



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

**ENJEKTE EDİLEBİLİR KİTOSAN-SİKLODEKSTRİN BAZLI
KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MELİKE OKUTAN

NİSAN

MELİKE OKUTAN	KİMYA ANABİLİM DALI	NİSAN 2023
---------------	---------------------	------------

**ENJEKTE EDİLEBİLİR KİTOSAN-SİKLODEKSTRİN BAZLI KOMPOZİT
BİYOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Melike OKUTAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Danışman

Doç. Dr. Selin KINALI DEMİRCİ

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2023

Yüksek Lisans Tezi Kabul ve Onay Sayfası

Melike OKUTAN tarafından hazırlanan “Enjekte Edilebilir Kitosan-Siklodekstrin Bazlı Kompozit Biyomalzemelerin Geliştirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Selin KINALI DEMİRCİ

Kimya Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Doç. Dr. Ergin YALÇIN

Mühendislik Temel Bilimleri Anabilim Dalı, İskenderun Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Serhad TILKI

Kimya Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 27/04/2023

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Ümit YILDIRIM

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Melike OKUTAN

27.04.2023

ENJEKTE EDİLEBİLİR KİTOSAN-SİKLODEKSTRİN BAZLI KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Melike OKUTAN

AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2023

ÖZET

Enjekte edilebilir jeller biyotıp alanında, özellikle ilaç salımı ve doku mühendisliği başta olmak üzere birçok alanda tercih edilmektedir. Bu çalışmada, polietilenglikol ile modifiye edilmiş siklodekstrin moleküllerinin sentezinin ardından karbon nanotüp içeren enjekte edilebilir fiziksel jeller hazırlanmıştır. Her basamakta sentezlenen moleküllerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Enjekte edilebilir jellerin FT-IR ve SEM analizleri yanında, su temas açısı ölçümleri ile hidrofilik-hidrofobik karakterleri belirlenmiştir. Karbon nanotüp içeren ve içermeyen kitosan/CD-PEG karışımlarının enjekte edilebilir özellikte olduğu belirlenmiştir. Tez kapsamında geliştirilen enjekte edilebilir jellerin aynı zamanda kontrollü salım potansiyeli ile farklı uygulamalarda da yer alma potansiyeli mevcuttur.

Sayfa Adedi	: 46
Anahtar Kelimeler	: Enjekte edilebilir jel, kitosan, siklodekstrin
Danışman	: Doç. Dr. Selin KINALI DEMİRCİ

DEVELOPMENT OF INJECTABLE CHITOSAN-CYCLODEXTRIN BASED
COMPOSITE BIOMATERIALS

(M. Sc. Thesis)

Melike OKUTAN

AMASYA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

April 2023

ABSTRACT

Injectable gels are preferred in many fields, especially biomedicine, drug delivery, and tissue engineering. In this study, injectable physical gels containing carbon nanotubes were prepared after the synthesis of cyclodextrin molecules modified with polyethyleneglycol. The characterization of the synthesized molecules in each step was carried out. In addition to FT-IR and SEM analyses of injectable gels, their hydrophilic-hydrophobic characteristics were determined by water contact angle measurements. It has been determined that chitosan/CD-PEG mixtures with and without carbon nanotubes are injectable. Injectable gels developed within the scope of the thesis also have the potential to take part in different applications with their controlled release potential.

Number of pages	: 46
Keywords	: Injectable gel, chitosan, cyclodextrin
Supervisor	: Assoc. Prof. Dr Selin KINALI DEMİRCİ

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca gerek tecrübeleri gerek bilgi birikimiyle desteğini esirgemeyen sevgili danışman hocam Doç. Dr. Selin KINALI DEMİRCİ'ye, çalışmalarım boyunca beni destekleyen kıymetli hocam Doç. Dr. Serkan DEMİRCİ'ye ve laboratuvar arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu zorlu yüksek lisans tez çalışmam boyunca beni hiç yalnız bırakmayan sevgili EŞİME, biricik kızım Beril SEVDE'me yeni doğan nanoparçacığım Göktuğ BERK' ime, arkamda dağ gibi duran canım BABAM ve ANNEME her türlü destekleri için sonsuz teşekkürler.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1. Polimerler ve Biyopolimerler.....	3
2.2. Kitosan	5
2.3. Biyomalzemeler	9
2.4. Hidrojeller	10
2.5. Siklodekstrinler	13
2.6. Karbonnanotüpler.....	15
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	18
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
3.2. Alkil Sonlu PEG Sentezi	19
3.3. Heptakis(6-Deoksi-6-Azido)- β -Siklodekstrin (CD-N ₃) Sentezi	19
3.4. PEG Modifiye CD (CD-PEG) Sentezi	20
3.5. Organik Moleküllerin Karakterizasyonu.....	21
3.6. Polimer Karışımlarının Hazırlanması ve Enjekte Edilebilirlik Çalışmaları.....	21
3.7. Polimer Karışımlarının Karakterizasyonu.....	21
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	22

4.1. Alkil Sonlu PEG Sentezi ve Karakterizasyonu	22
4.2. Heptakis(6-Deoksi-6-Azido)- β -Siklodekstrin (CD-N ₃) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	24
4.3. PEG Modifiye CD (CD-PEG) Sentezi	27
4.4. Polimer Karışımlarının Hazırlanması ve Karakterizasyonu.....	30
4.5. Sonuç Ve Öneriler.....	35
KAYNAKLAR	36
EKLER.....	42
Ek-1: CD'nin HRMS spektrumu	43
Ek-2: CD-(N ₃) ₁ 'ün HRMS spektrumu	44
Ek-3: CD-(N ₃) ₇ 'ün HRMS spektrumu	45
ÖZGEÇMİŞ	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Biyopolimerler.....	3
Şekil 2.2. Biyopolimer çeşitleri	4
Şekil 2.3. Kitin ve kitosanın kimyasal yapıları (Pal ve diğerleri, 2020).	6
Şekil.2.4. PEG içeren enjekte edilebilir nanojel (Yang ve diğerleri, 2018).....	13
Şekil 2.5. Siklodekstrin ve yapısı.....	14
Şekil 2.6. Siklodekstrin bazlı ilaç dağıtım sistemi (Kurkov ve Loftsson, 2013).	15
Şekil 2.7. Karbonnanotüpler ve yapısı (Zhang ve diğerleri, 2001).....	16
Şekil 3.1. Kullanılan kimyasallar ve yapıları.....	18
Şekil 4.1. Alkil sonlu PEG sentezi.....	22
Şekil 4.2. Alkil sonlu PEG1000 (a), PEG3000 (b) ve PEG6000 (c) moleküllerinin FT-IR spektrumları.....	23
Şekil 4.3. Alkil sonlu PEG1000 (a), PEG3000 (b) ve PEG6000 (c) moleküllerinin ¹ H NMR spektrumları.	24
Şekil 4.4. CD-N ₃ 'ün sentezi.....	25
Şekil 4.5. CD (a) ve CD-N ₃ (b) molekülünün FT-IR spektrumu.....	25
Şekil 4.6. (a) CD ve (b) CD-N ₃ 'ün ¹ H NMR spektrumu.	26
Şekil 4.7. CD (a), CD-(N ₃) ₇ (b) ve CD-(N ₃) ₁ (c)'ün HRMS spektrumu.....	27
Şekil 4.8. CD-PEG sentezi.....	28
Şekil 4.9. CD-PEG1000 (a), CD-PEG3000 (b) ve CD-PEG6000 (c) moleküllerine ait FT-IR spektrumları.....	29
Şekil 4.10. Polimer karışımlarının hazırlanması.....	30
Şekil 4.11. Kitosan/CD-PEG1000 polimer karışımlarının FT-IR spektrumları.	31
Şekil 4.12. Kitosan ile CD-PEG1000 (a), CD-PEG3000 (b) ve CD-PEG6000 (c) polimer karışımlarının SEM görüntüleri.....	32
Şekil 4.13. Karbon nanotüp içeren kitosan ile CD-PEG1000, CD-PEG3000 ve CD-PEG6000 polimer karışımlarının SEM görüntüleri.	33

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.14. Kitosan/CD-PEG karışımının enjeksiyon testi sırasında ve sonrasında görüntüsü.....	34
--	----



TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 4.1. Hazırlanan karışımların su temas açıları.....	32



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, yanda açıklamaları verilmek üzere aşağıda listelenmiştir.

Simgeler

Açıklama

°C

Santigrat derece

Kısaltmalar

Açıklama

CD

Siklodekstrin

DMF

Dimetilformamid

PEG

Polietilenglikol

TEG

Trietilenglikol

PMDETA

Pentametildietilentriamin

THF

Tetrahidrofuran

EtOAc

Etilasetat

SEM

Taramalı elektron mikroskobu

TEM

Geçirimli elektron mikroskobu

NMR

Nükleer manyetik rezonans

TEA

Trietilenamin

PH₃P

Trifenilfosfin

TLC

İnce Tabaka Kromografisi

CNT

Karbonnanotüpler

1. GİRİŞ

Hidrojeller, yaşamsal zorlukların üstesinden gelmek için bir alternatif olabilir. Bu yapılar, fiziksel ve kimyasal etkenler altında suyu tutma, emme ve salma kabiliyetlerine sahip üç boyutlu karmaşık şekillerdir. Sentetik veya biyobazlı hidrojeller, doku mühendisliği ve ilaç dağıtımı için güçlü platformlar olarak ortaya çıkmıştır (Hanafi, Leporatti ve El-Kemary, 2019; Majee, 2016). Monomerlerin tipine, asılı zincirlere ve çapraz bağlanma derecesine bağlı olarak hidrojeller, sıcaklık, pH ve ışık gibi belirli uyaranlara yanıt olarak tersinir sol-jel faz geçişlerine (ve sonuç olarak özelliklerinde değişikliklere) maruz kalabilir (Majee, 2016). Başka bir çalışmada, 3D biyobaskı ve yerinde biriktirme uygulamaları için foto-çapraz bağlama yoluyla hidrojellerin mekanik özelliklerinin ayarlandığını bildirmiştir (Serna ve diğerleri, 2019).

Hidrojeller tahriş edici olmadıkları, metabolitlere karşı geçirgen oldukları ve nemli ve hücre dostu bir ortam sağladıkları için yara iyileşmesi için uygun oldukları kanıtlanmıştır (Francesko, Petkova, ve Tzanov, 2018). Bu iyileştirme potansiyeli, cilt, bağırsak ve kemik uygulamaları için terapötik yara örtüleri ve biyoyapışkanlar geliştirmek üzere çeşitli biyobazlı polimerlerin olağanüstü yapışkanlığı ile birleştirilmiştir (Tran, 2021).

En sık kullanılan doğal polimerlerden biri, doğal olarak bol bulunan kitinin kısmi deasetilasyonundan elde edilebilen kitosandır (Qasim ve diğerleri, 2018). Güçlü doğal yapışkanlık ve biyoyumluluğun yanı sıra, kitosan arzu edilen hemostatik, antimikrobiyal ve analjezik özellikler sergiler ve bu da onu nanotıp (Wang ve diğerleri, 2020) ve rejeneratif tıpta (Gonzalez-Melo ve diğerleri, 2021) sayısız uygulama için çekici bir malzeme haline getirir. Ayrıca, kitosan, fonksiyonel molekülleri, yapılarındaki nükleofilik saldırılara duyarlı olan yapılarındaki glikopiranoz halkalarına bağlı serbest asetamid ve hidroksil gruplarına konjuge ederek spesifik işlevsellikler için daha fazla tasarlanabilir (Patrulea, Ostafe, Borchard, ve Jordan, 2015).

Poli (etilen glikol) (PEG), antikanser ilaçlarının klinik olarak verilmesinde en çok kullanılan polimerlerdendir. Peptit proteinlerinin, ilaçların ve biyoaktif maddelerin PEGilasyonunun (yani, PEG'nin kovalent bağlanmasının) hidrofobik ilaçların suda çözünürlüğünü arttırdığı, dolaşım süresini uzattığı, spesifik olmayan alımı en aza indirdiği ve arttırılmış geçirgenlik

ve tutma etkisi yoluyla spesifik tümör hedeflenebilirliği sağladığı bilinmektedir. Çok sayıda PEG bazlı terapötikler geliştirilmiştir ve birçoğu piyasadan onay almıştır. Gelişmiş terapötik etkinlik ve azaltılmış sistemik toksisite ile PEG ön ilaç konjugatlarının tasarlanmasına yardımcı olan çok sayıda deneyim kazanılmıştır. Ancak, PEG bazlı ön ilaç konjugatlarının tasarlanmasında daha fazla çaba gösterilmesi beklenmektedir (Shashwat, Naval, Rajesh ve Jayant, 2012).

Etkili ilaç dağıtımı konusundaki zorluk, ilaç şirketlerini, ilaçları kontrollü devamlı ve hedeflenebilir ayrıca zararlı etkisi az bir şekilde sunma potansiyellerini ortaya koyan yeni ilaç dağıtım teknolojilerinin geliştirilmesine katılmaya olanak sağlamıştır. Jellerin bu gelişimi, artık yalnızca yerel işler için ilaç ve kozmetiklerin topikal uygulamalarıyla kendini kısıtlamayan yeni bir dönüşümdür. Veziküler jeller, nanojeller, emüljeller vb. dahil olmak üzere nanoteknoloji ile hazırlanan yeni jeller, ilaç yükleme ve ilacın farklı uygulama yollarından kontrollü salımı açısından etkinliklerini ortaya koymuştur. Bu yeni jeller, ilaç dağıtımı ve ayrıca uygulama alanı olarak gelişen durumlar için akıllı jel sistemleri olarak kendilerini ortaya koymuştur. Bu jeller, öncelikle kanser hastalarının tedavisi, büyüme hormonundaki meydana gelen hastalıklar, diş ve diş eti hastalıkları, kemik kusurlarının doldurulup tedavi edilmesi ve çok daha fazlası için, *in-vivo* ve klinik deneylerde ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılmıştır (Paul ve diğerleri, 2017).

Bu bilgiler ışığında sunulan tez kapsamında, siklodekstrin molekülü farklı molekül ağırlığına sahip polietilen glikol ile klik reaksiyonu ile modifiye edilmiştir. Modifikasyonun her basamağında elde edilen moleküller FTIR, ¹H NMR ve HRMS ile karakterize edilmiştir. Ardından karbon nanotüp içeren fiziksel hidrojenlerin hazırlanmış ve karakterizasyon çalışmalarına tamamlanmıştır. Fiziksel jellerin hazırlanmasının ardından herhangi bir faz ayrımı gözlenmemiş ve enjeksiyonun ardından jel formunu korudukları gözlenmiştir.

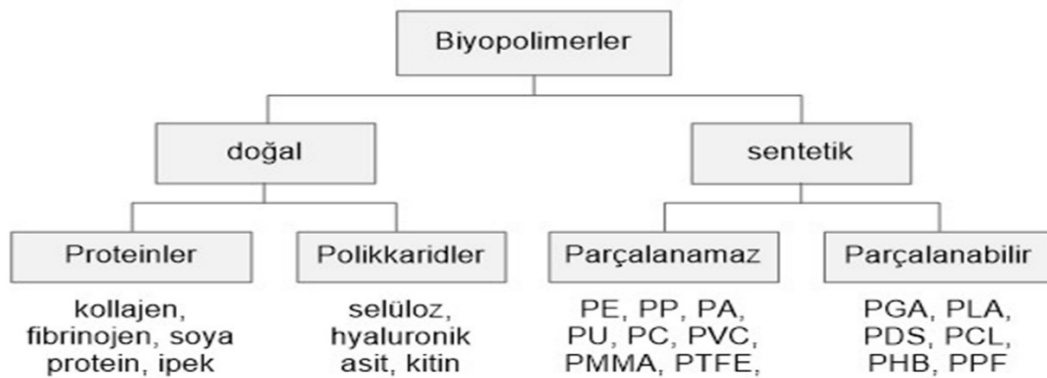
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde, polimerler ve biyopolimerlerin önemi ve özellikleri incelenmiştir. Kitosan, biyomalzemeler, hidrojeller, siklodekstrinler ve karbonnanotüpler gibi önemli malzemeler de ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2.1. Polimerler ve Biyopolimerler

Polimerler, yapı olarak çok küçük anlamına gelen ve monomer adı verilen birimlerin kimyasal bağlarıyla meydana getirdiği makromoleküllerdir. Polimer molekülü içindeki monomerlerin sayısı büyük ölçüde değişebilir. Ayrıca polimer molekülü içerisinde bir yada birden fazla tekrarlanan birim yer alabilir. Polimer zincirindeki monomerlerin sayısı polimerin özellikleri üzerine etkileri nedeniyle kullanım alanını doğrudan etkiler.

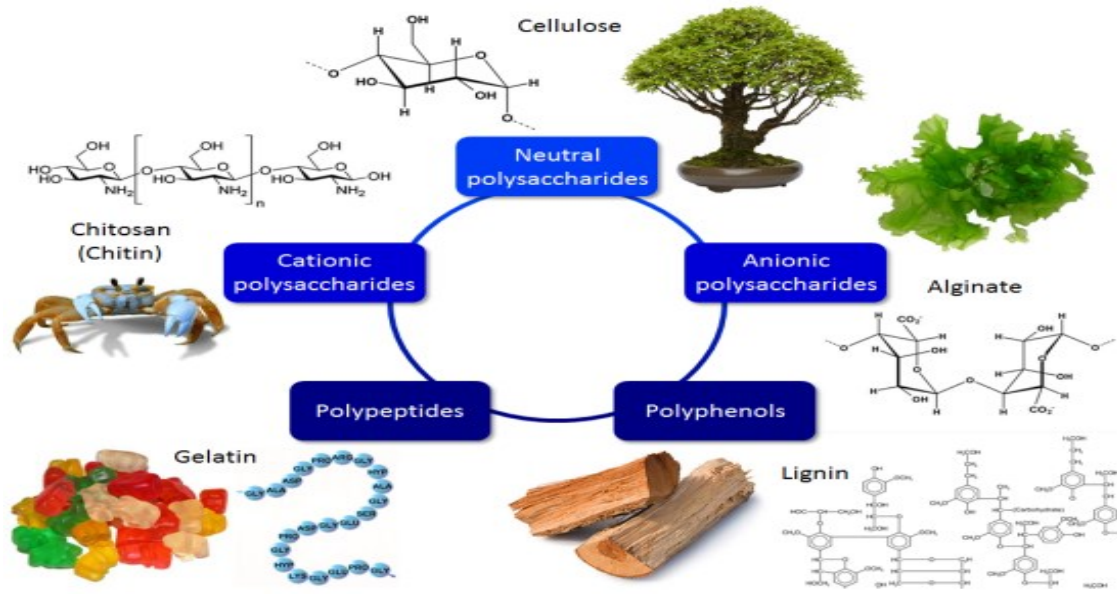
Polimerlerin sözlüğü çok geniştir. İkişer, üçer ve dörtlü olarak birbirine bağlanan monomere sırasıyla dimerler, trimerler ve tetramerler denir ve bu kısa tekrar eden birimlere ayrıca oligomerler denir; şartlara bağlı olarak, bu oligomerler, özellikle blok kopolimerler bağlamında, ön polimerler olarak da adlandırılabilir. Monomerlerin veya ön polimerlerin tek bir molekülde spesifik olarak polimer olarak adlandırılmak üzere yeterli derecede birleştiği nokta büyük ölçüde keyfidir (Muxika, Etxabide, Uranga ve Guerrero, 2017).



Şekil 2.1. Biyopolimerler

Pamuk, yün ve ipek, ilkel zamanlardan bu yana kullanılan doğal polimer menşeli malzemelerdir. Kağıt ve ahşabın ana maddesi olan selüloz da doğal polimerlere örnektir.

Bunun dışındakiler, bitkiler tarafından yapılan nişasta moleküllerini ihtiva eder. Dolayısıyla şeker glikozu, hem selülozun hemde nişastanın monomeri olmasına rağmen birbiri açısından çok farklı özelliklere sahipler. Nişasta hem suda çözülür hemde kolayca sindirilebilir iken aynı tekrarlanan birimleri içeren selüloz suda çözünmez ve insanlar tarafından sindirimi mümkün değildir. Bu özellikleri nedeniyle polimerleri oluşturan tekrarlanan birimlerin birbirine bağlanma şekilleri bu iki polimer arasındaki esas farkı belirlemektedir. Polimerler de kendileri arasında farklılıklar gösterirler (Yu ve Zhao, 2022).



Şekil 2.2. Biyopolimer çeşitleri ("Biopolymers," Schnepf Group)

Biyopolimerler, doğal zaman içerisinde büyükölle tarafından meydana getirilen, doğal ortamda bulunan mikroorganizmalar tarafından kolayca parçalanabilen ve parçalandığında ise herhangi bir çevresel kirliliğine sebebiyet vermeyecek şekilde bileşenlerine ayrılan çevre dostu polimerlerdir.

Biyopolimerler:

1. Tarımsal ve doğal biyokölle kaynaklı
2. Genetiği değiştirilmiş bakteri ve mikroorganizma kaynaklı
3. Biyokaynaklı monomerlerin kimyasal birleşimi kaynaklı
4. Petrol menşeiili ürünlerden temin edilen alifatik ve aromatik polimerler olarak incelenmektedir.

Biyopolimerler, tıp ve ilaç sektörlerinde ayrıca çok farklı uygulama alanlarında fayda sağlar. Yara iyileşmesi, ilaç dağıtımı ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalar için kullanılabilecek bir malzeme, biyouyumluluk, toksik olmayan ürünlere biyolojik bozunma, düşük antijenite, yüksek biyo-aktivite, uygun gözenekliliğe sahip karmaşık şekillere işlenebilirlik, yetenek gibi belirli özelliklere sahip olmalıdır. Hücrenin mekanik gücünü korumasında hücrenin gelişimini ve hücrenin çoğalmasını sağlıklı bir hücre meydana gelmesini sağlar. En yaygın olarak kullanılan ve en bol bulunan biyopolimerler, biyomedikal önemle ilgili özelliklere odaklanılarak tanımlanmıştır (Chen ve diğerleri, 2018).

Biyopolimerler, kendilerinin omurgalarında bulunan nitrojen ve oksijen atomları sayesinde kolayca biyolojik olarak parçalanabilirler ve bu maddeler yenilenebilir kaynaklardan elde edilebilirler. Kendi kendilerince biyolojik olarak bozunma sayesinde kolayca nemli madde, biyokütle, CO₂, su ve diğer doğada kolayca bütünleşen maddelere dönüşebilirler. Biyopolimerler bu sebeple biyolojik işlemlerle doğal olarak geri dönüştürülür (Husain ve diğerleri, 2017).

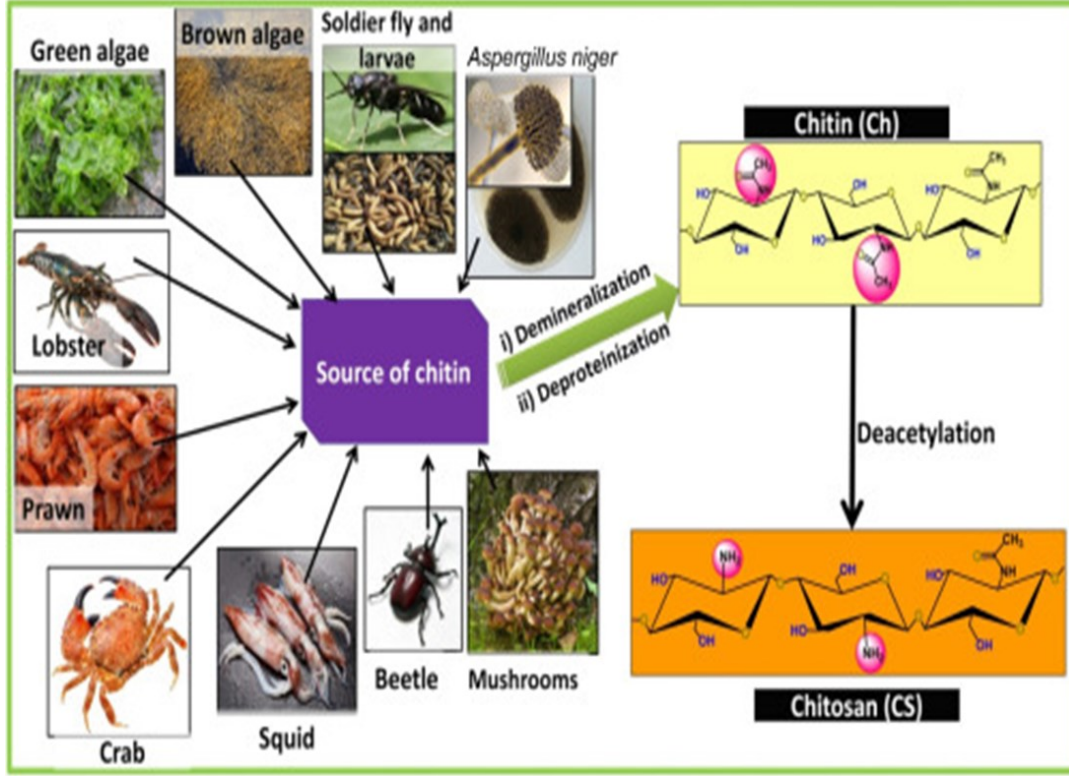
Biyobozunur ürünler tıp dünyasında çok faydalıdır. Basitçe dört kısımda toplayabiliriz:

- Kontrollü ilaç dağıtım sistemleri
- Yara iyileştirme ve kapatma
- Cerrahi implant cihazları
- Doku mühendisliği için biyolojik olarak işlevsel yapı iskeleleri

2.2. Kitosan

Kitosan doğada bulunan ve kitin deasetilasyonundan üretilen bir biyopolimerdir. Kitosan, daha fazla istifade edilmek için farklı bilim alanlarında da geniş kapsamlı olarak incelenmiştir. Kitosanı ayrıcalıklı kılan özellikler mantar ve bakteriyel kaynaklı rahatsızlıkların tedavisi, mukozal dokuya uyumluluk, zehirli olmama, biyobozunurluk ve biyouyumluluk başta olmak üzere kitosan bazlı biyomalzemelerin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca kitosan, yaygın olarak kullanılan tek doğal polisakkarittir ve farklı uygulamalar ve işlevler için kimyasal olarak modifiye edilmesi mümkündür. Bahsedilen

üstünlükleri nedeniyle kitosan farklı bilim ve teknoloji alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır (Sharifianjazi ve diğerleri, 2022).



Şekil 2.3. Kitin ve kitosanın kimyasal yapıları (Pal ve diğerleri, 2020)

Doğal polisakkarit olan kitinin bir dönüşümü neticesinde kitosan oluşmuştur. 1811 yılında Fransız asıllı kimyager Henri Braconnot kitindeki o cevheri görüp, kitinin etrafındaki mantarlardan ayırarak ve onu analiz edip incelemiştir (Qiao ve diğerleri, 2020). Biyopolimerler arasında kitin, dünyada en fazla buluna ikinci biyopolimerdir. Kitin, kabukluların ve böceklerin dış yapısının ana bileşenidir, nematodlarda, maya ve mantarların hücre duvarında bulunur ve doğada selüloz maddesinden sonra en fazla bulunan polisakkarittir (Gonzalez-Melo ve diğerleri, 2021).

Kitosanın biyoyuyluluk ve biyoaktivite seviyesi oldukça yüksektir. Bununla beraber biyolojik olarak kolayca parçalanabilirlik ve seçici geçirgenlik özellikleri bir çok biyo uygulamada kitosani ön plana çıkarmaktadır. Antimikrobiyal etkinlik olarak ise jel ve film oluşturma kabiliyeti kitosana ayrıcalık sunmaktadır. Bu özgün özellikler, Kitosan'a çeşitli uygulamalar sağlar, örneğin: kontrollü salım için ilaç taşıyıcısı, anti-bakteriyel ve anti asit; diş minesinin bakteri plağı oluşumunu ve dekalsifikasyonunu inhibe eder, osteogenezi, yağ

emici eylemi destekler ve ülser ve lezyonların iyileşmesini destekleyen çeşitli uygulamalarda kendine yer bulmuştur (Feng ve diğerleri, 2010).

Ayrıca, 2020'de, IN iletimi yoluyla AD tedavisi için başka bir terapötik nanotaşıyıcı üretildi. Nanotaşıyıcılar (CUR-CS-PLGA-NP) içinde kapsüllenmiş kurkumin, PBS (pH 7.4) solüsyonunda 72 saatlik depolamadan sonra bile fizyolojik olarak stabil olduğu (%95) ve ilaç tutma etkinliğini (%75) koruyabildiği belirlenmiştir (Zhang ve diğerleri, 2018).

Kitosanın yukarıda verilen özellikleri ve kullanım alanları dışında farklı bilim ve teknoloji alanlarında da sıklıkla kullanılmaktadır. Kitsanın kullanım alanları ve kullanım amaçları aşağıda genel olarak verilmiştir.

Atık su arıtımı, pıhtılaşma maddesi olarak ve polikasyonik doğası nedeniyle bir şelatlama maddesi olarak ağır metal iyonlarının arıtımı için kullanılmıştır (Carreno-Gomez ve Duncan, 1997).

Kağıt ve ambalaj endüstrilerinde, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve çevre ile yüksek uyumluluğu nedeniyle, tekstil endüstrisi ise toksik olmaması, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve çevre dostu yapısı nedeniyle tercih edilir (Liu, Yang ve Chen, 2021).

Gıda endüstrisinde, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri nedeniyle et ve süt ürünlerinde bir katkı maddesi olarak, ayrıca tat değişikliğini önlemek ve raf ömrünü uzatmak amacıyla kullanılmıştır (Cota-Arriola, Cortez-Rocha, Burgos-Hernández, Ezquerro-Brauer ve Plascencia-Jatomea, 2013).

Tarım, meyve ve sebzelerin bozulmasını önleyen koruyucu bir film amacıyla kullanılmıştır (Cota-Arriola ve diğerleri, 2013).

Tıp ve biyotıp alanlarında, kitosanın saflığına bağlı olarak ilaç salım ve salım sistemlerinde, hemodiyalizde, suni deride, enzimatik immobilizasyonda, kontakt lenslerde, göz bandajlarında, ortopedide, diş ipinde, diş hekimliğinde kullanılabilir (Lian ve diğerleri, 2009).

Yara iyileştirme, doku mühendisliği, ilaç taşıyıcılarının üretimi, antikanser ilaçlar ve aşı salımı için kitosan nanotaşıyıcılar yanında gen terapisi ve biyogörüntü için tıp alanında kullanılmıştır (Wang ve diğerleri, 2020).

Kitosan, hem nitrik oksit üretimi üzerinde in-vivo uyarıcı bir etkiye sahiptir hem de peroksit üretimini modüle eder. Nötrofil aktivasyonu, düşük moleküler ağırlıklı kitosanların uygulanması ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda oksidatif stresin azaltmak amacıyla kullanılmıştır (Ono ve diğerleri, 2000).

Kitosan, ilaç sektöründeki iyileştirme çalışmalarının hız kazanması için ilaç emilimini ve ilacın içerisindeki etken maddenin stabilizasyonunu artırma gücüne sahiptir. Ayrıca kitosan, seçici geçirgen özelliği ile DNA'yı muhafaza edebilir ve genlerin doğru okunma süresini uzatabilir. Bazı antikanser ajanları ile konjuge edilmiş kitin veya kitosan türevleri, kanser dokularında kademeli olarak serbest ilaç salımı ile daha iyi antikanser etkiler göstermişlerdir (Wang ve diğerleri, 2020).

Kitosanın mast hücrelerinden hem IL-8 hem de TNF- α salgılanmasını kısmen inhibe ettiği doğrulanmıştır. Bu da suda çözünür kitosan'ın alerjik inflamatuvar yanıtı azaltma potansiyeline sahip olduğunu gösterir. Kitosan, polimorfnükleer lökositler tarafından fagositoz ve osteopontin ve lökotrien B üretimini, interlökin-1 üretimini, makrofajlar tarafından transforme edici büyüme faktörü b1 ve trombositlerden türetilen büyüme faktörünü ve fibroblastlar tarafından interlökin-8 üretimini teşvik ederek bağışıklık artırır (Wang ve diğerleri, 2020).

Hidroksiapatit ile birlikte kitosan kemik dokusu mühendisliğinde kullanılan maksimum düzeyde aktif biyomateryal olma özelliğine sahiptir. Kitosan ayrıca artrit ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının kontrolünü sağlamak için çeşitli deniz menşeli polisakkarit türleri tercih edilir. (Fonksiyonel bir yara örtüsü olarak ve hızlı yara iyileşmesi için nemli bir ortam yaratmak amacıyla, harmanlanmış bir aljinat, kitin/kitosan ve fukoidan oluşan bir tabaka geliştirilmiştir. Biyouyumluluğu yüksek, biyolojik olarak parçalanabilen, gözenekli bir yapıya sahip, hücre büyümesine, osteokondüksiyona ve intrinsik antibakteriyel doğasına uygun olan kitosan, biyomedikal uygulamalarda önemli ölçüde geliştirilmiştir. Bozunabilir polimerik implantlar, ikinci bir cerrahi operasyon ihtiyacını ortadan kaldırır. Kitosan/Hidroksiapatit kompozit malzemeleri, doğal kemiğin organik kısmı kadar inorganik

kısmını da taklit etme konusunda umut vaat etmektedir (Preeti, Harsh, Veena ve Gaurav, 2015).

Kitosan, algler, mantarlar ve bakteriler dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalarda antimikrobiyal etki gösterir. Gram pozitif bakterilere ve çeşitli maya türlerine karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Kitosan jeli; asetik asitte seyreltmeden elde edilen dış çürükleri için önleyici ve tedavi edici bir materyal olarak önerilmektedir (Lian ve diğerleri, 2009).

2.3. Biyomalzemeler

Hidrojeller, biyomateryaller, ilaç dağıtımı için matrisler ve doku mühendisliği için yapı iskeleleri dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalara hizmet eder (Sun, Zhang, Shi, Tang ve Wu, 2002).

Biyo-kaynağa veya belirli bir biyoyugulamaya sahip moleküller olarak biyomoleküller, şu anda insanların yaşamına ve sosyal ilerlemeye yarar sağlamak için yürüyüş hızını artırmaktadır. Yeniden dönüşüm süreçleri için, biyomoleküllerden biyomateryallere ve biyoyugulamalara aktarım ve dönüştürme sağlanırken birkaç ana unsur vardır. Gelişen teknoloji ve bilimin ışığında, bu unsurlar, maddi dönüşüm yollarının uygun ve aktif olarak sonuçlanmasının sağlamak için birbirlerinden bağımsız hareket edemezler (Dimitrios ve diğerleri, 2008).

Yeni tür biyomoleküller, ister aktif ister inert olsun, her zaman artmakta ve çok sınırlı sayıda gerçek ticari ürünlere girmektedir. Hem yeni biyomolekül türlerinin bulunması hem de biyomolekül bazlı fonksiyonel materyallerin hazırlanması için başlangıç biyomoleküllerinin makul bir şekilde seçilmesi önemlidir (Li, Wang, Song ve Yu, 2021).

Hem inert hem de aktif biyomoleküller, çoğu bileşik veya hibrit formatta ve birkaçı saf halde sunulan fonksiyonel biyomalzemeler hazırlamak için sıklıkla araştırılır. Bu nedenle, biyomalzemelerin (dış şekil, iç yapı, bileşenler ve bileşimler gibi) makul tasarımı ve uygulanan teknikler hayati önem taşımaktadır. Bu sayıda, Li ve ark. bifazik bir ilaç salım profili sağlamak için özel bir şekil ve ayrıca özel bir yapı, yani bir ip üzerinde Janus

boncukları rapor etmiştir Bu biyomolekül tabanlı yapılar genel hibrit malzemelerdir, ancak çok bölmeli yapılar içindeki her bölme açısından nanokompozitlerdir (Li ve diğerleri, 2021).

2.4. Hidrojeller

Hidrojeller, fonksiyonel grupları nedeniyle hidrofilik karaktere sahip, doğal veya sentetik kökenli, fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlanmış üç boyutlu polimerik ağlardır. Yüksek su içeriği, yumuşaklık, esneklik, gözeneklilik, geçirgenlik ve biyouyumluluk gibi benzersiz özelliklere ve su ve diğer vücut sıvılarına karşı çok yüksek afiniteye sahiptirler. Bu özellikler, biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda pek çok fırsat açan, birçok yumuşak canlı dokuya benzemektedir (Hoffman, 2012; Caló ve Khutoryanskiy, 2015).

Belirli bir uyarana yanıt olarak jelleşmek üzere tasarlanan hidrojeller, su difüzyon mesafelerinin kısa olması için geniş bir yüzey alanıyla üretilirler, çok hızlı indüklenen suda şişme özellikleri sergilerler. Dış jelleşme uyaranları olarak; sıcaklık, ışık, elektrik, basınç ve ses gibi fiziksel faktörlerin yanı sıra iyonik güç veya bileşimdeki değişiklikler, molekül tanıma ve kovalent bağlanma gibi kimyasal uyaranlar da yer almaktadır (Alonso, Del-Olmo, Gonzalez ve Saez-Martinez, 2021).

Enjekte edilebilir bir hidrojel, belirli biyomateryallerin sıvı olarak insan vücuduna enjekte edilebildiği ve sonra yerinde katı bir hidrojel oluşturabileceği tezine dayanmaktadır. Sıcaklığa bağlı hidrojeller bir enjeksiyon olarak uygulanabilir ve birçok biyomedikal uygulamada en yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (Kim ve Park, 2012).

Enjekte edilebilir hidrojeller, doku mühendisliği ve yerel ilaç dağıtımı için umut vaat eden platformlardır. Pertici ve arkadaşları, enjekte edilebilir ve biyolojik olarak parçalanabilir bir hidrojel geliştirmişlerdir ve bu hidrojel platformu, beyin/yumuşak doku mühendisliğinde ilaç dağıtımında kullanım için oldukça çekici özellikler sergilemişlerdir (Pertici ve diğerleri, 2019). Hyun ve arkadaşları, görünür ışıkla sertleşebilen glikol kitosan hidrojellerinin kontrollü salım çalışmalarını gerçekleştirerek, yeni bir anti kanser ilacı dağıtım sistemi olarak çalıştığını kanıtlamışlardır (Hyun ve diğerleri, 2018). Kayma incilmesi ve kendi kendini iyileştiren hidrojeller, ilaç verme, doku mühendisliği ve 3D biyobaskı dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Loebel, Rodell, Chen ve Burdick, 2017; Uman, Dhand ve Burdick, 2020).

Le ve arkadaşları, Onkolitik adenovirüslerin (Ads) verimli ve uzun vadeli iletimi için ikili bir pH ve sıcaklığa duyarlı fiziksel olarak çapraz bağlanmış ve enjekte edilebilir hidrojel sistemi geliştirilmiştir. Biyouyumluluğu iyi olan bu hidrojeller, insan ksenograft tümör modellerinde gelişmiş ve uzun vadeli antitümör terapötik etkiler sergilemiştir. Bu enjekte edilebilir hidrojeller, uzun vadeli kanser tedavisi için potansiyele sahip olabileceği öngörülmüştür (Le ve diğerleri, 2019).

Polisakkaritlere dayalı ısıya duyarlı hidrojeller, biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik olarak uyumlu enjekte edilebilir ilaç verme sistemlerinin tasarımı için uygun adaylardır. Maiz-Fernandez ve arkadaşları, β -Gliserol fosfat/genipin kitosan hidrojelleri elde etmişler ve çapraz bağlama Jelleşme süresi, gözenek boyutu, su alma yeteneği, in vitro hidrolitik ve enzimatik bozunma, mukoadhezyon ve mekanik ve reolojik özellikler dahil olmak üzere çeşitli özellikler üzerindeki etkisini analiz etmek için çok çeşitli β -GP konsantrasyonları seçilmiştir. Ayrıca, diklofenak gibi bir anti-inflamatuar anyonik ilacın uygulanması ve kontrollü salımı için geliştirilen sistemlerin potansiyel uygulaması başarıyla gösterilmiştir (Maiz-Fernandez ve diğerleri, 2020).

İlk sentetik hidrojellerin 1954'te Lim ve Wichterle tarafından elde edilmesi ile başlayan süreç sonucunda günümüzde hidrojeller bir çok alanda kullanılmaktadır (Wichterle, 1960). Teknolojik hidrojeller, temizlik malzemeleri (Singh ve diğerleri, 2010), tarım (Amulya, 2010), ilaç dağıtım sistemleri (Singh ve diğerleri, 2010), gıda katkı maddeleri (Chen ve diğerleri, 1995), farmasötikler (Kashyap, Kumar ve Ther, 2005), tıpta teşhis tedavi amacıyla uygulanan uygulamalar (Sakiko, Shuichi ve John, 2008), doku mühendisliği ve yenileyici tıp ilaçlar (Ling ve diğerleri, 2011), teşhis (Herber, Van der Linden, Olthuis ve Bergveld, 2003), yara sargısı (Panprung ve Uracha, 2011), biyomoleküllerin veya hücrelerin ayrılması (Feng ve diğerleri, 2010) ve biyolojik adezyonları düzenlemek için bariyer malzemeleri (Debashish, Jennifer ve Cambre, 2010) ve biyosensörler (Peter ve diğerleri, 2009).

Park ve arkadaşları, su emici olarak hidrofilik monomerlerin nişasta ve diğer polisakkaritler üzerine aşılması yoluyla tarımsal kullanımı sağlamıştır (Park ve Kim, 2001; Pourjavadi, Harzandi ve Hosseinzadeh, 2004). Temizlik sektöründeki hidrojel ürünlerinin ana kaynağı akrilik asit ve akrilik asitin tuzlarına dayanmaktadır (Singh, Sharma, Garg, V. K. and Garg, G., 2010).

Düzenli ilaç formülasyonlarının getirdiği kısıtlamaların üstesinden gelmek için önceden belirlenmiş süreler boyunca belirli oranlarda ilaç vermek için kullanılan kontrollü ilaç salma sistemleri (DDS) kullanılmaktadır. Hidrojellerin çok çeşitli özelliklere sahip olması nedeniyle ilaç verme uygulamalarında öncelikli seçim haline gelmektedir. İki özelliğin kontrol edilmesiyle gözenek büyüklüğü fazla hidrojel yapıları elde edilebilir:

1. Matriste bulunan çapraz bağlanma derecesi
2. Şişmenin meydana geldiği sulu ortama hidrojin bağlanma eğilimi

Gözenekli yapılarından dolayı hidrojeller farklı ilaç türlerine karşı oldukça geçirgendir ve bu nedenle ilaçlar yüklenebilir ve uygun koşullarda salınabilir (Bahram, Nurallahzadeh ve Mohseni, 2015). Farmasötiklerin uzun süre salınma olasılığı (sürekli salım), ilaç salım araştırmalarında hidrojellerden elde edilen başlıca avantajdır; bu, uzun bir süre boyunca belirli bir konuma yüksek konsantrasyonda bir aktif farmasötik madde sağlanmasıyla sonuçlanır.

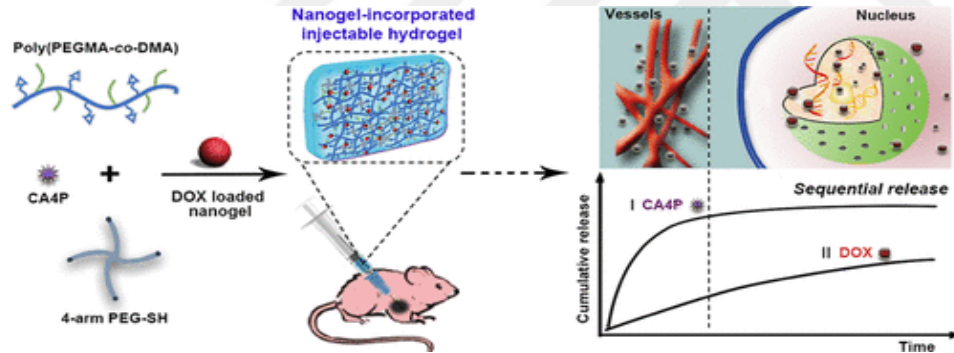
Aljinat, kitosan ve kollajen bazlı hidrojel yapı iskeleleri, genel hacim arttırıcı maddeler olarak kullanım potansiyeli göstermektedir. Hücreler, kendilerine yapışma almaçlarından yoksundur bu nedenle yapay hidrojeller genellikle anti-yapışkan malzemeler olarak kullanılırlar ve proteinler uygun özellikte tasarlandıkları takdirde genellikle bunları kolayca emmezler. Ameliyat sonrası adezyonları önlemek için polietilen glikol (PEG) kullanılmıştır (Lee ve Mooney, 2001).

Kitosan ve kitin türevlerinden oluşan hidrojeller artık hava ve vücut sıvılarının dışarı sızabileceği küçük yaraları kapatmak ve yara pansumanlarının etkinliğini artırmak için cerrahi prosedürlerde biyolojik yapıştırıcılar olarak kullanılmaktadır (Zhao, Kato, Fukumoto ve Nakamae, 2001).

Amino (NH_2) ve hidroksil (OH) gruplarının bulunmasından dolayı kitosan kaynaklı hidrojeller ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında uygulanabilmektedir. Bu uygulanabilirlik, metal iyonlarının amino grupları ile şelatlar oluşturma eğiliminden kaynaklanmaktadır. Ancak kitosan çapraz bağlayıcılarla reaksiyona girdikten sonra adsorpsiyon kapasitesi ile ilgili olan alkaliliği azalır. Bu fonksiyonel grupların kimyasal

değişimleri kitosanın sadece tutunma kapasitesini değil, aynı zamanda fizikokimyasal niteliklerini de geliştirebilir (Ramesh, Hasegawa, Sugimoto, Maki ve Ueda, 2008; Kandile, ve Nasr, 2009). Amino asit esterleri, okso-2-glutarik asit, piridil, etilendiamin, karbodiimid, aromatik poliimidler, amin fonksiyonelleştirilmiş manyetik nanoparçacıklar ve glisin dahil olmak üzere araştırmacılar tarafından kitosan'ı modifiye etmek için farklı yaklaşımlar kullanıldı (Jeon ve Holl, 2003). Kitosan bazlı hidrojellerin tutunma kapasitesinin ve ayrıca mekanik direncinin, fonksiyonel grupların gelişerek değişimlerinden sonra gelişeceğini bu çalışmalar göstermektedir.

Çift ilaç dağıtım sistemleri kullanan ilaç kombinasyon tedavileri, yüksek doz ve kolay ilaç direnci oluşturma gibi tek ilaç tedavisinin dezavantajlarını azaltmak için etkili bir yaklaşım sunar. Nanojel gömülü enjekte edilebilir hidrojel, basit enjeksiyonla sıralı salım davranışlarıyla lokal çift ilaç dağıtımı için evrensel bir ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabilir (Yang ve diğerleri, 2018).

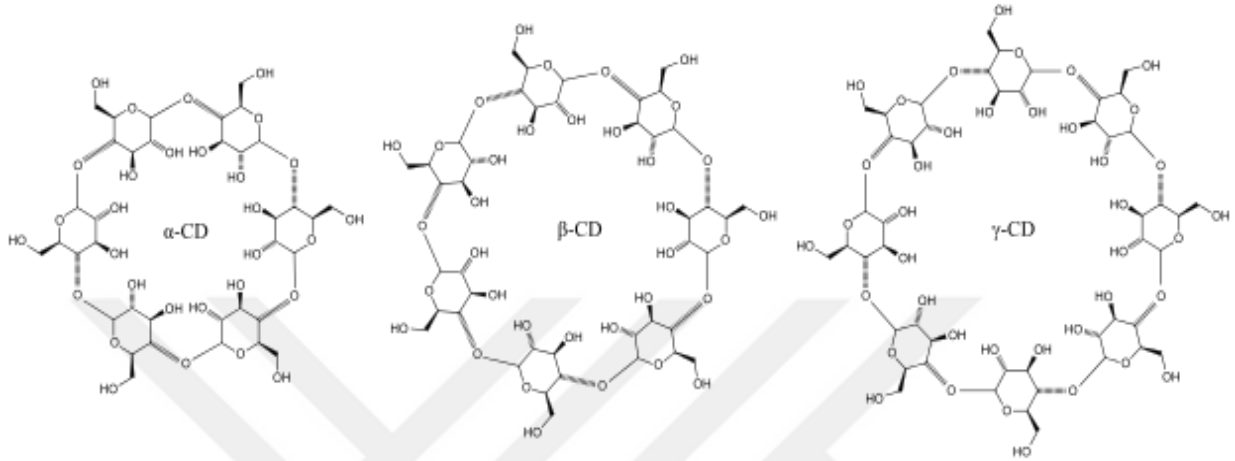


Şekil.2.4. PEG içeren enjekte edilebilir nanojel (Yang ve diğerleri, 2018)

2.5. Siklodekstrinler

Siklodekstrinler (CD'ler), nişastanın enzimatik bozunmasıyla üretilen yapısal olarak ilişkili siklik oligosakkaritlerdir. Doğal olarak oluşan α -CD, β -CD ve γ -CD sırasıyla 6, 7 veya 8 a-1,4-bağlı d-glukopiranoz biriminden oluşur. 6 glukopiranoz biriminden daha az olan CD'ler sterik nedenlerle oluşturulamazken, 8 birimden fazla olan büyük CD'ler tespit edilmiştir, ancak ilaç formülasyonu ve dağıtımı ile ilgili değildir. d-glukopiranoz birimlerinin sandalye konformasyonundan dolayı, CD'ler içi boş bir kesik koni yapısı sunar (Şekil 2.5) (Jansook, Ogawa ve Loftsson, 2018). İş bölümü yapıldığında suyu seven hidoksil grupları molekülün dışına hareket ederler. İkincil olanlar koninin daha dar kenarına ve birincil daha geniş

kenarına yönlendirilir bu olaydan sonra CD molekülünün dışına hidrofilik karakter verer bu sayede suyu seven kısım oluşur. CD'nin merkezi boşluğu, seyreltilmiş etanolün polaritesine benzeyen lipofilik karakter veren iskelet karbonları ve eterik oksijenlerle kaplıdır (Kurkov ve Loftsson, 2013).



Şekil 2.5. Siklodekstrin ve yapısı

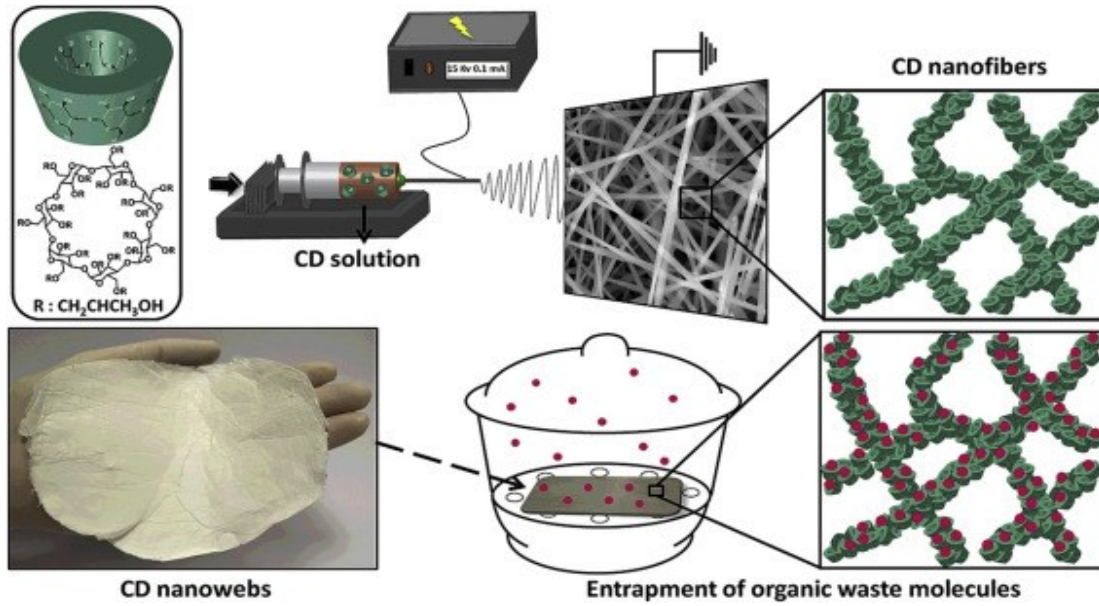
CDler, farmasötik yardımcı maddeler olarak CD'lerin avantajlarını, dahil edilen polimerlerden kaynaklanan çeşitli akıllı işlevlerle birleştirdikleri için ilaç dağıtım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmıştır.

Siklodekstrinlerin biyolojik olarak uyarlanabilirliği ve çok yönlülüğü, onları, inklüzyon komplekslerinin oluşumu yoluyla çeşitli ilaç dağıtım alanlarındaki ilaç moleküllerinin istenmeyen özelliklerini hafifletme kabiliyetine sahiptir.

Siklodekstrin bazlı taşıyıcılar, ilaç salım oranını etkili olarak düzenleyebilir bunun yanında misafir molekülü kapsülleme yeteneğini artırabilir ve ayrıca bunlara ek olarak ilacın stabilitesini iyileştirerek katkı sunabilmektedirler.

Doğal CD'ler ve özellikle β-CD, komşu C2 ve C3 hidroksil grupları arasındaki nispeten güçlü moleküller arası ve moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle karşılaştırılabilir moleküler ağırlığa sahip astar maltodekstrinlerine göre suda daha az çözünür. Ortaya çıkan bu özellik neticesinde etrafındaki su molekülleri ile hidrojen bağları oluşturma oluşturma özelliklerini azaltır ve gayet kararlı kristalkafes oluşumuna neden olur. Bu arada CD molekülündeki herhangi bir hidroksil grubunun yerleşmesi, hidrojen bağlarının oluşumunu

engeller ve CD çözünürlüğünde ciddi manada bir artışa sebep olur (Jansook ve diğerleri, 2018). Bazende modifiye edilmiş CD'ler, amorf bir yapıya sahip farklı stereoizomerlerin karmaşık bir karışımı olarak sulu çözünürlüklerine ek olarak katkıda bulunur. Sahip olduğu artan çözünürlük, gelişmiş işlevsellik ve daha az toksik olma özellikleri daha fazla CD türevinin üretimine olanak sağlar (Kurkov ve Loftsson, 2013).



Şekil 2.6. Siklodekstrin bazlı ilaç dağıtım sistemi (Kurkov ve Loftsson, 2013)

İlaç dağıtımı alanında nanoteknoloji, ilaçların spesifik olarak istenen organ ve dokulara kontrollü bir şekilde ulaştırılması için nanoformülasyonlar tasarlamak ve geliştirmek için mevcut bilgi ve teknolojiyi kullanan yeni bir yaklaşımdır. İlaç ve gen dağıtımı için çeşitli nanosistemler arasında, CD bazlı nanojeller, omurga yapılarında çok işlevli grupların varlığı ve biyolojik olarak bozunabilirlik ve biyoyumluluk gibi benzersiz fizikokimyasal özellikleri nedeniyle en umut verici stratejilerden biri olarak gelişmiştir.

2.6. Karbonnanotüpler

Radushkevich ve Lukyanovich yaptığı çalışmalar neticesinde ilk kez karbonnanotüpleri tespit edip 1952 yılında ilgili çalışmalar yapmışlardır (Radushkevich ve Lukyanovich, 1952). Bir benzen ve hidrojen karışımının ayırma işlemi esnasında SWCNT'ler keşfedilmiştir (Oberlin, Endo ve Koyama, 1976). Son zamanlardaki CNT keşfi, bir ark

buharlaştırma testinde C_{60} karbon partikül üretimi sırasında üretilen karbon içindeki MWCNT'leri tanımlayan Iijima tarafından atfedildi (Iijima, 1991).

CNT'ler, karbon atomlarının sp^3 hibridizasyonuna sahip küçük boyutlu nanomalzemelerdir. Yapılarına göre, CNT'ler ikiye ayrılabilir: SWCNT'ler ve MWCNT'ler (Zhang, Yudasaka ve Iijima, 2001)



Şekil 2.7. Karbonnanotüpler ve yapısı (Zhang ve diğerleri, 2001)

Karbonnanomalzemeler, elektronik, piller, kapasitörler, atık su arıtma, membranlar, heterojen kataliz ve tıp bilimleri gibi farklı gelişmiş uygulamalarda umut verici bir beklenti ile yeni ve muhteşem optik, elektrik, kimyasal, mekanik ve termal özelliklere sahiptir. Karbonmalzemelerin endüstriyel alanda kullanılırken karbon malzemelerin makroskopik sentezi bazen büyük bir zorluk olmuştur. Ayrıca, yapısal homojen olmama ve belirsiz üretim, bu malzemelerin kapsamlı teknolojilerde güçlü ve tutarlı bir şekilde uygulanmasını engellemiştir. Fizik kurallarına karşı çıkanlar, yenilikçi sentez teknikleriyle niteliklerini optimize etmeyi hedefleyen bir gayretle bilim sahasında ünlü olmaya devam ederler. Makroskobik üretimin sağlanması ve yeni uygulamaların keşfedilmesi bu sahayı işlevselleştirir ve görünür kılar. Sonuçta, karbona ait özellikler çeşitli allotropları (fullerenler, karbon nanotüpler ve grafen) ve onların sentez teknikleri (ark deşarjı, lazer ablasyonu ve kimyasal buhar biriktirme) ve oluşturulan geniş beyin fırtınası yoluyla bu malzemelerin bilinçli bir incelemesini sağlamaya çalışmaktadır. Karbonnanotüpler piller, kapasitörler, fotoselli cihazlar, hidrojen depolama, biyolojikyada fizyolojik sensörler gibi enerji alanlarında da hızlı gelişmeler göstermektedir (Robert ve diğerleri, 2022).

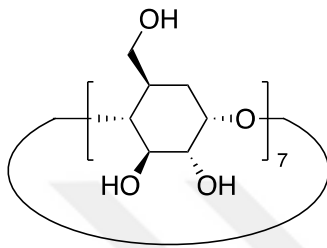
Karbonnanotüpler:

- Elektronik aletler
- Tarım alanları
- Gen ve ilaç taşıma sistemleri
- Yakıt hücresi
- Biyogörüntüleme
- Güneş hücresi gibi alanlarda kullanılır.



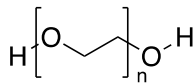
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümde tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ayrıntıları ile verilmiştir. İlk bölümde, fonksiyonel siklodektrin molekülünün sentezi ve karakterizasyonu verilmiştir. Ardından karbon nanotüp içeren fiziksel hidrojellerin hazırlanması ve karakterizasyon çalışmalarına yer verilmiştir.



β -siklodekstrin

Mol kütlesi: 1134 g/mol

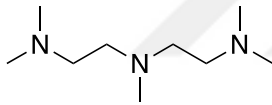


Polietilenglikol (PEG)

Mol kütlesi: 1000 g/mol (PEG1000)

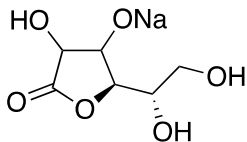
Mol kütlesi: 3000 g/mol (PEG3000)

Mol kütlesi: 6000 g/mol (PEG6000)



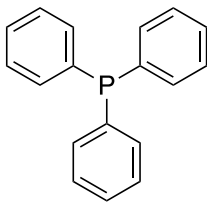
Pentametildietilentriamin (PMDETA)

Mol kütlesi: 173.30 g/mol



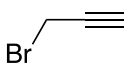
Sodyum L- Askorbat

Mol kütlesi : 198.11 g/mol



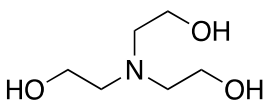
Trifenilfosfin (PPh₃)

Mol kütlesi : 262.29 g/mol



Propargyl bromide

Mol kütlesi : 118.96 g/mol



Trietanolamin

Mol kütlesi : 149.19 g/mol

Şekil 3.1. Kullanılan kimyasallar ve yapıları

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sodyum L-askorbat ($\% \geq 98$, Sigma-Aldrich), bakır (I) sülfat ($\% \geq 99$, 99, Sigma-Aldrich), alkil tetraetilen glikol ($\%99$, Sigma-Aldrich), pentametildietilentriamin (PMDETA, $\% 99$, Sigma-Aldrich), *N, N*-dimetilformamit (DMF, $\% 99$, 8, Sigma-Aldrich), trifenilfosfin ($\%99$, Sigma-Aldrich), polietilenglikol (PEG-1000, 3000, 6000), trietilamin (TEA, $\% \geq 99$, Sigma-Aldrich), propargyl bromide ($\%80$ tolüen içerisinde, Sigma-Aldrich), sodyum hidroksit ($\% \geq 98$, Sigma-Aldrich), tetrahydrofuran (THF, $\% \geq 99$, 9; Sigma-Aldrich), sodyum hidrür (NaH), amonyum klorür ($\%97$, Aldrich), etilasetat (EtOAc, $\%95$, Aldrich), magnezyum sülfat (MgSO_4 , $\% \geq 99$, 5; Sigma-Aldrich), sodium azide (NaN_3 , $\% \geq 99$, 5, Sigma-Aldrich), aseton ($\% \geq 99$, 8; Sigma-Aldrich) temin edildiği şekilde kullanılmıştır. β -siklodekstrin (CD) Requette (Fransa) firmasından ücretsiz olarak temin edilmiş olup kullanılmadan önce üç gün süre ile 80°C 'de kurutulmuştur. Deiyonize su ($18.2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) Milli -Q saf su cihazında elde edilmiştir. (Millipore, Bedford, MA, USA).

3.2. Alkil Sonlu PEG Sentezi

Tez çalışmasında üç farklı molekül ağırlığına (1000, 3000 ve 6000 g/mol) sahip PEG molekülü kullanılmıştır. 1000, 3000, 6000 g/mol molekül ağırlığına sahip PEG moleküllerinden sırayıyla 1, 3 ve 6 g alınmış ve 20 mL tolüen içinde çözülmüştür. Reaksiyon balonuna TEA (1 mmol, 0.139 mL) ilave edilmiş ve buz banyosunda $0-5^\circ\text{C}$ 'ye soğutulmuştur. Azot atmosferinde bulunan reaksiyon karışımı üzerine propargyl bromür (1mmol, $\%80$, 0.108mL) çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımının kendiliğinden oda sıcaklığına ulaşması sağlanmış ve 16 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırılmıştır.

3.3. Heptakis(6-Deoksi-6-Azido)- β -Siklodekstrin (CD-N_3) Sentezi

Heptakis(6-deoksi-6-azido)- β -siklodekstrin sentezi literatürde verildiği şekilde gerçekleştirilmiştir (Ashton ve ark). Trifenilfosfin (18.36 g, 70 mmol) kuru DMF (100 mL) içinde çözülmüş, içerisine damla damla I_2 (17.77 gr, 70 mmol) ilave edilmiştir ve reaksiyon çözeltisinin sıcaklığı 70°C 'de çıkartılmıştır. Reaksiyon çözeltisine β -CD (5.68 g, 5 mmol) eklenmiş ve reaksiyon azot ortamında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon TLC ile takip edilmiş ve reaksiyonun tamamlanmasının ardından reaksiyon çözeltisi konsantre edilmiştir. Buz

banyosuna alınan reaksiyon karışımına sodyum metoksit (metanol içinde 3.0 M, 30 mL) ilave edilmiş ve reaksiyon karışımı metanol (500 mL) içinde çöktürülmüştür. Çökelek renksiz bir çözelti elde edilinceye kadar metanol ile yıkanmış ve ardından vakumda kurutulmuştur. Katı DMF içerisinde tekrar çözünmüş ve metanolde çöktürülmüştür. Bu işlem en az üç defa tekrarlanmış ve beyaz katı şeklinde heptakis(6-deoksi-6-iyodo)- β -siklodekstrin elde edilmiştir. Elde edilen heptakis (6-deoksi-6-iyodo)- β -siklodekstrin (4.62 g, 2.6 mmol) DMF (50 mL) içerisinde çözölmüş ve üzerine NaN_3 (2.02 g, 31 mmol) ilave edilmiştir. Heptakis(6-deoksi-6-azido)- β -siklodekstrin soguk aseton içerisinde çöktürölmüş ve vakumda kurutulmuştur.

3.4. PEG Modifiye CD (CD-PEG) Sentezi

Alkil sonlu PEG moleköllerinin sentezinin ardından CD-PEG moleköllerii klik reaksiyonu ile sentezenmiştir. PEG-1000 için verilen genel reaksiyon PEG-3000 ve 6000 için de kullanılmıştır. Alkil sonlu PEG-1000 (2.26 g, 2.26 mmol), CD-N_3 (0.133 g, 0.133 mmol) ve PMDETA (0.023 mL, 0.133 mmol) DMF (15 mL) içerisinde çözölmüştür. Azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılan reaksiyon karışımı üzerine, 1.5 mL su içerisinde hazırlanmış sodyum L-askorbat (0.113 mmol, 0.279 mg) ve bakır (I) sülfat (0.117 mmol, 8.8 mg) 1.5 mL çözeltileri aynı anda ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı azot atmosferinde 50 °C de 24 saat karıştırılmış ve aseton içerisinde çöktürölerek CD-PEG elde edilmiştir.

Alkil sonlu PEG-3000 (6.8035 g, 2.26 mmol), CD-N_3 (0.1805 g, 0.153 mmol) ve PMDETA (0.153 mmol) DMF (15 mL) içerisinde çözölmüştür. Azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılan reaksiyon karışımı üzerine, 1.5 mL su içerisinde hazırlanmış sodyum L-askorbat (0.113 mmol, 0.279 mg) ve bakır (I) sülfat (0.117 mmol, 8.8 mg) 1.5 mL çözeltileri aynı anda ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı azot atmosferinde 50 °C de 24 saat karıştırılmış ve aseton içerisinde çöktürölerek CD-PEG elde edilmiştir.

Alkil sonlu PEG-6000 (13.852 g, 2.3 mmol), CD-N_3 (0.135 g, 0.115 mmol) ve PMDETA (0.023 mL, 0.115 mmol) DMF (15 mL) içerisinde çözölmüştür. Azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılan reaksiyon karışımı üzerine, 1.5 mL su içerisinde hazırlanmış sodyum L-askorbat (0.113 mmol, 0.279 mg) ve bakır (I) sülfat (0.117 mmol, 8.8 mg) 1.5 mL çözeltileri aynı anda ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı azot atmosferinde 50 °C de 24 saat karıştırılmış ve aseton içerisinde çöktürölerek CD-PEG elde edilmiştir.

3.5. Organik Moleküllerin Karakterizasyonu

Sentezlenen organik moleküllerin karakterizasyonu ^1H NMR, FT-IR ve kütle spektrometresi kullanılmıştır. ^1H NMR spektrumları, döterokloroform (CDCl_3) içerisinde ve Bruker-Spectrospin Avance DPX 300 Ultra-Shield NMR cihazı kullanılarak alınmıştır. Sentezlenen moleküllerin yapısal karakterizasyonu Zayıflatılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflection, ATR) aksesuarlı Thermo Nicolet 6700 FT-IR cihazı kullanılarak $4000\text{-}525\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında analiz gerçekleştirilmiştir.

3.6. Polimer Karışımlarının Hazırlanması ve Enjekte Edilebilirlik Çalışmaları

Kitosan, ağırlıkça %2 asetik asit çözeltisi içerisinde çözülmüştür. Ardından klik reaksiyonu ile sentezlenen PEG modifiye siklodekstrin molekülleri eklenerek tamamen homojen bir çözelti elde edilinceye kadar oda sıcaklığında mekanik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Hazırlanan karışımlar içerisine ağırlıkça 1% oranında karbon nanotüp eklenerek polimerik kompozitlerin oluşturulması sağlanmıştır.

Hazırlanan polimer karışımlarının ticari olarak satılan enjektörler ile enjekte edilebilirliği oldukça önemlidir. Bu nedenle 5 mL'lik standart enjektör ve iğne ile test edilmiştir. Enjeksiyonun ardından karakterizasyon çalışmaları için polimer karışımı kurutulmuş ve ilgili karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

3.7. Polimer Karışımlarının Karakterizasyonu

Sentezlenen polimer karışımlarının yapısal karakterizasyonu Zayıflatılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflection, ATR) aksesuarlı FT-IR spektroskopisi ile $4000\text{-}525\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında 4 cm^{-1} çözünürlükte ve 256 tarama ile gerçekleştirilmiştir.

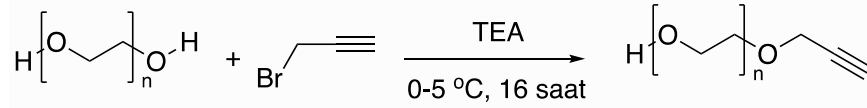
Hazırlanan enjekte edilebilir polimer karışımların yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskobu ile belirlenmiştir (SEM, LEO-435 VP İngiltere). Polimer karışımlarının freze-dryer ile çözücünün uzaklaştırılması sağlanmış ve ardından SEM ile analizleri gerçekleştirilmiştir. Değme açısı ölçümleri flaş kamera aksesuarlı Krüss DSA-100 marka otomatik ganiometre ile yapılmıştır. Bütün ölçümler oda sıcaklığında ve hazırlanan filmler üzerine 5, 0 μL sıvı damlatılarak gerçekleştirilmiştir. Su temas açıları DSA3 paket program yardımıyla otomatik olarak belirlenmiştir.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında enjekte edilebilir polimer karışımlarının hazırlanması hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda üç farklı molekül ağırlığına sahip PEG ile modifiye edilmiş siklodekstrin molekülleri kitosan ile karıştırılarak bir seri polimer karışımı elde edilmiştir. Bununla beraber elde edilen karışımlara karbon nanotüp ilavesi ile kompozit polimer karışımların hazırlanması sağlanmış ve polimer karışımları ile kompozit polimer karışımların özellikleri incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda ayrıntıları ile tartışılmıştır.

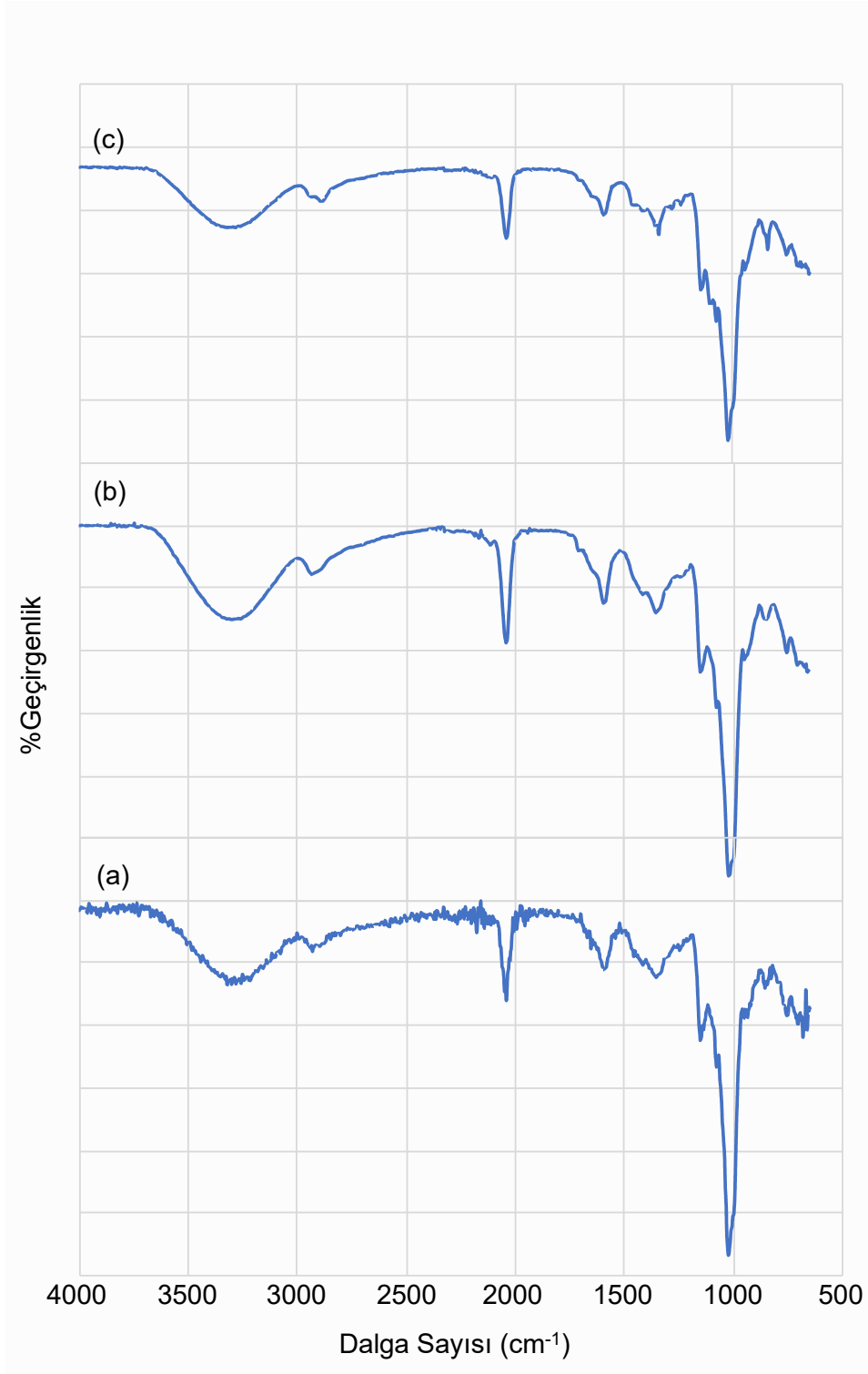
4.1. Alkil Sonlu PEG Sentezi ve Karakterizasyonu

Alkil sonlu PEG sentezi literatürde verildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması kapsamında üç farklı molekül ağırlığına sahip PEG kullanılmış ve benzer yöntem ile modifiye edilmiştir. Alkil sonlu PEG sentezi Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Alkil sonlu PEG sentezi

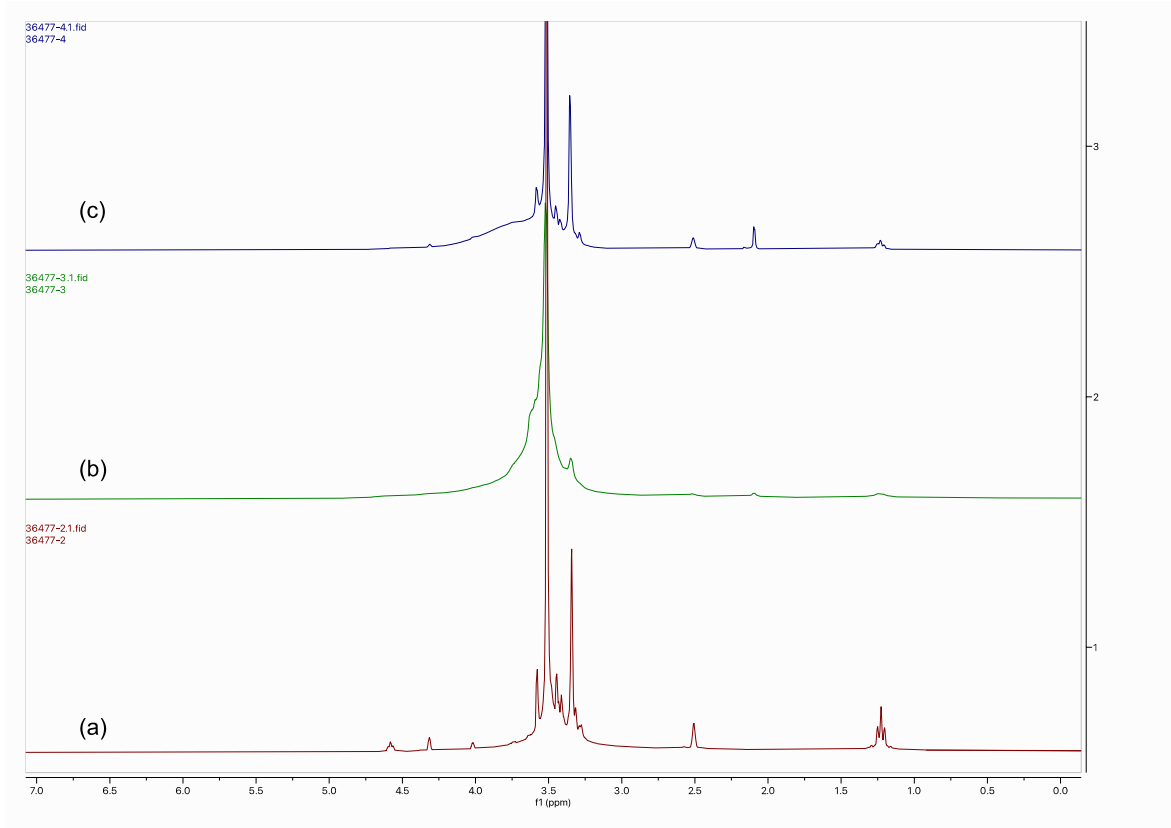
Sentezlenen alkil sonlu PEG molekülleri, FT-IR ve ¹H NMR ile karakterize edilmiştir. Şekil 4.2’de alkil sonlu PEG moleküllerine ait FT-IR spektrumu verilmiştir. Her üç PEG molekül için de karakteristik -O-H (3200-3600 cm⁻¹), -C-H (2860 cm⁻¹) ve C-O-C (1061 cm⁻¹) bandların varlığı gözlenmiştir. Bununla beraber PEG ile propargil molülünün reaksiyonunun ardından alkil sonlu PEG molekülleri elde edilmiştir. İlgili moleküllerin FT-IR spektrumları incelendiğinde her üç modifiye PEG molekülünde -O-H gerilme bandının şiddetinin düştüğü gözlenmiştir. Bununla beraber C≡C gerilmesine ait band 2120 cm⁻¹’de gözlenmiştir.



Şekil 4.2. Alkil sonlu PEG1000 (a), PEG3000 (b) ve PEG6000 (c) moleküllerinin FT-IR spektrumları

Alkil sonlu PEG moleküllerine ait ^1H NMR spektrumları Şekil 4.3’de verilmiştir. PEG’ün molekül ağırlığına bağlı olarak piklerin şiddetinde değişimler gözlenmiştir. Bununla beraber propargil alkil ile reaksiyonun ardından 4, 5 ppm’de iki protonluk pik yanında 2, 1 ppm’de

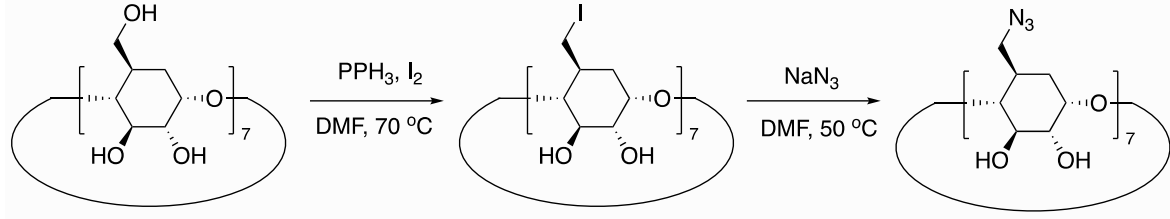
tek protana karşılık gelen pikin varlığı belirlenmiştir. FTIR ve ^1H NMR sonuçları alkil sonlu PEG bileşiklerinin sentezlendiğini ve literatür ile uyumlu olduğu doğrulanmıştır (Demirci, 2017).



Şekil 4.3. Alkil sonlu PEG1000 (a), PEG3000 (b) ve PEG6000 (c) moleküllerinin ^1H NMR spektrumları

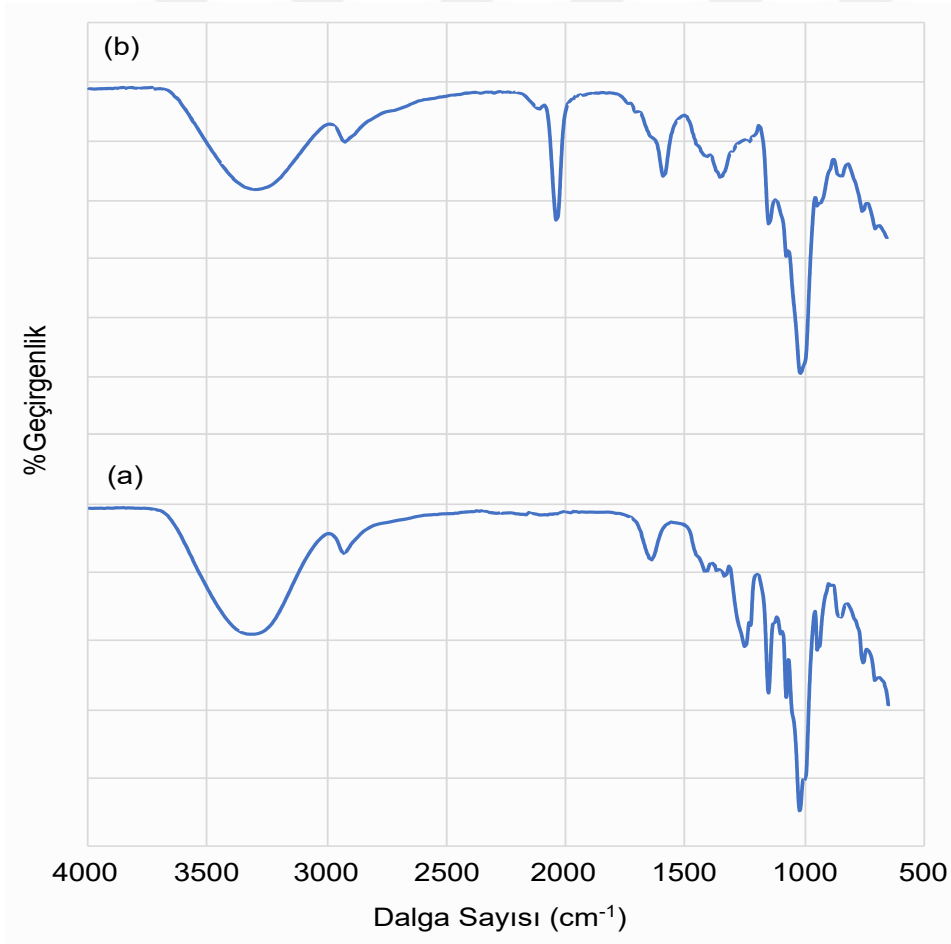
4.2. Heptakis(6-Deoksi-6-Azido)- β -Siklodekstrin (CD- N_3) Sentezi ve Karakterizasyonu

CD- N_3 sentezi literatürde verildiği şekilde iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta trietilfosfin ile aktive edilen hidroksil grupları iyot ile reaksiyona sokulmuş ve ikinci basamakta ise sodyum azid ile CD- N_3 moleküllerinin sentezlenmesi sağlanmıştır. Farklı oranlarda modifikasyon mümkün olmakla beraber, tez çalışması kapsamında β -CD molekülünün birden fazla primer hidroksil grubunun modifikasyonu hedeflenmiştir. CD- N_3 sentezi Şekil 4.4’de verilmiştir.



Şekil 4.4. CD-N₃'ün sentezi

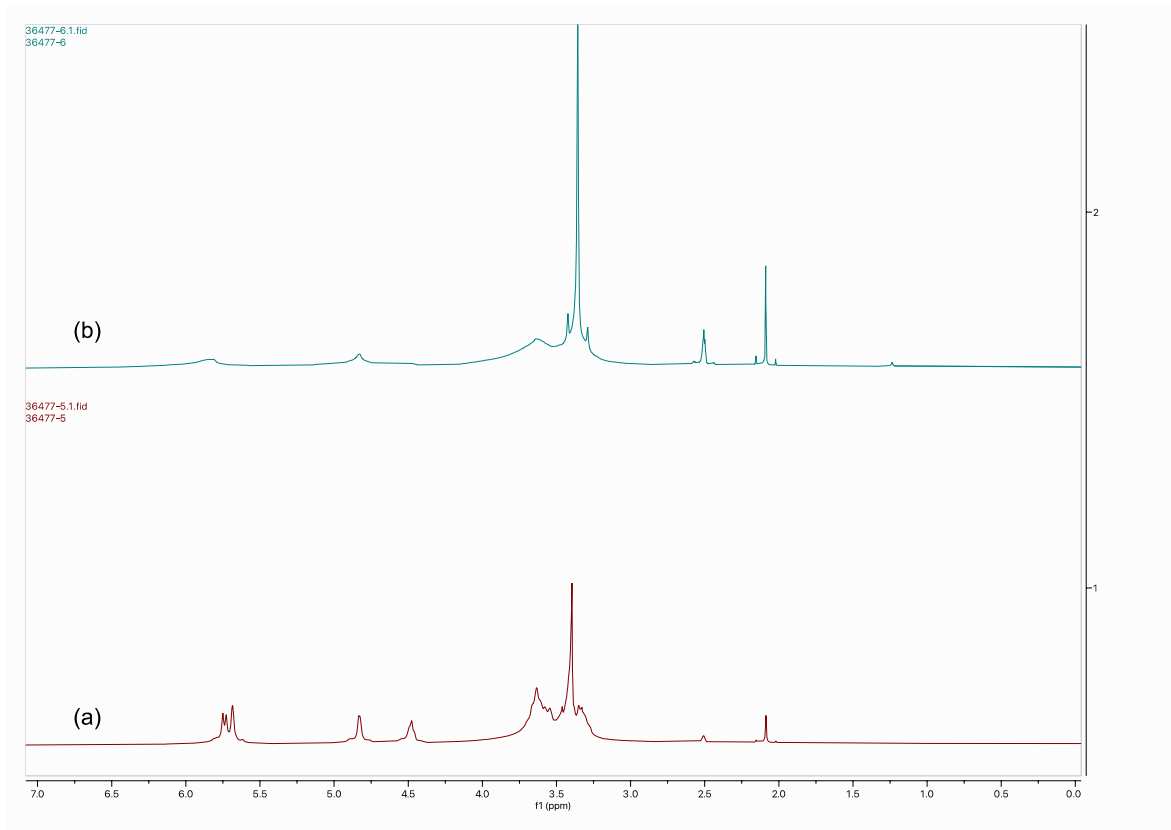
CD ve CD-N₃ moleküllerine ait FT-IR spektrumları Şekil 4.5'de verilmiştir. CD'ye ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3100-3500 cm⁻¹ aralığında yayvan O-H gerilme bandını varlığı gözlenmiştir. Bununla beraber CD molekülüne ait karakteristik bantlar sırasıyla 2930, 1650, 1400 ve 1150 cm⁻¹'de gözlenmiştir (Şekil 4.5a).



Şekil 4.5. CD (a) ve CD-N₃ (b) molekülünün FT-IR spektrumu

NaN_3 ile reaksiyonun ardından elde edilen CD- N_3 molekülünün FT-IR spektrumu incelendiğinde CD'ye ait karakteristk piklerinin yanında 2110 cm^{-1} 'de $-\text{N}_3$ grubuna ait bandın varlığı belirlenmiştir (Şekil 4.5b).

Şekil 4.6'da CD ve CD- N_3 ait ^1H NMR spektrumları verilmiştir. CD'ye ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, 4, 9; 3, 1; 3, 8; 4, 5; 5, 7 ve 5, 9 ppm'de sırasıyla C1-H, C2-H, C6-H, C6-OH, C2-OH ve C3-OH protonlarına ait pikler gözlenmiştir. CD- N_3 'e ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde CD'ye ait ^1H NMR spektrumunda 4, 5 ppm'de gözlenen C6-OH pikinin kaybolduğu gözlenmiştir.

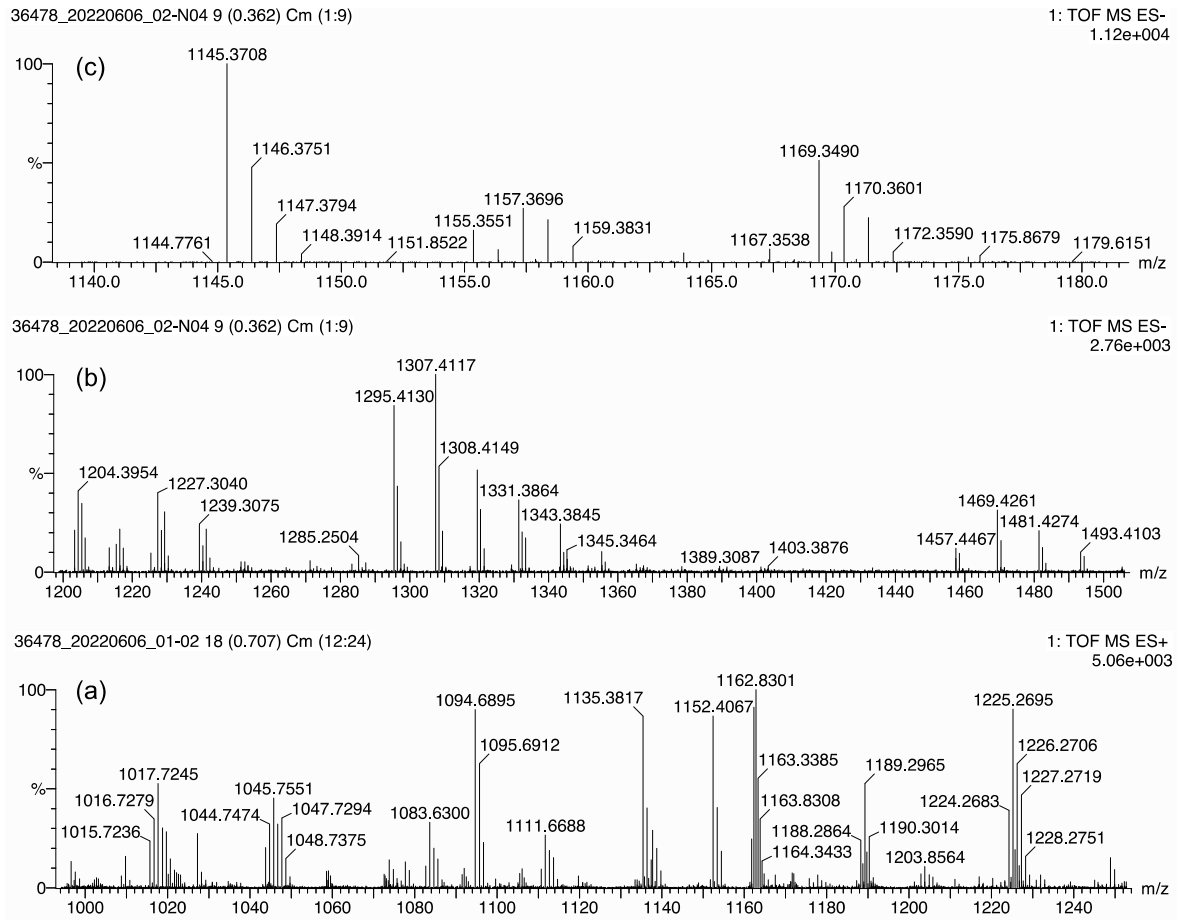


Şekil 4.6. (a) CD ve (b) CD- N_3 'ün ^1H NMR spektrumu

CD ve farklı derecelerde N_3 içeren CD molekülerine ait yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi (HRMS) sonuçları Şekil 4.7'de verilmiştir. CD'nin kütlesi ($\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}$: 1134, 987 g/mol) 1135, 3817 olarak gözlenmiştir. Bununla beraber tek azid grubu içeren CD molekülü için hesaplanan ($\text{C}_{42}\text{H}_{67-69}\text{N}_3\text{O}_{34}$) kütlesi 1157, 3606 iken HRMS spektrumunda 1157, 3696 olarak gözlenmiştir. Ayrıca yedi azid grubu taşıyan CD ($\text{C}_{42}\text{H}_{61-69}\text{N}_{21}\text{O}_{28}$)

molekölünün HRMS spektrumu incelendiğinde hesaplanan kütle 1307, 3995 iken gözlenen değer 1307, 4117 olarak belirlenmiştir.

FT-IR, ^1H NMR ve HRMS sonuçları incelendiğinde CD- N_3 molekülünün farklı substitüe oranlarında sentezlendiği ve literatür ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Tez çalışmasının devamında en az iki N_3 grubu taşıyan CD moleküllerinin kullanılması kararlaştırılmıştır.

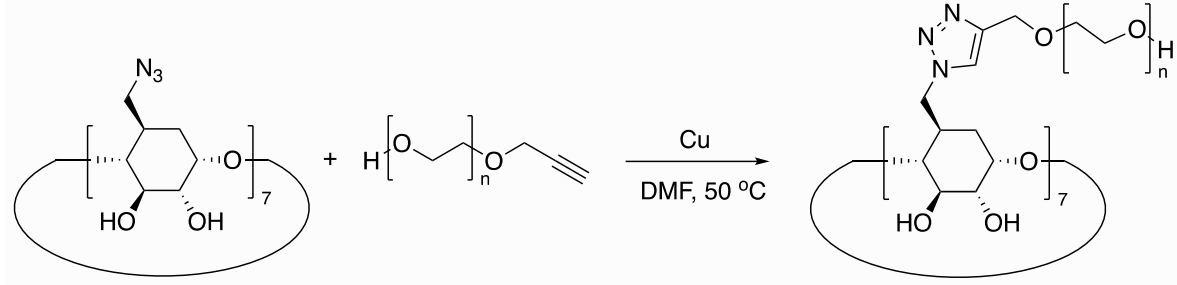


Şekil 4.7. CD (a), CD- $(\text{N}_3)_7$ (b) ve CD- $(\text{N}_3)_1$ (c)'ün HRMS spektrumu

4.3. PEG Modifiye CD (CD-PEG) Sentezi

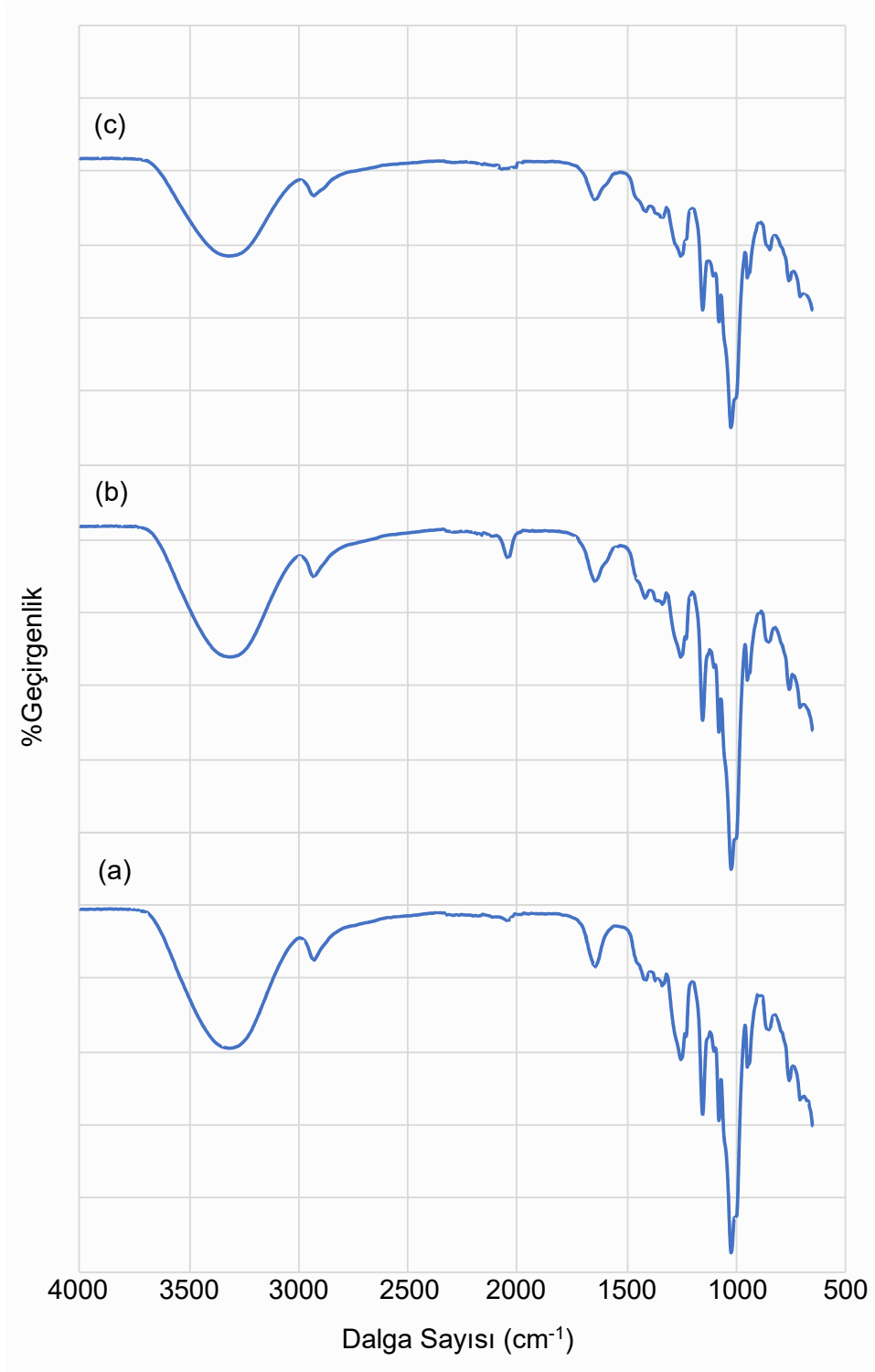
Literatürde hazırlanan fiziksel jellerin mekanik dayanımını arttırmak için CD moleküllerinin kullanıldığı çalışmalar yer almaktadır. Tez çalışmasında CD molekülünün konak-konuk etkileşimi yanında PEG zincirleri ile kitosan arasında güçlü fiziksel etkileşimin oluşması sağlanmıştır. Bununla beraber karbon nanotüp kullanılarak, hazırlanacak olan enjekte edilebilir jelim mekanik dayanımının artırılması planlanmıştır. CD- N_3 ve alkil sonlu PEG

moleküllerinin sentezinin ardından, PEG modifiye CD moleküllerinin sentezi klik reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. PEG modifiye CD sentezi Şekil 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.8. CD-PEG sentezi

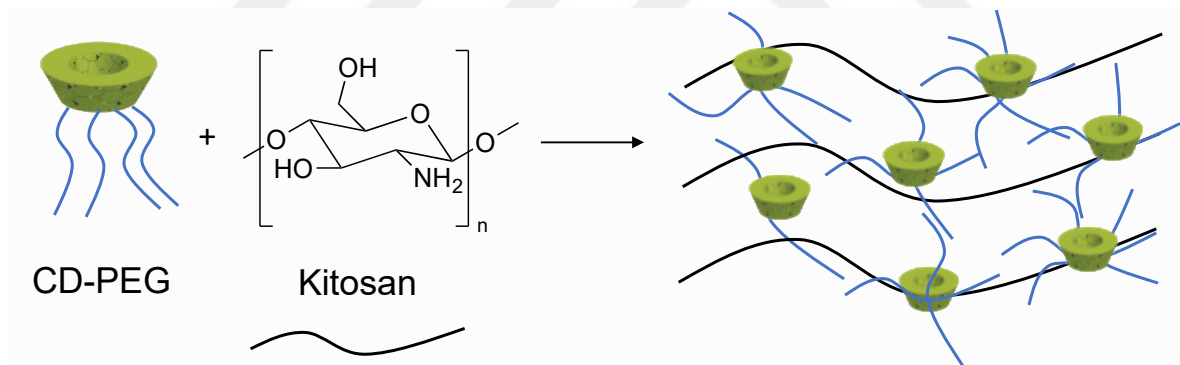
Elde edilen PEG modifiye CD moleküllerin karakterizasyon FT-IR ile gerçekleştirilmiştir. Farklı molekül ağırlıklarına sahip PEG’ler ile hazırlanan PEG modifiye CD moleküllerin FT-IR spektrumları verilmiştir. Her üç PEG modifiye CD molekülünün FT-IR spektrumunda incelendiğine, PEG ve CD’den gelen karakteristik bantların varlığı gözlenmiştir. Bununla beraber CD-N₃ molekülünde yer alan -N₃ grubuna ait band ile alkil sonlu PEG molekülünde gözlenen C≡C gerilme bandının kaybolduğu gözlenmiştir. Bu durum klik reaksiyonu ile PEG modifiye CD moleküllerinin sentezinin başarı ile gerçekleştirildiğini göstermektedir.



Şekil 4.9. CD-PEG1000 (a), CD-PEG3000 (b) ve CD-PEG6000 (c) moleküllerine ait FT-IR spektrumları

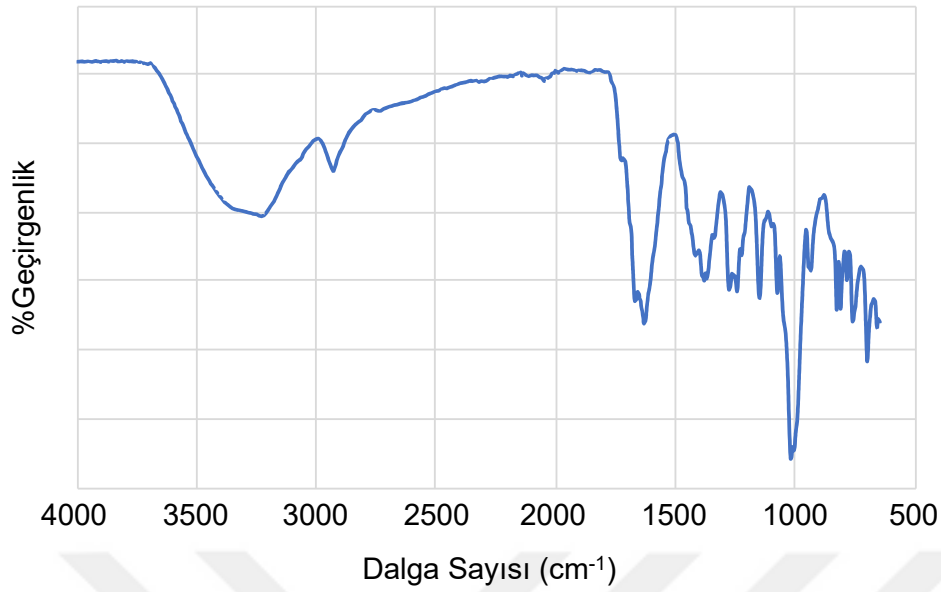
4.4. Polimer Karışımlarının Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Doğal polimerler ile sentetik polimerlerin karıştırılması ile hazırlanan polimer karışımları ve uygulamaları üzerine çalışmalar literatürde yer almaktadır. Tamamlanan tez çalışması kapsamında, literatürden farklı olarak sentetik polimerlerin bir noktaya bağlanması ile kovalent bağlanmaya gerek duymadan yeterli mekanik dayanımın sağlanması hedeflenmiştir. Bu hedefler doğrultusunda PEG modifiye CD molekülleri sentezlenmiştir. Daha önceki bölümlerde PEG modifiye CD moleküllerin sentezi ve karakterizasyonu ayrıntıları ile verilmiş ve hedeflenen moleküllerin sentezinin gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Sonraki basamakta sentezlenen PEG modifiye CD molekülleri kitosan ile karıştırılarak enjekte edilebilir polimer karışımlarının hazırlanmış ve karakterizasyonu tamamlanmıştır. Elde edilen karışımların FT-IR ve SEM analizleri yanında, su temas açısı ölçümleri ile hidrofilik-hidrofobik karakterleri belirlenmiştir. Ayrıca hazırlanan karışımlar içerisine ilave edilen karbon nanotupler ile mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi hedeflenmiştir.



Şekil 4.10. Polimer karışımlarının hazırlanması

Polimer karışımlarının hazırlanması şematik olarak Şekil 4.10'da verilmiştir. Kitosanın, ağırlıkça %2 asetik asit çözeltisi içerisinde çözülmesinin ardından klik reaksiyonu ile sentezlenen PEG modifiye siklodekstrin molekülleri eklenerek tamamen homojen bir çözelti elde edilinceye kadar oda sıcaklığında mekanik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Hazırlanan karışımlar içerisine karbon anotüp eklenerek polimerik kompozitlerin oluşturulması sağlanmıştır. Hazırlanan polimer karışımlarının freeze-dryer'da çözücü uzaklaştırılarak FT-IR, SEM ve su temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.11. Kitosan/CD-PEG1000 polimer karışımlarının FT-IR spektrumları

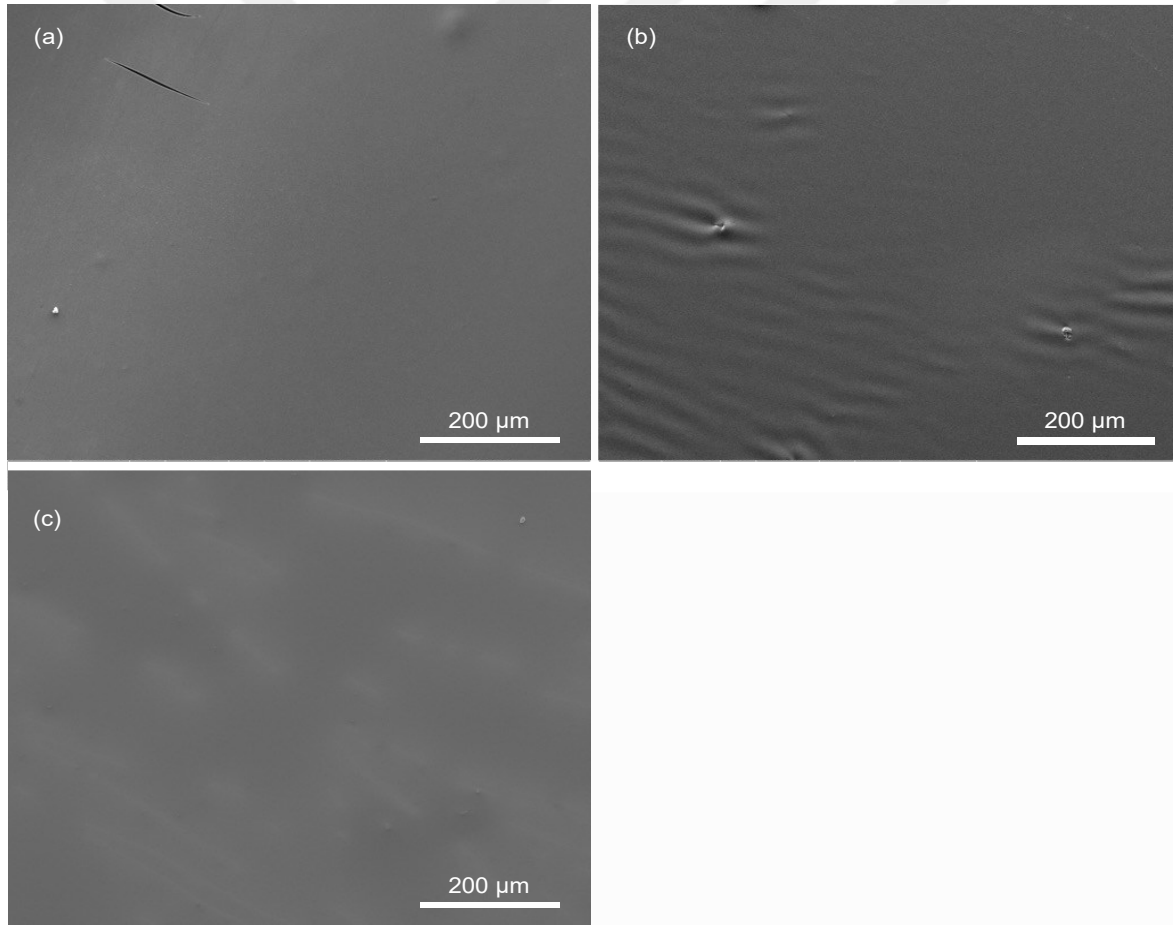
Hazırlanan polimer karışımlarının FT-IR spektrumları Şekil 4.11’de verilmiştir. Kitosana ait karakteristik bandlar 3430, 1647, 1566, 1160 ve 1100 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. CD-PEG moleküllerinin eklenmesinin ardından elde edilen karışıma ait FT-IR spektrumları incelendiğinde, kitosana ait bantlar yanında Şekil 4.9’da belirtilen CD-PEG moleküllerine ait bantların varlığı belirlenmiştir. Ayrıca kitosanan ait bantların yayvanlaştığı ve daha düşük dalga sayısına kaydığı gözlenmiştir. Bu durum polimer karışımlarının oluşması sırasında oluşan hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır (REF).

Tablo 4.1. Hazırlanan karışımların su temas açıları

Örnek	Su temas açısı (°)	Örnek	Su temas açısı (°)
Kitosan	89, 2±0, 6	Kitosan/CD-PEG3000	86, 4±0, 5
CD-PEG1000	40, 3±0, 6	Kitosan/CD-PEG6000	83, 3±0, 7
CD-PEG3000	39, 7±0, 5	Kitosan/CD-PEG1000/CNT	91, 5±0, 5
CD-PEG6000	41, 2±0, 7	Kitosan/CD-PEG3000/CNT	88, 7±0, 5
Kitosan/CD-PEG1000	87, 5±0, 4	Kitosan/CD-PEG6000/CNT	86, 8±0, 6

Tablo 4.1.’de polimer karışımlarından hazırlanan filmlerin su temas açıları verilmiştir. CD-PEG ve saf kitosan filmlerine ait su temas açıları sırasıyla 40, 3±0, 6 ° ve 89, 2±0, 6 ° olarak

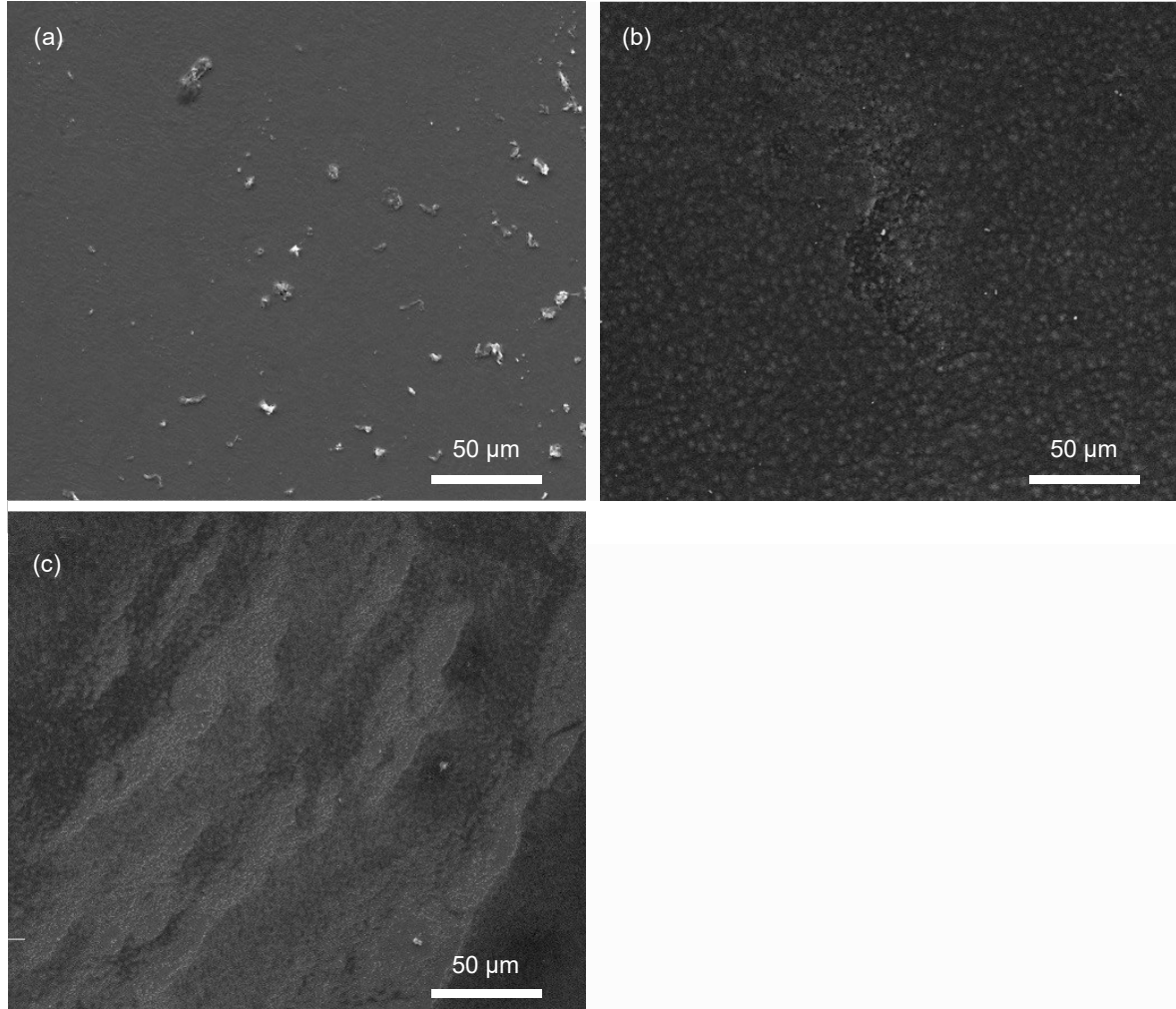
belirlenmiştir. Polimer karışımlarının hazırlanmasının ardından su temas açısı değerleri, $87,5 \pm 0,4^\circ$; $86,4 \pm 0,5^\circ$ ve $83,3 \pm 0,7^\circ$ olarak belirlenmiştir. Belirlenen su temas açısı değerleri, karışımı oluşturan her ikibileşenin de katkısını ortaya koymaktadır. Bununla beraber karbon nanotüp eklenen polimer karışımlarının da su temas açıları benzer yöntemle belirlenmiş ve su temas açılarının karbon nanotüp içermeyen benzerlerine göre bir miktar arttığı belirlenmiştir. Bu durum ilave edilen karbon nanotüplerin bir çeşit çapraz bağlayıcı şeklinde davranması ile açıklanabilir. Elde edilen karışımlarda gözlenen fiziksel etkileşim, hedeflenen tez çalışması kapsamında beklenmekle beraber söz konusu durumu arttırmak için CD-PEG moleküllerinin yanısıra karbon nanotüpler eklenerek kompozit yapılar elde edilmiştir.



Şekil 4.12. Kitosan ile CD-PEG1000 (a), CD-PEG3000 (b) ve CD-PEG6000 (c) polimer karışımlarının SEM görüntüleri

Hazırlanan karışımların SEM görüntüleri Şekil 4.12’de verilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde PEG’in molekül ağırlığının artması ile görüntülerde önemli ölçüde değişimin

olmadığı gözlenmiştir. Bununla beraber, karışımda herhangi bir faz ayrımının gerçekleşmediği ve karışımı oluşturan bileşenlerin homojen bir şekilde dağıldığı gözlenmiştir.

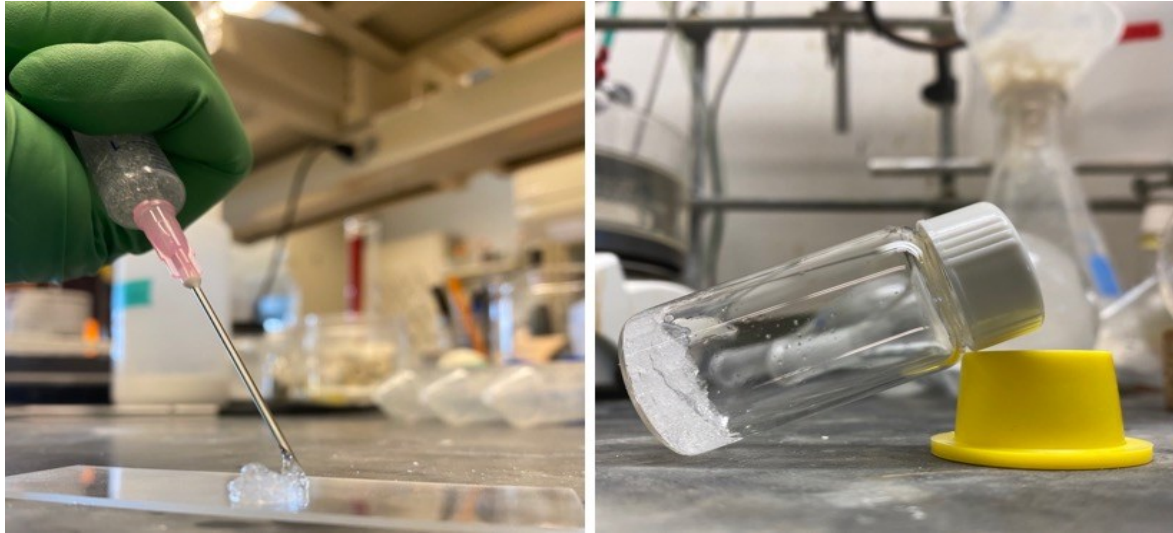


Şekil 4.13. Karbon nanotüp içeren kitosan ile CD-PEG1000, CD-PEG3000 ve CD-PEG6000 polimer karışımlarının SEM görüntüleri

Karbon nanotüp içeren karışımların SEM görüntüleri Şekil 4.13’de verilmiştir. Şekil 4.12 ile karşılaştırıldığında karışımlarda önemli ölçüde bir değişim gözlenmemiştir. Bununla beraber hazırlanan filmlere ait SEM görüntülerinde karbon nanotüpler gözlenmemiştir. Bu durum karbon nanotüplerin polimer karışımları içerisinde dağıldığı film yüzeylerinde herhangi bir faz ayrımının olmadığı şeklinde açıklanabilir.

Hazırlanan karışımların kimyasal ve morfolojik özelliklerinin karakterizasyonun ardından, fiziksel jellerin enjekte edilebilirliği araştırılmıştır. Doğal polimerlerin farklı polimer yada moleküllerle karıştırılarak özelliklerinin iyileştirilmesinin nedeni mekanik dayanımlarının yetersiz olmasıdır. Tez çalışmasında fiziksel çapraz bağlanma yoluyla mekanik özelliklerin iyileştirilmesi planlanmıştır. Bununla beraber çeşitli çalışmalarda siklodekstrin molekülünün mekanik dayanımı arttırmak için kullanılması, CD-PEG moleküllerinin kullanılabilirliğinin yolunu açmıştır. Tez çalışması kapsamında incelenmemiş olsa da hazırlanan enjekte edilebilir malzemelerin aynı zamanda ilaç taşıma potansiyeli taşıması oldukça önemlidir.

Hazırlanan karbon nanotüp içeren ve içermeyen fiziksel jellerin enjekte edilebilirlikleri, Tekstür analiz cihazında şırınga probu ile birlikte 25G'lık iğneler kullanılarak incelenmiştir. Karbon nanotüp içeren kompozitlerin ölçülen maksimum kuvvet değerlerinin arttığı belirlenmiştir. Bununla beraber karbon nanotüp içeren ve içermeyen fiziksel jellerin enjeksiyonu için gerekli kuvvetlerin literatür ile uyumlu olarak enjekte edilebilir aralıkta olduğu belirlenmiştir. Enjekte edilen çözelti, vial üzerine damlatılmış Şekil 4.14'de görüldüğü gibi akmayacak şekilde jelleşmiştir.



Şekil 4.14. Kitosan/CD-PEG karışımının enjeksiyon testi sırasında ve sonrasında görüntüsü

4.5. Sonuç Ve Öneriler

- PEG modifiye CD (CD-PEG) molekülleri klik reaksiyonu ile sentezlendi, FT-IR, ^1H NMR, HRMS spektroskopisi ile karakterize edildi.
- Karbon nanotüp içeren ve içermeyen kitosan/CD-PEG karışımları hazırlandı.
- Hazırlanan jeller FT-IR, su temas açısı ve SEM teknikleri kullanılarak karakterize edildi.
- Hazırlanan jellerin karakterizasyonun ardından herhangi bir faz ayrımının olmadığı belirlendi.
- Karbon nanotüp içeren ve içermeyen kitosan/CD-PEG karışımlarının enjekte edilebilir özellikte olduğu belirlendi.
- Enjeksiyonun ardından çözeltinin akmayacak şekilde jelleştiği gözlemlendi.
- Tez çalışması kapsamında, enjekte edilebilir fiziksel jeller konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. CD-PEG molekülleri ile kitosanın mekanik dayanımın artırılması yanında enjekte edilebilir jel olarak kullanılabilme potansiyeli ortaya konmuştur. Antibakteriyel özelliği bilinen kitosan yanında, çeşitli aktif maddeler ile inklüzyon kompleks oluşturabilen CD moleküllerin sinerjik etkisi, tez çalışması kapsamında geliştirilen fiziksel jellerin potansiyel kullanım alanının gelişmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alonso, J. M., Andrade del Olmo, J., Perez Gonzalez, R. and Saez-Martinez, V. (2021). Injectable hydrogels: From laboratory to industrialization. *Polymers*, 13(4), 650.
- Amulya, K. (2010). Thoracoscopic resection. *Thoracic Cardiovascular Surgery*, 139(2), 496-497.
- Bahram, M., Nurallahzadeh, N., and Mohseni, N. (2015). Coaservative cloud point extraction and spectrophotometric determination of cu(II): pH sensitive hydrogel for optimization by central composite design. *Journal of Iran Chemical Society*, 12(10), 1781-1787.
- Caló, E. and Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252-267.
- Carreno-Gomez, B. and Duncan, R. (1997). Evaluation of the biological properties of soluble chitosan and chitosan microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 148, 231-240.
- Chen, J., Wang, D., Wang, L. H., Liu, W., Chiu, A., Shariati, K. and Ma, M. (2020). An adhesive hydrogel with “Load-Sharing” effect as tissue bandages for drug and cell delivery. *Advanced Materials*, 32(43), 2001628.
- Chen, T., Chen, Y., Rehman, H.U., Chen, Z., Yang, Z., Wang, M., et al. (2018). Ultratough, self-healing, and tissue-adhesive hydrogel for wound dressing. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10, 33523-33531.
- Chen, X., Martin, B. D., Neubauer, T. K., Linhardt, R. J., Dordick, J. S. and Rethwisch D. G. (1995). Enzymatic and chemoenzymatic approaches to the synthesis of sugar-based polymers and hydrogels Carbohydrates Polym. *European Polymer Journal* 28, 15-21.
- Cota-Arriola, O., Cortez-Rocha, M. O., Burgos-Hernández, A., Ezquerria-Brauer, J. M. and Plascencia-Jatomea, M. (2013). Controlled release matrices and micro/nanoparticles of chitosan with antimicrobial potential: Development of new strategies for microbial control in agriculture. *Journal Science Food Agriculture*, 93, 1525-1536.
- Debashish, R., Jennifer, N. and Cambre, S. (2010). Brent Sumerlin's future perspectives and recent advances in stimuli-sensitive materials. *Progress in Polymer Science*, 35(12), 278-301.
- Demirci, S. and Kinali-Demirci, S. (2017). Jiang, S. Switchable polymer brush system for antifouling and controlled detection. *Chemical Communications*, 53(26), 3713-3716.
- Dimitrios, F., Stamatialis, B. J., Papenburg, M. G., Saiful S., Srivatsa N. M., Stephanie, S., et al. (2008). Medical applications of membranes: drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *Journal Member Science*, 308(1-2), 1-34.

- Ding, J., He, R., Zhou, G., Tang, C. and Yin, C. (2012). Multilayered mucoadhesive hydrogel films based on thiolated hyaluronic acid and polyvinylalcohol for insulin delivery. *Acta Biomater*, 8, 3643-3651.
- Feng, W., Zhenqing L., Mahmood, K., Kenichi T. and Periannan K. (2010). Injectable, fast gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers. *Acta Biomater*, 6(6), 1978-1991.
- Francesko, A., Petkova, P. and Tzanov, T. (2018). Hydrogel dressings for advanced wound management. *Current Medicinal Chemistry*, 25, 5782-5797.
- Gonzalez-Melo, C., Garcia-Brand, A.J., Quezada, V., Reyes, L.H., Muñoz-Camargo, C. and Cruz, J.C. (2021). Highly efficient synthesis of type B gelatin and low molecular weight chitosan nanoparticles: Potential applications as bioactive molecule carriers and cell-penetrating agents. *Polymers*, 13, 4078.
- Hanafi, N., Leporatti, S. and El-Kemary, M. A. (2019). Mucoadhesive hydrogel nanoparticles as an intelligent biomedical drug delivery system. *Application Science*, 9, 825.
- Herber, S., Van der Linden H. J., Olthuis, W. and Bergveld, P. (2003). Analyst of double pH-sensitive core shell hydrogels patterned with controllable swelling kinetics and volume. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, 128, 325-331.
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18-23.
- Husain, S., Al-Samadani, K. H., Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., Zohaib, S., et al. (2017). Chitosan biomaterials for current and potential dental applications. *Materials*, 10, 602.
- Hyun, H., Park, M. K., Lim, W., Kim, S. Y., Jo, D., Jung, J. S., et al. (2018). Injectable visible light-cured glycol chitosan hydrogels with controlled release of anticancer drugs for local cancer therapy in vivo: a feasible study. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(2), 874-882.
- Iijima, S. (1991). Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 354, 56-58.
- Internet: Schnep Group. (t.y.). Biopolymers. *Research in Sustainable Materials Chemistry*, URL: <https://schnepgroup.wordpress.com/research/biopolymers/> Son Erişim Tarihi: 22.01. 2023.
- Jansook P., Ogawa N. and Loftsson T. (2018). Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 535, 272-284.
- Jeon, C. and Holl, W. H. (2003). Chemical modification of chitosan and equilibrium study for mercury ion removal. *Water Research*, 37, 4770-4780.

- Kandile, N. G., and Nasr, A. S. (2009). Environmentally friendly modified chitosan hydrogels as a matrix for the adsorption of metal ions, synthesis and characterization. *Carbohydrate Polymers*, 78, 753-759.
- Kashyap, N., Kumar, M., Kumar, C. R., and Ther, D. C. (2005). Syst hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 22, 107-114.
- Kim, M. S. and Park, K. (2012). Injectable hydrogel. *Encyclopedia of Nanotechnology*, 2, 1091-1096.
- Kurkov, S.V. and Loftsson, T. (2013). Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 453, 167-180.
- Le, T. M. D., Jung B. K., Li, Y., Duong, H. T. T., Nguyen, T. L., Hong, J. W., et al. (2019). Physically crosslinked injectable hydrogels for long-term delivery of oncolytic adenoviruses for cancer treatment. *Biomaterials Science*, 7, 4195-4207.
- Lee, K. Y. and Mooney, D. J. (2001). Hydrogels for tissue engineering. *Chemical Reviews*, 101(7), 1869-1877.
- Li, D., Wang, M., Song, W. L. and Yu, D. G. (2021). Bligh, SWA Electrospun Janus binary structures beads on rope for different controlled release profiles of drugs. *Biomolecules*, 11, 635.
- Lian, Q., Li, D., Jin, Z., Wang, J., Li, A., Wang, Z. and Jin, Z. (2009). Fabrication and in vitro evaluation of calcium phosphate combined with chitosan fibers for scaffold structures. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 24, 113-124.
- Ling, Z., Kuifeng, L., Wenqian, X., Li, Z., Yumei, X. and Hongsong, F. (2011). Preparation of collagen-chondroitin sulfate-hyaluronic acid hybrid hydrogel scaffolding and in vitro cell compatibility. *Carbohydr Polymers*, 84(1), 118-125.
- Liu, X., Hu, Q., Fang, Z., Zhang, X. and Zhang, B. (2009). Magnetic chitosan nanocomposites: A useful recyclable tool for heavy metal ion removal. *Langmuir*, 25, 3-8.
- Liu, Y., Yang, Z. X. and Chen, Y. (2021). Syntheses and self-assembly behaviors of the azobenzenyl modified beta-cyclodextrins isomers. *The Journal of Organic Chemistry*, 18, 915.
- Loebel, C., Rodell, C. B., Chen, M. H. and Burdick, J. A. (2017). Shear-thinning and Self-healing Hydrogels as Injectable Therapeutics and for 3D-Printing. *Nature Protocols* 12, 1521-1541.
- Maiz-Fernández, S., Guaresti, O., Pérez-Álvarez, L., Ruiz-Rubio, L., Gabilondo, N., Vilas-Vilela, J. L., et al. (2020). β -Glycerol phosphate/genipin chitosan hydrogels: A comparative study of their properties and diclofenac delivery. *Carbohydrate Polymers*, 248, 116811.

- Majee, S. B. (2016). *Emerging Concepts in the Analysis and Applications of Hydrogels*, Books on Demand; IntechOpen: London, United Kingdom.
- Muxika, A., Etxabide, A., Uranga, J. and Guerrero, P. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 1358–1368.
- Oberlin, A., Endo, M. and Koyama, T. (1976). Filamentous growth of carbon through benzene decomposition. *Journal of Crystal Growth*, 32(3), 335-349.
- Ono, K., Saito, Y., Yura, H., Ishikawa, K., Kurita, A., Akaike, T., et al. (2000) Photocross-linked chitosan as a biological adhesive. *Journal of Biomedical Materials Research*, 49(2), 289-295.
- Pal, P., Pal, A., Nakashima, K. and Yadav, B. K. (2021). Applications of chitosan in environmental remediation: A review. *Chemosphere*, 266, 128934.
- Panprung, S. and Uracha, R. (2011). Pitt supaphol herstellung und charakterisierung von asiaticocyte-beladenen alginatfilmen und deren möglicher einsatz als wirksame. *Wundauflagen Kohlenhydrate Polymers*, 83(4), 1457-1469.
- Park, J. H. and Kim, D. (2001) Study on EPDM rubber inflatable in bubbling water. *Journal Applied Polymer Science*, 80, 115-121.
- Patrulea, V., Ostafe, V., Borchard, G. and Jordan, O. (2015). Chitosan as a starting material for wound healing applications. *The European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 417-426.
- Pertici, V., Pin-Barre, C., Rivera, C., Pellegrino, C., Laurin, J., Gigmes, D., et al. (2019). Degradable and injectable hydrogel for drug delivery in soft tissues. *Biomacromolecules* 20(1), 149-163.
- Peter, K., Thomas, E. M., Thu-Trang T., Tracy, L. L., Herbert M. G. and Matthew, R. L. (2009) Length-scale-mediated adhesion and directed growth of neural cells with surface-patterned poly(ethylene glycol) hydrogels. *Original Research Paper Biomaterials*, 30(5), 721-729.
- Pourjavadi, A., Harzandi, A. M. and Hosseinzadeh, H. (2004). Modified carrageenan 3. Synthesis of a novel polysaccharide-based superabsorbent hydrogel via graft copolymerization of acrylic acid onto kappa-carrageenan in air, *European Polymer Journal*, 40(7), 1363-1370.
- Preeti, Y., Harsh, Y., Veena, G. S., Gaurav, S. and Gaurav D. (2015). Biomedical biopolymers, their origin and evolution in biomedical sciences: A systematic review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10, 7860.
- Qasim, S. B., Zafar, M. S., Najeeb, S., Khurshid, Z., Shah, A. H., Husain, S., et al. (2018). Electrospinning of chitosan-based solutions for tissue engineering and regenerative medicine. *International Journal Molecular Science*, 19, 407.

- Qiao, Y., Liu, X., Zhou, X., Zhang, H., Zhang, W., Xiao, W., et al. (2020). Gelatin templated polypeptide co-cross-linked hydrogel for bone regeneration. *Advanced healthcare materials*, 9(1), 1901239.
- Radushkevich, L. V. and Lukyanovich, V. M. (1952). The structure of carbon forming in thermal decomposition of carbon monoxide on an iron catalyst. *Russian Journal of Physical Chemistry*, 26, 88-95.
- Ramesh, A., Hasegawa, H., Sugimoto, W., Maki, T. and Ueda, K. (2008). Adsorption of gold(III), platinum(IV) and palladium(II) onto glycine modified crosslinked chitosan resin. *Bioresource Technology*, (99), 3801-3809.
- Robert, B. O., Kingsley, E. U., Uyiosa, O., Naomi, B. M., Ian, C., Victoria, A. K., et al. (2022). A review of the capabilities of carbon dots for the treatment and diagnosis of cancer-related diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 78, 103946.
- Kaihara, S., Matsumura, S. and Fisher, J. P. (2008). Synthesis and characterization of cyclic acetal based degradable hydrogels. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 68(1), 67-73.
- Serna, J. A., Florez, S. L., Talero, V. A., Briceño, J. C., Muñoz-Camargo, C. and Cruz, J. C. (2019). Formulation and characterization of a SIS-Based photocross linkable bioink. *Polymers*, 11, 569.
- Sharifianjazi, F., Khaksar, S., Esmailkhanian, A., Bazli, L., Eskandarinezhad, S., Salahshour, S. M., et al. (2022). Advancements in fabrication and application of chitosan composites in implants and dentistry: A Review. *Biomolecules*, 12(2), 155.
- Shashwat, S. B., Naval, A., Rajesh, P. and Jayant, K. (2012). Poly(ethylene glycol)-Prodrug Conjugates: concept, design, and applications. *Hindawi Publishing Corporation, Journal of Drug Delivery*, 20, 1.
- Singh, A., Sharma, P. K., Garg, V. K. and Garg, G. (2010). Hydrogels: a review. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 4(2), 016.
- Sun, X., Zhang, G., Shi, Q., Tang, B. and Wu, Z. J. (2002). Preparation and characterization of natural rubbers inflatable in water. *Journal Applied Polymers Science*, 86, 3212-3717.
- Tran, P. H. L. (2021). Mucoadhesive formulation designs for oral controlled drug release at the colon. *Current Pharmaceutical Design*, 27, 540-547.
- Uman, S., Dhand, A. and Burdick, J. A. (2020). Recent advances in shear-thinning and self-healing hydrogels for biomedical applications. *Journal of Applied Polymer*, 48668, 3.
- Wang, W., Meng, Q., Li, Q., Liu, J., Zhou, M., Jin, Z., et al. (2020). Chitosan derivatives and their application in biomedicine. *International Journal Molecular Science*, 21, 487.

- Wichterle, O. (1960). Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, 185, 117.
- Yang, A., Dong, X., Liang, J., Zhang, Y., Yang, W., Liu, T., et al. (2018). Photothermal triggered disassembly of a visible dual fluorescent poly(ethylene glycol)/-cyclodextrin hydrogel. *Soft Matter*, 14, 4495-4504.
- Yu, D. G. and Zhao, P. (2022). The key elements for biomolecules to biomaterials and to bioapplications. *Biomolecules*, 12(9), 7-25.
- Zhang, M., Yudasaka, M. and Iijima, S. (2001) Single wall carbon nanotubes: a high yield of tubes through laser ablation of a crude-tube target. *Chemical Physics Letters*, 336 196-200.
- Zhang, T., Qu, J., Zhao, X., Liang, Y., Ma, P. X. and Guo, B. (2018). Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. *Biomaterials*, 183, 185-199.
- Zhao, X., Kato, K., Fukumoto, Y. and Nakamae, K. (2001). Synthesis of bioadhesive hydrogels from chitin derivatives. *International journal of adhesion and adhesives*, 21(3), 227-232.



EKLER



Ek-1: CD'nin HRMS spektrumu

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 1000.0 PPM / DBE: min = -5.5, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

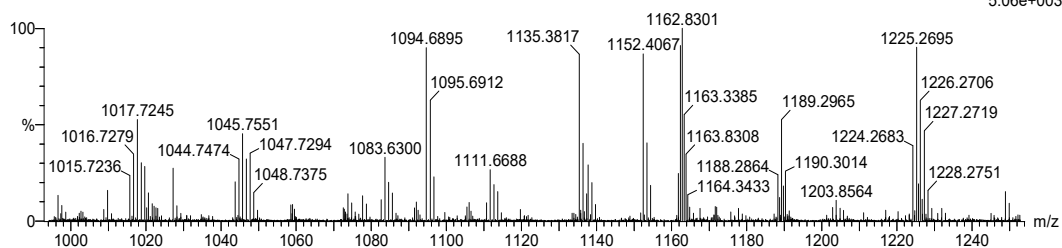
1 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 42-42 H: 69-71 O: 35-35

Serkan Demirci

36478_20220606_01-02 18 (0.707) Cm (12:24)

1: TOF MS ES+
5.06e+003

Minimum: -5.5
Maximum: 1000.0 1000.0 1000.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
1135.3817	1135.3776	4.1	3.6	7.5	497.2	0.0	C42 H71 O35

Ek-2: CD-(N₃)₁ 'ün HRMS spektrumu

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 1000.0 PPM / DBE: min = -5.5, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

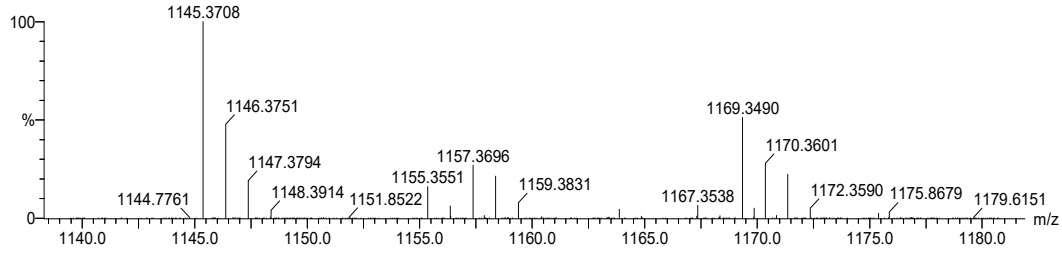
1 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 42-42 H: 67-69 N: 3-3 O: 34-34

Serkan Demirci

36478_20220606_02-N04 9 (0.362) Cm (1:9)

1: TOF MS ES-
1.12e+004

Minimum: -5.5
Maximum: 1000.0 1000.0 1000.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
1157.3696	1157.3606	9.0	7.8	11.0	300.4	0.0	C42 H67 N3 O34

Ek-3: CD-(N₃)₇ 'ün HRMS spektrumu

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 1000.0 PPM / DBE: min = -5.5, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

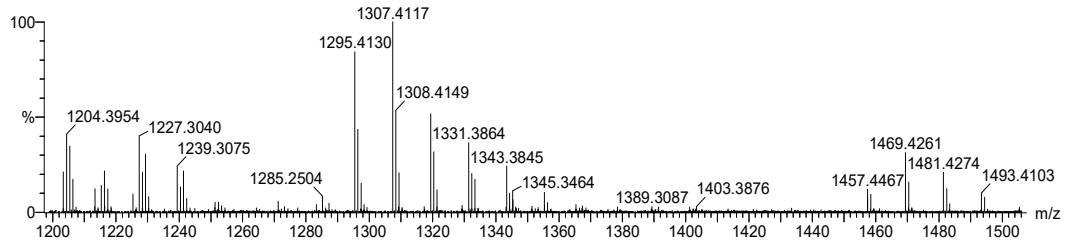
1 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 42-42 H: 61-69 N: 21-21 O: 28-28

Serkan Demirci

36478_20220606_02-N04 9 (0.362) Cm (1:9)

1: TOF MS ES-
2.76e+003

Minimum: -5.5
Maximum: 1000.0 1000.0 1000.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
1307.4117	1307.3995	12.2	9.3	23.0	401.4	0.0	C42 H61 N21 O28

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Melike Okutan

Bilimsel Faaliyetler (Yayınlar, Bildiriler, Katıldığı Projeler)

- 1-) Okutan, M., Kinalı-Demirci, S. (2022). Enjekte Edilebilir Kitosan/Siklodekstrin Nanojellerin Sentezi ve Karakterizasyonu. 13. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi (UBAK 2022), 11-12 Mart 2022, Ankara, Türkiye (Sözlü Sunum)

