



**T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
POLİMER MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
POLİMER MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI**

**KİTOSAN HİDROKLORÜR TUZUNUN SENTEZİ, HİDROJEL ELDESİ VE
KARAKTERİZASYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECE KILIÇ GÜNGÖR

DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ MİTHAT ÇELEBİ

**YALOVA
NİSAN 2022**



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
POLİMER MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
POLİMER MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI

KİTOSAN HİDROKLORÜR TUZUNUN SENTEZİ, HİDROJEL ELDESİ VE
KARAKTERİZASYONLARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECE KILIÇ GÜNGÖR
185101005

DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ MİTHAT ÇELEBİ

YALOVA
NİSAN 2022

ETİK BEYAN

Yalova Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım “Kitosan Hidroklorür Tuzunun Sentezi, Hidrojel Eldesi ve Karakterizasyonları” başlıklı 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, aksinin tespiti halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi taahhüt ve beyan ederim.

Ece KILIÇ GÜNGÖR





ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmalarında bilgi birikimi, tecrübeleri, desteği ve ilgisiyle yanımda olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mithat ÇELEBİ'ye,

Tez çalışmam sırasında ihtiyaç duyduğum imkanların sağlanmasında Yalova Üniversitesi Polimer Malzeme Mühendisliği Bölümü'ne,

Yaşamım boyunca sonsuz inançları, sevgileri ve emekleriyle, bugünlere gelmemdeki en büyük destekçilerim sevgili babam Sabri KILIÇ ve sevgili annem Günay KILIÇ'a,

Bedenen yanımda olamasa da her daim aklımda ve kalbimde olan azmim, ilham kaynağım, ışığım, sevgili ağabeyim Serkan KILIÇ'a,

Yüksek Lisans eğitimimin her adımında yanımda olup bana güç veren sevgili eşim Ahmet Utku GÜNGÖR'e,

ve CEKU'ya ☺

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Nisan – 2022

Ece KILIÇ GÜNGÖR



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
TABLOLAR LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
KİTOSAN HİDROKLORÜR TUZUNUN SENTEZİ, HİDROJEL ELDESİ VE KARAKTERİZASYONLARI	xvii
ÖZET.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
1. GİRİŞ	1
2. DENEYSEL KISIM.....	14
2.1. Malzeme	14
2.2. Cihazlar	14
2.2.1 Fourier dönüşümlü infrared spektrumu (FT-IR).....	14
2.2.2 Viskozimetre.....	14
2.2.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	14
2.2.4 Termogravimetrik analiz (TGA).....	15
2.2.5 Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC).....	15
2.2.6 Çalkalamalı inkübatör.....	16
2.2.7 Liyofilizatör cihazı.....	16
2.3 Kitosan Hidroklorür Sentezi.....	17
2.4 Kitosan Hidroklorür'ün FT-IR Cihazı ile Karakterizasyonu	17
2.5 Hidrojel Sentezi.....	18
2.6 Hidrojellerin Şişme Testi.....	19
2.7 Hidrojellerin Sol İçeriklerinin Belirlenmesi.....	20
2.8 Viskozite Tayini	20
2.9 In Vitro Ortamda Bozunma Testi	20
3. DENEYSEL SONUÇLAR	21
3.1. FT-IR Cihazı ile Karakterizasyonu	21
3.1.1 Kitosan hidroklorürün FT-IR cihazı ile karakterizasyonu.....	21
3.1.2 Sentezlenen hidrojellerin FT-IR cihazı ile karakterizasyonu	22
3.2. Hidrojellerin Şişmesi.....	23



3.2.1 %1 oranda ıslak kitosan hidroklorür ve farklı oranlardaki glutaraldehit ile hazırlanan hidrojellerin şişme testi sonuçları	23
3.2.2 %3 oranda kuru kitosan hidroklorür ve farklı oranlardaki glutaraldehit ile hazırlanan hidrojellerin şişme testi sonuçları	24
3.2.4 %3 oranda ıslak kitosan hidroklorür ve % 50 glutaraldehid ile hazırlanan ıslak hidrojellerin şişme testi sonuçları.....	26
3.2.5 %3 oranda kuru kitosan hidroklorür ve sodyum alginat ile hazırlanan hidrojellerin şişme testi sonuçları	27
3.3. Hidrojellerin Sol İçeriği.....	28
3.3.1 %3 oranda kitosan hidroklorür ve farklı oranlarda glutaraldehit ile hazırlanan hidrojellerin Sol içeriklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması.....	29
3.3.2 %3 kitosan hidroklorür ile sodyum aljinatın farklı sıcaklıklarda hazırlanan hidrojellerin Sol içeriklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması.....	30
3.4 Viskozite Tayini	30
3.5 In Vitro Ortamda Enzim Testleri.....	31
3.6 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntüleri.....	33
3.6.1 %10 glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojele ait SEM görüntüsü....	33
3.6.2 %30 glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojele ait SEM görüntüsü....	33
3.6.3 Sodyum aljinat ilavesiyle elde edilen hidrojele ait SEM görüntüsü.....	34
3.7 Termogravimetrik Analiz (TGA) Sonuçları.....	35
3.8 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Sonuçları.....	39
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	49



SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

SİMGELER

pHEMA	: Poli (2-hidroksietil metakrilat)
kDa	: Kilodalton
ChCl	: Kitosan hidroklorür
HA	: Hidroksiapatit

KISALTMALAR

DD	: Deasetilasyon Derecesi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
TGA	: Termogravimetrik Analiz
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
TGA-DTG	: Termogravimetrik Analiz-Değişim Termogravimetrisi
EP	: Avrupa Farmakopesi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1 Kitin ve kitosanın uygulama alanlarına göre kullanımları.....	4
Tablo 1.2 Doğal kaynaklı hidrojeller ile sentetik hidrojeller arasındaki farklılıklar.....	7
Tablo 1.3 Hidrojellerin sınıflandırılması	8
Tablo 3.1 %1 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %6, %10 ve %20 oranlarında çapraz bağlayıcı eklenerek hazırlanan hidrojellerin suda şişme oranları	23
Tablo 3.2 %3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %10, %20, %30, %40 ve %50 oranlarında çapraz bağlayıcı eklenerek hazırlanan hidrojellerin destile suda şişme oranları.....	25
Tablo 3.3 %3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %50 glutaraldehid eklenerek hazırlanan ıslak hidrojellerin suda şişme oranları	26
Tablo 3.4 %3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine destile suda sodyum alginat eklenmesi ile hazırlanan kuru hidrojellerin suda şişme oranları	27
Tablo 3.5 %3 oranda kitosan hidroklorür ile %10, %20, %30, %40, %50 oranlarında glutaraldehit ilavesiyle oluşan hidrojellerin Sol içerik değerleri.....	29
Tablo 3.6 %3 oranında kitosan hidroklorür ile sodyum aljinatın farklı ortam sıcaklıklarında hazırlanan hidrojellerin Sol içerik değerleri	30
Tablo 3.7 100 rpm ve 200 rpm dönüş hızında ölçülen viskozite değerleri	31
Tablo 3. 8 Kitosan hidroklorürün ve hidrojellerin termogravimetrik analiz sonuçları	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1 Kitinin deproteinizasyonu, demineralizasyonu ve deasetilasyonu sonucunda kitosanın elde edilmesi.....	1
Şekil 1. 2 Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı.....	2
Şekil 1. 3 Deasetilasyon derecesi %95 olan kitosanın kimyasal yapısı	3
Şekil 1. 4 Su absorblayan hidrojelın şişmiş yapısı.....	6
Şekil 1. 5 Kitosan ve kitosan tuzlarının kimyasal molekül yapısı	12
Şekil 1. 6 Kitosan hidroklorürün kimyasal molekül yapısı.....	13
Şekil 2. 1 Çalkalamalı inkübatör	16
Şekil 2. 2 Liyofilizatör cihazı.....	16
Şekil 2. 3 Kitosan hidroklorür çözeltisinin etüvde kurutulmadan önceki görünümü	17
Şekil 2. 4 Etüvde kurutulmuş olan kitosan hidroklorür	17
Şekil 2. 5 (a) Kitosanın FT-IR Spektrumu (b) Kitosan hidroklorürün FT-IR Spektrumu	18
Şekil 2. 6 Kitosan hidroklorürden hidrojel sentezi	19
Şekil 3. 1 Kitosan ve kitosan hidroklorür FT-IR spektrumları	21
Şekil 3. 2 Kitosan hidroklorür ile hazırlanan hidrojellerin FT-IR spektrumları	22
Şekil 3. 4 Farklı konsantrasyonlarda glutaraldehid ile hazırlanan %1 oranında kitosan hidroklorür içeren hidrojellere ait yüzde şişme oranları.....	24
Şekil 3. 5 Farklı konsantrasyonlarda glutaraldehid ile hazırlanan %3 oranında kitosan hidroklorür içeren hidrojellerin destile suda ait yüzde şişme oranları	25
Şekil 3. 6 %3 oranında kitosan hidroklorür ile %50 glutaraldehid ile hazırlanan ıslak hidrojellere ait yüzde şişme oranları.....	26
Şekil 3. 7 Farklı sıcaklıklardaki ortamlarda sodyum alginat ile hazırlanan %3 oranında kitosan hidroklorür (1:1) içeren kuru hidrojellere ait yüzde şişme oranları	28
Şekil 3. 8 %3 oranda kitosan hidroklorür ile %10, %20, %30, %40, %50 oranlarında glutaraldehit ilavesiyle oluşan hidrojellerin SoI içerik değerleri.....	29
Şekil 3. 9 %3 oranında kitosan hidroklorür ile sodyum aljinatın farklı ortam sıcaklıklarında hazırlanan hidrojellerin SoI içerik değerleri	30
Şekil 3. 10 In vitro ortamda deney tüpünde hazırlanan numuneler	31
Şekil 3. 11 Lizozim enzimi bulunan ortamda bulunan numunelerin bozunma-ağırlık kaybı (%) grafiğı.....	32



Şekil 3. 12 Enzimsiz ortamda bulunan numunelerin bozunma-ağırlık kaybı (%) grafiği	32
Şekil 3. 13 %10 oranında glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojin SEM görüntüsü ve boşlukların ölçümü	33
Şekil 3. 14 %30 oranında glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojin SEM görüntüsü ve boşlukların ölçümü	34
Şekil 3. 15 Küre şeklindeki jelin SEM görüntüsü.....	34
Şekil 3. 16 Küre kesitinin SEM görüntüsü	35
Şekil 3. 17 Yıkanmış jelin SEM görüntüsü.....	35
Şekil 3. 18 Kitosan hidroklorür ve farklı oranlarda glutaraldehit ile elde edilen hidrojinlerin termogravimetrik analiz grafiği.....	37
Şekil 3. 19 Sodyum aljinat ile fiziksel etkileşim yoluyla elde edilen hidrojinlerin termogravimetrik analiz grafiği.....	38
Şekil 3. 20 Fiziksel etkileşim ve kimyasal çapraz bağlı olarak elde edilen hidrojinlerin bozunma grafiği.....	38
Şekil 3. 21 Hidrojinlerin bozunma grafiği.....	39
Şekil 3. 22 DSC analizi grafiği	40
Şekil 3. 23 % 10 Glutaraldehid içeren kitosan hidroklorür ve kitosan hidroklorür-alginat jellerine ait DSC termogramları.....	40



KİTOSAN HİDROKLORÜR TUZUNUN SENTEZİ, HİDROJEL ELDESİ VE KARAKTERİZASYONLARI

ÖZET

Doğada selülozdan sonra en çok bulunan polimer kitindir. Doğada bu kadar fazla bulunmasına rağmen çözücü olarak toksik kimyasalların kullanılması ve uygulanabilirliğinin çok az olması sebebiyle kullanım alanları sınırlıdır. Kitinin deasetilasyonu sonucunda oluşan kitosan, zayıf asitlerin seyreltik çözeltilerinde kolayca çözünür ve çözelti içinde katyonik olarak bulunur. Böylece birçok bileşenle kolaylıkla reaksiyona girebilir. Kitosan ve türevleri sıklıkla biyofarmasötikler için oral uygulama amacıyla nanotaşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Kitosanın, zayıf emilen ilaçların biyoyararlanımını artırmak için uygun özelliklere sahip güçlü bir absorpsiyon artırıcı olduğu ve ince bağırsağa ulaşmadan önce aktif bileşenleri koruyan koruyucu ajan olduğu iyi bilinmektedir. Literatürde bulunan çalışmalarda biyoyumlu ve biyobozunur bir biyomateryal olarak kitosan türevlerinden olan Kitosan hidroklorürün kullanımının önemi vurgulanmıştır. Buna rağmen Kitosan hidroklorür esaslı hidrojel üretim metotları hakkında yeterli kaynak görülmemiştir. Kitosan hidroklorürden hidrojel sentezi için fiziksel ve kimyasal çapraz bağlayıcılar kullanılarak hidrojel sentezlenmesi ve sentezlenen hidrojellerin çeşitli karakterizasyon testleriyle özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kitin, Kitosan, Kitosan Hidroklorür, Hidrojel, Gluteraldehit, Sodyum Aljinat



SYNTHESIS OF CHITOSAN HYDROCHLORIDE SALT, HYDROGEL PREPARATION AND CHARACTERIZATIONS

ABSTRACT

Chitin is the most abundant polymer in nature after cellulose. Although it is found in nature so much, its usage areas are limited due to the use of toxic chemicals as solvents and their very low applicability. Chitosan, which is formed as a result of deacetylation of chitin, dissolves easily in dilute solutions of weak acids and is cationic in solution. Thus, it can easily react with many components. Chitosan and its derivatives are often used as nanocarriers for oral administration for biopharmaceuticals. It is well known that chitosan is a potent absorption enhancer with properties suitable for increasing the bioavailability of poorly absorbed drugs and is a protective agent that protects the active ingredients before they reach the small intestine. In the studies in the literature, the importance of the use of chitosan chloride, which is one of the chitosan derivatives, as a biocompatible and biodegradable biomaterial has been emphasized. It is aimed to synthesize hydrogel by using physical and chemical crosslinkers for hydrogel synthesis from chitosan chloride and to determine the properties of the synthesized hydrogels by various characterization tests.

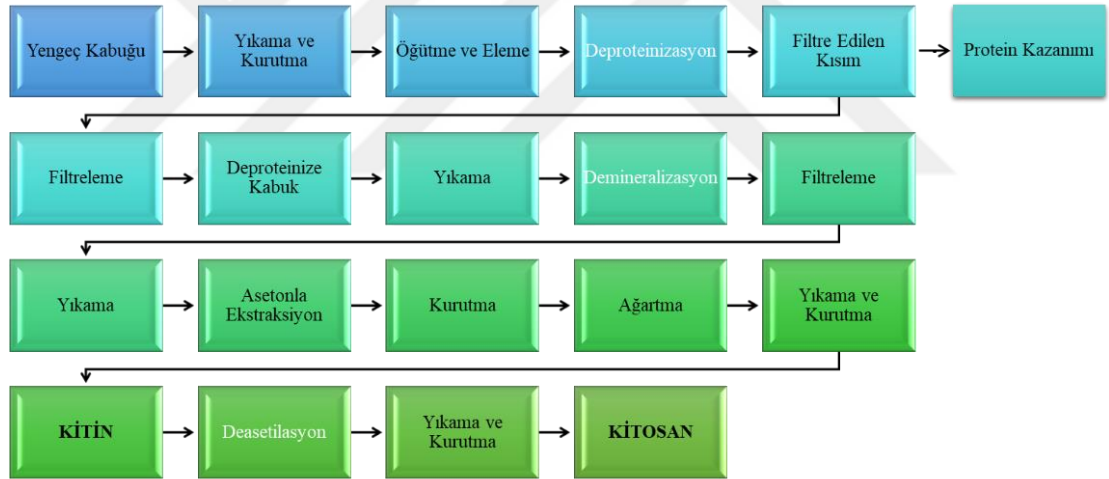
Keywords: Chitin, Chitosan, Chitosan Hydrochloride, Hydrogel, Glutaraldehyde, Sodium Alginate



1. GİRİŞ

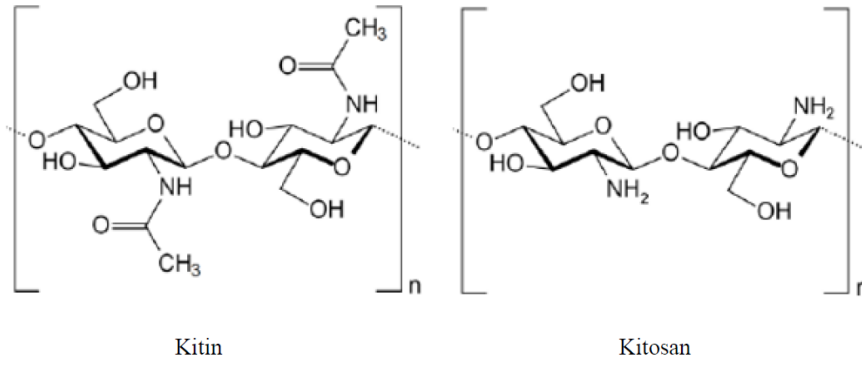
Kitin, doğada selülozdan sonra en fazla bulunan biyopolimerdir [1]. Dünyada üretimi yüksek olan kitinin en önemli kaynağı; deniz kabukluları, funguslar ve böceklerdir. Yengeç, ıstakoz ve karides gibi deniz canlılarının kabuk kısmı %30-40 oranında protein, %30-50 oranında kalsiyum karbonat ile kalsiyum fosfat ve %20-30 oranında kitin bulunmaktadır [2].

Kitin eldesi sırasında Şekil 1.1’de gösterilen proses ile mantarların, karides ve yengeç kabuklarının kimyasal yollarla, kitinde bulunan protein, mineral ve pigmentlerin uzaklaştırılmasıyla farklı deasetilasyon derecelerinde saf olarak elde edilmesi amaçlanmaktadır. Kitinin deasetilasyonu sonucu başlıca türevi olan kitosan elde edilmektedir [3].



Şekil 1. 1 Kitinin deproteinizasyonu, demineralizasyonu ve deasetilasyonu sonucunda kitosanın elde edilmesi

Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı Şekil 1.2’de gösterilmektedir. Kitosan, β -(1-4) glikozidik bağlarından meydana gelir. Kitosan glukozaminin baskın yinelenen birim olduğu D-glikosamin ve N-asetil D-glikozamin monomerlerin oluşan lineer bir kopolimeridir. Kitin ve kitosanın molekül kütlesi birkaç milyon dalton'a kadar olan uzun zincirli polimeri temsil eder [2].



Şekil 1. 2 Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı

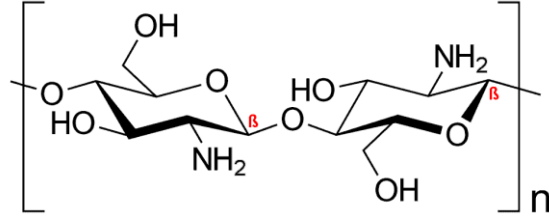
Kitin uygulamaları, kitosan ile karşılaştırıldığında sınırlıdır. Bunun sebebi, kitin, yapısal olarak selüloza benzer ancak kimyasal olarak inert olduğundan uygulamada zorluklar yaşanmaktadır. Bundan dolayı çeşitli modifikasyonlar yapılmaktadır [1].

Kitosanın kullanımı deasetilasyon derecesi, molekül ağırlığı, viskozite, pH ve renk gibi özelliklerine göre belirlenmektedir. Seyreltik asitlerde (asetik asit, vb.) çözünebilen kitosanın suda çözünebilir formda türevlerini elde etmek üzere yapılan çalışmalar sonuç vermiş olup özellikle biyoteknoloji alanındaki çalışmalar devam etmektedir [4].

Kitosan, tosilleme, alkillleme, karboksilleme, sülfolama, schiff bazı gibi organik reaksiyonlar ile kolaylıkla modifiye olabilen serbest amin grubu ve hidroksil grubunu taşımaktadır. Böylece sentetik polimerlere göre farklı fonksiyonel gruplar içeren polimerlerin sentezlenmesinde oldukça büyük bir potansiyele sahip olurlar. Kopolimer formunda bulunan kitosan fiber, film ve mikro kürelere dönüştürülebilir. Yapısında bulunan amin grupları asidik ortamda çözünür özelliğe sahip olmasına sebep olur. Kitosan yapısında bulunan serbest amin gruplarıyla katyonik polielektrolit özelliği kazandırmaktadır [5]. Kitosan katyonik poliamin özelliğindedir [6]. Çözünürlük, deasetilasyon derecesi, molekül ağırlığı, viskozite ve renk gibi fiziksel özellikler kitosanın özelliklerine doğrudan etki eden parametrelerdir [7]. Kitosanın molekül ağırlığı 50 kDa ile 2000 kDa arasındadır [5, 8]. Kitosanın molekül ağırlığı, antimikrobiyal aktivitesini etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Kitosanın molekül ağırlığı arttıkça antimikrobiyal özelliği artmaktadır [9].

Deasetilasyon derecesi (DD) fizikokimyasal özellikleri tümüyle etkilemektedir. DD, kitosanın biyobozunurluğunu ve bağışıklık aktivitesini etkiler. DD'nin genelde %75

ve üzeri oranda bulunan kitin, kitosan olarak kabul edilmektedir. Fakat kitosanın DD, hazırlama metodu ve elde edildiği kaynağa bağlı olarak %56- %99 arasında değişiklik göstermektedir. Şekil 1.3'te kitosanın DD %95 olan kimyasal yapısı gösterilmektedir [10].



Şekil 1. 3 Deasetilasyon derecesi %95 olan kitosanın kimyasal yapısı

Kitosan için DD belirlenmesi amacıyla elemental analiz, titrasyon ölçümleri (potansiyometrik, lineer potansiyometrik, kondüktometrik), FT-IR spektroskopisi, ¹H NMR spektrometrisi gibi metotlar kullanılmaktadır [10]. Kitosan çözeltisinin viskozitesi sıcaklığa, konsantrasyona ve deasetilasyon derecesine bağlı olarak değişir. Deasetilasyon derecesinin artmasıyla çözeltinin viskozite değeri de artar. Kitosanın düşük sıcaklıkta konsantrasyonu artar ise viskozitesinde artış görülür [11, 12].

Kitosan, biyoyumlu, biyobozunur, antimikrobiyal ve yenilenebilir bir polimerdir. Doğal vücut bileşenleriyle biyoyumlu olması sebebiyle biyolojik olarak parçalanabilmesi mümkündür. Toksik özellik göstermemesi sebebiyle güvenlidir. Memeli canlılar ve mikrobiyal hücrelere yapışma özelliğine sahiptir. Fungisidal, insektisidal özelliklere sahip olması sebebiyle bitki kaplama maddesi olarak kullanılmaktadır. Böylece zirai mücadele çalışmalarında tercih edilmektedir [12].

Kitin ve kitosan çevre dostu doğal bir biyopolimer ve yenilenebilen bir kaynaklardır. Bu özellikleri sayesinde birçok farklı sektörde kullanılmaktadırlar [13]. Ancak kitosanın ticari olarak kolayca elde edilebilmesi ve birçok kullanım alanının olması sebebiyle kitinden daha fazla ilgi çekmektedir. Tablo 1'de kitosanın gıda, ziraat, medikal, kozmetik, biyoteknoloji ve su arıtma gibi birçok uygulama alanındaki kullanımları hakkında detaylı bilgi verilmiştir [14, 15].

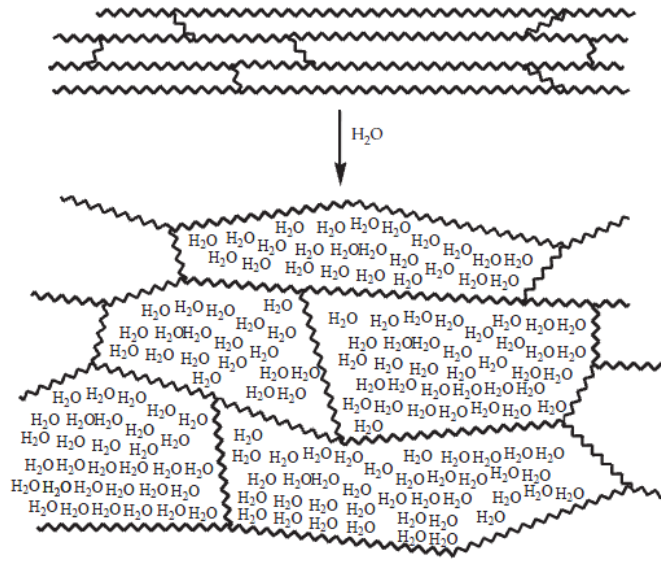
Tablo 1.1 Kitin ve kitosanın uygulama alanlarına göre kullanımları

Uygulama Alanı	Kullanımı
Gıda	• Kıvam arttırıcı • Gıda koruyucusu • Hayvan yemlerini de içeren yiyecek katkı maddesi • Yiyecek işlemede • Filtreleme ve temizleme • Hipokolestrolemik madde • Atık yiyeceklerin tekrar işlenmesi
Ziraat	• Bitki katkı maddesi • Antimikrobiyal ve antifungal madde • Bitki tohumu kaplanması • Gübre yapımı • İnsektisid ve nematositlerde
Medikal	• Hidrojel yapımı • Yara örtüsü olarak sargı bezi ve yara bandı yapımında • Yanık tedavisinde acıyı dindirme ve iyileştirme etkisi • Kanı pıhtılaştırıcı madde • Antikoagülant ve antitrombojenik materyaller (sülfatlanmış-kitin türevleri olarak) • Hemostatik madde • Kontakt lens yapımı • İlaç salımı
Kozmetik	• Saç şekillendirici yapımı • Cilt nemlendirmede (nemlendirici kremlerde) • Antikolestrol ve yağ bağlayıcı olarak zayıflama maddesi • Aftershave, deodorantlarda koku giderici madde
Biyoteknoloji	• Kromatografik yöntemlerde • Enzim immobilizasyonunda
Su Arıtma	• Kirli atık sular için koagülasyon ve flokülasyon

-
- Atık sudaki metal iyonlarının uzaklaştırılması ve geri kazanımı
-

Hidrojeller, su içeren jellerdir. Hidrofilik yapıda olmalarına rağmen suda çözünmeyen ve suda şişebilen polimerlerdir [16]. Hidrojeller doğal ya da sentetik polimerlerden sentezlenebilmektedirler. 1954 yılında Lim ve Wichterle tarafından ilk kez tanımlanmış olan hidrojellerin iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla üç boyutlu yapısı meydana gelmektedir [17, 18]. Hidrojeller eşsiz malzeme olarak nitelendirilirler. Bunun sebebi, yumuşak olmaları ve su tutma kapasitelerinin yüksek performansta olmasıdır [19].

Hidrojeller, termodinamik olarak uyumluluk gösterdikleri suda ve biyolojik sıvılarda şişebilen çapraz bağlı makromoleküler ağlardır [18]. Su absorplama yetenekleri polimer iskeletine bağlı hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanırken, ana zincirleri arasında bulunan hidrojen bağları veya Van der Waals etkileşimleri gibi kuvvetlerden dolayı çözünmezdirler [20]. Hidrojeller çapraz bağlanmalar ile oluşmaktadır. Çapraz bağlanma, hidrojellerin üç boyutlu ağı yapısının oluşmasını ve suda çözünmemesini sağlamaktadır. Ayrıca hidrojellere mekanik dayanım ve fiziksel bütünlük sağlamaktadır. Bu sayede hidrojeller suda çözünmeden, orijinal şeklini koruyarak şişerek ağırlığının yaklaşık 10 ile 20 katı kadar suyu absorplayabilmektedirler [18, 21, 22]. Suda şişen bir hidrojelin yapısı Şekil 1.4'te gösterilmiştir [23].



Şekil 1. 4 Su absorblayan hidrojinin şişmiş yapısı

Kserojel, kuru haldeki jel anlamına gelmekte olup su absorplama kapasitesi hidrofilik grup miktarına ve çapraz bağ yoğunluğuna göre değişiklik göstermektedir. Hidrojinin absorplayabileceği su miktarı, kserojelin ağırlığını 1000 katına kadar yükseltebilmektedir. Hidrofilik grupların sayısı arttıkça su absorplama kapasitesi artmaktayken, çapraz bağ yoğunluğunun artmasıyla ise azalmaktadır [16, 24].

Hidrojellerin fiziksel özelliklerinden olan şişme oranı çapraz bağ yoğunluğu ile kontrol edilmektedir [25]. Çapraz bağlar arasında tekrar eden ortalama monomer sayısı çapraz bağlanma yoğunluğu olarak adlandırılmaktadır. Çapraz bağ yoğunluğu fazla olan hidrojellerin daha az su absorpladığı ve daha yoğun üç boyutlu örgüye sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bunun sebebi, çapraz bağlanma ile birlikte polimer zincirindeki hareket etme özelliği engellenmekte ve jelin şişme miktarı azalmaktadır. [26, 27]

Hidrojellerin kullanım alanları, elde edildikleri kaynaklara göre değişiklikler göstermektedir. Doğal ve yapay hidrojellerin oksijen geçirgenliği sayesinde canlı doku ve kan ile mükemmel derecede uyumlu olmaları sebebiyle medikal uygulamalarda sıkça kullanılmaktadırlar [28]. Doğal kaynaklı hidrojeller ile sentetik hidrojellerin arasındaki bazı farklılıklar Tablo 1.2’de verilmiştir [30, 31].

Tablo 1.2 Doğal kaynaklı hidrojeller ile sentetik hidrojeller arasındaki farklılıklar

Karşılaştırma	Doğal Kaynaklı	Sentetik
Şekilleri	Hidrojel	Hidrojel
Hazırlama Yöntemi Açısından	Doğal malzemeler ile polimerleştirme yapılır.	Kimyasal polimerizasyon ile elde edilir.
Avantajları	- Biyouyumlu - Biyobozunur	- Yapısında doğal biyoaktif özellikler bulunmamaktadır. - Mekanik özellikleri değiştirilebilir.
Dezavantajları	- Mekanik özellikleri uygun değildir. - Dokuyla uyum sağlanamadığı durumda iltihaba sebep olabilir.	- Biyobozunur değildir. - Toksik özellik gösterebilir.

Polimerik hidrojeller, hazırlama yöntemi, içerdiği yan gruplar, fiziksel yapısı, çapraz bağ çeşidi, su absorplama gibi bazı kriterlere göre sınıflandırılmaktadırlar. Tablo 1.3'te hidrojellerin sınıflandırma türleri açıklanmaktadır [31, 32].

Tablo 1.3 Hidrojellerin sınıflandırılması

Sınıflandırma Türü	Hidrojel Çeşitleri
Hazırlama Yöntemi	• Homopolimer hidrojeller • Kopolimer hidrojeller • Çoklu polimer hidrojeller • IPN (interpenetrating networks, iç içe geçmiş ağ yapılar) hidrojeller
İçerdiği Yan Grup	• Nötral (iyonik olmayan) hidrojeller • İyonik hidrojeller • Anyonik hidrojeller (negatif yüklü) • Katyonik hidrojeller (pozitif yüklü) • Poliamfolitik hidrojeller
Fiziksel Yapısı	• Amorf hidrojeller • Yarı-kristalin hidrojeller • Hidrojen bağlı hidrojeller
Çapraz Bağlanma Durumu	• Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller • Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller
Su Absorplama Özelliği	• Düşük şişme dereceli (% 20-50) hidrojeller • Orta şişme dereceli (% 50-90) hidrojeller • Yüksek şişme dereceli (%90-99.5) hidrojeller • Süper-absorban (>% 99.5) hidrojeller
Kimyasal Kararlılığı	• Biyobozunur hidrojeller • Biyolojik olarak bozunamayan hidrojeller

Hidrojel oluşumu fiziksel etkileşimlerin neden olduğu çapraz bağlar ile gerçekleştiğinde fiziksel jel olarak adlandırılmaktadır. İyonik bağlar, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler fiziksel etkileşim olarak adlandırılmaktadır [24]. Bu etkileşimler ile elde edilen hidrojeller sıcaklık, pH veya çözücü bileşiminin değiştirilmesi sonucunda homojen bir çözelti meydana gelmektedir. Ortam koşulları başlangıçtaki hale geri getirildiğinde ise tekrar jel formuna geri dönmektedirler. Bu özelliği bakımından fiziksel jeller tersinir jel olarak kabul edilmektedir [26].

Kitosan ile aljinatın etkileşimi çapraz bağlanan iyonik etkileşim olarak gösterilmektedir. Pozitif yüklü polimerik kitosanın oluşması için negatif yüklü karboksimetil selüloz eklenmesi gerekmektedir. Negatif yüklü olan aljinatlar iki değerlikli katyonlar ile çapraz bağlanmaktadır [33].

Modern teknolojiyle birlikte, fiziksel çapraz bağlı hidrojeller çok fazla ilgi görmektedir. Bu durumun asıl sebebi, bu hidrojelleri hazırlamak için çapraz bağlayıcı kimyasallar kullanılmadan elde edilebiliyor olmalarıdır. Fiziksel çapraz bağlayıcı ajanlar, hem tutulması istenilen maddelerin (protein ve hücreler gibi) bütünlüğünü etkilemez hem de toksik madde içermedikleri için uygulama öncesinde jellerden uzaklaştırılmalarına gerek olmadan kullanılabilmektedirler [34].

Kimyasal çapraz bağlı hidrojellerin zincirleri birbirleriyle güçlü kimyasal bağlarla bağlanarak kalıcı olarak jel yapısını oluşturmaktadırlar. Sıcaklık, pH ve çözücüsüyle tekrar çözünmesi mümkün değildir. Bu sebeple tersinmez jel olarak isimlendirilmektedirler [18, 26]. Biyouyumlu olması sebebiyle organ ve doku dolgu malzemesi olarak sıklıkla kullanılmakta olan pHEMA bu kategoride yer almaktadır [33]. Kimyasal çapraz bağlı hidrojel sentezi için en fazla uygulanan yöntemlerden biri suda çözünebilir monomer ile uygun kimyasal yapı ve miktarda bulunan çapraz bağlayıcı ile polimerizasyonu ile elde edilmektedir. Alternatif olarak çapraz bağlayıcı ajan kullanımıyla hidrofilik polimerin polimerizasyonu sağlanmaktadır [19, 29].

Kimyasal çapraz bağlı hidrojel elde etmek için en az iki tane fonksiyonel grup içeren çapraz bağlayıcı kullanılmaktadır. Çapraz bağlayıcının sahip olduğu iki ve üzeri fonksiyonel grup, yüksek molekül ağırlıklı polimer zincirini birleştirmektedir. Kimyasal çapraz bağlı hidrojel sentezi için en fazla kullanılan bağlayıcılar

gluteraldehit, formaldehit, maleik asit, etilen glikol dimetilakrilat ve N, N-metilen bisakrilamid [31].

Molekül yapısı küçük olan bir sıvının polimerik yapısının değişikliğe uğraması sebebiyle soğurulmasına şişme adı verilmektedir. Küçük molekülü yapıların hareketliliği yüksek olmasına rağmen polimer gibi çok büyük yapıli moleküllelerin hareketliliği tek yönlü olarak gerçekleşmektedir. Bu sebeple makromoleküller çözücü fazına geçemez ve çözünemeyen molekülleler içine yüksek oranda sıvıyı alıp şişme eğilimi göstermektedir. Şişme özelliği çapraz bağlanma oranına göre değişkenlik göstermektedir. Çapraz bağ yoğunluğu fazla olan yapılar çok daha fazla oranda sıvıyı absorplama özelliğine sahiptir [17, 31, 35].

Sentetik materyaller, canlı vücudu için yabancı cisim olarak tanımlanarak yüzey serbest ilişkisi farkından kaynaklı olarak istenmeyen reaksiyonlara sebep olmaktadır. Hidrojel, canlı vücudunun yapısına benzemektedir. Canlı vücudu, biyomoleküllerin suyla birleşmesinden oluştuğu için hidrojel ile uyum sağlayabilmektedir. Hidrojeller biyouyumlu olması sebebiyle biyomalzeme olarak sıklıkla kullanılmaktadır [25]. Hidrojeller, sıcaklık ve pH gibi dış faktörlerin değişimiyle hacimlerini kontrollü olarak azaltıp arttırabilirler. Böylece medikal, tarım ve teknoloji gibi alanlarda geniş bir kullanıma sahip olmaktadır [36].

Hidrojeller biyomalzeme olarak kullanımının yanı sıra endüstride seyreltik çözeltilerden makro moleküllelerin ayrıştırılması işlemlerinde de kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sıvıyı absorplayan bir hidrojelin, sıvı içinde bulunan maddeleri ayırdığı gözlemlenmiştir [37]. Sıvı içerisinde bulunan molekülleleri fiziksel olarak ayrıştırma özelliğine ek olarak jel kromatografisiyle molekül yapıda ayrıştırma işlemleri de yapabilmektedir [38]. İlaç uygulamalarında, bulunduğu ortamın pH'ına bağlı olarak çözeltideki ağır metal iyonların ayrıştırılmasında kullanılan hidrojellerin başında akrilamid/metakrilik asit hidrojelini gelmektedir.

Boya ve tekstil endüstrisinde kullanılan bazı hidrojeller, bazik boyalar ve tekstil atıklarının çözünmesini sağlayarak çevresel sorunların çözümü için kullanılmaktadır [39].

Yanık tedavisi ve yara örtüsü olarak esnek ve antialerjik olmaları sebebiyle hidrojeller sıkça kullanılmaktadır. Hidrojellerin diğeri bir kullanım alanı ise yanık tedavisidir.

Hidrojellerin oksijen ve su bazlı ilaçların geçişine engel olmayan yapısı, antijenik, esnek fakat yüksek dayanımlı olması özelliğinden dolayı yara tedavisinde kullanılmasını sağlamaktadır [38]. Hidrojeller doku yapımında, ilaç taşıyıcı sistemlerde ve biyosensör olarak kullanılmasının yanı sıra, protein ve DNA moleküllerinin enkapsülasyonu için de kullanılmaktadır [40]. HA yardımıyla sulu ortamda hidrojellerin gözenekleri genişleyerek porların arasına besin ya da atıkların girişiyle canlı hücre yaşamı sağlanmaktadır [41]. Süper gözenekli pHEMA-jelatin hidrojelleri kemik doku mühendisliğinde doku iskelesi olarak kullanılmaktadır [42]. Fiziksel çığraz bağlı olarak sentezlenen aljinat bazlı hidrojellerin biyouyumlulukları ve hücrelerin adaptasyonuna olanak tanıyan hafif jelleşme reaksiyonuyla doku iskelesi olarak kullanılmaktadır [43, 44].

Hidrojellere şişme ve mekanik dayanım testleriyle termal, SEM ve FT-IR analizleri, uygulanan karakterizasyon testleri uygulanmaktadır.

Hidrojellerin karakterizasyon testlerinden en önemli test şişme davranışının gözlemlenmesidir. Hidrojellerin şişme testi, dinamik şişme testi yardımıyla belirlenmektedir. Dinamik şişme test çalışmalarının sonucu olarak elde edilen verilerden yola çıkılarak şişme kinetiği matematiksel olarak değerlendirilmektedir [44].

Hidrojellerin şişme özellikleri, çözücünün absorpsiyon hızı ve çözücünün ilerleme hızıyla doğru orantılı olarak değişmektedir. Çözücünün absorplama hızı, birim zamanda porlara alınan çözücüyü ifade etmektedir. Hidrojellerin şişme oranı; çapraz bağlanma oranına ve yapısında bulunan fonksiyonel grupların iyonlaşma derecelerine bağlıdır.

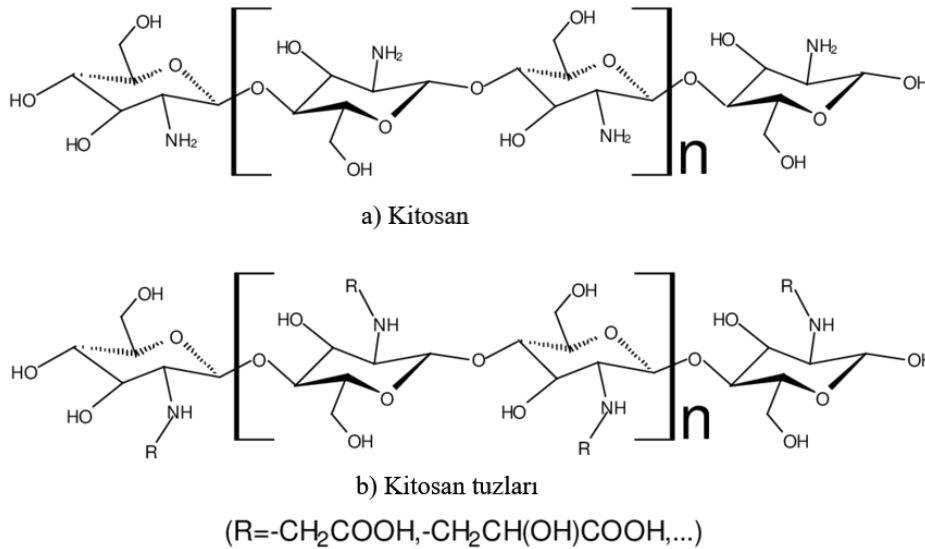
Şişme testi için hidrojel numuneleri belirli bir miktar suya daldırılır. Sabit tartıma gelene kadar, belirli aralıklarla sudan çıkarılıp hafif kurutulduktan sonra tartılarak şişme değerleri tayin edilir. Denge durumuna geldiğinde hidrojel maksimum ağırlığa ulaşmaktadır [45].

Doğal polisakkarit kitinden türetilen katyonik polisakkarit olan kitosan, uzun yıllardır biyomateryal olarak kullanılması hakkında çalışmalar sürdürülmektedir. Uygun özelliklere sahip bir polikasyonik polimer olarak, ilaç dağıtım alanlarındaki çeşitli uygulamalar için polianyonlarla polielektrolit kompleksleri oluşturmak için yaygın

olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, kitosan ve onun suda çözünür türevlerine dayalı polielektrolit komplekslerinin hazırlanmasına odaklanan artan sayıda çalışma bulunmaktadır. Filmler, kapsüller, mikrokapsüller gibi hedefli/kontrollü salım profillerine sahip bir dizi hayati ilaç taşıyıcısı için biyomateryaller olarak çok uygun oldukları kabul edilmiştir. İlaç taşıyıcıları olarak çeşitli uygulamaları detaylı olarak incelenmiştir [46].

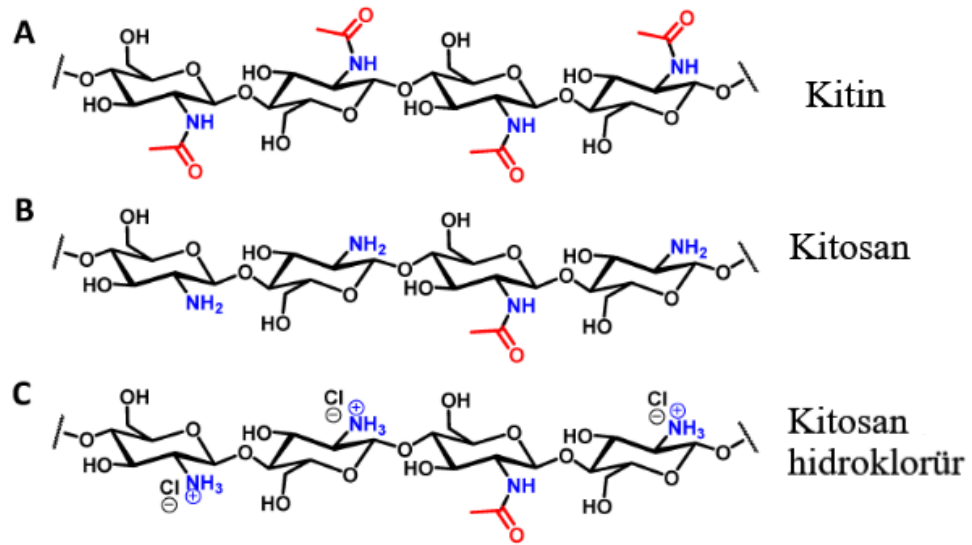
Kitosan ve suda çözünür türevleri, toksik özellikte olmaması, yüksek biyouyumluluk ve mükemmel biyobozunurluk gibi hayati özellikleri göz önüne alındığında farmasötik alanlarda, özellikle kontrollü salım ilaç verme alanında potansiyel uygulamalarla zorlu biyomalzemeler olacaktır. Yapılan çalışmalarda gözlemlenen, yüksek oranda hidrofilik ve şişebilme, düşük ara yüzey gerilimi, yüksek geçirgenlik ve uygun film oluşturma davranışı gibi olumlu sonuçlara dayanarak, filmler, kapsüller ve mikropartiküller gibi uygun formlarda kitosan bazlı polielektrolit kompleksleri önemli ilaç taşıyıcıları olabileceği düşünülmektedir [46].

Kitosanın yapısında bulunan $-NH_2$ gruplarına bağlanan farklı gruplar ile kitosanın tuzları sentezlenmektedir. Kitosan ve kitosan tuzlarının kimyasal molekül formülleri Şekil 1. 5'te gösterilmektedir [46].



Şekil 1. 5 Kitosan ve kitosan tuzlarının kimyasal molekül yapısı

Kitosanın türevlerinden olan kitosan hidroklorür tuzunun sentezlenmesi amacıyla, seyreltik asit çözeltisi içinde kitosan çözülür. Bu durumda, tüm serbest amino grupları bir amonyum klorür oluşturur ve fazla HCl çözelti içinde kalır. Şekil 1. 6'da kitin, kitosan ve kitosan hidroklorürün kimyasal yapıları gösterilerek aralarındaki değişimler belirtilmiştir [47].



Şekil 1. 6 Kitosan hidroklorürün kimyasal molekül yapısı

2. DENEYSEL KISIM

2.1. Malzeme

Bu çalışmada, kabuklu deniz canlılarının ana maddesi olan kitinin deasetilasyonu sonucunda elde edilen düşük moleköl ağırlıklı, %75 deasetilasyon derecesine sahip olan kitosan Mitosan firmasından temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan glutraldehit Merck firmasından temin edilmiş olup %25'lik sulu çözeltisi kullanılmıştır. Hidroklorik asit (ACS reagent, %37) Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Sodyum aljinat, Merck firmasından temin edilmiştir.

2.2. Cihazlar

Kitosan hidroklorürün sentezlenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmada hassas terazi, manyetik karıştırıcı, etüv ve pH metre cihazları kullanılmıştır. Kitosan ve kitosan hidroklorürün karakterizasyonu için FT-IR, viskozimetre, SEM, TGA ve DSC cihazları kullanılmıştır.

2.2.1 Fourier dönüşümlü infrared spektrumu (FT-IR)

FT-IR spektrumları ATR aparatına sahip PerkinElmer Specturm 100 FT-IR cihazında 4000-650 cm^{-1} aralığında 4cm^{-1} çözünürlükte 16 kez taranarak elde edildi.

2.2.2 Viskozimetre

Brookfield DV2 viskozitmetresi kullanılmıştır. Kitosan tozu ile hazırlanan çözeltilerinin viskoziteleri tayin edildi.

2.2.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Optik mikroskoplarda görüntünün elde edilmesinde ışık kullanılırken, elektron mikroskoplarında, ışık yerine elektron kullanılır. Elektronun dalga boyu, ışığa göre birkaç bin defa daha küçük olduğu için bu mikroskopla daha ayrıntılı görüntüler elde etmek mümkündür. SEM'de görüntü oluşumu temel olarak; elektron demetinin incelenen örneğin yüzeyi ile yaptığı fiziksel etkileşmelerin sonucunda ortaya çıkan sinyallerin toplanması ve incelenmesi prensibine dayanır.

Bu çalışmada ZEISS LEO-1430 VP SEM cihazı kullanılmıştır. Üretilen malzemelerin morfolojisine (gözenek ve gözenek boyutu farklılıkları) gözlemlendi. Kitosan hidroklorür ve hazırlanan hidrojelilerin morfolojileri ve gözenek büyüklükleri SEM kullanılarak belirlendi. Kitosan hidroklorürün SEM görüntülerinde 100-350 mikron (mikrometre) arasında değişen düz pürüzsüz bir yüzey gözlemlendi.

2.2.4 Termogravimetrik analiz (TGA)

Bir numunenin kütlesinin, kontrollü bir atmosferde kontrollü bir sıcaklık programı altında sıcaklığa veya zamanın bir fonksiyonu olarak izlendiği bir tekniktir. TGA, hassas bir denge tarafından desteklenen bir numune kefesinden oluşur. Bu kefe bir fırında bulunur ve deney sırasında ısıtılır veya soğutulur. Numunenin kütlesi deney sırasında izlenir. Numune tasfiye gazı numune ortamını kontrol eder. Bu gaz, eylemsiz veya numune üzerinde akan ve bir egzozdan çıkan reaktif bir gaz olabilir.

Kitosan hidroklorür ve çapraz bağlı filmlerin termogravimetrik analizi, bir SDT 2960 Simultaneous DSC-TGA termogravimetrik analiz cihazında (TA Instruments, New Castle, DE, ABD) yapıldı. Ölçümler, nitrojen atmosferinde 50 °C ila 800 °C aralığında 10 °C/dk ısıtma hızında gerçekleştirilmiştir.

2.2.5 Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)

DSC, malzemelerin termal özelliklerini karakterize etmek için kullanılan faydalı bir yöntemdir. DSC termogramları erime noktası ve camsı geçiş sıcaklığını gösteren piklerin kaybolması veya oluşması gibi malzemeler arasındaki etkileşimler hakkında bilgi verir.

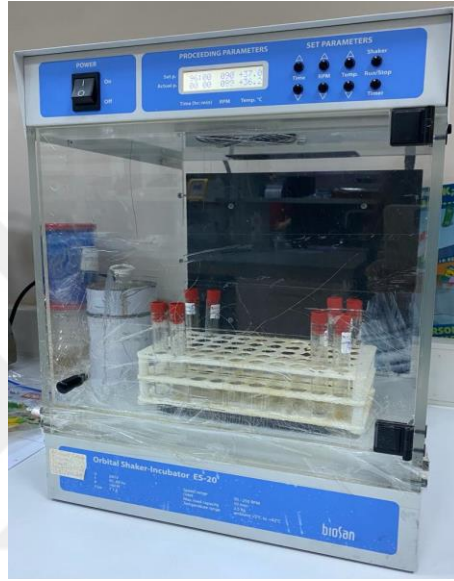
DSC cihazı yardımıyla numune ısıtılırken, soğutulurken veya sabit bir sıcaklıkta tutulurken soğurulan veya salıverilen enerji miktarını ölçer. Cihazda standart ve numune bulunur. Numune sıcaklığı ile referans sıcaklığı aynı tutulur. Eğer numune ile referans arasında bir sıcaklık farkı saptanırsa, sıcaklığı aynı tutmak için numuneye verilen enerji (güç) miktarı değiştirilir. Bu yolla numunedeki faz değişimi sırasındaki ısı transferi miktarı saptanabilir.

Bu çalışmada, TA Instrument markalı DSC cihazı ile otomatik termal analiz sistemi kullanılarak kitosan hidroklorür ve hidrojelilerinin termal analizleri gerçekleştirilmiştir. Her örnek yaklaşık olarak 5 mg tartım alındı ve alüminyum pana

yerleştirildi. Örnekler azot gazı akışı altında (20 ml/dk) 10 °C den 350 °C'ye kadar 10 °C/dk tarama hızında ısıtıldı.

2.2.6 Çalkalamalı inkübatör

Bakteri ya da maya kültürü yaparken ihtiyaç duyulan sıcaklık ve çalkalama hareketini eş zamanlı sağlayabilen cihazlardır. Şekil 2.1'de gösterilen Biosan marka Orbital Shaker Incubator ES-20 modeli kullanılarak çalışma gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2. 1 Çalkalamalı inkübatör

2.2.7 Liyofilizatör cihazı

Liyofilizatör cihazı dondurarak kurutma işlemi için kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Şekil 2.2'de gösterilen Labconco markalı cihaz kullanılarak hidrojeller kurutulmuştur.



Şekil 2. 2 Liyofilizatör cihazı

2.3 Kitosan Hidroklorür Sentezi

Düşük molekül ağırlıklı kitosandan 1 g tartılarak HCl çözeltisine eklendi. Çözünmesi amacıyla manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Çözünmeyen kısım nuçe erleni yardımıyla filtrelenerek çözeltiden uzaklaştırıldı.



Şekil 2. 3 Kitosan hidroklorür çözeltisinin etüvde kurutulmadan önceki görünümü

Süzüntü, Şekil 2.3'te gösterildiği şekilde etüvde kurutulmaya bırakıldı. Etüvde 40 °C'de 24 saat boyunca kurutulduktan sonra Şekil 2.4'te gösterilen kitosan hidroklorür (ChCl) elde edildi.

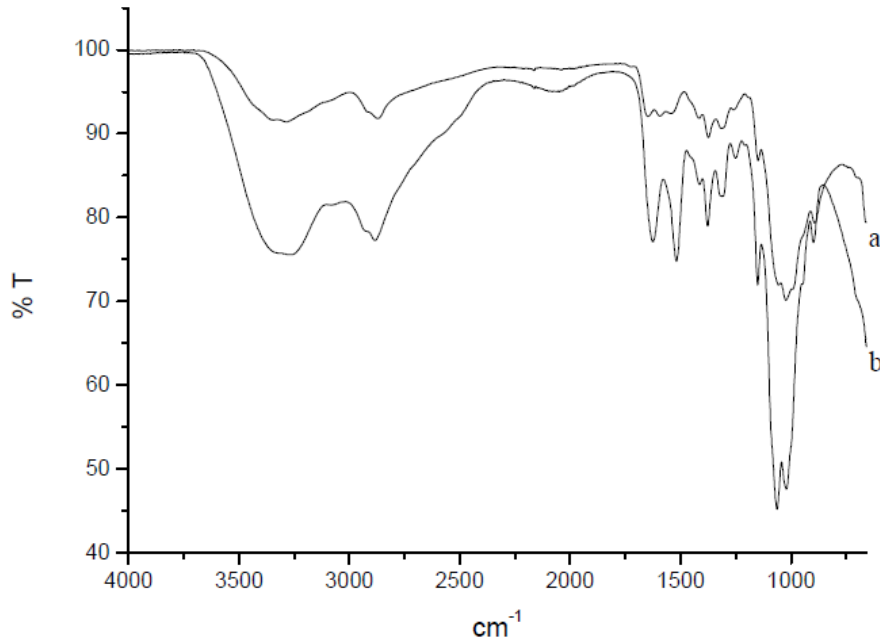


Şekil 2. 4 Etüvde kurutulmuş olan kitosan hidroklorür

2.4 Kitosan Hidroklorür'ün FT-IR Cihazı ile Karakterizasyonu

FT-IR cihazıyla polimer, ilaç ve adli analizler, malzeme bilimleri, kimya ve seramik gibi çeşitli organik ve inorganik numunelerin niteliksel ve niceliksel analizleri

yapılmaktadır. Kitosan ve kitosan hidroklorürün FT-IR spektrumları Şekil 2.5'te gösterilmektedir [33, 34].



Şekil 2. 5 (a) Kitosanın FT-IR spektrumu (b) Kitosan hidroklorürün FT-IR spektrumu

2.5 Hidrojel Sentezi

Destile su içerisine ağırlıkça %1 w/v ve % 3 w/v kitosan hidroklorür eklenerek çözünene kadar karıştırıldı. Kitosan hidroklorürden hidrojel üretebilmek amacıyla glutaraldehit çapraz bağlayıcısından farklı yüzdelerde (%10-50) kullanılarak hidrojel sentezi gerçekleştirildi. Kimyasal çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit, fiziksel etkileşim ile hidrojel sentezlenmesi amacıyla sodyum aljinat kullanılmıştır. Kitosan hidroklorürden hidrojel sentez aşamaları Şekil 2.6'da gösterilmektedir.



Şekil 2. 6 Kitosan hidroklorürden hidrojel sentezi

%1 oranında hazırlanmış olan kitosan hidroklorür çözeltisi ile %6, %10 ve %20 oranında glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanıldı. %3 oranında hazırlanmış olan kitosan hidroklorür çözeltisi ile %10, %20, %30, %40 ve %50 oranlarında glutaraldehit içeren çözelti eklenerek jelleşme sağlandı.

Jelleşme sağlandıktan sonra elde edilen hidrojin karakterizasyon testleri için çalışmalar gerçekleştirildi.

2.6 Hidrojellerin Şişme Testi

Hidrojellerin karakterizasyonunun belirlenmesi için en fazla uygulanan testlerin başında şişme testi gelmektedir. Şişme testi, hidrojin kendi çözücüsü ya da farklı bir çözücüde belirli süre bekletildikten sonra ağırlığındaki değişim olarak ölçülmektedir [48].

İki farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonda hazırlanan hidrojellerin şişme yüzdeleri hesaplanmıştır. Şişme testi için hidrojel örneklerinden belirli bir miktar numune alınarak destile suda 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletilerek şişmeleri sağlanmıştır.

$$\%S = [(m_t - m_0) / m_0] \times 100$$

%S: Kütlece yüzde şişme oranı

m_0 : Başlangıçtaki kuru hidrojel kütlesi

m_t : t süre sonunda şişmiş olan hidrojel kütlesi

2.7 Hidrojellerin Sol İçeriklerinin Belirlenmesi

Liyofilize hidrojelleri kuru kütle olarak tartıldıktan sonra 37 °C’de destile suda 45 dakika süreyle bekletilmiştir. Her seferinde su değiştirilerek bu işlem üç kez tekrarlanmıştır. Jeller tekrar dondurularak liyofilize edilmiştir. Ardından nihai kütle tartılarak kaydedilmiştir. Sol içeriği aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmıştır [49].

$$\text{Sol} = (m_0 - m_i) / m_0$$

Sol: Hidrojelin su emme değeri

m_0 : Başlangıçtaki jelin kütlesi

m_i : t süre liyofilize edilmiş jelin kütlesi

2.8 Viskozite Tayini

Viskozite, maddelerin akmaya karşı gösterdikleri direnç olarak tanımlanır. Viskozite, hidrojeller için önemli bir değişkendir. Hidrojellerin kullanılacağı uygulama alanlarına göre sıvıya yakın bir jel olması ya da katıya yakın bir jel olması gerekli olmaktadır [50].

2.9 In Vitro Ortamda Bozunma Testi

In vitro ortam, laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda, canlı organizmanın dışındayken gerekli şartların sağlanarak benzer ortamların oluşturulması anlamına gelmektedir. Bu çalışmada, in-vitro ortamda 0,1 M fosfat tamponunda hidrolitik olarak ve lizozim enzimi ile bozunma deneyleri çalkalamalı inkübatör yardımıyla 37 °C sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızında gerçekleştirilmiştir.

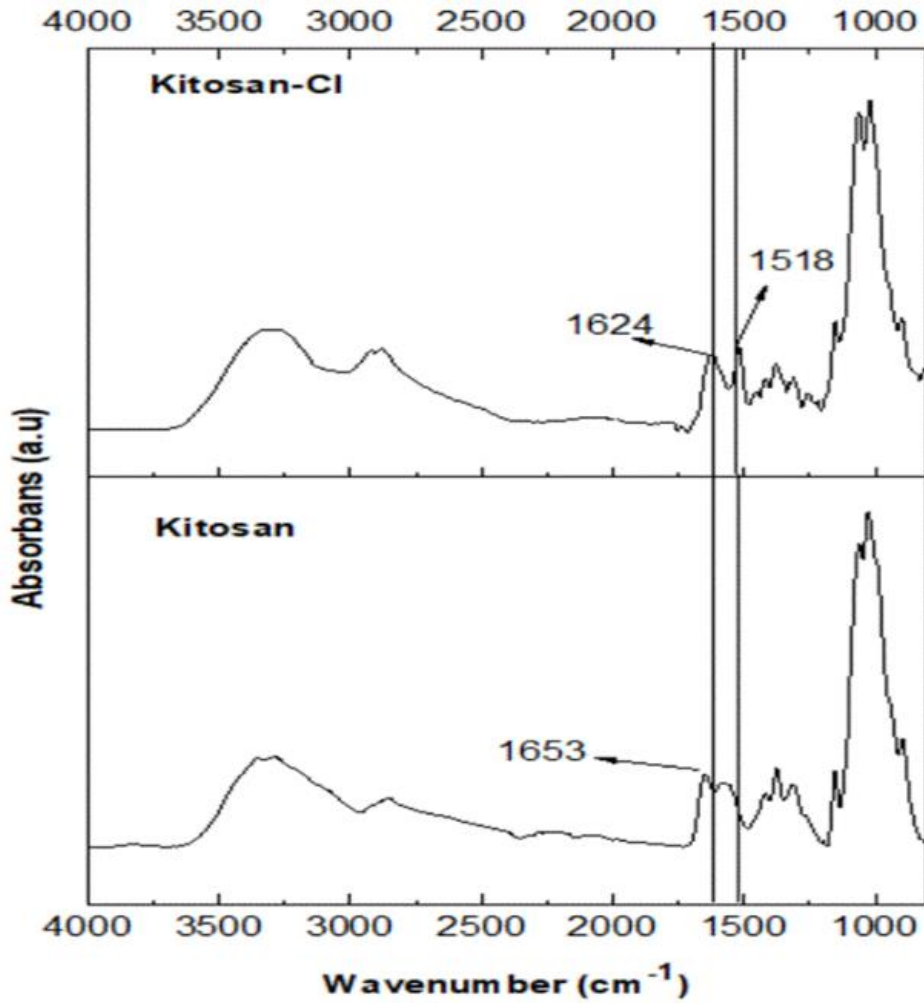
3. DENEYSEL SONUÇLAR

3.1. FT-IR Cihazı ile Karakterizasyonu

3.1.1 Kitosan hidroklorürün FT-IR cihazı ile karakterizasyonu

Kitosan hidroklorür katyon haldeyken asidik olmayan çözeltilerde çözünür ve aynı derecede deasetilasyonu koruyan oldukça saf örneklerle kıyaslanarak kimyasal yapısı tayin edilir [33, 34].

Amonyum grubundaki N-H bağları Kitosan hidroklorür spektrumundaki görünüm (sırasıyla 1624 ve 1518 cm^{-1}), serbest aminlerin protonasyonunun kanıtıdır [51]. Şekil 3.1'de çalışmada kullanılan kitosan ve sentezlenen kitosan hidroklorür tuzunun spektrumları gösterilmektedir.



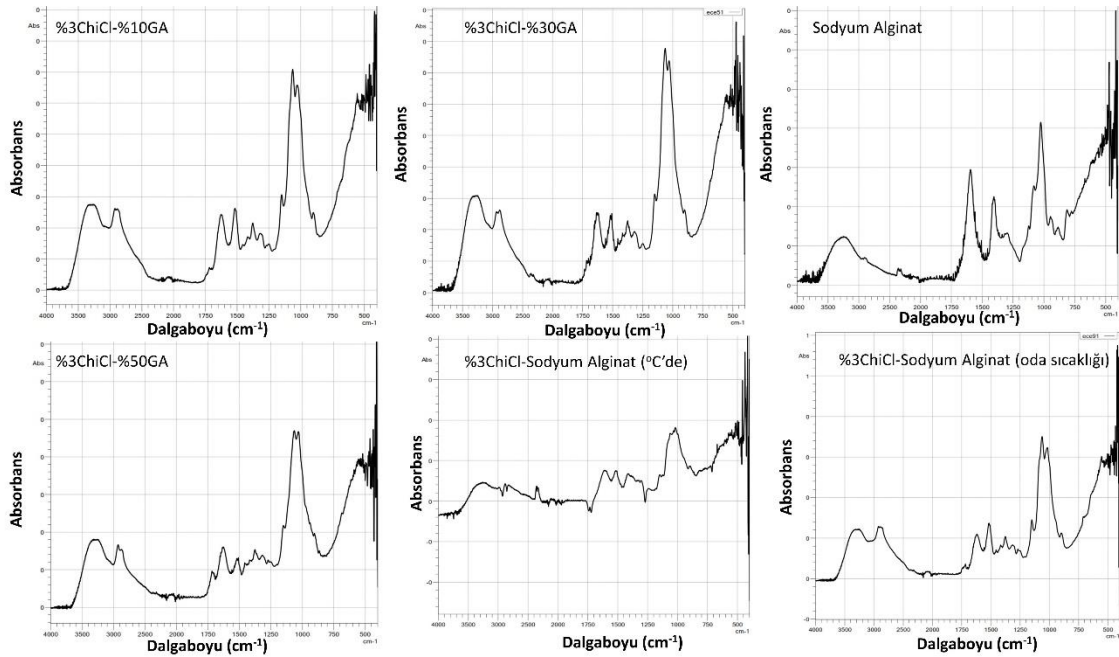
Şekil 3. 1 Kitosan ve kitosan hidroklorür FT-IR spektrumları

3.1.2 Sentezlenen hidrojenlerin FT-IR cihazı ile karakterizasyonu

Sodyum aljinat bir katyonik polimer olan kitosan ile güçlü elektrostatik etkileşimler kurabilme yeteneğine sahiptir [52]. Kitosan, kitosan glutaraldehid ve kitosan-aljinat hidrojenleri arasındaki kimyasal etkileşimler ve fonksiyonel gruplar FT-IR spektra ile incelendi.

Tablo 3.1 Kitosan hidroklorür ve hidrojenler için FT-IR frekansları

Titreşimler	Dalgaboyları (cm ⁻¹)
Aljinat spektrumu karakteristik piki karbonil grubu	1623
-OH gruplarından kaynaklı kuvvetli pik, aljinat	3446
Karbonil gruplarının simetrik gerilme frekansı, aljinat	1418
Asimetrik gerilme frekansı, aljinat	1098-1026



Şekil 3. 2 Kitosan hidroklorür ile hazırlanan hidrojenlerin FT-IR spektrumları

3.2. Hidrojellerin Şişmesi

İki farklı çapraz bağlayıcı ile farklı konsantrasyonlar ve ortamlarda hazırlanan hidrojellerin şişme yüzdeleri hesaplanmıştır. Şişme testi için hidrojel örneklerinden belirli bir miktar numune alınarak destile suda 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletilerek şişmeleri sağlanmıştır.

3.2.1 %1 oranda ıslak kitosan hidroklorür ve farklı oranlardaki glutaraldehit ile hazırlanan hidrojellerin şişme testi sonuçları

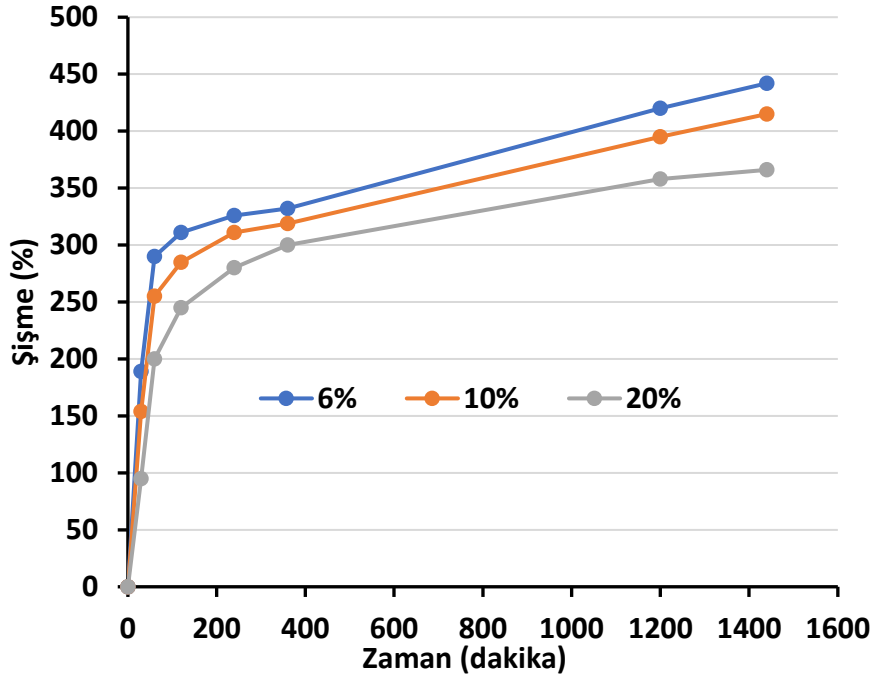
%1 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %6, %10 ve %20 oranlarında çapraz bağlayıcı glutaraldehit eklenerek hidrojel elde edildi. Elde edilen hidrojel numunelerine şişme testi uygulandı. Test sonuçları Tablo 3.1’de paylaşılmıştır.

Tablo 3.1 %1 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %6, %10 ve %20 oranlarında çapraz bağlayıcı eklenerek hazırlanan hidrojellerin suda şişme oranları

Zaman (dakika)	Çapraz Bağ Oranı ve Şişme Yüzdeleri		
	%6	%10	%20
0	0	0	0
30	189	154	95
60	290	255	200
120	311	285	245
240	326	311	280
360	332	319	300
1200	420	395	358
1440	442	415	366

Bu çalışmada düşük molekül ağırlıklı kitosan kullanılarak kitosan hidroklorür sentezlenerek hidrojel üretimi gerçekleştirilmiştir. Farklı glutaraldehit

konsantrasyonlarında hazırlanan hidrojellerin şişme sonuçları Şekil 3.3'te gösterilmektedir.



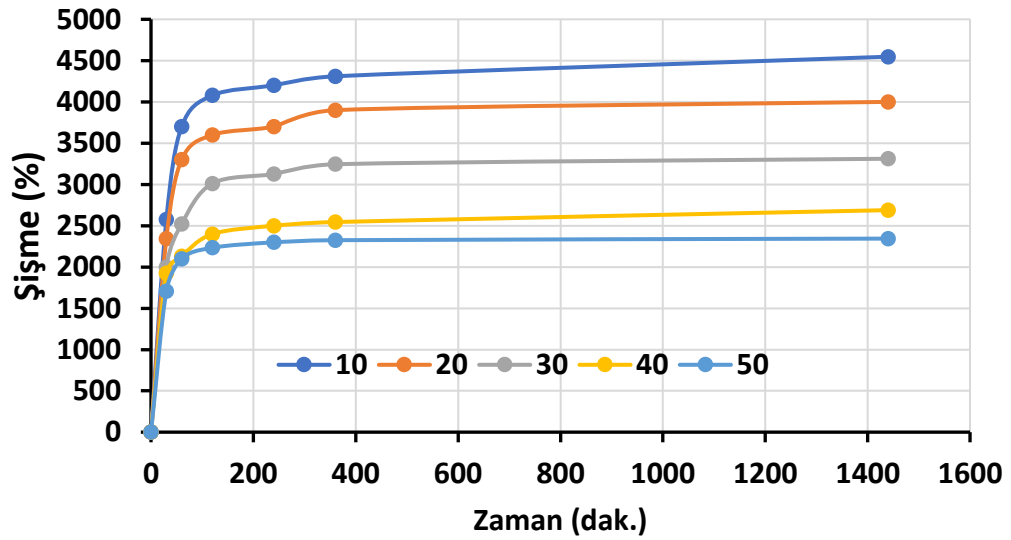
Şekil 3. 3 Farklı konsantrasyonlarda glutaraldehid ile hazırlanan %1 oranında kitosan hidroklorür içeren hidrojellere ait yüzde şişme oranları

3.2.2 %3 oranda kuru kitosan hidroklorür ve farklı oranlardaki glutaraldehit ile hazırlanan hidrojellerin şişme testi sonuçları

%3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %10, %20, %30, %40 ve %50 oranlarında glutaraldehit çapraz bağlayıcı eklenerek hidrojel elde edildi. Elde edilen hidrojel numunelerine şişme testi uygulandı. Test sonuçları Tablo 3.2'de gösterilmektedir.

Tablo 3.2 %3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %10, %20, %30, %40 ve %50 oranlarında çapraz bağlayıcı eklenerek hazırlanan hidrojenlerin destile suda şişme oranları

Zaman (dakika)	Çapraz Bağ Oranı ve Şişme Yüzdeleri				
	%10	%20	%30	%40	%50
0	0	0	0	0	0
30	2575	2345	2000	1923	1707
60	3700	3300	2522	2132	2100
120	4079	3600	3012	2399	2234
240	4200	3700	3126	2500	2299
360	4310	3900	3245	2545	2325
1440	4547	4000	3311	2689	2344



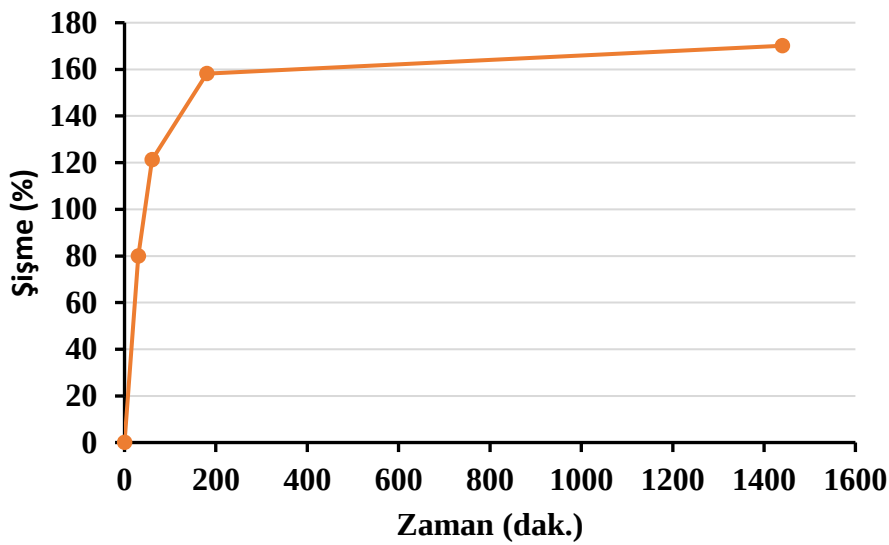
Şekil 3. 4 Farklı konsantrasyonlarda glutaraldehid ile hazırlanan %3 oranında kitosan hidroklorür içeren hidrojenlerin destile suda ait yüzde şişme oranları

3.2.4 %3 oranda ıslak kitosan hidroklorür ve % 50 glutaraldehid ile hazırlanan ıslak hidrojellerin şişme testi sonuçları

%3 oranındaki Kitosan hidroklorür çözeltisi ile %50 glutaraldehid eklenerek hidrojel elde edildi. Jelleşme süresi, %50'den daha düşük oranlı çapraz bağlayıcı içeren hidrojelere göre daha hızlıdır. Şişme oranı en düşük olan hidrojel için ölçüm gerçekleştirilmiştir. Elde edilen hidrojel liyofilize ile kurutulmadan numunelerine şişme testi uygulandı. Test sonuçları Tablo 3.3'te paylaşılmıştır.

Tablo 3.3 %3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine %50 glutaraldehid eklenerek hazırlanan ıslak hidrojellerin suda şişme oranları

Zaman (dakika)	Şişme Yüzdesi
0	0,0
30	80,0
60	121,3
180	158,2
1440	170,1



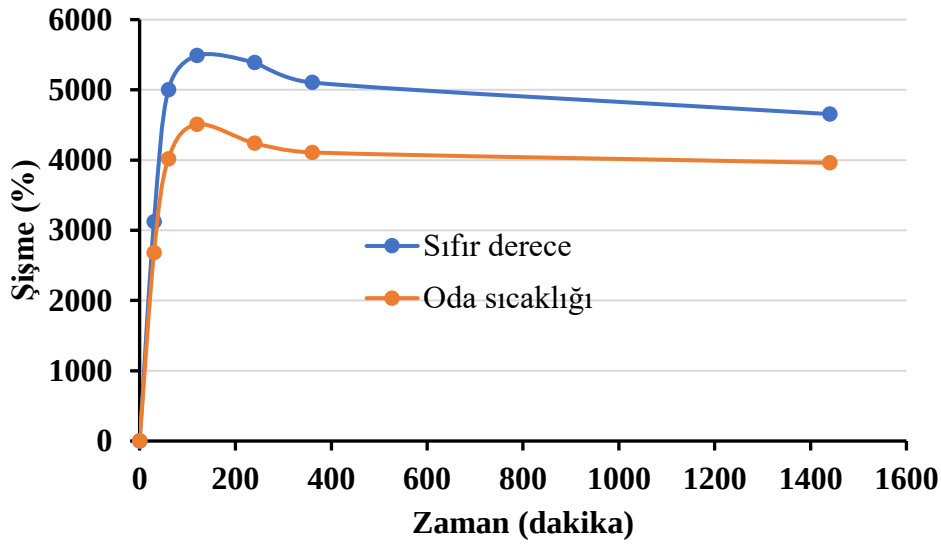
Şekil 3. 5 %3 oranında kitosan hidroklorür ile %50 glutaraldehid ile hazırlanan ıslak hidrojelere ait yüzde şişme oranları

3.2.5 %3 oranda kuru kitosan hidroklorür ve sodyum alginat ile hazırlanan hidrojenlerin şişme testi sonuçları

%3 oranındaki kitosan hidroklorür çözeltisine destile suda 1:1 oranın sodyum alginat eklendi. Jelleşme 0 °C ve oda sıcaklığında sodyum alginat eklenerek hidrojenler elde edildi. Elde edilen hidrojen numunelerine şişme testi uygulandı. Test sonuçları Tablo 3.4'te paylaşılmıştır. 72. saatin sonunda hidrojenin stabilitesini korumadığı tespit edilmiştir.

Tablo 3.4 %3 oranında kitosan hidroklorür çözeltisine destile suda sodyum alginat eklenmesi ile hazırlanan kuru hidrojenlerin suda şişme oranları

Zaman (dakika)	0°C'de Sentezlenen Hidrojenin Şişme Yüzdesi	Oda Sıcaklığında Sentezlenen Hidrojenin Şişme Yüzdesi
0	0	0
30	3124	2679
60	5001	4017
120	5489	4508
240	5389	4240
360	5104	4109
1440	4655	3960



Şekil 3. 6 Farklı sıcaklıklardaki ortamlarda sodyum alginat ile hazırlanan %3 oranında kitosan hidroklorür (1:1) içeren kuru hidrojellere ait yüzde şişme oranları

Bu çalışma kapsamında kitosan türevleri hakkında literatürde geniş kapsamlı bir araştırma gerçekleştirilerek kitosan hidroklorür sentezi ile ilgili yapılan çalışmaların yetersiz olduğu tespit edilmiştir.

Kitosanın bir türevi olan kitosan hidroklorür sentezlenmiştir. Ardından çapraz bağlayıcı yardımıyla kitosan hidroklorür hidrojelleri sentezlenmiştir. %6, %10 ve %20 oranında glutaraldehid kullanılarak hazırlanan hidrojellerin şişme testi sonuçlarına göre yaklaşık 24 saatin sonunda şişme değerleri maksimum değerlere ulaşmıştır. Beklenildiği üzere, %20 çapraz bağlayıcı içeren hidrojellerin şişme değerleri %6 çapraz bağlayıcı içeren hidrojellerin şişme sonuçlarına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.

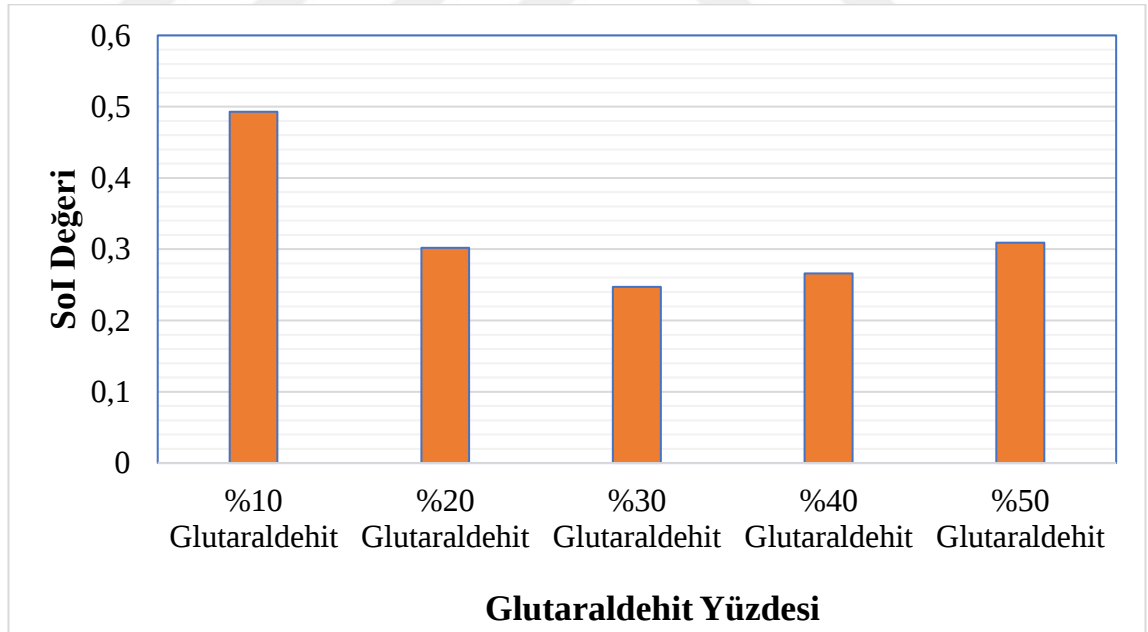
3.3. Hidrojellerin Sol İçeriği

Hidrojeller kuru kütle olarak tartıldıktan sonra 37 °C’de destile suda 45 dakika süreyle bekletilmiştir. Her seferinde destile su değiştirilerek işlem üç kez tekrarlanmıştır. Jeller tekrar dondurularak liyofilize edilmiştir. Ardından nihai kütle tartılarak kaydedilmiştir.

3.3.1 %3 oranda kitosan hidroklorür ve farklı oranlarda glutaraldehit ile hazırlanan hidrojelilerin SoI içeriklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması

Tablo 3.5 %3 oranda kitosan hidroklorür ile %10, %20, %30, %40, %50 oranlarında glutaraldehit ilavesiyle oluşan hidrojellerin SoI içerik değerleri

Bağlayıcı Oranı	SoI İçerik Değerleri
%10	0,493
%20	0,302
%30	0,247
%40	0,266
%50	0,309

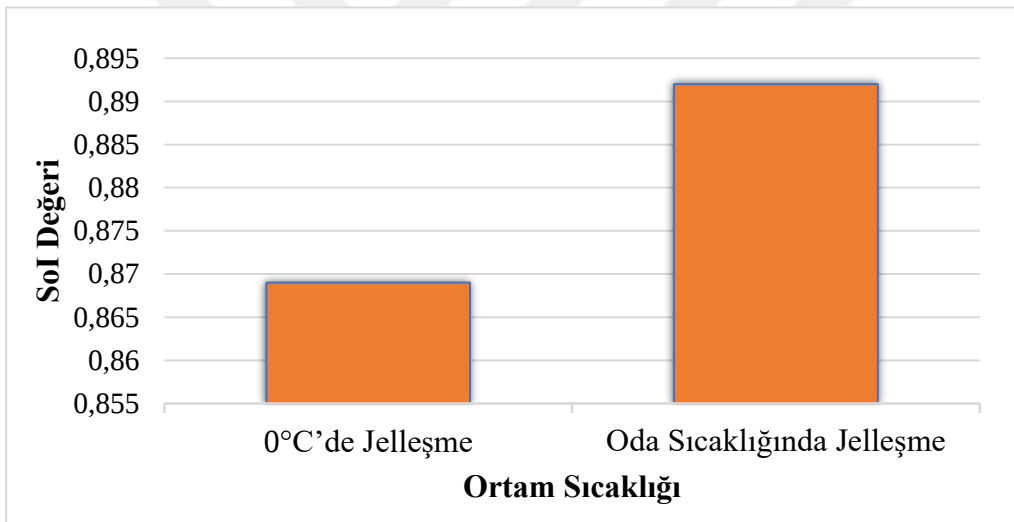


Şekil 3. 7 %3 oranda kitosan hidroklorür ile %10, %20, %30, %40, %50 oranlarında glutaraldehit ilavesiyle oluşan hidrojellerin SoI içerik değerleri

3.3.2 %3 kitosan hidroklorür ile sodyum aljinatın farklı sıcaklıklarda hazırlanan hidrojenlerin Sol içeriklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması

Tablo 3.6 %3 oranında kitosan hidroklorür ile sodyum aljinatın farklı ortam sıcaklıklarında hazırlanan hidrojenlerin Sol içerik değerleri

Sıcaklık Değeri	Sol İçerik Değerleri
0 °C	0,869
Oda Sıcaklığı	0,892



Şekil 3. 8 %3 oranında kitosan hidroklorür ile sodyum aljinatın farklı ortam sıcaklıklarında hazırlanan hidrojenlerin Sol içerik değerleri

Sol içerikleri bize hidrojeldeki çapraz bağ yoğunluğu ve hidrojenlerin stabilitesi hakkında bilgi verebilmektedir. Fiziksel hidrojenlerin daha kararsız oldukları sol değerlerinin yüksek olmasından da görülmektedir.

3.4 Viskozite Tayini

Aynı özelliklerde bulunan iki numuneye uygulanan viskozite testine ilişkin elde edilen sonuçlar Tablo 3.7'de gösterilmektedir.

Tablo 3.7 100 rpm ve 200 rpm dönüş hızında ölçülen viskozite değerleri

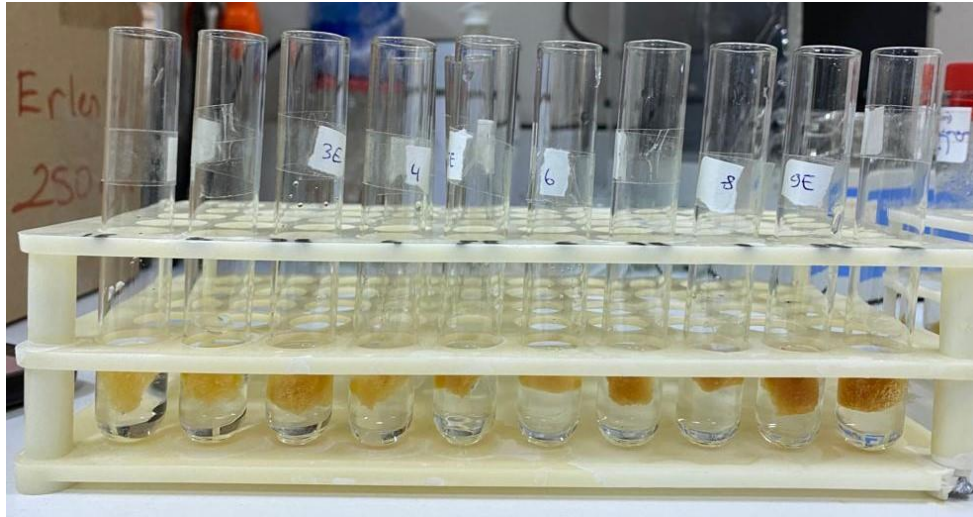
Çözelti Adı	Dönüş Hızı	Viskozite (cP)	Tork (%)
1. numune	100 rpm	162.0	16.2
2. numune	200 rpm	161.0	32.2

Ölçümler sonunda ortalama viskozite değeri 161,5 cP olarak elde edilmiştir.

3.5 In Vitro Ortamda Enzim Testleri

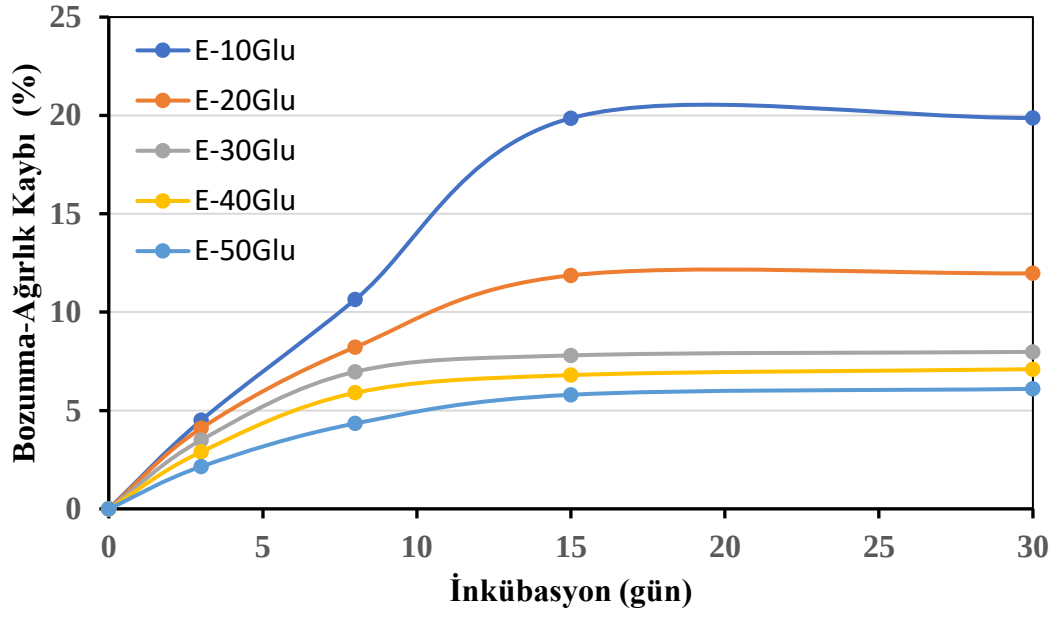
In vitro ortamda enzim bozunması testleri deneyleri çalkalamalı inkübatör yardımıyla lizozim enzimi ile gerçekleştirilmiştir.

Farklı oranlarda glutaraldehit eklenmiş olan hidrojellerden alınan 10 adet numune tartılarak deney tüpüne konulduktan sonra 5 numune enzimsiz ortamda, 5 numuneye ise enzim eklenmiştir. Ardından 10 ml destile su eklenerek çalkalamalı inkübatöre yerleştirilerek 37 °C sıcaklıkta ve 100 rpm dönüş hızında 30 gün boyunca çalkalanmıştır. Bu çalışmada in vitro ortamda hazırlanan numuneler Şekil 3.9'da gösterilmektedir.

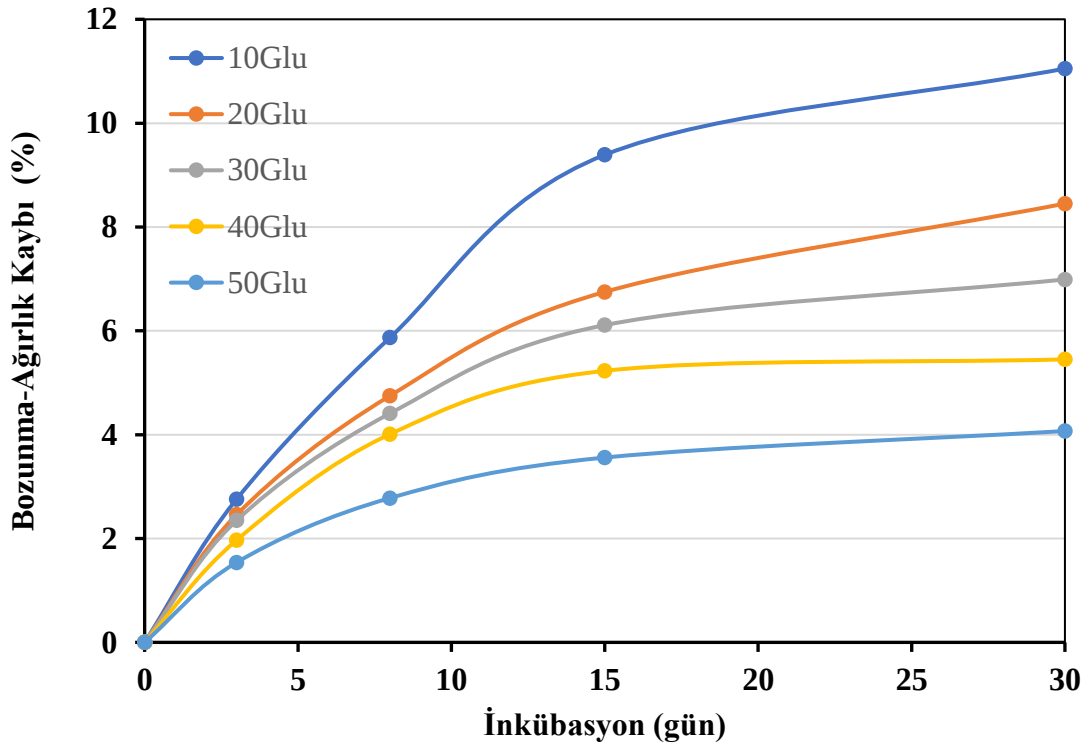


Şekil 3. 9 In vitro ortamda deney tüpünde hazırlanan numuneler

Şekil 3.10'da enzim içeren, Şekil 11'de ise enzimsiz ortamda bulunan numunelerin 30 gün boyunca aralıklarla alınan tartım sonuçlarına ait grafikler gösterilmektedir. Enzimsiz ortamda gerçekleşen bozunma, hidrolitik bozunmadır.



Şekil 3. 10 Lizozim enzimi bulunan ortamda bulunan numunelerin bozunma-ağırlık kaybı (%) grafiği



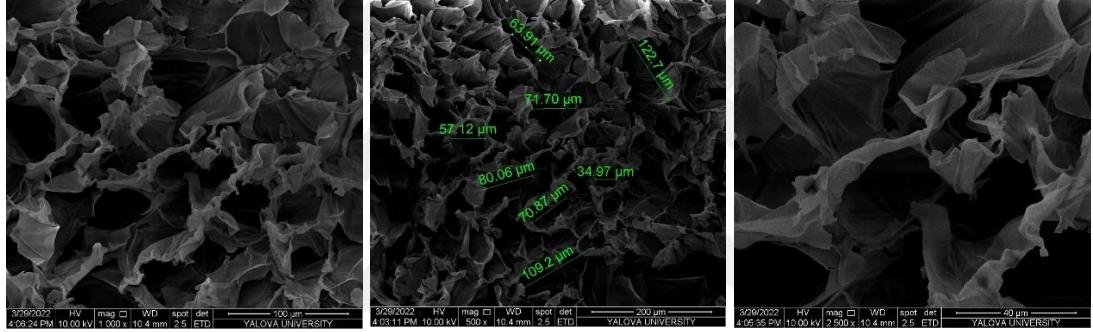
Şekil 3. 11 Enzimsiz ortamda bulunan numunelerin bozunma-ağırlık kaybı (%) grafiği

3.6 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntüleri

Hidrojeller oda sıcaklığında kurutulduktan sonra SEM cihazı yardımıyla elde edilen görüntüleri kaydedilmiştir. SEM görüntülemesi %10 ve %30 oranında glutaraldehit içeren hidrojeller için uygulanmıştır. Bunun sebebi ise, diğer analiz sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, en optimal kitosan hidroklorür hidrojel olarak belirlenmeleridir.

3.6.1 %10 glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojele ait SEM görüntüsü

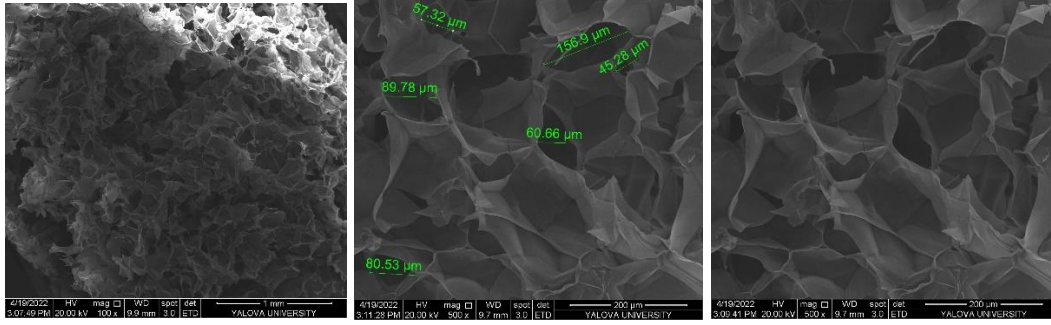
%10 oranında glutaraldehit ile hazırlanan kitosan hidroklorür hidrojele ait SEM görüntüleri ve şişme sonucunda meydana gelen boşluklar Şekil 3.12’de gösterilmektedir.



Şekil 3. 12 %10 oranında glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojin SEM görüntüsü ve boşlukların ölçümü

3.6.2 %30 glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojele ait SEM görüntüsü

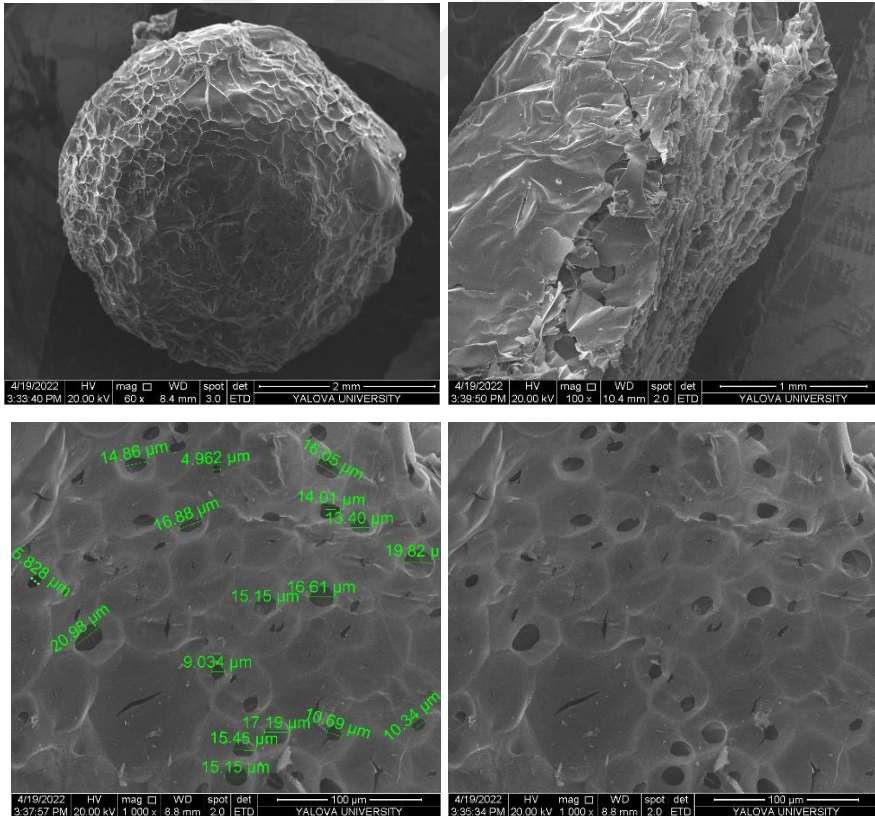
%30 oranında glutaraldehit ile hazırlanan kitosan hidroklorür hidrojele ait SEM görüntüleri ve şişme sonucunda meydana gelen boşluklar Şekil 3.13’te gösterilmektedir.



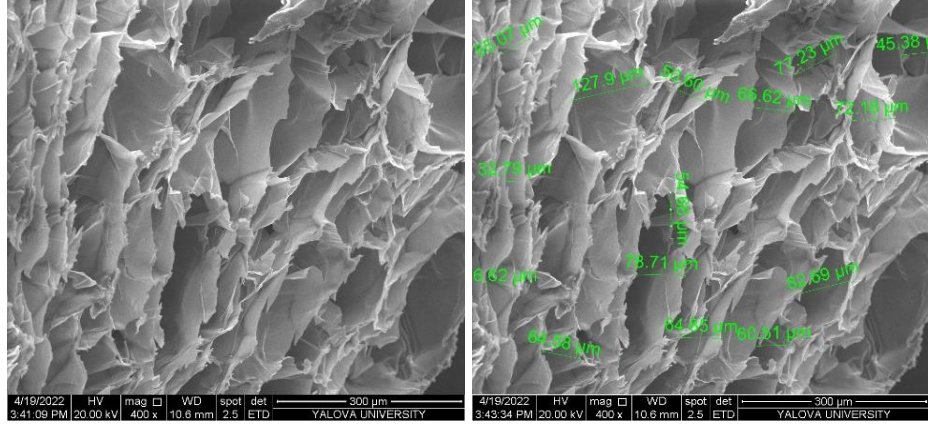
Şekil 3. 13 %30 oranında glutaraldehit ilavesiyle elde edilen hidrojin SEM görüntüsü ve boşlukların ölçümü

3.6.3 Sodyum aljinat ilavesiyle elde edilen hidrojele ait SEM görüntüsü

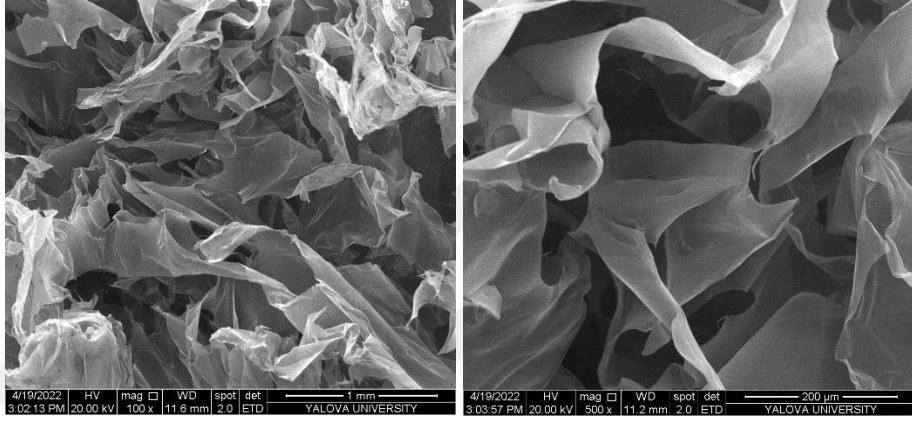
Sodyum aljinat ile jelleştirilen üç farklı kitosan hidroklorür hidrojel için SEM görüntüleri incelenmiştir. Şekil 3.14, Şekil 3.15 ve Şekil 3.16’da sırasıyla küre şeklinde olan, kürenin kesilmiş hali ve yıkanmış hidrojellerin SEM görüntüleri gösterilmektedir.



Şekil 3. 14 Küre şeklindeki jelin SEM görüntüsü



Şekil 3. 15 Küre kesitinin SEM görüntüsü



Şekil 3. 16 Yıkanmış jelin SEM görüntüsü

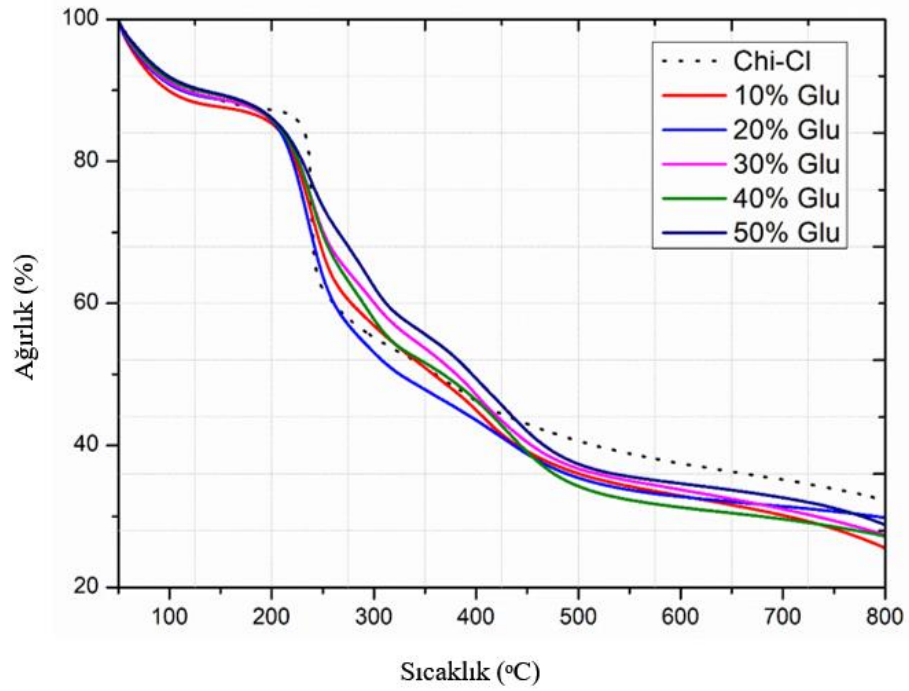
3.7 Termogravimetrik Analiz (TGA) Sonuçları

Kitosan hidroklorürün ve hidrojenlerin termal özelliklerinin belirlenmesinde TGA-DTG kullanılmıştır. Kitosan hidroklorür ve hidrojenlerin termogramları Şekil 3.17’de gösterilmektedir. Kitosan hidroklorür polimerinin ana zincirinin bozunmasından önce 50-120 °C arasında adsorplanan suyun uzaklaşması ile % 10-11 bir ağırlık kaybı meydana gelmiştir. Ana bozunma aşaması 230 °C ile 245 °C arasında gerçekleşmiştir. İkinci bozunma aşaması 290-300 °C arasında ve üçüncü bozunma aşaması için ise 400-450 °C arasında gerçekleşmiştir. Kitosan hidroklorürün ve hidrojenlerin termogravimetrik analizlerinin sonuçları Tablo 3.8’de gösterilmektedir.

Tablo 3. 8 Kitosan hidroklorürün ve hidrojenlerin termogravimetrik analiz sonuçları

İçerik	T₅ (°C)	Tmax (°C) Birinci bozunma sıcaklığı (°C) ve bozunma oranı (%/dk)	İkinci bozunma sıcaklığı (°C) ve bozunma oranı (%/dk)	Üçüncü bozunma sıcaklığı (°C) ve bozunma oranı (%/dk)	Kalıntı (%) (800°C)
Kitosan Hidroklorür	75.44	240.4 / 8.0	-	-	32.1
Kitosan Hidroklorür + %10 Glutaraldehit	66.39	241.1 / 5.48	-	406.5 / 1.46	25.5
Kitosan Hidroklorür + %20 Glutaraldehit	69.25	236.6 / 6.33	-	418.8 / 1.00	29.8
Kitosan Hidroklorür + %30 Glutaraldehit	70.68	238.5 / 4.71	295.2 / 1.86	401.7 / 1.65	27.3
Kitosan Hidroklorür + %40 Glutaraldehit	72.11	239.3 / 4.96	293.7 / 2.25	430.6 / 1.55	27.2

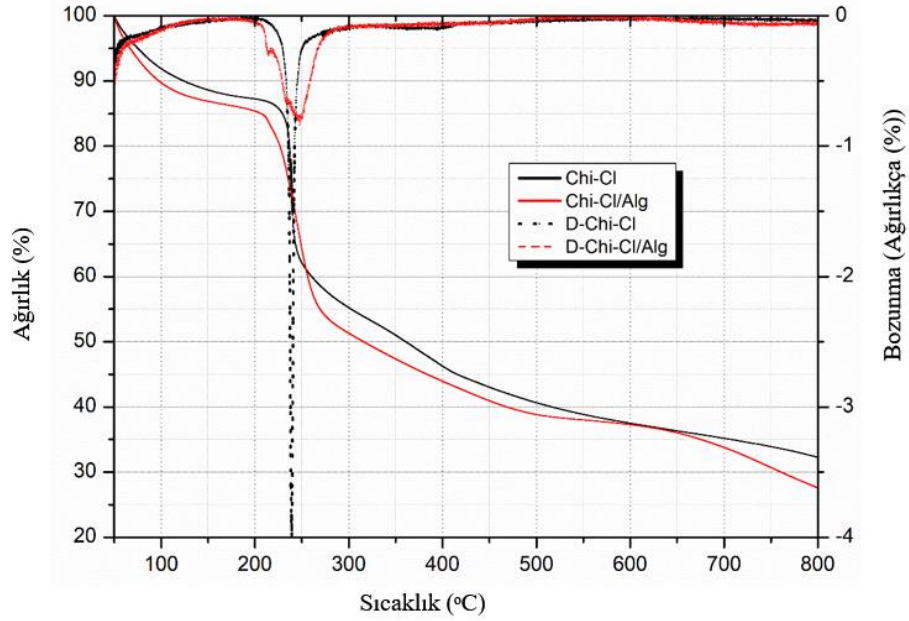
Kitosan	74.79	239.3 /	293.8 / 2.43	433.8 / 1.54	28.6
Hidroklorür		3.55			
+ %50					
Glutaraldehit					
Kitosan	66.97	247.1 /	-	-	27.2
Hidroklorür		8.27			
+ Sodyum					
Aljinat					



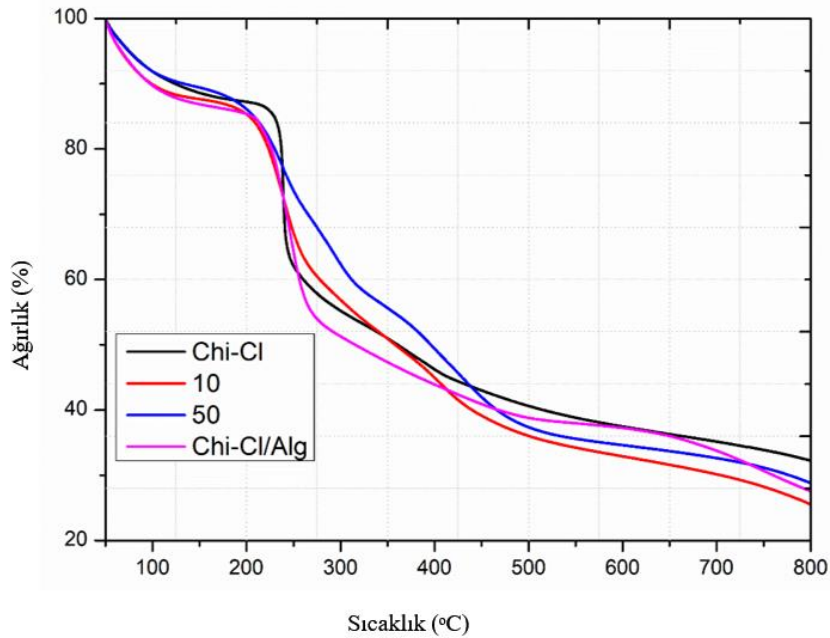
Şekil 3. 17 Kitosan hidroklorür ve farklı oranlarda glutaraldehit ile elde edilen hidrojellerin termogravimetrik analiz grafiği

Sodyum aljinat ile fiziksel etkileşim yoluyla elde edilen hidrojellerde, 270-280 °C sıcaklık aralığının son bükülme noktası, kitosan zincirinin deasetilasyonu ve kısmi depolimerizasyonu için karakteristiktir ve saf bir kitosan numunesinde ve

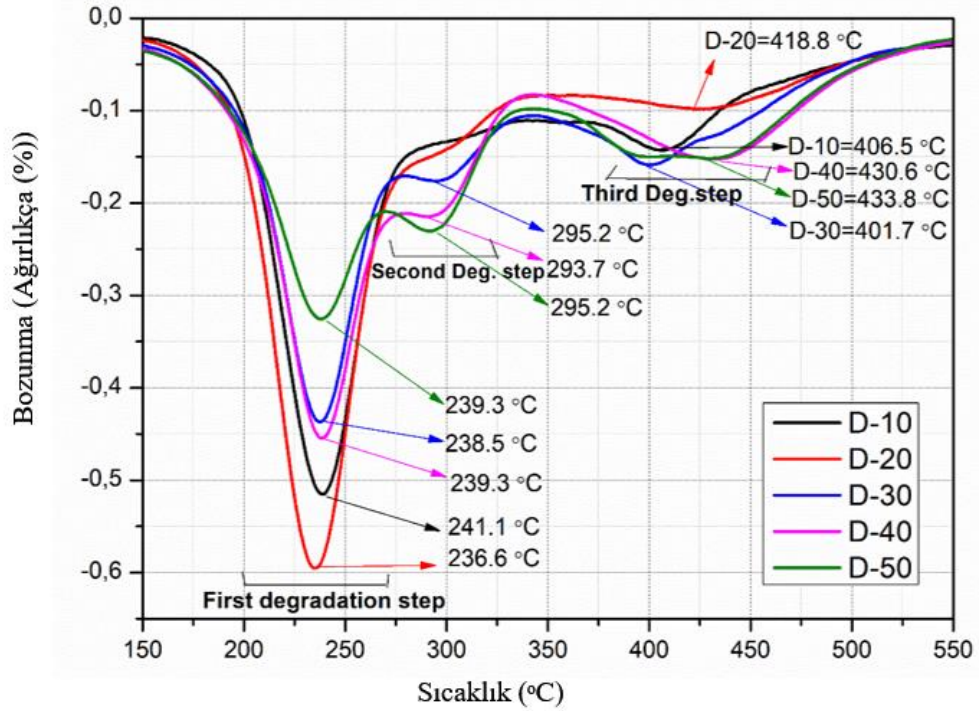
kompleksleştirilmiş sodyum aljinat - kitosan materyalinde Şekil 3.18’de bulunan grafikteki gibi gözlemlenmiştir.



Şekil 3. 18 Sodyum aljinat ile fiziksel etkileşim yoluyla elde edilen hidrojenlerin termogravimetrik analiz grafiği



Şekil 3. 19 Fiziksel etkileşim ve kimyasal çapraz bağlı olarak elde edilen hidrojenlerin bozunma grafiği

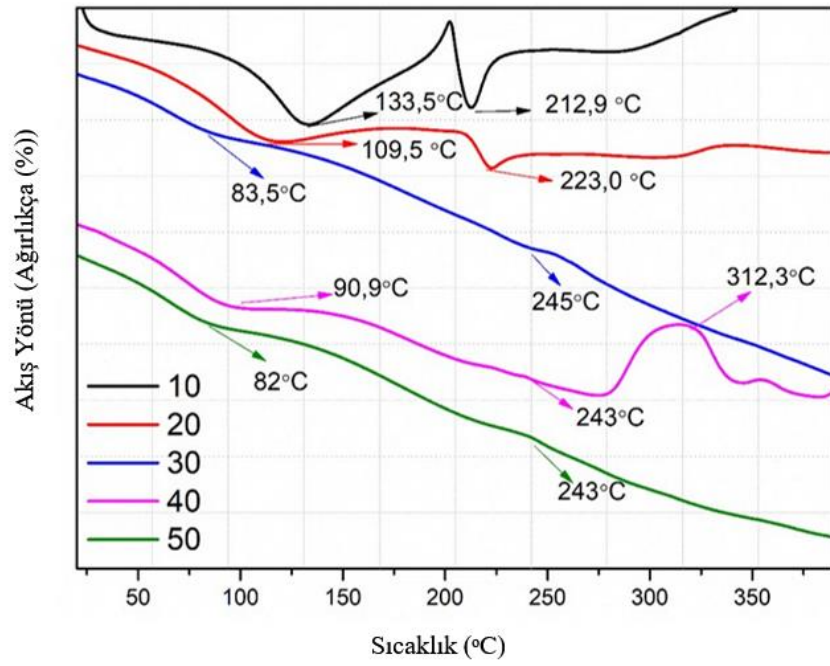


Şekil 3. 20 Hidrojellerin bozunma grafiği

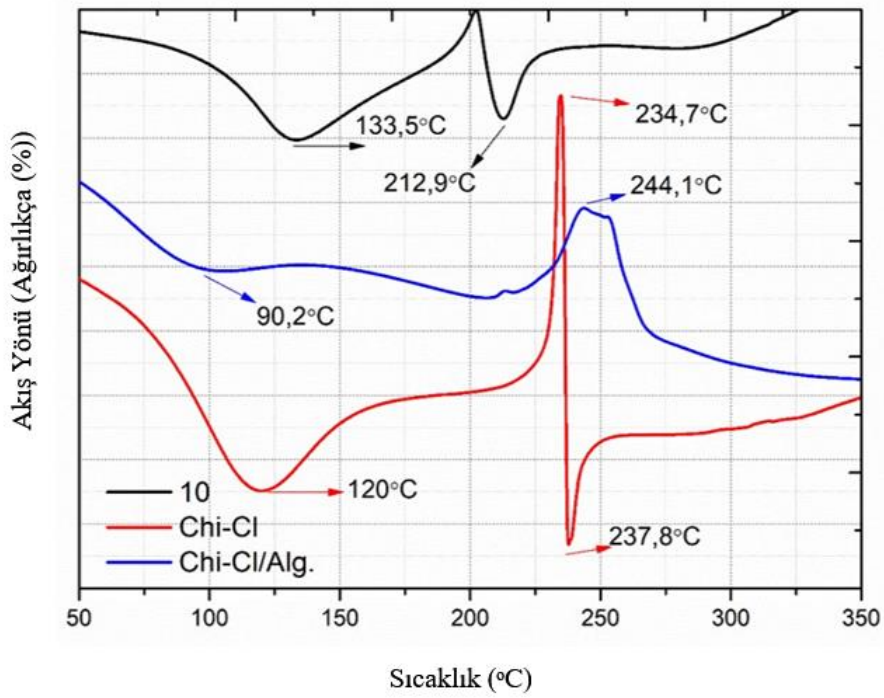
Şekil 3.20’de görüldüğü gibi ilk bozunma sıcaklığı D-20 ile en düşük bozunma sıcaklığı 236.6 °C gerçekleşmiştir. En yüksek bozunma sıcaklığı ise 241.1 °C ile D-10 örneğinde gerçekleşmiştir. Bozunma hızı ise beklenildiği gibi D-50’de gerçekleşti. D-10 ve D-20’de ikinci aşamada bozunma gerçekleşmezken üçüncü aşamada en yüksek bozunma sıcaklığı sırası ile D-40 ve D-50’de 430.6°C’de ve 433.8°C’de bozunmuştur.

3.8 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Sonuçları

Bu çalışmada elde edilen hidrojenlerin DSC kromatogramları Şekil 3. 21’de, kitosan hidroklorürlerin DSC kromatogramları Şekil 3. 22’de görülmektedir. Kitosan hidroklorür eğrisindeki 120 °C sıcaklığı camsı geçiş sıcaklığı endotermik pik ile ilgilidir. Yaklaşık olarak 300 °C sıcaklıklarda ise Chi-Cl bozunma sıcaklığına ait ekzotermik piki göstermektedir. Yaklaşık olarak 300 °C sıcaklıklarda glikoz halkasının dehidrasyonu, asetillenmiş ve asetillenmiş yapısal birimlerin depolimerizasyonu ve ayrışması dahil olmak üzere Chi-Cl’nin termal bozunmasına karşılık gelmektedir.



Şekil 3. 21 DSC analizi grafiği



Şekil 3. 22 %10 Glutaraldehid içeren kitosan hidroklorür ve kitosan hidroklorür-alginat jellerine ait DSC termogramları

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında ticari bir ürün olmayan karides atıklarından elde edilen kitinden bir türevi olan kitosan hidroklorür elde edilmiştir. Elde edilen kitosan hidroklorürün farklı oranlarda çapraz bağlayıcı ve fiziksel etkileşim yöntemleriyle jelleştirilmesi sağlanmıştır. Elde edilen jel numunelerinin çeşitli karakterizasyon testleri gerçekleştirilerek hem kendi aralarındaki farklar tespit edilmiştir hem de literatürde benzer çalışmalar ile kıyaslanmıştır.

Çalışmanın neticesinde elde edilen sonuçlar ve öneriler aşağıda maddeler halinde gösterilmektedir.

1. Kitosan hidroklorürün sentez metoduna göre farklı glutaraldehit konsantrasyonları kullanım ihtiyacı doğmuştur.
2. Kitosan hidroklorür sentez metoduna göre hidrojelatin şişme yüzdeleri de farklılık göstermiştir.
3. %1 oranında kitosan hidroklorür ve glutaraldehit eklenen yöntem ile daha düşük glutaraldehit kullanılmasına rağmen jelleşme daha hızlı oldu. Bunun sebebi sentez yöntemlerindeki farklılıktır.
4. %3 oranında kitosan hidroklorür ve glutaraldehit eklenen yöntem ile glutaraldehit daha yüksek konsantrasyonda kullanılmasına rağmen jelleşme için daha yüksek konsantrasyonlarına gereksinim oldu. Bu sebeple, jelleşmenin gözlemlenebilmesi amacıyla %50 oranına kadar çıkılmıştır.
5. Fiziksel etkileşim ile jelleşme olması için sodyum aljinat kullanıldı fakat elde edilen jelin stabilitesi ve kararlılığı düşük olduğu için uygulanabilirliği az oldu. Bu sebeple iki bağlayıcı arasındaki farkın görülmesi için çalışma gerçekleştirildi.
6. Sodyum aljinat ve kitosan hidroklorür hidrojelatinin şişme yüzdesi kitosan klorür ve glutaraldehit ile yapılan jellatin şişme yüzdesine göre yüksek çıkmıştır. Fakat belirli bir süre sonunda (72 saat) şişme sürelerinde düşüş gözlenmeye başlanmıştır.
7. Hidrojel eldesi sırasında glutaraldehitin %3 oranında kullanılmasının sebebi daha viskoz yapının olması sebebiyle jelleşmenin daha kolay oluşmasıdır.
8. Sodyum aljinat ile 0 °C'deki şişme yüzdesi oda sıcaklığına göre daha yüksek olarak kaydedilmiştir.

9. Çapraz bağlanma etkinliği 0°C’de daha yüksek olarak gözlemlenmiştir.
10. Sodyum aljinat ile 0°C’de Sol değerinin düşük olması için düşük sıcaklıkta sentezlemenin daha uygun olduğu gözlemlenmiştir.
11. SoI değerleri, kimyasal etkileşime göre fiziksel etkileşim ile elde edilen hidrojellerde daha düşük çıkmıştır. Bu da çapraz bağlanmanın daha düşük yoğunlukta gerçekleştiğini göstermektedir.
12. Viskozite lm değerinin 161,5 cP olarak ölçülmesi, polimerin düşük molekül ağırlıklı olduğunu gösteriyor.
13. Sodyum alginat fiziksel jelleri toksik olmaması nedeniyle daha kullanışlı fakat stabilitesi zayıf olarak gözlemlenmiştir. Bundan sonraki yapılacak olan çalışmalarda fiziksel jellerin stabilitesini arttırıcı çalışmaların yapılması önerilebilir.



KAYNAKLAR

- [1] Taylor, P., Wani, M. Y., Hasan, N., Malik, M. A., Wani, M. Y., Hasan, N., & Malik, M. A. (n.d.), 2014, *Chitosan and Aloe Vera: Two Gifts of Nature* Chitosan and Aloe Vera, 37- 41
- [2] Wang S, Moyne A, Thottappilly G, Wu S, Locy RD and Singh NK. Purification and characterization of *Bacillus cereus* exochitinase. *Enzyme Microbial Technol*, 2001; 28(6): 492-8
- [3] Demir A, Seventekin N. Kitin, Kitosan ve genel kullanım alanları, TTED, 2009; 3 (2), 92-103
- [4] El Hadrami A, Adam LR, El Hadrami I, Daayf F. Chitosan in plant protection. *Mar Drugs*, 2010; 30, 8(4): 968-87
- [5] Wan, Y., Creber, K.A.M., Peppley, B., Bui, V.T., 2003, Ionic conductivity of chitosan membranes, *Polymer*, 44, 1057-1065
- [6] Illum, L., 1998, Chitosan and its use as a Pharmaceutical excipient, *Pharmaceutical Research*, 15, 1326–1331
- [7] Demir, A., Seventekin, N., 2009, Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 92-103
- [8] Illum, L., 1998, Chitosan and its use as a Pharmaceutical excipient, *Pharmaceutical Research*, 15, 1326–1331
- [9] Elibol, M., 2008, Kabuklu Katı Deniz Ürünleri Artıklarından Kitin, Kitosan ve Türevlerinin Üretimi, Proje No:106M241
- [10] Shahidi, Fereidoon; Synowiecki, Jozef (1991). "Kar yengeç (*Chionoecetes opilio*) ve karides (*Pandalus borealis*) işleme atıklarından besinlerin ve katma değerli ürünlerin izolasyonu ve karakterizasyonu ". *Tarım ve Gıda Kimyası Dergisi* Chen, R.H., Tsai, M.L., 1998, Effect of temperature on the intrinsic viscosity and conformation of chitosan in dilute HCl solution, *International Journal of Biological Macromolecules*, 23, 135-141
- [11] Hejazı, R., Amiji, M., 2003, Chitosan-based gastrointestinal delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 89, 151–165
- [12] Synowiecki J, Al-Khatteb NA. Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2003; 43(2): 145-71
- [13] Struszczyk H, Orlikowski BL, Skrzypczak C. Chitosan in the control of soil-borne pathogens. *Chitin Enzymology*, 2001; 197-205
- [14] Stevens WF. Chitin and Chitosan: Production and application research Asian Institute of Technology 1994-2004, *J Met Mater Miner*, 2005; 15(1): 73-81

- [15] Lowman, A.M., Peppas, N.A., Hydrogels, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 397-418, John Wiley and Sons, New York, 1999
- [16] Özgündüz, H.İ., Akrilik asit-Akrilamid-Poli(Vinil Alkol) içeren yarı-ıpn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006
- [17] Singh, A., Sharma, P.K., Garg, V.K., Garg, G., Hydrogels: A review, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 4 (2) 97-105, 2010
- [18] Devine, D. M. and C. L. Higginbotham., The synthesis of a physically crosslinked NVP based hydrogel, Polymer 44 (26), 7851-7860, 2003
- [19] Gümüşderelioğlu, M., Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, Yeni Ufuklara Doğru eki, 416, 2002
- [20] Tanrıverdi, K., Bazı hidrojellerin sentezi ve şişme özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2007
- [21] Okay, O., General properties of hydrogels, Hydrogel Sensors and Actuators, Springer Berlin Heidelberg, 1-14, 2010
- [22] Garner, C.M., The synthesis of a super absorbent polymer, Modular Laboratory Program in Chemistry, 739, Baylor University, 2000
- [23] Pal, K., Banthia, A. K., Majumdar, D. K., Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications, Designed Monomers And Polymers, 12 (3), 197-220, 2009
- [24] Nam, K., Watanabe, J., Ishihara, K., Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers, International Journal of Pharmaceutics, 275 (1), 259-269, 2004
- [25] Güney, H., Yüksek oranda şişebilen kimyasal çapraz bağlı akrilamid/itakonik asit hidrojellerinde su ve model molekül soğurumunun temellerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, 2006
- [26] Gümüşderelioğlu, M., Yumuşak ve akıllı polimerler, Bilim ve Teknik, Tübitak Yayınları, 43, 507, Şubat, 2010
- [27] Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., Hydrogels in pharmaceutical formulations, European Journal of Pharmaceutics And Biopharmaceutics, 50 (1), 27-46, 2000
- [28] Chang, C., Zhang, L., Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects, Carbohydrate Polymers, 84 (1), 40-53, 2011

- [29] Gils, P. S., Ray, D., Mohanta G.P., Manavalan R., Sahoo P.K., Designing of new acrylic based macroporous superabsorbent polymer hydrogel and its suitability for drug delivery, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 1, 43-54, 2009
- [30] Sezgin, O., Metakrilamid tabanlı hidrojel matrislerin sentez ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007
- [31] Gökalp, A., Gözenekli, iyonik süper absorban polimer jellerin hazırlanması ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2009
- [32] Bos, G.W., Verrijck, R., Franssen, O., Bezemer, J.M., Hennink, W. E., Crommelin, D.A.J., Hydrogels for the controlled release of pharmaceutical proteins, *Pharmaceutical Technology*, 110-120, 2001
- [33] Maria Cristina Straccia, Giovanna Gomez d'Ayala, Ida Romano, Adriana Oliva, Paola Laurienzo, Alginate Hydrogels Coated with Chitosan for Wound Dressing, *Marine Drugs*, 2015
- [34] Küçüktepe, S., İki basamaklı polimerizasyon yöntemiyle makrogözenekli poli[2-(dietilamino)etilmetakrilat-ko-n,n-dimetilakrilamid] hidrojellerinin hazırlanması ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006
- [35] Nichifor, M., Zhu, X. X., Copolymers of N-alkylacrylamides and styrene as new thermosensitive materials, *Polymer*, 44 (10), 3053-3060, 2003
- [36] Gehrke, S.H., Cussler, E.L., Mass transfer in pH-sensitive hydrogels, *Chemical Engineering Science*, 44, 559-566, 1989
- [37] Asıl, D., Kitosan-Polikrilik asit-Polisitronik asit içeren yarı ipn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve flukanazol salım davranışlarının incelenmesi, Yüksek Lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006
- [38] Demirkol, N., Kitosan-Poliakrilamid-Polisitronik asit içeren yarı ipn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006
- [39] Lin, C. C., Metters, A. T., Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58 (12), 1379-1408, 2006
- [40] Demirtaş, T. T., Karakeçili, A. G., Gümüşderelioğlu, M., Hydroxyapatite containing superporous hydrogel composites: synthesis and in-vitro characterization, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19 (2), 729-735, 2008
- [41] Çetin, D., Kahraman, A. S., Gümüşderelioğlu, M., Novel scaffolds based on poly (2-hydroxyethyl methacrylate) superporous hydrogels for bone tissue

- engineering, Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 22 (9), 1157-1178, 2011
- [42] Kuo, C. K., Ma, P. X., Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro, Journal of Biomedical Materials Research Part A, 84(4), 899-907, 2008
 - [43] Gümüşderelioğlu, M., Erce, D., Demirtaş, T. T., Superporous polyacrylate/chitosan IPN hydrogels for protein delivery, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 22 (11), 2467-2475, 2011
 - [44] Bajpai, S. K., Singh, S., Analysis of swelling behavior of poly (methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake, Reactive and Functional Polymers, 66 (4), 431-440, 2006
 - [45] Hejazı, R., Amıjı, M., 2003, Chitosan-based gastrointestinal delivery systems, Journal of Controlled Release, 89, 151–165
 - [46] Wu Q., Lin D., Yao S., Design of Chitosan and Its Water Soluble Derivatives-Based Drug Carriers with Polyelectrolyte Complexes, Marine Drugs 12(12):6236-6253, 2014
 - [47] Fournier P., Szczepanski C., Godeau R., Godeau G., Chitosan Extraction from *Goliathus orientalis* Moser, 1909: Characterization and Comparison with Commercially Available Chitosan, Biomimetics, 2020
 - [48] Zhou Y., Zhang C., Liang K., Li J., Yang H., Liu X., Yin X., Chen D., Xu W., Photopolymerized water-soluble maleilated chitosan/methacrylated poly (vinyl alcohol) hydrogels as potential tissue engineering scaffolds, S0141-8130(17)32170-0, 2017
 - [49] Kafes G., Diyabetik Retinopati Tedavisine Yönelik Doku Rejenerasyonu Yapan Hidrojel Formülasyonlarının Geliştirilmesi, s. 47, 2019
 - [50] Signini, R., Campana Filho, S.P. On the preparation and characterization of chitosan hydrochloride. Polym. Bull. 1999, 42, 159–166
 - [51] R. Signini and S. P. Campana Filho, “On the preparation and characterization of chitosan hydrochloride,” Polym. Bull., vol. 42, no. 2, pp. 159–166, 1999, doi: 10.1007/s002890050448
 - [52] J. Venkatesan, I. Bhatnagar, and S. K. Kim, “Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering,” Mar. Drugs, vol. 12, no. 1, pp. 300–316, 2014, doi: 10.3390/md12010300



ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimini sırasıyla Yalova ve Trabzon’da tamamladı. 2008 yılında girdiği Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü’nden 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılında girmiş olduğu Yalova Üniversitesi Polimer Mühendisliği Bölümü’nde tezsiz yüksek lisans eğitimini 2015 yılında tamamlamıştır. Mesleki deneyimleri aşağıda sıralanmıştır.

- Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (SUNUM) – Araştırma Hizmetleri ve İş Geliştirme Sorumlusu (2021- devam ediyor)
- Marmara Üniversitesi İnovasyon ve Teknoloji Transfer Uygulama ve Araştırma Merkezi (MİTTO) – Proje Geliştirme Uzmanı (2020- 2021)
- Casper Bilgisayar Sistemleri A.Ş. – Ar-Ge Merkezi Uzmanı (2019-2020)
- Vega Abrasiv A.Ş. – Ar-Ge Birim Sorumlusu ve Proje Yürütücüsü (2017-2019)
- Bilim İlaç A.Ş – Kalite Kontrol Analisti (2015-2017)
- Atatürk Bilim ve Sanat Merkezi (BİLSEM) – Kimya Projeleri Geliştirme Sorumlusu (2013-2015)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYIN VE ESERLER

Bildiri:

[1] KILIÇ GÜNGÖR, Ece, KOÇOĞLU, Songül, ÇELEBİ, Mithat, CEYLAN, Özgür, Suda Çözünen Kitosan Türevlerinden Hidrojel Sentezi ve Karakterizasyonu, 9. Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu (9.ULPAS), 19 Kasım 2021, Uşak, Türkiye