

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**



**ISLAK YÜZEYLERDE YAPIŞKANLIĞI
YÜKSEK BİYOUYUMLU VE BİYOBOZUNUR
POLİMER KOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Nisa AYDIN

Danışman

Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO. MUH. 1904.21.017 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Nisa AYDIN tarafından, Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ danışmanlığında hazırlanan **ISLAK YÜZEYLERDE YAPIŞKANLIĞI YÜKSEK BİYOUYUMLU ve BİYOBOZUNUR POLİMER KOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından .../.../2022 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY
... / ... / ...
Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek lisans tezinin Projesi tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığımı taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

İmza

... / ... / 20...

Nisa AYDIN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: ISLAK YÜZEYLERDE YAPIŞKANLIĞI YÜKSEK BİYOUYUMLU VE BİYOBOZUNUR POLİMER KOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 20 /06/ 2022 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 24

Tek kaynak oranı : % 2 çıkmıştır.

İmza

... / ... / 20...

Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

ÖZET

ISLAK YÜZEYLERDE YAPIŞKANLIĞI YÜKSEK BİYOUYUMLU VE BİYOBOZUNUR POLİMER KOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI

Nisa AYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Haziran/2022

Danışman: Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

Biyomalzemeler temel olarak tıbbi uygulamalarda tercih edilse de biyoteknoloji alanında da oldukça kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında biyoyumlu, biyobozunur, ıslak yüzeylerde yapışkan özellik gösteren polimer kompozit filmlerin sentezi ve sentezlenen filmlere doğal iyileştirici ajanlar katılarak filmlerin kullanım çeşitliliğini artırmak amaçlanmıştır. Katılan doğal iyileştirici ajanlar; *Thymus vulgaris* (kekik yağı), *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron yağı), *Lavandula officinalis* (Lavanta yağı), *Borago officinalis* (Hodan yağı), *Morus alba* (Karadut özü), Clove (*Syzygium aromaticum* ((Karanfil yağı)), Propolis, Kenevir Tohumu Yağı, Hyaluronik asit' dir. Biyoyumlu ve biyobozunur yapıların doğada kendiliğinden parçalanabilme, tıbbi uygulamalarda kullanıma uygun olma, çevresel olarak iyi huylu olma özellikleri sebebiyle kullanımı ön plana çıkmaktadır. Bu amaç doğrultusunda temel yapıda HPMC (hidroksipropil metil selüloz) ile birlikte nişasta kullanılarak filmler sentezlenmiş ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Karakterizasyon işlemleri için SEM (Taramalı elektron mikroskobu), Tekstür, FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi) analizleri ve şişme kinetiği çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen analiz sonuçları incelendiğinde HPMC ve nişasta ile biyoyumlu biyobozunur polimer kompozit filmlerin sentezinin ve iyileştirici ajanların immobilizasyonunun sağlanabildiği tespit edilmiştir. Sentezlenen filmlerin şişme kinetiği incelendiğinde K_s (şişme hız sabiti) değerlerinin 0.33 g/dk. ile 1.5 g/dk. aralığında olduğu, parçalanma sürelerinin ise 2 dk. ile 14 dk. aralığında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tekstür analizi sonucunda filmlerin uzama miktarının 1.65 mm ve 9.95 mm aralığında olduğu belirlenmiştir. Yapılan analiz sonuçları değerlendirildiğinde esnek, biyoyumlu, biyobozunur, doğal bileşen katkılı polimer kompozit filmlerin sentezlenebildiği ve kullanım alanlarının çeşitlendirilebileceği tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Biyoyumluluk, Biyobozunurluk, Doğal iyileştirici ajanlar, HPMC, Adesif film.

ABSTRACT

PREPARATION OF HIGHLY ADHESIVE BIOCOMPATIBLE AND BIODEGRADABLE POLYMER COMPOSITES ON WET SURFACES

Nisa AYDIN

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Master, June/2022

Supervisor: Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

Biomaterials are mainly used in medicine, also they are widely applied in biotechnology, too. In this work, we aim to increase the diversity of the use of the films by adding natural remedies to the synthesized films and synthesizing biocompatible, biodegradable polymer composite films that can adhere to wet surfaces. The added natural remedies are *Thymus vulgaris*, *Hypericum perforatum*, *Lavandula officinalis*, *Borago officinalis* L, *Morus alba*, clove (*Syzygium aromaticum*), propolis, hemp oil, hyaluronic acid. The use of biocompatible and biodegradable structures is gaining importance as they are self-degrading in nature, suitable for medical applications and do not pollute the environment. To this end, films were synthesized and characterization studies were performed using HPMC (hydroxypropylmethylcellulose) along with starch in the basic structure. For characterization, SEM (scanning electron microscopy), texture and FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy) analyzes and swelling kinetics studies were performed. The study of the obtained analytical results showed that the synthesis of biodegradable polymer composite films biocompatible with HPMC and starch and the immobilization of curative agents are possible. After the investigation of the swelling kinetics of the synthesized films, it was found that the Ks values (swelling rate constant) were 0.33 g/min with a range of 1.5 g/min and the disintegration time was 2 min with a range of 14 min. In addition, the texture analysis showed that the elongation values of the films ranged from 1.65 mm to 9.95 mm. The evaluation of the analytical results showed that flexible, biocompatible, biodegradable polymer composite films blended with natural ingredients can be synthesized and their applications are diverse.

Keywords: Biocompatibility, Biodegradability, Natural healing agents, HPMC, Adhesive film

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması PYO.MUH.1904.21.017 nolu Bilimsel Araştırma Projesi olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Yüksek Lisans tez çalışmalarım boyunca engin bilgi ve birikimini esirgemeyen, tecrübeleriyle bana yol gösteren çalışmalarımı yönlendiren, destekleyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın yürütülmesi ve analizleri sırasında yardımlarını, bilgilerini ve güler yüzlerini benden esirgemeyen hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini esirgemeyen başta babam Mustafa AYDIN, annem Zekiye AYDIN, kardeşim Hacer Nida AYDIN ve abim Muzaffer AYDIN' a ve tüm sevdiklerime,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Nisa AYDIN

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1. Biyomalzemeler	3
2.2. Biyometaller	4
2.3. Biyoseramikler	5
2.4. Biyokompozitler	5
2.5. Polimer, Biyopolimer ve Biyobozunur Polimerler	6
2.6. Biyouyumluluk	10
2.7. Biyobozurluk	10
2.8. Kontrollü İlaç Salınımında Polimer Ve Selüloz Yapılar	11
2.9. Nişasta	12
2.10. Kitosan	14
2.11. Aljinat	15
2.12. Kolajen	16
2.13. Jelatin	16
2.14. Albumin	17
2.15. Hyaluronik Asit	17
2.16. Sorbitol	18
2.17. Gliserol	18
2.18. HPMC(Hidroksipropil metil selüloz)	19
2.19. EC(Etil selüloz)	20
2.20. CMC(Karboksi metil selüloz)	20
2.21. PVP(Polivinil prolidon)	21
2.22. PVA(Polivinil alkol)	21
2.23. PEG(Polietilen glikol)	22
2.24. Katkılanan İyileştirici Özellikli Doğal Bileşenler	22
2.25. Adhezyon, Kohezyon Kuvvetleri	30
2.25.1. Biyoadezyon ve Biyoadezif Sistemler	32
2.26. Polimer Film Üretim Yöntemleri	34
2.27. Polimer Filmlere İlişkin Analizler	36
2.28. Kaynak Özetleri	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM	43
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	43
3.2. Çözelti Döküm Yöntemi ile Biyouyumlu Biyobozunur Polimer Kompozit Filmlerin Sentezlenmesi	44
3.2.1. Polimer Kompozit Filmlerin Hazırlanma Şeması	44
3.3. Polimer Kompozit Filmlerin Yapısında Bulunan Biyouyumlu Bileşenlerin Kullanım Yüzdesi	45
3.4. Sentezlenen Polimer Kompozit Filmler	45
3.5. Sentezlenen Polimer Kompozitlere Alternatif Sentezlenen Filmler	46
3.5.1. EC(Etil Selüloz ile Sentezlenen Filmler)	46
3.5.2. PVP Kullanımı	46
3.5.3. PVA Kullanımı	46

3.5.4. PVP ve PVA Birlikte Kullanımı	47
3.6. Şişme Karakterizasyonu	47
3.6.1. Suyun difüzyonu	47
3.7. SEM(Taramalı Elektron Mikroskobu) Analizi	48
3.8. FTIR(Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi	48
3.9. Tekstür Analizi	48
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	49
4.1. Çözücü Döküm Yöntemi ile HPMC Yapılı Film Sentezi	49
4.2. Çözücü Döküm Yöntemi ile HPMC-Nişasta Katkılı Film Sentezi	50
4.3. HPMC-Nişasta Yapılı Filmlere Sorbitol Eklenmesi	52
4.4. Sentezlenen Polimer Kompozit Filmlere Alternatif Sentezlenen Filmler	54
4.4.1. EC ile Sentezlenen Filmler	53
4.4.2. PVP, PVA, PEG-PVP, PEG-PVA Kullanımı	55
4.5. Dinamik Şişme Çalışmaları	56
4.5.1. Şişme Kinetiği	56
4.5.2. Suyun Difüzyonu	58
4.6. Doğal İyileştirici Ajanlar ile Katkılanmış Filmlerin Şişme Kinetiği Çalışmaları	59
4.7. SEM Analizi	68
4.8. Tekstür Analizi	68
4.9. FTIR Analizi	69
4.10. Sentezlenen Filmlerin Mikroskop Görüntüleri	76
5. SONUÇ	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

EC	: Etil selüloz
CMC	: Karboksi metil selüloz
CAB	: Selüloz asetat butilat
CAP	: Selüloz asetat ftalat
CH ₄	: Metan gazı
CO ₂	: Karbondioksit gazı
Cp	: Karbopol
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
HPC	: Hidroksi propil selüloz
HPMC	: Hidroksipropil metil selüloz
HPMCP	: Hidroksipropil metil selüloz ftalat
LCST	: Düşük kritik çözünme sıcaklığı
PEG	: Polietilen glikol
pH	: Asitlik-bazlık ölçüsü
PES	: Polietersülfon
PCL	: Polikaprolakton
PLA	: Polilaktik asit
PHA	: Polihidroksi asit
PVA	: Polivinil alkol
PVP	: Polivinil prolidon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Biyomalzemelerin sınıflandırılması	4
Şekil 2.2. Diş implantlarında metal biyomalzeme kullanımı	4
Şekil 2.3. Biyoseramiklerin diş (zirkonya) implatlarında kullanımı	5
Şekil 2.4. Polimer oluşumu	6
Şekil 2.5. Biyopolimerlerin sınıflandırılması	9
Şekil 2.6. Nisasta kimyasal yapısı	13
Şekil 2.7. Kitosan kimyasal yapısı	15
Şekil 2.8. Alijinat kimyasal yapısı	15
Şekil 2.9. Hyaluronik asit kimyasal yapısı	18
Şekil 2.10. Sorbitol kimyasal yapısı	18
Şekil 2.11. Gliserol kimyasal yapısı	19
Şekil 2.12. HPMC kimyasal yapısı	20
Şekil 2.13. EC kimyasal yapısı	20
Şekil 2.14. CMC kimyasal yapısı	21
Şekil 2.15. PVP kimyasal yapısı	21
Şekil 2.16. PVA kimyasal yapısı	22
Şekil 2.17. PEG kimyasal yapısı	22
Şekil 2.18. Kekik yağı	25
Şekil 2.19. Sarı kantaron yağı	26
Şekil 2.20. Lavanta yağı	26
Şekil 2.21. Hodan yağı	27
Şekil 2.22. Karanfil yağı	28
Şekil 2.23. Karadut özü	28
Şekil 2.24. Propolis	29
Şekil 2.25. Kenevir yağı	30
Şekil 2.26. Adhezyon - kohezyon kuvvetleri	31
Şekil 2.27. Adhezyon kohezyon kuvvetleri arasındaki ilişki	31
Şekil 2.28. Çözücü dökme yöntemi cihaz ile uygulanması	35
Şekil 2.29. Sıcak ekstrüzyon yöntemi cihaz ile uygulanması	36

Şekil 2.30. Yuvarlama yönteminin uygulaması	36
Şekil 2.31. Katı yüzeyde sıvının oluşturduğu temas açılarının gösterimi	39
Şekil 2.32. Sıvı damlasının yaptığı temas açısı gösterimi	39
Şekil 3.1. Polimer kompozit filmlerin hazırlanma şeması	44
Şekil 4.1. HPMC yapılı film	49
Şekil 4.2. HPMC yapılı film etüvde kurutma işlemi	49
Şekil 4.3. HPMC-Nişasta yapılı film ilk döküm	50
Şekil 4.4. HPMC-Nişasta yapılı film kurutma işlemi ve ince film yapısı	51
Şekil 4.5. HPMC-Nişasta yapılı film suda çözünürlük/parçalanma	51
Şekil 4.6. HPMC-Nişasta yapılı film ıslatma	52
Şekil 4.7. HPMC-Nişasta yapılı film yapışma	52
Şekil 4.8. HPMC-Nişasta yapısında sorbitol kullanımı ve kuru film	53
Şekil 4.9. HPMC-Nişasta ile sentezlenen ince filmler	53
Şekil 4.10. EC'ün suda çözünürlüğü	54
Şekil 4.11. EC ile hazırlanan çözelti dökümü ve kuru film görseli	54
Şekil 4.12. PVP kullanımı	55
Şekil 4.13. PVA kullanımı	55
Şekil 4.14. PEG-PVP birlikte kullanımı	56
Şekil 4.15. PEG-PVA birlikte kullanımı	56
Şekil 4.16. % Su tutma değerleri /Şişme eğrileri	57
Şekil 4.17. LnF-Lnt eğrileri	58
Şekil 4.18. Karadut özü ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	59
Şekil 4.19. Karadut özü ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri	59
Şekil 4.20. Lavanta yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	60
Şekil 4.21. Lavanta yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri	60
Şekil 4.22. Hodan yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	61
Şekil 4.23. Hodan yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri	61
Şekil 4.24. Karanfil yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	62
Şekil 4.25. Karanfil yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri	62
Şekil 4.26. Sarı kantaron ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	63

Şekil 4.27. Sarı kantaron ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri	63
Şekil 4.28. Propolis ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	64
Şekil 4.29 Propolis ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri.....	64
Şekil 4.30. Kenevir yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri	65
Şekil 4.31. Kenevir yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF-Lnt eğrileri	65
Şekil 4.32. HPMC-Nişasta yapılı film SEM görüntüleri	68
Şekil 4.33. Saf halde sentezlenen polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	69
Şekil 4.34. Sarı kantaron yağı katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	70
Şekil 4.35. Propolis katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	70
Şekil 4.36. Lavanta yağı katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	71
Şekil 4.37. Kenevir yağı katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	71
Şekil 4.38. Kekik yağı katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	72
Şekil 4.39. Karanfil yağı katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	72
Şekil 4.40. Karadut özü katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	73
Şekil 4.41. Hodan yağı katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	73
Şekil 4.42. Hyaluronik asit katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları	74
Şekil 4.43. Doğal iyileştirici ajanların FT-IR spektrumları	74
Şekil 4.44. Temel film yapısı mikroskop görüntüsü	76
Şekil 4.45. Karadut özü katkılı film mikroskop görüntüsü	76
Şekil 4.46. Karanfil yağı katkılı film mikroskop görüntüsü	76
Şekil 4.47. Kekik yağı katkılı film mikroskop görüntüsü	77
Şekil 4.48. Hyaluronik asit katkılı film mikroskop görüntüsü	77
Şekil 4.49. Hodan yağı katkılı film mikroskop görüntüsü	77
Şekil 4.50. Lavanta yağı katkılı film mikroskop görüntüsü	77
Şekil 4.51. Kenevir yağı katkılı film mikroskop görüntüsü	78
Şekil 4.52. Propolis katkılı film mikroskop görüntüsü	78
Şekil 4.53. Sarı kantaron yağı katkılı film mikroskop görüntüsü	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Doğal polimerlerin kullanım alan ve şekilleri	8
Tablo 2.2. Bazı nişasta türlerine ait jelatinizasyon sıcaklıkları	14
Tablo 2.3. Bazı uçucu yağların kullanım alanları	24
Tablo 2.4. Cilt bakımında kullanılan bazı bitkiler	24
Tablo 3.1. Deneyde kullanılan cihazlar	43
Tablo 3.2. Deneyde kullanılan malzemeler	43
Tablo 3.3. Biyouyumlu polimerlerin ve diğerlerinin kullanım yüzdesi	45
Tablo 3.4. Sentezlenen polimer kompozit filmler	45
Tablo 3.5. EC ile sentezlenen filmler	46
Tablo 3.6. Film yapısında PVP kullanımı	46
Tablo 3.7. Film yapısında PVA kullanımı	47
Tablo 3.8. PVP-PVA birlikte kullanımı	47
Tablo 4.1. Film kütlerinin zamanla değişimi	56
Tablo 4.2. Doğal iyileştirici ajanlar ile sentezlenen filmlerin şişme kinetiği çalışmaları	66
Tablo 4.3. Doğal iyileştirici ajanlar ile katkılanarak sentezlenen polimer kompozit filmlerin parçalanma süreleri	67
Tablo 4.4. Tekstür analiz sonuçları	68
Tablo 4.5. Kompozit filmlerin sulu faz pik pozisyonları	75

1. GİRİŞ

Günümüzde polimerler, pek çok alanda özellikleri geliştirilerek kullanılmaktadır. Böylece farklı özellikteki polimer filmlerin oluşturulması için kompozit yapılar gerekli olmaktadır. Özellikle biyoyumlu film yapılar cilt üzerindeki uygulamalar için geliştirilmeye oldukça açıktır (Graça et al., 2020).

Yara tedavisi araştırmaları cilt üzerinde iyileştirici özellik gösteren malzemelerin ve bu malzemelerin uygulama alanlarının önemini oldukça artırmıştır. İyileştirici özellikli bakım ürünleri araştırılırken ilk olarak kullanım amaçları belirlenmiştir. Yara iyileştirici malzemelerin en önemli amacı zarar görmüş ve deforme olmuş dokuların iyileşmesine olanak sağlayacak kadar nemli bir ortamın oluşturulması gerekliliğidir. Çünkü nemli ortamların yara iyileşme sürecinde dokuların canlı kalmasını sağladığı ve iyileşmeyi artırdığı yapılan çalışmalarda görölmektedir. Aynı zamanda yara örtüleri, zarar görmüş dokuları örttüğünden dolayı diğer dış etkenlerden korur ve eğer yapı uygunsa çeşitli iyileştirici ajanlar ile iyileşmeye yardımcı olabilir (Karataş ve Kurtoğlu, 2009).

Cilt üzerinde iyileştirici özelliği olan birçok bileşenin uygulanması sırasında bazı zorluklar ile karşılaşılmaktadır. Bunlardan birisi yararlı bileşenlerin salınım yaparak iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla hazırlanan filmlerin ıslak yüzeye yapışma özelliğinin çok düşük olmasıdır. Cilt hasarlarının iyileştirilmesinde, ilaç salım sistemlerinde, yara örtüleri tasarlanmasında bu özellik önem taşımaktadır (Kumar ve Himmelstein, 1995; Takeuchi et al., 2009).

Cilt yüzeyinde iyileştirici etkisi yüksek bir bileşen olan hyalunorik asit ile birlikte alternatif iyileştirme özelliği olan *Morus nigra*, *Salvadora persica*, *Hypericum perforatum*, *Borago officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Eugenia caryophyllata*, *Lavandula angustifolia* gibi doğal bileşenlerin polimer/selüloz film yapılarına tutuklanması ve salınımı çalışmalarına literatürde rastlanılmamıştır ve doğal iyileştiricilerin katkılındığı biyoyumlu yapıların çevreye zarar vermediği için biyoyumlu ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımında yeni bakış açıları sunmaktadır (Benmouhoub et al., 2008).

Kullanılan polimer ve selüloz bileşenler, suda çözünebilen, biyoyumluluğu yüksek malzemeler olan poli etilen glikol (PEG), poli vinil alkol (PVA), poli vinil prolidon (PVP) ile hidroksi propil metil selüloz (HPMC), etil selüloz (EC), karboksi

metil selüloz (CMC) olarak belirlenmiştir. CMC' nin hidrofilik doğası, sentetik polimerler, doğal polimerler ve inorganik malzemeler ile karıştırılmayı ve çapraz bağlamayı mümkün kılmaktadır. Film oluşturucu ve hidrokolloidal özelliğe sahip olmaları, farklı uygulamalar ve yenilikçi biyomalzemeler için yeni bir alan açmaktadır. Tez çalışmasında, HPMC bazlı, suda çözünebilen, biyouyumlu, biyobozunur polimerler ve selüloz yapısındaki bileşenler ile ıslak yüzeylere yapışkanlığı ve dayanımı yüksek polimer kompozit filmler oluşturabilmek amaçlanmıştır. Ayrıca selüloz yapısındaki farklı bileşenler olan HPMC, EC ile karışımları oluşturularak farklı kompozit film yapılar sentezlenerek özellikleri karşılaştırılacaktır. Tez çalışmasında, öncelikle polimer- selüloz kompozitler için uygun karışım bileşenleri ve oranları belirlenmesi, ardından başta hyaluronik asit olmak üzere diğer iyileştirici bileşenlerin kompozit film yapılarına kazandırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, polimerlerin ıslak yüzeylerdeki yapışma sorununa çözüm getirirken biyouyumlu biyobozunur polimer kompozit filmlerin sentezlenerek sağlık başta olmak üzere birçok alanda kullanılabilirliğini artırmaktır. Bu amaç doğrultusunda biyouyumlu biyobozunur polimerler ile filmler sentezlenmiş ve farklı doğal iyileştirici ajanlar ile desteklenmiştir. Elde edilen polimer kompozit filmlere çeşitli karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Yürütülen çalışma ile ilgili, literatürde kayıtlı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Tezin sonraki bölümlerinde; “Kuramsal Temeller ve Kaynak Özetleri” genel başlığı altında, biyomalzemeler, biyopolimerler, kontrollü ilaç salınımda selüloz ve polimer yapıları bileşenler, doğal iyileştirici ajanlar vb. hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Devamında, verilen bilgi ve başlıklar dahilinde daha önce yapılmış çalışmalardan oluşan literatür özeti mevcuttur.

Materyal yöntem ve deneysel çalışmaların ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı diğer bölümde, polimer kompozit filmlerin hazırlık sürecinden ve deneysel çalışmalardan bahsedilmiştir. Deneysel çalışmalardan elde edilen bilgiler “Bulgular ve Tartışma” bölümünde açıklanmış olup deney sonuçları yorumlanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde kavramlar hakkında genel bilgilere ve çalışma kapsamında yararlanılan kaynakların özetlerine kısaca yer verilmiştir.

2.1. Biyomalzemeler

Canlı dokuyu destekleyen gerektiğinde canlı bir dokunun görevini üstlenebilen yapay veya doğal malzemeler biyomalzemeler olarak adlandırılır. Biyomalzemeler tıp, doku mühendisliği, biyokimya gibi alanlarda sürekli gelişen, kullanım alanları farklılaşan ve gelişmeye açık bir teknolojidir (Tüylek, 2017).

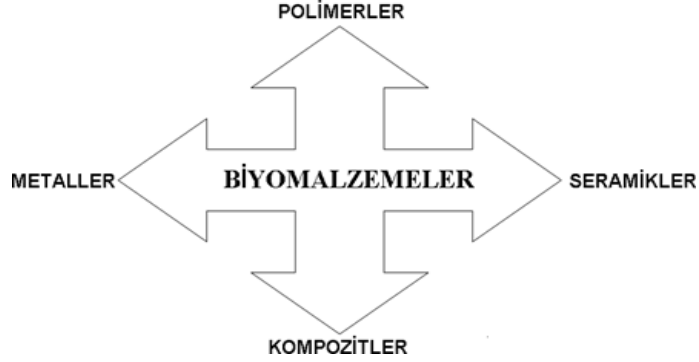
Biyomateryaller, temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmasının yanında biyoteknolojideki kullanımları da oldukça fazladır. Bunlar arasında hücre teknolojisinde hücre ve hücresel ürün üretiminde destek materyal olarak, atık su arıtımında adsorban (ilaç veya zehirli madde moleküllerinin yüzeyine bağlanarak onların emilmesini engelleyen madde) materyal olarak, biyosensörlerde, biyrobotlarda, biyoayırma işlemlerinde, enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonunda (hareketsizleştirme, sabitleştirme) ve biyoçiplerdeki kullanımları temel uygulamalar arasında sayılabilir (Tüylek, 2017).

İnsan vücudunun protein ve oksijenli tuzlu çözeltiler içeriyor olmasından vücut içerisinde kullanılacak biyomalzemelerden, vücut sıvılarını bünyelerine alıp şişmemeleri, deforme olmamaları, korozyona uğramamaları beklenmektedir (Güven, 2014).

Biyomalzemeleri polimer, seramik, metal ve plastik olarak sınıflandırırken, sağlık alanında kullanımlarını sert doku polimerleri ve yumuşak doku polimerleri olarak sınıflandırmak mümkündür (Gümüşderelioğlu, 2002).

Biyomalzemeler canlı dokuyu destekleyen ya da dokuların yerine kullanılabilen malzemelerdir. İnsan vücudu veya canlı yapılar dışarıdan yapı içerisine alınacak olan maddelere tepki gösterirken biyoyumlu malzemelere herhangi olumsuz bir tepki vermemektedir. Böylelikle biyomalzemeler zarar görmüş yapıların iyileşmesini desteklediğinden biyomalzemeler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Kırkık vd., 2019).

Tıbbi uygulamalarda kullanılan biyomalzeme türleri; seramikler, metaller, polimerler ve kompozitler olmak üzere dört gruba ayrılır; özellikleri, üretim, avantaj ve dezavantajlarına göre tıbbi uygulamalarda kullanılırlar. Biyomalzemelerin sınıflandırılması Şekil 2.1.'de verilmektedir.



Şekil 2. 1. Biyomalzemelerin sınıflandırılması

2.2. Biyometaller

Biyometallerin çok sert olmaları ve yüksek yoğunluk özelliği sahip olduğu dezavantajlarındandır. Ancak bu dezavantajların yanında kristal yapı ve mekanik özellikleri sebebiyle özellikle ortopedik uygulamalarda eklem protezlerinde ve kemik yenileme malzemesi olarak kullanımlarından dolayı avantaja sahiptir. Metalik biyomalzemeler vücut içerisinde kullanıldığında korozyona uğrayabilmektedir. Biyometallerin biyouyumluluk kriterleri vücut içerisinde gösterdiği etkileşim ile belirlenebilmektedir. Bu sebeple çelik, herhangi bir kimyasal yapı ile kolaylıkla tepkime vermeyen titanyum, titanyum alaşımları ve altın vb. diş implantlarında, yapay organların bazı parçalarında ve birçok tıbbi uygulamada kullanılabilir. Metal biyomalzemelerin kullanım alanlarının bir örneği Şekil 2.2.'de verilmektedir.



Şekil 2. 2. Diş implantlarında metal biyomalzemelerin kullanımı

2.3. Biyoseramikler

Sağlık sektöründe çok çeşitli kullanım ve uygulama alanları olan inorganik malzemelerdir. Özellikle termometreler, gözlük camları, endoskopide kullanılan fiber optiklerin yapımında kullanılırlar. Biyoseramikler dişçilikte de dolgu maddesi olarak kullanılabilir. Biyoseramikler kemik kaplama, kemik yapıştırma, kemik dokusuna girme özelliklerinden dolayı da sıkça tercih edilen malzemelerdir.

Biyoseramikler polikristalin yapılı seramik ve biyoaktif cam olarak kullanılabilir. Biyoseramiklerin kullanım alanlarının bir örneği Şekil 2. 3.'de verilmektedir.



Şekil 2. 3. Biyoseramiklerin diş (zirkonya) implantlarında kullanımı

2.4. Biyokompozitler

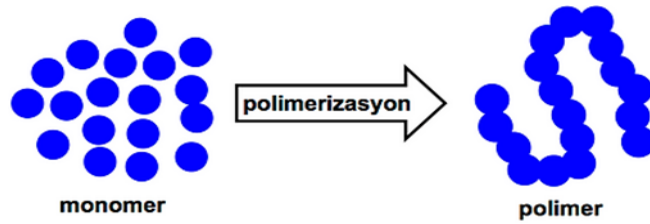
Kompozit malzemeler, iki ya da daha fazla farklı kimyasal özellikteki malzemenin kendi özelliklerini koruyarak oluşturulan malzemelerdir. Kompozit malzemelerin oluşturulma amacı farklı kimyasal yapıdaki malzemelerin tek başına kullanıldığında elde edemeyeceği özellikleri yakalayabilmek için farklı malzemelerin bir araya getirilmesidir.

Elde edilen kompozit malzemelerin bileşim oranları değiştirilerek vücut içerisinde farklı bölgelerde kullanımı kolaylaştırılabilir. Kompozit malzemelerin bileşimlerinin değiştirilebilmesi sayesinde vücut içerisinde kullanımında uyumu diğer saf halde kullanılan malzemelere göre daha avantajlıdır. Kompozit malzemeler ortopedi, diş hekimliği gibi sert doku uygulamalarında kullanılabilir gibi yumuşak doku uygulamalarında da kullanılabilir (Çırak ve Akıncı, 2020).

2.5. Polimer, Polimer Biyomalzemeler ve Biyobozunur Polimerler

2.5.1. Polimer

Polimerler çok sayıda aynı ya da çeşitli grupların düzenli bir şekilde bir araya gelerek oluşturduğu uzun zincirli dolayısıyla yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimerler küçük molekül olan monomerler tarafından oluşturulur. Polimerlerin çoğu 5000-250000 molekül ağırlığı bölgesinde bulunmaktadır (Özbağ, 2010). Monomerlerden polimer oluşumu Şekil 2. 4.'de verilmektedir.



Şekil 2. 4. Polimer oluşumu

Polimerleri oluşturan monomerler aynı türden ise homopolimer olarak adlandırılmaktadır. Eğer polimerleri oluşturan monomerler farklı türler ise kopolimer olarak adlandırılır. Polimerler verdikleri tepkimelere ve elde edilme durumuna bağlı olarak doğrusal polimerler, dallanmış polimerler ve çapraz bağlı polimerler olarak sınıflandırılabilir. Çapraz bağlı polimerler güçlü bağ olan kovalent bağ ile bağlandıklarından hiçbir çözücülerde çözünmezler (Topaç, 2012).

Polimerler oluşturdukları maddelerin özelliklerine göre doğal ya da sentetik polimer olarak sınıflandırılabilir. Polisakkaritler, selüloz, polipeptitler ve DNA gibi nükleik asitler doğal polimerlere; naylon, polistiren vb. yapıdaki polimerler ise sentetik polimerlere örnek verilebilir (Tüylek, 2019).

Bitkilerde yapısında olan nişasta, selüloz gibi polisakkaritler ve lignin, protein, pektin gibi maddeler de doğal polimerdir (Basan, 2013).

2.5.2. Çapraz bağlanma

Polimerler, polimerleşme tepkimelerine göre doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı olarak sınıflandırılabilir. Doğrusal polimerler düz doğrusal bir yapı oluşturarak birbirine bağlanan çok sayıda monomer içeren moleküllerdir. Dallanmış polimerler dallı bir yapıda tekrar eden monomerlerden oluşmuştur. Çapraz bağlı polimerler ise kovalent bağlardan oluşan bir ağ ile birbirine bağlanan zincirlere sahiptir. Çapraz bağlanma tepkimesi, polimerlerde üç şekilde olabilmektedir. Birincisi

monomerlerden polimer oluşması sırasında ana zincir üzerinde çapraz bağlayıcı olabilir. İkinci durumda oluşmuş polimer zincirleri kovalent bağlarla çapraz bağlayıcı ile bağlanabilir. Üçüncü durumda ise ortamda hiç çapraz bağlayıcı kullanılmadan yüksek enerjili ışınlar ile bağlanma gerçekleşebilir (Topaç, 2012).

2.5.3. Polimere ilişkin faktörler

2.5.3.1. Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı

Bir polimerin molekül ağırlığı, yapısını oluşturan zincirlerin sayısına ve molekül ağırlığına bağlı olduğundan dolayı polimerlerde ortalama molekül ağırlığından bahsedilir. Polimerin molekül ağırlığı, başlıca ağırlık ortalama, sayısal ortalama ve viskozite ortalama olarak ifade edilir. Polimerlerde molekül ağırlığı dağılımını ifade eden polidispersite, ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı / sayıca ortalama molekül ağırlığı oranı ile hesaplanır. Polidispersite indeksi 1'e eşit monodispers polimerler sentetik olarak üretilemezler. Polimerlerde molekül ağırlığı tayini, viskozimetreler, membran ozmometreleri, jel kromatografisi, ışık saçan cihazlar yardımı ile yapılır. Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı biyoyapışabilir veya mukozaya yapışabilir sistemlerde polimerin substrata yüzeyler arası penetrasyonunu etkileyen önemli bir parametredir. Zincir uzunluğu da molekül ağırlığını etkilediğinden zincir uzunluğunun azalmasını önlemek için depolama sırasında biyoyapışabilen polimer matrisler kimyasal ve bakteriyel bozunmadan korunmalıdır. PEG, düz zincirli yapıya sahip bir polimerdir. Bu sebeple moleküler yapı da biyoyapışabilme açısından oldukça önemli bir faktördür (Gök, 2008).

Küçük molekül kütleli bileşiklerin çözeltilerinden farklı olarak yüksek molekül kütleli uzun zincirlerden oluşan polimerlerin en seyreltik çözeltileri bile yüksek viskoziteye sahiptir. Polimerler yüksek molekül kütlelerine sahip oldukları için çözücüler içerisinde zor çözünürler ve küçük molekül kütleli bileşikler için kullanılan temel saflaştırma yöntemleri olan damıtma ve kristalleştirme yöntemleri ile safsızlaştırılmazlar (Basan, 2013).

2.5.4. Moleküler esneklik

Mukozaya yapışabilen polimerler sulu ortamlarda şişerek jel oluştururlar. Polimerin şişme denge değeri ile zincir hareketliliği, viskozite ve difüzyon katsayısı artmaktadır. Bu sebeple mukozaya yapışabilme ve biyoyapışabilmeyi etkileyen faktörler arasında moleküler esneklik önem kazanmaktadır.

2.5.5. Şişme, hidrasyon ve jel oluşturma özellikleri

Biyoyapışabilen ya da mukozaya yapışabilen polimerler sulu ortamla temas ettiklerinde şişerek jel oluştururlar. Polimerlerin şişmesi hem ortamda yeterli oranda suyun bulunmasına hemde polimerlerin yoğunluğuna bağlıdır. Daha önce yapılan çalışmalar, şişme başlangıcında molekül zincirleri yeterli esnekliğe sahip olmazsa polimerin şişme denge değeri ile zincir hareketliliği etkilendiğinden polimerin yeterli yapışabilme özelliğine sahip olmadığını kanıtlamışlardır. Çapraz bağlayıcıların ortamda yoğunluğunun artması molekül zincirlerinin hareketini azaltıcı yönde etkilediğinden dolayı biyoyapışabilme özelliğini de etkilemektedir (Gök, 2008).

2.5.6. Polimer biyomalzemeler

Polimer biyomalzemeler; implant, protez, doku mühendisliği, diş, ilaç salım sistemleri gibi birçok medikal uygulamada kullanılmaktadır. Canlı içerisine yerleştirildiğinde doku, organ veya vücut işlevlerini yerine getiren veya destekleyen biyomalzemelerden biri olan biyoyumlu polimerlerin çeşitli yönleri göz önüne alındığında bileşiklerin kaynağına göre sınıflandırılması sentetik ve doğal polimerler şeklinde yapılabilmektedir;

1. Sentetik Polimerler; Bunlar monomerlerinden başlayarak endüstride sentez edilen polietilen, polyesterler, poliamidler, gibi organik polimerlerdir.

2. Doğal Polimerler; Bunlar ise başlıca, yaşamla ilgili birçok faaliyetin yürütülmesinde rol alan DNA, RNA olmak üzere, nükleik asit esaslı olan polinükleotidler, protein grubunu içeren polipeptidler ve nişasta, selüloz, kitin gibi polisakkaritlerdir (Gök, 2008). Tablo 2. 1.'de doğal polimerlerin kullanım alan ve şekilleri verilmektedir.

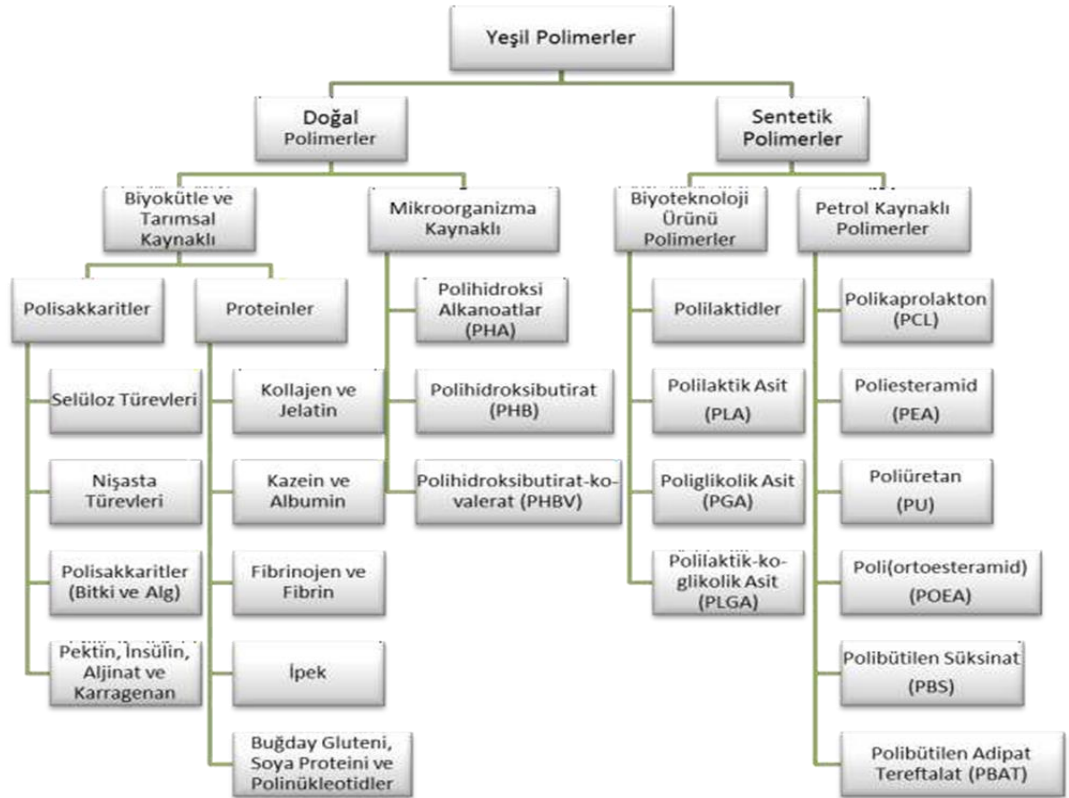
Tablo 2. 1. Doğal polimerlerin kullanım alan ve şekilleri (Tüylek, 2017)

Polimerin Kullanım Şekli	Polimerin Kullanım Yeri
Çözelti / Jel	Biyoprotezlerin kaplanması
	İlaç salınım sistemleri
	Kozmetik
	Kozmetik deri kusurlarında enjekte edilebilir
İnce içi boş tüp	Üç boyutlu hücre kültürü
	Hücre kültür matrisi
Küre/ Mikroküre	Sinir hücre jenerasyonu
	Tübüler doku materyali
Küre/ Mikroküre	Hücre kültürü için taşıyıcı

Tablo 2. 1. (devam)

Membran	<ul style="list-style-type: none"> - Bel kemiği cerrahisi - Diyaliz membranı - Doku rehberli rejenerasyon - Kornea koruyucusu - Yara örtü materyali - Yamalar
Sünger	<ul style="list-style-type: none"> - Hemostatik ajan - İlaç salınım sistemi - Üç boyutlu hücre kültürü - Yara ve deri örtü materyali
Toz / Rijit form	<ul style="list-style-type: none"> - İlaç salınım sistemi - Kemik dolgu ve onarımı - Kemik onarımı

Biyomalzemeler dolayısıyla biyopolimerler petrol kaynaklı üretilen polimerlere alternatif olarak biyoyumlu ve biyobozunur olduğundan gıda, kozmetik, inşaat, tıp olmak üzere birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Biyopolimerler sağlık alanında sert ve yumuşak doku polimerleri olarak, gıda da kaplama malzemesi olarak ya da farklı kullanım alanlarında kompozit olarak kullanılabilir (Yoruç ve Uğraşkan, 2017). Biyopolimerlerin detaylı sınıflandırılması Şekil 2.5.'de verilmektedir.



Şekil 2. 5. Biyopolimerlerin sınıflandırılması (Yoruç ve Uğraşkan, 2017)

2.5.7. Biyobozunur polimerler

Doğada kendiliğinden bozunan plastikler biyobozunur plastik olarak adlandırılır. Biyobozunur plastikler nişasta, selüloz ve protein benzeri doğal yapılı polimerlerden oluşmaktadır. Doğal polimerler petrol kaynaklı polimerlere göre daha fazla tercih edilmektedir. Doğada çok daha hızlı ve güvenilir bir bozunma sürecine sahip olduklarından dolayı doğaya sentetik polimerlerden daha az zarar verdiği ve kirliliği aza indirdiği için tercih edilmektedir. Aynı zamanda farklı uygulama alanlarında doğrudan kullanımının yanında çeşitli taşıyıcı görevlerde üstlenmektedir (Dursun vd., 2010).

2.6. Biyoyumluluk

Canlılarda biyoyumluluk vücut doku ya da organlarının biyomalzemelere karşı gösterdiği fiziksel, kimyasal ya da biyolojik uyumdur (Güven, 2014).

Biyomalzemeler yapıları gereği dokulara ya da organlara uyum sağlayabilen, vücut içerisinde iltihaplanma, yara oluşumu vb. olumsuz etkiler göstermeyen malzemelerdir. Biyomalzemeler ifade edilirken yüzey uyumluluğu ya da yapı uyumluluğu ayrı ayrı ele alınabilir. Yapısal uyumluluk biyomalzemelerin doku ya da organlara karşı gösterdiği işlevsel özellikler olurken, yüzey uyumluluğu gösterilen fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyum olarak ifade edilebilir (Pasinli, 2004).

2.7. Biyobozunurluk

Teknolojideki ilerlemeler ve dünya nüfusunun artmasıyla birlikte plastik malzemeler hayatın her alanında ve endüstrilerde geniş uygulama alanları bulmuştur. Polietilen, polipropilen, polistiren, polivinil klorür ve poli etilen tereftalat gibi geleneksel plastiklerin çoğu biyolojik olarak parçalanamaz olduğundan dolayı çevre ve dolayısıyla insan için bir tehdit olmuştur. Bu sorunların düzeltilebilmesi için yüksek derecede parçalanabilirliğe sahip plastiklerin üretilmesi planlanmıştır. Biyoplastikler biyokütle veya yenilenebilir kaynaklardan sentezlenen plastiklerden oluşmuştur. Yenilenebilir plastiklerden üretim yapılması sera gazı emisyonunu, çevrede hacimli plastiklerden yabani hayvanların yaralanmasını ve atık yönetimindeki maliyeti azlatması gibi bir çok avantaja sahiptir (Tokiwa et al., 2009).

Doğal aerobik ve anaerobik ortamlarda ayrışabilen plastikleri biyobozunur plastikler olarak adlandırılır. Son yıllarda doğaya zarar vermeyen, kirliliği azaltan, doğada kendiliğinden parçalanabilen plastiklere oldukça fazla önem verilmektedir.

Bu sebeple biyoparçalanabilir plastikler farklı çevrelerde çalışılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar PLA ve PHA parçalanmasının diğer polimerlerden (PCL ve PES) daha fazla çalışıldığını ortaya koymaktadır. Aynı zamanda yine yapılan çalışmalar sonucunda pH, nem, oksijen içeriği, sıcaklık gibi çevresel etkilerin biyoparçalanabilirliği etkilediği açıklanmıştır (Köksal vd., 2019).

2.8. Kontrollü İlaç Salınımında Polimer ve Selüloz Yapılar

Son yıllarda ilaç salımında geciktirici olarak doğal ya da yapay polimerlerden ve/veya polimer karışımlarından oluşan matriksler kullanılmaya başlanmıştır. Suyla şişen matriks yapı olarak adlandırılan hidrofilik matriksler iki gruba ayrılabilir: suyla şişen fakat suda çözünmeyenler yani hidrojeller, suyla şişen ve suda çözünenler yani hidrofilik polimerler. Selüloz türevi polimerlerin çoğu (selüloz esterler ve EC hariç) hidrofilik yapıdaki monomerlerden oluşmuşlardır ve ikinci gruba girmektedirler. Bu yapılar düzenli zincir yapısına sahip olduklarından hidrojen köprüleri şeklinde bağ kurma yeteneğine sahiptirler. Böylece su girişinin engellendiği bir yapı oluştururlar.

Petrol bazlı polimerlerin ve kimyasal maddelerin fiyatlarında olan artışlar dolayısıyla doğada en bol bulunan doğal polimer selüloz, yenilebilir özelliğiyle dikkat çekmiştir. Bu da endüstride selüloz türevi polisakkarit yapılı polimerler olan selüloz eterlerin üretiminin artmasına olanak sağlamıştır. Selüloz eterleri en çok su bazlı formülasyonların reolojisini kontrol etmekte kullanılırlar.

Selüloz, su tutma, kolloidal süspansiyonları stabilize etme, film oluşumunu iyileştirme, kayganlaşma ve jelleşme gibi fonksiyonlara sahiptirler. Bu polimerler oral ve topikal kullanım açısından güvenlidir ve dolayısıyla gıda ürünlerinde, kozmetikte, kişisel bakım ürünlerinde ve ilaç formülasyonlarında yaygın olarak kullanılırlar. Selüloz ve selüloz eterleri; biyoparçalanabilirlik, suda çözünürlük ve film oluşturma kapasitesi gibi özelliklerinden dolayı son yıllarda ilaç uygulamalarında yaygın olarak tercih edilmektedir. Tüm selüloz eterler buldukları çözeltinin viskozitesini arttırmaları, ıslatma özellikleri vardır ve üstün film oluşturma özellikleri sayesinde uygulandıkları dokuya temas süresini uzatırlar. Selüloz türevlerinin LCST(düşük kritik çözünme sıcaklığı) davranışı göstermeleri ilaç salınımında taşıyıcı olarak özellikle ilgi çekmelerine sebep olmaktadır. Selüloz türevi polimerlerin çoğu, ilaç endüstrisinde oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir ve en çok kullanılanları; Hidroksipropil metil selüloz (HPMC), Hidroksipropil selüloz

(HPC), EC (etil selüloz), metil selüloz (MC), selüloz asetat ftalat (CAP) ve hidroksipropil metil selüloz ftalat (HPMCP) tır.

Selülozik polimerlerle hazırlanan ilaç içeren hidrofilik matriksler; üretimlerinin kolay ve ucuz, formülasyonlarının basit ve iyi in-vitro ve in-vivo performansa sahip olmaları nedeniyle kontrollü salım formülasyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tip polimerlerle hazırlanan kontrollü salım formülasyonlarında ilaç salım mekanizması ve kinetiği, ilacın çözünürlüğü ve/veya polimerlerin şişme ve erozyonuyla kontrol edilir. Suyu veya başka biyolojik sıvılarla etkileştiğinde polimerin dış yüzeyinin hidrate olması; hacminin artmasına, zincirlerinin gevşemesine ve böylece polimerin camsı halden kauçuğumsu hale gelerek şişmesine sebep olur.

Tablet benzeri dozaj formlarının dışında oluşan bu psödo (yalancı) jel tabakası, matriksten ilaç salımını ve buna ters yönde gerçekleşen matrikse doğru olan sıvı difüzyonunu kontrol eder. Sistem suyla temas ettikçe oluşan jel tabakasının kalınlığı artar ve polimer zincirleri sıklığını kaybeder ve sonrasında parçalanır.

Böylece hidrofilik yapılardan ilaç salımı; suyun yapıya girmesi, yapının şişmesi, ilacın çözünmesi ve jel tabakasından difüzyonu ve şişen yapının erozyonu gibi birçok farklı mekanizmanın bir arada gerçekleştiği kompleks bir süreçtir (Uzun, 2011).

2.9. Nişasta

Doğal bir polimer olan nişasta genellikle soğuk suda çözünmeyen bir formdadır. Nişasta yapısı gereği amiloz ve amilopektin olmak üzere iki farklı molekülden oluşmaktadır. Nişasta mısır, patates ve buğday gibi birçok bitkisel ürünün temel bileşenidir (Demirekin ve Gül, 2016).

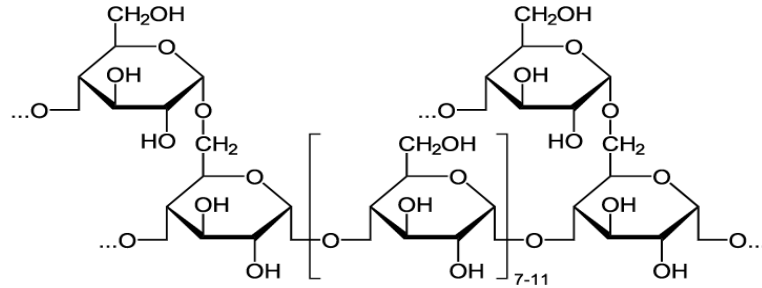
Amiloz, sıcak suda kolloidal bir dispersiyon oluşturan ve mükemmel film oluşturma yeteneğine sahip olan α -1,4 anhidroglikoz birimlerinden oluşan lineer bir polimerdir. Özelliklerini ve fonksiyonelliğini geliştirmek için kimyasal, enzimatik veya fiziksel olarak modifiye edilebilir (Pacheco et al., 2021).

Doğal polimer nişastanın temel kaynağı bitkisel ürünlerdir. Doğal bir polimer olması, çevreye zararlı herhangi bir etkisinin olmaması ya da petrol kaynaklı sentetik polimerlere alternatif olmasından dolayı birçok alanda tercih edilmektedir. Yalnızca gıda endüstrisinde değil, farklı endüstriyel alanlarda da güvenle kullanılmaktadır.

Kağıt, eczacılık ve yapı sektöründe de çokça tercih edilmektedir. Nişastanın bu alanlarda tercih edilmesinin başlıca sebepleri biyoyumlu ve biyobozunur yapılar olmasıdır (Ölçer ve Akın, 2008).

2.9.1. Nişastanın yapısı ve fonksiyonel özellikleri

Nişastanın granüllerinin şekli, yapısı bulunduğu bitkiye göre farklılık göstermektedir. Nişasta amiloz ve amilopektin olmak üzere iki farklı molekülden meydana gelmektedir. Amiloz suda heliks şekil oluşturan α -1,4 bağlı glikoz polimeridir. Amilopektin ise daha büyük bir moleküldür. Amilopektin α -1,4 bağlı glikoz birimleri ile α -1,6 glikoz birimleri ile bağlı dallanma noktalarından oluşmaktadır. Ayrıca amilopektin moleküllerinde A, B ve C zinciri olmak üzere üç zincir bulunmaktadır. Bu sebeple amilopektinin yapısını tam olarak belirleyebilmek mümkün olamamaktadır. Amiloz ise genellikle lineer bir yapıdadır (Ölçer ve Akın, 2008). Şekil 2.6.'da amiloz ve amilopektin yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 6. Nişasta kimyasal yapısı

2.9.2. Nişastaya uygulanan modifikasyon işlemleri

Nişasta yapısı gereği iki farklı molekülü yapısında bulundurduğundan dolayı çeşitli değişim reaksiyonları verebilmektedir. Bu değişimler fiziksel yöntemler olabildiği gibi yapısalda olabilir. Nişastanın granülleri suda çözünmezler. Nişasta granüllerinde çözünme olmadığından suyu yapıya adsorbe ederek şişer. Granüllerin şişmesi durumunda geri dönüşümlü değişimlerde hacim artar. Ancak geri dönüşümsüz değişimlerde ise sıcaklığın artması durumunda belirli bir sıcaklık değerinden sonra granülün düzenli yapısı özelliğini kaybeder. Bu sıcaklık noktası jelatinizasyon sıcaklığı olarak adlandırılır ve bu sıcaklık değeri nişastanın kaynağı olan bitkiye göre farklılık göstermektedir (Gök, 2008). Bazı nişasta türlerine ait jelatinizasyon sıcaklıkları Tablo 2. 2.'de verilmektedir.

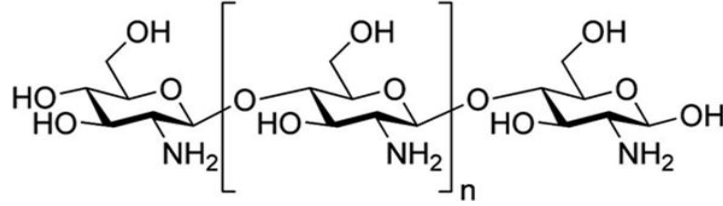
Tablo 2. 2. Bazı nişasta türlerine ait jelatinizasyon sıcaklıkları

Nişasta Tipi	Jelatinizasyon Sıcaklığı (°C)
Mısır Nişastası (MN)	62-72
Yüksek Amilopektinli Mısır Nişastası	63-72
Yüksek Amilozlu Mısır Nişastası	66-92
Buğday Nişastası (BN)	58-64
Pirinç Nişastası (PİN)	68-78
Beyaz Patates Nişastası (PN)	59-68
Tapiyoka Nişastası	49-70

2.10. Kitosan

Kitosan kabuklu deniz hayvanlarının ve böceklerin iskeletinin önemli bir kısmını oluşturan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen bir polisakkarittir. Deasetile edilmemiş form olan kitin ayrıca bakteri ve mantarların hücre duvarında da bulunur. Kitosan büyük miktarda yengeç, karides, ıstakoz gibi canlıların kabuklarından derişik alkali muamelesi ile elde edilir; fakat mantar hücresi kültürü aracılığı ile kitosan üretimi de sağlanmıştır. Kitin suda çözünmeyen, dallı olmayan β 1 \rightarrow 4-N-asetil-D-glukozamin zinciri içeren mukopolisakkarit ailesine dahil olan ve $1,0 \times 10^6$ -D üzeri moleküler ağırlığa sahip bir moleküldür. Kitosanın saflığı, polimorföz yapısı, deasetilasyon derecesi (genellikle % 70-95) ve molekül ağırlığı ($1,0 \times 10^5$ D – $1,2 \times 10^6$ D) büyük değişiklikler gösterebilir çünkü üretim aşamasındaki pek çok basamak bu yapısal özelliklere etki eder. Kitosan suda çözünmeyen, alkali bir moleküldür fakat pH<6.0 olduğu uygun ortamlarda çözünebilir ve viskoz yapı oluşturabilir. Düşük molekül ağırlığına sahip ve suda çözünebilir kitosan üretmek için pek çok metot kullanılmıştır. Kitosanın, lamilin (tümör invazyonunda görev yapar) gibi proteinlere afinitesi olduğu, tümör hücrelerini inhibe eden antimikrobiyal aktiviteye sahipliğinin yanı sıra yara iyileşmesinin hızlanmasında ve immün sistem stimülasyonunda görev aldığı öne sürülmüştür. Ayrıca kitosanın nazal veya intestinal ilaç emilimi ve kan-beyin bariyeri ilaç molekül geçiş özellikleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kitosanın biyomedikal uygulamaları arasında bandajlar, yara üzerini kapatmak için kullanılan sünger yapıdaki ürünler (hemostatik özelliklerinden yararlanılarak), yapay kan damarları, hücre enkapsülasyonu için matriksler sıralanabilir. Ayrıca oral kontrollü ilaç salınım mekanizmaları, kozmetik ürünler ve

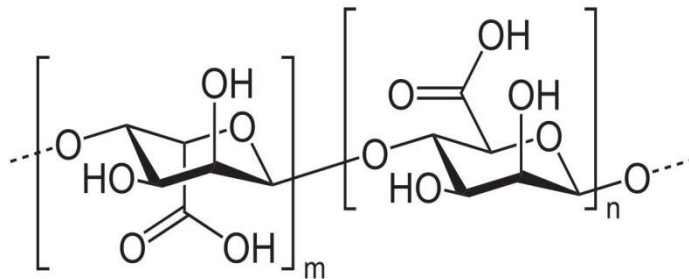
özellikle saç şekillendiricileri gibi ürünlerde de kullanılmaktadır. Polikatyonik kitosan ve diğer polimerler arasındaki makromoleküler kompleksler oluşturularak farklı özelliklere sahip yapılar elde edilebilir. Kollajen ve hyaluronik asit gibi diğer biyopolimerlerle karşılaştırıldığında kitosanın ısıya daha dirençli olduğu ve elektrolitlere karşı daha az duyarlı olduğu görülmektedir (Gün, 2013). Şekil 2.7.'de kitosan yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 7. Kitosan kimyasal yapısı

2.11. Alijinat

Alijinatlar çoğunlukla kahverengi alg türlerinde bulunan doğal bir anyonik polisakkarit olan alginik asit tuzlarıdır. Alijinatlar yapısı benzer ya da alternatif monomerlerinden oluşan kopolimerlerdir. Blokların dağılımı alijinat kaynağına bağlıdır ve biyopolimerlerin özelliklerini belirler. Özelliklerine göre filmler, membranlar, hidrojeller, mikropartiküller, diyabet tedavisinde hücreler için kapsüller ve benzeri malzemeler olarak kullanılabilir. Sodyum alijinat filmleri mekanik ve su direncini artırmak için genellikle Ca^{+2} ile çapraz bağlanmış düşük mekanik özelliklere ve suya dayanıklılığı sahip yüksek hidrofilik özellikler gösterir. HPMC ile karıştırılması durumunda çekme mukavemeti ve filmlerin dağılma süresi karışım oranına göre değişiklik gösterebilmektedir (Pacheco et al., 2021). Şekil 2.8.'de alijinat yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 8. Alijinat kimyasal yapısı

2.12. Kolajen

Kolajen, hayvan dokularında bulunan başlıca yapısal proteindir. Genellikle dokularda yapısal özellikleri nedeniyle geniş biyomedikal uygulamalarda hemostatik absorbe edilebilen sütür, ilaç taşıyıcı sistemler gibi geniş kullanım alanları vardır. Biyomateryal olarak üstün özelliklere sahiptir. Birçok dokuda toksik değildir ve biyolojik olarak geçimlidir, büyük miktarlarda hazır bir şekilde saf halde izole edilebilir, yapısal, fiziksel, kimyasal ve immünolojik özellikleri kanıtlanmıştır ve çok değişik şekillerde kullanılabilir. Buna rağmen kolajenin düşük elastisitesi, in vivo mekanik gücünün zayıf olması, antijenik yanıt ortaya çıkması olasılığı gibi özellikleri ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanımında yan etki doğurmuş ve gelişimi sentetik absorbe edilen polimerlerin gelişmesi ile gölgelenmiştir. Kolajenle kaplanmış akrilik mikroküreleri ile polivinil alkolün (PVA) vivo ve in-vitro özellikleri karşılaştırıldığında, partikül agregasyonunun ve kataterin tıkanmasının hem PVA partiküllerinin hem de kolajen kaplı akrilik mikrokürelerinin katater yoluyla taşınmasını güçleştirmedeği görülmüştür (Tunçay ve Çalış, 1999).

2.13. Jelatin

Jelatin, kolajenik hayvan dokularının kısmi hidrolizinden elde edilir ve sert kolajeni suda çözünür proteine dönüştürür. Islak iken zayıf mekanik özelliklere sahip olduğundan film veya köpük şeklinde hemostatik ajan olarak cerrahide kullanılır. İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılan jelatin hazır bulunabilirliği, düşük antijenitesi ve parenteral olarak formüle edilebilmesi gibi üstünlüklere sahiptir. Albuminle karşılaştırıldığında ilaçları bağlama kapasitesi daha zayıftır. Düşük sıcaklıkta hazırlama teknikleri nedeniyle daha az ilaç parçalanması potansiyeli vardır ve antijenitesi daha düşüktür. Jelatin genellikle ilaçları mikroküre şeklinde mikrokapsüle etmek için kaplama maddesi ve matriks materyali olarak kullanılmaktadır (Tunçay ve Çalış, 1999).

Jelatin, kolay film oluşturması, hava geçirgenliği, biyouyumluluğu, toksik olmaması ve hemostatik özellikleri nedeniyle yara örtüsü olarak idealdir (Okur vd., 2019).

2.14. Albumin

Albumin mikrokürelerinin biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, toksik ve antijenik özellikler taşımamaları nedeniyle ilaç hedeflenmesinde ve taşınmasında

kullanıma oldukça uygun bulunmaktadır. Diğer kolloidal sistemlerle karşılaştırıldığında (örneğin: lipozom), dayanıklılığı ve raf ömrü, kontrol edilebilen salım özellikleri ve hidrofilik ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi nedeniyle belirgin üstünlükleri vardır. Albumin, parçalanma ürünlerinin doğal olması, toksik ve antijenik olmaması, kolay bulunması, fiziksel ve kimyasal dayanıklılığı, vasküler sistemden fagositoz yoluyla hızla uzaklaştırılması, büyük ölçekli üretim için uygun olması, çabuk metabolize olması, geniş bir ilaç grubu ile kullanılabilmesi, doğal ve biyolojik olarak geçimli olması ve biyolojik olarak dağılabilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle endositik hücrelere ilaç salımında oldukça kullanışlı bir taşıyıcı sistemdir.

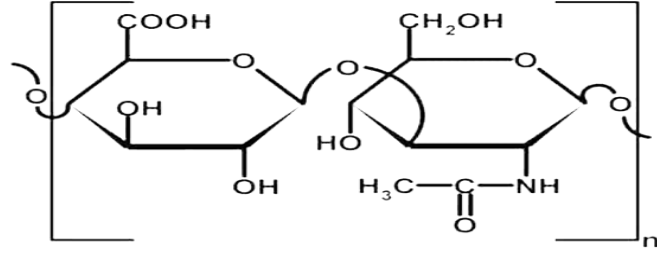
Albumin kullanılarak hazırlanan mikrokürelerden etkin maddenin salımı çapraz bağlama derecesi ve süresi ile kontrol edilebilmektedir. Buna göre stabilizasyon derecesinin artması ile etkin maddenin salım hızı düşmektedir. Albumin mikro küreleri polilaktid, polibütülsiyanoakrilat ve jelatin gibi biyolojik olarak parçalanabilen polimerler içinde sinoviyal sıvı tarafından en iyi tolere edilebilen sistemlerdir (Tunçay ve Çalış, 1999).

2.15. Hyaluronik asit

Hyaluronik asit, viskozitesi, elastikiyeti ve diğer reolojik özellikleri sayesinde eklemlerde yağlayıcı ve şok emici bir sıvı ve oküler yağlayıcı olarak işlev gören doğal olarak oluşan bir glikozaminoglikandır. Bileşik ayrıca hücrel aktivite üzerinde bazı aracı etkiler de uygular.

Hyaluronik asidin neoplastik, karaciğer, romatoid ve akciğer hastalığı gibi sayısız hastalıkta tanısıl bir belirteç olarak araştırılması bu konuyla ilgili olarak kapsamlı bir literatür üretmiştir (Goa and Benfield, 1994).

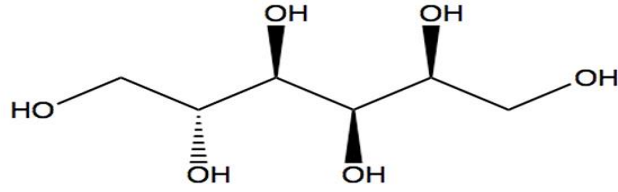
Molekül yapısı memeli türleri arasında yüksek oranda korunan, doğal olarak oluşan bir biyopolimerdir. Tanımlandığı ilk zamanlardan beri beyin cerrahisi ve kutanöz yara iyileşmesi gibi çok çeşitli tıbbi alanlarda kullanılmaktadır. Çoğu cerrahın tercih ettiği enjekte edilebilir dermal dolgu maddesidir. Hyalunorik asit kozmetik cerrahiye ek olarak cilt rejenerasyonu ve yara iyileşmesi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Hyalunorik asit doku mühendisliği ve tedavi alanlarında mükemmel bir potansiyel sergiler (Price et al., 2007). Şekil 2.9.'da Hyalunorik asit yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 9. Hyalunorik asit kimyasal yapısı

2.16. Sorbitol

Sorbitol ($C_6H_{14}O_6$), D-glucitol olarak da ifade edilebilir. Birçok meyvede örneğin çilek, kiraz, erik, armut ve elmada doğal olarak bulunur. Bu poliol, sakroza karşı %60'lık bir tatlılığa sahiptir ve şekerleme, tatlılar, diyabetik gıdalar gibi çok çeşitli ürünlerde uygulamaları vardır. Sadece tatlandırıcı olarak da değil aynı zamanda nemlendirici, yumuşatıcı ve tekstüre edici olarak kullanılır. Diğer uygulamaları arasında farmasötik ürünler, sorboz, askorbik asit, propilen glolik, sentetik plastikleştiriciler ve alkid reçineleri vardır. Sorbitolün endüstriyel üretimi geleneksel olarak D-glukoz şurubunun yaklaşık %50 (a/h) konsantrasyonunda katalitik hidrojenasyonu ile gerçekleştirilir. Üretilen sorbitolün %50'den fazlası %70 sorbitol solüsyonu olarak kullanılır ve yaklaşık dörtte biri C vitamini sentezi için kullanılır (Silveira and Jonas, 2002). Şekil 2.10.'da sorbitol yapısı verilmektedir.

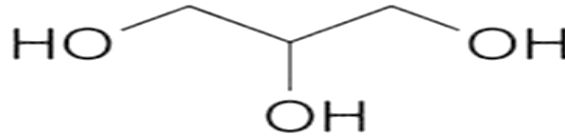


Şekil 2. 10. Sorbitol kimyasal yapısı

2.17. Gliserol

Gliserin, $C_3H_5O_3$ ya da 1,2,3 propantriol olarak ifade edilir. Berrak, kokusuz, higroskopik ve tatlı bir madde olan gliserinin erime noktası $18.17\text{ }^\circ\text{C}$, kaynama noktası $290\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Gliserin su ve alkolde rahatlıkla çözünebilen bir polialkoldür. Gliserin, bütün hayvansal ve bitkisel yağlarda ortak yapıtaşı olarak, çoğunlukla yağ asitleri ile esterleşmiş halde trigliserid formunda bulunmaktadır. Gliserin ilaç,

kozmetik, diř macunu, sentetik rećineler, dericilik ve gıda endüstrisi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanımı olan bir maddedir. Gliserinin toksik olmayıp, vücutta kolaylıkla sindirilebildiği bilinmektedir. Lipidlerin yapısında olmasına rağmen, metabolizmasının karbonhidratlarınkine benzediği belirtilmektedir. Gıdalarda aroma ve renk maddeleri olarak yararlanılabilirken nem verici veya şuruplarda taşıyıcı bileşen olarak kullanılmaktadır (Yalćın ve Özbař, 2003). şekil 2.11.'de gliserol yapısı verilmektedir.

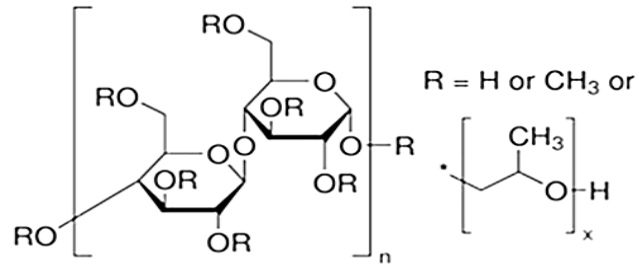


şekil 2. 11. Gliserol kimyasal yapısı

2.18. HPMC (Hidroksipropil Metil Selüloz)

Selüloz eter türevleri içerisinde en çok kullanılanı HPMC' dir. Biyoyumlu yapısı sayesinde vücutta kullanımı mümkündür. HPMC farklı moleköl ağırlıklarına, viskoziteye sahip farklı türleri olan bir selüloz eter türevidir. Bu özellikleri sayesinde kontrollü ilaç salım sistemlerinin yapısında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle suda zor çözünmeli ve su ile temas ettiğinde kolloidal bir yapı haline gelmesi ilaç salınımını yavaşlattığından kontrollü ilaç salım sistemlerinde tercih sebebidir (Uzun, 2011).

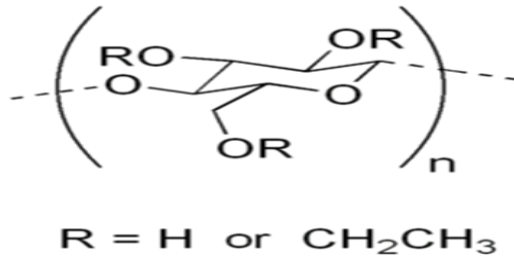
Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) suda çözüner, tatsız, kokusuz, kirli beyaz renkli bir eter selüloz türevidir. İnsan vücutu için toksik olmayan bir madde olarak FDA(Amerikan Gıda ve İlać Dairesi) tarafından onaylanmıştır. HPMC, gıda katkı maddesi, emülgatör, kıvam arttırıcı ajan olarak ve jelatine alternatif olarak kullanılır. HPMC filmler, ışık, ısı ve makul düzeyde nem varlığında kararlıdır. HPMC genellikle ilaçların kontrollü salınımı için kullanılır (Dharmalingam and Anandalakshmi, 2019). şekil 2.12.'de HPMC yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 12. HPMC kimyasal yapısı

2.19. EC (Etil Selüloz)

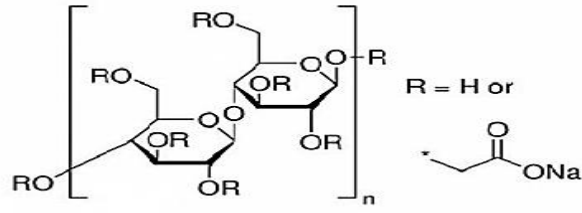
Etil selüloz, birçok ilaç ve suya karşı zayıf geçirgenliğe sahip olma özelliğinden dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılan bir polimerdir. Etil selüloz esnek bir yapıdadır. Çok iyi film oluşturma özelliği vardır. Etil selüloz ile çalışma yapılırken eksikliklerini gidermek ya da desteklemek amacıyla PVP, PEG, HPMC gibi biyoyumlu polimerler yapı içerisine eklenebilir (Uzun, 2011). Şekil 2.13.'de EC yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 13. EC kimyasal yapısı

2.20. CMC (Karboksi metil selüloz)

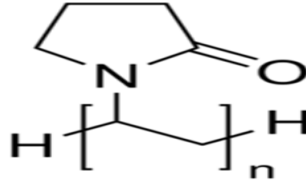
Karboksimetil selüloz, biyolojik olarak bozunabilme/parçalanabilme, biyoyumluluk, esnek film oluşturabilme ve yüksek yapışkanlık gösterebilme özelliklerinden dolayı çokça tercih edilen bir polimerdir. Aynı zamanda ortamda enzim olmadan da kolay uzaklaşabilme yeteneğine sahip bir selüloz türevidir. Selülozün polimer zincirindeki hidroksil gruplarından ne kadarının eterlendiğini belirten ortalama değer süstitüsyon derecesi olarak ifade edilir. Bu değer CMC için 0,09 'dur (Akbulut, 2014). Şekil 2.14.'da CMC yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 14. CMC kimyasal yapısı

2.21. PVP (Polivinil pirolidon)

Polivinil prolidon biyoyumlu, suda çözünebilir FDA tarafından onaylanmış ilaçların yapısında rahatlıkla kullanılabilen bir polimerdir. İlaç sistemlerinde bağlayıcı, dağıtıcı, antioksidan ajan, viskozite ayarlayıcı, tahriş önleyici olarak kullanılabilir. Aynı zamanda kontrollü ilaç salım sistemlerinde taşıyıcı olarak ve film plastikleştirici olarak kullanılabilen bir polimerdir (Uzun, 2011). Şekil 2.15.'de PVP yapısı verilmektedir.

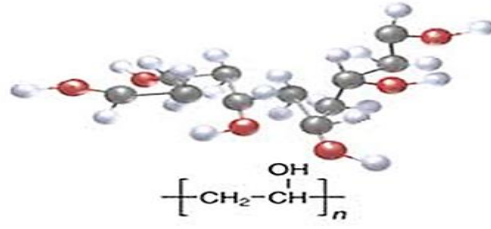


Şekil 2. 15. PVP kimyasal yapısı

2.22. PVA(Poli-Vinil Alkol)

Biyoyumlu bir polimer olan polivinil alkol ayarlanabilen fiziksel özellikleri sayesinde çokça tercih edilen bir polimerdir. Mükemmel biyoyumluluk özelliği sebebiyle yara örtüsü, yapay organlar ve ilaç taşıyıcı sistemler başta olmak üzere birçok teknolojik alanda kullanılmaktadır (Öztürk ve Akgüner, 2020).

PVA içerdiği yüksek karbon oranı (yaklaşık %54) ile karbon lif gibi karbon bazlı malzemelerin üretiminde ara ürün olarak kullanılabilir. Yüksek biyoyumluluk özelliği sayesinde toksik olmamasıyla birlikte biyoteknolojik alanlarda kullanılabilir. Ayrıca su içerisinde iyi çözünebilir (Akgül ve Kılıç, 2018). Şekil 2.16.'de PVA yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 16. PVA kimyasal yapısı

2.23. PEG(Polietilen Glikol)

PEG(polietilen glikol)suda oldukça çözünür ve toksik olmayan bir malzemedir. Ayrıca çoğu organik çözücüde çözünürlüğü oldukça yüksektir. PEG diğer polimer bir malzeme ile karıştırıldığında bu özelliklerin çoğu elde edilen karışım içinde söylenilebilir (Alhazime, 2020).

Polietilen glikol (PEG), polimer-protein konjugatların hazırlanmasında kullanılabilen bir polimerdir.

PEG' in kullanımlarında sağladığı avantajları arasında; Yüksüz, çözünür, nontoksik ve non-immunojenik oluşu vardır. Bu nedenle de aktif biyomolekülleri korumak için ideal bir malzeme görevi görmektedir (Sezer, 2011). Şekil 2.17'de PEG yapısı verilmektedir.



Şekil 2. 17. PEG kimyasal yapısı

2.24. Katkılanan İyileştirici Özellikli Doğal Bileşenler

2.24.1. İyileştirici Özellikli Uçucu Yağlar

Bitkilerden elde edilen uçucu yağların çok öncelerden günümüze kadar farklı amaçlara yönelik kullanımı bilinmektedir. Şüphesiz bu kullanım alanlarının başında ilaç, kozmetik, aromaterapi ve fitoterapi yer almaktadır. Bitki uçucu yağları oldukça önemlidir. Bu yağlar bitkilerin çiçek, meyve ve kabuklarında bulunabildiği gibi rizom, yaprak, reçine ve odun kısımlarında da bulunabilmektedir. Hücreler arasında bulunan bu değerli yağlar yapı içerisinde dengeleyici ve dış etkenlere karşı koruyucu görev alırlar. Uçucuyağlar çok uzun zamanlardan bu yana tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Halk arasında yaygın kullanımı dikkate alınarak yapılan çalışmalar

sonucunda biyolojik etkileri de bilimsel olarak kanıtlanabilmiştir (Çelik ve Yuvalı Çelik, 2007).

Uçucu yağlar, oda sıcaklığında sıvı halde olan, kolaylıkla kristalleşebilen genellikle renksiz veya açık sarı renkli, uçucu, kuvvetli kokulu, doğal ürünlerdir. Güzel kokulu olmaları sebebiyle esans ya da eterik yağ olarak da ifade edilmektedirler. Normal yağlar gibi su ile homojen dağılım göstermedikleri için yağ olarak tanımlansalar da sabit yağlardan farklıdır. Birçok bitkinin kendine ait kokuları, içerdikleri uçucu yağdan kaynaklanmaktadır. Uçucu yağlar ağzı açık bırakıldıklarında oda sıcaklığında bile buharlaşabilirler. Uçucu yağlar sabit yağlardan farklı olarak su buharı ile hareket edebilmekte, süzgeç kağıdı üzerinde leke bırakmamaktadırlar. Uçucu yağları sabit yağlardan ayıran diğer bir özellikte sulu etanolde çözünebilme özelliğidir. Uçucu yağlar trigliserit yapısında değildirler. Ancak ışık ve havayla temas ettiğinde zamanla oksitlenir ve reçineleşirler.

Kimyasal yapılarında en büyük grubu terpenler oluşturmaktadır. Bununla birlikte yapılarında az miktarda alkoller, aldehitler, esterler, fenoller, azot ve kükürt içeren bileşiklerde bulunmaktadır. Bazı yağlar eczacılıkta, ilaçların koku ve tatlarını düzeltici olarak kullanılabilirken bazı yağlar örn. sedir ve lavanta tüm bunların dışında böcek kovucu özelliği ile dikkati çekmektedir.

Bütün bunların yanında uçucu yağların ilaç endüstrisindeki yeri gittikçe artmaktadır; çünkü analjezik (ağrı dindiren), antiseptik (mikropların üremesini önleyen), antifungal (mantara karşı), antiviral (virüsün tesirini önleyen), bakterist (bakterilere karşı), sedatif (sakinleştirici), stimulan (uyarıcı), antioksidan (serbest radikallerin olumsuz etkilerini giderici) gibi etkileri vardır. Bu özellikler uçucu yağ türüne göre değişiklik göstermektedir; fakat hepsinin ortak yanı genel olarak antibiyotik, dezenfekte edici, bağışıklık sistemini güçlendirici etkileridir (Cellat, 2011).

2.24.2. Uçucu yağlar kullanım alanları ve örnekler

Eşsiz kimyasal yapıları ile her bir uçucu yağ, kullanıcı için çeşitli faydalar sağlayabilir. İçeriklerinin farklı olması kullanım alanlarını farklılaştırmaktadır. Bazı bitkisel uçucu yağlar cilt uygulamalarında rahatlıkla kullanılırken bazıları saç bakımı, yaşlanma karşıtı ya da farklı alternatif iyileştirme özelliklerinden dolayı

kullanılmaktadır (Gediya et al., 2011). Tablo 2. 3.'de bazı uçucu yağların kullanım alanı verilmektedir.

Tablo 2. 3. Bazı uçucu yağların kullanım alanları

Kuru cilt tedavisi	Yaşlanma karşıtı tedavi	Kepek tedavisi	Cilt koruması	Saç bakımı
Hindistan cevizi yağı	Altın kök	Kına	Yeşil çay	Amla
Ayçiçek yağı	Havuç	Neem	Aynısefa	Badem yağı
Aloe	Ginkgo	-	Zerdeçal	-

2.24.3. Cilt Bakımında kullanılan bazı bitkiler

Cilt bakımında kullanılan bitkiler antioksidan, antienflamatuar, yaşlanma karşıtı, cildi dış olumsuz etkenlerden koruyucu amaçlarla ya da farklı iyileştirici özellikleri sebebiyle kozmetik ürünlerin yapısında, aromaterapi, fitoterapi vb. alanlarda kullanılmaktadır. Tablo 2. 4.'de cilt bakımında kullanılan bazı bitkilerin isimleri verilmektedir.

Tablo 2. 4. Cilt bakımında kullanılan bazı bitkiler (Kurban, 2018)

<i>Acorus calamus</i> L.	<i>Actinidia chinensis</i> Planch.	<i>Adansonia digitata</i> L.	<i>Allium sativum</i> L.	<i>Aloe vera</i> (L.)
<i>Burm.f.</i>	<i>Arachis hypogaea</i> L.	<i>Arctium lappa</i> L.	<i>Argania spinosa</i> (L.) Skeels	<i>Artemisia vulgaris</i> L.
<i>Aspalathus linearis</i> R. Dahlgren	<i>Avena sativa</i> L.	<i>Azadirachta indica</i> A.Juss.	<i>Borago officinalis</i> L.	<i>Boswellia serrata</i> Triana & Planch.
<i>Brassica rapa</i> L.	<i>Calendula officinalis</i> L.	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	<i>Carthamus tinctorius</i> L.
<i>Copernicia prunifera</i> (Mill.) H. Moore	<i>Coriandrum sativum</i> L.	<i>Cornus mas</i> L.	<i>Crocus sativus</i> L.	<i>Cucurbita pepo</i> L.
<i>Cucurbita pepo</i> L.	<i>Curcuma longa</i> L.	<i>Daucus carota</i> L.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	<i>Equisetum arvense</i> L.
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	<i>Euphorbia antispilitica</i> Zucc.	<i>Garcinia indica</i> Choisy.	<i>Gentiana lutea</i> L.	<i>Ginkgo biloba</i> L.
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	<i>Gossypium hirsutum</i> L.	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	<i>Helianthus annuus</i> L.
<i>Hypericum perforatum</i> L.	<i>Imperata cylindrica</i> (L.) P. Beauv.	<i>Inca inchi</i>	<i>Jasminum officinale</i> L.	<i>Juglans regia</i> L.

Tablo 2. 4. (devam)

<i>Juniperus communis</i> L.	<i>Laurus nobilis</i> L.	<i>Malus pumila</i> Mill.	<i>Matricaria chamomilla</i> L.	<i>Medicago sativa</i> L.
<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel	<i>Melissa officinalis</i> L.	<i>Mentha piperita</i> L.	<i>Morus alba</i> L.	<i>Nymphaea alba</i> L.
<i>Ocimum basilicum</i> L.	<i>Olea europaea</i> L.	<i>Oryza sativa</i> L.	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	<i>Persea americana</i> Mill.
<i>Pisum sativum</i> L.	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A.Webb.	<i>Prunus armeniaca</i> L.	<i>Punica granatum</i> L.	<i>Ricinus communis</i> L.
<i>Rosa damascena</i> Mill.	<i>Rosa moschata</i> Herm.,	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.,	<i>Salvia officinalis</i> L.	<i>Schinziophyton rautanenii</i> (Schinz) Radel.-Sm.
<i>Simmondsia chinensis</i> (Link) C.K. Schneid.	<i>Tamarindus indica</i> L.	<i>Theobroma indica</i> L.	<i>Theobroma cacao</i> L.	<i>Thymus vulgaris</i> L.
<i>Trifolium pratense</i> L.	<i>Trigonella foenum-graeceum</i> L.	<i>Triticum aestivum</i> L.	<i>Ulmus minor</i> Mill.	<i>Vitellaria paradoxa</i> C.F. Gaertn.
<i>Centaurea cyanus</i> L.	<i>Centella asiatica</i> (L.)	<i>Cichorium intybus</i> L.	<i>Citrus aurantium</i> L.	<i>Citrullus lanatus</i> (Thunb.) Matsum & Nakai,

2.24.4. Bitkisel Uçucu Yağlar

2.24.1. Kekik Yağı

Latince adı: *Thymus vulgaris*

Bileşimi: Uçucu yağ, acı madde ve tanen taşır. Uçucu yağ timol ve karvakrol içerir.

Kullanım alanları: Anti akne olarak kullanılır (Kurban, 2018). Kekik halk arasında baharat, soğuk algınlığı ve boğaz enfeksiyonlarının tedavisi ve nefes açıcı gibi farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Kekik bitkisinin uçucu yağı ise genellikle kötürüm, kalp krizi, organ krampları, kas erimesi, romatizma, burkulmalar, tümörler, adale ezilmeleri, boğmaca, sara krizleri, zatürre ve alkol bağımlılığına karşı tedavi edici olarak kullanılmaktadır (Güler vd., 2015). Şekil 2.18.'de kekik yağı görülmektedir.



Şekil 2.18. Kekik yağı

2.24.2. Sarı Kantaron Yağı

Latince adı: *Hypericum perforatum*

Bileşimi: Naftodiantron (%0,1) türevleri (hiperisin, psödohiperisin, izohiperisin); flavonlar (hiperozit, rutin ve biflavonoitler), uçucu yağ, tanen, hiperforin isimli floroglusin türevi acı maddedir.

Kullanım alanları: Haricen bitkisel yağlar (zeytinyağı, ayçiçek yağı gibi) içinde hazırlanmış ekstreleri yara ve yanık iyi edici olarak kullanılır. Hiperisinden dolayı fotosensibilite yaptığı bilinmektedir. Cilde uygulanan preparatlar güneşe maruz kalmamalıdır (Kurban, 2018). Şekil 2.19.'de sarı kantaron yağı görülmektedir.



Şekil 2.19. Sarı kantaron yağı

2.24.3. Lavanta Yağı

Latince adı: *Lavandula officinalis*

Bileşimi: Uçucu yağ (%1-3) (linalil asetat, linalol, β -osimen, sineol, kafur), seskiterpen, tanen, flavonlar, kumarindir.

Kullanım Alanları: Parfümlerde kullanılır (Kurban, 2018). Farmokolojik ve biyolojik testlerde, la-vandula angustifolia'nın ekstratları, fraksiyonları ve uçucu yağının depresan, anti-konvulsif, yatıştırıcı, lokal anestezik, antioksidan, antibakteriyel ve mast hücre degranülasyonunu inhibe edici etkilere sahiptir (Hajhashemi et al., 2003). Şekil 2.20.'de lavanta yağı görülmektedir.



Şekil 2. 20. Lavanta yağı

2.24.4. Hodan Yağı

Latince adı: *Borago officinalis* L.

Bileşimi: Tanen, uçucu yağ, nitrat tuzları, müsilaj, saponin ve rezin taşır. Yüksek seviyede gama-linoleik asit (GLA) içerir.

Kullanım alanları: Cilt bakımında mükemmel yumuşatıcıdır. Yağı cilt hücre aktivitesini stimüle eder ve cilt rejenerasyonunu artırır. İçerdiği yüksek seviyede GLA onu tüm cilt rahatsızlıklarının tedavisinde faydalı yapar, özellikle alerji, dermatit, inflamasyon ve iritasyonda. Cilde kolayca penetre olur ve tüm cilt tiplerinde, özellikle kuru, olgun veya erken cilt yaşlanmasında fayda gösterir (Kurban, 2018). Şekil 2.21.'de hodan yağı görülmektedir.



Şekil 2. 21. Hodan yağı

2.24.5. Karanfil Yağı

Latince adı: Clove (*Syzygium aromaticum*)

Kullanım alanları: Karanfil yağı gıda koruyucusu olarak çok büyük potansiyele sahip bir bitkidir. Zengin bir antioksidan bileşik kaynağı olduğu bilenen bir bitkidir. Karanfilde hafif anestezik (uyuşturucu) ve analjezik (ağrı kesici) özellikler kazanmasını sağlayan bileşenler olduğundan dolayı diş, baş ve kas ağrılarında oldukça etkili olduğu bilinir. Bu bitki öjenol ve gallik asit gibi fenolik bileşiklerin en zengin kaynaklarından birini temsil eder ve farmasötik, kozmetik, gıda ,tarım uygulamaları için büyük potansiyele sahiptir (Cortés-Rojas et al., 2014). Şekil 2.22.'de karanfil bitkisi görülmektedir.



Şekil 2. 22. Karanfil yağı

2.24.6. Karadut özü

Latince adı: *Morus alba*

Kullanım Alanları: Karadut özü c vitamini yönünden oldukça zengin olduğundan bağışıklık güçlendiricidir. Geleneksel tıpta birçok hastalığı tedavi etme potansiyeline sahip doğal bir ilaçtır. Bu şifalı bitkinin ana kullanım alanları antidiyabatik, immünomodülator, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanserdir. Bitki çok iyi bir askorbik asit kaynağıdır, bunun %90'ından fazlası indirgenmiş halde bulunur, ayrıca karoten, vitamin b1, folik asit, folinik asit, izokuersetin, kuersetin, tanenler, flavonoidler ve saponinler içerir. Adaptojenik etki, hiperlipidemi üzerindeki etki, psikiyatrik bozukluklarda kullanılan melanin biyosentezinin inhibisyonu gibi çeşitli etkiler, ayrıca bağırsak ve solunum yolu rahatsızlıklarında oldukça etkilidir. Bitkinin tedavi edici faydalarından yararlanmak için daha kapsamlı çalışılmalıdır (Devi et al., 2013). Şekil 2.23.'de karadut özü görülmektedir.



Şekil 2. 23. Karadut ve karadut özü

2.24.7. Propolis

Arılar, tomurcuklardan, eksüdalardan ve bitkilerin diğer kısımlarından reçine toplar, bunları kendi tükürük enzimleri ve propolis oluşturan balmumu ile karıştırır. Propolis üretmek için kullanılan farklı kıtalar, bölgeler ve bitki türleri bileşimini birbirinden farklı kılmaktadır. Propolis

farklı bir kimyasal bileşime sahip olsa da antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antioksidan gibi benzer aktivitelere sahiptir. Araştırmaların ilerlemesiyle birlikte, propolisin 300'den fazla kimyasal bileşeni tanımlanmıştır. Propoliste reçineler hariç bulunan ana kimyasal bileşik grupları mumlar, polifenoller (fenolik asitler, flavonoidler) ve terpenoidlerdir.

Propoliste mikro ve makro elementler (Mn, Fe, Si, Mg, Zn, Se, Ca, K, Na, Cu) ile B1, B2, B6, C ve E vitaminleri bulunur. Kimyasal bileşimin bu çeşitliliği propolise antibakteriyel bir ajan olarak ek bir avantaj sağlar.

Propolisin antibakteriyel aktivitesi iki düzeyde değerlendirilmelidir. Birincisi, mikroorganizma üzerindeki doğrudan etkiyle, diğeri ise bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla bağlantılıdır ve bu da vücudun doğal savunmasının etkinleştirilmesiyle sonuçlanır. Propolis önemli bir antimikrobiyal arı ürünüdür. Hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif, ayrıca aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Propolisin etkinliği kimyasal bileşime bağlıdır ve her ülkede farklıdır (Przybyłek and Karpínski, 2019). Şekil 2.24.'de propolis görülmektedir.



Şekil 2. 24. Propolis

2.24.8. Kenevir Tohumu Yağı

Kenevir, tamamından yararlanılabilen ve çok farklı alanlarda ekonomik değere sahip, hemen hemen tüm kullanım alanlarında üstünlükleri söz konusu olan değerli ve ender bir bitkidir.

Kenevir kökü, kenevirin özellikle fitokannabinoidleri içeren çiçek, brakte ve yaprak gibi kısımlarıyla yapılan çalışmalar ön plana çıkmasına rağmen, tarihsel kullanımına ve fitokimyasal içeriğine bakıldığında, kenevirin kök kısmının da pek

çok farmakolojik etkiye sahip olduğunu ve değerlendirilmesi gerektiğini söylemek mümkündür.

Kenevir tohumu yağı gıda desteği hatta bazı hastalıklarda tedaviye yardımcı olarak kullanılabilen besin değeri oldukça yüksek bir yağdır. Bileşimine bakıldığında kenevir tohumu yağı; %25-35 oranında yağ asitleri, %20-25 oranında protein, %20-30 oranında karbonhidrat, %10-15 oranında lif ve çok sayıda eser elementten oluşmaktadır. Tüm esansiyel aminoasitleri ve esansiyel yağ asitlerini içermesi sebebiyle oldukça değerlidir.

Kenevir tohumu yağı aynı zamanda tokoferoller olarak da bilinen E vitamini türevleri açısından da zengindir. Bu da yağın antioksidan kapasitesini artırmaktadır. Farmakolojik etkileri olan bir diğer bileşeni ise asetilsalisilik asite yapısal olarak oldukça benzeyen metil salisilatır. Metil salisilatın antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri olduğu bilinmektedir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde kenevir tohumu yağının hem besleyici içeriğinin oldukça yüksek olduğunu ve aynı zamanda içerdiği sekonder metabolitlerle sağlığa ekstra katkıları olabileceğini söylemek mümkündür (Çalışkan ve Yıldırım, 2020). Şekil 2.25.'da kenevir yağı görülmektedir.



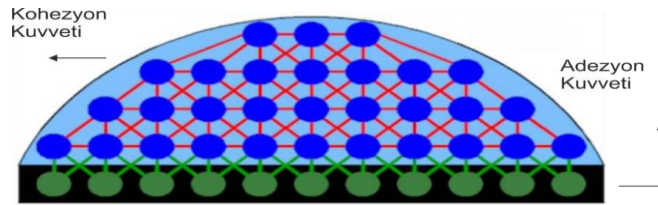
Şekil 2. 25. Kenevir yağı

2.25. Adhezyon ve Kohezyon Kuvvetleri

Katı, sıvı veya gaz hâli ayırt etmeksizin bir maddenin atomları arasında birbirlerine karşı çeşitli kuvvet etkileşimleri vardır. Aralarında belirli bir mesafe bulunan iki atom arasında çekme kuvvetleri etkindir. Eğer iki atom, bu çekme kuvvetinin etkisi ile birbirine çok fazla yaklaşırsa birbirlerini itmeye başlarlar. İtme ve çekme kuvvetlerinin dengelendiği mesafede atomlar en kararlı konumlarında bulunur.

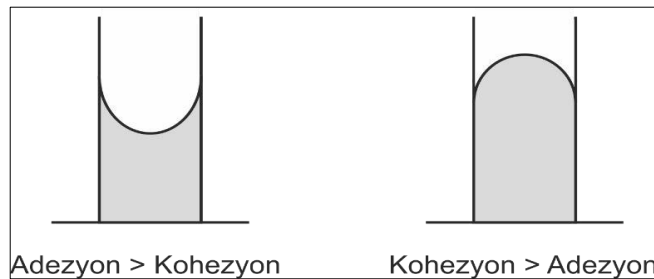
Bir atomu kararlı konumundan ayırmak, yani diğer atoma yaklaştırmak veya uzaklaştırmak için enerjiye ihtiyaç vardır. Gereken bu enerji miktarı katı madde atomları için büyük, sıvılar için küçük, gazlar için ise ihmal edilebilecek kadar azdır. Böylece katı madde katılığını muhafaza eder, sıvılar ise moleküller arası kuvvetlerin gaz hâlimden oldukça büyük olması sebebiyle, katılar gibi hacimlerini muhafaza eder, fakat akışkan bir özellik kazanırlar. Bir maddenin atomları arasındaki bu çekme kuvvetlerine kohezyon adı verilir.

Atomlar arası kuvvetler sadece aynı madde içerisinde tesir göstermezler. Bir maddenin atomu ile diğer bir maddenin atomu arasında da çekme kuvvetleri mevcuttur ve buna da adezyon kuvveti adı verilir. Şekil 2.26.'da adhezyon ve kohezyon kuvvetleri görülmektedir.



Şekil 2. 26. Adhezyon ve kohezyon kuvvetleri

Sıvıların ince tüpler içerisindeki yükselme veya alçalma hareketi de, tamamen bu iki kuvvet arasındaki etkileşim ile bağımlı olan yüzey gerilimi ile ilişkilidir (Bozmaoğlu, 2015). Yüzey gerilimi yüzeyin 1 cm² artırılması için birim uzunluğa uygulanan kuvvet olarak tanımlanmaktadır. Yüzey geriliminin birimi SI sisteminde mN/m(miliNewtonmetre⁻¹)'dir (Aydar ve Bağdatlıoğlu, 2014). İnce tüpler içerisinde ayrıca, yüzey gerilimi nedeniyle sıvının en üst seviyesinde bir de Şekil 17 'de görüldüğü gibi içbükey veya dışbükey bir kavis gözlenir. Şekil 2.27.'de kuvvetler arası ilişki görülmektedir.



Şekil 2. 27. Adhezyon ve Kohezyon kuvvetleri arasındaki ilişki

Eğer adhezyon kuvveti, kohezyon kuvvetinden büyükse ıslanma koşulu sağlanır, kohezyon kuvvetinin adhezyon kuvvetinden büyük olması durumunda ise ıslanmama koşulu sağlanır.

Kural olarak; sıvının kohezyon kuvveti eğer içinde bulunduğu kılcal yapının duvarlarıyla arasındaki adhezyon kuvvetinden büyükse, sıvı seviyesi düşmeye eğilimlidir ve sıvının üst yüzeyinde de dışbükey bir eğri görülür. Ancak eğer durum bunun tam tersiyse, yani kılcal yapının duvarları ve sıvı arasındaki çekim kuvveti daha yüksekse, sıvı bu kez yükselmeye eğilim gösterir ve üst yüzeyde de içbükey bir kavis görülür.

Islaklık hissi de, doğal olarak bu iki kuvvet arasındaki etkileşim ile ilişkilidir. Hatta kimya ve fizikte “ıslaklık” veya “ıslanma”, bu kuvvetler arasındaki bağıntıya göre adlandırılır (Bozmaoğlu, 2015).

2.25.1. Biyoadezyon ve biyoadezif sistemler

Biyoadesif sistemler kontrollü ilaç salım sistemlerinde direk olarak bölgesel iyileşmeye olanak sağlayan ya da tedavi edici özellik gösteren sistemlerdir. Polimer ve polimer kimyasının gelişmesiyle beraber yapılan uygulamalarda artmaktadır. Polimerlerin biyouyumlu özellik gösterebiliyor olması ve ilaç salım sistemlerinde rahatlıkla kullanılabilmesiyle mukoadesif sistemler geliştirilmiştir. Mukoadesif sistemler rahat kullanımları sayesinde oral film uygulamalarında, diş eti hastalıklarının tedavi edilmesinde ya da nazal uygulamalarda tercih edilmektedir. Ayrıca mukoadesif sistemlerin günlük kullanıma uygun oluşu ve kullanıcıların daha memnun olması da yine tercih edilme sebepleri arasında sayılabilir (Baloğlu, 2006).

Oral filmler, kullanım alanlarına bağlı olarak mukoadesif filmler, yamalar, bukkal filmler olarak adlandırılabilir. Bukkal ya da oral filmler ilaç taşıyıcı sistemlerde nispeten geçirgen yapıda olan filmlerdir (Özcan Bülbül, 2018).

Biyoyapışkan polimerler, biyomedikal ve ilaç dağıtım uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Bu uygulamalarda kullanım için bir polimer taşıyıcı ile bir doku arasında iyi yapışma ve yakın temas arzu edilir. Bu nedenle, ilaç dağıtım cihazları için kullanılacak biyoyapışkan sistemler geliştirmek için yapışma mekanizmalarını anlamak ve polimerlerin yüzey özelliklerini incelemek gerekir.

Biyoyapışkan polimerler birçok sert ve yumuşak doku uygulaması için kullanılmaktadır. Biyoadezif ve mukoadesif sistemleri aynı zamanda ilaç taşıyıcı

olarak da kullanılabilir. Mukoadezyon, sentetik veya doğal polimerlerin mukozaya bağlanması olarak tanımlanır.

Mukoadezif sistemler, ilacın biyolojik substrat ile temas süresini artırma ve böylece ilaç absorpsiyonunu artırma yetenekleri nedeniyle geleneksel ilaç dağıtım sistemlerine göre avantajlıdır. Mukoadezif sistemler vücudun belirli bölgelerine de yapışabilir ve bu da daha fazla biyoyararlanım sağlar (Peppas and Mongia, 1996).

Mukoadezif ilaç taşıyıcı sistem geliştirebilmek amacıyla, adezif bağ oluşumundan sorumlu kuvvetlerin iyi anlaşılması ve tarif edilmesi önemlidir. Bu kuvvetler ve adezif bağlar, farklı araştırmacılar tarafından farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Adezyon esnasında olduğu varsayılan kuvvetleri;

1. İyonik bağlar

2. Kovalent bağlar

3. Hidrojen bağları

4. Van der Waal's bağları

5. Hidrofobik bağlar olarak sınıflarken, diğer bir grup araştırmacı son yıllarda geliştirilen yeni nesil mukoadesif polimerleri de dikkate alarak bu sınıflandırmaya,

6. Disülfid bağlarını

7. Elektrostatik çift tabaka kuvvetlerini

8. Hidrasyon kuvvetlerini ve sterik kuvvetleri de eklemişlerdir.

Mukoadezyon teorileri günümüze kadar yapılan çalışmalarda mukoadesyonu anlamak ve açıklamak üzere pek çok teori geliştirilmiştir. Ancak mukoadesif polimer ve mukus arasındaki adezyonu, polimerlerin kimyasal ya da fiziksel özellikleri ile anlatabilen tam ve kapsamlı bir teori ortaya konulamamıştır. Genel olarak adezif maddelerin performanslarını açıklamak üzere geliştirilmiş olan beş teori, mukoadesyon çalışmaları için de kabul edilmiştir.

1. Elektronik teori; mukoadesif polimerler ve mukus yapısının farklı elektriksel karakterlerinin sonucu olarak ara yüzeylerinde elektriksel çift tabaka olduğu hipotezi üzerine kurulmuştur. Bu elektriksel çift tabaka aracılığıyla gerçekleşen elektron transferinden dolayı, polimer ve mukus arasında bir çekim gücü meydana geldiği varsayılır.

2.Adsorbsiyon teorisi; muko-adezif polimer ve mukus arasında oluşan bağın, Van der Waal's etkileşimleri, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimlerden kaynaklandığını açıklar. Bu teori en yaygın olarak kabul edilen adezyon teorisidir.

3.Islanma teorisi; mukoadezif polimerin yayılma ve mukus ile çok yakın temas oluşturma yeteneğini ön plana çıkarır. Özellikle sıvı adezifler için geçerli olan bu teori, yüzeyler arası gerilim üzerine kurulmuştur. Bu teoriye göre, adezif madde ve mukusun yüzey enerjileri mukoadezif performans hakkında bilgi verebilir.

4.Difüzyon teorisi; mukoadezif polimer zincirlerinin müsin ağı ile yeterli derinlikteki interpenetrasyonu sonucu yarı-kararlı adezif bağ oluşumuna dayanır. Bu girişimin ölçüsü difüzyon katsayılarıyla belirlenir. Polimerin difüzyon katsayısı molekül ağırlığına ve zincir esnekliğine bağlıdır. Adezif bağ gücünün ise fiziksel girişimin derinliğine göre belirlendiği varsayılır.

5.Kopma teorisi; iki yüzeyin adezyondan sonra birbirinden ayrılması için gereken kuvvetin ölçülmesini inceler. Bu teori, adezif bağın kopma esnasındaki gerilme direncinin ölçülmesine uyarlanmıştır. Maksimum gerilme direnci, kopma için harcanan kuvvetin, tüm yüzey alanına bölünmesiyle. Ancak adezyon olayının pek çok etkene bağlı oluşu ve kompleksliği nedeniyle, mukoadezyon işlemini bu teorilerden sadece bir tanesiyle açıklamak mümkün olamamaktadır (Kurtoğlu, 2008).

2.26. Polimer Film Üretim Yöntemleri

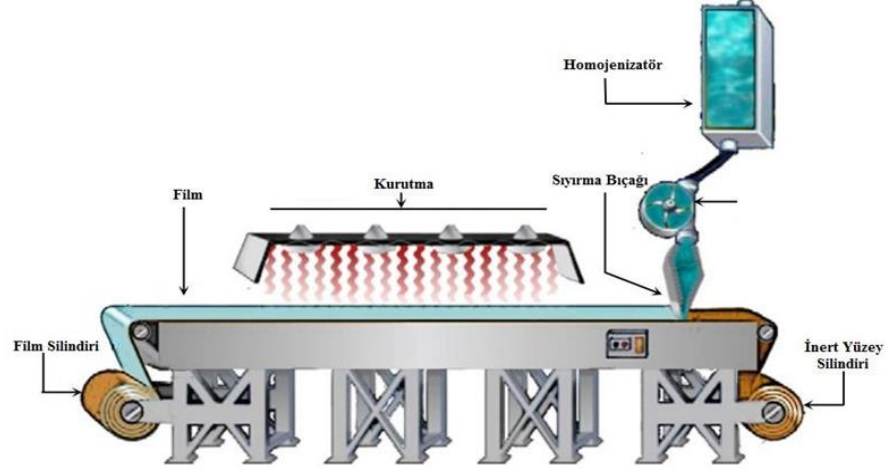
2.26.1. Çözücü dökme (solvent casting) yöntemi

Çözücü dökme yöntemi polimerlerin su-alkol karışımlarının bir dökme kabına dökülmesi, gerekli ve uygun kurutma işlemlerinin yapılarak istenilen boyuta getirilmesi olarak ifade edilebilir.

Çözücü dökme yönteminde diğer yöntemlerde olabildiği gibi özel bir ekipmana genellikle ihtiyaç duyulmaması ve düşük maliyetli olması sebebiyle çokça tercih edilmektedir.

Çözücü dökme yönteminde kullanılacak polimer uygun çözücü içerisinde çözdürülür. Çözücü genellikle su olarak tercih edilir. Karışımlarda çözünmenin tam olarak gerçekleşebilmesi için ısı kullanılabilir. Elde edilen polimer çözücü karışımı uygun bir kalıba dökülür. Karışımların dökümünün yapıldığı yüzeyler cam, plastik ya da teflon olabilmektedir. Bu yöntemde son olarak kurutma işlemi gerçekleştirilir.

Kurutma işlemi oda şartlarında yapılabildiği gibi etüvde de yapılabilmektedir (Özcan Bülbül, 2018). Şekil 2.28.'de çözelti döküm yöntemi cihaz uygulaması görülmektedir.



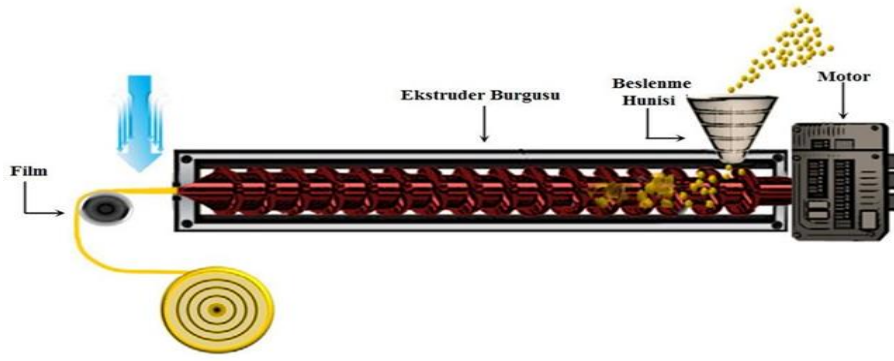
Şekil 2. 28. Çözelti dökme yönteminin cihaz ile uygulanması

2.26.2. Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi

Sıcak eriyik ekstrüzyon yöntemi en çok kullanılan polimer fil üretim yöntemlerindedir. Özellikle son yıllarda ilaç dağıtım sistemlerinin hazırlanmasında, tabletler vb. uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır.

Sıcak eriyik ekstrüzyon yöntemi polimeri ya da kullanılacak malzemelerin kontrollerini sağlayacak bir kalıp içinden geçirerek şekil verir. Sistem içerisinde dönen vidalar ile karıştırma gerçekleştirilmektedir. Karıştırma işlemi yapılırken homojen dağılım gerçekleşmesi sağlanabilmektedir.

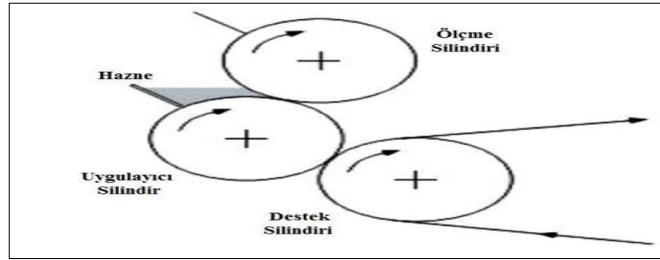
Sıcak eriyik ekstrüzyon yönteminde plastikleştiriciler ile birlikte dolgu maddesi, pH düzenleyiciler ve antioksidanlar karışımlara dahil edilebilmektedir (Can, 2019). Şekil 2.29.'da sıcak eriyik ekstrüzyonu cihaz uygulaması görülmektedir.



Şekil 2. 29. Sıcak eriyik ekstrüzyonu yönteminin uygulanması (Borges et al., 2015)

2.26.3. Roller (yuvarlama) yöntemi

Bu yöntemde, çoğunlukla su veya su ve alkol karışımı olmak üzere çözücü kullanılarak ilaç ve polimer süspansiyonu veya çözeltisi hazırlanır. Süspansiyon veya çözelti, belirli reolojik özelliklere sahip olmalıdır. Bunlar film yardımı ile sarılır ve hazırlanır, kurutulur ve istenilen ebatta kesilir (Keshari et al., 2014). Şekil 2.30.'da yuvarlama yöntemi uygulaması görülmektedir.



Şekil 2. 30. Yuvarlama yönteminin uygulanması (Özcan Bülbül, 2018)

2.26.4. Yarı Katı Döküm Yöntemi

Suda çözünen polimerler suda çözündürülür. Amonyum ve sodyum hidroksit ve plastikleştirici içinde hazırlanan asitte çözünmeyen polimer (CAP, CAB) ilave edilerek jel kütlesi oluşturulur ve film haline getirilir (Keshari et al., 2014).

2.27. Polimer Filmlere İlişkin Analizler

2.27.1. Şişme karakterizasyonu

Çapraz bağlı, ağ yapılı polimerler uygun çözücü ortamına konulduktan sonra, çözücünün yapıya girmesi ile şişme başlar. Belirli bir süre sonra çözücünün jele girme hızı ile jelden salım hızı birbirine eşit olur. Bu durum; en büyük şişme değerine ulaşıldığı denge durumudur. Şişme davranışı gösteren ağ yapılı polimerlerin karakterizasyonunda şişme kinetiğinin incelenmesi, difüzyon türü ve

mekanizmasının aydınlatılması da önemlidir. Bu amaçla öncelikle şişme eğrilerinin oluşturulması gerekir. Şişme eğrileri, uygun çözücüye konulan polimerin kütledeki ya da hacmindeki değişikliklerin zamanla değişiminin izlenmesi ile oluşturulur.

% Şişme (%S);

$$\%S = ((W_t - W_0) / W_0) * 100 \quad (2.1)$$

eşitliği ile verilir. Bu eşitlikte W_0 ; başlangıçtaki kuru polimer kütlesi, W_t ; t süre sonraki şişmiş polimerin kütlesidir. Denge durumuna ulaşıldığında şişmiş hidrojel en büyük şişme değerine sahiptir. Çözücüyle dengede bulunan hidrojel için dengede su içeriği (DSİ);

$$DSİ = (W_d - W_0) / W_d \quad (2.2)$$

eşitliği ile hesaplanır. Eşitlikte W_d ; dengedeki (şişmiş) polimerin kütlesini, W_0 ; kuru polimerin kütlesini göstermektedir. Dinamik şişme testleri sonucu oluşturulan şişme kinetiği eğrileri ikinci dereceden varsayılır ve;

$$ds / dt = k_s * (S_{mak} - S)^2 \quad (2.3)$$

Eşitliği uygulanır. Eşitlikte dS/dt ; şişme hızını, S_{mak} ; jelin denge anındaki (t_{den}) şişme değerini, S ; t anındaki şişme değerini ve k_s ; şişme hız sabitini göstermektedir.

Eşitliğin $t=0$ için $S=0$ ve $t=t_{den}$ için $S=S_{mak}$ sınır koşullarında matematiksel düzenlenmesi sonucu;

$$t / S = A + Bt \quad (2.4)$$

eşitliği elde edilir. Eşitlikte; $A = (1 / S_{mak}^2 * k_s)$; başlangıç şişme hızının ($1/r_0$) tersi, $B = (1 / S_{mak})$ ise en büyük şişme değerinin tersidir.

Polimerik ve kopolimerik yapıların şişme kinetiği ve difüzyon türünün açıklanmasında kullanılan en temel yasalar Fick yasalarıdır.

$$F = Mt / Md = k * t^n \quad (2.5)$$

eşitliği yardımıyla incelenmektedir.

Bu eşitlikte M_t ; t anında jelin içerdiği çözücü kütlesi, M_d ; dengedeki jelin içerdiği çözücü kütlesi, n; çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon üsteli, k; difüzyon sabitini göstermektedir. F; jelin t anında aldığı çözücü miktarının dengede alınan çözücü miktarına oranıdır ve şişme kesri olarak tanımlanır. Difüzyon türünün belirlenebilmesi için n parametresinin bilinmesi gerekir. Difüzyon üsteli n, şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü kütlesinin %60'lık kesiminin ($F < 0,60$) jele girmesi için geçen zaman aralığında $\ln F - \ln t$ doğrusunun eğiminden bulunabilmektedir. Bu doğrunun kesim noktası ise k değerini vermektedir. Bulunan bu değerler aynı zamanda difüzyon katsayısının hesaplanmasında da kullanılır.

Çözücünün difüzyon hızı ve hidrojel çözücü sisteminin durulma hızı hidrojellerde şişmeyi denetleyen iki önemli parametredir. Difüzyon türü ve mekanizması bu parametrelere bağlı olarak aşağıdaki sınıflandırmaya göre yapılmaktadır.

i. Fick tipi difüzyon (Durum I): Durulma hızının difüzyon hızından daha büyük olduğu ve denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı difüzyon türüdür. Bu durumdaki şişme, difüzyon olayı ile denetlenir ve polimerik yapıya giren ya da yapıdan çıkan türün miktarı zamanın karekökü ile orantılı olarak artar ($n=0,5$).

ii. Süper durum II (Durum II): Difüzyon hızının durulma hızından daha büyük olduğu difüzyon türüdür ($n=1$).

iii. Fick tipi olmayan ya da anormal tip difüzyon (Durum III): şişme üzerinde difüzyon ve durulmanın aynı anda etkin olduğu difüzyon türüdür ($0,5 < n < 1$). Şişme kinetiğinin incelenmesinde önemli olan parametrelerden birisi de difüzyon katsayısıdır. Silindirik geometrideki yapılar için difüzyon katsayısı D, Fick'in II. yasasının düzenlenmesi ve kısa zaman aralığında çözülmesi ile elde edilen Eşitlik 6 yardımıyla bulunabilir.

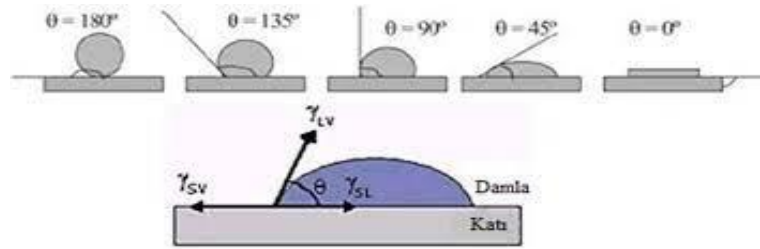
$$D = \pi^* r^2 (k/4)^{1/n} \quad (2.6)$$

Eşitlikte yer alan n ve k değerleri $\ln F - \ln t$ grafiklerinden hesaplanan difüzyon üsteli ve difüzyon sabiti değerleridir. r değeri şişmiş hidrojinin cm cinsinden yarıçapıdır (Topaç, 2012).

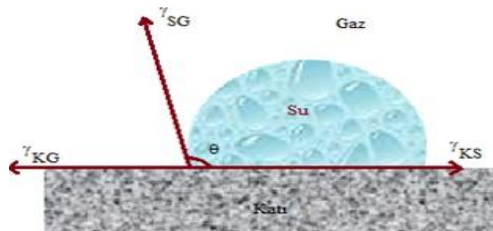
2.27.2. Temas açısı

Islanmazlık bir başka ifadeyle su sevmezlik (hidrofobisite) veya bunun tam tersi ıslanabilirlik yani su severlik (hidrofilisite) ve yüzey enerjisi terimleri inşaat, kimya, gıda, tekstil, boya, cam, eczacılık, madencilik, elektrikelektronik, metalürji ve malzeme vb. birçok farklı endüstriyel alanlarda malzeme veya ürün üretimi sırasında karşımıza çıkmaktadır.

Bir katının ıslanmazlığının veya ıslanabilirliğinin belirlenmesi, o katının yüzeyine bırakılan bir su damlasının yüzey ile yaptığı açı olan temas açısına (θ) bağlı olarak ifade edilebilir. Yüzey ne kadar hidrofilik karakterde olursa o zaman su ile yüzey arasındaki adezyon kuvvetleri suyun kendi molekülleri arasındaki kohezyon kuvvetlerinden daha baskın hale gelir ve suyu kendine çeker ve açığı düşürür. Sıfır derecede veya buna yakın bir açıda mükemmel ıslanma gerçekleşir. Aksine, yüzey ne kadar hidrofobik yapıda olursa o zaman da sistemde su molekülleri arasındaki kohezyon kuvvetleri, su ile yüzey arasındaki adezyon kuvvetlerinden daha baskın olur ve bu sayede su damlası yüzeyden uzaklaşarak toplanır buna ıslanmazlık durumu denir. Bu temas açısı 150° 'nin üzerinde olursa buna mükemmel ıslanmazlık veya süperhidrofobik hali denir (Evcin vd., 2018). Şekil 2.31. ve 2.32.'de sıvı damlasının farklı temas açıları görülmektedir.



Şekil 2. 31. Katı yüzeyde sıvının oluşturduğu farklı temas açıların gösterimi (Düzyol, 2016)



Şekil 2. 32. Sıvı damlasının yaptığı temas açısı gösterimi (Evcin vd., 2018)

2.28. Kaynak Özetleri

Yapılan kaynak araştırılmalarında mukozaya yapışabilen, ağızda dağılan yapışkan filmlere oldukça fazla rastlanılmıştır. Ancak bu çalışmalar içerisinde, tez kapsamında gerçekleştirilmiş olan ıslak yüzeylerde yüksek yapışkan özellik gösteren biyoyumlu biyobozunur polimer kompozit malzemeler ile doğada var olan doğal biyoaktif iyileştrici özellik gösteren gerektiğinde ağız içi yaralarda gerektiğinde ise farklı bölge ve alanlarda iyileştirici özellik gösteren polimer kompozit filmlere rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmalarda kullanılan farklı özellikteki polimerler bu tez çalışmasında kendilerine özgü özelliklerini kaybetmeden bir araya gelerek daha değerli hale getirilmiştir. Aynı zamanda iyileştirici ajan olarak kullanılan *Morus Nigra*, *Salvadora persica*, *Hypericum vperforatum*, *Boragoofficinalis*, *Thymus vulgaris*, *Eugenia caryophyllata*, *Lavandula angustifolia* zleri gibi bileşenlerin bir araya gelebildiği ve farklı uygulamalar ve yenilikçi biyomalzemeler için yeni bir alan açtığı belirlenmiştir.

Kamper ve Fennema (1984) yaptığı çalışmada, suda çözünür, karbonhidrat katmanından (hidroksipropil metilselüloz) ve çeşitli lipit katmanlarından oluşan yenilebilir filmler elde edilmiş ve su buharı geçirgenliğine karşı direnç açısından test edilmiştir. Polisakkarit, film oluşturan bileşeninin hazırlanması ve HPMC yapılı filmlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Kumar ve Himmelstein (1995) yaptığı çalışmada, genel itibari ile Karbopol zeltelerinin yerinde jelleşme davranışının hidroksipropil Metilselüloz ile modifikasyonu araştırılmıştır. Bu alışmada HPMC'nin kullanım amacı oral ilaçlarda kontrollü uygulama bileşeni olarak kullanılan bir polimer olmasıdır.

Barbucci vd (2000) yaptığı çalışmada, kompozit filmlerin temelini araştırmaktadır. Günümüzde polimerler, pek çok alanda özellikleri geliştirilmek suretiyle kullanılmaktadır. Polimerler günlük hayatımızda oldukça büyük bir alan kaplamakta, gıda, kozmetik, sağlık alanında yara iyileştirmede, ilaç salım sistemlerinde yara örtüleri tasarlanmasında önemli rol oynamaktadır. Ancak kullanılan malzemelerin vücut tarafından kabul görmemesi ya da farklı reaksiyonlar göstermesi eksiklikleri oluşmaktadır. Bu açıdan biyoyumlu ve biyobozunur malzemelerden üretilen yapılar tercih edilmektedir. Bu durumda farklı özellikteki polimer filmlerin oluşturulması için kompozit yapılara gerek duyulmaktadır. Farklı

özellikteki malzemelerin, üstün özellikler göstermesi amacıyla bir araya getirilmesi bu kompozit yapıların temelini oluşturmaktadır sonucuna varılmıştır.

Nafee vd (2004) yaptığı çalışmada, bukkal tablet formülasyonu için farklı mukoadezif polimer türleri, mukoadezif kuvvetleri, şişme davranışları, yüzey pH'ı açısından karşılaştırılmıştır. Seçilen polimerler anyonik tipi temsil eden karbopoller (CP934 VE CP940), polikarbofil (PC), sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC), ve pektin; anyonik olmayan polimer olarak hidroksi propil metil selüloz (HPMC) 'dir. Çalışmanın sonucunda poliakrilik asit türevlerinin (PAA) en yüksek biyoyapışma kuvveti ve en yüksek yüzey asitliği gösterdiği anlaşılmıştır. Ayrıca NaCMC ve kitosanın umut verici biyoyapışkanlık sergilediği HPMC ve pektinin daha zayıf biyoyapışkanlık gösterdiği belirlenmiştir.

Gök (2008) yaptığı çalışmada, nişasta esaslı biyoyumlu polimerlerin sentezi ve bu polimerlere ait karakterizasyon işlemleri yapılarak mukozaya yapışabilir vajinal tabletlerin hazırlanmasında kullanılabilecek polimer taşıyıcı olan polimerlerin sentezi yapılmıştır.

Topaç (2012) yaptığı çalışmada, yardımcı monomer olarak maleik asit ve nişasta gibi doğal bir polimer/polisakkarit içeren akrilamid esaslı polielektrolit karakterde yeni hidrojenlerin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Hidrofilik fonksiyonel gruplar taşıyan değişik su tutma özelliğine sahip hidrojenlerin üretimleri ve karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

Gün (2013) yaptığı çalışmada, kontrollü ilaç salımını sağlayan materyal geliştirmeye dönük bir araştırma yapılmıştır. İlaç taşıyıcı nanopartiküller, aljinat ve kitosan polimerleri ile glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanılarak oluşturulmuştur. Farmosötik bilimi çalışanları ilgilerini aktif ilacın, vücutta istenen zaman ve yerde olmasını sağlayacak ideal ilaç salım sistemlerinin üretilmesine yoğunlaştırmaktadırlar. Bu konuda doğal jel oluşturan materyaller ilaç iletim sistemleri olarak umut verici materyaller olarak düşünülmektedir.

Özcan Bülbül (2018) yaptığı çalışmada, Pullulan, maltodekstrin, nişasta ve diğerleri gibi doğal polimerlerden yapılan ağızda parçalanabilen filmler hakkında inceleme yapılmıştır. Ağızda dağılan filmler ilaç uygulamalarına alternatif bir yol olarak araştırılmaktadır. Ağızda dağılan filmler doğal kaynaklardan ekstrakte edilmiş polimer oldukları için toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik

olarak uyumlu, bu uygulamalar için uygun özelliklere sahip olduklarında doğal polimerlerin kullanıldığı hidrofilik polimerler olduğu sonucuna varılmıştır.

Bodini vd (2020) yaptığı çalışmada, önceden jelatinleştirilmiş nişasta ve hidroksipropil metilselüloz bazlı ağızdan dağılan filmlerin farklı formülasyonlarını geliştirilmiş ve değerlendirilmiştir. Yani HPMC ile elde edilen yapılara nişasta eklenmesi ile uygun yapının belirlenmesi hedeflenmiştir. Nişasta kullanımına farklı çalışmalarda da değinilmiştir. Doğal olması ve ağızda parçalanmayı kolaylaştırması amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Çalışma sonucunda ağız yoluyla parçalanan filmlerin, doğal biyoaktif bileşiklerin verilmesi ve farmokolojik özelliklerinin korunması için yüksek potansiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Okur vd (2020) yaptığı çalışmada, PVA/nişasta/sitrik asit bazlı kompozit filmler ve yara pansuman uygulamaları incelenmiştir. Bulgular, hazırlanan polimer filmlerin su buharı iletim hızını ve antibakteriyel özelliklerini iyileştirdiğini göstermiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Tez çalışmasında kullanılan cihazlar Tablo 3.1’ de, malzemeler Tablo 3.2’de belirtilmiştir.

Tablo 3. 1. Kullanılan cihazlar

CİHAZLAR	MARKA
Manyetik karıştırıcı	Wisestir
Isıtıcı manyetik karıştırıcı	Wisestir
Analitik terazi	Bel
Etüv	Memmert
pH metre	Hannah instruments
FTIR	PerkinElmer
Mikrometre	Tresna
SEM	Jeol JSM-7001F
Tekstür analizi	TA.XT plus

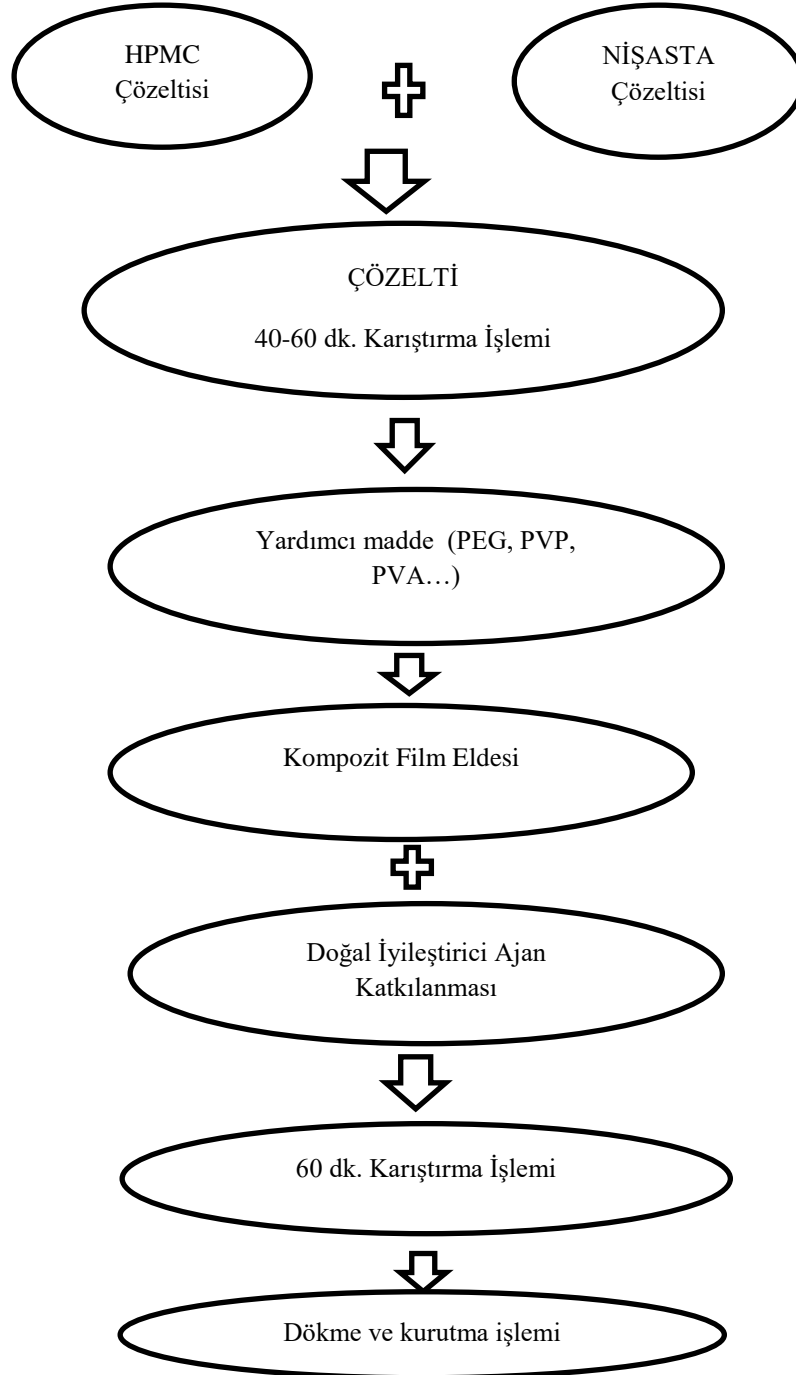
Tablo 3. 2. Kullanılan Malzemeler

MALZEMELER	TEDARİK EDİLEN FİRMA
Hidroksi metil selüloz	Sigma-Aldrich
Etil selüloz	Birpa Birlik Pazarlama
Sorbitol	Biolife
Nişasta	Piyasadan temin edilmiştir.
Poli etilen glikol(PEG)	Aldrich
Poli vinil alkol(PVA)	Roth
Poli vinil prolidon(PVP)	Sigma Aldrich
Etil alkol	Meb ders aletleri yapım merkezi
Deiyonize su	
Gliserol	Galenik ecza ve kimyevi maddeler
Karanfil yağı	Arifoğlu
Kekik yağı	Arifoğlu
Lavanta yağı	Arifoğlu
Hodan yağı	Balen
Sarı kantaron yağı	Arifoğlu
Karadut özü	Konşenay Gıda

3.2. Çözücü Döküm Yöntemi İle Biyouyumlu Biyobozunur Polimer Kompozit Filmlerin Sentezlenmesi

3.2.1. Polimer kompozit filmlerin hazırlanma şeması

Polimer kompozit filmlerin sentez işlemi uygulama sırası Şekil 3.1.'de verilmektedir.



Şekil 3. 1. Polimer kompozit filmlerin hazırlanma şeması

HPMC ve nişasta çözeltileri belirli oranlarda hazırlandıktan sonra şekil 3.1.'de belirtilmiş olduğu sıra ile karıştırılmıştır. Elde edilen filmlere katılacak olan doğal iyileştirici ajanların katılmasına yapılan analizler sonucunda kesin olarak karar verilmiştir.

3.3. Polimer Kompozit Filmlerin Yapısında Bulunan Biyoyumlu Bileşenlerin Kullanım Yüzdesi

Polimer kompozit filmlerin sentezlenmesi sırasında kullanılan bileşenlerin ağırlıkça kullanım oranları Tablo 3.3.'de verilmektedir.

Tablo 3. 3. Biyoyumlu polimerlerin ve diğer bileşenlerin ağırlıkça kullanım oranları

Biyoyumlu polimerler ve diğer bileşenler	Ağırlıkça kullanım oranı (%)
HPMC	1.00
Nişasta	4.03
PEG	0.11
Gliserol	1.84
Doğal iyileştirici ajan	1.59
Su	74.87
Etil alkol	16.56

3.4. Sentezlenen Polimer Kompozit Filmler

Sentezlenen polimer kompozit filmler Tablo 3. 4.'de görülmektedir.

Tablo 3. 4. Sentezlenen polimer kompozit filmler

Deney	HPMC	Nişasta	PEG	Gliserin	Doğal Bileşen	Etil Alkol	Su	Sorbitol
1	+	-	+	-	-	+	+	-
2	+	-	+	+	-	+	+	-
3	+	-	+	+	+	+	+	-
4	+	+	+	+	-	+	+	-
5	+	+	-	+	-	+	+	-
6	+	+	+	+	+	+	+	-
7	+	+	+	+	-	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+

*Doğal bileşenler; *Hypericum perforatum*, *Borago officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Eugenia caryophyllata*, *Lavandula angustifolia* ve Hyaluronik asit'dir.

Yukarıda belirtilen filmlere ek olarak belirlenen her bir iyileştirici doğal bileşen ile filmler ayrı ayrı hazırlanmıştır.

3.5. Sentezlenen Polimer Kompozitlere Alternatif Sentezlenen Filmler

3.5.1. EC(Etil selüloz ile sentezlenen filmler)

HPMC ile hazırlanan filmlerden farklı olarak EC ile sentezlenen filmler Tablo 3.5.'de verilmektedir.

Tablo 3. 5. EC ile hazırlanan filmler

Deney	EC	Nişasta	Su	Etil Alkol	PEG	Gliserin	Doğal Bileşen
1	+	-	+	-	+	-	-
2	+	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	-
4	+	+	+	+	+	+	+

EC ile hazırlanan filmler istenilen homojen karışım ve diğer film özelliklerini göstermediğinden dolayı tercih edilmemiştir.

3.5.2. PVP kullanımı

Polimer kompozit filmlerin sentezlenmesi sırasında PVP kullanılarak sentezlenen filmler Tablo 3. 6.'da verilmektedir.

Tablo 3. 6. Film yapısında PVP kullanımı

Deney	HPMC	Nişasta	Su	Etil alkol	PVP	Gliserin	Doğal bileşen
1	+	+	+	+	+	+	-
2	+	+	+	+	+	+	+

3.5.3. PVA kullanımı

Polimer kompozit filmlerin sentezlenmesi sırasında PVA kullanılarak sentezlenen filmler Tablo 3. 7.'da verilmektedir.

Tablo 3. 7. Film yapısında PVA kullanımı

Deney	HPMC	Nişasta	Su	Etil alkol	PVA	Gliserin	Doğal bileşen
1	+	+	+	+	+	+	-
2	+	+	+	+	+	+	+

3.5.4. PVP VE PVA birlikte kullanımı

Polimer kompozit filmlerin sentezlenmesi sırasında PVP ve PVA birlikte kullanılarak sentezlenen filmler Tablo 3. 8.'da verilmektedir.

Tablo 3. 8. Film yapısında PVP ve PVA birlikte kullanımı

Deney	HPMC	Nişasta	Su	Etil alkol	PVP-PVA	Gliserin	Doğal bileşen
1	+	+	+	+	+	+	-
2	+	+	+	+	+	+	+

PEG yerine PVA, PVP kullanılarak hazırlanan filmler ile homojen karışım elde edilmiş ve sentezlenen filmler istenilen özellikleri göstermiştir. Fakat alışma da kullanılan diğer bileşenler ile uyumundan dolayı HPMC-nişasta ile hazırlanan filmlerde PEG kullanılması ıslak yüzeylerde yapışkan özellik gösteren biyoyoumlu filmler için daha uygun bulunmuştur.

3.6. şişme Karakterizasyonu

Hazırlanan biyoyoumlu polimer kompozitlerden 4 cm² kesilen filmlerin ilk tartımları alınmıştır. Saf su içerisinde belirli sürelerle bekletilerek bu sürelerin sonunda numunede meydana gelen kütle farkı belirlenerek, malzemenin absorpsiyon kapasitesi, hesaplanmıştır.

3.6.1. Suyun Difüzyonu

Çözücünün difüzyon hızı ve hidrojel çözücü sisteminin durulma hızı hidrojellerde şişmeyi denetleyen iki önemli parametre olduğundan eşitlik 2.5. ile n değeri hesaplanarak difüzyon türü belirlenmiştir.

3.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Kompozit filmlerin ve katkı malzemelerinin yüzey karakterizasyonlarını belirlemek amacıyla, film örneklerinin yüzey görüntüleri belirlenmiştir. Tüm numunelerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülemeleri Ondokuzmayıs Üniversitesi' nde bulunan Karadeniz İleri Teknolojiler Araştırma Merkezinde (KİTAM) yapılmıştır.

3.8. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

Sentezlenen polimer kompozit filmler içerisine katılan doğal iyileştirici ajanlarla birlikte bu iyileştirici ajanların sıvı faz içerisindeki salınım özelliklerinin belirlenebilmesi ve filmlerdeki organik bileşiklerin yapılarındaki fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla Perkin Elmer cihazı kullanılarak $650-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında ölçüm alınmıştır.

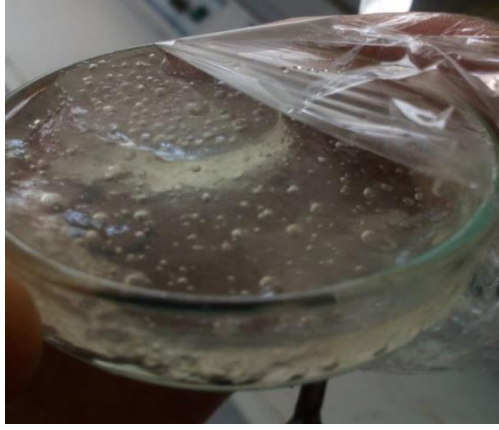
3.9. Tekstür Analizi

Sentezlenen polimer kompozit filmlerin dayanıklılık, esneklik özelliklerinin belirlenebilmesi için tekstür analizi yapılmış ve filmlerin gerilme direnci ile birlikte uzama miktarları belirlenmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

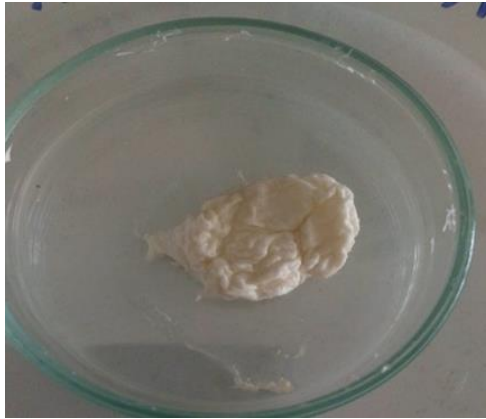
4.1. Çözücü Döküm Yöntemi ile HPMC Yapılı Film Sentezi

9 gram HPMC, 1 gram PEG, 100 mL su, 200 mL etil alkol ile HPMC çözeltisi hazırlanmıştır (Kamper, Fennema, 1984). Elde edilen yapının istenilen özellikleri gösterebilmesi için kurutma yöntemine oda koşullarında kurutma ve etüvde kurutma yapılarak karar verilmiştir. Aynı deney reçetesine sadık kalınarak farklı sentez çalışmaları yapılmıştır. Şekil 4.1.'de HPMC yapılı film görülmektedir.



Şekil 4. 1. HPMC yapılı film

Şekil 4.1.'de HPMC yapılı filmin ilk döküm anı görülmektedir. Tez çalışmamızda ıslak yüzeylerde yapışkan özellik gösteren film yapılar istendiğinden dolayı kurutma işlemi yapılmıştır. Oda koşullarında yapılan kurutma işlemi sonrasında HPMC yapısının film halinde olmadığı jel yapıda saklanabildiği tespit edilmiştir. Şekil 4.2.'de HPMC yapılı filmin etüvde kurutma işlemi sonrası görülmektedir.



Şekil 4. 2. HPMC yapılı film etüvde kurutma işlemi

Bu işlem sonrasında HPMC yapısının tek başına kullanılması sonucunda jel yapının oluştuğu film yapısının elde edilemediği belirlenmiştir. Çalışmanın amacı ıslak yüzeylere yapışabilen ve orada salınım yapabilen filmler olduğundan dolayı kurutma işlemi etüvde yapılmamıştır. Sonrasında yapılan tüm çalışmalar için kurutma işlemi oda sıcaklığında yapılmıştır.

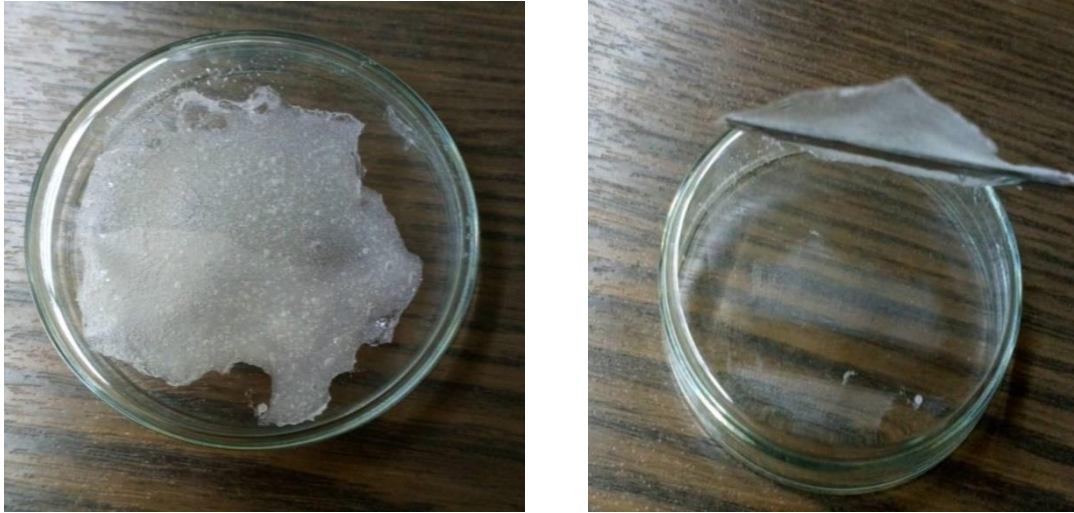
4.2. Çözücü Döküm Yöntemi ile HPMC-Nişasta Katkılı Film Sentezi

Yukarıda HPMC ile hazırlanan film yapısına ek olarak bu çalışmalarda yapıya nişasta eklenmiştir. Nişasta kullanım sebebimiz öncelikli olarak biyoyumlu yapılar olduğundan birçok bitkisel ürünün ana bileşeni olmasıdır. Nişasta yapısı gereği amiloz ve amilopektin olmak üzere iki farklı molekülden oluşur. Amiloz sıcak su içerisinde dispersiyon oluşturan ve mükemmel film oluşturma yeteneğine sahip bir polimerdir. Burada hedefimiz nişastanın kıvam verici özelliğinden değil film oluşturma yeteneğinden yararlanmaktır. Şekil 4.3.'de HPMC-nişasta yapılı film verilmektedir.



Şekil 4. 3. HPMC-Nişasta yapılı film ilk döküm

HPMC-Nişasta yapılı film oda sıcaklığında 2 gün bekletilmiş ve film yapısı elde edilmiştir. Elde edilen film yapısının istenilen kurulukta ve incelikte olduğu belirlenmiştir. Şekil 4. 4.'de HPMC-nişasta yapılı filmin kuru ve ince film yapısı verilmektedir.



Şekil 4. 4. HPMC-Nişasta yapılı film kurutma işlemi ve ince film yapısı

Sentezlenen filmlerin istenilen özellik ve incelikte olmasından dolayı ek olarak sentezlenen filmlere suda parçalanma testi de yapılmıştır. Şekil 4. 5.'de HPMC-nişasta yapılı filmin suda parçalanma hali verilmektedir.



Şekil 4. 5. HPMC-Nişasta yapılı film suda çözünürlük/parçalanma

Filmler su içerisinde belirli bir süre yapışkan hal kazandıktan ve yumuşadıktan sonra parçalanmaya başlamıştır. Film içerisinde katılacak iyileştirici ajanların salınımı için bu olay istenilen bir durum olduğundan filmlerin kütlesi belirlendikten sonra uygun su miktarı da belirlenmiştir. Dökümü yapılan tüm filmler kurutulduktan sonra tartımları alınmış ve uygun ıslatıcı su miktarının belirlenmesi için farklı kütlelerdeki filmler aynı su miktarıyla ve aynı kütledeki filmler farklı su miktarı ile ıslatıldıktan sonra tüm filmler için ideal ıslatıcı su miktarı üç mililitre olarak belirlenmiştir. Filmlerin üç mL den daha az su miktarı ile ıslatıldığı durumlarda tam

anlamıyla yumuşamadığı ve üç mL su ile ıslatıldığında yumuşama ile beraber daha yapışkan bir hal aldığı belirlenmiştir. Örnekler Şekil 4. 6. ve 4. 7.'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 6. HPMC-Nisasta yapılı film ıslatma



Şekil 4. 7. HPMC-Nişasta yapılı film yapışma

Şekil 4. 6.'da film 1 mL su ile ıslatılmıştır. Ancak yeterli ıslanma olmadığından aynı film yapısı 3 mL su ile ıslatıldığında Şekil 4.7.' de görüldüğü gibi cilt üzerinde de yeterli esneklik ve yapışmayı gösterdiği belirlenmiştir.

4.3. HPMC – Nişasta Yapılı Filmlere Sorbitol Eklenmesi

Yapılan literatür çalışmaları sonrasında HPMC-Nişasta yapılı filmlere sorbitol eklenebileceği görülmüş ve tez çalışması içerisinde denemesi yapılmıştır. Sorbitol sentezlenen filmlerin gerekli durumlarda ağız içi yaralarda da kullanılabilir olmasından ve ağız içi bakterilere karşı koruyucu özellik göstermesinden dolayı tercih edilmiştir.

Elde edilen filmlerde diğer filmlerden farklı olarak sorbitolün eklenmesi ile beraber filmlerin biraz daha fazla esneklik kazandığı belirlenmiştir. Ancak sorbitollü olarak hazırlanan filmlerin diğer örneklere göre daha yumuşak ve su içerisinde daha hızlı parçalandığı belirlendiğinden dolayı sonrasında hazırlanan filmlerde HPMC-Nişasta yapısına ek olarak sorbitol eklenmemiştir. Sorbitol' ün tercih edilmemesinin sebebi sentezlenen filmlere doğal iyileştirici ajanlar eklenecek olup bu ajanların yapıda bir süre bulunması gerekliliğidir. Şekil 4.8.'de yapıya sorbitol katılmasıyla oluşan film ve kuru hali verilmektedir.



Şekil 4. 8. HPMC-Nişasta yapısında sorbitol kullanımı ve kuru film

Yapılan alışmalar sonrasında hazırlanan polimer kompozit filmler için yeni bir HPMC-Nişasta karışım oranı hazırlanmış ve daha ince filmler elde edilmiştir. Sentezlenen ince filmler Şekil 4. 9.'da verilmektedir.



Şekil 4. 9. HPMC-Nişasta ile hazırlanan ince filmler

4.4. Sentezlenen Polimer Kompozitlere Alternatif Sentezlenen Filmler

4.4.1. EC (Etil selüloz) ile sentezlenen filmler

Sentezlenen filmlerin ıslak yzeyleerde yapışkan özellik göstermesi, biyoyumlu, biyobozunur polimer kompozit yapılar olması en önemli özelliklerindedir. Yapılan alışmalar sonucunda HPMC kullanımının uygun bulunmasından dolayı sadece HPMC ile değil farklı selüloz yapılarında denemeleri yapılmıştır. En çok tercih edilen yapıların EC(etil selüloz), MC(metil selüloz), HPMC(hidroksi propil metil selüloz) olduğu belirlenmiştir. Tez alışmamızda sentezlenecek yapılara uygun olabileceği düşünülen EC denemeleri yapılmıştır. EC tercih etmemizin sebebi bu polimerin esnek bir yapıya ve çok iyi film oluşturma

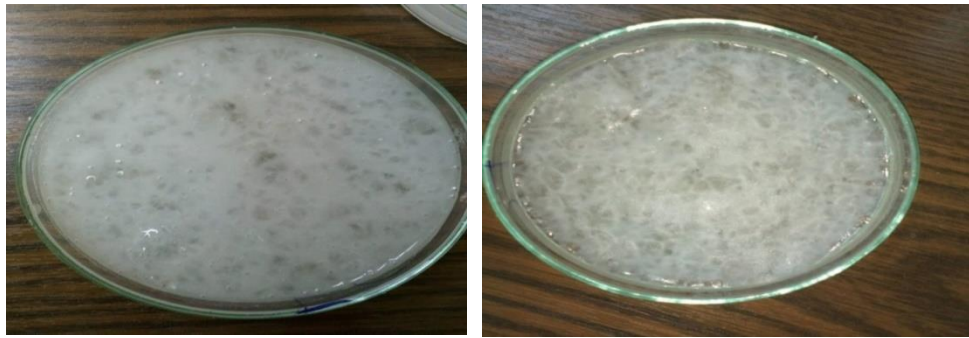
yeteneğine sahip olmasının yanında ilaç salınımı geciktirme özelliği gösteriyor olmasıdır.

Etil selüloz (EC) ile HPMC gibi aynı reçete kullanılarak polimer kompozit filmler elde edilmiştir. Ancak çözelti oluşturulurken EC' nin hızlı bir şekilde katılaşmasından dolayı çözelti homojen olarak karıştırılamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda elde etmek istediğimiz filmlerin ıslak yüzeylerde yapışkan özellik göstermesi ve içerisine katılan iyileştirici ajanlar ile homojen karışması gerektiğinden dolayı diğer çalışmalara etil selüloz ile değil HPMC ile devam edilmiştir. Şekil 4.10.'da EC' ün suda çözünürlüğü verilmektedir.



Şekil 4. 10. EC 'ün suda çözünürlüğü

Etil selüloz su içerisinde homojen çözüldükten sonra 5 dk. içerisinde şekil 4.11.'de görüldüğü gibi şeffaf katı bir hal almıştır. Sonrasında hazırlanan çözeltinin dökümü yapılmış ancak homojen dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Şekil 4.11.'de EC ile hazırlanan filmler verilmektedir.



Şekil 4. 11. EC ile hazırlanan çözelti dökümü ve kuru film

4.4.2. PVP, PVA ve PEG-PVP, PEG-PVA kullanımı

PEG suda iyi çözünebilen ve toksik özellik göstermeyen bir malzemedir. Bu özelliklerinden dolayı organik birçok çözücünde çözünürlüğü yüksektir. Cilt kremlerinin kayganlaştırıcılarının temelini oluşturur. Aynı zamanda diş macunlarında suyu bağlayıcı ve dağıtıcı olarak kullanılabilmesinin yanında yiyecek ve içeceklerde köpük önleyici olarak da tercih edilebilir. Tez çalışmasında PEG yerine yine mükemmel biyouyumluluk gösterebilen yara örtüsü, ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılabilen PVP; aynı şekilde biyouyumlu, suda çözünebilen, film plastikleştirici, antitoksik ajan, viskozite düzenleyici vb. özelliklere sahip olan PVA kullanımı denemeleri yapılmıştır. Sentezlenen filmlerde herhangi olumsuz bir özellik görülmemiş istenilen durumlarda ve uygun şartlarda PEG yerine PVP ya da PVA kullanılabilceği belirlenmiştir. Şekil 4.12 'de PVP kullanımı, Şekil 4.13.'de PVA kullanımı verilmektedir.



Şekil 4. 12. PVP kullanımı



Şekil 4. 13. PVA kullanımı

Sentezlenen filmlere ek olarak PEG yerine PVP ya da PVA kullanımının yanında PEG-PVP ve PEG-PVA birlikte kullanıldığı filmlerde sentezlenmiştir. Sentezlenen filmler Şekil 4.14.'de ve Şekil 4.15.'de verilmektedir.



Şekil 4. 14. PEG-PVP birlikte kullanımı



Şekil 4. 15. PEG-PVA birlikte kullanımı

Sentezlenen filmler ıslak yüzeylerde yapışkanlığı yüksek, biyoyumlu biyobozunur polimer kompozit yapılarıdır. HPMC- Nişasta yapılı filmlerin denemeleri yapılan PVP, PVA, PEG-PVA ve PEG-PVP ile birlikte kullanılmasında herhangi bir problem oluşmadığından istenilen durumlarda yapı içerisinde bulunan PEG yerine PVP ve PVA kullanımı tercih edilebileceği tespit edilmiştir. Ancak kullanım kolaylığı ve kullandığımız diğer bileşenlerle uyumu sebebiyle HPMC-Nişasta yapılı filmlerde çalışmamızda yalnızca PEG kullanılmıştır.

4.5. Dinamik Şişme Çalışmaları

4.5.1. Şişme kinetiği

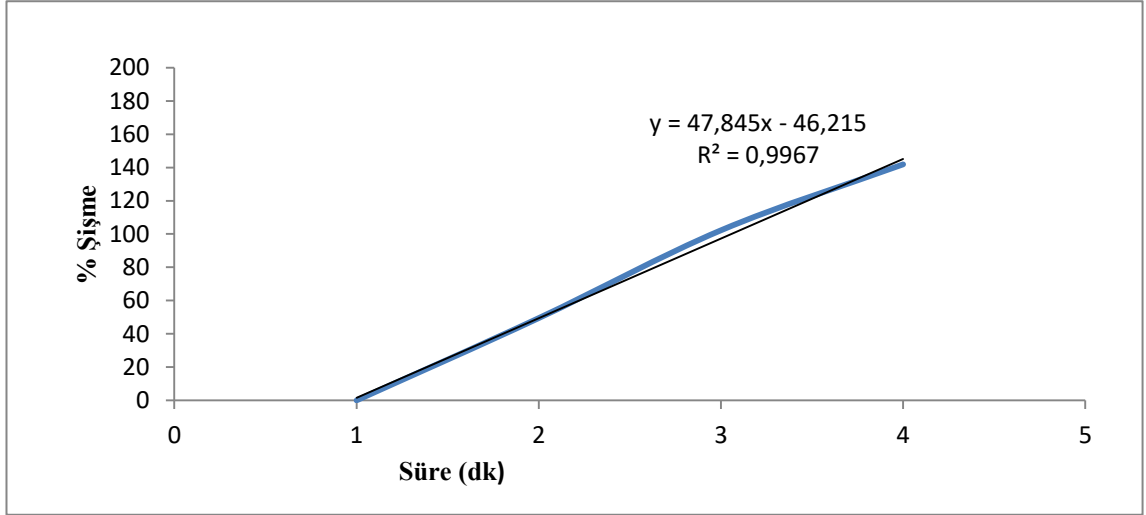
Şişme Kinetiği yapılan filmlerin zamanla kütle değişimleri Tablo 4.1' de verilmektedir.

Tablo 4. 1. Film kütlelerinin zamanla değişimi

Süre (dk)	Film kütlesi
0.dakika	0.1967
2.dakika	0.2940
4.dakika	0.3978
6.dakika	0.4758

Sentezlenen HPMC-Nişasta yapılı film 4 cm² kesilerek 10 mL su içerisinde bekletilmiştir. Filmin kuru hali ve bekleme süresi içerisinde kütleleri ölçülmüştür. Filmin 6. dakikadan sonra tamamen parçalandığı belirlenmiştir.

Eşitlik 2.1 kullanılarak % su tutma değerleri hesaplanmıştır. Şişme eğrileri, uygun çözücüye konulan polimerin kütleindeki değişikliklerin zamanla değişiminin izlenmesi ile oluşturulmuştur. Şekil 4.16.'da HPMC-Nişasta yapılı filmin şişme eğrileri verilmektedir.



Şekil 4. 16. % su tutma değerleri / Şişme eğrileri

% Şişme değerleri $(W_t - W_o)/W_o * 100$ eşitliği ile hesaplanırken,

Dengede su içeriği(DSİ) ;

$DSİ = (W_d - W_o) / W_d$ eşitliği ile hesaplanarak 1,42 g olarak bulunmuştur.

Başlangıç şişme hızının tersi ($1/r_o$);

$$A = (1/S_{mak}^2 * k_s) = 20,08 \text{ dk./g}^2$$

En büyük şişme hızının tersi;

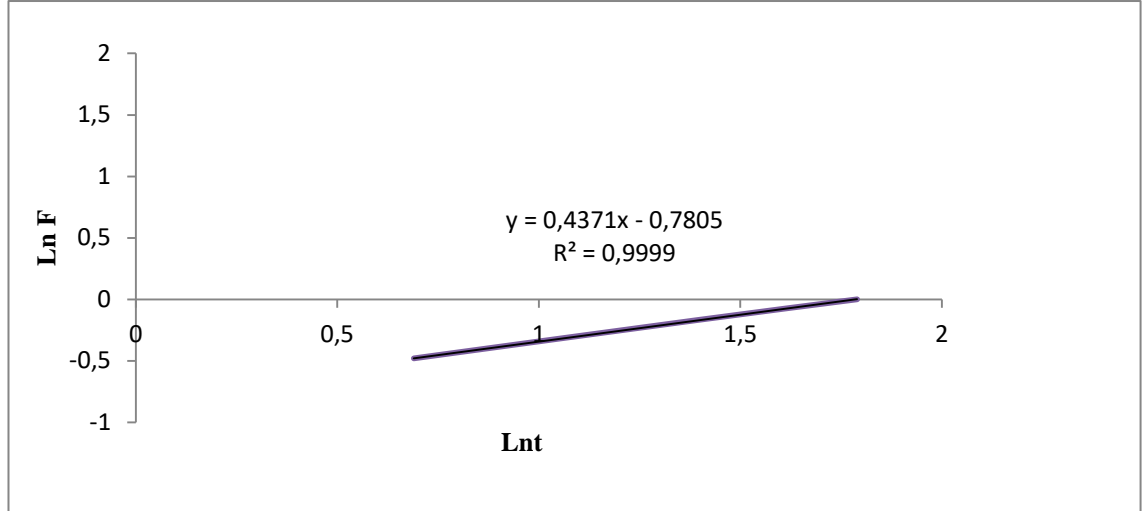
$$B = (1/S_{mak}) = 2,10 \text{ g}^{-1}$$

Şişme hız sabiti;

$k_s = 0,22 \text{ g/dk.}$ olarak bulunmuştur.

4.5.2. Suyun Difüzyonu

Eşitlik 2.5 kullanılarak $\ln F$ ve $\ln t$ ile elde edilecek doğrunun eğiminden difüzyon üsteli olan n değeri bulunabilmektedir.

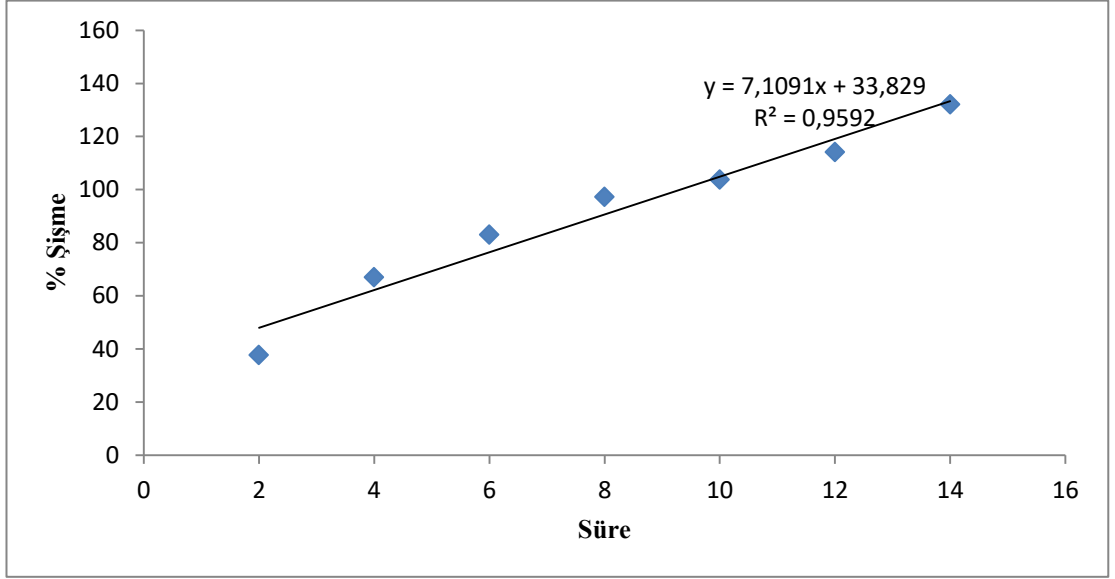


Şekil 4. 17. $\ln F$ - $\ln t$ eğrileri

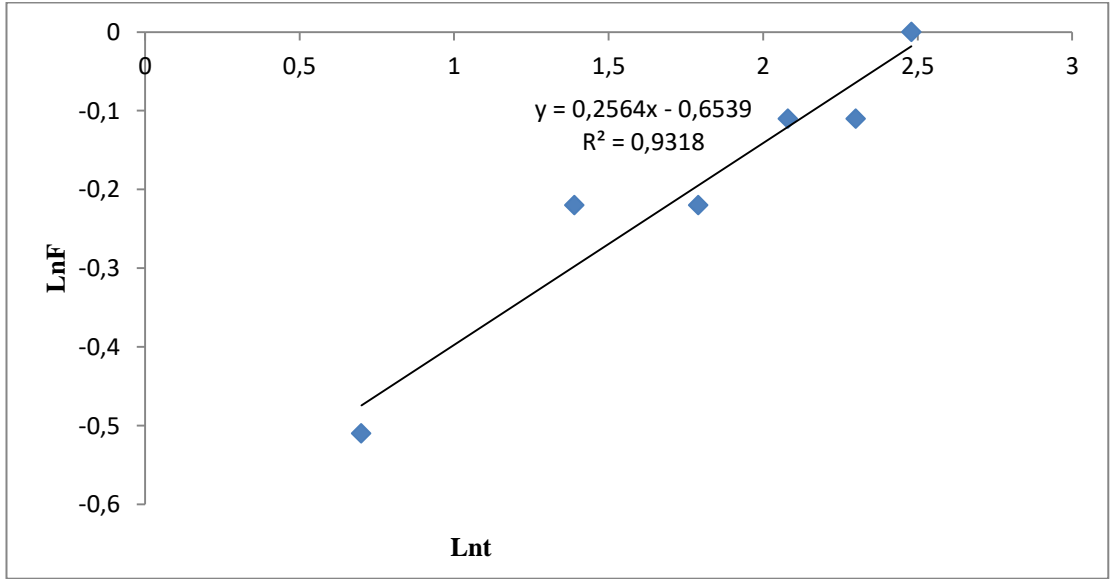
Elde edilen eğriler ile difüzyon türünün Fick tipi difüzyon olduğu belirlenmiştir. Fick tipi difüzyon türü durulma hızının difüzyon hızından daha büyük olduğu ve denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı difüzyon türüdür. Bu durumdaki şişme, difüzyon olayı ile denetlenir ve polimerik yapıya giren ya da yapıdan çıkan türün miktarı zamanın karekökü ile orantılı olarak artar ($n=0,5$) (Topaç, 2012).

Uygun çözücü içerisine konulan polimerlerin kütledeki değişikliklerin zamanla değişiminin izlenmesi ile oluşturulan şişme eğrileri, kekik yağ ve hyaluronik asit katkılı polimer kompozit filmler için tek bir veri noktası elde edildiğinden doğal iyileştirici ajanlar katkılanmış filmlerin şişme kinetiği başlığı altında verilmemiştir.

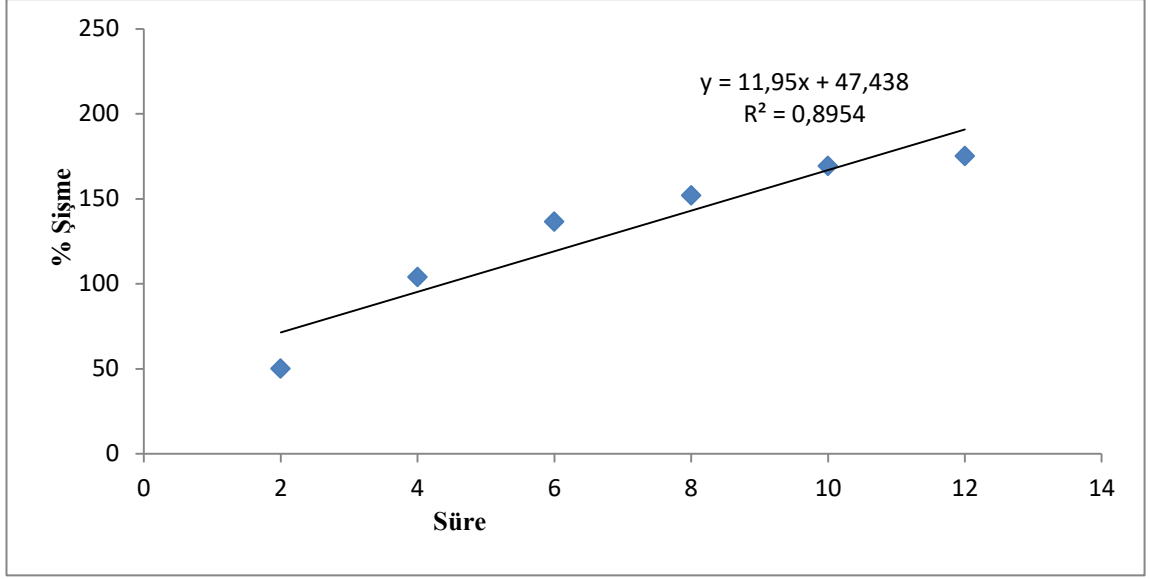
4.6. Doğal İyileştirici Ajanlar ile Katkılanmış Filmlerin Şişme Kinetiği Çalışmaları



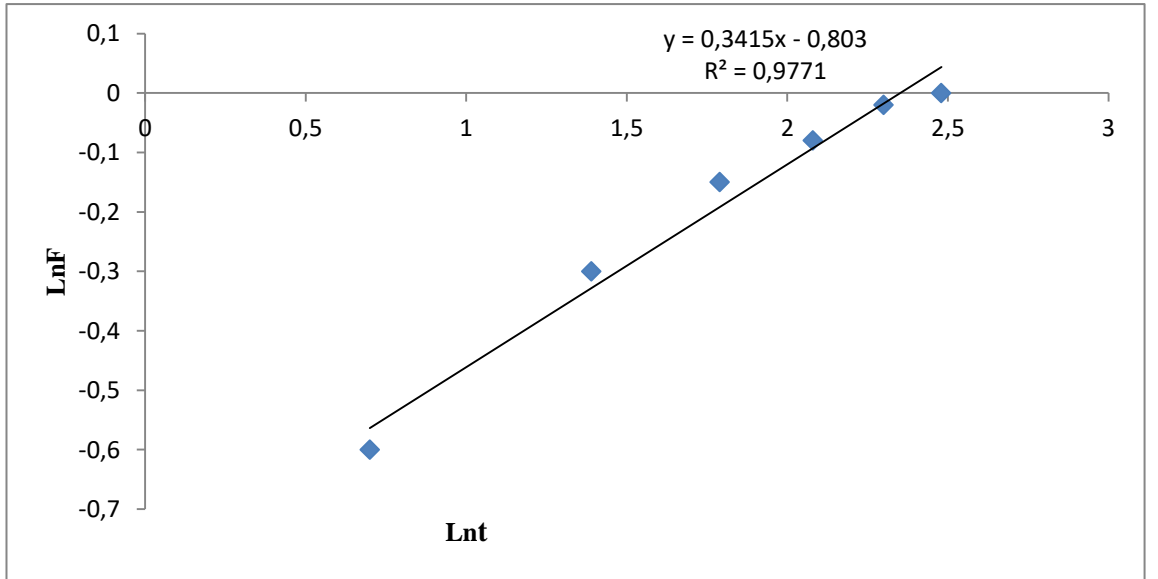
Şekil 4. 18. Karadut özü ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



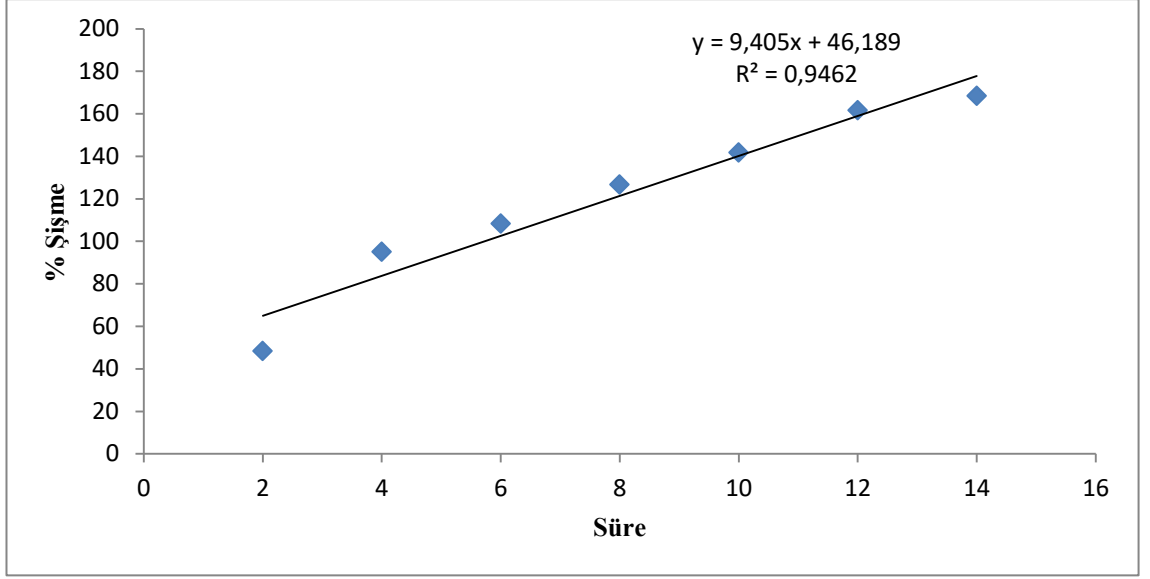
Şekil 4. 19. Karadut özü ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri



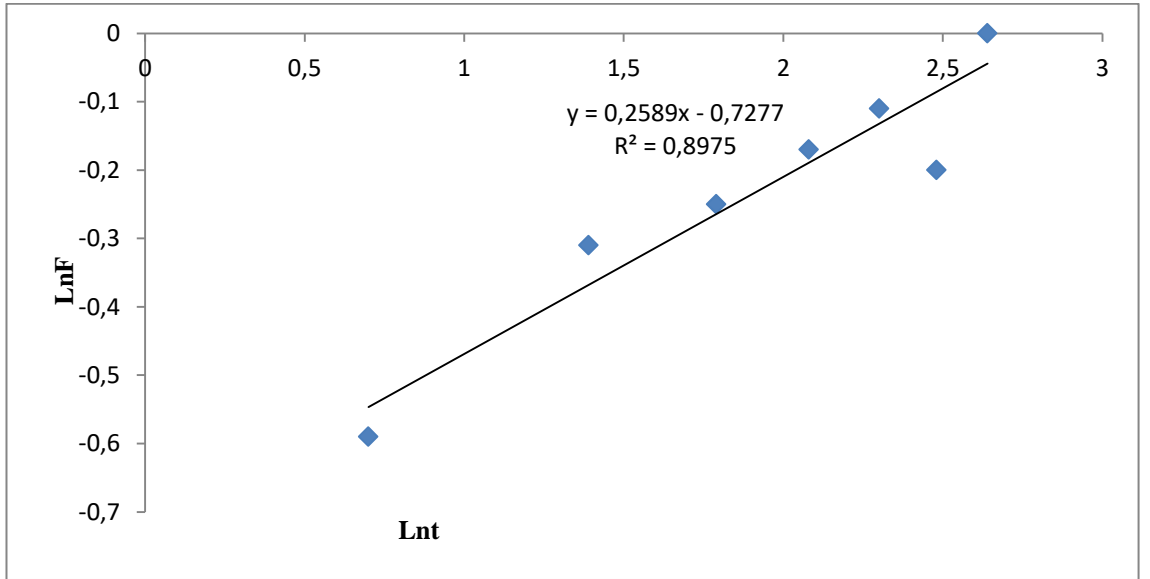
Şekil 4. 20. Lavanta yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



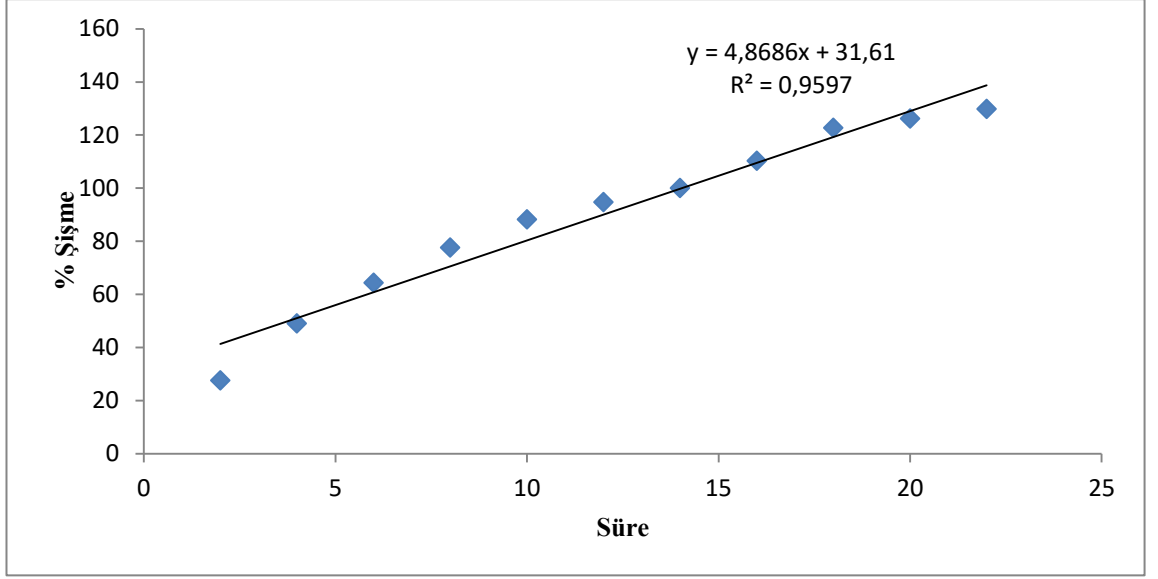
Şekil 4. 21. Lavanta yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri



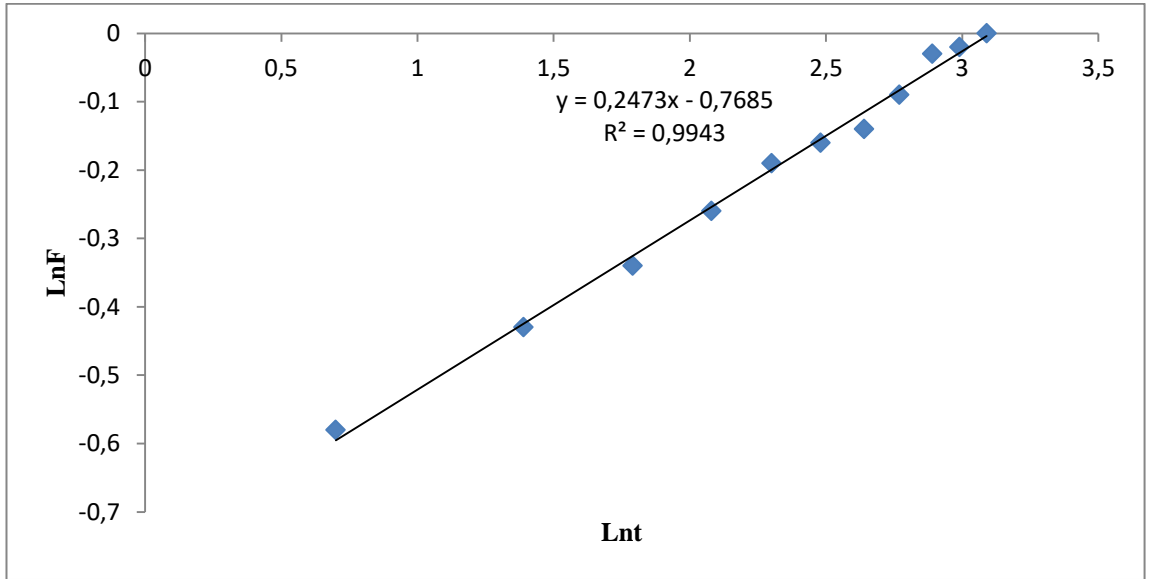
Şekil 4. 22. Hodan yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



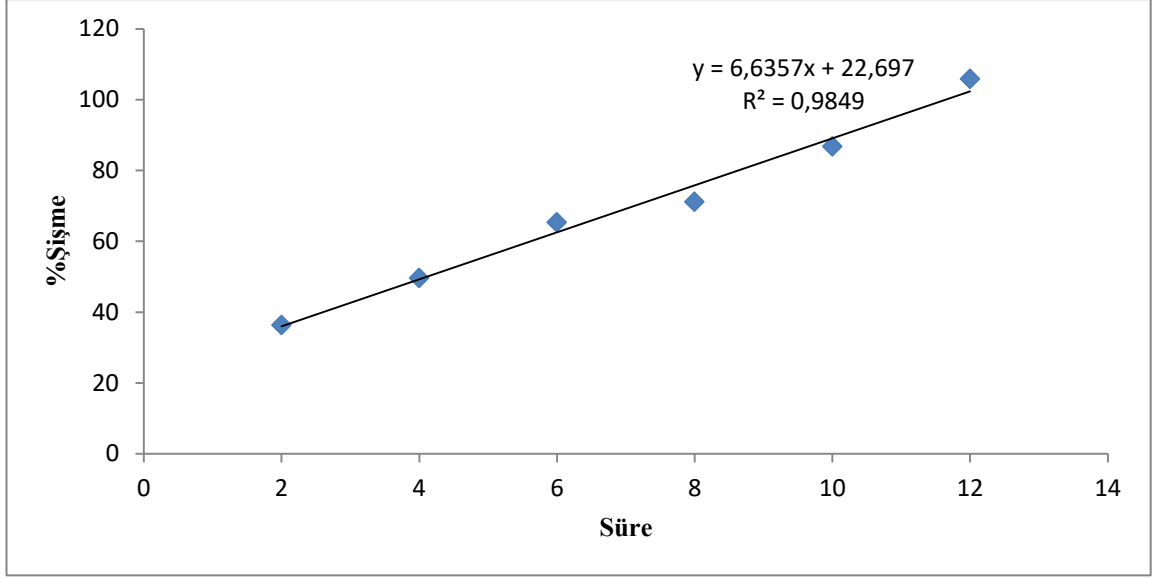
Şekil 4. 23. Hodan yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri



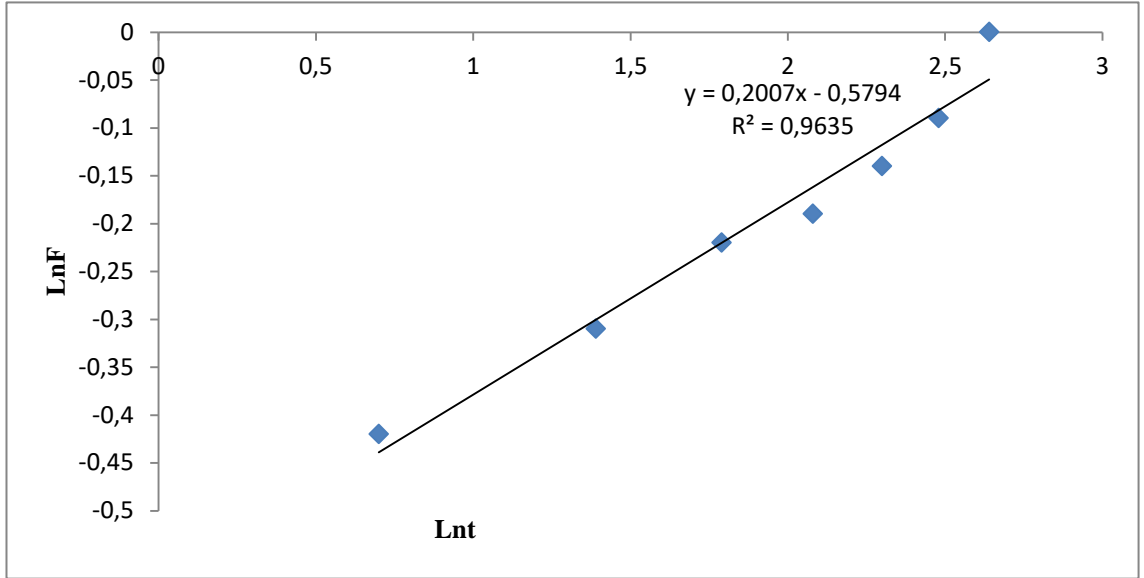
Şekil 4. 24. Karanfil yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



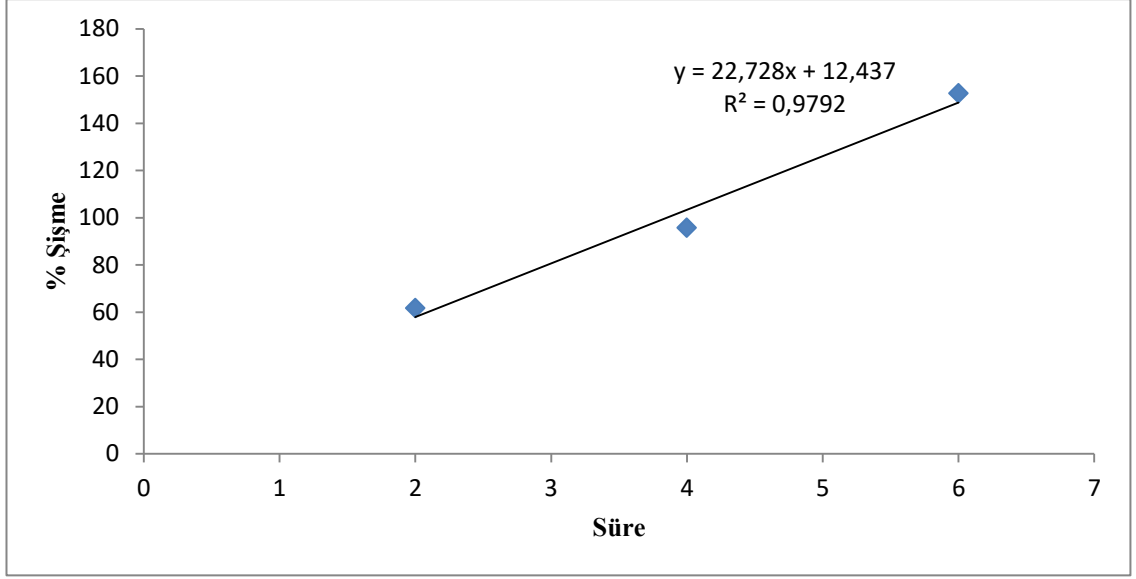
Şekil 4. 25. Karanfil yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri



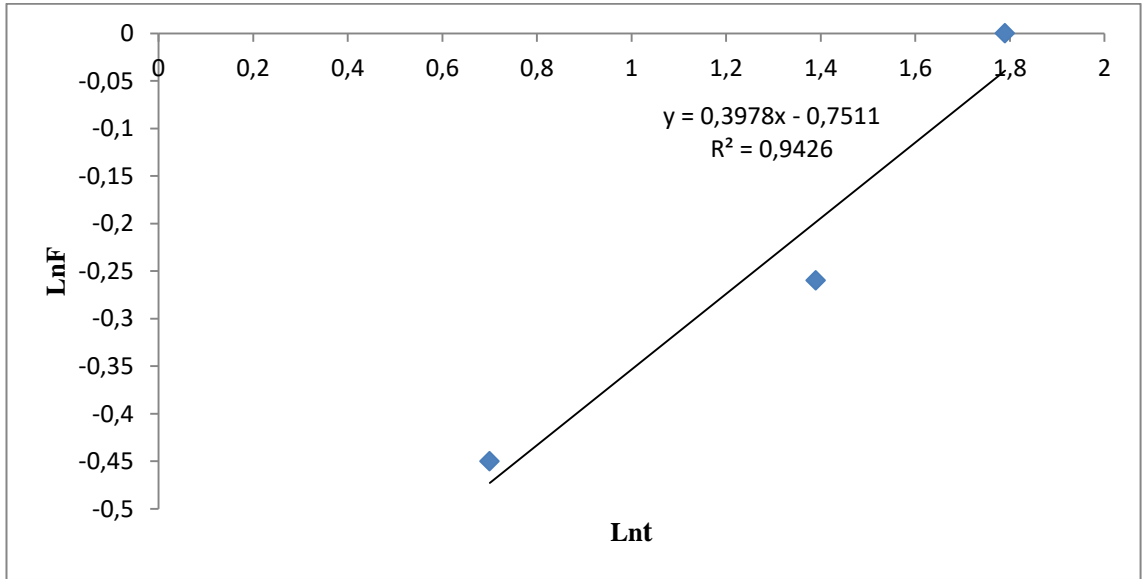
Şekil 4. 26. Sarı kantaron yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



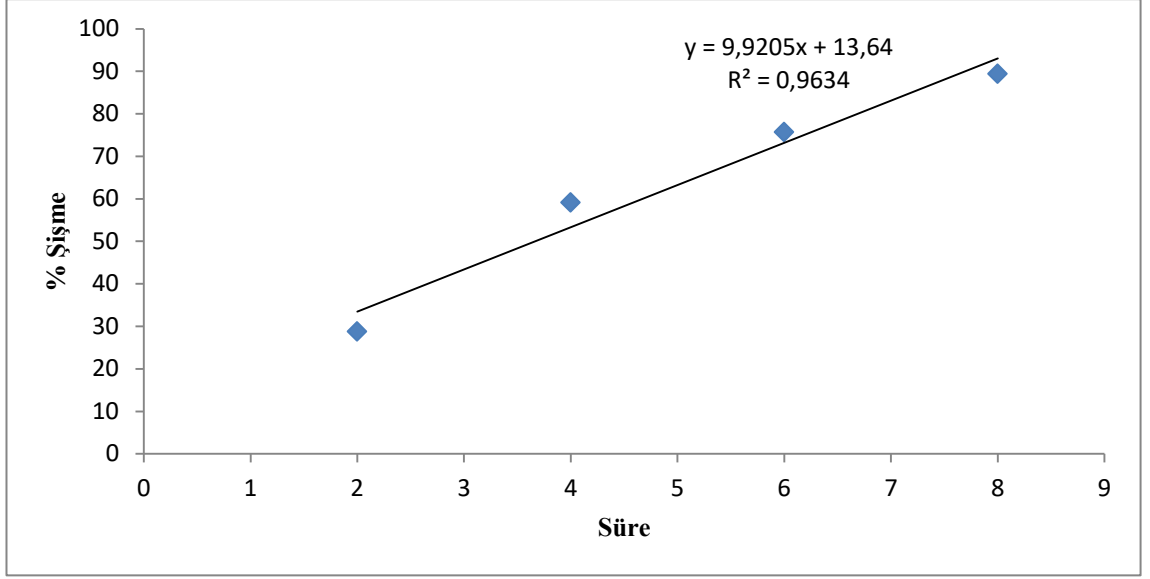
Şekil 4. 27. Sarı kantaron yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri



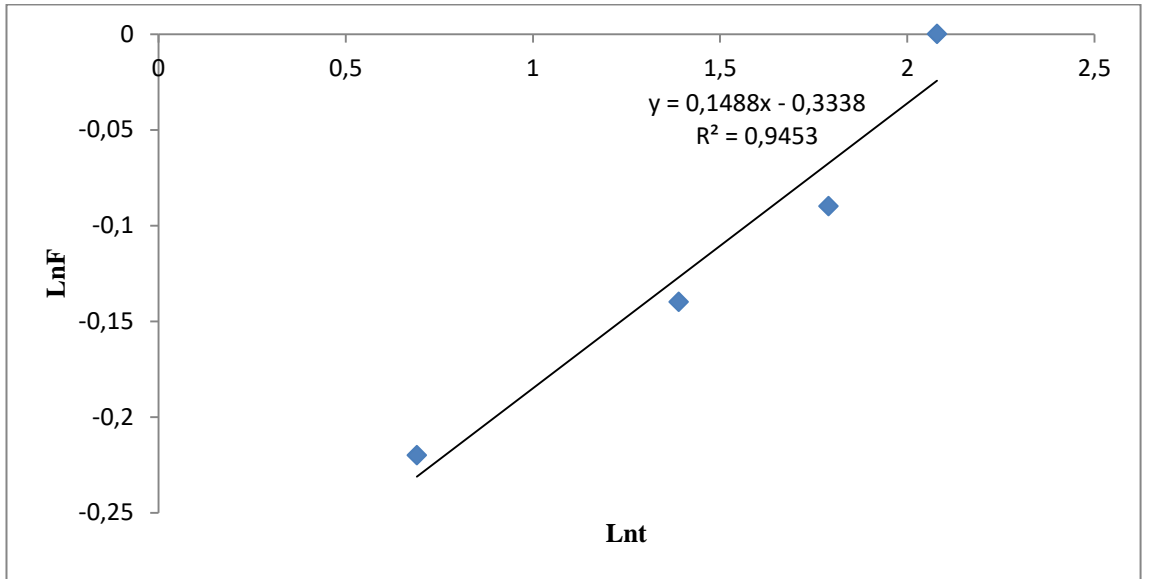
Şekil 4. 28. Propolis ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



Şekil 4. 29. Propolis ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri



Şekil 4. 30. Kenevir yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film % şişme eğrileri



Şekil 4. 31. Kenevir yağı ile sentezlenmiş polimer kompozit film LnF- Lnt eğrileri

HPMC-Nişasta yapılı polimer kompozit filmlere doğal iyileştirici ajanlar katkılanarak % şişme ve su difüzyonu çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen değerler Tablo 4. 2' de verilmiştir.

Tablo 4. 2. Doğal iyileştirici ajanlar ile katkılanmış filmlerin şişme kinetiği alışmaları

İyileştirici Ajan	DSİ (g)	Ks(g/dk.)	A(dk./g ²)	B(g ⁻¹)	n	k
Karadut özü	0.57	0.33	50.07	4.07	0.26	0.5
Lavanta yağı	0.64	0.64	76.41	6.99	0.34	0.45
Hodan yağı	0.63	0.56	72.45	6.37	0.26	0.48
Karanfil yağı	0.56	0.08	22.83	1.35	0.25	0.46
Sarı kantaron yağı	0.51	0.35	46.08	4.02	0.20	0.6
Kekik yağı	0.54	1.27	17.52	4.72	-	-
Propolis	0.60	0.25	14.35	1.89	0.39	0.47
Kenevir yağı	0.52	0.71	33.99	4.88	0.15	0.72
Hyaluronik Asit	0.56	1.5	16.67	4.88	-	-

Tabloda belirtilen;

DS: Dengede su içeriği(g),

ks: şişme hız sabiti(g/dk.),

A:Başlangıç şişme hızının tersi(dk./g²),

B:En büyük şişme değerinin tersi(g⁻¹),

n:çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon üsteli,

k:Difüzyon sabiti ifadelerini temsil etmektedir.

Elde edilen değerler 2.1-2.55 eşitliklerinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

Doğal iyileştirici ajanlar ile katkılanarak hazırlanan polimer kompozit filmlerin paręalanma sũreleri Tablo 4. 3.'de verilmektedir.

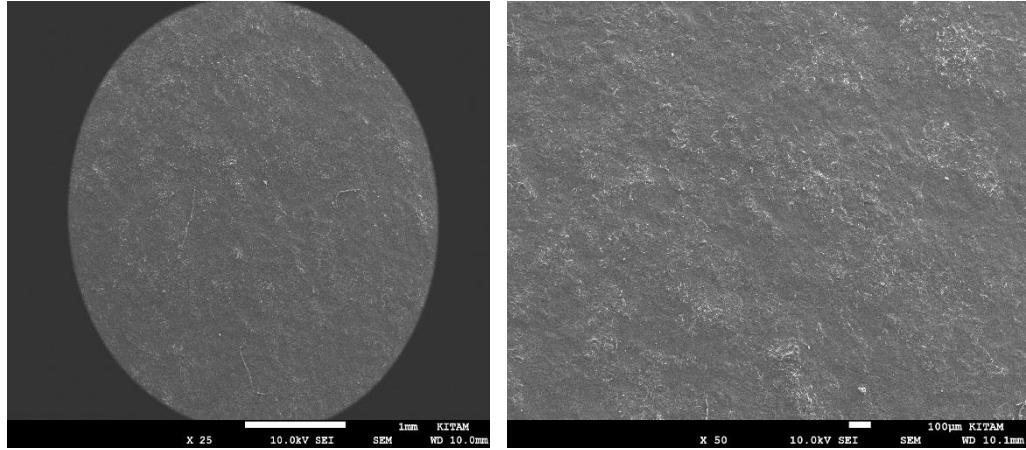
Tablo 4. 3. Doğal iyileştirici ajanlar ile katkılanarak hazırlanan polimer kompozit filmlerin paręalanma sũreleri

Doğal iyileştirici ajan	Paręalanma sũresi (dk)
Karadut 6zũ	14
Lavanta yağı	12
Hodan yağı	14
Karanfil yağı	22
Sarı kantaron yağı	14
Kekik yağı	2
Propolis	6
Kenevir yağı	8
Hyaluronik Asit	2

Elde edilen verilere bağlı olarak sentezlenen polimer kompozit filmlere katkılanan doğal iyileştiricilerin ortalama 12 dakika içerisinde salınımına başladığı tespit edilmiştir. Diğerlerinden farklı olarak kekik yağının katkılanmasıyla sentezlenen polimer kompozit filmin Şişme hız sabiti 1.27 olarak belirlenmiş ve film 2. dakikadan itibaren paręalanmaya başlamıştır. Benzer Şekilde karanfil yağı ile sentezlenen polimer film için ks değeri 0.08 olarak hesaplanmış ve dolayısıyla film 22. dakikada paręalanmaya başlamıştır.

4.7. SEM Analizi

HPMC-Nişasta yapılı filmlere sem analizi yapılarak hazırlanan polimer filmlerin yüzeyleri hakkında yorum yapılabilmektedir. Sentezlenen filmlerin homojen yapıda olduğu ve herhangi bir aglomerasyon görülmediği belirlenerek ana yapıya doğal bileşenlerin katkılanmasına karar verilmiştir. Şekil 4.34.'de HPMC-nişasta yapılı filmlerin Sem analizi görüntüleri verilmektedir.



Şekil 4. 32. HPMC-Nişasta yapılı film SEM görüntüleri

4.8. Tekstür Analizi

Sentezlenen filmlere tekstür analizi yapılarak gerilme dirençleri ve uzama miktarları belirlenmiştir. Sentezi yapılmış olan sarı kantaron, hodan ve lavanta yağı katkılı polimer kompozit filmler kururken kıvrılarak kuruma gerçekleştirdiğinden ve sert kırılğan bir hal aldığından dolayı gerilme direnci ve uzama miktarı belirlenememiştir. Tablo 4. 5.'de tekstür analizi sonuçları verilmektedir.

Tablo 4. 4. Tekstür analizi sonuçları

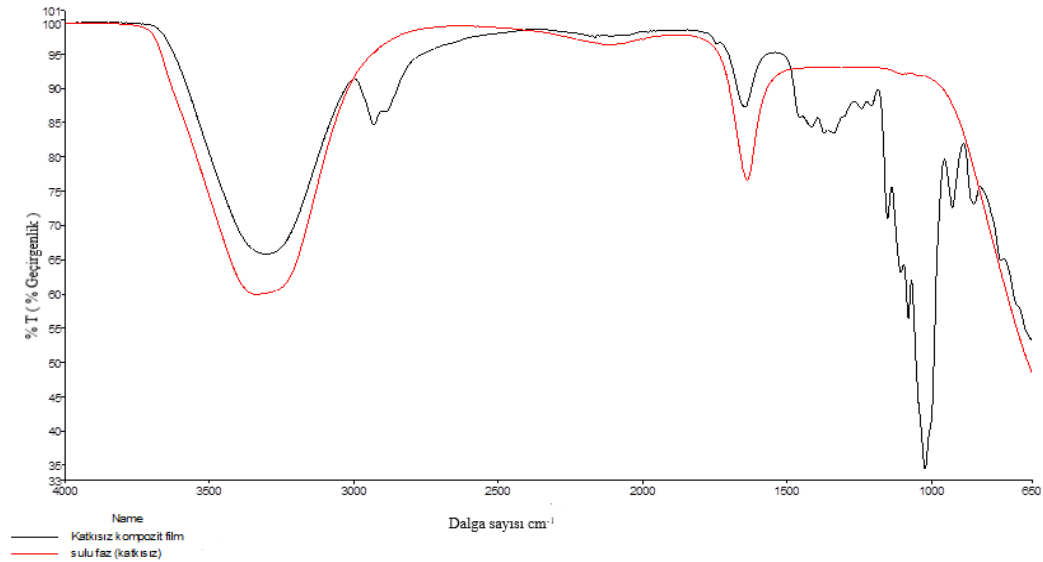
Polimer kompozit film	Gerilme direnci(N)	Uzama miktarı (mm)
Saf	9.22	4.44
Kekik yağı	13.35	3.83
Sorbitol katkılı	14.52	1.65
Kenevir yağı	20.8	5.28
Propolis katkılı	24.33	4.79
Karadut özü katkılı	86.55	3.93
Karanfil yağı katkılı	153.46	2.84
Hyaluronik asit	16.19	9.95

Tablo 4.4 incelendiğinde en dayanıklı yapının karanfil yağı ile katkılanan polimer kompozit film olduğu görülürken uzama miktarının diğer yağlı filmlere oranla daha az olduğu görülmektedir. Polimer kompozit filmlerin sorbitol ile sentezlenmesi sonucunda daha kolay parçalandığı yapılan deneylerde gözlemlendiğinden çalışmada kullanılmamıştır. Tablo 4.4.'de bu durum gerilme direnci ve uzama miktarıyla da açıklanabilmektedir.

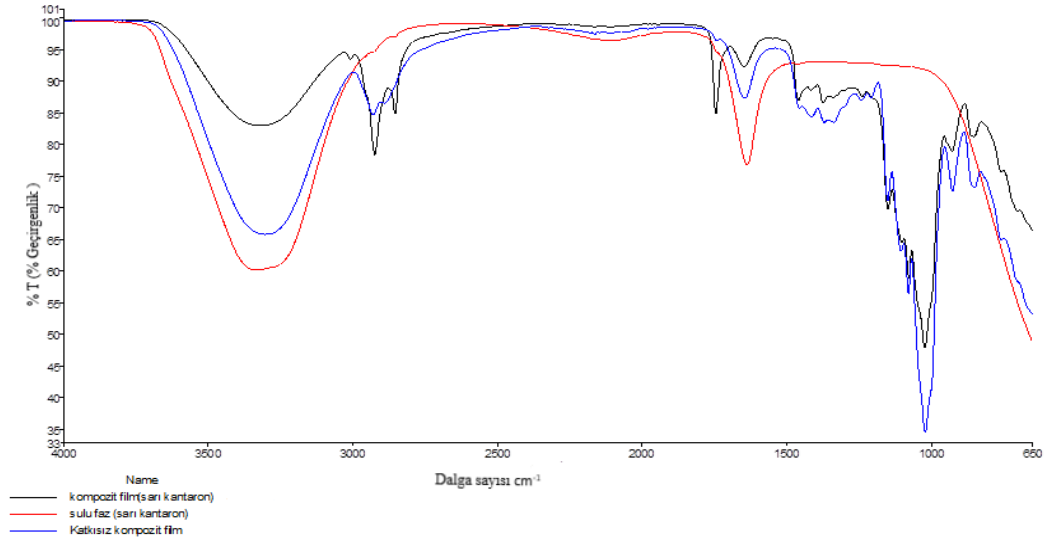
Sonuç olarak doğal iyileştirici ajanlarla katkılanmış filmlerin saf polimer kompozite göre daha dayanıklı, sert ve esnek olabildiği görülmektedir.

4.9. FT-IR Analizi

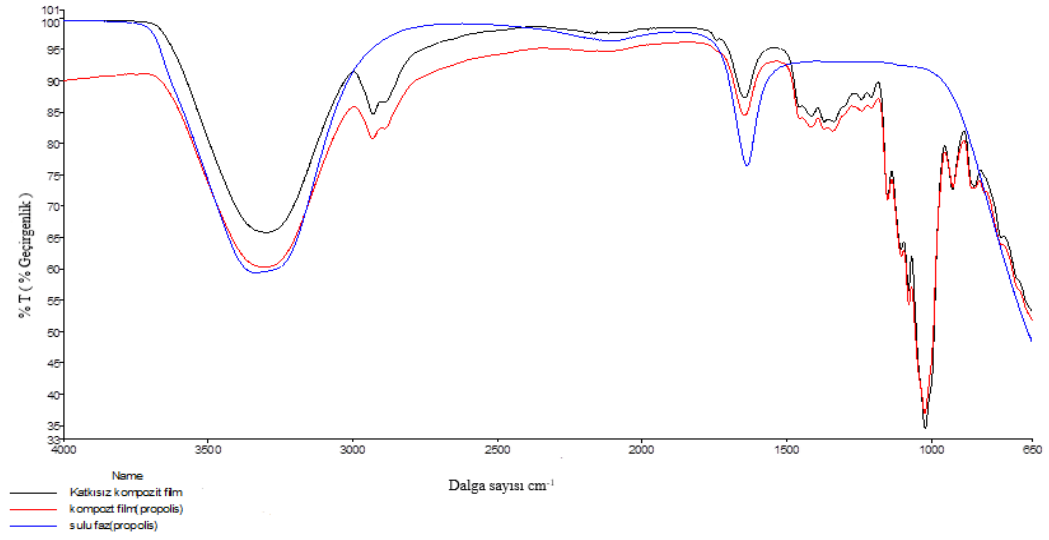
Sentezlenen polimer kompozit filmlerin ve sıvı fazlarının spektrumları Şekil 4.37, 4.38, 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.44, 4.45, 4.46'da verilmektedir.



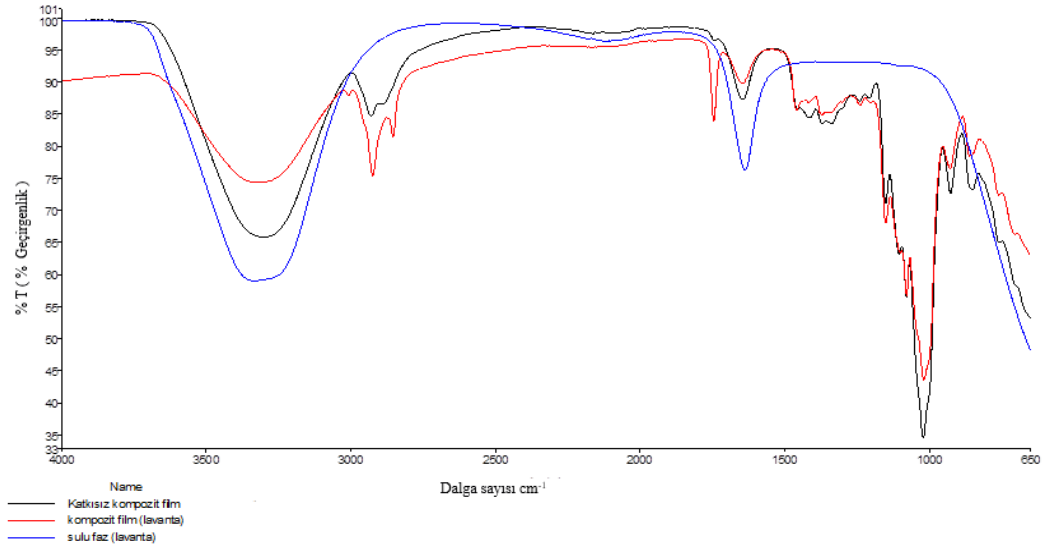
Şekil 4. 33. Katkısız halde sentezlenen polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



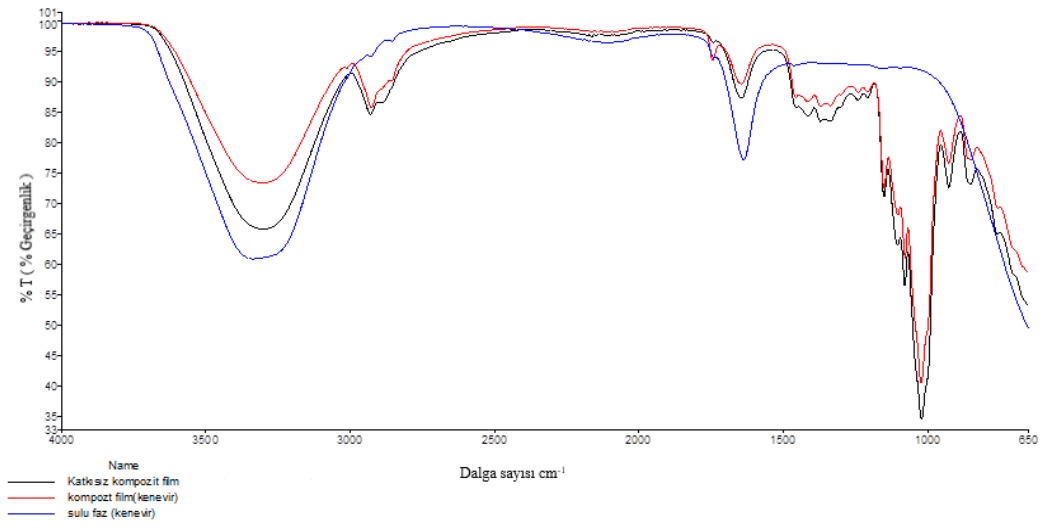
Şekil 4. 34. Sarıkantaron katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



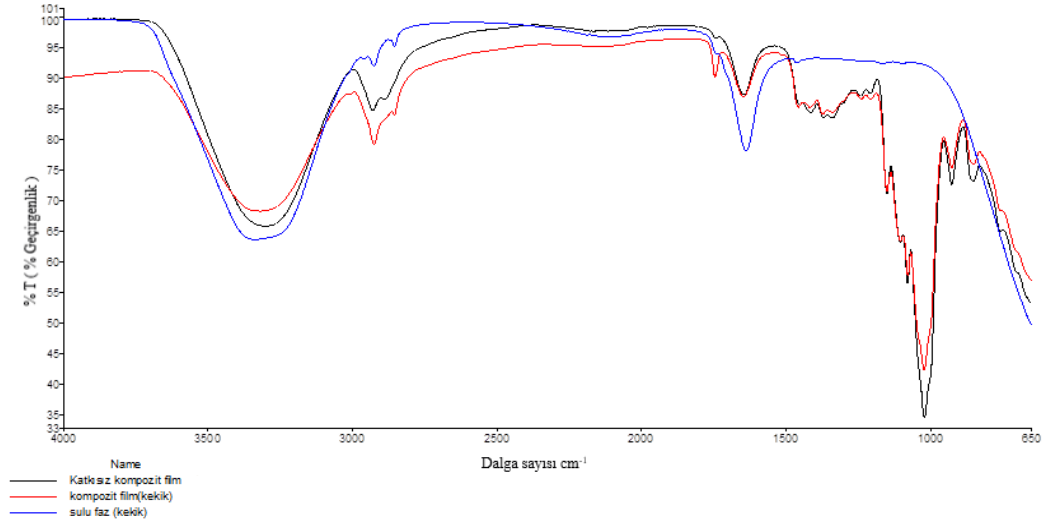
Şekil 4. 35. Propolis katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



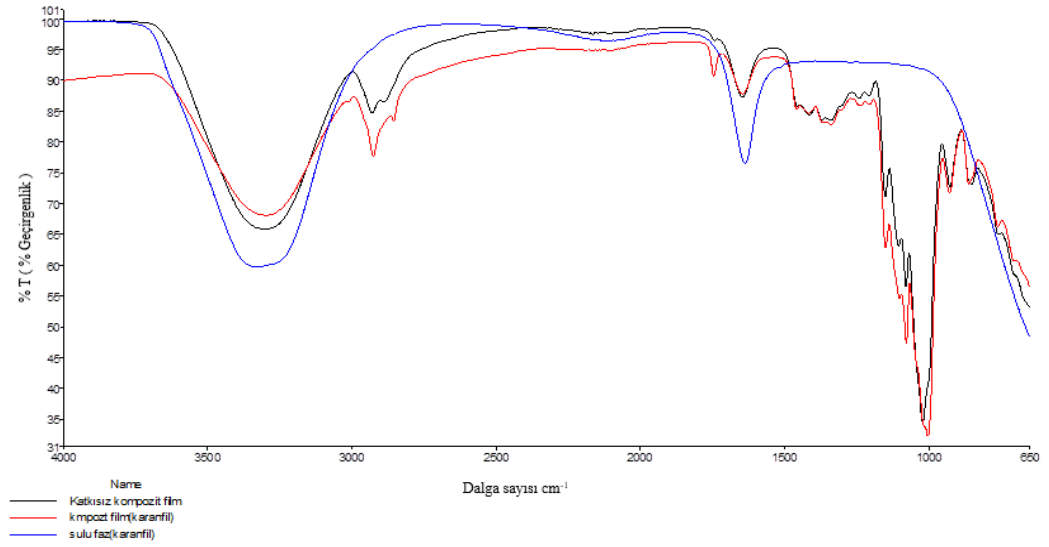
Şekil 4. 36. Lavanta katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



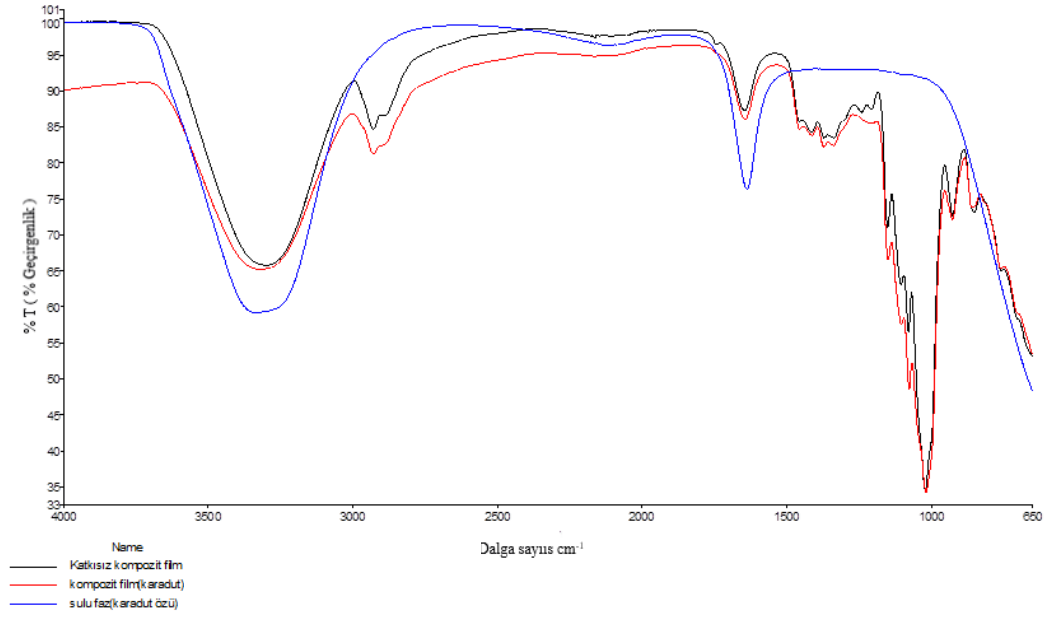
Şekil 4. 37. Kenevir katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



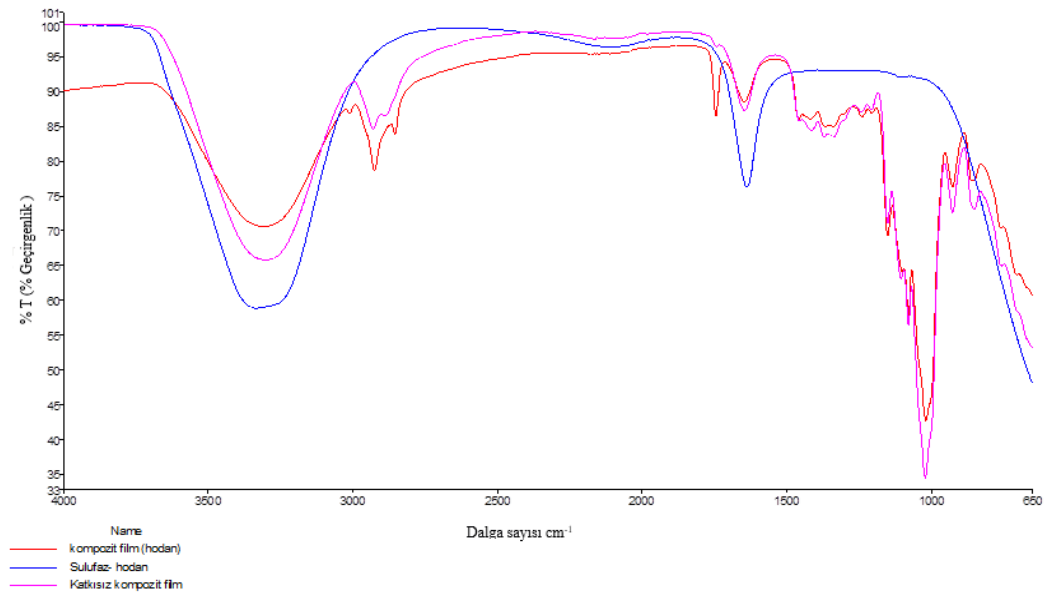
Şekil 4. 38. Kekik katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



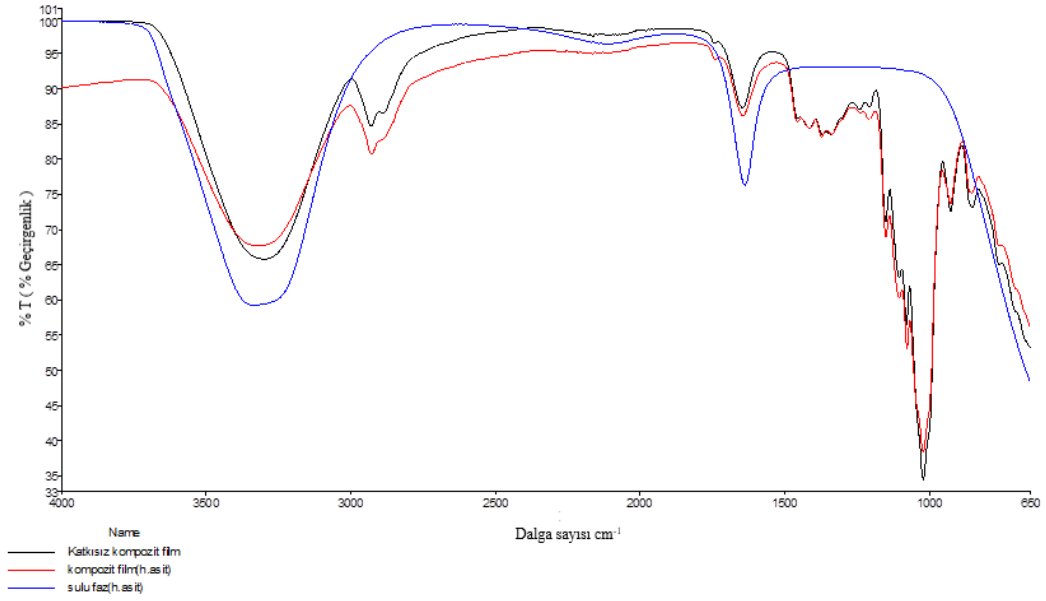
Şekil 4. 39. Karanfil katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



Şekil 4. 40. Karadut katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları

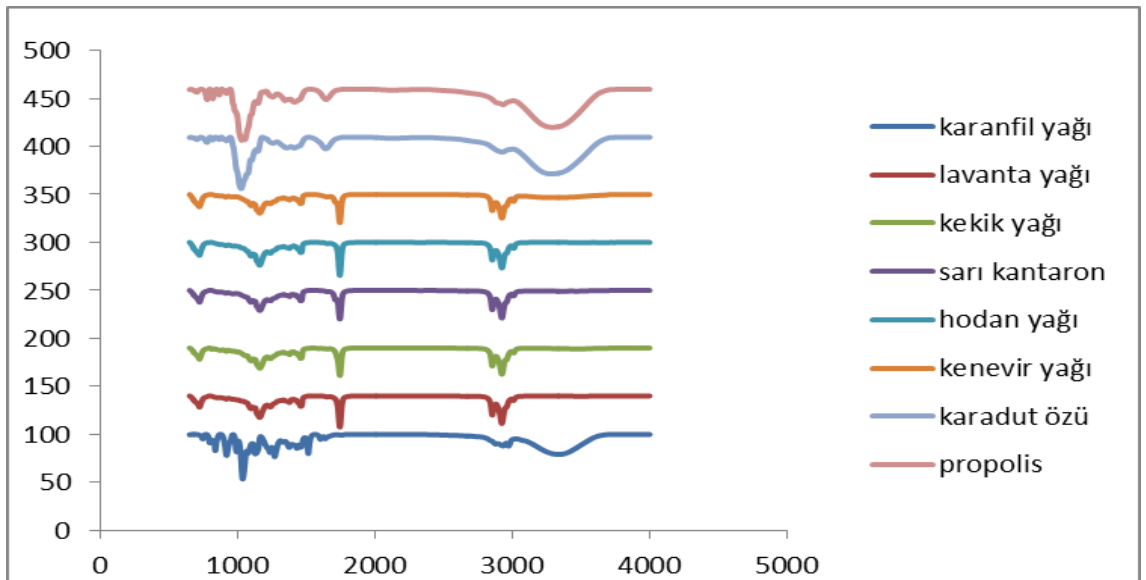


Şekil 4. 41. Hodan katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları



Şekil 4. 42. Hyaluronik asit katkılı polimer kompozit film ve sıvı fazının spektrumları

Sentezlenen polimer kompozit filmlere doğal iyileştirici ajan olarak katkılanan kekik yağı, karanfil yağı, sarı kantaron yağı, hodan yağı, lavanta yağı, kenevir yağı için ayrıca FT-IR analizleri yapılarak dalga boyları ile sulu faz içerisindeki dalga boylarının karşılaştırılması yapılarak iyileştirici ajanların salınımı hakkında yorum yapılabilmektedir. Doğal iyileştirici ajanların FT-IR spektrumları Şekil 4.47’ de verilmektedir.



Şekil 4.43.Doğal iyileştirici ajanların FT-IR spektrumları

Katkılanan doğal iyileştirici ajanların bileşimlerine bakıldığında çoğunun yapısında ortak olarak karvakrol, hiperisin, niasin, borneol, linalol ve bazı vitaminlerin bulunduğu belirlenmiştir. Bu yapıların özelliklerine bakıldığında borneol enfeksiyonların tedavisinde, niasin cilt koruyucu ve cilt kanseri önleyici olarak, hiperisin yara iyileştirici özellikli olarak, karvakrol antiviral, antibakteriyel ve mantar önleyici özelliklerinden dolayı tercih edildiği yapılan literatür araştırmaları sonucunda tespit edilmiştir.

Yapılan FT-IR analizleri sonucunda kompozit filmlerin sulu fazları ile kuru haldeki kompozit filmlerin pik pozisyonları karşılaştırıldığında aynı frekans aralığında sulu fazda piklerin şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Pikler Tablo 4.7.'de verilmektedir.

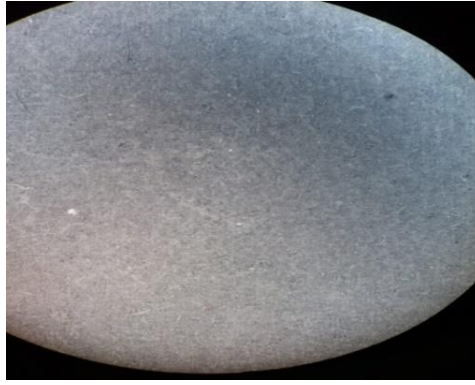
Tablo 4.5. Kompozit filmlerin sulu faz pik pozisyonları

Doğal ajan	İyileştirici	Pik pozisyonu	% T	Pik pozisyonu	% T
Hyaluronik asit		3338.87	23	1637.38	76
Sarı kantaron yağı		3337.65	19	1637.85	90
Kekik yağı		3339.21	63.59	1637.97	78.12
Karanfil yağı		3337.62	59.70	1637.97	76.50
Karadut Özü		3336.87	59.17	1637.04	76.42
Kenevir yağı		3336.87	60.87	1637.86	77.25
Lavanta Yağı		3337.76	58.96	1637.39	76.42
Propolis		3337.12	59.37	1637.66	76.45
Hodan Yağı		3337.34	59.90	1637.16	76.65
Katkısız Film	Kompozit	3304.72	65.81	-	-

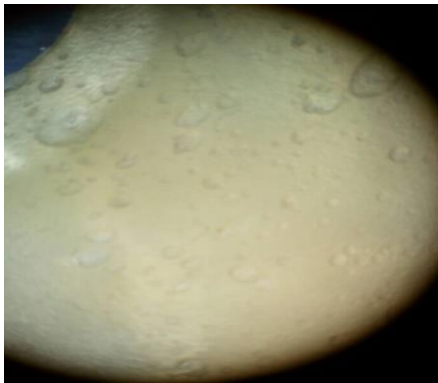
Kuru kompozit filmlerde görülen $851.17-1371.96\text{cm}^{-1}$ frekans aralığında görülen pikler sulu fazda görülmemektedir. Bu frekans aralıklarında C=C aromatik halka; C-N Amin/Amid; C-N Alkol, eter, karboksilik asit, ester; NO₂ Nitro bileşikleri bulunmaktadır.

4.10. Sentezlenen Filmlerin Mikroskop Görüntüleri

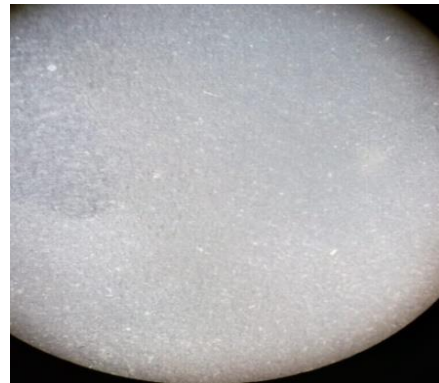
Sentezlenen filmlerin homojen dağılım gösterdiğini belirlemek için katkısız kompozit filme SEM analizi yapılmış fakat doğal iyileştirici ajan katkılı sentezlenen polimer kompozit filmlere SEM analizi yapılması yapı içerisinde yağ olduğundan uygun bulunmamıştır. Bu sebeple sentezlenen polimer kompozit filmlerin yapısında belirgin bir aglomerasyon olup olmadığını göstermek amacıyla mikroskop görüntüleri verilmiştir. Görüntüler Leica S8AP0 model mikroskop ile elde edilmiştir. Doğal iyileştirici ajan katkılı sentezlenen polimer kompozit filmler Şekil 4.48, 4.49, 4.50, 4.51, 4.52, 4.53, 4.54, 4.55, 4.56, 4.57' de verilmektedir.



Şekil 4.44. Temel film yapısı



Şekil 4. 45. Karadut Özü katkılı film



Şekil 4.46. Karanfil Yağı katkılı film



Şekil 4.47. Kekik yağı katkılı film



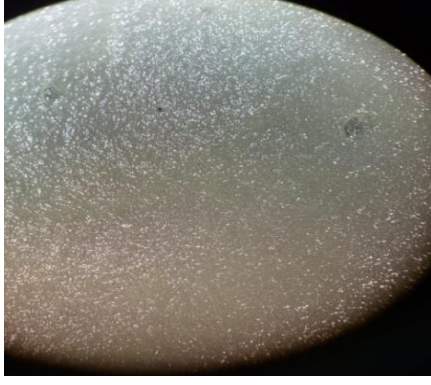
Şekil 4.48. Hyaluronik Asit katkılı film



Şekil 4.49. Hodan Yağı katkılı film



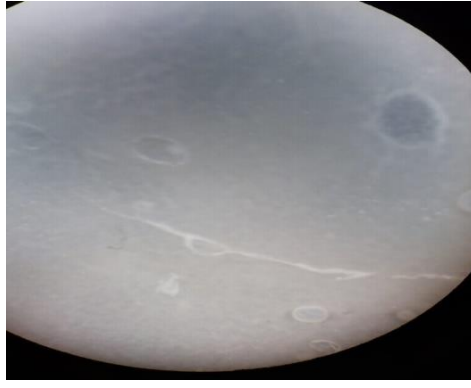
Şekil 4.50. Lavanta Yağı katkılı film



Şekil 4.51. Kenevir Yağı katkılı film



Şekil 4.52. Propolis katkılı film



Şekil 4.53. Sarı kantaron yağı katkılı film

5. SONUÇ

Polimerler, pek çok alanda özellikleri geliştirilmek suretiyle kullanılmaktadır. Bu durumda farklı özellikteki polimer filmlerin oluşturulması için kompozit yapılar gerekli olmaktadır. Özellikle biyouyumlu film yapılar cilt üzerindeki uygulamalar için geliştirilmeye oldukça açıktır.

Kontrollü salım yapan örtüler yara bölgesinde etken maddenin salınımını uzun sürede ve sürekli gerçekleştirdiğinden sık sık bu örtülerin değiştirilmesi gerekir. Tez çalışmasında sentezlenen biyouyumlu biyobozunur kompozit filmler, örtülerin değiştirilmesi gereksinimini azaltır. Aynı zamanda yara bölgesinde ihtiyacından fazla ilaç kullanımında önüne geçilmiş olur. Hazırlanmış olan tez çalışmasında hedefimiz düşük maliyetli ve toksik olmaması nedeniyle, biyomedikal alanlarda güvenle kullanılabilir olan ıslak yüzeylerde yapışma özelliği yüksek biyouyumlu biyobozunur doğaya ve insana zarar vermeyecek polimer kompozit filmler sentezlemektir. Dolayısıyla sentezlenecek filmlerin içerisine katılacak bileşenlerin biyouyumlu olması gerekmektedir.

Elde edilen filmlerin yapısal özellikleri incelenmiş, çalışma sonunda elde edilen sonuçlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Biyouyumlu malzeme seçimi: Temel film yapısında tercih edilen biyouyumlu polimer HPMC'dir. HPMC suda çözünebilir, tadı ve kokusu olmayan, beyaz renkli bir eter selüloz türevidir. Aynı zamanda farklı molekül ağırlıklarına ve viskoziteye sahip türleri de vardır. Bu özellikleri sayesinde kontrollü ilaç salım sistemlerinin yapısında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle su içerisinde zor çözünüyor olması ve su ile etkileşime girdiğinde koloidal bir yapı haline gelmesi ilaç salınımını yavaşlatacağından dolayı özellikle tercih edilmektedir. Tez çalışması içerisinde yalnızca HPMC ile sentezlenen karışım ile istenilen ince film formu elde edilememiş jel formu elde edilmiştir. Amaç ıslak zeminde yapışkan özellik gösterecek biyouyumlu biyobozunur filmler elde etmek olduğundan karışım içerisine nişasta eklenmesine karar verilmiştir. Nişastayı kullanım sebebi öncelikli olarak amacımız biyouyumlu yapılar olduğundan birçok bitkisel ürünün ana bileşeni olmasıdır. Nişasta, amiloz ve amilopektin olmak üzere iki farklı molekülden oluşmaktadır. Amiloz sıcak suda koloidal bir dispersiyon oluşturan ve mükemmel film oluşturma yeteneğine sahip bir polimerdir. Ayrıca nişasta özelliklerinin ve kullanım alanlarının geliştirmek için kimyasal, fiziksel ve enzimatik olarak değiştirilebilir özelliklere

sahip olduğundan HPMC ile birlikte kullanıma uygun bulunmuştur. Amacımız nişastanın sadece kıvam verici özelliğinden değil film oluşturma yeteneğinden yararlanmaktır. Ek olarak yapılan literatür çalışmaları sonucunda nişasta yerine yine mısır nişastasından elde edilen maltodekstrinin de kullanılabileceği düşünülmektedir. Sentezlenen polimer kompozit yapılar içerisine yağlayıcı ve kayganlaştırıcı özellikli biyoyumlu biyobozunur aynı zamanda su bağlayıcı ya da dağıtıcı olarak kullanılabilen PEG eklenmiştir. PEG yağlayıcı olarak kullanılabilen ve biyolojik olarak parçalanabilen bir polimerdir ve diğer malzemeler ile karıştığında oluşan malzemede yine bu özelliklerin görülebiliyor olması çalışmalarımızda kullanım sebeplerimizdendir. HPMC ve nişasta ile oluşturulan yapı içerisine PEG eklendiğinde ince, esnek filmler elde edilebilmiştir. Söz konusu tez çalışması ile patent başvurusu yapılmış olduğundan çalışmanın özgünlüğü için PEG yerine kullanılabilecek alternatif biyoyumluluk gösterebilecek polimerler ile de çalışmalar yapılmıştır. PEG, PVA, PVP ile ayrı ayrı filmler sentezlenirken PEG ile birlikte PVA ya da PEG kullanılan çalışmalarda yapılmıştır. Sentezlenen filmlerin esnek, biyoyumlu ve biyobozunur özellik gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmalar ile kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde taşıyıcı, tahriş önleyici, antitoksik ajan ve film oluşturma özelliği gösteren PVP ve ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilen toksik etki göstermeyen PVA' nın alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Literatür çalışmalarından yola çıkarak sentezlenen filmler içerisinde kollojen, albümin, kitosan, alijinat gibi yapıların da kullanımlarının mümkün olduğu düşünülmektedir. Tez çalışmasının ilk aşaması olan biyoyumlu biyobozunur polimer kompozit filmler sentezlendikten sonra yapı içerisine iyileştirici özellik gösteren doğal bileşenler eklenmiştir. Bu doğal bileşenler iyileştirici özelliklerine göre seçilmiş olan *Hypericum perforatum*, *Borago officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Eugenia caryophyllata*, *Lavandula angustifoli* ve diğer bileşenlerdir. Seçilen iyileştirici özellikli doğal bileşenler, yağ fazda olduğundan homojen dağılımın sağlanabilmesi için gliserol ile birlikte kullanılmıştır. Gliserol, hem taşıyıcı özelliğinden hemde nemlendirici özellikli olduğundan dolayı tercih edilmiştir.

HPMC-Nişasta yapılı film sentezi: Yapılan deneyler sonucunda sentezlenecek biyoyumlu polimer kompozit filmlerin temel yapısı HPMC, nişasta, PEG, gliserol ve etil alkol olarak belirlenmiştir. Çünkü yalnızca HPMC-su çözeltisi ile çalışma yapıldığında film değil jel yapısı elde edilmiştir. Ancak hedefimiz ıslak

yüzeylerde yüksek yapışkanlık gösterebilen ve iyileştirici doğal bileşenlerin salınımını yapacak kompozit filmler olduğundan dolayı HPMC çözeltisine su-niştasta çözeltisi eklenmiş ve ince, ıslak yüzeylerde yapışkan özellik gösterirken salınım yapabilen filmler sentezlenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar ile sentezlenen filmlerde HPMC-Niştasta farklı oranlarda hazırlandığında filmlerin daha ince olduğu tespit edildiğinden çalışmada diğer filmler bu oranlar ile sentezlenmiştir. Filmlerin ince olması durumunda kuruma esnasında kıvrılma olmamakta ve bu durum filmlerin kullanım kolaylığını sağlamaktadır. Sentezlenen filmler su içerisinde kolaylıkla parçalanmaktadır. Sentezlenen polimer kompozit filmler için kullanım sonrasında bertaraf işlemi gerekmemektedir.

HPMC' nin sıcak suda daha iyi çözündüğü literatür taramalarından bilindiğinden çözelti karıştırma işlemleri sürekli olarak belirli bir sıcaklık aralığında tutulmuştur. Aynı durum niştasta içinde geçerlidir. Soğuk su ile süspanse edilen niştasta değişmediği ve çözünmediği için belirli bir sıcaklık noktasına gelmesi gerekir. Buğday niştastası için bu jelatinizasyon sıcaklığı 58-64° C olduğundan çözeltinin karıştırma sıcaklığı için belirlenen sıcaklığın 60-70 °C olarak belirlenmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir. Daha önce yapılmış olan benzer biyoyumlu film çalışmalarına bakıldığında niştasta ile birlikte sorbitol kullanıldığı belirlenmiştir. Tez çalışmasında sentezlenen filmlerin ağız içi yaralarda ve diş eti hastalıklarında da kullanılabilirliğinin olduğu düşünüldüğünden polimer kompozit film yapısına sorbitol eklenerek denemeler yapılmıştır. Sorbitol eklenen filmlerde parçalanma, eklenmediği filmlere göre daha hızlı gerçekleşmiştir. Polimer kompozit filmlerin içerisine doğal iyileştirici ajanlar katılacağından dolayı bu ajanların salınım ve etki süresi açısından hızlı bir parçalanma istenmediğinden polimer kompozit film yapısına sorbitol katılması yapılmamıştır. Ayrıca yapılan tekstür analizi ile sorbitol katkılı filmin uzamasının en az olduğu belirlenmiş ve deneysel çalışma desteklenmiştir.

Tekstür analizi: Yapılan analiz ile hoda, lavanta, sarı kantaron yağ katkılı filmlerin kururken kıvrılarak katlanmasından dolayı tekstür analizi yapılamamıştır. Diğer doğal iyileştirici ajanlarla katılanmış filmlerin tekstür analizleri sonucunda saf polimer kompozite göre daha dayanıklı, sert ve esnek olabildiği tespit edilmiştir. Sentezlenen polimer kompozit filmlerde iyileştirici özellikli doğal ajan katılması yapıldığından filmin uygulama yapılan bölgede kalarak salınım yapma süresi

iyileşme sürecini etkileyecektir. Yapılan analiz ile elde edilen sonuçlara bakıldığında saf ve katkılı polimer kompozit filmlerin gerilme dirençlerinin farklı olduğu dolayısıyla bu durumun polimer kompozit filmlerin kullanım alanını geliştireceği belirlenmiştir.

SEM analizi: Sentezlenen temel yapıdaki filme SEM analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda herhangi bir aglomerasyon görülmediğinden dolayı film içerisine doğal iyileştiricilerin katkılanabilmesine karar verilmiştir. Doğal iyileştirici ajanlar katkılanırken yağ fazda olmalarından dolayı taşıyıcı olarak gliserol kullanılmış ve yağ fazdaki iyileştirici ajanların su bazlı karışım içerisinde homojen karıştırılması sağlanmıştır.

FT-IR analizi: Sentezlenen polimer kompozit filmler ve sıvı fazlarının spektrumları elde edildikten sonra karşılaştırılması yapıldığında benzer piklerin olması yapı içerisindeki doğal iyileştirici ajanların salınımının gerçekleştiğini göstermektedir.

Mikroskop görüntüleri: Sentezlenen polimer kompozit filmlere SEM analizi yapılmıştır. Doğal iyileştirici olarak bitkisel uçucu yağlar katkılı olduğundan SEM analizinin katkılı polimer kompozit filmlere yapılması uygun bulunmamıştır. Sentezlenen filmlerin mikroskop görüntüleri alınmıştır. Mikroskop görüntülerinde belirgin bir aglomerasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Şişme kinetiği: Parçalanma süresinin belirlenebilmesi için filmlere su tutma testi yapılmıştır. Test sonucunda temel yapıdaki filmlerin ıslandıktan sonra yumuşadığı, yapışkan özellik gösterdiği ve ortalama on iki dakikada parçalandığı belirlenmiştir. Yapılan literatür çalışmalarında parçalanma süresinin otuz saniye vb. şekilde olduğu görülen çalışmalara rastlanmıştır. Tez çalışmasında elde edilen parçalanma süresinin uzamasının sentezlenen filmlerin geliştirilmesi ve kullanım alanlarının farklılaştırılabilmesi için katkı sağladığı düşünülmektedir. Filmler parçalanırken içerisine immobilize edilen iyileştirici ya da kullanım alanlarına bağlı olarak destekleyici ajanların salınımının yapılan FTIR analizi ile önemli derecede gerçekleştiği görülmektedir. Böylece sentezlenen filmlerin katkılanan ajanların salınım ve salınım süresi üzerinde belirleyici olabileceği ve böylece kontrollü salınım sistemlerinde gereksiz ilaç vb. kullanımını ortadan kaldırdığı düşünülmektedir.

Su tutma testi sonrasında sentezlenen filmler için şişme kinetiği çalışması yapılmıştır. Kinetik çalışması sonucunda temel yapı ve diğer doğal iyileştirici ajanların her biri için ks (şişme hız sabiti) değerleri belirlenmiştir. Su tutma testi sonuçları doğrultusunda karanfil yağ katkılı polimer kompozit filmin 22 dakikada kekik yağı katkılı filmin ise 2 dakika içerisinde parçalandığı belirlenmiştir. Şişme kinetiği çalışmasında karanfil yağının ks değeri 0.08 kekik yağının ks değeri ise 1.27 olarak hesaplanarak sonuçlar matematiksel olarak desteklenmiştir.

Sonraki çalışmalar için fikir ve öneri olarak şunlar söylenebilir:

- HPMC-Nişasta yerine farklı biyouyumlu yapılar tercih edilebilir.
- Kullanılan HPMC-Nişasta ve doğal iyileştirici ajanlar farklı oranlarda karıştırılabilir.
- Sentezlenen filmlerin döküm ve kurutma işlemi için profesyonel cihazlar tercih edilebilir.
- Sentezlenen filmlerin karakterizasyon işlemleri için daha detaylı analizler yapılarak farklı kullanım alanları araştırılabilir.
- Tercih edilen doğal iyileştirici ajanlar çeşitlendirilebilir(vitamin vb.).
- Sentezlenen filmler sadece sağlık alanında değil tarımda da destekleyici ürün olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Akbulut, Yasemin.(2014).Tekstil baskıcılığında kullanılan bazı kıvamlaştırıcıların Tarıma uygulanabilirliği. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
- Alhazime, A. A. (2020). Effect of nano CuO doping on structural, thermal and optical properties of PVA/PEG blend. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 30, 4459-4467.
- Aydar, A. Y., ve Bağdatlıoğlu, N. (2014). Yemeklik yağların yüzey gerilimi ve temas açılarının belirlenmesinde uygulanan yöntemler. *Akademik Gıda*, 12(1), 108-114.
- Barbucci, R., Magnani, A., and Consumi, M. (2000). Swelling behavior of carboxymethylcellulose hydrogels in relation to cross-linking, pH, and charge density. *Macromolecules*, 33(20), 7475-7480.
- Basan, S.(2013).Polimer Kimyası.Ankara: Gazi kitabevi.
- Benmouhoub, N., Simmonet, N., Agoudjil, N., and Coradin, T. (2008). Aqueous sol-gel routes to bio-composite capsules and gels. *Green Chemistry*, 10(9), 957-964.
- Bodini, R. B., Pugine, S. M. P., de Melo, M. P., and de Carvalho, R. A. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory properties of orally disintegrating films based on starch and hydroxypropyl methylcellulose incorporated with Cordia verbenacea (erva baleeira) extract. *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 714-724.
- Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F., and Simões, S. (2015). Oral films: current status and future perspectives: I—galenic development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*, 206, 1-19.
- Bozmaoğlu, A. (2015). SACX300, SACX305 ve SACX0307 üçlü kurşunsuz lehim alaşımlarının Cu (bakır) altlık üzerinde ıslatma özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Karabük.
- Çalışkan, U. K., ve Yıldırım, S.(2020). Kenevir ve sağlık alanında kullanımı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(1), 112-136.
- Can, Sadık Ahmet.(2019). Sıcak eriyik ekstrüzyon yöntemi kullanılarak uzatılmış salım yapan oral dozaj şekillerinin geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Cellat, K. (2011). Bazı endemik bitkilerin uçucu yağ bileşenlerinin ekstrakte edilmesi ve içeriklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Cortés-Rojas, D. F., de Souza, C. R. F., and Oliveira, W. P. (2014). Clove (*Syzygium aromaticum*): a -precious spice. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(2), 90-96.
- Çelik E, Yuvalı Çelik G.(2007). Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-line Mikrobiyoloji Dergisi*, 05;2,1-6.
- Çırak, Z. D., ve Yakıncı, D. B. (2020). Tıbbi uygulamalarda kullanılan biyoyumlu biyomalzemeler. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 8(2), 515-526.
- Demirekin A. ,Gül H.(2016). Enzime dirençli nişasta ve sağlık üzerindeki etkileri. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, Cilt;30(2), 71-78.
- Devi, B., Sharma, N., Kumar, D., and Jeet, K. (2013). Morus alba Linn: A phytopharmacological review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(2), 14-18.

- Dharmalingam, K., and Anandalakshmi, R. (2019). Fabrication, characterization and drug loading efficiency of citric acid crosslinked NaCMC-HPMC hydrogel films for wound healing drug delivery applications. *International journal of biological macromolecules*, 134, 815-829.
- Dursun Seda, Erkan Nuray, Yeşiltaş Murat.(2010). Doğal biyopolimerler bazlı (biyobozunur) nanokompozit filmler ve su ürünlerindeki uygulamaları. *Journal of FisheriesSciences.com*, 4(1): 50-77.
- Düzyol, S. (2016). Cevher hazırlama işlemlerinde yüzey gerilimi ve temas açısı ölçümünün genel bir değerlendirilmesi. *Soma Meslek Yüksekokulu Teknik Bilimler Dergisi*, 2(22), 21-31.
- Esra, Baloğlu.(2006).Mukozaya yapışan sistemler, tedavideki önemi ve son gelişmeler. Türk Eczacıları Birliği 8. Türkiye Eczacılık Kongresi. Ankara, Türkiye.
- Evcin, A., Ersoy, B., Uygunoğlu, T., ve Güneş, İ. (2018). Farklı mineral katkıların epoksi zemin kaplama malzemesinin ıslanmazlığına ve yüzey enerjisine etkisi. *Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 33(2), 599-610.
- Gediya, S. K., Mistry, R. B., Patel, U. K., Blessy, M., and Jain, H. N. (2011). Herbal plants: used as a cosmetics. *J Nat Prod Plant Resour*, 1(1), 24-32.
- Goa, K. L., and Benfield, P. (1994). Hyaluronic acid. *Drugs*, 47(3), 536-566.
- Gök, M. K. (2008). Nişasta esaslı biyoyumlu polimerlerin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler Programı, İstanbul.
- Graça, M. F., Miguel, S. P., Cabral, C. S., and Correia, I. J. (2020). Hyaluronic acid—Based wound dressings: A review. *Carbohydrate polymers*, 241, 116364.
- Güler H. , Dönmez İ. , Aksoy S.(2015). Tıbbi ve aromatik bitkilerin antibakteriyel aktivitesi ve tekstil sektöründe kullanımı. *SDU Journal of Science (E-journal)*, 10 ;(2),27-34.
- Gün, M. (2013). Aljinat-kitosan nanopartiküllerin kolşisin salımında kullanılmasının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Güven, Ş.Y. (2014). Biyoyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. *Suleyman Demirel University Journal of Engineering Sciences and Design*. 2(3). 303-311.
- Hajhashesi, V., Ghannadi, A. , Sharif, B.(2003).Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf -extracts and essential oil of *Lavandula Angustifolia* Mill. *Journal of Ethnopharmacology* 89,67-71.
- Kamper, S. L., and Fennema, O. (1984). Water vapor permeability of edible bilayer films. *Journal of Food science*, 49(6), 1478-1481.
- Keshari, A., Sharma, P. K. ve Parvez, N. (2014). Fast dissolving oral film : A novel and innovative drug delivery system. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(03), 92–95.
- Kırkık, D., Karabulut, B., Öztürk, K., ve Taş, S. K. (2019). Dental Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 8(2), 145-153.
- Köksal, Ö., ER, B. A., Ardalı, Y., ve Sağlam, M. (2019). Biyoplastiklerin Biyodegradasyonu. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 4(2), 151-167.
- Kumar, S., and Himmelstein, K. J. (1995). Modification of in situ gelling behavior of carbopol solutions by hydroxypropyl methylcellulose. *Journal of pharmaceutical sciences*, 84(3), 344-348.

- Kurban, Burcu.(2018) Kozmetik ürünlerde kullanılan bitkilerin fitoterapi açısından incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi anabilim dalı Fitoterapi programı, İstanbul.
- Kurtoğlu, A. H. Y., ve Baykara, T. T. D.(2008). Mukoadhezif polimerlerle antifungal etkili vajinal tablet formülasyonlarının geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik teknoloji anabilim dalı, Ankara.
- Kurtoğlu, A. H., and Karataş, A. (2009). Current approaches to wound therapy: modern wound dressings. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 38(3), 211-232.
- Nafee, N. A., Ismail, F. A., Boraie, N. A., and Mortada, L. M. (2004). Mucoadhesive delivery systems. I. Evaluation of mucoadhesive polymers for buccal tablet formulation. *Drug development and industrial pharmacy*, 30(9), 985-993.
- Okur, M. E., Karantas, I. D., Şenyiğit, Z., Okur, N. Ü., and Siafaka, P. I. (2020). Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(6), 661-684.
- Ölçer, H., and Akın, B. (2008). Starch: Biosynthesis, granule structure and genetic modifications. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, (016), 1-12.
- Özbağ, Süheyla.(2010). İletken polimerlerin karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Özcan Bülbül, Ece.(2018).Oral film formülasyonlarının geliştirilmesi ve optimizasyonu. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik teknoloji anabilim dalı, İstanbul.
- Öztürk A., Akgüner Z.(2020). İpek Fibroin/Polivinil alkol esaslı ilaç taşıyıcı yara örtüleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt; 24(1), 25-34.
- Pasinli, A. (2004). Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler. *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4(4), 25-34.
- Pacheco M., Barbieri D., Silva C., Moraes M.(2021). A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others.*International Journal of Biological Macromolecules* ,178,54-513.
- Peppas, N. A., and Mongia, N. K. (1997). Ultrapure poly (vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 43(1), 51-58.
- Price, R. D., Berry, M. G., and Navsaria, H. A. (2007). Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 60(10), 1110-1119.
- Prof.Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu. (2002). Biyomalzemeler, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*.
- Przybyłek, I., and Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.
- Sezer, S. (2011). PEG ile stabilize edilmiş kollajen-kitosan hidrojellerin biyomalzeme olarak geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı,79, İstanbul.
- Silveira, M., and Jonas, R. (2002). The biotechnological production of sorbitol. *Applied microbiology and biotechnology*, 59(4), 400-408.
- Takeuchi, K., Nakazawa, M., Yamazaki, H., Miyagawa, Y., Ito, T., Ishikawa, F., and Metoki, T. (2009). Solid hyaluronic acid film and the prevention of postoperative

- fibrous scar formation in experimental animal eyes. *Archives of ophthalmology*, 127(4), 460-464.
- Topaç, F. (2012). Maleik asit, nişasta ve kaolin içeren akrilamid esaslı kompozit hidrojellerin hazırlanması, karakterizasyonu ve yüzeye soğurum çalışmalarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Tunçay, M., ve Çalış, S. (1999). Biyoparçalanabilir sentetik ve doğal Polimerler. *FABAD J. Pharm. Sci*, 24, 109-123.
- Tüylek, Z. (2017).Biyomateryaller ve sağlıkta kullanımı. *Bozok Tıp Dergisi*,7;4,80-9).
- Tüylek, Z. (2019). Sağlık alanında kullanılan akıllı polimerler. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 7(1), 81-95.
- Tokiwa, Y., Calabia, B. P., Ugwu, C. U., and Aiba, S. (2009). Biodegradability of plastics. *International journal of molecular sciences*, 10(9), 3722-3742.
- Uzun, Nimet. (2011). Süperkritik mikronizasyon yöntemleriyle kontrollü ilaç salınımına yönelik ilaç-polimer kompozit mikrotaneciklerinin hazırlanması. Doktora tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Yalçın, S. K., ve Özbaş, Z. Y. (2003). Gliserinin biyokimyasal yollarla üretimi ve şarap fermentasyonlarındaki önemi. *Gıda*, 28(4).
- Akgül Y., Kılıç A. (2018): Polivinil alkol (PVA) nanoliflerin üretiminde yenilikçi bir yaklaşım: santrifüjlü lif üretimi, *Tekstil ve Mühendis*, 25: 109, 30-36.
- Yoruç, A. B. H., ve Uğraşkan, V. (2017). Yeşil polimerler ve uygulamaları. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 17(1), 318-337.

ÖZ GEÇMİŞ

Nisa Aydın, Samsun 19 Mayıs (Anadolu) Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği bölümünden 17.01.2019 tarihinde mezun oldu. 2019 yılında OMÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsünden Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programına girdi.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0003-0557-8672

Yayımlar:

1. Aydın N., Geyikçi, F., 2020. Biyomalzemelerin Farklı Kullanım Alanlarının Değerlendirilmesi, Kimya Sanayinde Proses İyileştirme ve Yenilikçi Yaklaşımlar Sempozyumu ve Sergisi Kitabı, 24-25 Ekim, Samsun.