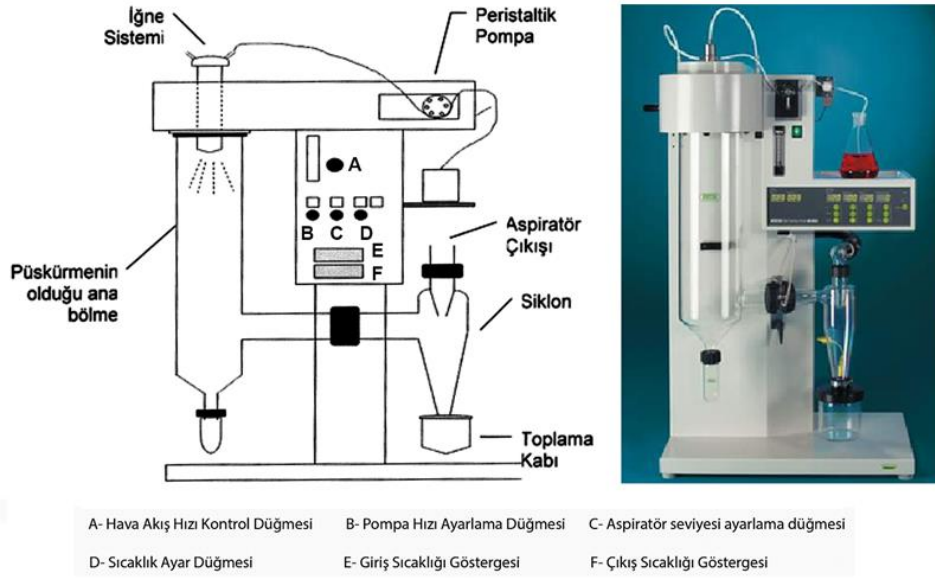
Bu yöntem çekirdek materyalinin çözelti içerisindeki dispersiyonu veya emülsiyonunun bulunduğu çözeltinin sıcak hava ile püskürtülmesidir. Konik veya silindirik bir kazanda yukarıdan aşağıya doğru püskürtülen damlacıkların aynı yönde ya da ters yönde gelen sıcak hava akımı ile karışmasıdır. Maliyet açısından diğer yöntemlere göre ucuzdur (Acartürk vd., 2007).

Spray dryer, sıvı haldeki çözeltilerin, dispersiyonların ve pasta halindeki sıvı karışımların sıcak kurutma ortamında katı partiküllere dönüşmesidir. Kurutma işlemi; atomizasyon, sıvı fazın ve havanın karışımı, buharlaşma ve ürün ayırımı olarak gerçekleşmektedir. Bu yöntem uygulanırken atomizerin seçimi son ürün olan kapsüllerin partikül boyutu dağılımı ve kapsül yapısı üzerine önemli rol oynamaktadır.

Atomizasyon, çözeltinin çok küçük partiküller halinde püskürtülmesidir. Etken bir atomizasyon için hava-sıvı karışım oranı ve uygun bir basınç önemlidir. Ürün kalitesi, kapsül boyutu, kapsül boyutu dağılımının kontrolü ve spreylemenin homojenliği bakımından atomizer önemlidir. Genel atomizer formları basınç atomizerleri, santrifüj atomizerleri ve pnömatik (iki sıvı beslemeli) atomizerlerdir (Re, 1998; Çimen, 2007)

Püskürtme işlemi merkezkaç etkisi ile çözeltinin damlacıklar halinde dağılmasını sağlayan bir disk ile veya iki beslemeli püskürtücülerle yapılır (Şekil 2.2). Püskürtme işlemi ile damlacıklar oluşur ve maddenin yüzey alanı genişlediğinden kurutma işlemi daha hızlı gerçekleşir (Re, 1998; Gürsoy, 2002; Çimen, 2007)

Diğer önemli parametreler ise besleme hızı ve kuru hava giriş sıcaklığıdır. Bu değerler ile çıkış hava sıcaklığı da önem kazanır. Çıkış sıcaklığı ürünün ulaştığı en son yüksek sıcaklık olduğundan önemlidir.



Şekil 2.2.Püskürtmeli kurutucu (spray dryer) cihazı.

Damlacıkların kurutulması geniş damlacık boyutu dağılımı ve hava-sıvı sprey karışımı açısından karmaşıktır. Bu yöntem ile kurutma sırasında her bir damlacık aynı sıcaklık ve neme maruz kalır. Damlacık kurutma dışarıdan içeriye kütle transferi gerçekleştirmesi bakımından kompleks bir yapıdadır. Damlaların formunun gelişmesi sırasında nemin uzaklaştırılması gaz fazın korunması yolu ile kontrol edilir. Bu periyotta damlacık yüzeyindeki su aktivitesi sabit bir şekilde kalır ve bu durum sabit aktivite periyodu olarak isimlendirilir. Eğer havadaki kısmi su buharı basıncı istenen değere ulaşmazsa, damlaları çevreleyen gaz ve damla yüzeyindeki bölgelerde buharlaşma sabit kalır. Damlacık sıcaklığı kurutma havasının sıcaklığıdır, çünkü sıcaklık kazanılması ile nem kaybolur (Re, 1998).

Damlalardaki su konsantrasyonunun artması ile yüzeydeki su aktivitesi azalır ve yüzey kurur. Bu hız değişmezi periyodudur ki burada damlalardaki nem transferinden dolayı hız sabitlenmiştir. Sabit hız ve azalan hız arasındaki periyot spray dryer'a ve kuruyan materyale bağlıdır (Re, 1998).

Damlacık sıcaklığı, hazne sıcaklığından havanın sıcaklığına doğru artış gösterir. Sıcaklık suyun kaynama noktasını aştığında, fiziksel iç boşluk ve tanecik şişmesi meydana gelir. Bu morfoloji su buharının mol kesri ve kısmi basıncının artması ile değişir. Hava balonlarına katılma çözülmüş havanın iç desorpsiyonuna

veya atomizasyon sırasında sıvı damlacıklardaki mekanik karışma ile gerçekleşir. Beslemedeki gazlarda itici bir güç suyun buharlaşması ile meydana gelir ve damlaların sıcaklığının artmasına kadar havanın çözünürlüğü düşer. Tanecikler yeteri kadar kurduğunda son şekil alınır ve suyun son buharlaşması gerçekleşir. (Doğanay, 1988; Re, 1998).

Spray dryer ile enkapsülasyonda ilk adım dispersiyon ya da emülsiyonların hazırlanmasıdır. Proses aktif materyalin kaplanacağı katı matriksin solüsyonunun hazırlanması ile başlar. Genelde mikrokapsülasyon son uygulamasına göre seçilen matriks çekirdek maddesini çözünmeyeceği (katılar için) ve ya karışmayacağı (sıvılar için) bir solvent içerisinde çözünür. Daha sonra çekirdek materyali çeper solüsyonuna eklenir. Daha sonra kurutma sırasında yaratılan emülsiyon küçük yağ damlacıklarına sahiptir böylece stabilitesi artar ve damlacıkların karışımı önlenir. Aslında çoğu aktif materyal sıvı formdadır ve suda çözünmez. Bu yüzden yağ/su emülsiyonu elde edilerek enkapsüle edilirler (Doğanay, 1988; Re, 1998)

Öncelikle, çekirdek-duvar karışımı atomizer ile damlacıklara dönüşür. Sonrasında, atomize parçacıklar sıcak hava akışı ile ya aynı yönde ya da ters akım yönünde temas kurar ve su buharlaşır. Spray dryer'ın hızlı bir proses olmasından dolayı damlacıkların fiziksel durumu toz haline gelmiş partiküllerin yapısındaki bağlanmalara ve yapılara bağlıdır. Kuru partiküllerçekirdek materyalinin disperse edildiği matrisleri içerir. (Doğanay, 1988; Re, 1998; Acartürkvd., 2007)

#### **2.4.1.6 Soğutarak kurutma yöntemi**

Prensip olarak püskürterek kurutma ile aynıdır. Kurutma işlemi sıcak hava yerine soğutularak yapılır.

#### **2.4.1.7 Sıcak eriyik yöntemi**

Sıcak eriyik mikrokapsülasyonu, çekirdek materyalinin, eriyik halindeki polimerin içerisine karıştırılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Eriyik polimer cam sıcaklığının altında soğumaya başlayarak materyali oluşturur (Mathiowitz et.al., 2000). Kabuk materyali uygun bir solvent içerisinde çözülerek istenen viskozitede ekstrüdere gönderilebilir. Bu durumda çözgen ekstrüder çıkışında sıcak hava ile

uzaklaştırılarak katılaştırılır veya koagülasyon banyosuna aktararak jelleşmesi sağlanır (Thies, 1996; Ghosh, 2006).

#### **2.4.1.8 Santrifuj yöntemi**

Yöntem olarak ekstrüder yöntemine benzerdir. Birbiriyle karışmayan iki sıvıyı dönen memeciklerden geçirerek mikrokapsülasyon sağlanır. Memecikten çıkan materyal hızla soğuyarak katılaşır ve çekirdek materyalinin etrafını kaplar. Kabuk materyalinin eriyik halde göreceli olarak daha düşük viskoziteye sahip olması, soğutma sırasında hızlı kristalizasyonunu sağlar. Çekirdek madde olarak en uygun olanlar sulu çözeltiler gibi polar yapıdaki çözeltilerdir (Ghosh, 2006).

#### **2.4.1.9 Moleküler kapsülleme yöntemi**

Kapsülasyon yöntemlerinden biri de içerik (inklüzyon) kompleksleri hazırlanmasıdır. Bu komplekslerin hazırlanmasında yoğun olarak siklodekstrin adı verilen maddelerden yararlanılır. Siklodekstrinler, nişastanın enzimatik degradasyonu ile oluşan hidrofobik bir iç boşluk ve hidrofilik dış yüzeye sahip  $\alpha$ -D-glukopiranoz ünitelerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. Siklodekstrinler, boşluklarının şekline uyan moleküller ile içerik kompleksleri oluşturmak üzere etkileşirler (Taneri, 2004).

#### **2.4.1.10 Akışkan yatak yöntemi**

Wurster yöntemi olarak da bilinen bu yöntem, endüstriyel boyutta mikropartikül üretimi için çok kullanılır. Toz halindeki çekirdek madde akışkanlaştırıcı yatak kullanılarak havada süspanse edilir ve üzerine kapsül çeperini oluşturacak çözelti, süspansiyon veya emülsiyon halindeki kaplama maddesi püskürtülür. Çözücü uzaklaştırılarak kaplama maddesinin çekirdek materyalini kaplaması sağlanır. Bu yöntemle etil selüloz, metil selüloz, stearil alkol, selüloz asetat fitalat, zamlar, mumlar ve reçineler kaplama maddesi olarak kullanılabilir. Üretim kapasitesinin yüksek olması, her şeklindeki partikülün kapsüllenmesine olanak sağlaması ve uygun kurutma koşulları bu yöntemin

avantajlarındandır. Ancak 75 µm'den küçük partiküllerin kaplanmasında dispersiyon güçlüğü bulunmaktadır (Kaş, 2002; Erkan, 2008).

#### 2.4.2 Mikrokapsüllerin değerlendirilmesi

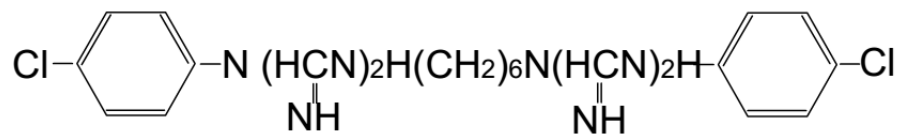
Mikrokapsülasyon tekniğinin değerlendirilmesi özünde mikrokapsüllerin karakteristiğinin değerlendirilmesini içerir. Bunlar boyut dağılımı, akışkanlık özelliği, enkapsülasyon etkenliği, duvar materyali kaybı değerlendirmesi, yoğunluk ve porozitenin değerlendirilmesi ve in-vitro çözünmesidir. SEM ve AFM gibi analizler kapsüllerin morfolojik özelliklerini değerlendirir.

Başarılı bir mikrokapsülasyon işlemi çeperlenen materyalin iyi bir şekilde çevrelenmesi ve depolanabilmesi ile gerçekleşir (Acartürk vd., 2007).

#### 2.5 Klorheksidin Diglukonat Hakkında Genel Bilgiler

Klorheksidin bilim adamları tarafından 1940'lı yıllarda antiviral bir ajan üretmek amacı ile katyonik polimerlerin aktivitesini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada polibiguanidlerden sentez edilmiştir (Türk, 2009). Ancak, 1954 yılında Davies ve arkadaşları tarafından antiseptik olarak kullanımı ile literatüre geçmiştir. Bunu takip eden 1969 yılında Loe tarafından kullanılmaya başlanmıştır (Bulut, 2013).

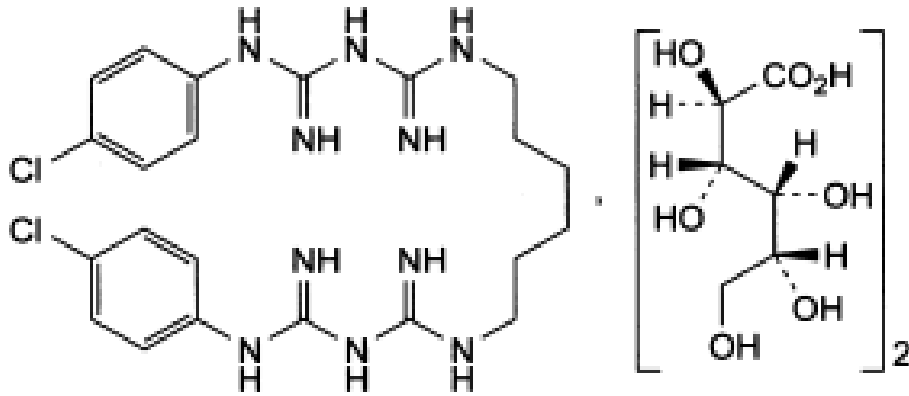
Bu madde, klorheksidin (Şekil 2.3) ve tuzları formunda bulunabilir. Klorheksidin diasetat, Klorheksidin dihidroklorid, Klorheksidin diglukonat, Klorheksidin fosfanilat tuzları şeklinde bulunabilir (Girgenti and Kaye, 2012). Bu tuzların kimyasal yapıları kuvvetli baz karakterli olduğundan dolayı stabildir. Diğer tuzlarının aksine Klorheksidin diglukonat tuzu suda serbestçe çözünebilir(Türk, 2009).



Şekil 2.3.Klorheksidin'in kimyasal yapısı (Türk, 2009).

Klorheksidin glukonat (KG) kimyasal olarak 1,1'-hekzametilenbis [5-(p-klorofenil)biguanid] di-D-glukonat yapısında olup açık formülü Şekil 2.4' de gösterilmiştir. KG'nin molekül formülü  $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$ , molekül ağırlığı 505.45 g/mol ve yoğunluğu 1.06-1.07 g/mL arasındadır.

Klorheksidin molekülü ( $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ ), merkezdeki hekzametilen zincirine bağlı simetrik 4-klorofenol halkası ve 2 biguanitten oluşur (Türk, 2009). KG klorheksidin ve glukonik asitten oluşur.



Şekil 2.4.Klorheksidin glukonat'ın kimyasal yapısı.

KG çözeltisi hemen hemen renksiz veya açık sarı renklidir. Suyla karışır, alkol ve asetonda çözünür, sudaki %5'lik çözeltisinin pH'sı 5.5-7.0 arasındadır (Bulut, 2013). Klorheksidin pH 8.0'in üzerine çıkıldığında çöker, pH 5 ve altında ise dereceli olarak bozunma eğilimi gösterir. Ayrıca ortamda fosfolipit, organik maddeler, iyonik olmayan yüzey aktif maddeler bulunduğu da aktivitesi değişiklik gösterir (Türk, 2009).

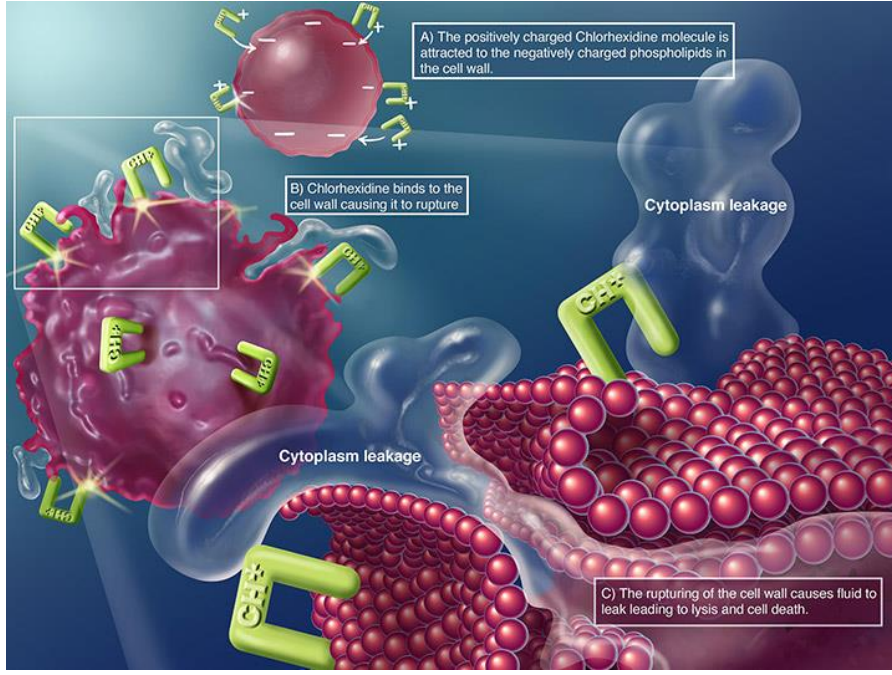
Klorheksidin katyonik karakterlidir, Bis-biguanide biyosit olup, gram pozitif ve gram negatif bakterilere ve mantarlara karşı geniş spektrumlu etki gösterebilir. Diğer antibiyotiklere karşı daha hızlı etki gösterir ve bakterisid ve bakteriosidal karakterlidir (Aktaş, 2005).

Klorheksidin kullanım alanlarına bakıldığında glukonat ve asetat tuzlarının %0.01 oranı antimikrobiyal prezervatif olarak göz damlalarında, %0.002-0.006 oranları lens solüsyonlarında dezenfektan olarak kullanılmaktadır.

Topikal olarak uygulanan antiseptik kremlerde, deri dezenfeksiyon malzemelerinde, gargaralarda, diş jellerinde, katater sterilizasyonunda, mesane irigasyonunda kullanılmaktadır (Aktaş, 2005).

Klorheksidinin etki mekanizmasına incelendiğinde, şekil 2.5'deresimlendirildiği gibi katyonik karakterli molekülleri ile negatif yüklü bakteri hücre duvarı ile etkileşime girer ve hücre duvarına tutunarak destabilize eder ancak henüz hücre ölümüne ya da lizisine sebep olmaz. Hücre duvarında gerçekteşen bu etkileşim ile hücre duvarının geçirgenliği artar klorheksidin diş zarı geçerek iç zardaki fosfolipid yapıya tutunur ve ajanın stoplazmik membranı da etkilemesine sebep olur. Stoplazmik membran zarar gördüğünde fosfor ve potasyum gibi düşük molekül ağırlıklı maddeler dışarıya salınır. Stoplazmik membranda meydana gelen geçirgenlik değişimi ile stoplazmik proteinlerin çökmesi artar, hücre içi ozmotik basınç değişir, hücre büyüme ve gelişmesi negatif yönde değişim gösterir. Ayrıca membran ATP-azını ve anaerobik prosesi inhibe eder ve mikroorganizmanın ölümüne yol açar. Bu sebeplerden dolayı Klorheksidinin antimikrobiyal etkenliği membran-aktif tip olarak adlandırılabilir. Yüksek konsantrasyonlarda (>%0.5), hücre membranını yıkma ve sitoplazmik bileşenleri çökeltme yolu ile bakterisid etki gösterir. Düşük konsantrasyonlarda, hücreler iyileşebilirken yüksek konsantrasyonlarda irreversible hücresel hasar meydana gelmektedir (Bulut, 2013).

Yüksek yoğunluktaki KG'ın hücre içi yapılar üzerine koagülatif etkisi vardır. Ayrıca klorheksidin mantarların plazma membranlarına hasar verebilir (Ozan, 2008).



Şekil 2.5. Klorheksidin'in etki mekanizması(Girgenti and Kaye, 2012).

## 2.6 Etil Selüloz Hakkında Genel Bilgiler

Selüloz molekülleri ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub> formülüne sahip anhidroglukoz birimlerinin uç uca eklenmesiyle oluşmuştur. Selüloz molekülü doğrusal ve doğal bir polimer olup, her bir monomer ünitesi üzerinde oksitlenmeye karşı hassas olan üç adet hidroksil grubu bulunur. Bu OH gruplarının bir başka selüloz zincirinin OH grubuyla bağlanma özelliği vardır. Selüloz, türevlerine dönüşürken hidroksil grupları reaksiyona girer.

Selüloz eterleri, etilselüloz, metilselüloz, karboksimetilselüloz, hidroksietilselüloz ve benzilselüloz gibi türevlerle endüstriyel önem kazanır. Selüloz eterleri ticari olarak, alkali ortamda (genellikle NaOH) uygun bir alkolün sülfat veya klor tuzlarıyla etkileşimi sonucu hazırlanır (Kırcı vd., 2001).

Etil selüloz lipofilik bir polimerdir. Hidrofilik ve hidrofobik birçok ilaç salım sistemi çalışmasında geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle hidrofobik olarak iyi bir uzatılmış ilaç salım sistemi elde edilir(Patel et al., 2012).

Etil selüloz;

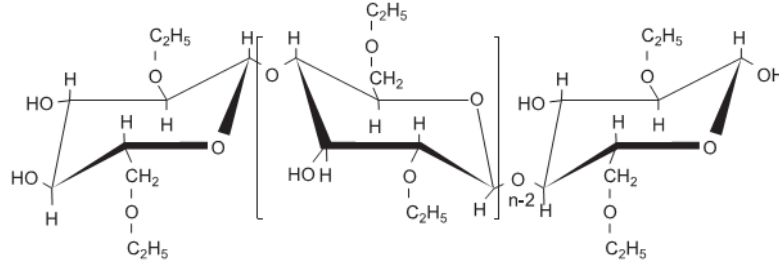


- granüler yapısının beyaz, kokusuz, tatsız olması
- erime noktasının 240-255 °C olması
- yoğunluğunun 1.07-1.18 g/cm<sup>3</sup> olması
- suda çözünmemesi, buna karşın alkol, eter, keton ve esterlerle çözülebilmesi
- çoğu plastikleştiricilerle, reçinelerle uyumlu olması ve biyouyumluluğu
- biodegradasyonunun düşük olması ve oral formülasyonlarda uygulanabilirliği
- ısı, ışık, oksijen ve kimyasallara karşı stabil olması
- toksik olmayışı
- tahriş edici etkisinin olmayışı
- basınç absorbe etme özelliği olması gibi avantajlara sahiptir.

Çok geniş sıcaklıklarda mekanik mukavemeti olan ve iyi fleksibilitesi olan ince filmler verir. Şişme yapmaz ve suda çözünmez, bu yüzden ilaç salınımında etken rol oynar. Suda çözünmemesine rağmen su alımı gerçekleştirir. Bu oksijen atomları ile etil selülozun etil grupları arasındaki polarite farkındandır. Diğer hidrofobik ürünler gibi ilaç salınımında kullanılır ve herhangi bir yardımcı salınım ürünü gerektirmez.

3 tip etil selüloz vardır. Bunlar; K (%44-47.9), N (%48-49.5), T (%49.6-51.0) tipleridir ve etoksil içeriğine bağlı olarak değişir. Anhidroglikoz ünitelerinin polimerizasyon derecesi ve viskozitesi bağ uzunluğuna göre değişmektedir (Şekil 2.6).

EC birçok farmakolojik uygulamada aktif etkileşimler, oksidasyon ve hidrolize karşı stabilize edici olarak kullanılır. Uzatılmış ilaç salınımında matris ve kaplama materyali olarak kullanılır. Etil selüloz miniozmotik basınç pompası olarak düşünülebilir. EC mikropartiküllerinin salım kinetiği; ortam çözünürlüğü ve formülasyonu, seçilen monekülün ağırlığı, EC bulunma derecesi, kaplama kalınlığı ve porların formuna göre değişebilir.



Şekil 2.6.Etil selüloz anhidroglukoz molekülleri.

EC molekül ağırlığı arttıkça salım oranı önemli ölçüde düşer. Genel olarak bakıldığında polimer zincir uzunluğu molekül ağırlığı artması ile artar. Bu da göstermektedir ki kuvvetli filmler hidrostatik basınca karşı korunur ve filmdeki hasarı azaltır, düşük molekül ağırlığı ile yüksek molekül ağırlığına göre daha hızlı salım gerçekleşir. İlaç salımı yüksek etoksil oranındaki formülasyonda orta seviyeli etoksil içeren EC'a göre fazladır. Yani molekül büyüklüğü ve etoksil oranı film geçirgenliğini ve ilaç salınımını etkiler.

Mekanik davranış molekül boyutunun artması ile artar. Vizkozite artması ile ilaç salınımı düşmektedir. EC'un mekanik davranışı plastikleştirici eklenmesi ve molekül boyutu artması ile gelişmektedir. Plastikleştirici eklenmesi ile filmin arayüzey gerilimi düşmektedir. Ancak ilaç salınımı plastikleştirici eklenmesi ile düşmektedir (Murtaza, 2012).

## 2.7 Deri Finisajı Hakkında Genel Bilgiler

Ham deriler, hayvandan yüzüldükten sonra bozunur yapıda bulunmaktadır. Ham derilerin bozunmaz yapı kazanması için bir takım işleme tabi tutulması gerekmektedir. Ayakkabı yüzük ve astarlık olarak işlenecek deriler sırası ile ıslatma yumuşatma işlemi, kıl giderme ve kireçlik işlemi, kireç giderme ve sama işlemi, pikle, tabaklama, boyama-yağlama- retenaj işlemlerine tabi tutulmaktadır. Sayılan tüm işlemler alt işlenti olarak anılmakta, su ve çeşitli kimyasallar ile birlikte deri dolaplarında gerçekleştirilmektedir. Yaş işlenti biten deriler kurutulup, bir takım mekanik işlemlerden geçirildikten sonra deriye son halini kazandırmak üzere finisaj işlemine alınmaktadır.

Deri finisaj işlemi, farklı birçok polimer kullanılarak deri yüzeyinde istenen ölçüde bir film tabakası oluşturulması işlemidir. Kimyasal olarak pigment, binder, vaks gibi malzemelerle deri yüzeyinde film oluşturulmasıdır.

Deri finisajının genel amacı;

- Deriyi su, kir ve mekanik kaynaklı dış etkilere karşı korumak.
- Işık ve sürtme haslığı gibi fiziksel özellikleri arttırmak.
- Deri yüzeyindeki hata ve kusurları kapatmak.
- Yarma ve düzeltilmiş derileri kullanılabilir hale getirmek.
- Renk farklılıklarını ortadan kaldırmak.
- Derinin tuşe, parlaklık ve tutum gibi özelliklerini düzenlemek.
- Modasal efektler yapmak şeklindesıralanabilir (Yılmaz, 2007).

Hooghiemstra (2005), deri finisajını kullanım ömrü boyunca giyim ve hava şartları gibi dış etkenlere karşı derinin görünümünün korunması ve daha iyi görünmesini sağlamak amacı ile deri fabrikalarında yapılan işlem olarak tanımlamıştır. Deri finisajının istenen mamul ürüne göre yoğun bir şekilde uygulanabileceği gibi belli özellikleri vermek amacı ile daha ılımlı bir şekilde gerçekleştirilebileceğinden bahsetmiştir.

### 3. LİTERATÜR ÖZETİ

Apelqvist and Larsson (2000), araştırmaları sonucunda elde ettikleri verilere göre amputasyon oranının %50'ye kadar düşürülmesi için bazı faktörlere dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu faktörler; hastaların düzenli olarak ayağının ve ayakkabısının kontrol edilmesi, yüksek risk faktörü içeren ayaklarda hastalığı önleyici ayakkabı kullanımı, ayak ülserine karşı multifonksiyonel ve multidisipliner yaklaşım, periferik vasküler hastalığın erken tanısı ve erken vascular müdahale, ayak ülseri geçmişi bulunan hastaların tedavi takibini devam ettirmesi, amputasyon ve ayak ülserinin belirlenmesi olarak belirtmişlerdir. Bu sebeple hastalığın öncesi, tedavisi ve sonrası gibi etkenlerin düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

Batkin ve Çetinkaya (2005), diyabetli hastaların diyabetik ayak ve ayak bakımı konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının incelendiği çalışmada; diyabetli hastaların %24.2'sinde ayak yarası öyküsü ya da ayak yarası olduğunu belirtmişlerdir. Araştırma grubundaki bireylerin üşüyen ayaklarını ısıtmak için ne yaptıkları sorusuna %59.8'i çorap giydiklerini belirtirken, %23.1'i soba ve ısıtıcıyı, %2.3'ü sıcak su torbasını kullandıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar elde ettikleri sonuca göre diyabetik ayak poliklinikleri ve diyabet derneklerinin kurulmasını önermektedirler.

Başal ve Karagönlü (2013), son yıllarda tekstil endüstrisinde fonksiyonel özellik çalışmaları gerçekleştirmek için yoğun bir çaba harcandığını belirtmişlerdir. Bu fonksiyonel özellik için medikal tekstillere yüklenmesi amacı ile antimikrobiyal ajan içeren mikrokapsül üretimi gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada bu amaç ile sarıkantaron içeren jetalin/arap zıncı çeperlerin koaservasyon yöntemi ile üretimi adına formülasyon çalışması yürütmüşlerdir. antibakteriyel özellik ihtiva etmesi için medikal tekstil üretilmesi amacı ile mikrokapsülasyon yöntem belirlenmesi çalışmasında; sarı kantaron yağından kompleks koaservasyon yöntemi ile mikrokapsül üretmiştir. Tekstil materyaline uygulanması amacı ile üretilen bu kapsüllerin partikül dağılımı, etken madde içeriği ve kapsül verimi kontrol edilmiştir.

Boh and Knez (2007), non-woven tekstil ayakkabı iç astarı olarak tasarlanan tekstil materyaline uzun süre antibakteriyel etki kazandırılması düşünülen diğer bir çalışmada, in-situ polimerizasyon yöntemi kullanılarak melamin-formaldehit prepolimer çeper maddesi ile antimikrobiyal ajan olarak ise lavander, rosemary ve sage(adaçayı) esansiyel yağ karışımı kullanılmıştır. Tekstil materyali olarak ise polyester, polipropilen ve polyester-selüloz non-woven tekstil materyali kullanılmıştır. Kapsül üretimi tamamlandıktan sonra impregnasyon yöntemi ile kapsüllerin tekstil materyaline yüklenmesi sağlanmıştır. Araştırmada kapsül etkenliği *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri ile kontrol edilmiştir. Ayrıca üretilen ürünün kalıcılığı 50km yürüme sonrası kontrol edilmiş ve %60-70 oranında kapsül varlığı olduğu belirtilmiştir.

Büyükbaba ve ark.. (1998),İstanbul Tıp Fakültesi hastane infeksiyonu araştırma laboratuvarından izole edilen 110 farklı *S. aureus* suşu üzerine klorheksidin ile yapılan çalışmada; *S. aureus* suşlarının klorheksidine direncine karşı herhangi bir problem olmadığını ve minimum inhibitör konsantrasyonunun 2 µg/ml olduğunu gözlemlemişlerdir.

Demir vd. (2007), diyabetik ayak ülserinin tanı ve tedavisi üzerine yaptıkları literatür çalışmasında, hastalarda görülen en önemli patojenleri; gram pozitif koklar (*Staphylococcus aureus*), Beta-hemolitik streptokoklar (özellikle B gurubu) ve Koagulaz negatif streptokoklar olduğunu ve gram pozitif kokların daha çok monomikrobiyal enfeksiyonlara, anaerob bakterilerin daha nadir olmasıyla birlikte iskemi ve gangren olan yaralarda miks enfeksiyona ve *Pseudomonas* ve *Enterokok* suşlarının ise genellikle kolonizan ajanları olduğunu belirtmişlerdir.

Dizbay (2010), diyabetik ayak infeksiyonları üzerine yaptığı derleme çalışmasında En sık izole edilen patojenler için Gram pozitif bakterilerde; *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Enterokok türleri (*Enterococcus faecalis* en sık), *Corynebacterium* türleri (difteroidler) olduğunu ve gram negatif mikroorganizmalar olarak; *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Enterobacter* türleri, *Serratia* türleri, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri olduğunu anaerob

olarak ise; *Bacteroides fragailis*, Prevotella türleri, Porphyromonas türleri, *Clostridium perfringens*, Peptokoklar, Peptostreptokoklar olduğu; mantar türleri için ise Candida türleri ve Fusarium olduğundan bahsetmiştir.

Erdeniz ve Nakipoğlu (1997), Klorheksidinin Pseudomonas ve Enterobacter suşlarındaki direnci üzerine yapılan başka bir çalışmada polimerik diguanid olan klorheksidinin biğer monomerik biguanidlere karşı daha etkili olduğunu ve bu suşlara karşı minimum inhibitör oranını 128 µg/ml olarak bulmuşlardır.

Tekstil materyaline yüklenen aromanın kalıcılığının arttırılması için mikrokapsülasyon uygulaması yapılan diğer bir çalışmada pamuk dokuma kumaşlarına ticari olarak temin edilen koku yüklü kapsül uygulanmış, fiksasyon çalışması yapılmış ve yıkama sonrası kapsül kalıcılığı kontrol edilmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler ışığında kapsül uygulanması sırasında kapsül çeperi ve yapısına göre optimum uygulama yöntem ve parametreleri ile kapsül kalıcılığının arttırılmasının mümkün olduğu sonucu elde edilmiştir (Erkan, 2008).

Ersöz (2013), katater takılması sırasında hastada kataterin takılacağı bölgenin hızlı bir şekilde antiseptik bir malzeme ile temizlenmesi gerektiğini ve bunun için 90 hasta üzerinde %1.5 Klorheksidin ve farklı konsantrasyonlardaki antiseptik malzemelerin etkinliğini incelemiş, klorheksidin'in *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve *Candida albicans*'a karşı etkili olduğundan bahsetmiştir.

Güneş vd. (2007), yapmış oldukları çalışmada 2005-2006 yılı arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesinde yatırılarak takip edilen 68 ciddi diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda klinik ve mikrobiyolojik verileri incelemişlerdir. Bu çalışmada diyabet hastası hastaneye yatış endikasyonu olan her dört hastanın birinde bacağı tehdit eden diyabetik ayak lezyonu bulunduğu ve bu hastalıkların geç iyileştiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak kapsamlı bir şekilde tedavinin antibakteriyel tedavi rejimi uygulanması ve bu yaklaşımın hastanelerde oluşturulacak diyabetik ayak adına bir ekip kurulması ve verilerin değerlendirilmesi ile hastalığın değerlendirilerek tedavinin başarılı olabileceğini

belirtmişlerdir. Hastaların ayaklarından alınan yara derin doku örneklerinde en sık *Staphylococcus aureus* ve *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine rastlanmıştır. Çalışma sırasında diğer izole edilen bakteriler olarak ise *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Xanthomonas spp.* bakteri türleri olduğu belirtilmiştir.

Lkhagvajav (2010), deri finisajı üzerine yaptığı bir araştırmada Ag, TiO<sub>2</sub> ve Ag-TiO<sub>2</sub> nano filmlerinin astarlık deride antimikrobiyal madde olarak kullanım potansiyellerini ortaya koymuştur. Elde edilen nano ürünler, astarlık derilerin üst yüzeylerine tatbik edilmiştir. Bu şekilde işlem görmüş deriler test mikroorganizmaları ile muamele edilerek agar yayma metodu ve % azalma testlerine tabi tutulmuştur. Denemelerde bakteri olarak *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, mayalardan *Candida albicans* ve filamentöz bir fungus olan *Aspergillus flavus* test mikroorganizmaları olarak incelemiştir. Araştırma sonucunda Ag ve Ag-TiO<sub>2</sub> nanopartiküllerinin tek başına uygulanan TiO<sub>2</sub>'a göre deride düşük konsantrasyonlarda iyi bir antimikrobiyal özelliğine sahip oldukları tespit edilmiştir.

Ma et al., (2009), yaptığı bir çalışmada kompleks koaservasyon yöntemi ile göğüs kanserinin transdermal tedavisinde kullanılması amaçlı anti östrojen özellik gösteren tamoxifen'i jelatin B ve arap zıncığı ile enkapsüle ederek pamuklu kumaşlara kaplama yöntemi ile aplikasyonu gerçekleştirmiştir. Molekül dağılımı olarak 30-90 µm arasında kapsüller elde etmişlerdir. Daha sonra elde ettikleri kumaşlarda 5 ve 10 döngü ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiş ve kapsüllerin varlığı gözlemlenmiştir. Ayrıca pamuklu kumaşların hava geçirgenlikleri test edilmiştir. İn-vitro salım çalışmaları ile kapsülün salınım çalışmaları tamamlanmıştır.

Ocak (2010), antifungal astarlık deri üretimi için mikrokapsülasyon yöntemini denemiştir. Etkin madde olarak uçucu ve ayak mantarlarına karşı antifungal özelliğe sahip olan *Melaleuca alternifolia* yağı, mikrokapsül duvar

materyali olarak ise biyolojik olarak parçalanabilir ve gözenekli yapısından dolayı doğal bir polimer olan jelatin kullanmıştır. Mikrokapsülasyon işlemine tabi tutulan antifungal ajan kullanılarak elde edilen astarlık derilerin, ayak mantarına sebep olan test mikroorganizmalarına karşı daha uzun süre antifungal özellik gösterdiği saptanmıştır.

Ozan (2008), bir çalışmasında farklı konsantrasyonlardaki propolis solüsyonlarının, Sodyum Hipoklorid (NaOCl) ve klorheksidin glukonatla *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans* ve *Escherichia coli* üzerine antibakteriyel etki karşılaştırmasını yapmıştır. Elde edilen bulgularda %5 lik Sodyum hipoklorid ile %2 lik Klorheksidin glukonatin çalışmada kullanılan mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etki gösterdiği vurgulanmıştır.

Patel et al. (2012), bir çalışmalarında kontrollü ilaç salınımı çalışması model ilaç olarak düşünülen aspirin mikrokürelerinin; farklı karıştırma oranları ve farklı emülsiyecilerde, farklı solvent çözeltilerindeki etkenliğini incelemişlerdir. Çalışmada solvent buharlaştırma yöntemi ile etil selüloz çeper maddesi kullanılmıştır. İlaç polimer oranı yükseldikçe partikül boyutu büyümektedir. Bu çözelti vizkozitesinin büyümesi ile partikül boyutu büyümesine yorumlanmıştır. Çalışmada emülsiyeciler ajan kullanılması ile partikül boyutu küçülmüştür. Bu arayüzey enerjisi düşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Karıştırma oranına bakıldığında ise karıştırma oranı arttığında molekül boyutunun düştüğü bunun ise daha küçük damlacık oluşumu ile olduğunu belirtmişlerdir. Ortalama partikül boyutunun ise 328 ile 990 mikrometre arasında olduğunu belirlemişlerdir.

Roukis (2010), diyabet hastalığı olan kişilerin cerrahi müdahaleye hazırlanması sırasında ayaktaki bakteri florasının dezenfeksiyonunda %4 klorheksidin glukonat kullanımı ile gerçekleşmesini incelemiş ve başparmak tırnak yatağı, 2., 3. ve 4. parmak boşluklarından bakteri kültürü toplamış ve izole edilen çoğu bakterinin metisiline dirençli *S. epidermidis* olduğundan bahsetmiştir. Klorheksidin glukonatin 3 dakikalık uygulaması sonrası bakterilerin azaldığı ancak çalışmanın geliştirilmesi gerektiğini gözlemlemiştir. Bu çalışmada diyabetik ayak rahatsızlığı olan hastaların ayaklarının cerrahi müdahaleye hazırlanmasının öneminden, bu tip hastaların bakteriyel enfeksiyonlara karşı



normal hastalara göre bağışıklık yetersizliği olduğundan bahsetmiştir. Çalışmada diyabetli ayak hastalarında en çok karşılaşılan aerob patojenlerden gram pozitif olarak; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Grup-B Streptococi, *Enterococcus* türlerive gram negatif olarak; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* olduğu ve anaerob gram pozitif patojenler olarak; *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri ve *Clostridium* türleri olduğu, anerob gram negatif türler olarak ise *Bacteroides fragilis*, diğer *Bacteroides* türleri ve *Fusobacterium* türleri olduğundan bahsetmiştir.

Saltoğlu (2008), diyabetli hastaların aşırı bakteri yükü ile yara iyileşmesinin normale göre daha geç olduğu ve infeksiyon riskinin bu tip hastalarda arttığından söz etmiştir. Diyabetli hastalarda en sık izole edilen bakteriler olarak ise *Staphylococcus aureus*, B-Hemofilik Streptokoklar ve diğer gram pozitif koklar olduğundan bahsetmiştir. Aerobik gram pozitif kokların ise derideki çatlaklara kolonize olarak akut infeksiyona yol açtığı, yüzeysel gelişen infeksiyonlarda genelde gram pozitif kokların etken olduğu gram negatif aerob ve anaerobların ise daha nadir görüldüğünü söylemiştir.

Türk (2009), klorheksidinin UV spektrofotometrik miktar tayini çalışmalarında kullanılan kalibrasyon doğrusunun çizilmesi için %20'lik klorheksidin (Sigma) çözeltisinden hareketle distile su kullanılarak %0,2'lik klorheksidin çözeltisi hazırlanmış ve bu stok çözeltiden otomatik pipet (Brand, Almanya) yardımıyla 20, 40, 60, 80, 100, 120 ve 140 µL çekilmiştir. Daha sonra, her biri 10 ml'ye distile su ile tamamlanmıştır. Önceden belirlenen 253 nm dalga boyunda bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri okunmuş, her ölçüm 6'şar defa tekrarlanmış ve ortalama değerler hesaplanmıştır. Klorheksidin konsantrasyonuna karşılık ortalama absorbans değerleri grafiğe geçirilip, kalibrasyon doğrusu çizilerek kalibrasyon denklemi elde edilmiştir.

Türk (2009), başka bir çalışmada Klorheksidinin %1, %2, %4 konsantrasyonlarda, farklı sürelerle yüklenen dentin disklerden salınımı incelemiş ve salım sonrası belirli sürelerle alınan örneklerde *E. faecalis*'e veya *C.albicans*'a karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Aynı zamanda klorheksidinin direk olarak bu

mikroorganizmalara karşı etkinliği kontrol edilmiştir. Elde edilen bulgulara klorheksidinin deneme desenindeki konsantrasyon artışı ve etki süresi artışı ile bu mikroorganizmalara karşı etkinliğinin arttığını belirtmiştir. Ayrıca, yüzey aktif madde eklenmesi ile antimikrobiyal etkinliğin olumlu bir şekilde etkilendiğinden bahsetmiştir.

Aquacoat ECD %30 ağırlıkça sulu çözelti olan etil selüloz polimeridir. Hidrofobik bir polimerdir, geniş bir şekilde kaplama materyali olarak; sürekli salım, tat maskeleye ve nemi önlemek için kullanılır. Su bazlı, solventsiz sistemlerde kullanılır. Hızlı bir kaplama özelliği vardır. Düşük viskozitelidir ve yapışkan değildir. Aquacoat jelatin ile kaplanan kapsüller gibi cevap verir. pH değerine bağlı olmadan salınım yapabilir. Plastikleştiriciler ile birlikte kullanılabilir böylece duvar kalınlığı ayarlanabilir. Kapsüller 35 °C’de saklanabilir.

Uccioli et al. (1995), diyabet hastaları için özel olarak dizayn edilen ayakkabıların hastalarda daha önce gerçekleşmiş olan ülserlerin tekrarlamasını önlemesi üzerine etkisini incelemişler ve bu tip hastaların yürüme sırasında ayaklarının altında normalden daha yüksek bir şekilde basınca maruz kaldığını bildirmişlerdir. Bu amaçla kişiye özel semi-rocker tabanlı ısı ile şekillenebilen yumuşak deri ara taban üretimi gerçekleştirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlardan normal ayakkabı giyen kişilere göre, özel dizayn edilmiş ara taban kullanan hastalarda ayak ülserinin tekrar nüksetmesinin önlendiği görülmüştür.

Waaijman et al. (2012), diyabetli hastalarda tabandaki basınç dağılımının özel üretim ayakkabılarla azaltılmasının ele alındığı incelemede, bu şekilde özel olarak üretilen ayakkabılarda tabanda gerçekleşen basıncın azaldığını bu şekilde daha düzenli bir basınç dağılımı ile özel üretim ayakkabının hastalığın tedavisinde önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Ayrıca bu tip hastalarda özel üretim ayakkabıların yüksek amputasyon riski bulunan hastalarda reçetelendirildiği ancak üretimin klinik tecrübelerle yürütüldüğünden bahsetmişlerdir.

## 4. MATERYAL VEYÖNTEM

### 4.1 Materyal

#### 4.1.1 Araştırmada kullanılan deriler

Bu çalışmada, Bursa ili Nilüfer ilçesindeki Bursa İhtisas Deri Sanayi Bölgesinde bulunan Aydemir Deri San. Tic. Ltd. Şti.' den temin edilen ayakkabı üretiminde kullanılmak üzere işlenmiş dolap boyalı, mekanik işlemleri tamamlanmış, finisaj işlemi yapılmamış sığır derileri materyal olarak kullanılmıştır.

#### 4.1.2 Araştırmada kullanılan kimyasal maddeler

Araştırmada kullanılan kimyasallar Çizelge4.1'de verilmiştir.

Çizelge4.1. Araştırmada kullanılan kimyasal listesi.

| Ürün ismi                                | Firma (Üretim Yeri)         |
|------------------------------------------|-----------------------------|
| Klorheksidin diglukonat çözeltisi (%20)  | Sigma (Amerika)             |
| Aquacoat (Etil selüloz dispersiyonu)     | FMC BioPolymer (Amerika)    |
| Sodyum hidrokosit                        | Merck (Almanya)             |
| Potasyum dihidrojenfosfat                | Merck (Almanya)             |
| Sodyum klorür                            | Merck (Almanya)             |
| Formik asit                              | Merck (Almanya)             |
| Monobazik sodyum fosfat                  | Merck (Almanya)             |
| Ortofosforik asit                        | Merck (Almanya)             |
| Asetonitril                              | Merck (Almanya)             |
| Anyonik wax (%7.5)                       | Fenice (İtalya)             |
| Anyonik alifatik poliüretan binder (%20) | Fenice (İtalya)             |
| Mueller hinton broth                     | Difco (Amerika)             |
| Mueller hinton agar                      | Difco (Amerika)             |
| Antibiyotik test kağıdı (Ø 12.7 mm)      | Schleicher&Schüll (Almanya) |

#### 4.1.3 Araştırmada kullanılan cihazlar

Araştırmada kullanılan araç gereçler ise Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge4.2. Araştırmada kullanılan cihazların çizelgesi.

| Cihaz ismi                                    | Cihazın Firması             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| Püskürterek Kurutma Cihazı                    | Lab Plant SD-Basic          |
| Manyetik Karıştırıcı                          | IKA Labortechnik            |
| Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi | Thermo Scientific Accela    |
| İnkübatör                                     | Thermo Scientific MaxQ 6000 |
| Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)            | FEI Quanta 250 FEG          |
| Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)            | Hitachi TM 1000             |
| Püskürtmeli Kaplama Ünitesi                   | Emitech K550X               |
| FT-IR Spektrofotometre                        | Perkin Elmer Spectrum 100   |
| Hassas Terazî                                 | Sartorius Basic             |
| pH-metre                                      | Hana Instruments HI 221     |
| Vortex                                        | Biocote                     |
| Ultrasonik banyo                              | Elma Transsonic 660/H       |

#### 4.1.4 Araştırmada kullanılan tampon çözeltiler

Araştırmada elde edilen mikropartiküllerin enkapsülasyon etkinliğinin belirlenmesi ve mikropartiküllerin *in vitro* salım profillerinin incelenmesi çalışmalarında pH'ı 7.2 olan fosfat tamponu (PBS) kullanılmıştır.

pH 7.2 Fosfat Tamponu (PBS) Hazırlanması:

- 250 mL 0.2 M potasyum dihidrojen fosfat çözeltisi
- 173.5 mL 0.2 M sodyum hidroksit çözeltisi
- 9 g sodyum klorür
- Distile su k.m. 1000 mL

pH = 7.2 PBS hazırlanması için; öncelikle 0.2 M monobazik potasyum fosfat çözeltisi hazırlanmıştır. Bu amaçla 27.22 g monobazik potasyum fosfat bir miktar suda çözündürülüp, su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır. 1000 mL'lik bir kaba bu çözeltilerden 250 mL alınmıştır. Üzerine 8 g sodyum hidroksitin bir miktar suda çözündürülüp, su ile 1000 mL'ye tamamlanması ile hazırlanan 0.2 N sodyum hidroksit çözeltisinden 173.5 mL eklenmiştir. 9 g sodyum klorür bu karışım içerisinde çözündürülmüştür. Sonra bu çözelti su ile 1000 mL'ye tamamlanmıştır (pH=7.2±0.1) (The United States Pharmacopeia, 1995).

## 4.2 Yöntem

Öncelikle çalışmada mikrokapsül üretimi için gerekli olan etken madde ve polimerlerin özellikleri incelenmiş, geçimlilikleri araştırılmıştır. Daha sonra uygunluğu belirlenen bu polimerler mikrokapsülasyon için püskürterek kurutma işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen mikrokapsüllerin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Uygun niteliğe sahip mikrokapsüller ayakkabılık olarak işlenmiş ve finisaj işlemine hazır derilere finisaj formülasyonları ile uygulanmıştır. Mikrokapsül içeren bu derilerin özellikleri incelenmiş ve ayakkabılık derilerden istenen bazı haslık testleri uygulanmıştır. Uygulanan testler öncesi ve sonrası kapsüllerin kapsül etkinliği mikrobiyolojik olarak da incelenmiştir.

### 4.2.1 Etken madde, polimer ve deri üzerinde yapılan karakterizasyon çalışmaları

#### **4.2.1.1 Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi çalışması**

Mikrokapsülasyon işleminde kullanılan klorheksidin diglukonat, Aquacoat (etil selüloz) ve klorheksidin diglukonat – etil selüloz (1:1) oranındaki karışımlar oda sıcaklığında  $0-4000\text{ cm}^{-1}$  arasında taranıp, pik verdiği dalga boyları belirlenerek FT-IR spektrumları alınmıştır. Çalışma sonrası elde edilen spektrumlar, etken madde ve polimere ait spektrumlarla karşılaştırılarak etken madde ve polimer arasında geçimsizlik olup olmadığı araştırılmıştır.

Mikropartikül içeren ve içermeyen finisaj işlemine tabi tutulmuş diyabetik ayakkabılık deri örneklerindeki mikropartikül varlığının ve farklı oranlar ile hazırlanmış olan mikropartiküller arasında farkın belirlenebilmesi için de deri örneklerinin FT-IR spektrumları alınmıştır.

#### **4.2.1.2 Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (UPLC) çalışması**

Klorheksidin diglukonatın karakterizasyonu ve miktar tayini ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) kullanılarak tayin edilmiştir. Araştırmada kullanılan UPLC sistemi UV lamba, otomatik örnekleyici, degaz

ünitesi ve kolon fırınından oluşmaktadır (Thermo Scientific Accela serisi). Analiz sırasında kolon olarak C18 (Thermo scientific, 3  $\mu$ m, 100x2.1 mm) kolon kullanılmıştır. Mobil faz olarak %0.1 Formikasitli su:10 mM monobazik sodyum fosfat (pH=3, ortofosforik asitle ayarlandı):Asetonitril (20:40:40) kullanılmıştır. 10  $\mu$ L örnek, 300  $\mu$ L/dk akış hızında sisteme enjekte edilmiştir. 258 nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır (Havlikova et al., 2007).

#### **4.2.1.3 Etken maddenin standart doğrusunun çizilmesi çalışması**

Etken maddenin UPLC ile standart doğrusunun çizilmesi sırasında PDA dedektörlü UPLC sistemi ve Thermo scientific C18 kolon kullanılmıştır. Mobil faz olarak 0.45  $\mu$ m çapında membrandan filtre edilmiş ve gazı alınmış, %0.1 Formikasitli su:10 mM monobazik sodyum fosfat (pH=3, ortofosforik asitle ayarlandı):Asetonitril (20:40:40) kullanılmıştır (Havlikova et al., 2007). Akış hızı 300  $\mu$ L/dk, enjeksiyon miktarı 10  $\mu$ L ve PDA dedektörü 200-400 nm'ye ayarlanmıştır. 0.471 mL Klorheksidin diglukonat solution (%20), 25 mL distile suda çözündürülerek stok hazırlanmıştır. Bu stoktan distile su ile seyreltmeler yapılarak sırası ile 0.5, 1, 5, 10, 25, 50 ve 75  $\mu$ g/mL konsantrasyonları elde edilmiştir. Her konsantrasyon için üç paralel hazırlanmıştır. Enjeksiyonlar sırasında elde edilen eğri altı alan değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilerek standart doğru çizilmiştir. Elde edilen doğrunun denklemi ve determinasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bulunan denklem miktar tayini çalışmaları için kullanılmıştır.

#### **4.2.1.4 Analitik yöntem validasyonu çalışması**

Validasyon, kullanılan etken maddenin miktar tayini yönteminin doğru ve kesin bir şekilde gerçekleştirildiğinin kanıtlanması için yapılan bütün işlemleri kapsamaktadır. Bu sayede analiz edilen etken maddenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliği kanıtlanmış olmaktadır.

Bir analitik yöntemin kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametreleri:

- Doğrusallık (Linearity)

- Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik (Accuracy and Recovery)
- Kesinlik (Precision)
  - Tekrar edilebilirlik (Repeatability)
  - Tekrar elde edilebilirlik (Reproducibility)
- Özgünlük, Seçicilik (Specificity)
- Stabilité (Stability)

#### ***a. Doğrusallık***

Örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun bir göstergesidir. Klorheksidin diglukonatin distile suda 0.471 mL/25 mL stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerden farklı oranlarda seyreltme yapılarak, yedi farklı konsantrasyonda çözelti elde edilmiştir. Her konsantrasyon ve karşılık gelen alan değerleri yardımıyla standart doğrunun denklemi bulunmuştur. Determinasyon katsayısı ile doğrusallık değeri tayin edilmiştir.

#### ***b. Doğruluk ve geri elde edilebilirlik***

Saptanan değerin gerçeğe yakınlığıdır. Yöntemin doğruluğu geri alma yüzdesine bağlıdır. Bu amaçla; stok çözeltisinden 3 farklı konsantrasyonda 10 paralel örneğin verdiği eğri altı alan değerleri ölçülmüştür. Bu alan değerlerine karşılık gelen konsantrasyon miktarları bulunmuştur. Hesaplanan konsantrasyonlardan % geri elde değerleri aşağıdaki eşitlik yardımıyla bulunmuştur.

$$\% \text{ GeriElde} = \frac{C_{Pratik}}{C_{Teorik}} \times 100$$

$C_{Pratik}$ : Etken maddenin standart doğru denkleminde elde edilen konsantrasyon değerleri

$C_{Teorik}$ : 5 µg/mL; 10 µg/mL; 50 µg/mL

#### ***c. Kesinlik***

Miktar tayininde kullanılan yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlık derecesidir. Kesinlik, bir yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar

elde edilebilirlik derecelerinin bir ölçüsüdür. Analitik yöntemin kesinliği için istatistiksel açıdan yeterli değerlendirmenin yapılacağı sayıda aynı konsantrasyondaki örnek, arka arkaya altı kez ölçülerek aritmetik ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır.

#### **Tekrar edilebilirlik**

Standart doğru denklemi oluşturmak için hazırlanan stok çözeltisinden bir konsantrasyon seçilmiş ve bu konsantrasyondaki çözeltinin eğri altı değeri UPLC ile 6 kez arka arkaya ölçülmüştür. Eğri altı alan değerine karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Varyasyon katsayısının %2'den küçük olması yöntemin tekrar edilebilirliğini göstermektedir.

#### **Tekrar elde edilebilirlik**

Tekrar elde edilebilirlik için, aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan 6 adet aynı konsantrasyondaki çözeltinin eğri altı alan değerleri ölçülmüş ve ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bulunan varyasyon katsayısının %2'den küçük olması tekrar elde edilebilirlik için geçerli koşuldur.

#### ***d. Özgünlük, Seçicilik***

UPLC yönteminin analiz edilmesi istenen yapıyı formülasyondaki veya ortamdaki diğer maddelerden ayırabilmesi gerekmektedir. Maddelerin eğrilerinin etken maddenin eğrisi ile çakışıp çakışmadığını tayin için, etken madde içermeyen diğer bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak sistemde etken madde eğrisinin olduğu noktada herhangi bir eğri oluşturup oluşturmadıkları tayin edilmiştir.

#### ***e. Stabilité***

Klorheksidin diglukonatın belli konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri, deney koşullarında incelenmiş ve stabiliteleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla etken maddenin belirli konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmış ve bu çözelti hazırlandığı



andan itibaren 0., 4. ve 12.saatlerde eğri altı alan değerleri okunarak konsantrasyonda meydana gelen değişimler saptanmıştır.

#### 4.2.2 Mikropartikül üretim çalışmaları

Çalışmada kullanılan klorheksidin diglukonat ve etil selüloz ile aşağıda içeriği verilen formülasyonlar hazırlanmıştır. Etil selülozun sulu dispersiyonu olarak Aquacoat ECD® kullanılmıştır. Hazırlanan çözeltiler Lab Plant marka SD-Basic model püskürtmeli kurutma cihazının 0.5 mm çapındaki meme ucundan 10 ml/dk pompa hızı kullanılarak kurutucunun 380 mm x 110 mm boyutundaki ana kabineye püskürtülmüştür (Rattes and Oliveira, 2007). Hazırlanan mikropartikül formülasyonlarının formülasyon kodları Çizelge 4.3’ de sunulmuştur.

Çizelge 4.3. Püskürterek kurutma yöntemine göre oluşturulan klorheksidin diglukonat mikropartikül formülasyonları.

| Formülasyon Kodu | KD*: EC** | Pompa Hızı (mL/dk) | Hava giriş sıcaklığı (°C) | Hava çıkış sıcaklığı (°C) |
|------------------|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| F1               | 1:1       | 10                 | 120                       | 80                        |
| F2               | 1:2       | 10                 | 120                       | 80                        |

(\*): Klorheksidin diglukonat

(\*\*): Aquacoat etil selüloz

Elde edilen mikropartiküllerin % verimi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Verim} = \frac{\text{Elde edilen mikropartikül ağırlığı (g)}}{\text{Hesaplanan (polimer + etkin madde) mikropartikül ağırlığı (g)}} \times 100$$

#### 4.2.3 Mikropartikül karakterizasyon çalışmaları

##### 4.2.3.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) çalışmaları

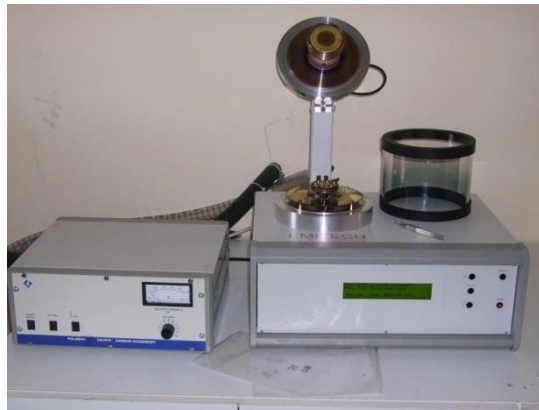
Taramalı elektron mikroskobu katı haldeki numunenin yüzey morfolojisini incelemek için geliştirilen analitik metotlardan birisidir. Taramalı elektron mikroskobunun çalışma prensibi; yüksek voltaj altında hızlandırılmış elektronların bir numune üzerine gönderilmesi sonucu, elektronlar ile numune atomları üzerinde oluşan çeşitli etkileşimlerden yararlanılarak görüntü elde etme

şeklindedir. Bu cihaz ile malzemelerin mikro ve nano boyuttaki yapıları görüntülenebilmektedir.



Şekil 4.1.Taramalı elektron mikroskobu (SEM).

Elde edilen mikropartiküllerin morfolojik yapısının özellikleri İYTE (İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü) Malzeme Araştırma Merkezinde bulunan FEI marka Quanta250 FEG model Taramalı Elektron Mikroskobunda incelenmiştir (Şekil 4.1.). Mikropartikül örnekleri Taramalı Elektron Mikroskobunda incelemeye alınmadan önce, EMİTECH marka K550X model püskürtmeli kaplama (sputter coater) ünitesinde 2 dakika süre ile saf altın ile kaplanmıştır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2.Püskürtmeli kaplama (sputter coater) ünitesi.

#### **4.2.3.2 Mikropartiküllerin enkapsülasyon etkinliğinin belirlenmesi çalışmaları**

Çalışmada elde edilen mikrokapsülasyon formülasyonları Ependorf tüplerine 0.1 g lık tartımlar yapılarak alınmıştır. Daha sonra ependorf tüplerine otomatik pipet yardımı ile 1'er ml lik PBS ilave edilmiştir. Ependorf tüpleri 200 rpm'de odasıcaklığında 24 saat ekstraksiyona bırakılmıştır. 24 saat sonrasında ependorf tüpünde bulunan örnekler 0.22 µm por boyutlu, 13 µmçaplı tek kullanımlık filtrelerden süzölmüştür. Hazırlanan örnekler valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir(n=5). Klorheksidin diglukonat miktarı standart doğru denkleminde göre hesaplanmıştır. Enkapsölayon etkenliği aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır(Suwannateep et al., 2012).

$$\text{Enkapsölayon etkenliği} = \frac{\text{Pratik etkin madde miktarı (g)}}{\text{Teorik etkin madde miktarı (g)}} \times 100$$

#### **4.2.3.3 Mikropartiküllerin *in vitrosalım* profillerininincelenmesi çalışmaları**

Mikropartiküllerin *in vitro* salım profillerinin incelenmesi amacıyla, 1 mg mikropartikül tüplere yerleştirilmiş ve üzerine 2 mL methanol+8 mL PBS ilave edilmiştir. Tüpler 37°C'de 100 rpm de karıştırılmıştır. Belirli aralıklarla ortamdan 0.5 mL örnek alınmış ve valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. Ortam hacminin sabit tutulması için her seferinde salım ortamına gerekli miktar PBS ilave edilmiştir. Mikropartiküllerin *in vitro* salım profilleri 5 saat boyunca izlenmiş ve çalışma 5 tekerürlü olarak yapılmıştır.

#### **4.2.4 Mikropartiküllerin deriye uygulanması**

Diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılmak üzere imal edilmiş olan derilere mikropartiküllerin uygulanması finisaj işleminde yapılmıştır. Finisaj işlemi, İzmir İli Menemen İlçesindeki İzmir Serbest Bölgede faaliyet gösteren FENİCE Kimya San. ve Dış Tic. Ltd. Şti.'nin Ar-Ge laboratuvarında el pistolesi ile gerçekleştirilmiştir.

Antimikrobiyal etken madde içeren mikrokapsüllerin etkinliğinin daha iyi belirlenebilmesi için deriler üzerine uygulanacak finisaj formülasyonu en basit şekilde hazırlanmıştır. Çizelge 4.4'deki gibi hazırlanan finisaj formülasyonunun

içerisine antimikrobiyal etken madde içeren mikropartiküller 20 g/m<sup>2</sup> olacak şekilde ilave edilmiştir (Kleban et al., 2002).

Çizelge 4.4. Mikropartikül içeren finisaj formülasyonu

| Malzeme                              | Miktar    | Uygulama |
|--------------------------------------|-----------|----------|
| Su                                   | 100 birim | 3x Sprey |
| Anyonik wax                          | 50 birim  |          |
| Noniyonik alifatik poliüretan binder | 25 birim  |          |
| Mikropartikül                        | 12 birim  |          |

Yapılan finisaj işlemi sonrası, gerekli film oluşumunun sağlanması amacı ile deriler kurutma kabininde 70°C de kurutulmuştur.

#### 4.2.5 Mikropartikül uygulanmış derilere yapılan *in vitro* testler

Antimikrobiyal etken madde içeren kapsüllerin finisaj işlemi ile deri yüzeyine aktararak bağlandığı ayakkabılık derilere, ayakkabı üretiminde kullanıldıklarında bir ayakkabının derisinin maruz kalacağı bazı kimyasal ve fiziksel etkenlerin etkisini *in-vitro* koşullarda oluşturabilmek için söz konusu derilere “Terlemeye karşı renk haslığı (TS EN ISO 11641, 2012), Sürtme haslığı (TS EN ISO 11640, 2013) ve bükülme dayanımı (TS EN ISO 5402-1, 2012)” testleri uygulanmıştır. Bu testlerin yapılmasının amacı antimikrobiyal etken madde içerikli mikropartikül içeren derilerin haslık değerlerinin veya finisaj dayanımının belirlenmesi olmayıp, sadece ayakkabı ve ayak arasında kullanım sırasında meydana gelen bazı kimyasal ve fiziksel etkileşimler sonucunda dahi mikropartiküllerin antimikrobiyal etkinliğinin mikrobiyolojik testler ile ortaya konabilmesi hedeflenmiştir.

##### 4.2.5.1 Terlemeye karşı renk haslığı testi

Terlemeye karşı renk haslığı testi, her çeşit derinin işlenmesi sırasındaki her aşamada terlemeye karşı renk haslığının tayini için kullanılabilir. Özellikle cilt ile yakın temas halinde olan eldivenlik, elbiselik derilere, ayakkabı yüzçük ve astarlık derilere uygulanır (TS EN ISO 11641, 2012).

Bu testte, insan terinin gösterdiği etkiye benzer etki gösteren bir sunî ter çözeltisi kullanılmaktadır. Terleme, kişiden kişiye oldukça değiştiğinden, genel

geçerliliği olan bir metodu tasarlamak mümkün değildir. Fakat aşağıda belirtilen bazik sunî ter çözeltisi, birçok durumda doğal ter çözeltisi ile uyumlu sonuçlar vermektedir.

Genel olarak, insan teri yeni oluştuğunda zayıf asidiktir. Daha sonra mikroorganizmalar, genellikle pH'nın zayıfça bazik olacak şekilde (pH: 7.5–8.5) değişmesine neden olurlar. Bu yüzden, bazik ter çözeltisi uygulamada karşılaşılan gerekli şartları sağlamak için asidik çözeltiden daha çok kullanılmaktadır. Bazik suni ter çözeltisinin litresinde aşağıdaki bileşikler bulunur:

- 5 g sodyum klorür,
- 5 g tris(hidroksimetil)aminometan,  $[\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3]$ ,
- 0.5 g üre,
- 0.5 g nitrilotriasetik asit,  $[\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_3]$ ,
- 2 M'lık hidroklorik asit ile pH  $8.0 \pm 0.1$ 'e ayarlanır.

Deri deney parçası ve refakat bezi, içinde sunî ter çözeltisi bulunan kaplara ayrı ayrı daldırılır. Bunları çözelti içinde dalmış vaziyette tutmak için ucu kıvrılmış cam çubuklar kullanılır. Kaplar vakum desikatörüne yerleştirilir, 4 dakika içerisinde 5 kPa'lık bir vakum elde edilir ve desikatör 2 dakika süreyle bu vakumda tutulur. Bu süre sonunda desikatördeki basınç normal basınca getirilir. Bu işlem iki kere daha tekrarlanır. Refakat bezi, bir cam plâka üzerine serilir ve deney parçası deneye tâbi tutulan yüzeyi altta olacak şekilde refakat bezi üzerine konur. Deney parçasının her iki yüzeyi de deneye tâbi tutulacaksa, deney parçasının üzerine ikinci bir refakat bezi yerleştirilir. Birleşik deney parçasının üzeri ikinci bir cam plâka ile kapatılır. 4.5 kg'lık yük uygulama ağırlığı, sıcaklığı ( $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ) olan etüvde en az 1 saat süreyle ön ısıtmaya tâbi tutulur. İki cam plaka arasındaki birleşik deney parçası, deneycihazına (Şekil 4.3) yerleştirilir ve 4.5 kg'lık ağırlık ile üzerine yük uygulanır. Birleşik deney parçasında bulunan fazlaca suni ter çözeltisinin uzaklaşmasını sağlamak için cihaz, yaklaşık  $30^\circ$ 'lik bir açı ile her bir tarafa birkaç saniye süreyle eğilir. Üzerine yük uygulanmış cihaz, etüve yerleştirilir ve burada  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 'da 3 saat bekletilir. 3 saat'lik süre sonunda, yük kaldırılır ve birleşik deney parçası cihazdan alınır. Deney parçası ve refakat bezinin bir köşesi birlikte dikilir ve TS EN ISO 2419 (2012)'da belirtilen standard şartlarda ( $20^\circ\text{C}$  sıcaklık ve %65 bağıl nem) sadece dikiş noktasında birbirine temas edecek şekilde asılarak havada kurutulur. Refakat bezindeki her bir lif

türüne renk bulaşması ve aynı zamanda deney parçasının rengindeki değişim uygun bir gri skala kullanılarak değerlendirilir.

Bu çalışmada ise bu test insan ayağından salgılanan tere maruz kalan ayakkabılık deri örneklerindeki etkiyi *in vitro* olarak gerçekleştirmek amacıyla kullanılmıştır. Deney sonunda kurutulan deri örnekleri mikrobiyolojik olarak test edilerek antimikrobiyal etken madde içeren mikropartiküllerin etkinliği incelenmiştir.



Şekil 4.3. Ter haslığı test cihazı (Perspirometre).

#### **4.2.5.2 Sürtme haslığı testi**

Derinin sürtünmeye karşı dayanımı ayakkabı yüzçük ve saraciyelik deriler ile birlikte birçok deri türü için de önemli bir kıstastır. Çünkü bu derilerden üretilen eşyalar kullanım sırasında beraber kullanıldıkları giysiler ile sürekli bir sürtünme hâlinindedir. Bu sürtünmeler sonucunda derinin finisajı zarar görüp bozulabilir ve etkileşimde olduğu diğer kumaşa kendi rengini verebilir. Aynı zamanda bu test ile finisaj işlemi ile oluşturulan film tabakasının mukavemeti hakkında yorum yapılabilir.

TS EN ISO 11640 (2013)'e göre bu cihazın çalışma prensibi kısaca şöyledir. 150x80 mm boyutlarında kesilen test parçası sırça yüzü üste gelecek şekilde cihazın hareket eden kızak kısmına takılıp gerdirilir. Cihazın üstteki sürtme koluna 5 mm kalınlığında ve 10x10 mm boyutlarındaki beyaz yün keçe

takılır. Bu keçe ile test parçası 1000 g'lık bir ağırlık altında ileri geri hareket yaparak sürtünür. Islak ve kuru keçeler ile bir deri yüzeyinin sürtmeye karşı davranışının belirlenmesi için kullanılmaktadır. Bunun için belirli bir basınç altında ve belirli bir sayıda ileri geri (kuru sürtme haslığında 50 kere, yağ sürtme haslığında 25 kere) referans yün keçe parçası deri yüzeyinde hareket ettirilir (Şekil 4.4). Sürtme işlemi tamamlandıktan sonra, derilerde meydana gelen renk değişimleri gri skala kullanılarak değerlendirilir.

Bu test ile de ayakkabı içerisinde ayağın sürtünmesi sonucu deri örneklerinde oluşabilecek olan etkiler *in vitro* olarak gerçekleştirilmiştir. Deney sonunda kurutulan deri örnekleri mikrobiyolojik olarak test edilerek antimikrobiyal etken madde içeren mikropartiküllerin etkenliği incelenmiştir.



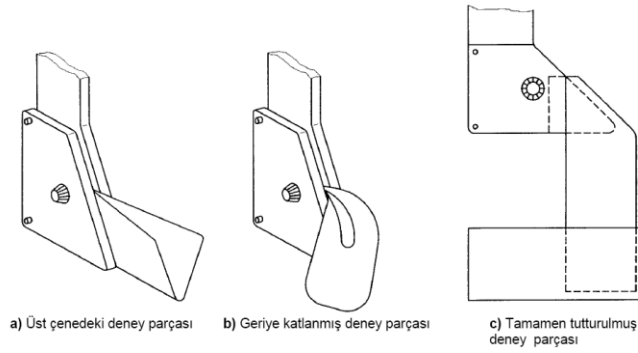
Şekil4.4.Sürtme haslığı test cihazı.

#### **4.2.5.3 Bükülme dayanımı testi**

Deri numunesi TS EN ISO 5402-1 (2012)'ye göre, kendisine kullanım sırasındaki bükülme hareketini verebilen bir cihazın (Şekil 4.5) her iki çenesine özel bir şekilde katlanarak sıkıştırılmıştır (Şekil 4.6). Mikropartikül içeren ve içermeyen deri finisajı üzerinde ayakkabı giyimi sırasında yürüme etkisi ile özellikle tarak çevresinde oluşabilecek bükülmeleri *in vitro* olarak gerçekleştirebilmek amacıyla çalışmaya ait mamul derilere 100000 bükülme hareketi yapılmış ve işlem sonunda deriler mikrobiyolojik olarak test edilerek antimikrobiyal etken madde içeren mikropartiküllerin etkinliği incelenmiştir.



Şekil 4.5. Bükülme dayanımı test cihazı.

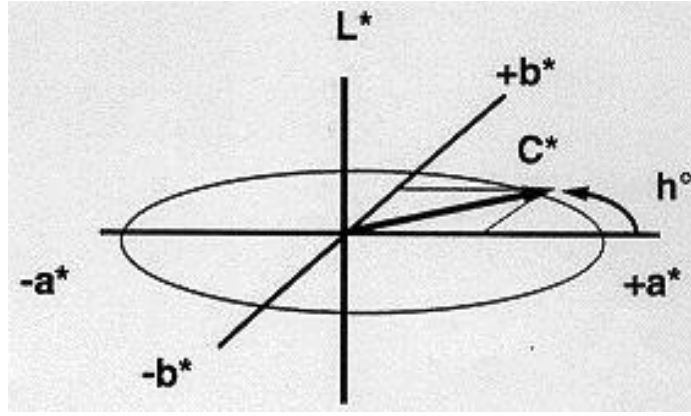


Şekil 4.6. Bükülme dayanımı test cihazına deney parçasının yerleştirilmesi.

#### **4.2.5.4 Renk ölçümü çalışmaları**

Derilerde ter haslığı, yaş ve kuru sürtme testleri sonrası meydana gelen renk değişimini sayısal olarak saptayabilmek amacıyla, bilgisayara bağlı Konica Minolta marka CM 3600d Spektrofotometre kullanılmıştır. Ölçümlerde D65 aydınlatıcısı ve 10° standart gözlemci (CIE, 1986) kullanılarak Şekil 4.7’de görülen L\* (Parlaklık/Açıklık), a\* (kırmızı-yeşil renk koordinatı) ve b\* (sarı-mavi renk koordinatı) renk parametreleri doğrudan okunmuştur.





Şekil 4.7.L\* a\* b\* renk koordinat sistemi.

Bu renk sistemine göre L değerindeki artma parlaklık/beyazlık artışını, L değerindeki azalma parlaklık/beyazlık azalışını ifade etmektedir. +a değerindeki artış kırmızı, -a yönündeki artış yeşil, +b değerindeki artış sarı, -b yönündeki artış mavi renk artışını göstermektedir. Ölçme işleminden önce, alet standart beyaz ve standart siyah ile kalibre edilmiştir. Çapı 8 mm olan standart okuma alanı vasıtasıyla direkt olarak derilerin cilt yüzeyinden 5' er ölçüm yapılmış, bu ölçümlerin ortalaması alınmıştır.

#### **4.2.6 Mikropartikül uygulanmış derilerin karakterizasyon çalışmaları**

##### **4.2.6.1 Mikropartikül uygulanmış derilerin morfolojik özelliklerinin incelenmesi**

Mikropartikül uygulanmış deri materyalinin morfolojik özellikleri Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Deri Mühendisliği Bölümünde bulunan HITACHI marka™ 1000 Tabletop model masaüstü Taramalı Elektron Mikroskopunda incelenmiştir (Şekil 4.8).



Şekil4.8.Masaüstü taramalı elektron mikroskobu.

#### **4.2.6.2 Mikropartikül uygulanmış derideki *in vitro* salım profillerinin incelenmesi**

Mikropartikül uygulanmış derilerin *in vitro* salım profillerinin incelenmesi amacıyla, 10 cm<sup>2</sup> alana sahip deriler 150 mL hacminde beherlere yerleştirilmiş ve üzerlerine 125 mL PBS ilave edilmiştir. Tüpler 37°C’de 100 rpm de karıştırılmıştır. Belirli aralıklarla ortamdan 1 mL örnek alınarak valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. Ortam hacminin sabit tutulması için her seferinde salım ortamına gerekli miktar PBS ilave edilmiştir. Mikropartiküllerin *in vitro* salım profilleri 24 saat boyunca izlenmiş ve çalışma 5 tekerürlü olarak yapılmıştır.

#### **4.2.6.3 Mikropartikül uygulanmış deriler üzerinde yapılan mikrobiyolojik analiz çalışmaları**

Mikropartikül hazırlamada kullanılan etken madde ve farklı oranlarda etken madde içeren mikropartiküllerin uygulandığı deri örnekleri ve *in vitro* koşullarda kullanılan deri örneklerinin test mikroorganizmalarına (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC10239, *Klebsiella pneumoniae* CCM 2318, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228) karşı etkisi Agar disk diffüzyon yöntemi ile test edilmiştir(Caputo et al., 1994; NCCLS, 1997; Calhoun et al., 2002; Amorim et al., 2004; Örmən vd., 2007; Yaşa et al., 2012).Test organizmaları Müller Hinton Broth (MHB) içinde 37°C’de

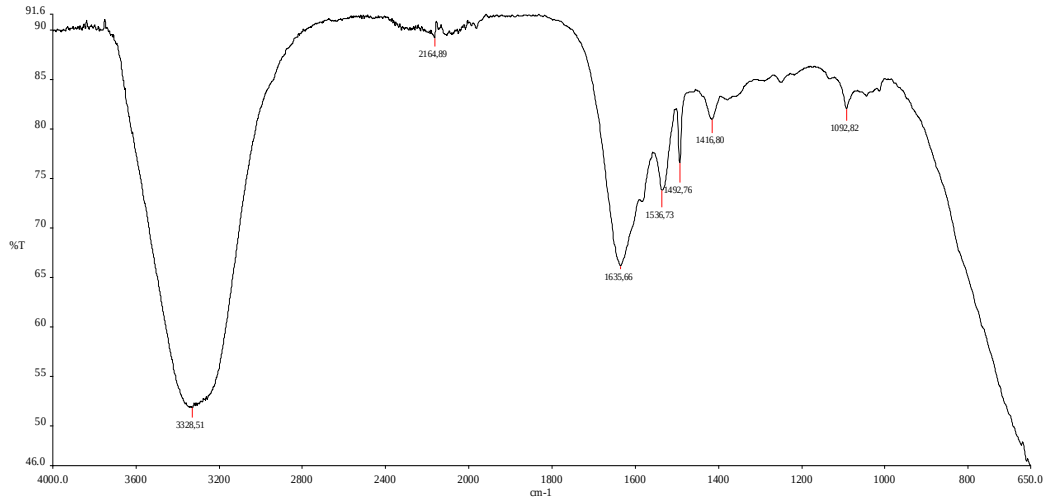
18 saat aktive edilerek ve  $10^5$  CFU/mL olacak şekilde seyreltilerek steril Müller Hinton Agar (MHA) içeren petrilerin yüzeyine eküvyonla yayılmıştır. Standardizasyonu sağlamak için antibiyotik test disklerinin boyutu olan 12.7 mm çapında kesilmiş deri örnekleri ve aynı boyuttaki standart boş antibiyotik test diskleri bu petrilerin üzerine yerleştirilmiştir. Boş antibiyotik diskleri üzerine %20'lik klorheksidin diglukonat çözeltisinden 5, 10 ve 15  L emdirilmiş ve bütün petriler 37 C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Süre sonunda petrilerdeki örneklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek örneklerin antibakteriyal aktiviteleri belirlenmiştir.

## 5. BULGULAR VE TARTIŞMA

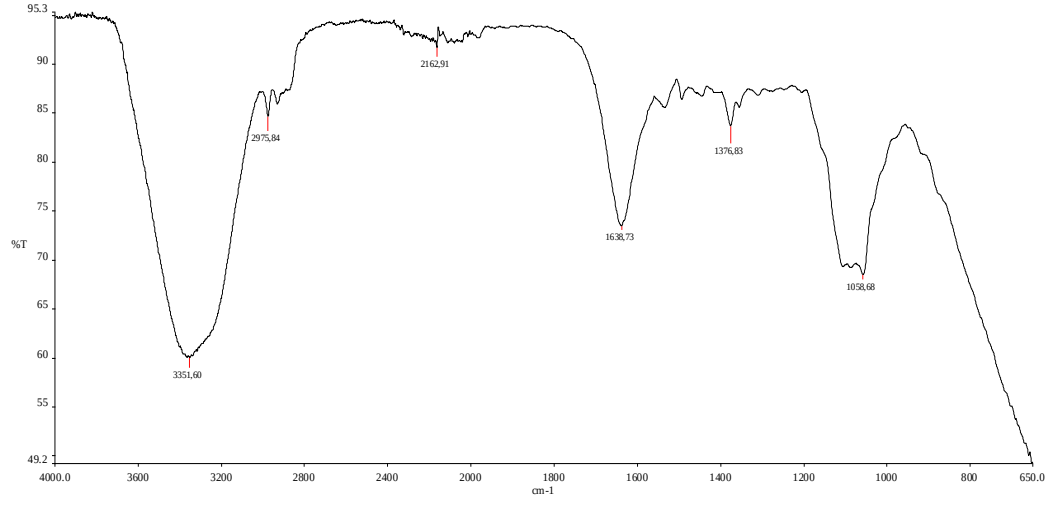
### 5.1 Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi Çalışmasına Ait Bulgular

Klorheksidin diglukonat, aquacoat etil selüloz ve klorheksidin diglukonat ile aquacoat etil selüloz'un(1:1) oranındaki karışımının FT-IR spektrumları Şekil 5.1-5.3' de verilmiştir.Klorheksidin diglukonatın ve etil selülozun elde edilen spektrumlarınınliteratürde verilmiş olan IR bantları ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

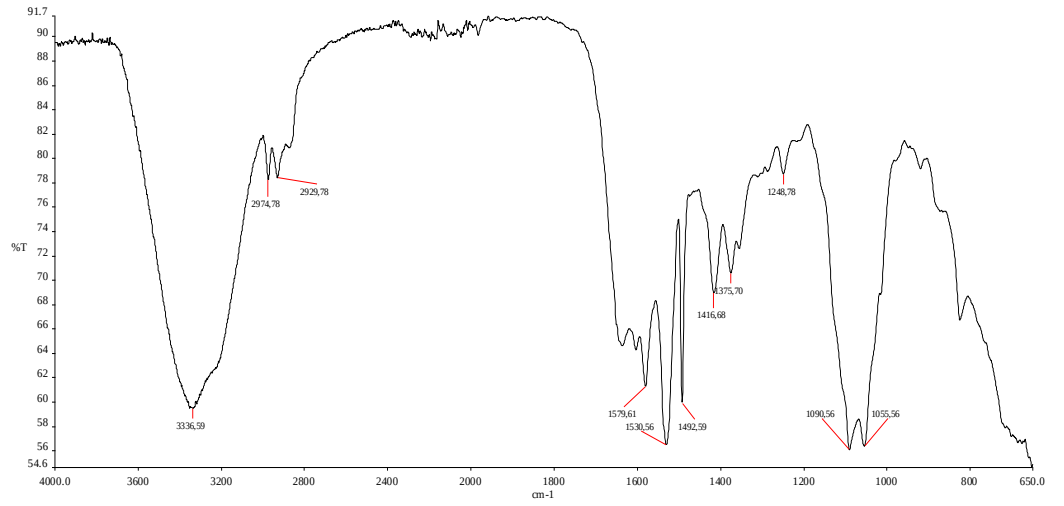
Diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılacak olan deri örneklerinden elde edilen FT-IR spektrumları Şekil 5.4' deve bu spektrumlardaki fonksiyonel gruplar ise Çizelge5.1' de verilmiştir.



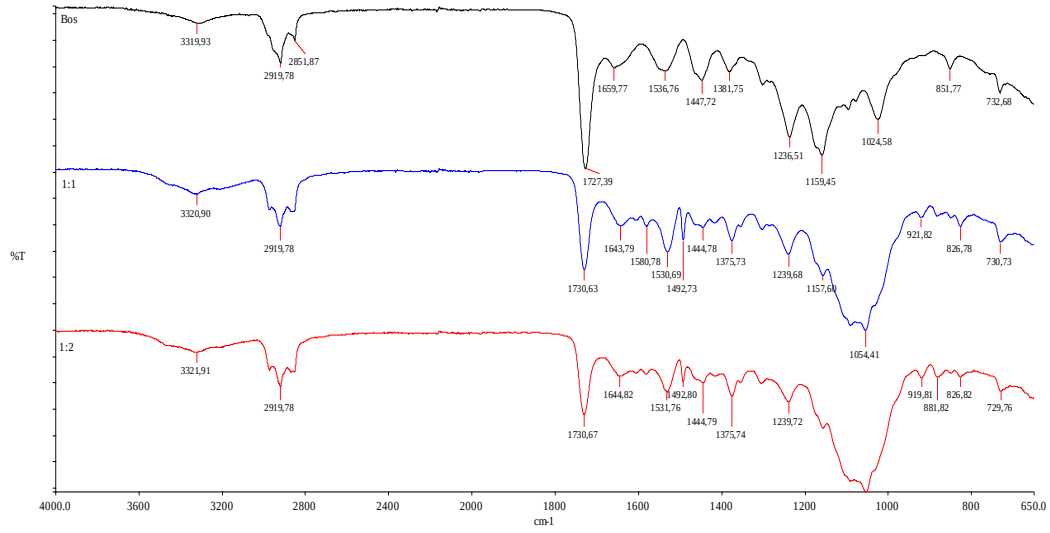
Şekil5.1. Klorheksidin diglukonatın FT-IR spektrumu.



Şekil5.2. Aquacoat etil selülozun FT-IR spektrumu.



Şekil 5.3. Klorheksidin diglukonat ile aquacoat etil selülozun 1:1 oranındaki fiziksel karışımının FT-IR spektrumu.



Şekil 5.4. Mikropartikül içeren ve içermeyen finisaj işlemi uygulanmış diyabetik ayakkabılık deri örneklerine ait FT-IR spektrumları.

Çizelge 5.1. Mikropartikül içeren ve içermeyen finisaj işlemi uygulanmış diyabetik ayakkabılık deri örneklerinin FT-IR spektrumlarına ait fonksiyonel gruplar.

| Dalga Boyu (cm <sup>-1</sup> ) |          |          | Fonksiyonel Grup                       |
|--------------------------------|----------|----------|----------------------------------------|
| Boş (Mikropartikülsüz)         | 1:1 (F1) | 1:2 (F2) |                                        |
| 3319                           | 3320     | 3321     | -OH                                    |
| 2919                           | 2919     | 2919     | KARBONİL, C=O                          |
| 2851                           | -        | -        | C-H                                    |
| -                              | 1730     | 1730     | KARBONİL, C=O                          |
| 1659                           | -        | -        | -                                      |
| -                              | 1643     | 1644     | C=O, -C=-                              |
| -                              | 1580     | -        | -                                      |
| 1536                           | 1530     | 1531     | N-O                                    |
| -                              | 1492     | 1492     | C=C                                    |
| 1447                           | 1444     | 1444     | -C-H                                   |
| 1381                           | -        | -        | -                                      |
| -                              | 1375     | 1375     | CH <sub>3</sub>                        |
| 1238                           | 1239     | 1239     | -                                      |
| 1159                           | 1157     | -        | CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH |
| 1024                           | -        | -        | N-H, C-H                               |
| -                              | 921      | 919      | -                                      |
| 851                            | -        | 881      | -                                      |
| -                              | 826      | 826      | CH                                     |
| 732                            | 730      | 729      | -                                      |

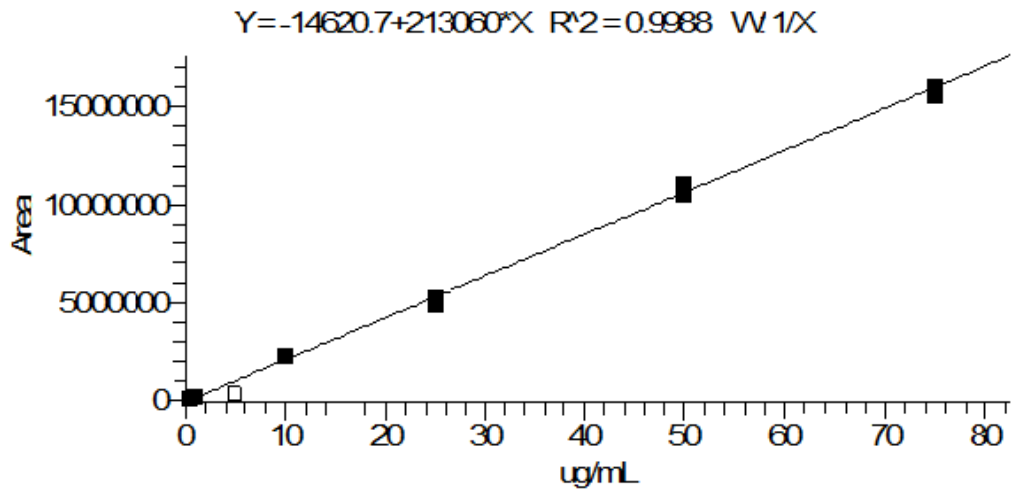
Şekil 5.4’de mikropartikülsüz ve farklı formülasyonlardaki mikropartikülleri içeren diyabetik ayakkabılık derilerin FT-IR spektrumları görülmektedir. Elde edilen veriler incelendiğinde mikropartikülsüz deri örneğindeki 2851, 1659, 1381 ve 1024 cm<sup>-1</sup> bandlarının antimikrobiyal etkin madde içeren mikropartiküllü

derilerde gözlenmediği belirlenmiştir (Çizelge5.1). Buna karşılık, antimikrobiyal etkin madde içeren mikropartiküllü derilerde  $1730\text{ cm}^{-1}$  de C=O grubu,  $1644\text{ cm}^{-1}$  de -C= ,  $1492\text{ cm}^{-1}$  de C=C,  $1375\text{ cm}^{-1}$  de CH<sub>3</sub>,  $921\text{ cm}^{-1}$  de ve  $826\text{ cm}^{-1}$  de CH gibi yeni band titreşimleri tespit edilmiştir (Çizelge5.1).

Diyabetik ayakkabılık derilerin Şekil 5.4'deki FT-IR spektrumları incelendiğinde  $1730$ ,  $1643$ ,  $1492$  ve  $826\text{ cm}^{-1}$  titreşim bandlarının antimikrobiyal etkin maddenin başarı ile kapsül içine yüklenerek, finisaj işlemi sonrasında deri içerisinde var olduğu sonucunu ortaya çıkardığı görülmektedir.

## 5.2 Etken Maddenin Standart Doğrusunun Çizilmesi Çalışmalarına Ait Bulgular

UPLC yöntemi ile elde edilen klorheksidin diglukonatın standart doğrusu Şekil 5.5'de görülmektedir. Klorheksidin diglukonatın distile su içindeki standart doğrusunun  $R^2$  değeri bize doğrunun güvenli bir şekilde çalışmada kullanılabileceğini göstermektedir. Çünkü, regrasyon hesabında elde edilen  $R^2$  değeri 1'e yaklaştıkça absorbans ile konsantrasyon arasındaki ilişki artar, elde edilen sonucun doğruluk payı artar. Yani  $R^2$  değerine kadar yüksek çıkarsa eşitlik o kadar sağlıklı demektir.



Şekil5.5. Klorheksidin diglukonatın UPLC ile çizilen standart doğrusu

### 5.3 Miktar Tayini Yönteminin Analitik Yöntem Validasyonu Çalışmalarına Ait Bulgular

#### 5.3.1 Doğrusallık

Klorheksidin diglukonatın distile suda standart doğrusu çizilmiştir. Sonuçlara göre çizilen standart doğru Şekil 5.5’de gösterilmiştir.  $R^2$  değeri 0.9988 olarak bulunmuştur.

#### 5.3.2 Doğruluk ve geri elde edilebilirlik

Klorheksidin diglukonatın distile su içinde 5, 10, 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarda hazırlanan örnekleri UPLC ile 258 nm dalga boyunda 10 kez art arda okunmuştur. Bu değerlere karşılık gelen konsantrasyon değerleri ( $\mu\text{g/mL}$ ) standart doğru yardımıyla hesaplanmıştır. Geri elde edilebilirlik değerleri de konsantrasyon değerlerinden hareketle hesaplanmıştır. Ortalama geri kazanım farkı  $\pm\%$  10 aralığına girmektedir. Varyasyon katsayıları (VK) da %2’den küçük bulunmuştur. Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ortalama (ORT) ve standart sapma (SS) değerleri Çizelge5.2’de verilmiştir.

Çizelge5.2. Doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları.

| Konsantrasyon ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Eğri altı alan | Hesaplanan değer | % Geri elde |
|------------------------------------|----------------|------------------|-------------|
| 10                                 | 749998.26      | 9.547            | 104.74      |
| 10                                 | 769610.95      | 9.658            | 103.54      |
| 10                                 | 747497.47      | 9.533            | 104.90      |
| 10                                 | 765567.12      | 9.635            | 103.79      |
| 10                                 | 764775.35      | 9.631            | 103.84      |
| 10                                 | 767944.26      | 9.648            | 103.64      |
| 10                                 | 767908.88      | 9.648            | 103.65      |
| 10                                 | 761442.17      | 9.612            | 104.04      |
| 10                                 | 765544.15      | 9.635            | 103.79      |
| 10                                 | 768931.36      | 9.654            | 103.58      |
| <b>ORT</b>                         | 762921.998     | 9.620            | 103.991     |
| <b>SS</b>                          | 7855.520       | 0.044            | 0.491       |
| <b>VK</b>                          | 1.030          | 0.460            | 0.472       |

#### 5.3.3 Kesinlik

##### 5.3.3.1 Tekrar edilebilirlik

Klorheksidin diglukonatın distile suda 10  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonunda hazırlanan örnekleri UPLC ile 258 nm dalga boyunda 10 kez art arda okunmuştur.



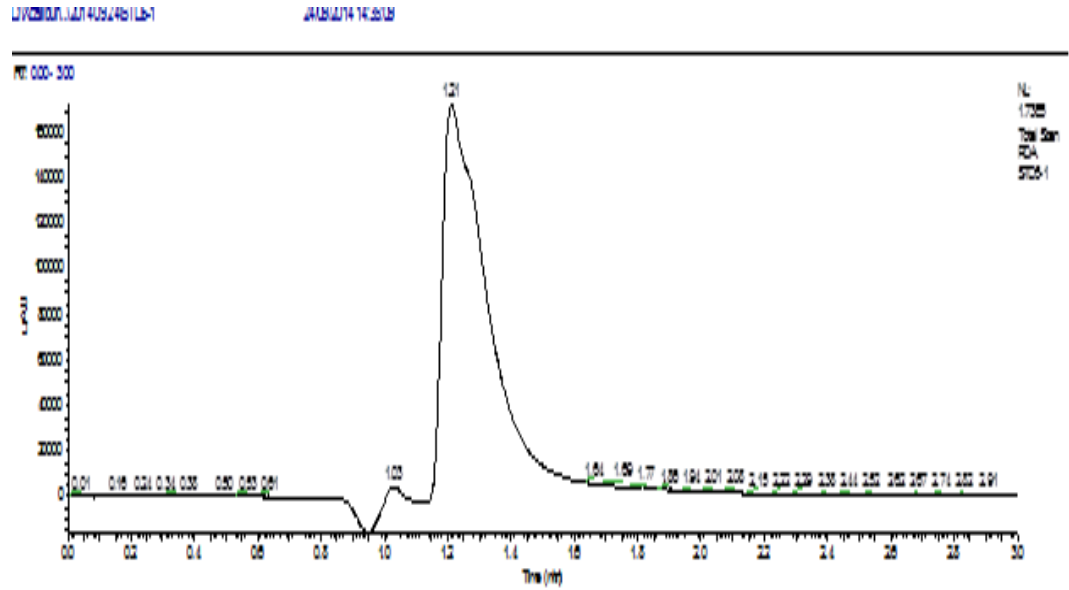
Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ORT ve SS değerleri Çizelge5.3’de gösterilmiştir. VK % 2’den küçük olduğu için yöntemin tekrar edilebilir olduğu saptanmıştır.

Çizelge5.3.Tekrar edilebilirlik bulguları.

| Örnek No   | Konsantrasyon (10 µg/mL) |
|------------|--------------------------|
| 1          | 9.621                    |
| 2          | 9.567                    |
| 3          | 9.630                    |
| 4          | 9.588                    |
| 5          | 9.653                    |
| 6          | 9.600                    |
| 7          | 9.608                    |
| 8          | 9.589                    |
| 9          | 9.594                    |
| 10         | 9.631                    |
| <b>ORT</b> | 9.608                    |
| <b>SS</b>  | 0.026                    |
| <b>VK</b>  | 0.268                    |

### 5.3.4 Özgünlük, seçicilik

Yapılan özgünlük tayini analizinde etken maddenin distile su içindeki piki ile mobil fazdaki maddelerin piklerinin çakışmadığı Şekil 5.6’da görülmektedir. Böylece yöntemin klorheksidin diglukonata özgün olduğu bulunmuştur.



Şekil 5.6. Klorheksidin diglukonatin distile su içindeki UPLC grafiği.

### 5.3.5 Stabilité

Etken maddenin çözünme ortamındaki stabilitesini incelemek için yapılan çalışmalarda elde edilen konsantrasyon değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ( $p>0.05$ ). Stabilité bulguları Çizelge 5.4’de verilmiştir.

Çizelge 5.4. Klorheksidin diglukonatın distile su içinde yapılan stabilité testi sonuçları.

| Zaman (saat) | Konsantrasyon (50 µg/mL) |
|--------------|--------------------------|
| 0            | 47.203                   |
| 4            | 48.302                   |
| 12           | 45.216                   |
| ORT          | 46.907                   |
| SS           | 1.564                    |
| VK           | 3.335                    |

### 5.4 Mikropartiküllerin % Verim Hesaplanmasına Ait Bulgular

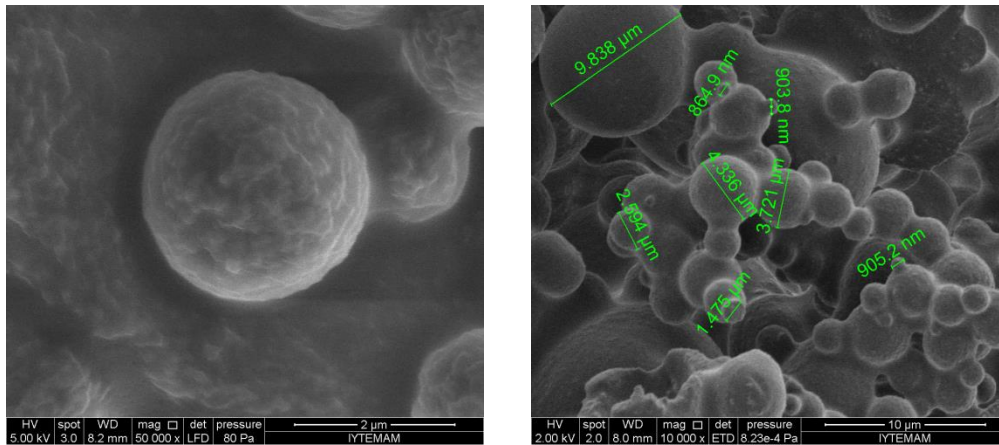
Püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan mikropartiküllerin % verim sonuçları Çizelge 5.5’de yer almaktadır.

Çizelge 5.5. Klorheksidin diglukonat içeren mikropartiküllerin % verim sonuçları.

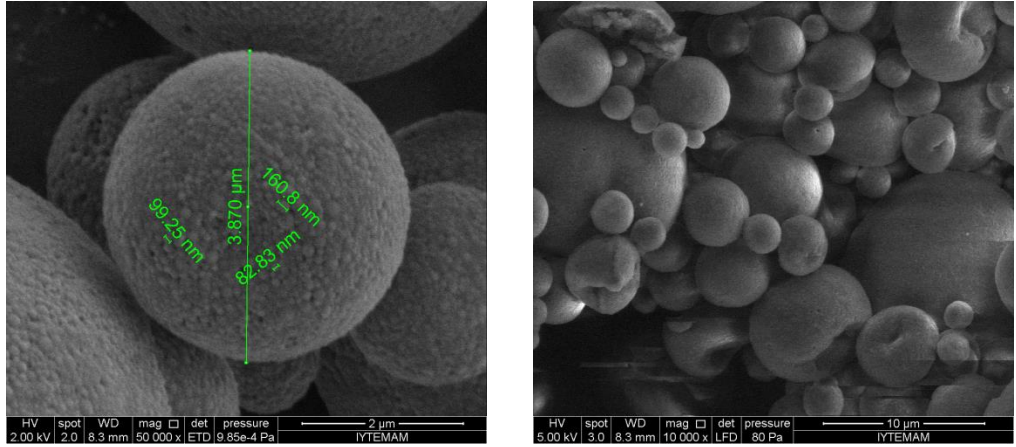
| Formülasyon Kodu | Verim (%) |
|------------------|-----------|
| F1               | 23.123    |
| F2               | 39.740    |

### 5.5 Mikropartiküllerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmalarına Ait Bulgular

Püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan mikropartiküllerin SEM görüntüleri Şekil 5.7-5.8’de verilmiştir.



Şekil 5.7. F1 formülasyonuna ait SEM görüntüleri.



Şekil 5.8. F2 formülasyonuna ait SEM görüntüleri.

Püskürterek kurutma yöntemi ile elde edilen ve diyabetik ayak kabılık derilerin üretiminde kullanılmak üzere hazırlanan F1 ve F2 formülasyonlarının SEM görüntülerine bakıldığında küresel ve pürüzsüz bir kapsül üretimi gerçekleştiği görülmektedir. Elde edilen görüntüler ışığında küresel ve pürüzsüz olarak elde edilen mikropartiküllerin hazırlanması ve püskürterek kurutma işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiği söylenebilmektedir.

## 5.6 Mikropartiküllerin Enkapsülasyon Etkinliğinin Belirlenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular

Püskürterek kurutma yöntemi ile hazırlanan mikropartiküllerin 5 paralel olarak yapılan etkinlik çalışmalarından elde edilen enkapsülasyon etkinliği ve % yükleme kapasitesi değerleri, bu değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları Çizelge 5.6'da gösterilmiştir.

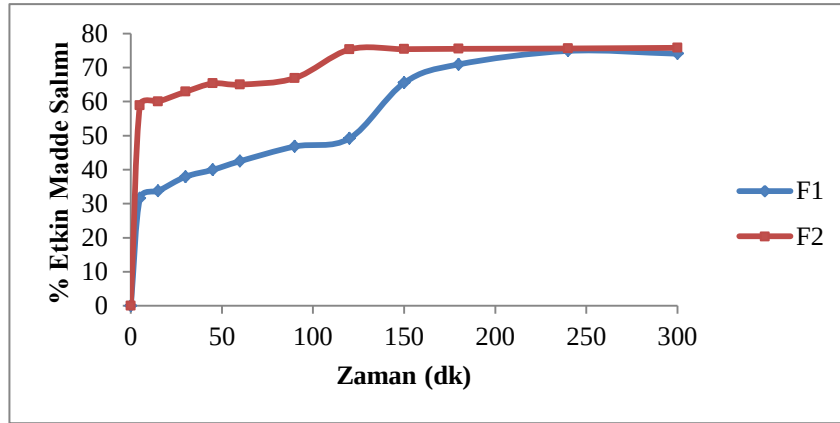
Çizelge 5.6. Enkapsülasyon etkinliği çalışmasına ait sonuçlar.

| Örnek No           | Konsantrasyon (µg/mL) | Enkapsülasyon Etkinliği (%) |
|--------------------|-----------------------|-----------------------------|
| F1-1               | 41.858                | 83.716                      |
| F1-2               | 47.281                | 94.562                      |
| F1-3               | 46.560                | 93.120                      |
| F1-4               | 48.834                | 97.668                      |
| F1-5               | 47.281                | 94.562                      |
| <b>F1-Ortalama</b> | 45.163                | 92.725                      |
| <b>F1-S.S.</b>     | 2.652                 | 5.303                       |
| F2-1               | 30.834                | 92.503                      |
| F2-2               | 29.302                | 87.906                      |
| F2-3               | 30.200                | 90.601                      |
| F2-4               | 29.821                | 89.464                      |
| F2-5               | 28.123                | 84.369                      |
| <b>F2-Ortalama</b> | 29.656                | 88.969                      |
| <b>F2-S.S.</b>     | 1.083                 | 3.250                       |

Mikropartiküllerin hazırlanma aşamasında meydana gelebilecek etkin madde kaybını belirlemek amacıyla içerik miktar tayini çalışması yapılmıştır. Çizelge 5.6’da görüldüğü gibi formülasyonların enkapsülasyon etkinliği değerleri birbirine yakın bulunmuştur.

### 5.7 Mikropartiküllerin *In Vitro* Salım Profillerinin İncelenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular

Hazırlanmış olan mikropartikül formülasyonlarının *in vitro* salım çalışmaları yapılmış ve etkin maddenin birim zamandaki yüzde salım oranları belirlenmiştir. Salım ortamı olarak PBS kullanılmıştır. Literatürler incelendiğinde, salım ve difüzyon ortamı olarak PBS’in kullanıldığı, topikal amaçlı kullanılan birçok çalışma olduğu görülmüştür (Şenyiğit et al., 2010; TanrıverdiandÖzer, 2013).



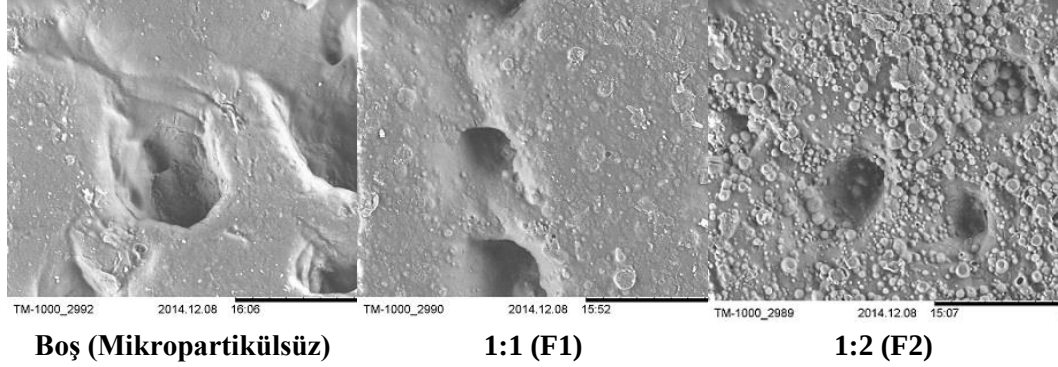
Şekil 5.9. Klorheksidin diglukonat içeren mikropartiküllerin *in vitro* salım grafiği.

Şekil 5.9’da görüldüğü gibi, başlangıçta F1 formülasyonu daha yavaş salım yapmakla birlikte 5 saatin sonunda klorheksidin diglukonat içeren iki formülasyonun da birbirine yakın sonuç verdiği görülmüştür.

### 5.8 Araştırma Materyali Derilerin Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular

Diabetik ayakkabılık deri örnekleri finisaj işlemine tabi tutulduktan sonra antibakteriyel madde içeren mikropartiküllerin varlığının belirlenebilmesi için deri örnekleri SEM’de fotoğraflanmıştır. Bu amaçla, mikropartikül bulundurmeyen finisaj karışımı (Boş), F1 ve F2 formülasyonları ile hazırlanmış antibakteriyel

etken madde içeren mikropartikülleri içeren finisaj karışımı ile finisaj işlemi uygulanmış deri örnekleri SEM cihazında incelenmiş ve elde edilen SEM fotoğrafları Şekil 5.10'da verilmiştir.

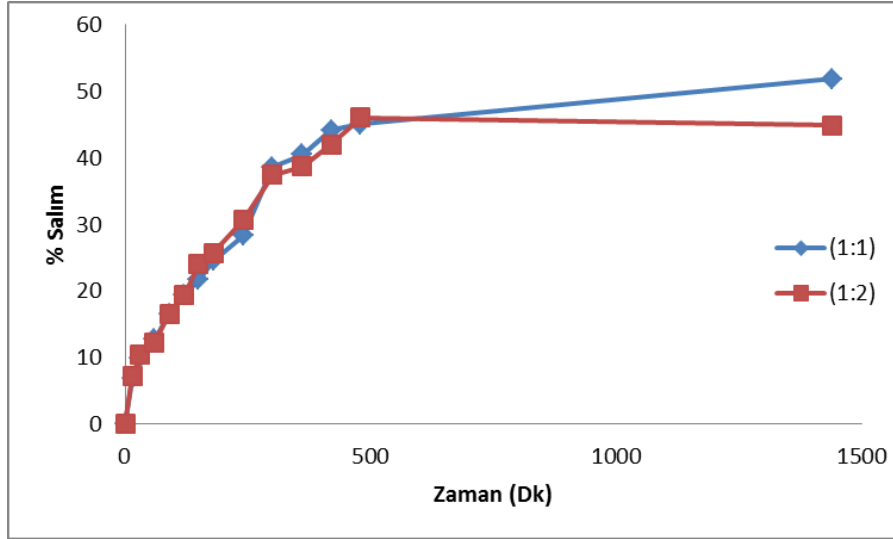


Şekil 5.10. Finisaj işlemi yapılmış ayakkabılık derilere ait SEM fotoğrafları.

Tez çalışması çerçevesinde elde edilen SEM sonuçlarına göre deri materyali yüzey morfolojisi çalışmasında antimikrobiyal madde içerikli mikropartikül içermeyen boş finisaj işlemi, antimikrobiyal madde içerikli F1 formülasyonu içeren finisaj işlemi ve antimikrobiyal madde içerikli F2 formülasyonu içeren finisaj işlemi yapılmış olan diyabetik ayakkabılık deri örnekleri arasında farklılık olduğu F1 formülasyonundaki polimer miktarının F2 formülasyonundaki polimer miktarının yarısı kadar olması sebebiyle deri yüzeyinde daha az mikropartikül bulunduğu görülmektedir (Şekil 5.10).

## 5.9 Mikropartikül Uygulanmış Derideki *In Vitro* Salım Profillerinin İncelenmesi Çalışmalarına Ait Bulgular

Mikropartikül uygulanmış deri materyallerindeki *in vitro* salım çalışmaları incelendiğinde, 6 saat sonra PBS salım ortamında etken maddenin salımının sabit olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5.11). İlaç salımı püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulmuş ilaç:polimer oranı [1:1] olan F1 formülasyonu uygulanmış derilerde 5 saatte tamamlanırken, [1:2] olan F2 formülasyonu uygulanmış derilerde 6 saatte tamamlanmıştır. Sonuç olarak, ilaç yüklemesinin arttırılmasının daha hızlı ilaç salımına neden olduğunu her iki deri örneğinde de görülmektedir.



Şekil 5.11. Mikropartikül uygulanmış diyabetik ayakkabılık derilerin *in vitro* salım grafiği.

Etken madde salım sonuçları değerlendirilirken; derinin tekstil materyali gibi homojen bir yapısının olamayacağı ve aynı deride bile farklı bölgelerin bulunabileceği unutulmamalıdır.

### 5.10 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Terlemeye Karşı Renk Haslığı Testi Çalışmalarına Ait Bulgular

Mikropartikül uygulanmış diyabetik ayakkabılık deri örnekleri üzerinde ter haslığı testi yapılmıştır. Ter haslığı testi sonrası derilerin et ve cilt yüzünde multifiber kumaş ile etkileşimi sonucu gerçekleşen değişim Çizelge 5.7’ de verilmiştir.

Çizelge 5.7. Araştırma materyali derilerin ter haslığı testi sonuçları.

| Multifiber | Boş     |           | 1:1 (F1) |           | 1:2 (F2) |           |
|------------|---------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
|            | Et Yüzü | Cilt Yüzü | Et Yüzü  | Cilt Yüzü | Et Yüzü  | Cilt Yüzü |
| Asetat     | 3       | 3/4       | 3        | 3/4       | 3        | 3/4       |
| Pamuk      | 4       | 4         | 3        | 4         | 3        | 4         |
| Naylon     | 4       | 4         | 3/4      | 3/4       | 3        | 3/4       |
| Poliester  | 3       | 3/4       | 3        | 3/4       | 3        | 3         |
| Akrilik    | 3       | 4         | 4        | 4         | 3/4      | 4         |
| Yün        | 3/4     | 4         | 2/3      | 2/3       | 2/3      | 3         |

Ter haslığı sonrasında boş, F1 ve F2 formülasyonlu finisaj işlemi uygulanmış deriler ile multifiber kumaş arasındaki etkileşim incelendiğinde genel olarak finisaj işleminin uygulanmış olduğu cilt yüzündeki multifiber kumaşın

lekelenmesinin et yüzündeki multifiber kumaşa nazaran daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 5.7).

Mikropartikül uygulanmış derilerin ter haslığı değerlerine bakıldığında genel olarak F1 ve F2 formülasyonlu deneme gruplarında kontrol grubuna göre düşme olduğu tespit edilmiştir.

### 5.11 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Sürtme Haslığı Testi Çalışmalarına Ait Bulgular

Mikropartikül uygulanmış ve uygulanmamış diyabetik ayakkabılık deri örnekleri üzerinde yapılan sürtme haslığı testi sonuçları Çizelge5.8’de verilmiştir.

Çizelge5.8. Araştırma materyali derilerin kuru ve yaş sürtme haslığı testi sonuçları.

|                              |             | Boş | 1:1 (F1) | 1:2 (F2) |
|------------------------------|-------------|-----|----------|----------|
| <b>Kuru</b><br><b>Sürtme</b> | <b>Deri</b> | 4/5 | 3/4      | 2/3      |
|                              | <b>Keçe</b> | 4/5 | 4/5      | 4/5      |
| <b>Yaş</b><br><b>Sürtme</b>  | <b>Deri</b> | 3/4 | 3        | 3        |
|                              | <b>Keçe</b> | 3   | 2        | 3        |

Diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılmak üzere üretilen derilere mikropartikül içeren ve içermeyen finisaj bitim işlemi uygulanması sonrası elde edilen derilere uygulanan sürtme haslığı testi değerlerine bakıldığında kontrol grubu deri örneklerine göre F1 ve F2 formülasyonlarında gri skala değerlerinde düşmeler gözlenmiştir. Ancak sürtme keçelerinde bu düşmeler nispeten daha azdır. Bu da göstermektedir ki sürtme testi sonucunda cilt yüzünde oluşan parlamanın deri yüzeyinin renginde değişim olarak gözlemlenebildiği ancak keçe örneklerine bakıldığında finisaj katmanının keçeleri boyamadığı yani rengi dışarıya vermediği söylenebilir.

### 5.12 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Bükülme Dayanımı Testi Çalışmalarına Ait Bulgular

Mikropartikül formülasyonları uygulanmış ve uygulanmamış deri örneklerine 100000 döngü bükülme testi uygulanmış ve diyabetik ayakkabılık deri

üretimine uygun gerçekleştirilen finisaj işlemi ile elde edilen derilerin cildinde bükülme sonrası herhangi bir bozunma gözlemlenmemiştir.

### 5.13 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Renk Ölçümü Çalışmalarına Ait Bulgular

Ter haslığı, yaş ve kuru sürtme haslığı testleri sonucunda diyabetik ayakkabı derilerinin cilt yüzünde meydana gelen renk değişiminin sayısal olarak belirleyebilmek için yapılan renk ölçümü çalışmaları neticesinde  $L^*$ ,  $a^*$  ve  $b^*$  renk koordinatlarına ait veriler sırasıyla Çizelge 5.9, Çizelge 5.10 ve Çizelge 5.11’de gösterilmektedir. Çizelge 5.9 incelendiğinde Boş (mikropartikülsüz), F1 ve F2 formülasyonlu derilerin  $L^*$  (açıklık/parlaklık) değerinde kontrol grubuna göre kuru sürtme haslığı değerlerinde artma, yaş sürtme ve ter haslığı değerlerinde ise azalma olduğu gözlemlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

Çizelge 5.9. Araştırma materyali derilere ait  $L^*$  (açıklık/parlaklık) değerleri.

| Finisaj Tipi | n  |                                     | Kontrol                                  | Kuru Sürtme                              | Yaş Sürtme                               | Ter Haslığı                              |
|--------------|----|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Boş          | 15 | Min.<br>Maks.<br>$\bar{X} \pm S.H.$ | 53,16<br>53,94<br>$53,50 \pm 0,09^{B,a}$ | 53,15<br>54,92<br>$54,22 \pm 0,18^{A,a}$ | 50,52<br>51,87<br>$51,01 \pm 0,11^{D,a}$ | 51,48<br>52,51<br>$52,03 \pm 0,10^{C,a}$ |
| F1           | 15 | Min.<br>Maks.<br>$\bar{X} \pm S.H.$ | 52,96<br>53,46<br>$53,27 \pm 0,04^{B,b}$ | 54,10<br>54,71<br>$54,31 \pm 0,05^{A,a}$ | 49,83<br>51,09<br>$50,43 \pm 0,08^{C,b}$ | 48,74<br>49,61<br>$49,27 \pm 0,07^{D,b}$ |
| F2           | 15 | Min.<br>Maks.<br>$\bar{X} \pm S.H.$ | 51,25<br>51,86<br>$51,46 \pm 0,06^{B,c}$ | 53,72<br>54,94<br>$54,36 \pm 0,10^{A,a}$ | 49,15<br>51,15<br>$50,24 \pm 0,15^{C,b}$ | 47,22<br>48,17<br>$47,75 \pm 0,07^{D,c}$ |

Çizelge 5.10’da yer alan  $a^*$  (kırmızı-yeşil renk koordinatı) sonuçlarına bakıldığında kuru sürtme sonrası  $a^*$  değerinde azalma gözlenirken, yaş sürtme ve ter haslığı sonrası derilerde  $a^*$  değerinde artış gözlemlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Elde edilen sonuçlar ışığında kuru sürtme ile rengin kırmızı renge yakınlığı artmaktadır.



Çizelge5.10. Araştırma materyali derilere ait a\* (kırmızı-yeşil renk koordinatı) değerleri.

| Finisaj Tipi | n  |                               | Kontrol                                           | Kuru Sürtme                                       | Yaş Sürtme                                        | Ter Haslığı                                       |
|--------------|----|-------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Boş          | 15 | Min.<br>Maks.<br>X $\pm$ S.H. | 44,17<br>44,81<br>44,55 $\pm$ 0,06 <sup>C,b</sup> | 43,54<br>44,22<br>43,80 $\pm$ 0,06 <sup>D,a</sup> | 45,08<br>45,95<br>45,52 $\pm$ 0,07 <sup>B,c</sup> | 44,42<br>45,54<br>45,06 $\pm$ 0,07 <sup>A,c</sup> |
| F1           | 15 | Min.<br>Maks.<br>X $\pm$ S.H. | 43,95<br>44,44<br>44,12 $\pm$ 0,05 <sup>C,c</sup> | 43,21<br>43,98<br>43,66 $\pm$ 0,07 <sup>D,a</sup> | 46,29<br>47,53<br>46,86 $\pm$ 0,08 <sup>B,b</sup> | 47,17<br>47,90<br>47,66 $\pm$ 0,05 <sup>A,b</sup> |
| F2           | 15 | Min.<br>Maks.<br>X $\pm$ S.H. | 45,24<br>45,64<br>45,54 $\pm$ 0,04 <sup>C,a</sup> | 42,34<br>43,58<br>42,97 $\pm$ 0,09 <sup>D,b</sup> | 43,94<br>48,18<br>47,43 $\pm$ 0,26 <sup>B,a</sup> | 49,53<br>50,65<br>50,09 $\pm$ 0,09 <sup>A,a</sup> |

Çizelge5.11. Araştırma materyali derilere ait b\* (sarı-mavi renk koordianatı) değerleri.

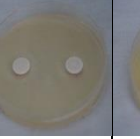
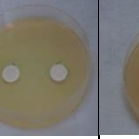
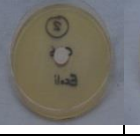
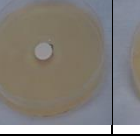
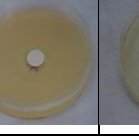
| Finisaj Tipi | n  |                               | Kontrol                                           | Kuru Sürtme                                       | Yaş Sürtme                                        | Ter Haslığı                                       |
|--------------|----|-------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Boş          | 15 | Min.<br>Maks.<br>X $\pm$ S.H. | 28,49<br>29,12<br>28,83 $\pm$ 0,06 <sup>B,c</sup> | 27,72<br>28,35<br>27,99 $\pm$ 0,06 <sup>C,c</sup> | 28,54<br>30,10<br>29,45 $\pm$ 0,14 <sup>A,b</sup> | 27,88<br>29,78<br>28,96 $\pm$ 0,15 <sup>B,c</sup> |
| F1           | 15 | Min.<br>Maks.<br>X $\pm$ S.H. | 29,40<br>30,11<br>29,62 $\pm$ 0,07 <sup>C,b</sup> | 29,15<br>30,62<br>29,78 $\pm$ 0,14 <sup>C,a</sup> | 35,89<br>38,05<br>36,87 $\pm$ 0,16 <sup>B,a</sup> | 37,00<br>39,10<br>38,12 $\pm$ 0,16 <sup>A,b</sup> |
| F2           | 15 | Min.<br>Maks.<br>X $\pm$ S.H. | 32,21<br>33,08<br>32,77 $\pm$ 0,08 <sup>C,a</sup> | 27,99<br>29,82<br>29,01 $\pm$ 0,10 <sup>D,b</sup> | 30,97<br>39,29<br>37,60 $\pm$ 0,52 <sup>B,a</sup> | 39,41<br>43,50<br>41,74 $\pm$ 0,27 <sup>A,a</sup> |

Renk ölçümü çalışmasınınb\* (sarı-mavi renk koordianatı) sonuçlarına bakıldığında kontrol grubu derilere göre kuru sürtme testi uygulanmış derilerin b\*değeri azalma gözlenirken, yaş sürtme ve ter haslığı uygulanmış deri örneklerinin b\* değerlerinde artış gözlemlenmiştir (p<0.05). Bu sonuçlara göre kuru sürtme sonrası mikropartikül uygulanmış deri örneklerinde rengin sarı renge yaklaştığı belirlenmiştir.

#### 5.14 Araştırma Materyali Deriler Üzerinde Yapılan Mikrobiyolojik Çalışmalara Ait Bulgular

5, 10 ve 15  $\mu$ L klorheksidin diglukonat emdirilmiş antibiyotik disklerin etrafındaki inhibisyon zonları Çizelge 5.12’de, inhibisyon zon çapları ise Çizelge 5.13’de gösterilmiştir. Diyabetik ayak kabılık derilerin antimikrobiyal test sonuçları ise Çizelge 5.14’de verilmiştir.

Çizelge5.12. Klorheksidin diglukonat çözeltisine ait antimikrobiyal test sonuçları.

| Klorheksidin Diglukonat Miktarı (µL) | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P                                          | <i>Escherichia coli</i> ATCC 12228                                                | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853                                          | <i>Candida albicans</i> ATCC 10239                                                | <i>Klebsiella pneumoniae</i> CCM 2318                                              | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212                                             | <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228                                        |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 ve 10                              |  |  |  |  |  |  |  |
| 15                                   |  |  |  |  |  |  |  |

Çizelge5.13. Klorheksidin diglukonat çözeltisi emdirilmiş standart test disklerindeki inhibisyon zon çapları (mm).

| Klorheksidin Diglukonat Miktarı (µL) | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P | <i>Escherichia coli</i> ATCC 12228 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Candida albicans</i> ATCC 10239 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> CCM 2318 | <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228 |
|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|
| 5                                    | 18                                       | 15                                 | 18                                       | 21                                 | 18                                    | 19                                      | 20                                           |
| 10                                   | 20                                       | 17                                 | 20                                       | 24                                 | 20                                    | 24                                      | 22                                           |
| 15                                   | 23                                       | 19                                 | 21                                       | 27                                 | 30                                    | 28                                      | 27                                           |

Mikrobiyolojik çalışma sonuçlarına göre; klorheksidin diglukonat çözeltisi boş antibiyotik disklerinden besi yerine doğru difüze olabildiği için, antibiyotik disklerinin etrafında konsantrasyona bağlı olarak artan oranda inhibisyon zonları gözlemlenmiştir. Burada kullanılan klorheksidin diglukonat miktarları 5 µL'sinde 0.001 mg/mL, 10 µL'sinde 0.002 mg/mL, 15 µL'sinde 0.003 mg/mL'dir. Bu değerler tüm mikroorganizmalar için belirlenen minimum inhibe edici konsantrasyon aralığındadır (Amorim et al., 2004).



Antimikrobiyal etkin madde içeren mikropartiküllerin finisaj işlemi ile uygulandığı deri örneklerinin ve mikropartikül uygulanmış derilerin ayakkabı üretiminde kullanıldıklarında bir ayakkabının saya yüzü ve astarına ait derilerin maruz kalacağı kimyasal ve fiziksel etkenlerin *in-vitro* koşullarda gerçekleştirildiği deri örneklerinin etrafında çok belirgin bir antimikrobiyal inhibisyon bölgesi görülmemiştir (Çizelge 5.14). Buna karşılık, bazı örneklerde mikroskopla bakıldığında çok azda olsa inhibisyon bölgeleri görülebilmektedir. Bu durum, kapsüllenmiş antimikrobiyal maddenin kapsüllenmemiş antimikrobiyal madde ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal özellik göstermediği şeklinde yorumlanmasına neden olmaktadır. Mikrokapsülasyonun uygulandığı materyalde kalıcılığı ve kontrollü salınımı sağlamak amacıyla kullanıldığı düşünülürse diyabetik ayakkabılık derilerin mikropartikülle muamele edilmesi olumlu sonuç vermiştir.

Çalışmada kullanılan derilerin yüzeyinden herhangi bir klorheksidin diglukonat difüzyonu oluşmadığından inhibisyon zonu görülmemiştir. Ancak, antimikrobiyal etki deriler kaldırıldığında derinin altındaki bölgede üreme ya da ürememe olarak değerlendirilebilir. Bu etki kontakt inhibisyonu olarak ifade edilmektedir. Çizelge 5.14’de görülen tüm deri örneklerinin kontakt yüzeyi yani besiyeri ve mikroorganizmaya temas ettiği yüzeyde hiçbir şekilde üreme görülmemiştir. Bunun diğer bir kanıtı ise örneklerin yüzeyinde veya kenarında hiçbir mikrobiyal üremenin görülmemesidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ayakkabı türlerinden biri olarak görülen terapötik ayakkabı, kullanan kişinin alt uzuvlarında oluşan herhangi bir hastalığın iyileşmesine direkt veya dolaylı yoldan tedaviye yardımcı olarak tanımlanmakta ve gelişen teknoloji ile birlikte fonksiyonel özellik gerektiren teknik bir giyim eşyası olarak medikal ürün alanında kendine yer bulmaya çalışmaktadır. Klasik tedavi yöntemlerinin yanında lokal olarak tedaviye destek vermektedir. Bu bağlamda transdermal ilaç uygulaması için kullanılan deri materyali, oral ilaç kullanım yöntemine ilave olarak kullanılabilmektedir. Tıbbi amaç ile üretilmiş bu tip deri materyalleri normal tedaviye destek olarak sürekli lokal tedavi etkisi ile uzun süreli hastalıkların tedavisinde önemli bir alternatif olabilmektedir.

Antibakteriyel özellikteki klorheksidin diglukonat, diyabet hastalarında görülen ve diyabetik ayak olarak tanımlanan hastalığın mikrobiyal hastalıkları tedavisinde kullanılmak üzere seçilmiştir. Çalışmada öncelikle etken madde ve polimerlerin karakterizasyon çalışması yapılmıştır. Karakterizasyon sırasında klorheksidin diglukonat, etil selüloz ve klorheksidin diglukonat-etilselüloz polimerlerinin FT-IR spektrumları incelenmiştir.

Klorheksidin diglukonat etken maddesinin aquacoat etil selüloz ile olan (1:1) karışımlarında herhangi bir geçimsizlik olmadığı gözlemlenmiştir. Bu karışımlara ait FT-IR spektrumları hem etken maddenin hem de polimerin birebir FT-IR spektrumları ile karşılaştırıldığında etken maddenin ve polimerin birbirleriyle uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Kapsülleme işlemi bu etken madde ve aquacoat etil selüloz polimeri kullanılarak püskürterek kurutma yöntemi ile yapılmıştır.

Biyoparçalanabilir polimerler kullanılarak suda çözünebilen ilaçların kapsülasyonu için püskürterek kurutma yöntemi ideal bir yöntemdir. Geciktirilmiş ilaç salımı için konvansiyonel tekniklerin (örneğin emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemi) yerine kullanılabilir. Bu yöntemle hazırlanmış mikropartiküller çoğu durumda emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle hazırlanmış olanlardan büyüklük olarak daha küçüktür. Kurutma oranı

emülsiyon/solvent uzaklaştırma yönteminde birkaç saat sürerken püskürterek kurutma yönteminde birkaç dakika içerisinde tamamlanır.

Diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılmak üzere üretilen derilere fonksiyonel özellik sağlanması amacı ile elde edilen mikropartiküller derilere aktarılmıştır. Mikropartikül emdirilmiş deri materyalinde FT-IR, SEM ve *in vitro* ilaç salım çalışmaları yapılmıştır.

Mikropartikülsüz ve farklı formülasyonlardaki mikropartikülleri içeren diyabetik ayakkabılık derilerin Şekil 5.4'teki FT-IR spektrumları incelendiğinde; mikropartikülsüz ayakkabılık deri örneğindeki 1658, 1381, 1027 ve 851  $\text{cm}^{-1}$  bandları antimikrobiyal etken madde içeren mikropartiküllü derilerde gözlenmemiştir (Çizelge 5.1). Buna karşılık, antimikrobiyal etken madde içeren mikropartiküllü derilerde 1730, 1644, 1643, 1579, 1492, 1375, 920, 882, 825 ve 826  $\text{cm}^{-1}$  gibi yeni band titreşimleri saptanmıştır (Çizelge 5.1).

Diyabetik ayakkabılık derilerin Şekil 5.4'teki FT-IR spektrumları incelendiğinde 1730, 1643, 1492 ve 826  $\text{cm}^{-1}$  titreşim bandlarının antimikrobiyal etkin maddenin başarı ile kapsül içine yüklenecek, finisaj işlemi sonrasında deri içerisinde var olduğu sonucunu ortaya çıkardığı görülmektedir.

SEM karakterizasyonu çalışmaları oluşan mikropartiküllerin düzgün, pürüzsüz ve küresel bir yapıya sahip olduklarını göstermektedir. Mikropartiküllerin düzgün bir küresel yapıya sahip olmaları çalışmanın etkinliği adına fikir vermektedir. Pürüzsüz ve küresel yapı ise kurutma işleminin homojen bir şekilde gerçekleştiği fikrini doğrulamaktadır (Şekil 5.7 ve 5.8).

Mikropartiküllerin hazırlanma aşamasında meydana gelebilecek etken madde kaybını belirlemek amacıyla miktar tayini çalışması yapılmıştır. Çizelge 5.2'de görüldüğü gibi klorheksidin diglukonat, formülasyonlardan yüksek oranlarda geri elde edilebilmiştir. Formülasyonların enkapsülasyon etkinliği değerleri birbirine yakın bulunmuştur (Çizelge 5.6).

Hazırlanmış olan mikropartikül formülasyonlarının *in vitro* salım çalışmaları yapılmış ve etken maddenin birim zamandaki yüzde salım oranları belirlenmiştir. Salım ortamı olarak PBS kullanılmıştır. Literatürler incelendiğinde, salım ve difüzyon ortamı olarak PBS'in kullanıldığı, topikal amaçlı kullanılan birçok çalışma olduğu görülmüştür (Şenyiğit et al., 2010; Tanrıverdi and Özer, 2013). Şekil 5.9'da görüldüğü gibi, başlangıçta F1 formülasyonu daha yavaş salım yapmakla birlikte 5 saatin sonunda klorheksidin diglukonat içeren iki formülasyonun da birbirine yakın sonuç verdiği görülmüştür.

Deri materyalinin yüzey morfolojisini incelemek için SEM ile yapılan çalışmalarda; antimikrobiyal madde içerikli mikropartikül içermeyen boş finisaj işlemi, antimikrobiyal madde içerikli F1 formülasyonu içeren finisaj işlemi ve antimikrobiyal madde içerikli F2 formülasyonu içeren finisaj işlemi yapılmış olan diyabetik ayakkabılık deri örnekleri arasında farklılık olduğu, F1 formülasyonundaki polimer miktarının F2 formülasyonundaki polimer miktarının yarısı kadar olması sebebiyle deri yüzeyinde daha az mikropartikül bulunduğu görülmektedir (Şekil 5.10).

Mikropartikül emdirilmiş deri materyallerindeki *in vitro* salım çalışmaları incelendiğinde, 6 saat sonra PBS salım ortamında etkin maddenin salımının sabit olduğu gözlemlenmiştir. İlaç salımı püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulmuş ilaç:polimer oranı [1:1] olan F1 formülasyonu emdirilmiş 5 saatte tamamlanırken, [1:2] olan F2 formülasyonu emdirilmiş 6 saatte tamamlanmıştır. Sonuç olarak, ilaç yüklemesinin arttırılmasının daha hızlı ilaç salımına neden olduğu deri örneklerinde görülmektedir (Şekil 5.11).

Etken madde salım sonuçları değerlendirilirken; derinin tekstil materyali gibi homojen bir yapısının olamayacağı ve aynı deride bile farklı bölgelerin bulunabileceği unutulmamalıdır.

Klorheksidin diglukonatın tüm mikroorganizmalara etki göstermesi bu maddenin çalışmamızda antimikrobiyal madde olarak seçilmesinin doğru olduğunu gösterir. Klorheksidin diglukonatın bakteri ve mayalara etkili olması genel bir etki mekanizması ile çalıştığının bir göstergesidir.

Çizelge 5.7’de verilen terlemeye karşı renk haslığı tayini sonuçlarına bakıldığında multifiber kumaş örneği gri skala değerleri kontrol grubuna göre yaklaşık olarak bir derece daha düşük sonuçlar vermektedir.

Sürtme haslığı test sonuçları Çizelge 5.8 incelendiğinde F1 ve F2 formülasyonlu derilerde kontrol grubu derilere göre daha düşük sonuçlar elde edildiği belirlenmiştir.

Bükülme dayanımı test sonuçlarına bakıldığında diyabetik ayakkabı üretiminde kullanılmak üzere üretilen derilere yapılan finisaj işlemi sonrası 100.000 bükülme hareketi sonrası deri cildinde ve finisajında herhangi bir bozulma gerçekleşmediği saptanmıştır.

Renk ölçümü değerleri genel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubu derilere göre, F1 ve F2 formülasyonlu deneme grubu derilerde kuru sürtme haslığı testi sonrası renk değerlerinde düşüş gözlenirken, yaş sürtme ve ter haslığı testleri sonrasında renk değerlerinde artış gözlemlenmiştir.

Mikrobiyolojik çalışma sonuçlarına göre; klorheksidin diglukonat çözeltisi boş antibiyotik disklerinden besi yerine doğru diffüze olabildiği için, antibiyotik disklerinin etrafında konsantrasyona bağlı olarak artan oranda inhibisyon zonları gözlemlenmiştir (Çizelge 5.13).

Antimikrobiyal etkin madde içeren mikropartiküllerin finisaj işlemi ile uygulandığı deri örneklerinin ve mikropartikül uygulanmış derilerin ayakkabı üretiminde kullanıldıklarında maruz kalacağı kimyasal ve fiziksel etkenlerin *invitro* koşullarda uygulandığı deri örneklerinin etrafında çok belirgin bir inhibisyon bölgesi görülmemiştir (Çizelge 5.14). Buna karşılık, mikroskopla bakıldığında bazı örneklerde çok azda olsa inhibisyon bölgeleri görülebilmektedir. Bu durum, kapsüllenmiş antimikrobiyal maddenin kapsüllenmemiş antimikrobiyal madde ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal özellik göstermediği şeklinde yorumlanmasına neden olmaktadır. Mikrokapülasyonun uygulandığı materyalde kalıcılığı ve kontrollü salınımı sağlamak amacıyla kullanıldığı düşünülürse



diyabetik ayak kabılık derilerin mikropartikülle muamele edilmesi olumlu sonuç vermiştir.

Çalışmada kullanılan derilerin yüzeyinden herhangi bir klorheksidin diglukonat difüzyonu oluşmadığından inhibisyon zonu görülmemiştir. Ancak, antimikrobiyal etki deriler kaldırıldığında derinin altındaki bölgede üreme ya da ürememe olarak değerlendirilebilir. Bu etki kontakt inhibisyonu olarak ifade edilmektedir. Çizelge 5.14’de görülen tüm deri örneklerinin kontakt yüzeyi yani besiyeri ve mikroorganizmaya temas ettiği yüzeyde hiçbir şekilde üreme görülmemiştir. Bunun diğer bir kanıtı ise örneklerin yüzeyinde veya kenarında hiçbir mikrobiyal üremenin görülmemesidir.

Sonuç olarak; diyabetik ayak tedavisinde, hastanın tedavisine lokal etki ile destek verebilmesi amacıyla klorheksidin diglukonat etkin maddesi içeren mikropartiküller üretilmiş ve optimum mikropartikül formülasyonları fonksiyonel özellik sağlaması amacı ile diyabetik ayak kabılık derilere uygulanmıştır. Böylece, enkapsüle edilmiş etkin maddeyi taşıyan ayak kabılar, kullanıldıkları süre boyunca antiseptik özellikteki etkin maddenin uygulama bölgesinde uzun süreli salımını sağlayan ve oral yolla yapılan tedaviye destek olabilecek tedavi alternatiflerinden olacaktır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

**Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S. ve Tırnaksız, F.,** 2007, Modern Farmasötik Teknoloji, Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, Ankara, 17-47s.

**Aggarwal, A. K., Dayal, A. and Kumar, N.,** 1998, Microencapsulation Processes and Applications in Textile Processing, *Colourage*, 45, 15-24pp.

**Aktaş, A.,** 2005, %0.2 Klorheksidin Diglukonat Gargara ile 30 Mg Klorheksidin Diasetat Yüklenmiş Bukkoadeziv Tablet Oral Flora Üzerine Etkilerinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak İncelenmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Amorim, C. V. G., Aun, C. E. and Mayer, M. P. A.,** 2004, Susceptibility of Some Oral Microorganisms to Chlorhexidine and Paramonochlorophenol, *Brazilian Oral Research*, 18(3), 242-246pp.

**Apelqvist, J., and Larsson J.,** 2000, What is the Most Effective Way to Reduce Incidence of Amputation in the Diabetic Foot?, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 16(1), 75-83pp.

**Başal, G., ve Karagönlü, S.,** 2013, Medikal Tekstiller İçin Antimikrobiyel Ajan İçeren Mikrokapsüllerin Hazırlanması, *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19(4), 174-178s.

**Batkın, D. ve Çetinkaya F.,** 2005, Diabetes Mellitus Hastalarının Ayak Bakımı ve Diabetik Ayak Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışları, *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14, 6-12s.

**Bayraktar, F.,** 2006, Diyabetik Ayakta Enfeksiyon Sorunları ve Tedavisi, Diabetes Mellitus, İmamoğlu, Ş. (Ed.), 1. baskı, Deomed Medikal Yayıncılık, 377-382s.

**Boh, B. and Knez, E.,** 2007, Microencapsulated Antimicrobials on Non-woven Textiles for Shoe Insoles, *XV<sup>th</sup> International Workshop on Bioencapsulation*, Vienna, September, 6-8pp.

**Boulton, A. J. M., Vinik, A. I. and Arezo, J. C.,** 2005, Diabetic Neuropathies, *Diabetes Care*, 28 (4), 956-962pp.

**Bulut, N. B.,** 2013, Klorheksidin Glukonat İçeren Antibakteriyel Ajanların Tam Seramiklerin Dentine Bağlantısına Etkisinin İncelenmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

**Büyükbaba Ö., Nakipoğlu Y., Katrancı H., Derbentli Ş. ve Gürler N.,** 1998, *S.aureus* Suşlarında Çeşitli Antimikrobiklere ve Klorheksidine Direnç, *ANKEM Dergisi*, 12(1), 70-76s.

**Calhoun, J. H., Overgaard, K. A., Stevens, C. M., Dowling, J. P. F. and Mader, J. T.,** 2002, Diabetic Foot Ulcers and Infections: Current Concepts, *Advances in Skin & Wound Care*, 15(1), 31-45pp.

**Caputo, G. M., Cavanagh, P. R., Ulbrecht, J. S., Gibbons, G. W. and Karchmer, A. W.,** 1994, Assessment and Management of Foot Disease in Patient with Diabetes, *The New England Journal of Medicine*, 331(13), 854-860pp.

**Chantelau, E., Kuschner, T. and Spraul, M.,** 1990, How Effective is Cushioned Therapeutic Footwear in Protecting Diabetic Feet? A Clinical Study, *Diabetic Medicine*, 7, 355-359pp.

**CIE,** 1986, Colorimetry 2nd Ed., CIE Publication No.15.2., Commission Internationale de l'Eclairage, Vienna.

**Çimen E.,** 2007, Mikrokapsülleme Yöntemiyle Dokuma Kumaşlara Yeni Özellikler Katma Olanakları, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

**Demir, T., Akıncı, B. ve Yeşil, S.,** 2007, Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisi, *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 21 (1), 63–70s.

**Dizbay, M.,** 2010, Diyabetik Ayak Enfeksiyonları, *Ankem Dergisi*, 24, Ek 2, 144-149s.

**Doğanay T.,**1988,Farmasötik Teknoloji- Laboratuvar El Kitabı, Ertem Matbaacılık, Ankara, 284s.

**Erdeniz H. ve Nakipoğlu Y.,**1997,Pseudomonas ve Enterobacter Suşlarında Klorheksidin Glukonat Direnci, *ANKEM*, 11(1),65-69s.

**Erkan, G.,** 2008, Bazı Antifungal Ajanların Mikrokapsülasyonu ve Tekstil Materyallerine Aplikasyonu, Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

**Ersöz, Ş. E.,** 2013, Santral ve Periferik Venöz Kateter Uygulamalarında Oktenidin Hidroklorür, Klorheksidin Diglukonat ve Povidon İyodürün Antiseptik Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bolu.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

**Ghosh, S. K.**, 2006, Functional Coatings and Microencapsulation: A General Perspective, Functional Coatings by Polymer Microencapsulation, Ghosh, S. K. (Ed.), Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, 1-28pp.

**Green, A., Brutti, G., Patterson, C. C., Dahlquist, G., Soltesz, G., Schrober, E., Weets, I., Vandevale, C., Gorus, F., Coeckelberghs, M. and Caju du, M.**, 2000, Variation and Trends in Incidence of Childhood Diabetes in Europe, *The Lancet*, 355, 873-876pp.

**Güneş G. S., Yuluğkural, Z., Cantürk, Z., Bıyıklı, M. ve Çetinarslan, B.**, 2007, Diyabetik Ayak Takip ve Tedavi Protokolü: Derin Ayak İnfeksiyonu Olan Altmış Sekiz Diyabetik Hastaya Ait Klinik ve Mikrobiyolojik Veriler, *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 11, 246-251s.

**Gürsoy, A. Z.**, 2002, Kontrollü Salım Sistemleri, Ed. Gürsoy A. Z., Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul, 3-6s.

**Havlikova, L., Matysova, L., Novakova, L., Hajkova, R. and Solich P.**, 2007, HPLC Determination of Chlorhexidine Gluconate and P-Chloroaniline in Topical Ointment, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43, 1169–1173pp.

**Holme, I.**, 2003, Versatile Technology Comes of Age, *International Dryer*, 9-13pp.

**Hooghiemstra, C.**, 2005, Delisting of Hazardous Waste Produced in a Tannery, University of Johannesburg, Magister Scientiae in Enviromental Management, 5-66pp.

**Kaş, S. H.**, 2002, İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler, Kontrollü Salım Sistemleri, Gürsoy, A.Z. (Ed.), Kontrollü Salım Derneği Yayınları, No:1, İstanbul, 65-99s.

**Kırcı, H., Ateş, S. ve Akgül, M.**, 2001, Selüloz Türevlerive Kullanım Yerleri, *Fen ve Mühendislik Dergisi*, 4 (2), 119-130s.

**Kleban, M., Weisser, J., Koch, F. and Schwaiger, W.**, 2002, Leather Finished with Scent-Containing Microcapsules, United States Patent Application Publication, US 2002/0198392 A1, USA, 7p.

**Lkhagvajav, N.**, 2010, Astarlık Deriler Üzerine Ag, TiO<sub>2</sub> ve Ag-TiO<sub>2</sub> Nano Filmlerinin Uygulanması ve Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

**Ma, Z.H., Yu, D.G., White, J.B.H., Nie, H.L., Fan, Z. X. and Zhu, L.M.,** 2009, Microencapsulation of Tamoxifen: Application to Cotton Fabric, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 69(1), 85–90pp.

**Mathiowetz, E., Chickering, D., Jong, Y. S. and Jacop, J. S.,** 2000, USP 6,143,211pp.

**Murtaza, G.,** 2012, Ethylcellulose Microparticles: A Review, *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 69 (1), 11-22pp.

**NCCLS (National Committee for clinical Laboratory Standarts),** 1997, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test, sixth ed. Approved standar.M2-A6, Wayne, PA.

**Ocak, B.,** 2010, Antifungal Ayakkabı Üretiminde Mikrokapsülasyon Yönteminin Kullanımı Üzerine Araştırmalar, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

**Ozan, Ü.,** 2008, Sodyum Hipoklorit, Klorheksidin ve Propolis İçerikli Solüsyonların Potasyum Titanyum Fosfat Lazer ile Birlikte Kullanımlarının Dört Farklı Mikroorganizma Üzerine Etkinliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Örmen, B., Türker, N., Vardar, İ., Coşkun, N.A., Kaptan, F., Ural, S., El, S. ve Türker, M.,** 2007, Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Klinik ve Bakteriyolojik Değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Dergisi*, 21(2), 65-69s.

**Patel, B., Modi, V., Patel, K. and Patel, M.,** 2012, Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Prepared by Emulsification-Solvent Evaporation Method, *International Journal for Research in Management and Pharmacy (IJRMP)*, 1 (1), 82-91pp.

**Rattes, A. L. R. and Oliveira, W. P.,** 2007, Spray Drying Conditions and Encapsulating Composition Effects on Formation and Properties of Sodium Diclofenac Microparticles, *Powder Technology*, 171, 7-14pp.

**Re, M. I.,** 1998, Microencapsulation by Spray Drying, *Drying Technology*, 16 (6), 1195-1236pp.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

**Roukis, T.S.**, 2010, Bacterial Skin Contamination Before and After Surgical Preparation of the Foot, Ankle, and Lower Leg in Patients with Diabetes and Intact Skin versus Patients with Diabetes and Ulceration: A Prospective Controlled Therapeutic Study, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 49(4), 348–356pp.

**Saltoğlu, N.**, 2008, Diabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler ve Antimikrobiyal Tedavi Yaklaşımı, Yara Bakımı ve Tedavisi Sempozyum Dizisi, No:67, İstanbul, 87-94s.

**Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar, I., Tütüncü, Y., Sargin, M., Dinççag, N., Karsidag, K., Kalaça, S., Ozcan, C. and King, H.**, 2002, Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP), *Diabetes Care*, 25 (9), 1551-1556pp.

**Sekikawa, A. and La Porte, R. E.**, 1997, Epidemiology of Insulin Dependent Diabetes Mellitus, International Textbook of Diabetes Mellitus, 2<sup>nd</sup> ed., ed: Alberti P., Zimmet R. A., De Fronzo H. K., John Wiley & Sons Ltd, Vol. I, New York, 89-96pp.

**Simsolo, E. E.**, 2013, Hyaluronan Mikropartikülleri İçeren Dermal Sistemlerin Doku Onarımı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Singh, N., Armstrong, D. G. and Lipsky, B. A.**, 2005, Preventing Foot Ulcers in Patients with Diabetes, *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 293, 217–228pp.

**Suwannateep N., Wanichwecharungruang S., Haag S.F., Devahastin S., Groth N., Fluhr J.W., Lademann J. and Meinke M.C.**, 2012, Encapsulated Curcumin Results in Prolonged Curcumin Activity In Vitro and Radical Scavenging Activity Ex Vivo on Skin After UVB-Irradiation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82, 485–490pp.

**Şenyiğit, T., Sonvico F., Barbieri S., Özer Ö., Santi P. and Colombo P.**, 2010, Lecithin/Chitosan Nanoparticles of Clobetasol-17-Propionate Capable of Accumulation in Pig Skin, *Journal of Control Release*, 142, 368–373pp.

**Taneri, F.**, 2004, Bazı Antimikrobiyal Maddelerin Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması ve Bunların Farmasötik Formülasyonlarda Kullanımı, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2-28s.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

**Tanrıverdi T., S. and Özer, Ö.**, 2013, Novel Topical Formulations of Terbinafine-HCl for Treatment of Onychomycosis, *European Journal of Pharmaceutical Science*, 48, 628–636pp.

**Tekstil, Hazırlayım, Deri ve Deri Ürünleri Sektörleri Raporu**, 2012, T.C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, (2012/1).

**The United States Pharmacopeia National Formulary Supplement**, 1995, USP XXIII, NF XVIII.

**Thies, C.**, 1996, A Survey of Microencapsulation Processes, Microencapsulation Methods and Industrial Applications. Benita S. (Ed.), New York, NY, USA: Marcel Dekker Incorporated, 1-21pp.

**TS EN ISO 2419**, 2012, Deri - Fiziksel ve Mekanik Deneyler - Numune Hazırlama ve Şartlandırma, Türk Standartları Enstitüsü, Ankara, 11s.

**TS EN ISO 5402-1**, 2012 Deri– Fiziksel ve Mekanik Deneyler – Fleksometre Metodu ile Bükülme Dayanımının Tayini, Türk Standartları Enstitüsü, Ankara, 13s.

**TS EN ISO 11640**, 2013, Deri - Renk Haslığı Deneyleri: İleri - Geri Sürtme Çevrimlerine Karşı Renk Haslığının Tayini, Türk Standartları Enstitüsü, Ankara, 17s.

**TS EN ISO 11641**, 2012, Deri- Renk Haslığı Deneyleri- Terlemeye Karşı Renk Haslığının Tayini, Türk Standartları Enstitüsü, Ankara, 10s.

**Tunç, P.**, 2013, Ayakkabı Tasarımı ve Üretimi Lisans Programına Yönelik Eğitim İhtiyaçlarının Belirlenmesi, Doktora Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi.

**Türk, B. T.**, 2009, Klorheksidinin Dentinden Geri Salımının Kimyasal ve Mikrobiyolojik İncelenmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

**Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı**, 2011, Eylem Planı (2011-2014), Ankara.

**Uccioli, L., Faglia, E., Monticone, G., Favales, F., Durola, L., Aldeghi, A., Quarantiello, A., Calia, P. and Menzinger, G.**, 1995, Manufactured Shoes in the Prevention of Diabetic Foot Ulcers, *Diabetes Care*, 18 (10), 1376-1378pp.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

**World Diabetes Day**, Too Many People Are Losing Lower Limbs Unnecessarily to Diabetes, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/en/> (Erişim tarihi:27.01.2014).

**World Health Organization**, Obesity and Overweight, Homepage online, available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Erişim tarihi: 02.02.2012).

**Yaşa, İ., Lkhagvajav, N., Koizhaiganova, M., Çelik, E. and Sarı, Ö.,** 2012, Assessment of Antimicrobial Activity of Nanosized Ag Doped TiO<sub>2</sub> Colloids, *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28, 2531–2539pp.

**Yılmaz, O.,** 2007, Nano Katmanlı Kil Minerallerini İçeren Kompozit Yapılı Polimer Sistemlerin Geliştirilmesi ve Deri Finisajında Uygulanabilirliğinin Araştırılması, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.



## ÖZGEÇMİŞ

9 Şubat 1988 Eskişehir doğumlu olan Fatih YALÇIN, ilk ve orta öğrenimini Eskişehir’de tamamladı. 2006 yılında girdiği Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Deri Mühendisliği Bölümünden 2011 yılında mezun oldu. 2011 yılında Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Deri Mühendisliği Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitime başladı. 2012 Yaz Döneminde ‘The Leather and Footwear Institute-Bükreş’de erasmus staj hareketliliği ve 2012-2013 Eğitim-Öğretim Yılı bahar döneminde ‘Gheorghe Asachi Technical University of İasi- Romanya’da Tekstil Mühendisliği Bölümü Ayakkabı Anabilim Dalı’nda Aura Mihai ile ayakkabı tasarımı ve ergonomisi, mühendislik açısından gereklilikler üzerine 5 aylık bir çalışmada bulundu. 2014 yılında teknik ayakkabı üreten bir özel kurumda Ar&Ge mühendisi olarak çalışmaya başlamış ve halen aynı yerde iş hayatını sürdürmektedir.

