

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**FLAVONOİDLERİN KONTROLLÜ SALIMI İÇİN
NANOPOLİMERİK SİSTEMLER**

Fulden Zeynep URAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sinan AKGÖL

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Sunuş Tarihi: 16.11.2016

Bornova-İZMİR

2016

Fulden Zeynep URAL tarafından **yüksek lisans tezi** olarak sunulan “**Flavonoidlerin Kontrollü Salımı İçin Nanopolimerik Sistemler**” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi'nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve **16.11.2016** tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : **Prof. Dr. Sinan AKGÖL**

Raportör Üye : **Doç. Dr. Dilek ODACI DEMİRKOL**

Üye : **Prof. Dr. Nalan TÜZMEN**

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Flavonoidlerin Kontrollü Salımı İçin Nanopolimerik Sistemler**” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

16/ 11 / 2016

Fulden Zeynep URAL

ÖZET**FLAVONOİDLERİN KONTROLLÜ SALIMI İÇİN
NANOPOLİMERİK SİSTEMLER**

URAL, Fulden Zeynep

Yüksek Lisans Tezi, Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sinan AKGÖL

Kasım 2016, 63 sayfa

Bu tezde, flavonoid türü olan nobiletin molekülünün kontrollü salımı için aminoasit türevli, biyouyumlu poli(HEMA-MAH) nanopolimeri sürfaktansız emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. Nobiletin molekülünün maksimum adsorpsiyon optimizasyon koşulları belirlendi. Nanopolimerik malzemenin karakterizasyonu için SEM, FTIR, Zeta-boyut, Zeta- potansiyel ölçümleri yapıldı. SEM ve Zeta-boyut analizi sonucunda 233 nm eş boyutlu homojen dağılım gösteren nanopolimerler elde edildiği görüldü. Farklı ortam koşullarında nobiletinin adsorpsiyon koşulları belirlenmek üzere zaman, sıcaklık ve başlangıç konsantrasyonu etkisi incelendi. Yapılan denemelerde, histidin aminoasitini içeren poli(HEMA-MAH) nanopolimerine maksimum nobiletin bağlanma koşulları belirlendi; 25° C sıcaklıkta, 60 dakika süre ile 1,1 mg/ml nobiletin konsantrasyonunda maksimum 176,2961 mg Nob bağlanma miktarı hesaplandı. Maksimum Nob bağlı nanopolimerin, cilt ortamına uyumlu pH ve sıcaklıkta salım miktarları incelendi. Salım kinetik hesaplamaları yapıldı. Salım mekanizmasının türünü gösteren “n” katsayısı 0.5’den küçük bulundu. Nob salımı için sentezlenen nanopolimerik sistemin difüzyon mekanizmasının Non-Fickian türü olduğu sonucuna varılmıştır. Selüloz membranlar içerisine konulan nanopolimerlerden ilk dakikalarda yüksek hızlarında, daha sonra düşük hızlarda gerçekleşen salım davranışları ile yüksek oranlarda ilaç salımı gerçekleşmiştir.

Anahtar Sözcükler: Flavonoid, Kontrollü Salım Sistemleri, Nanopolimerik Sistemler, Nobiletin



ABSTRACT**NANOPOLYMERIC SYSTEMS FOR THE CONTROLLED RELEASE OF
FLAVONOIDS**

URAL, Fulden Zeynep

Master of Science Thesis, Biotechnology Department

Supervisor: Prof. Dr. Sinan AKGÖL

November 2016, 63 pages

In this thesis, flavonoid type of amino acid derivative for controlled release of molecules nobiletin poly (HEMA-MAH) nanopolymer was synthesized by free surfactant emulsion polymerization method. Nobiletin molecules were optimized maximum of binding conditions. FTIR, SEM, Zeta-size, Zeta-potential measurements of nanopolymeric material were performed. As a result of SEM and Zeta-size analysis, it was observed that homogeneous nanopolymers with uniform size of 233 nm were obtained. The effect of time, temperature and initial concentration on the adsorption conditions of nobiletin under different ambient conditions was investigated. In the experiments, maximum nobiletin binding conditions were determined in the poly (HEMA-MAH) nanoparticle containing histidine amino acids; A maximum of 176.2961 mg Nob binding was calculated under at a concentration of 1.1 mg / ml nobiletin for 60 minutes at 25 °C. Controlled release was observed at all pH values compatible with skin pH. The release test was performed at different temperatures and the controlled release was observed at close to 50% of the nobiletin at high temperatures. Release kinetics calculations were performed. The "n" coefficient of the release mechanism was found to be less than 0.5. Diffusion mechanism of the nanopolymeric system synthesized for the Nob release is a Non-Fickian. The nanopolymers, which is in cellulose membranes, was released rapidly in the first time. Then showed low-speed release behavior so that high rates Nob release occurred.

Keywords: Flavonoids, Controlled Release Systems, Nanopolymeric Systems, Nobiletin





TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, çalışmam boyunca değerli bilgilerini bizlerle paylaşan danışman hocam; Prof. Dr. Sinan AKGÖL'e, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşlarım; R.Hilal ŞENAY ve Esra FEYZİOĞLU DEMİR'e, tüm deney aşamalarında beni yalnız bırakmayan, geceyarısı ve haftasonu demeden benimle çalışan canım kardeşim; Selami BAĞLAMİŞ'a, her zaman motivasyonları ile yanımda hissettiğim tüm BİOREGE ailesine, her türlü çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan, verdiği motivasyonlarla sürekli yanımda olduğunu hissettiren nişanlım; Dr.Ş.Orçun KALKAN'a, maddi manevi yardımlarıyla yanımda olan değerli annem Funda URAL'a ve babam Günay URAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
TEŞEKKÜR.....	XI
1 GİRİŞ.....	1
1.1 Polimerler	1
1.2 Polimerizasyon yöntemleri	1
1.2.1 Yığın polimerizasyon Yöntemi.....	2
1.2.2 Dispersiyon polimerizasyon yöntemi	2
1.2.3 Süspansiyon polimerizasyon yöntemi	2
1.2.4 Emülsiyon Polimerizasyon Yöntemi	3
1.3 Fonksiyonel monomerler	3
1.4 Çapraz bağlayıcılar	4
1.5 Başlatıcılar	5
1.6 Nanopolimerik malzemelerin Uygulama alanları.....	5
1.7 Kontrollü salım sistemleri.....	6
1.7.1 Difüzyon Kontrollü Salım Sistemleri	7
1.7.2 Su Geçiş Kontrollü Salım Sistemleri.....	8
1.7.3 Kimyasal Kontrollü Salım Sistemleri.....	8

İÇİNDEKİLER (devam)

	Sayfa
1.7.4 Ayarlanabilir Kontrollü Salım Sistemleri	8
1.8 Flavonoidler	9
1.8.1 Flavonoidlerin yapısı.....	10
1.8.2 Flavonoid çeşitleri.....	11
1.9 Nobiletin	12
2 MATERYAL VE METOD	14
2.1 Materyal	14
2.2 Kullanılan Cihazlar ve Sistemler	14
2.3 Fonksiyonel monomer MAH Monomerinin Sentezlenmesi	14
2.4 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerlerinin sentezi.....	15
2.5 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerlerinin Karakterizasyonu.....	16
2.5.1 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) ölçümü.....	17
2.5.2 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) ölçümleri.....	17
2.5.3 Zeta boyut analizi.....	17
2.5.4 Zeta-potansiyel Analizi	18
2.5.5 Yüzey alanının hesaplanması.....	18
2.5.6 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru kütle tayini	19
2.6 Nobiletin etken maddesinin çözünürlüğü ve standart grafiği	19

İÇİNDEKİLER (devam)**Sayfa**

2.7 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob Adsorpsiyon Koşullarının belirlenmesi	19
2.7.1 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda zaman etkisi	20
2.7.2 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda sıcaklık etkisi ..	20
2.7.3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine nobiletin adsorpsiyonunda başlangıç konsantrasyonunun etkisi.....	21
2.8 Adsorpsiyon İzotermleri ve Kinetikleri	21
2.9 Nob Bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin Salım Koşullarının Optimizasyonu	25
2.9.1 Nob bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinden Nob Salımında pH Etkisi	25
2.9.2 Nob bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinden Nob Salımında Sıcaklık Etkisi	26
2.10 Salım Kinetiği.....	26
3 TARTIŞMA VE SONUÇ	27
3.1 Karakterizasyon Çalışmaları.....	27
3.1.1 poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinin Karakterizasyonu	27
3.1.2 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) ölçümü	27

İÇİNDEKİLER (devam)

	Sayfa
3.1.3 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) ölçümleri.....	28
3.1.4 Zeta boyut analizi.....	29
3.1.5 Zeta- Potansiyel Analizi.....	29
3.1.6 Spesifik Yüzey alanının hesaplanması.....	30
3.1.7 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru kütle tayini	31
3.2 Nob etken maddesinin çözünürlüğü ve standart grafiği.....	31
3.2.1 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerine Nob Adsorpsiyon Koşullarının Belirlenmesi	32
3.2.2 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerine Nob Adsorpsiyonunda Zaman Etkisi ..	34
3.2.3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda sıcaklık etkisi ..	36
3.2.4 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda başlangıç konsantrasyonunun etkisi	39
3.3 Adsorpsiyon İzotermi	40
3.4 Nob İçeren poli(HEMA-MAH) Polimerinden Nob Salımı.....	43
3.4.1 Nob Salımında pH Etkisi	43
3.4.2 Nobiletin Salımında Sıcaklık Etkisi	45
3.5 Salım Kinetiği	47
4 DEĞERLENDİRME.....	50

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

KAYNAKLAR DİZİNİ.....56

ÖZGEÇMİŞ.....63



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1-1 Yaygın kullanılan fonksiyonel monomerler	4
1-2 En yaygın kullanılan başlatıcılar	5
1-3 Kontrollü salım tekniğinin şekille gösterilmesi	7
1-4 Flavonoidlerin genel yapısı.....	11
1-5 Nobiletin molekülünün kimyasal yapısı ($C_{21}H_{22}O_8$)	12
2-1 poli(HEMA-MAH) nanopolimer sentezinin şekilsel gösterimi	16
3-1 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kimyasal yapısı.....	27
3-2 Sentezlenen nanopolimerlerin FTIR spektrumları.....	28
3-3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin SEM fotoğrafları	28
3-4 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin boyut analizi.....	29
3-5 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin Zeta-Potansiyel Ölçümleri	29
3-6 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru kütle grafiği.....	31
3-7 Nob molekülünün standart grafiği	31
3-8 poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ile Nob molekülünün Etkileşiminin Şematik Gösterimi.....	33
3-9 Optimum zaman grafiği (pH 12; T= 25 °C; C=0,5 mg/mL)	34
3-10 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonu için elde edilen grafikler	35
3-11 Optimum sıcaklık grafiği (pH 12; t=60 dakika; C=0,5 mg/mL)	37
3-12 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob bağlanmasında termodinamik parametrelerin belirlenmesi için çizilen grafik	38

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
3-13 Optimum konsantrasyon grafiği (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika).....	40
3-14 Langmuir İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika).....	41
3-15 Freundlich İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)	41
3-16 Temkin İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)	42
3-17 Dubinin – Radushkevich İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika).....	42
3-18 Nobiletin salımında pH etkisi.....	45
3-19 Nobiletin salımında sıcaklık etkisi	46
3-20 Farklı pH'larda Salım Kinetiği Grafikleri	48
3-21 Farklı Sıcaklıklarda Salım Kinetiği Grafikleri	49



1 GİRİŞ

1.1 Polimerler

Polimerler; çok sayıda molekülün kimyasal bağlarla bir düzen içerisinde bağlanarak oluşturdukları yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. "Poli" Latince'de çok sayıda anlamına gelir. Polimerler monomerlerin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır.

Bu alanın öncüsü olan Alman Herman Stauding ilk defa polimerizasyon koşullarının polimer oluşumu üzerine etkisini tanımlamıştır. Stauding bu alanında yaptığı çalışmalarla 1953 yılında Nobel ödülünü almaya hak kazanmıştır. Öncelikle doğal polimerler taklit ederek işe başlanmış. 1930 yılında Wallace Carothers naylonu sentezlemeyi başarmıştır. O yıllarda endüstriyel organik kimyacıların çalışmaları bile polimer kimyası alanına kaymıştır. Bunun sonucu olarak günümüzde birçok polimer türü gelişmiş ve herbiri geniş uygulama alanlarına sahiptir.

1.2 Polimerizasyon Yöntemleri

Polimerizasyon reaksiyonları laboratuvar şartlarında ya da endüstriyel amaçlar için yapılır. Bu reaksiyonlar genellikle aşağıdaki gibi fiziksel yöntemlerle elde edilir (O'dian ve Group, 2004; Arshady, 1992):

Bunlar

- Yığın polimerizasyonu
- Dispersiyon polimerizasyonu
- Süspansiyon polimerizasyonu
- Emülsiyon polimerizasyonu

1.2.1 Yıgın Polimerizasyon Yöntemi

Yıgın polimerizasyonunda monomer üzerine uygun başlatıcı ilave edilir. Belli sıcaklık ve sabit basınç altında doğrudan polimerleştirilir. Bu işlemin en önemli özelliği saf polimerlerin üretilebilmesidir. Yıgın polimerizasyon işlemi sonunda elde edilen ürün, üretim sonrası ayırma, saflaştırma, vb. işlemleri gerektirmez, direk satışa sunulabilir. Ayrıca, diğer işlemlere göre daha ucuz makina ve teçhizat gerektirir. Bu sebeple basit ve ekonomik bir teknik olarak değerlendirilir.

Bu tür polimerizasyon işlemleri şiddetli ekzotermik olup, yüksek molekül ağırlıklı polimer moleküllerinin hemen oluşması ile ortamın viskozitesinin hızla artar. Bu sebeple sıcaklık kontrolü son derece zorlaşır. Ani sıcaklık artışları, polimerin bozunmasına ve monomerin gaz oluşumuna belki de şiddetli patlamalara neden olabilir.

1.2.2 Dispersiyon Polimerizasyon Yöntemi

Bu polimerizasyon yöntemi ile 1 -10 mikrometre arasında birbiri ile aynı küresel yapıda polimerik partiküller elde edilir. Dispersiyon polimerizasyon yönteminin özelliği monomer fazı, dağıtma fazında çözünür fakat işlem sonunda oluşan polimerler dağıtma fazında çözünmemektedir.

1.2.3 Süspansiyon Polimerizasyon Yöntemi

Bu polimerizasyon yöntemi endüstride büyük çapta polimer üretiminde oldukça yaygındır. Bu polimerizasyon yöntemi ile 50 - 1000 mikrometre çapında, gözenekli veya gözeneksiz partiküller elde edilebilir. Bu polimerizasyonda iki faz vardır;

- Monomer fazı
- Dağılma fazı

Bu yöntemde en önemli konu monomerin dağılma fazındaki çözünürlüğüdür. Dağılma fazındaki monomer çözünürlüğünün çok düşük olması gerekir. Bu yüzden hidrofilik suyu seven monomerler için yağ, petrol eteri gibi hidrofobik sıvılar kullanılır. Hidrofobik monomerler için de su, çözünürlüğü az olacağından dağılma fazı olarak kullanılır. Monomer damlacıkları içerisinde başlatıcıyı da

barındırırlar. Isı vb. fiziksel etkiler ile polimerleşme reaksiyonu başlatılır. Polimerleşme reaksiyonu sonucunda her bir monomer damlası bir partiküle dönüşür.

Bu yöntemde karşılaşılan en büyük sorun partiküllerin birleşerek agregatlaşmasıdır. Bunu önlemek için dağılma fazına partikülleri sabit bir şekilde ortamda tutabilecek stabilizatörler eklenir. Partikül boyutu kullanılan stabilizatöre ve ortamı karıştırma hızına bağlı olarak değişir.

1.2.4 Emülsiyon Polimerizasyon Yöntemi

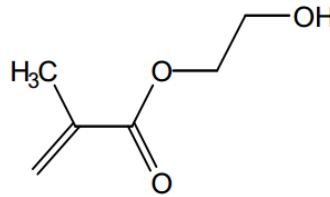
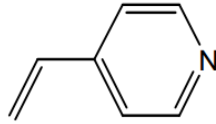
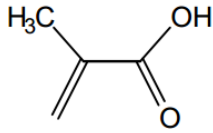
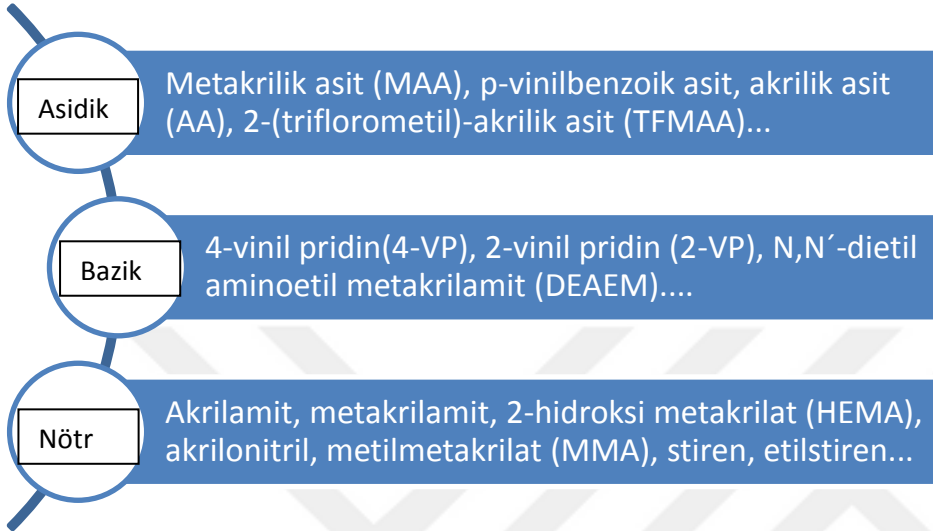
Bu yöntem klasik emülsiyon polimerizasyonu, ters emülsiyon polimerizasyonu ve emülgatörsüz emülsiyon polimerizasyonu olarak, sentezdeki bileşenlere ve fiziksel yapılarına göre üç grup altında incelenebilir. Klasik emülsiyon polimerizasyonunda, monomer ve emülgatör polar faz içerisinde dağılmış halde bulunur. Ters emülsiyon polimerizasyon ile bu polimerizasyonun farkı; monomerin polaritesi fazlayken dağıldığı ortamın polaritesi çok daha düşüktür. Emülgatörsüz emülsiyon polimerizasyonunda adından anlaşıldığı üzere ortamda emülsiyeye edici hiçbir ajan yoktur ve emülgatörler zamanla reaksiyon sırasında oluşur (A. Van Herk ve Gilbert, 2013).

Bu polimerizasyon yönteminde birbiri ile karışmayan iki faz vardır. Süspansiyon polimerizasyonu ile farkı bu yöntemde başlatıcı öncelikli olarak dağılma fazından çözünür. Emülsiyon yapıcı kimyasallar ile monomer fazı dağılma fazında emülsiyon halinde durur. Sodyumdodesilsülfat emülsiyon yapıcı maddelerin en yaygın kullanılanıdır. Emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile 1 mikrometre civarında eş boyutlu küresel partiküller elde edilebilir (A. Van Herk, 2007).

1.3 Fonksiyonel monomerler

Etken madde ile polimerik malzeme arasındaki hidrofobik etkileşimler veya kovalent bağlanma gibi bağlanmaların etkili olabilmesi açısından fonksiyonel monomerler önemlidir. Seçimi iyi yapmak gerekir. Birbirleri arasında ciddi bir

uyum olmalıdır. Asidik, bazik, nötr özelliklere sahip birkaç fonksiyonel monomer örnek olarak verilmiştir(Cormack ve Elorza, 2004).



Metakrilik asit (MAA)

4-Vinil piridin

2-Hidroksietil metakrilat(HEMA)

Şekil 1-1 Yaygın kullanılan fonksiyonel monomerler

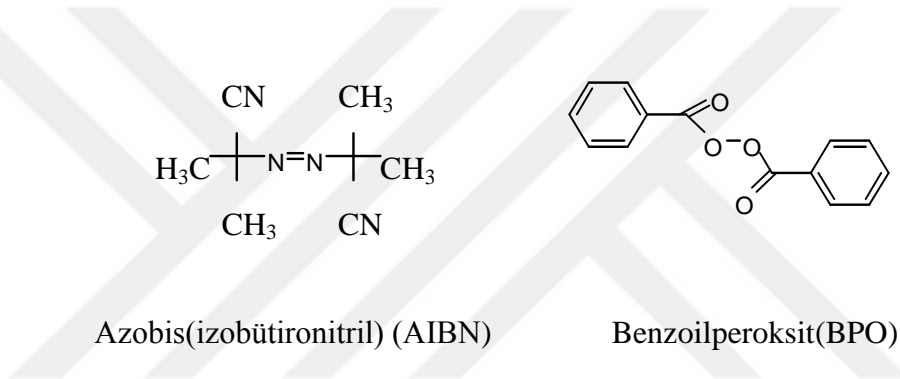
1.4 Çapraz bağlayıcılar

Çapraz bağlayıcılar, etkileşmesi istenilen molekülün bağlanma bölgelerinin daha etkin olmasında ve polimer yapısının kararlılığında oldukça etkilidir. Etkin bir bağlanma için, çapraz bağlayıcılar ile fonksiyonel monomerin birbirine uyumlu olması gereklidir. Eğer aralarında uyuşmazlık olursa çapraz bağlayıcı ya da fonksiyonel monomer baskın çıkar ve polimerizasyon işleminin gerçekleşmesi mümkün olmaz. (Chapuis vd., 2004).

Etilenglikol dimetakrilat(EGDMA) ve divinil benzen bunların en yaygın olarak kullanılanlarıdır.

1.5 Başlatıcılar

Serbest radikal polimerizasyon tepkimelerinde başlatıcılar radikal kaynak olarak kullanılmaktadır. Yaygın olarak 2,2-azobis(izobütironitril)(AIBN) ve 2,2-azobis(2,4-dimetilvaleronitril)(ADVN) kullanılır. Monomer ile etken madde arasındaki etkileşimler zayıf ise polimerizasyon çok yüksek sıcaklıklarda olmaz. Bu durumda, ısıl bozunma yerine UV bozunma tercih edilmektedir (Cormack ve Elorza, 2004).



Şekil 1-2 En yaygın kullanılan başlatıcılar

1.6 Nanopolimerik malzemelerin Uygulama alanları

Nanopolimerlerin günümüzde birçok uygulama alanı vardır (Salata, 2004).

- a) Floresan biyolojik belirteçler (Bruchez vd., 1998; Wang vd., 2002)
- b) Fagokinetik çalışmalar (Parak vd., 2002)
- c) Patojenlerin biyotanınması (Edelstein vd. , 2000)
- d) DNA yapılarının saptanması (Türkcan vd., 2013)
- e) Protein analizi (Perçin, 2012)
- f) Genetik ve doku mühendisliği (Ma vd., 2003; de la Isla vd., 2003).
- g) Isı ile tümör parçalanması (Yoshida vd., 1999).

h) Biyomolekül ve hücre saflaştırılması (Toprak vd., 2015)

i) İlaç ve gen salımı (Türkmen vd., 2014; Panatarotto vd., 2003)

i) Hormonların tanınması ve uzaklaştırılması (Congur vd., 2013)

1.7 Kontrollü salım sistemleri

Son yıllarda vücudun belli istenilen bölgelere ilacı verebilen ya da uzun süreli ilaç salımı yapabilen sistemler geliştirilmiş ve çok kısa bir zaman içerisinde bu sistemler hemen hemen tıp biliminin her dalında kullanılmaya başlamıştır.

Kimyasal bir reaksiyona cevap olarak etken maddenin(ilâç) serbest bırakıldığı sistemlere salım sistemleri denir(Siegel ve Rathbone, 2012).

Kontrollü salım sistemleri etken maddenin daha olarak önceden hesaplanmış ve istenilen miktarda, belli bir alana ve belli zaman aralıklarında salım yapılmasını sağlayan sistemlerdir (Şekil 1.3). Etken madde salımı, kullanılacak polimerin hangi formda sentezleneceği ile ilişkili olup, polimerin özelliklerine bağlıdır.

Kontrollü salım sistemlerinde amaç, ortam konsantrasyonundaki etken madde miktarını belirli bir düzeyde tutabilmektir. Kontrolü salım sistemleri; pH, iyonik kuvvetler ve enzim gibi faktörlerden etkilenmektedir (Kumar, Chaubal, Domb, Kumar ve Majeti, 2002).

Kontrollü salım sistemlerinde, hedefleme özelliği ile zararlarının azaltılması, gerek duyulan madde miktarından fazlasının verilmemesi, tedavi edici düzeyde madde miktarının belli bir süreden sonra sabit kalması, kolay bozunabilen ilaç, etken madde vb. için kullanımın kolaylaşması gibi yararları vardır.

Bu tür etken maddelerin/ilâçların polimerik sistemlerden salımı için dört genel mekanizma bulunuyor (Uhrich, Cannizzaro, Langer, ve Shakesheff, 1999):

1. Direk sistemden difüzyonu
2. Bir kimyasal ya da enzim yardımıyla sistemin değişmesi ile etken maddenin/ilacın salımı ya da sistemden kopması

3. Sistemin şişmesi veya osmoz ile çözücünün hareketi
4. Fizyolojik bir gereksinim ile uyarıya cevap olarak salımın gerçekleşmesidir.

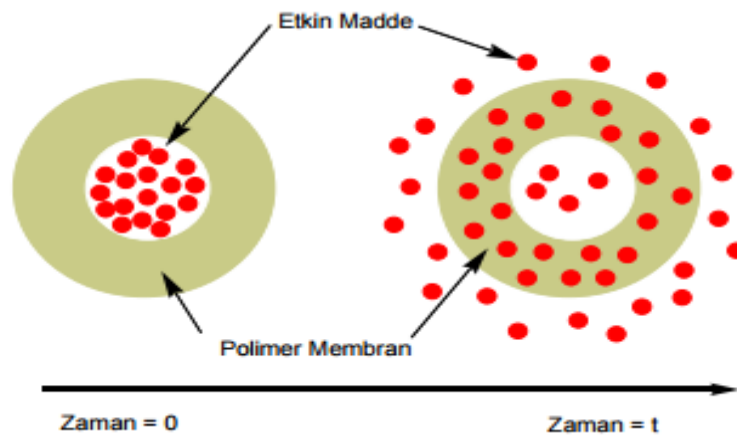
Ayrıca bu mekanizmaların tümü birlikte salım sistemini oluşturabilir.

Polimerik kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları dikkat alınarak iki sınıf altında gruplandırılabilirler. Bunlar, kimyasal kontrollü sistemler ve şişme kontrollü sistemlerdir. Kimyasal kontrollü sistemlerde, ilacın difüzyonu Fick kanunu ile açıklanır. Bu difüzyon, polimer ile ortam arayüzeyinde katı fazın parçalanmasına neden olan kimyasal reaksiyon ile gerçekleşir. Şişme kontrollü sistemler Non-Fickian kanunu ile ifade edilen polimer içine ortamın girmesi ile yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu ile olabilir (Wayne ve Dean., 1995).

1.7.1 Difüzyon Kontrollü Salım Sistemleri

Rezervuar ya da zar-kontrollü sistemlerdir. Etkin maddenin incecik polimerik bir zar ile çevrili bir yapıya sahiptir. Salım, zardan difüzyon yoluyla veya yayılma ile gerçekleşir (Şekil 1-3). Bu tür sistemler piyasada satışa sunulmuştur.

Bu sistemler vücut içerisine yerleştirilerek ve deri yüzeyine yapıştırılarak kullanıma olanak sağlar. Fakat transdermal kullanımı daha yaygındır. Bu kullanımda etken madde deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışmaktadır.



Şekil 1-3 Kontrollü salım tekniğinin şekille gösterilmesi

1.7.2 Su Geçiş Kontrollü Salım Sistemleri

Etken maddenin salım hızının suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edildiği su geçiş-kontrollü sistemlerdir. Bu tür sistemler şişebilen ya da ozmotik şeklinde tasarlanabilir. Ozmotik tasarlanan sistemlerde etken madde lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır. Sistemdeki semi-geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir, ancak etken maddenin dışarı çıkmasını engeller. Su, etken maddenin yarattığı ozmotik bacinçile sisteme taşınır ve sistemdeki basınç etken maddeyi dışarıya verir.

Şişebilen sistemlerde kuru haldeyken camsı görünümüne sahiptir. Sulu ortamda dağıtılır. Camsı yapıda salım gerçekteşemez fakat sulu bir ortamda matris şişer ve etken madde kolayca polimerden dışarıya atılır (Caka vd.,2016).

1.7.3 Kimyasal Kontrollü Salım Sistemleri

Bu sistemde etken madde polimerik yapıya kovalent bağlı durumdadır. Bu sistem deri altına ya da damardan belli bir bölgeye hedeflenerek etken maddenin o ortamda kopmasıyla hedefe ulaşmasını sağlar. Etken madde ile polimer arasındaki kovalent bağların kopması kimyasal yolla olur.

Bu sistemler biyobozunur sistemler ile entegre tasarlanabilirler. Biyobozunur sistemler vücut içerisinde bozulan küçük zararlı olmayan moleküllere dönüşen sistemlerdir. Bunların salım sistemi olarak kullanılması uygulama amacını yitirdikten sonra hiçbir cerrahi müdahaleye maruz bırakılmadan tedavinin bitmesi oldukça avantajdır. Vücut içerisinde polimer bozulmaya başlayınca salım başlamış olur. Salım işlemini bitince polimer vücuttan bozularak tamamen uzaklaşır.

1.7.4 Ayarlanabilir Kontrollü Salım Sistemleri

Ayarlanabilir sistemlerde mekanik pompalar bulunmaktadır. Bu pompalar etken maddeyi vücuda dağıtırlar. Pompalar vücut dışında ya da vücudun herhangi bir bölgesinde yer alabilir. Şeker hastalarındaki insülin salımını kontrol eden sistemler buna örnek olarak verilebilir. Dışarıda ayarlama, manyetik polimer sistemleri ile sisteme dışarıdan manyetik alan uygulanır böylece etken madde difüzyonla salınır (Denizli vd., 1988).

1.8 Flavonoidler

'Flavonoid' adı, sarı renkli olmalarının sonucu olarak Latince'de sarı anlamına gelen 'flavus' sözcüğünden ileri gelmektedir (Kahraman vd., 2002).

Flavonoidler, düşük molekül ağırlığına sahip bitkisel doğal bileşikler olup sağlık üzerinde olumlu etkilere sahiplerdir. Flavonoidler meyve ve sebzelerin kök ve gövdelerinde bol miktarda bulunur (Middleton, 1998; Priscilla, vd., 2014). Ayrıca flavonoidleri P vitamini olarak kabul eden görüşler mevcuttur (Sorata vd., 1984).

Flavonoidler meyve, sebze, çeşitli yararlı biyokimyasallar ve antioksidan etkiye sahip bazı içeceklerde bulunan aromatik pigment bileşikleridir. Bu moleküller, hücre içinde kimyasal haberci, fizyolojik düzenleyici veya hücre döngüsünün inhibitörleri olarak görev alırlar.(Sato vd., 2007)

Flavonoidlerin yüksek antioksidan etkisinin yanında başka bir çok özellikleri de vardır. Flavonoid eksikliğinde bir çok hastalık görülmektedir. Kanseri, yaşlanma, ateroskleroz, iskemik yaralanma, inflamasyon ve nörodejenaratif hastalıklar(parkinson, alzheimer) gibi çeşitlik rahatsızlıkların bu durum ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Akbaşlı, 2013).

Aktif oksijenin ve radikallerin insan vücudunda birçok hastalığa neden olduğu ve cilt dokusuna zarar verdiği düşünülmektedir. Aktif oksijenler ve serbest haldeki radikallerin kanser hücrelerini ürettiği, in vivo denemelerde deride kanser hücreleri meydana getirdiği saptanmıştır (Cerutti, 1985; Slaga vd., 1982). Flavaonoidler, antioksidan maddeler olup, hücre içinde ve dışında gerçekleşen oksidasyon işlemlerini azaltırlar. Bu durum cilt sağlığında önemli bir yere sahiptir. Biyolojik etkili flavonoidler (bioflavonoidler) vitamin P maddeleri olarak da bilinmektedir.

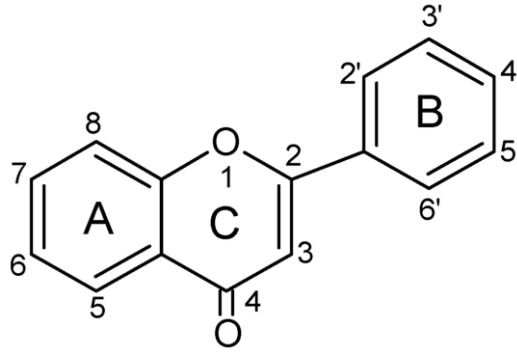
1936 yılında Rusznyak ve Szent-Gyorgyi tarafından yapılan çalışmada flavonoidlerin biyolojik aktiviteleri sorgulanmıştır. Son yıllarda sağlık alanında olumlu etkilerinin ortaya çıkmasıyla flavonoidlere ilgi artmıştır (Xiao, 2015).

Fenolik bileşiklerin kalp sağlığı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Siyah çay, soğan ve elmada bulunan flavonoidlerin yüksek miktarda olması ile bunları tüketen yaşlılarda kalp hastalıklarına bağlı ölüm sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir (Langseth, 1995). Bu bileşiklerin kılcal damarlarda kanama ve çatlama engelleme etkileri olduğu ve flavonoidlerin diğer maddelerin oksidasyonunu yavaşlatıcı etki gösterdikleri bildirilmektedir (Schobinger, 1988). Bitkisel kaynaklı besinler, meyve ve sebzeler fenolik bileşikler bakımından zengin kaynaklardır. Gıda, deri ve farmakoloji alanlarındaki kullanım olanakları yanında, insan sağlığı üzerine de önemli etkileri bulunan fenolik bileşiklerin etkilerinin bilinmesi ve daha etkin bir şekilde kullanılabilme yollarının araştırılması gereklidir. Günümüzde, yapay maddelerden uzaklaşmanın ardından doğal fenolik bileşiklere verilen önemin daha da artacağı beklenmektedir.

1.8.1 Flavonoidlerin Yapısı

Flavonoidler bitkisel kaynaklı gıdalarda bol miktarda bulunmaktadır. Bitkilerin, ikincil metabolitlerindedir. Yaşamsal gereksinimler için kullanılan birincil metabolitlerden türevlenirler(Kahraman A., Serteser M., Koken T., 2002).

15 karbon atomlu 2-fenil benzopiron(difenil propan) ($C_6-C_3-C_6$) yapısındadırlar. Çok sayıda fenol grubu içermeleri sonucunda 'polifenolik bileşikler' olarak tanımlanırlar. Fenil benzopiron yapısı A,B ve C halkalarından meydana gelmektedir. A halkası, glukoz metabolizmasının bir sonucu olan asetil koenzim A'nın oluşturduğu malonil koenzim A'nın 3 molekülünün kondenzasyonu ile; B ve C halkaları ise, glukoz metabolizması sonucunda olan sinamik asit gibi fenil propanoid bileşiklerinden meydana gelmektedir.



Şekil 1-4 Flavonoidlerin genel yapısı

Şekil 1.4'de gösterilen yerlerdeki C atomlarına –OH (hidroksil) gruplarının bağlanmasıyla çok çeşitli flavonoidler meydana gelmiştir.

1.8.2 Flavonoid Çeşitleri

İskelet yapılarının farklı olmasına göre flavoon, flavonol, flavanon, biflavonoid, kalkon gibi türleri vardır.

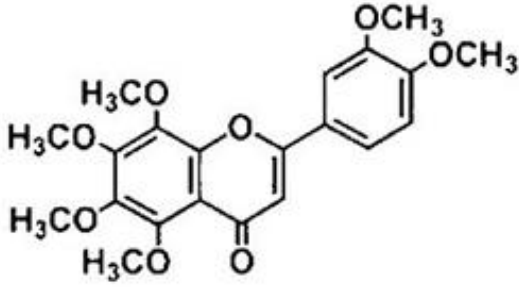
Tablo 1 Flavonoid çeşitleri

FLAVONLER	FLAVONOLLER	FLAVANONLAR
Chrysin	Quercetin	Naringenin
Apigenin	Rutin	Eriodiktol
Luteolin	Kaempferol	Hesperidin
	Rhamnetin	
FLAVANOLLER	DİHİDROFLANOLLER	BİFLAVONOİDLER
Catechin	Taksifolin	Amentoflavon
Epicatechin	Slibin	

Bazı –OH gruplarına şeker, metil, sülfat ve benzeri grupların konjugasyonu ile ise farklı konjugasyon ürünleri oluşmaktadır.

1.9 Nobiletin

Nobiletin (Nob) molekülü bir heksametoksiflavondur. Nonpolar özellik gösterir. Özellikle mandalina ve portakal kabuğunda bulunan molekül narenciye türü meyvelerde bulunmaktadır. Nob, kimyasal yapı olarak tangeretin molekülünden bir metoksi grubu farklıdır, bu durum tangeretine göre apolar özelliğini arttırmaktadır. Şekil 1.4’de gösterilen yerlerdeki C atomlarına –OCH₃ (metoksi) gruplarının bağlanmasıyla çok Nob meydana gelmiştir.



Şekil 1-5 Nobiletin molekülünün kimyasal yapısı (C₂₁H₂₂O₈)

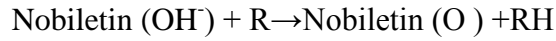
M_A: 402.40 g/mol

IUPAC : 2-(3,4-Dimethoxyphenyl) -5,6,7,8- (tetramethoxychromen)-4-one

Nobiletinin özellikleri arasında en önemlisi anti-inflamatuar ve anti-kanser olmasıdır. Akciğer, gastrointestinal ve prostat kanserleri için antitümör etki gösterme, apoptozisi indüklemeye, hücre farklılaşması ve hücre döngüsünü düzenleme özelliklerine sahiptir. Lipit peroksidasyonunu önleyerek aterosklerotik plakların büyümesini önler. Manthey ve arkadaşları ile yapılan bir çalışmada nobiletin molekülünün insan prostat kanser hücreleri ve melanom hücrelerine karşı etkili inhibitör olduğu gösterilmiştir (Manthey vd., 2002; Xiao vd., 2009; Luo vd., 2008, Yoshimizu vd., 2004; Chen vd., 2014; Tang vd., 2011).

Bazı çalışmalarda hafıza kaybını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bir fare modeli üzerinde yapılan bir çalışmada hafıza kaybını önlediği kanıtlanmıştır. Fakat Alzheimer hastası insanların durumunu iyileştirir mi bilinmemektedir.

Tüm bunların yanı sıra nobiletin; portakal kabuğundan elde edilen bitkisel aktif bir molekül olup antioksidan etkiye sahiptir. Bu etkisini; serbest radikallerle birleşip onları etkisiz hale getirerek gerçekleştirirler. Ortamdaki serbest oksijen türlerini yakalaması aşağıdaki mekanizmayla gerçekleşmektedir.



Murakami ve ark, yaptığı çalışmada nobiletinin deri iltihaplanmasını ciddi derecede inhibe ettiğini, serbest oksijen varlığındaki cilde verilen hasarı önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca Deri kanserine karşı koruyucu oldukları ispatlanmıştır (Wetherilt, 1996).

Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ciltteki yağ bezi oluşturan hücrelerin çoğalmasını inhibe eder, deri hücrelerindeki melanin sentezini de inhibe ederek leke oluşumunu önler (Kim, 2015). Tüm bu özellikleri ile hem akne hem leke tedavisi için oldukça etkilidir.

Nobiletin, cilde esneklik kazandırır. Cilde parlak, sağlıklı bir görünüm verir. Ayrıca Herpes virüsünün nedeniyle deride oluşan çeşitli yaralarını da geçirmektedir.

2 MATERYAL VE METOD

2.1 Materyal

Potasyum persülfat (KPS), polivinil alkol (PVA), etilenglikol dimetakrilat (EGDMA), 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi ve Nobiletin etken maddesi BANF DOĞAL ÜRÜNLER A.Ş.'den ticari olarak sağlandı.

2.2 Kullanılan Cihazlar ve Sistemler

Çalışmada kullanılan cihazlar; Hassas terazi (Denver Instrument, SI-234A), Manyetik karıştırıcı (IKA, RCT basic), Açılı karıştırıcı (Stuart Rotator SB3), Su banyosu (Memmert), Ultra Santrifüj (Beckman Coulter Avanti J-E, E.Ü Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü), Spektrofotometre (Perkin Elmer Lambda 35), Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi (FTIR) (Perkin Elmer 100 FTIR, E. Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümü), Zeta boyut ölçüm cihazı ve Zeta Sizer (Malvern Instruments Nanoseries Zeta Sizer, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Malzeme Araştırma Merkezi), Taramalı elektron mikroskobu (SEM) (Philips XL-30S FEG, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Malzeme Araştırma Merkezi),

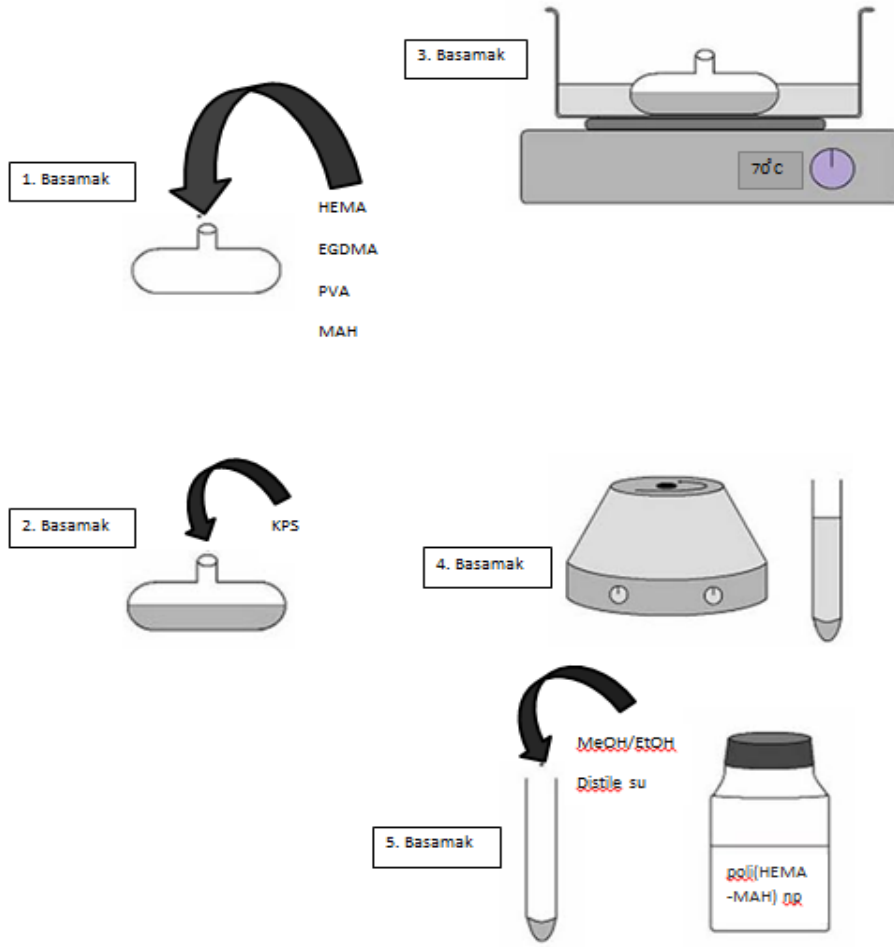
2.3 Fonksiyonel monomer MAH Monomerinin Sentezlenmesi

Fonksiyonel monomer N-metakriloil L-histidin metil esterinin (MAH) sentezi için, Hür ve arkadaşlarının metodu kullanıldı. 5,52 mmol (1 g) L-histidin cam balonda 1M NaOH içerisinde çözüldü. 25 mL 1,4-dioksan içerisindeki 5,52 mmol (1,033 g) MA-Bt, aminoasit çözeltisine eklendi. Reaksiyon ortamı 10-20 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlanması TLC ile izlendi ve reaksiyon sonunda 1,4-dioksan vakum altında uçuruldu. Elde edilen katı suyla seyreltildi ve etil asetat ile ekstrakte edilerek (3x50 mL) H-benzotriazol uzaklaştırıldı. Su fazı HCl ile nötralize edildi. Son olarak döner buharlaştırıcıda su uzaklaştırıldı ve %85-90 verimle MAH (N-metakriloil-L-histidin) elde edildi. MAH'ın belli miktar etanolde çözülerek yoğunluğu hesaplandı.

Sentezlenen MAH monomerinin molekül yapısı proton NMR ile karakterize edildi. Monomerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu, CDCl_3 içerisinde JEOL GX-400 300 MHz NMR cihazıyla alındı.

2.4 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerlerinin Sentezi

poli(hidroksietilmetakrilat-co-N-metakriloilamidohistidin) nanopolimerleri (poli(HEMA-MAH)) sentezi Çorman ve arkadaşları tarafından uygulanan sürfaktant içermeyen emülsiyon polimerizasyonu yöntemi modifiye edilerek gerçekleştirildi. Küre şeklinin oluşması için stabilizör olarak kullanılan yüksek molekül kütleli (M_w : 80000-100000) polivinil alkol (PVA) 275 mg tartılarak, 50 mL distile su içerisinde ısıtılarak çözüldü. PVA çözülmesi ile sürekli faz oluşumu sağlandı. HEMA ve MAH monomerleri reaktördeki sürekli faza eklendi ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) oluşan karışıma eklendi. Polimerleşmeyi başlatmak için ortama 19,8 mg potasyum per sülfat (KPS) eklenerek karıştırılmalı su banyosunda $70\text{ }^\circ\text{C}$ de 5 saat inkübe edildi. Elde edilen polimer 30000 g'de 30 dakika santrifüjlendi, ardından sırasıyla distile su ve etanol ile yıkandı. Her yıkama sonrası aynı santrifüj işlemi tekrarlandı (Şekil 1-6). poli(HEMA-MAH) nanopolimeri $+4\text{ }^\circ\text{C}$ 'de depolandı ve denemelerden önce ultrasonik banyoda 30 dakika bekletildi (Esen, C., vd., 2014).



Şekil 2-1 poli(HEMA-MAH) nanopolimer sentezinin şekilsel gösterimi

2.5 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerlerinin Karakterizasyonu

poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin karakterizasyon çalışmalarında yapıya MAH'ın katıldığı FTIR; nanokürelerin boyutu Zeta-Sizer; ve nanoyapıların küresel morfolojisi ve boyutu SEM teknolojileri ile belirlendi. Ayrıca nanopolimerin kuru kütle tayini yapıp mL'deki kuru polimer kütlesi mg cinsinden hesaplandı bu veriler kullanılarak polimerin spesifik yüzey alanı hesaplandı.

2.5.1 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) ölçümü

poli(HEMA-MAH) ve poli(HEMA) nanopolimerlerinin FTIR spektrumu, FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer 100 FTIR) kullanılarak elde edildi. 2 mg kuru halde p(HEMA) ve poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ile 98 mg KBr ile homojen bir şekilde karıştırılarak tablet haline getirildi. 4000-450 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında FTIR spektrumu çekildi. poli(HEMA-MAH) FTIR spektrumundan poli(HEMA) FTIR spektrumunun çıkarılması ile elde edilen fark spektrumu nanopolimerin karakterizasyonunda kullanılabilir. İki spektrumun birbirinden çıkarılması ya da diğer adı ile fark spektrumu, üst üste binen bantların temizlenmesinde ve/veya deneysel spektrumların basitleştirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Fark spektrumu, bant değişimlerinin tüm tiplerine duyarlı bir spektroskopik metottur ve spektrumların yorumlanmasında ideal bir araçtır (Grdadolnik, 2003).

2.5.2 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) ölçümleri

poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin SEM fotoğrafları İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsünde bulunan SEM cihazı (Quanta 250S FEG) ile çekildi. Polimerik nano yapılar önce liyofilizasyonla kurutuldu. Daha sonra polimerin iletkenliğini arttırmak için yüzeye altın kaplama yapıldı ve bu şekilde görüntü alındı. Nanopolimerin morfolojik özellikleri ve boyutu incelendi.

2.5.3 Zeta boyut analizi

Zeta Sizer cihazının çalışma prensibi partiküllerin sıvı içerisinde yaptığı brownian hareketine dayanmaktadır. Partikül boyutunu belirleyebilmek için partiküllerin sıvıyı hareket ettirme özelliğinden faydalanarak boyut ölçümü yapılmaktadır. Küçük partiküller her zaman daha hızlı ve büyük partiküller de daha yavaş hareket etmektedir. Bu prensip üzerinden yola çıkarak örnek ortamına cihaz tarafından dinamik ışık gönderilmektedir ve partiküllerin yaptığı hareketin büyüklüğüne bakılarak boyutu hakkında bilgi elde edilmektedir (Malvern, 2004).

Sentezlenen poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin zeta boyut analizi, Nano Zetasizer (Malvern Instruments, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü) ile analiz edildi. 1 mL seyreltik nanopolimer çözeltisinin cihaza uygun örnek küvete aktarılması ile boyut ölçümü gerçekleştirildi.

2.5.4 Zeta-Potansiyel Analizi

Zeta potansiyel, taneler arasındaki itme veya çekme değeri ölçümüdür. Zeta potansiyel ölçümü dağılma mekanizmaları ile ilgili ayrıntılı bilgi verir ve elektrostatik dağılma kontrolünün anahtarıdır. Belli bir yükteki tane, süspansiyon içerisindeki karşı yükteki iyonları çeker, sonuç olarak, yüklü tanenin yüzeyinde güçlü bir bağ yüzeyi oluşur ve daha sonra da yüklü tanenin yüzeyinden dışa doğru yayılmış bir yüzey oluşur. Yayılmış bu yüzey içerisinde kayma yüzeyi diye adlandırılan bir sınır bulunur. Yüklü tane ve onun etrafında bulunan iyonların kayma yüzey sınırına kadar olan kısım tek bir parça olarak hareket eder. Bu kayma yüzeyindeki potansiyel zeta-potansiyeli olarak isimlendirilir ve hem tanenin yüzey yapısından hem de içinde bulunduğu sıvının içeriğinden etkilenir. Tanelerin polar sıvılar içerisindeki davranışlarını yüzeylerindeki elektrik yükü değil, zeta-potansiyel değerleri belirler (Nanocomposix, 2012).

2.5.5 Yüzey alanının hesaplanması

Sentezlenen poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinin yüzey alanlarının hesaplanması için 1 mL’indeki partikül sayısını veren aşağıdaki eşitlikten kullanıldı (Bangs, 1987).

$$N = 6 \cdot 10^{10} \cdot S / \pi \cdot \rho_s \cdot d^3$$

N: 1 mL süspansiyondaki nanopartikül sayısı, S: % katıyı, d: çapı (μm), ρ_s : polimer yoğunluğunu (g/mL)

Nanopolimerlere ait çizilen kuru kütle standart grafiğinden yararlanılarak mL süspansiyondaki mg cinsinden nanopolimer miktarı belirlendi. Kürenin yüzey

alanı eşitliği de kullanılarak, sentezlenen poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinin spesifik yüzey alanı m^2/g cinsinden hesaplandı.

$$\text{Kürenin yüzey alanı} = 4 \cdot \pi \cdot r^2$$

2.5.6 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru kütle tayini

poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru polimer kütlesi için, darası alınan ependorf tüplerine 0,25-0,50-0,75-1,00 ve 1,25 mL nanopolimer çözeltisinden eklendi. Ependorf tüpleri $50^\circ C$ 'deki etüve konularak polimer kurutuldu. Son kütleden ependorf tüplerinin daraları çıkartılarak kuru polimer kütlesi belirlendi. Kütle-hacim grafiği çizilerek birim hacim (mL) başına düşen g polimer miktarı hesaplandı.

2.6 Nobiletin etken maddesinin çözünürlüğü ve standart grafiği

Nob asetonitril, DMSO, EtOH çözümleri içinde çözünebilmektedir. Ayrıca su içerisinde de eser miktarda çözüldüğü saptandı. Fakat bu çözümler sentezlenen polimerik sisteme zarar verebileceği düşünüldüğünden kullanmadı. Farklı pH'larda, farklı tamponlarda yapılan denemelerde kullanılan sistem için en uygun çözgen sisteminin 0,1 M; pH 12 fosfat tamponu olduğu görüldü. Nob'un bu sistemde maksimum çözünürlüğünün 1 mg/mL olduğu belirlendi. Nobiletin çözeltisinin belirli bir konsantrasyonunda spektrum taraması gerçekleştirildi. Maksimum absorpsiyon 242 nm'de gözlemlendi. Bu veriler doğrultusunda farklı konsantrasyonlarda UV-Vis spektrofotometrede 242 nm'de okumalar gerçekleştirildi ve standart grafiği oluşturuldu.

2.7 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob Adsorpsiyon Koşullarının belirlenmesi

Hazırlanan poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin Nob adsorpsiyonu için zaman, sıcaklık ve başlangıç Nob konsantrasyonu gibi farklı parametrelerde adsorpsiyon davranışı araştırıldı.

2.7.1 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda zaman etkisi

200 µL poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ve 1800 µL 0,1 M; pH 12 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanan Nob çözeltisi ile oluşan 2 mL'lik örnekler oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 40 rpm hızında 30, 45, 60, 90, 120, 180 dakika karıştırılarak adsorbsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 242 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan Nob miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan etken madde konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram nanopolimer başına adsorblanan Nob miktarı olarak aşağıda belirtilen formül yardımıyla hesaplandı.

$$Q = (C_{ilk} - C_{son}) \cdot V_{toplam} / \text{nanopolimerin kütlesi (g)} \quad (1)$$

C_{ilk} : Başlangıç etken madde konsantrasyonu (mg/mL), C_{son} : Süre sonundaki etken madde konsantrasyonu (mg/mL), V_{toplam} : Reaksiyon ortamı hacmi (mL)

2.7.2 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda sıcaklık etkisi

200 µL poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ve 1800 µL 0,1 M; pH 12 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanan Nob çözeltisi ile oluşan 2 mL'lik örnekler oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 40 rpm hızında 15°C, 25°C, 37°C, 55°C sıcaklıklarda 60 dakika karıştırılarak adsorbsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 242 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan Nob miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan etken madde konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram polimer başına adsorblanan Nob miktarı olarak (1)'deki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

2.7.3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine nobiletin adsorpsiyonunda başlangıç konsantrasyonunun etkisi

Optimum başlangıç nobiletin konsantrasyonu belirlenmesi amacıyla 0,3-0,4- 0,5- 0,6- 0,8- 1,0- 1,1 mg/mL arasında değişen Nob miktarları kullanılarak 25°C oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 60 dakika karıştırılarak adsorpsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler 20 dakika 14100 g'de santrifüjlendi. Üst fazın 242 nm'de absorbans değeri ölçülerek bağlanmadan kalan Nob miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak bağlanan etken madde konsantrasyonu saptandı. Q değeri, gram polimer başına adsorblanan Nob miktarı (1)'deki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

2.8 Adsorpsiyon İzotermi ve Kinetikleri

Adsorbent ve etken madde arasındaki etkileşimlerini tanımlamak için adsorpsiyon izotermi gereklidir (Tuzmen, 2015). Birçok izoterm çeşidi bulunmaktadır.

Langmuir adsorpsiyon modeli, adsorpsiyonun tüm bölgelerde eşit ve homojen olduğunu gösterir. Bu izoterm, adsorbantın dış yüzeyi üzerinde bir tek tabaka adsorbat oluşumunu açıklar ve bundan sonra başka adsorpsiyon gerçekleşmez.. Langmuir izotermi, özdeş bölgeleri içeren bir yüzeye, tek tabakalı bir adsorpsiyon için geçerlidir (Vermeulan vd., 1966).

Model, yüzeye adsorpsiyonun tekdüze enerjilerini ve yüzey düzleminde adsorbantın göçmesini varsayarLangmuir adsorpsiyon modeli şöyle tanımlanır:

$$Q_e = (Q_{max} \cdot b \cdot C_d) / (1 + b \cdot C_e) \quad (2)$$

Q_e : gram nanopolimer başına bağlanan etken madde miktarı (mg/g), C_e : denge anındaki etken madde konsantrasyonu (mg/L), b : Langmuir katsayısı (mL/mg), Q_{max} : Maksimum etken madde adsorpsiyon kapasitesi (mg/g)'dir. Bu denklem doğrusallaştırıldığında;

$$C_e/Q_e = [(1/Q_{max}) \cdot b] + [C_e/Q_{max}] \quad (2.1)$$

eşitliği elde edilir. C_e 'ye karşı C_e/Q_{eq} grafiğe geçirildiğinde doğrunun y eksenini kesim noktası $[1/Q_{max}] \cdot b$ değerini, doğrunun eğimi ise $1/Q_{max}$ değerini verir. Elde edilen sonuçlara göre gerekli hesaplamalar yapılarak b ve Q_{max} değerleri belirlenir (Moon, 1983; Al-Duri,1988; McKay,1980).

Langmuir izoterminin temel karakteristiğini oluşturan denge sabiti, R_L , olarak tanımlanan boyutsuzluk sabiti Weber ve Chakkravorti tarafından aşağıdaki gibi önerilmiştir.

$$R_L = 1 / (1 + K_L \cdot C_0) \quad (3)$$

K_L , Langmuir sabiti olarak tanımlanırken, C_0 başlangıç etken madde derişimini (ppm) ifade etmektedir (Weber ve Chakkravorti, 1974). Kesikli sistem adsorpsiyonlarında R_L değerlerinin adsorpsiyon türü hakkında ne ifade ettikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2 R_L Sabiti Değerleri ve İzoterm Tipleri

R_L Value	Adsorpsiyon Türü
$R_L > 1,0$	İstemsiz
$R_L = 1,0$	Doğrusal
$0 < R_L < 1$	İstemli
$R_L = 0$	Dönüşümsüz

Freundlich adsorpsiyon modeli, Langmuir adsorpsiyon modelinin aksine eksponansiyel adsorpsiyon sistemini kabul eder. Genellikle heterojen adsorpsiyon sistemlerine uygulanır. Çok tabakalı adsorpsiyon modeli olarak tanımlanabilir. Freundlich adsorpsiyon modeli şöyle tanımlanır (Chiou ve Li, 2002).

$$Q = K_f \cdot C_e^{(1/n)} \quad (4)$$

Denklemin logaritması alındığında:

$$\log Q = \log K_f + (1/n) \cdot \log C_e \quad (4.1)$$

K_F ve n : Freundlich katsayısı, C_e : denge anındaki etken madde konsantrasyonu (mg/L), Q : gram nanopolimer başına bağlanan etken madde miktarı (mg/g)

$\log C_e$ 'ye karşı $\log Q_e$ grafiğe geçirildiğinde doğrunun y eksenini kesim noktası ($\log K_F$) değerini, doğrunun eğimi ise $(1/n)$ değerini verir. Elde edilen sonuçlara göre gerekli hesaplamalar yapılarak K_F ve n değerleri belirlenir. (Moon, 1983; Al-Duri,1988; McKay,1980)

Freundlich sabiti, K_F , adsorpsiyon kapasitesini ve Freundlich sabiti, $1/n$, adsorpsiyon işleminin istemliliğini belirtmektedir. $\log C_e$ ' ye karşı çizilen $\log Q_e$ 'den elde edilen denklemin eğimi $1/n$, kesim noktası $\log K_F$ değerini vermektedir (Freundlich, 1906). $(1/n) < 1$ olduğunda normal Langmuir izotermine uymakta, $(1/n) > 1$ olduğunda ise kooperatif adsorpsiyonun belirteçidir (Altınışik vd, 2010).

Temkin izotermi, adsorbe olan maddeler arasındaki etkileşimleri göz önüne almaktadır. Adsorbent-adsorbat etkileşimleri dikkate alınarak sıcaklığa bağlı önemli bir katsayı (B) içerir. Çözelti içerisindeki tüm moleküllerin adsorpsiyon entalpisi dikkate alınarak geliştirilmiştir (Temkin ve Pyzhev, 1940). Temkin izotermi ifade eden eşitlik aşağıda gösterildiği gibidir:

$$Q_e = (RT/b) \ln(A_T C_e) \quad (5)$$

$$Q_e = (RT/b_T) \ln A_T + (RT/b) \ln C_e \quad (5.1)$$

$$B = RT/b_T \quad (5.2)$$

A_T = Temkin izotermi denge konsantrasyonu (L/g); b_T = Temkin izoterm katsayısı; $R = 8.314 \text{ J/mol/K}$; T = sıcaklık (K); B = Constant related to heat of sorption (J/mol) (Temkin ve Pyzhev, 1940)

Adsorpsiyonun ortalama serbest enerji değerini hesaplamak için, Dubinin-Radushkevich (DR) izotermi uygulanmaktadır. Dubinin-Radushkevich izotermi,

heterojen bir yüzeye Gauss enerji dağılımı ile adsorpsiyon mekanizmasını ifade etmek için genel olarak uygulanır (Dada vd., 2012).

DR eşitliği:

$$\ln Q_e = \ln q_s - \beta \varepsilon^2 \quad (6)$$

olarak tanımlanmaktadır. β , adsorpsiyon enerjisiyle ilgili sabit ($\text{mol}^2 / \text{J}^2$); q_s , Dubinin–Radushkevich tek-tabaka kapasitesi (mg/g) ve Q_d adsorplanan etken madde miktarını ifade etmektedir. Polanyi potansiyeli, ε , aşağıda verilen denklemden yararlanılarak hesaplanmaktadır.

$$\varepsilon = R T \ln (1 + 1/C_e) \quad (6.1)$$

$\ln Q_e$ değerlerinin ε^2 'ye karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen denklemin eğimi β , kesim noktası da X_m değerlerini vermektedir (Dubinin ve Radushkevich, 1947). X_m değerinden yola çıkılarak q_s değeri hesaplanabilir.

Adsorpsiyonun ortalama serbest enerjisi, E (kJ/mol), hesaplanan β değerinden yararlanılarak verilen denkleme göre hesaplanmaktadır.

$$E = 1/(2\beta)^{1/2} \quad (6.2)$$

Adsorpsiyon için çeşitli kinetik modeller önerilmiştir. Pseudo birinci dereceden kinetik ve pseudo ikinci dereceden kinetik modelleri bir adsorban ve adsorplanan madde arasındaki adsorpsiyon mekanizmasını anlamak için kullanılmaktadır (Hsieh et al., 2006).

Lagergren ve Svenska 'nın pseudo birinci dereceden kinetik modeli aşağıdaki gibidir:

$$dQ_t / dt = k_1(Q_d - Q_t) \quad (7)$$

k_1 , pseudo birinci dereceden adsorpsiyon hız sabiti (dak^{-1}); Q_d (mg/g) ve Q_t (mg/g) sırasıyla dengede ve t zamanında adsorplanan türün miktarıdır.

Bu eşitlik aşağıdaki gibi lineerleştirilebilir.

$$\ln(Q_d - Q_t) = \ln Q_d - k_1.t \quad (7.1)$$

t 'ye karşı $\ln(Q_d - Q_t)$ karşı grafiğe geçirildiğinde eğim k_1 'yi; y eksenini kesim noktası $\ln Q_d$ 'i verir.

H_0 ve arkadaşları tarafından önerilen pseudo ikinci dereceden kinetik modeli aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$dQ_t / dt = k_2 \cdot (Q_d - Q_t)^2 \quad (8)$$

Burada k_2 ($\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{dak}^{-1}$), pseudo ikinci dereceden adsorpsiyon hız sabiti;

Q_d (mg/g) ve Q_t (mg/g) sırasıyla dengedeki ve t anındaki adsorplanan türün miktarıdır.

Bu eşitlik aşağıdaki gibi lineerleştirilebilir.

$$t/Q_t = 1/k_2 \cdot Q_d \quad (8.1)$$

t 'ye karşı t/Q_t grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eğim ve kesiminden $1/Q_d$ (mg/g) ve $1/k_2 \cdot Q_d$ elde edilir (Keleş, 2015).

2.9 Nob Bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin Salım Koşullarının Optimizasyonu

Belirlenen optimum koşullarda maksimum konsantrasyon içeren Nob yüklü nanopolimerler hazırlandı. Nanopolimerler salımın gerçekleşeceği ortam ile az miktarda dağıtılıp diyaliz membranlarına aktarıldı. Salım denemeleri, uygulanması düşünülen alana göre uygun farklı pH ve farklı sıcaklık aralıklarında yapıldı.

2.9.1 Nob bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinden Nob Salımında pH Etkisi

Cilt pH' sı düşünülerek pH 4; pH 5; pH 5,5; pH 6 değerlerinde 0,1 M sitrat tamponu içeren ortamlarda, oda sıcaklığında Nob salımı gözlemlendi. Salım ortamından 8 gün boyunca belirli zamanlarda 500 μL örnekler alınıp yerine taze ortam eklenerek salım miktarları izlendi. Alınan örnekler UV-Vis spektrofotometrede 242 nm'de okunarak Nob konsantrasyonları belirlendi.

2.9.2 Nob bağı poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinden Nob Salımında Sıcaklık Etkisi

Belirlenen pH değerinde 4°C, 25°C, 30°C, 40°C sıcaklık değerlerinde Nob salımı gözlemlendi. Salım ortamından 8 gün boyunca belirli zamanlarda 500 µL örnekler alınıp yerine taze ortam eklenerek salım miktarları izlendi. Alınan örnekler UV-Vis spektrofotometrede 242 nm’de okunarak Nob konsantrasyonları belirlendi.

2.10 Salım Kinetiği

Nobiletin salma mekanizması aşağıdaki matematiksel model kullanılarak incelenmiştir:

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (9)$$

M_t : t anında salınan etken madde miktarı (mg), M_∞ : denge anında salınan etken madde miktarı(mg), t: zaman (dakika), k: Peppas sabiti, n: salım derecesi ‘dir.

salım derecesi (n), salım mekanizmasına veya a adsorbentin morfolojisine bağlıdır.

Yukarıdaki eşitliğin her iki tarafının logaritması alındığında,

$$\log M_t/M_\infty = n.(\log t) + \log k \quad (9.1)$$

denklemini elde edilir.

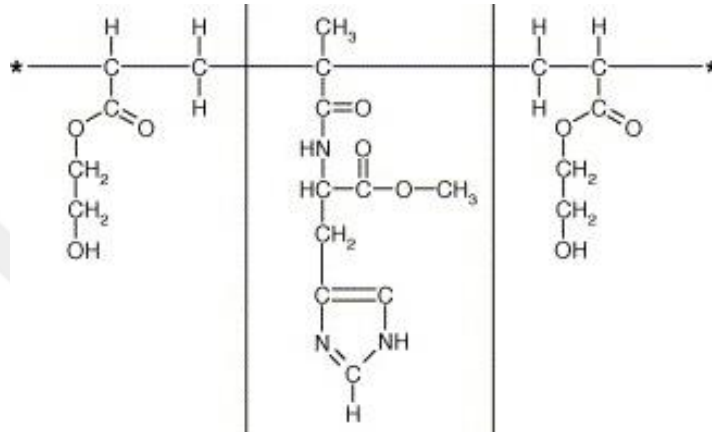
$\log(M_t/M_\infty)$ ’ye karşı $\log t$ grafiği çizildiğinde doğrunun eğimi n’yi verirken; y eksenini kestiği değer ise $\log k$ ’yi verir. Non-Fickian difüzyonu meydana gelirse levha, silindir, küre formları için n değeri 0,5’den düşüktür. Bu değerlerin belirlenmesi hesaplanması ile etken maddenin salım mekanizması belirlenebilir(Nikolaos, 1985; Siepmann ve Peppas, 2011).

3 TARTIŞMA VE SONUÇ

3.1 Karakterizasyon Çalışmaları

3.1.1 poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinin Karakterizasyonu

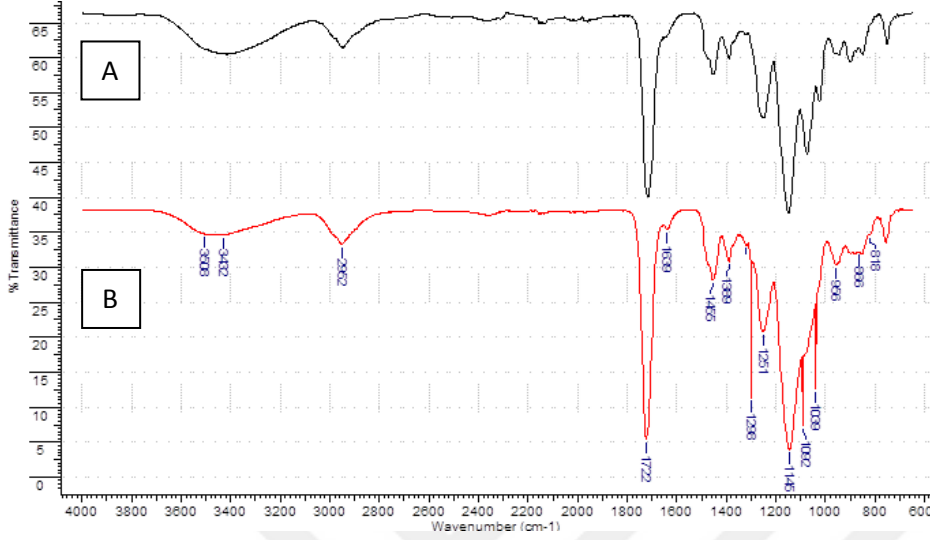
Sürfaktan içermeyen emülsiyon metodu ile sentezlenen poli(HEMA-MAH) polimerinin bağ yapıları ve boyut analizi ve ayrıca polimerin yapısının görüntülenmesi için FTIR, Zeta-boyut ve SEM analizleri yapılmıştır.



Şekil 3-1 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kimyasal yapısı

3.1.2 FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) ölçümü

Karşılaştırma amacıyla poli(HEMA) ve poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerine ait FTIR analizi yapılmıştır (Şekil 3.2). Elde edilen spektrumlar incelendiğinde, C=C ve C-N karakteristik bağları ve MAH monomerinin parçası olan histidin amino asidinin imidazol halkasındaki N-H bağları gösterilmiştir. Bu spektrumlara bakıldığında, MAH monomerinin polimer yapısına katıldığı görülmektedir. poli(HEMA-MAH) spektrumunda 3508 cm^{-1} ve 3432 cm^{-1} 'de gözlenen yayvan bandlar O - H esnemesinden, 2952 cm^{-1} 'de gözlenen band ise C - H titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1722 cm^{-1} 'de görülen güçlü band yapıdaki karbonil (C = O) grubundan ileri gelmektedir. 1455 ve 1389 cm^{-1} 'de gözlenen orta şiddetteki bandlar sırasıyla C - O (amid I) ve N - H (amid II) gruplarının varlığını göstermektedir.

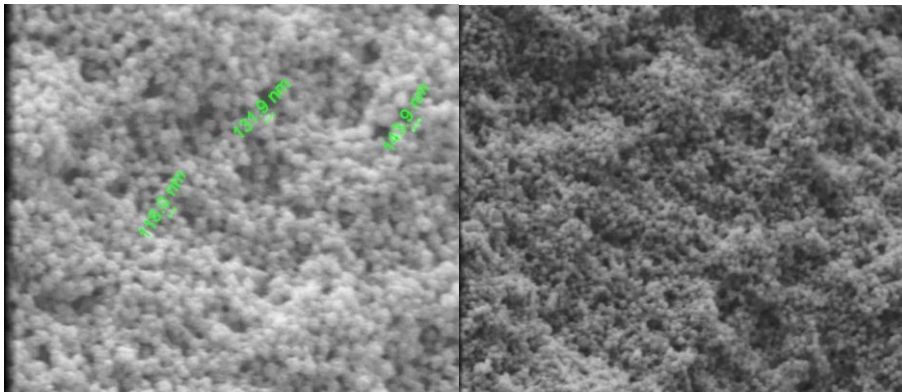


Şekil 3-2 Sentezlenen nanopolimerlerin FTIR spektrumları

A) poli(HEMA) ve B) poli(HEMA-MAH)

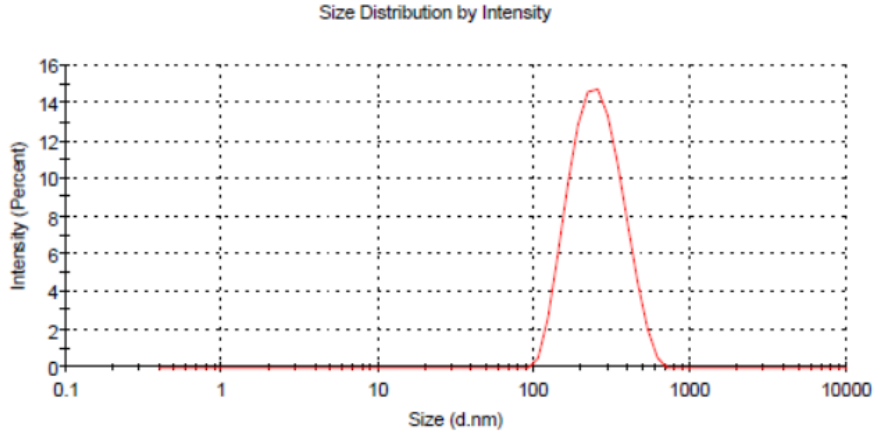
3.1.3 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) ölçümleri

Taramalı elektron mikroskobu görüntülerinde poli(HEMA-MAH) polimerinin morfolojik yapısı görüntüldü (Şekil 3-3). Bu karakterizasyon sonucunda homojen dağılım gösteren küresel morfolojide nanopolimerler görüldü.



Şekil 3-3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin SEM fotoğrafları

3.1.4 Zeta boyut analizi

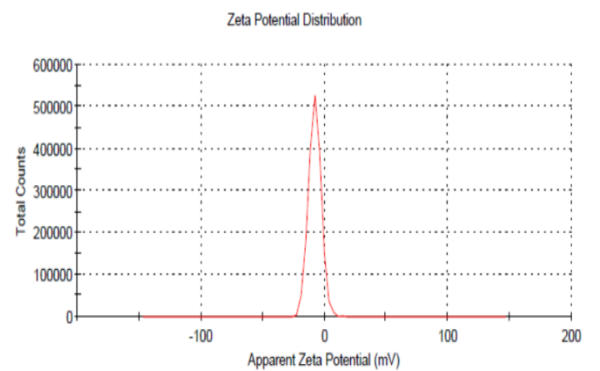
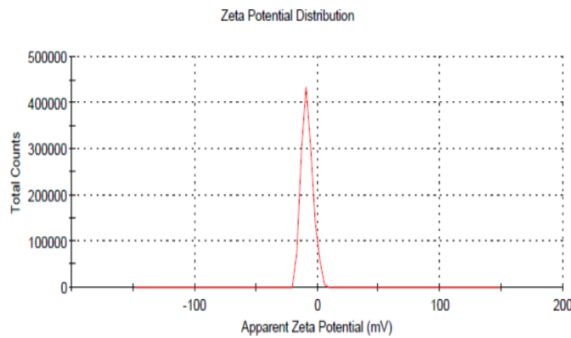


Şekil 3-4 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin boyut analizi

Zeta-boyut analizi sonucuna bakıldığında (Şekil 3-4), sentezlenen polimerin nanopartiküllerinin boyut dağılımının belli bir aralıkta toplandığı 0,11 olan düşük polidispersite indeksi değerinden (PDI) anlaşıldı ve ortalama partikül büyüklüğünün 233 nm olduğu belirlendi. Bu değerlerin SEM görüntüleriyle de uyumlu olduğu gözlemlendi.

3.1.5 Zeta- Potansiyel Analizi

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)		Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -8,33	Peak 1: -8,33	100,0	4,64	Zeta Potential (mV): -7,75	Peak 1: -7,79	99,8	5,07
Zeta Deviation (mV): 4,64	Peak 2: 0,00	0,0	0,00	Zeta Deviation (mV): 5,15	Peak 2: 13,8	0,2	1,69
Conductivity (mS/cm): 0,0294	Peak 3: 0,00	0,0	0,00	Conductivity (mS/cm): 0,0251	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality Good				Result quality Good			



Şekil 3-5 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin Zeta-Potansiyel Ölçümleri

A) poli(HEMA) B) poli(HEMA-MAH)

Zeta-potansiyel sonuçları karşılaştırma yapılabilmek amacıyla p(HEMA) ve p(HEMA-MAH) polimerlerinin ayrı ayrı ölçümleri alınmıştır (Şekil 3-5). Zeta-potansiyel değerlerinin sonuçlarına bakıldığında negatif değer artması, MAH monomerinin polimer yapısına katılması sonucu olduğu düşünülmektedir.

3.1.6 Spesifik Yüzey alanının hesaplanması

Sentezlenen poli(HEMA-MAH) nanopolimerlerinin spesifik yüzey alanlarının hesaplanması için 1 mL'sindeki partikül sayısını veren aşağıdaki eşitlikten kullanıldı (Bangs, 1987).

$$N = 6 \cdot 10^{10} \cdot S / \pi \cdot \rho_s \cdot d^3$$

$$N = 6 \cdot 10^{10} \cdot 10 / 3,14 \cdot 0,044 \cdot (0,233)^3$$

$$N = 3,433220991 \cdot 10^{14}$$

$$\text{Kürenin yüzey alanı} = 4 \cdot \pi \cdot r^2$$

$$Y.A = 4 \cdot 3,14 \cdot (116,5 \cdot 10^{-9})^2$$

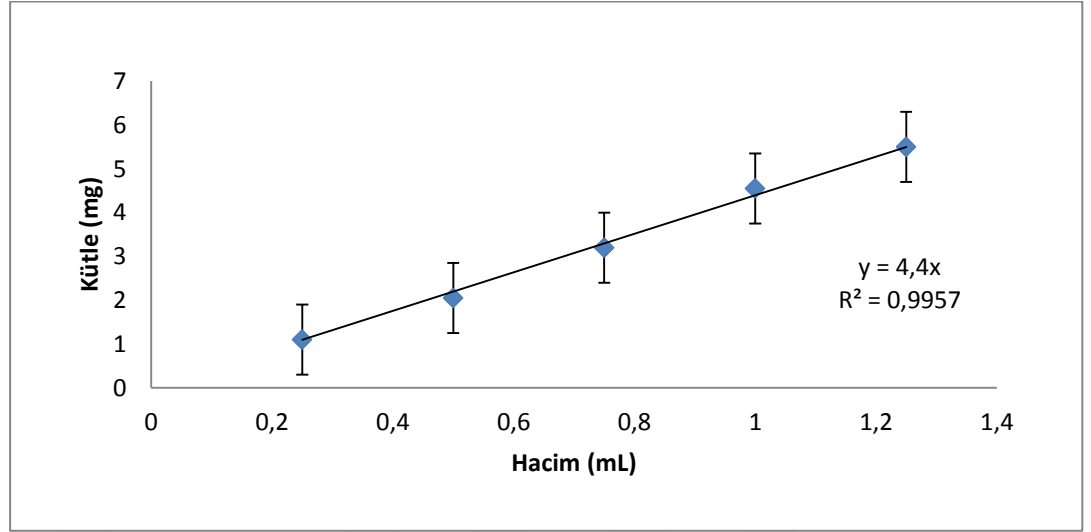
$$Y.A = 1,7046746 \cdot 10^{-13}$$

$$\text{Spesifik Yüzey Alanı} = \text{Yüzey Alanı} \cdot N / \rho_s$$

$$\text{Spesifik Yüzey Alanı} = (1,7046746 \cdot 10^{-13}) \cdot (3,433220991 \cdot 10^{14}) / 0,044$$

$$\text{Spesifik Yüzey Alanı} = 1330,1 \text{ m}^2/\text{g}$$

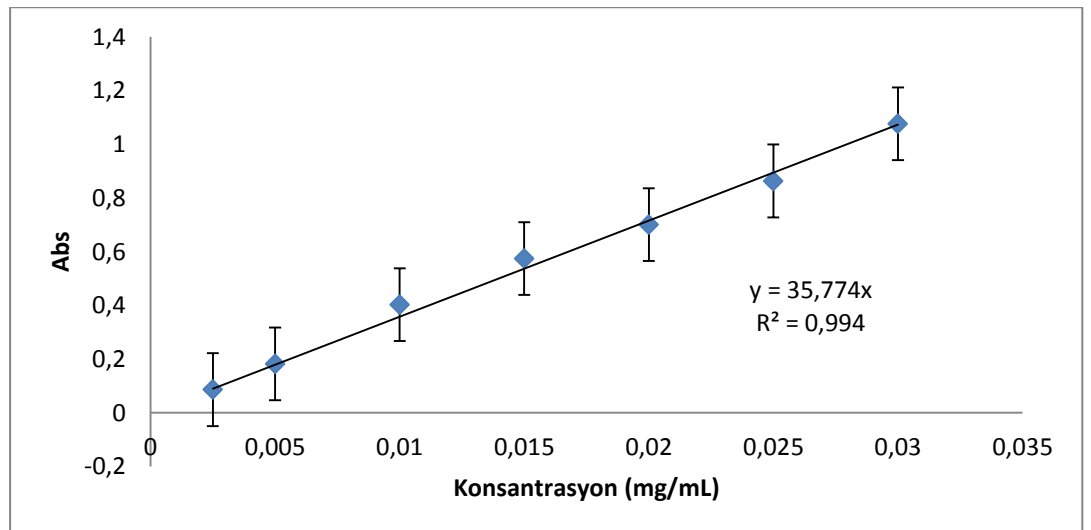
3.1.7 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru kütle tayini



Şekil 3-6 poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin kuru kütle grafiği

Çizilen grafiğin korelasyon katsayısı 0,9957 olarak bulundu. Tüm deney aşamalarında kullanılan sıvı nanopolimerin mg cinsinden miktarına ulaşabilmek için bu grafikteki veriler kullanıldı. Sentezlenen nanopolimerin yoğunluğunun 4,4 mg / mL olduğu çizilen kuru kütle grafiğinden yola çıkarak hesaplandı.

3.2 Nob etken maddesinin çözünürlüğü ve standart grafiği



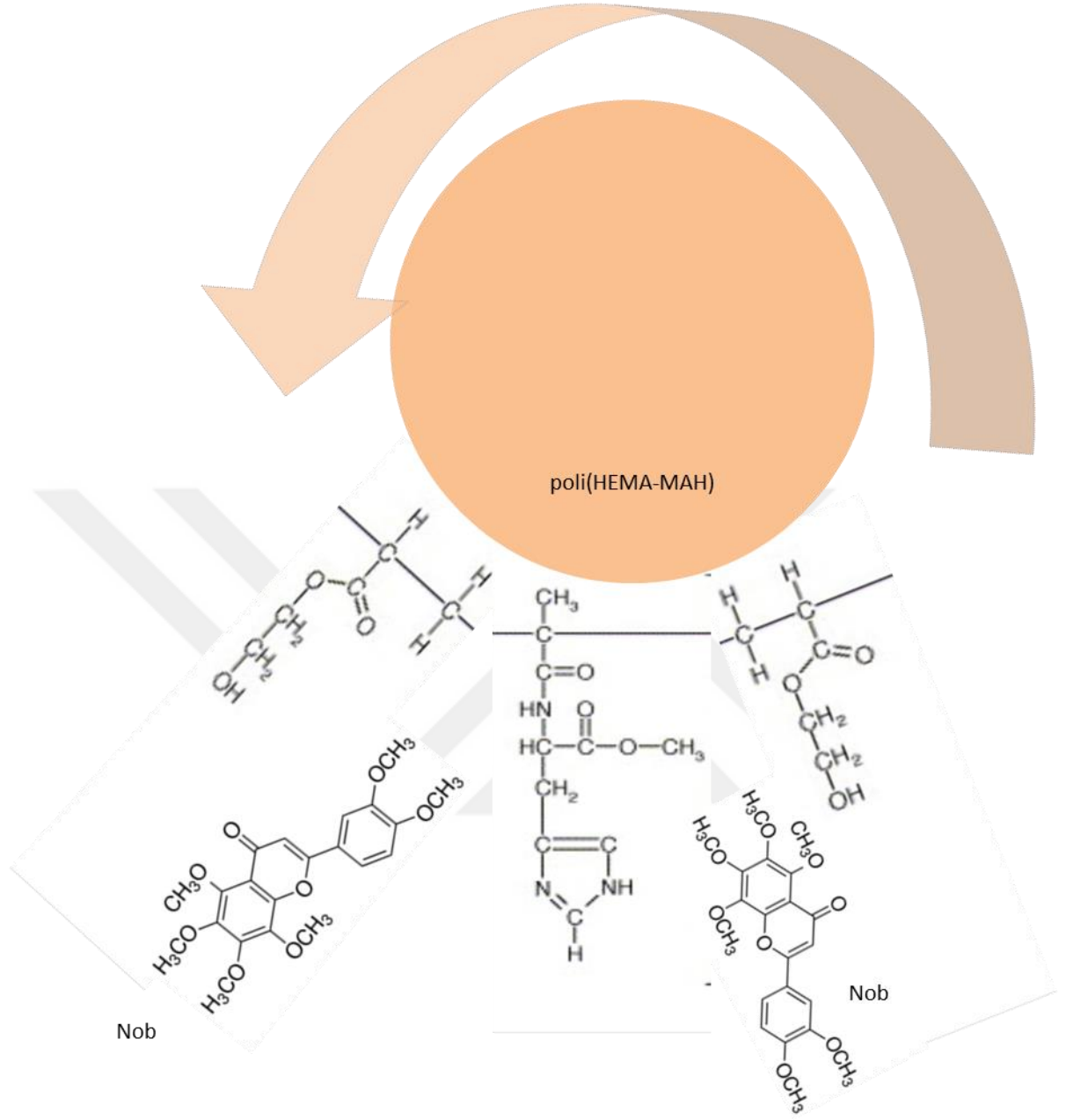
Şekil 3-7 Nob molekülünün standart grafiği

Nob'un çözünmesi için farklı pH değerlerinde denemeler yapıldı. Nob'un bazik koşullarda çözündüğü gözlemlendi. Çözünürlüğünün en iyi olduğu ortam 25°C; pH

12; 0,1 M fosfat tamponu olarak belirlendi. Maksimum çözünürlük ise 1,1 mg/mL olarak belirlendi. Nob çözeltisi için belirli konsantrasyonlarda UV-Vis spektrofotometrede 242 nm'de okumalar gerçekleştirildi ve standart grafiği oluşturuldu. Denklemi $y=35,774x$ ve $R^2 = 0,994$ olan grafik Şekil 3-7'da gösterilmiştir. Tüm deney aşamalarında Nob miktarına ulaşabilmek için bu grafikteki veriler kullanıldı.

3.2.1 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerine Nob Adsorpsiyon Koşullarının Belirlenmesi

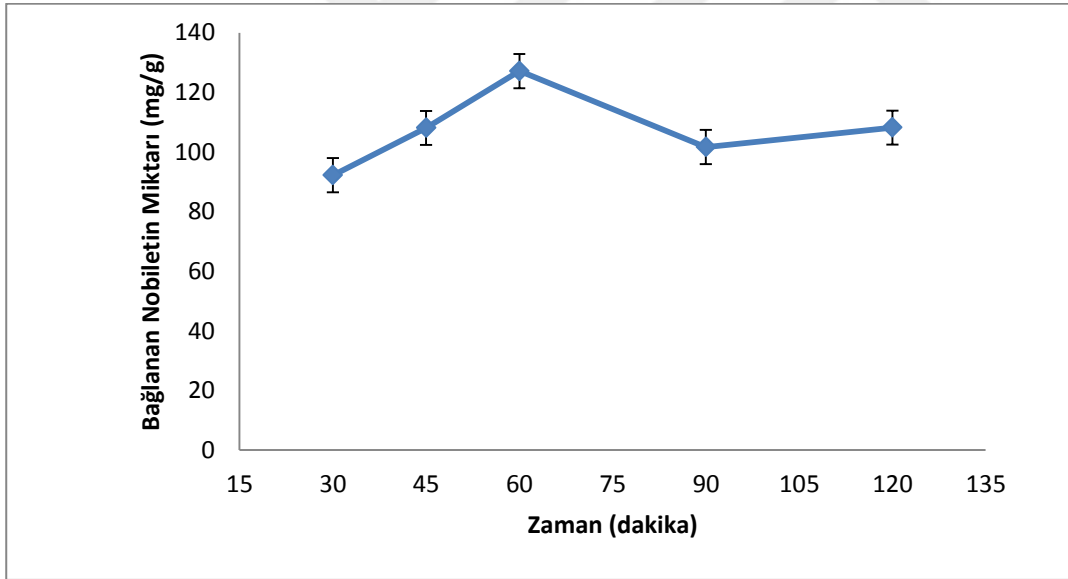
Sentezlenen poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob bağlanma koşullarının optimizasyonu amacıyla farklı sıcaklık, zaman ve Nob konsantrasyonlarında adsorpsiyon gerçekleştirilmiş ve gram polimer başına mg cinsinden nobiletin bağlanma kapasitesini belirleyen Q değeri (1)'deki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır..



Şekil 3-8 poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ile Nob molekülünün Etkileşiminin Şematik Gösterimi.

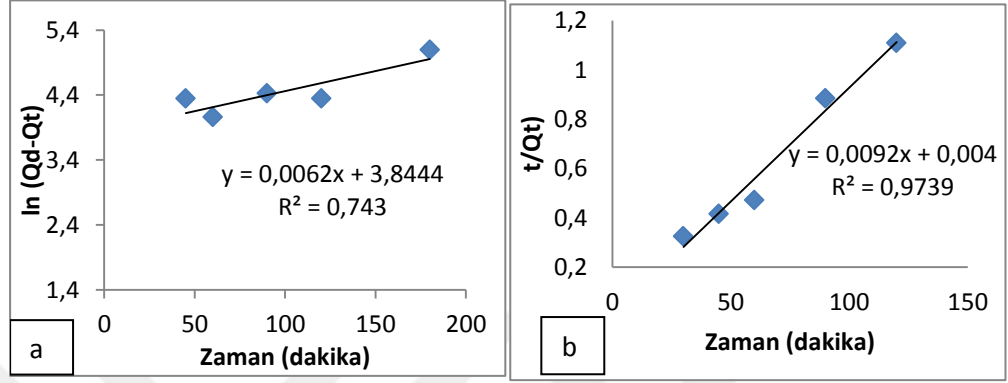
3.2.2 poli(HEMA-MAH) Nanopolimerine Nob Adsorpsiyonunda Zaman Etkisi

200 μ L poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ve 1800 μ L 0,1 M; pH 12 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanan Nob çözeltisi (0,5 mg/mL) ile oluşan 2 mL'lik örnekler oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda farklı sürelerde karıştırılarak adsorbsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler santifrüjlendi ve üst fazın 242 nm'deki absorbans değeri ölçüldü. Bu absorbans değeri ve Nob standart grafiğindeki veriler kullanılarak ortamda bağlanmadan kalan Nob miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak adsorbe olan Nob konsantrasyonu saptandı. Q değerleri hesaplanarak (Eşitlik 1) grafiğe geçirildi(Şekil 3-9). 60 dakika sonunda gram nanopolimer başına maksimum 127,149 mg bağlanma görüldü. Optimum bağlanma süresi 60 dakika olarak belirlendi.



Şekil 3-9 Optimum zaman grafiği (pH 12; T= 25 °C; C=0,5 mg/mL)

Adsorpsiyon kinetiği, zaman etkisi çalışmaları sonucunda elde edilen veriler kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu Nob adsorpsiyon hızını tanımlamak için kullanılmaktadır.



Şekil 3-10 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonu için elde edilen grafikler

a) 1.dereceden kinetik difüzyon modeli b) 2.dereceden kinetik difüzyon modeli

Tablo 3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunun birinci ve ikinci dereceden kinetik sabitleri

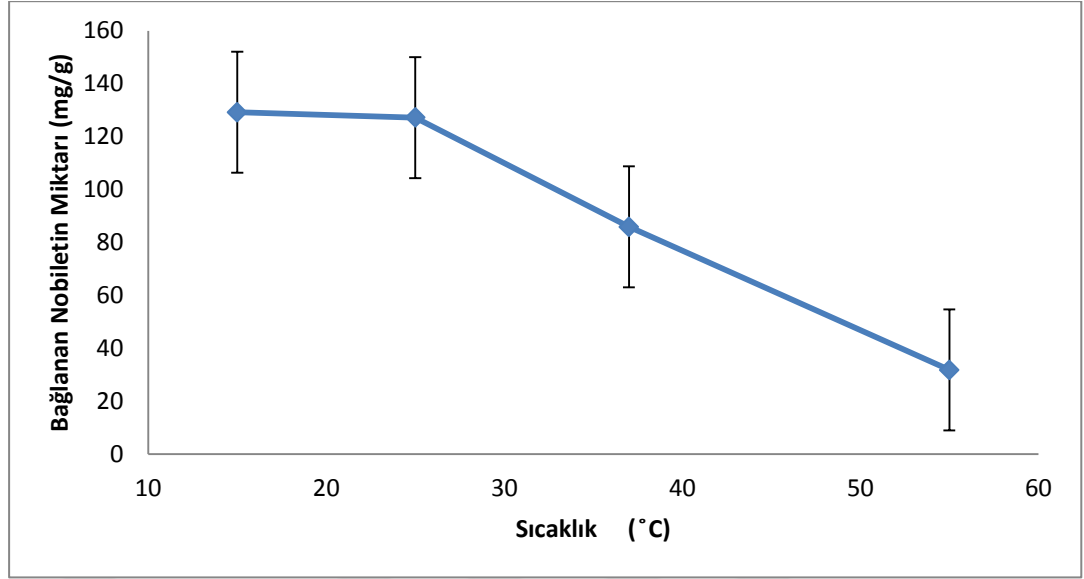
Birinci dereceden kinetik			İkinci dereceden kinetik		
Q_d (mg/g)	k_1 dk^{-1}	R^2	Q_d (mg/g)	k_2 $g/mg.dk$	R^2
46,73	0,0062	0,743	108,696	0,0211	0,9739

Şekil 3-10'da poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunun birinci ve ikinci dereceden kinetik grafikleri görülmektedir. Tablo 3'de ise bu grafiklerden elde edilen hız sabitleri görülmektedir. Şekil 3-10'a ve Tablo 3'e bakıldığında ikinci dereceden kinetik için bulunan korelasyon katsayılarının, birinci dereceden kinetik için bulunanlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca deneysel Q_d değerlerinin, ikinci dereceden kinetik için bulunan Q_d değerlerine daha yakın bulunması poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunun ikinci dereceden kinetiğe uygun olduğunu göstermektedir.

3.2.3 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda sıcaklık etkisi

200 μ L poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ve 1800 μ L 0,1 M; pH 12 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanan Nob çözeltisi (0,5 mg/mL) ile 2 mL'lik örnekler oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda farklı sıcaklıklarda 60 dakika boyunca karıştırılarak adsorpsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler santifrüjlendi ve üst fazın 242 nm'deki absorbans değeri ölçüldü. Bu absorbans değeri ve Nob standart grafiğindeki veriler kullanılarak ortamda bağlanmadan kalan nobiletin miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak adsorbe olan nobiletin konsantrasyonu saptandı. Q değerleri hesaplanarak (Eşitlik 1) grafiğe geçirildi. 25 C oda sıcaklığında 60 dakika sonunda gram nanopolimer başına maksimum 127,149 mg bağlanma görüldü. Optimum sıcaklık 25 C olarak belirlendi.Şekil 3.11'de poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonu, sistemin sıcaklık 15°C'den 45°C'ye çıkarıldığında % 75,4 oranında azalma görülmektedir.

Fiziksel etkileşimlere dayalı adsorpsiyonlarda sıcaklık arttıkça adsorpsiyon kapasitesi azalır, oysa kimyasal etkileşimlere dayalı adsorpsiyonlarda sıcaklık arttıkça adsorpsiyon kapasitesi de artar. Bu doğrultuda sıcaklık ile fiziksel etkileşimleri ve bağlanma kapasitesi azalmıştır.



Şekil 3-11 Optimum sıcaklık grafiği (pH 12; t=60 dakika; C=0,5 mg/mL)

Sıcaklık denemesi verilerine göre Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG^0), entalpi değişimi (ΔH^0) ve entropi değişimi (ΔS^0) Nob adsorpsiyonu için hesaplandı. termodinamik parametreler hesaplanmıştır (Tablo 3). Farklı sıcaklık değerleri için Gibbs serbest enerjisi aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır:

$$\Delta G^0 = - RT \ln K_d \quad (10)$$

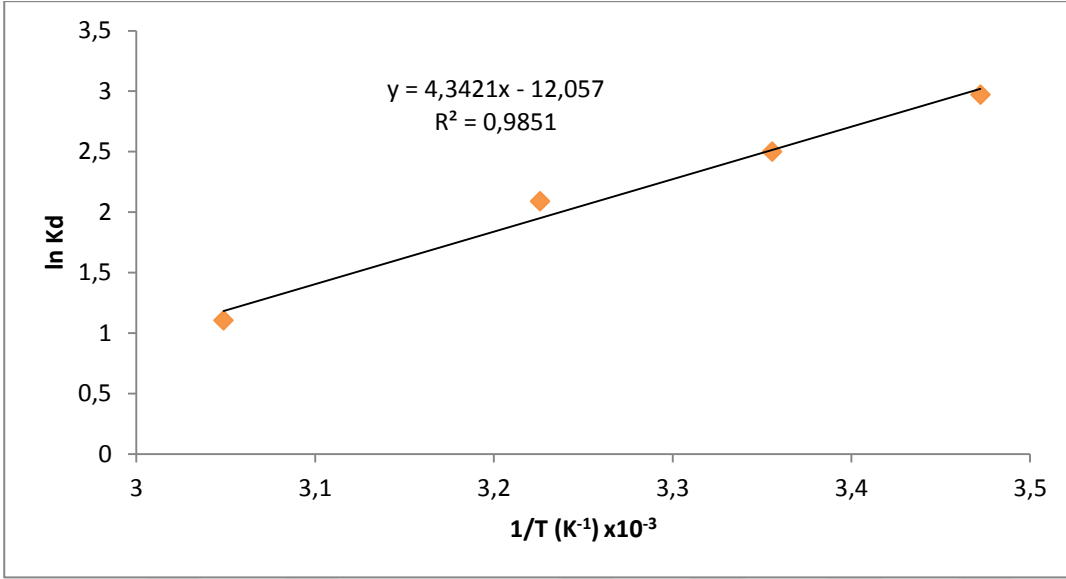
$$K_d = q_e / C_e \quad (10.1)$$

q_e = denge anındaki gram nanopolimer başına bağlanan Nob miktarı (mg/g); C_e = denge anındaki Nob konsantrasyonu (mg/L)

ΔH^0 değeri Van't Hoff denkleminde yola çıkılarak bulunmuştur:

$$\ln K_d = (- \Delta H^0 / RT) + (\Delta S^0 / R) \quad (11)$$

$1/T$ 'ye karşı $\ln K_d$ grafiği çizilmiştir (Şekil 3-12). ΔH^0 ve ΔS^0 değerleri bu grafiğin sırayla eğimi ve kesim noktasından elde edilmiştir (Keleş, 2015). Tablo 3'te farklı sıcaklık değerleri için elde edilen ΔG^0 ve grafikten hesaplanan ΔH^0 , ΔS^0 değerleri verilmiştir.



Şekil 3-12 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob bağlanmasında termodinamik parametrelerin belirlenmesi için çizilen grafik

Gibbs serbest enerjisinin negatif değeri, Nob ile poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin adsorpsiyon işleminin kendiliğinden oluştuğunu ve adsorpsiyon işleminin istemli olduğunu gösterir.

Hesaplanan ΔH^0 (entalpi) değerinin negatif olması ile adsorpsiyonun egzotermik olduğunu söyleyebiliriz. Sıcaklık arttıkça bağlanmanın azalması bu durumu desteklemektedir.

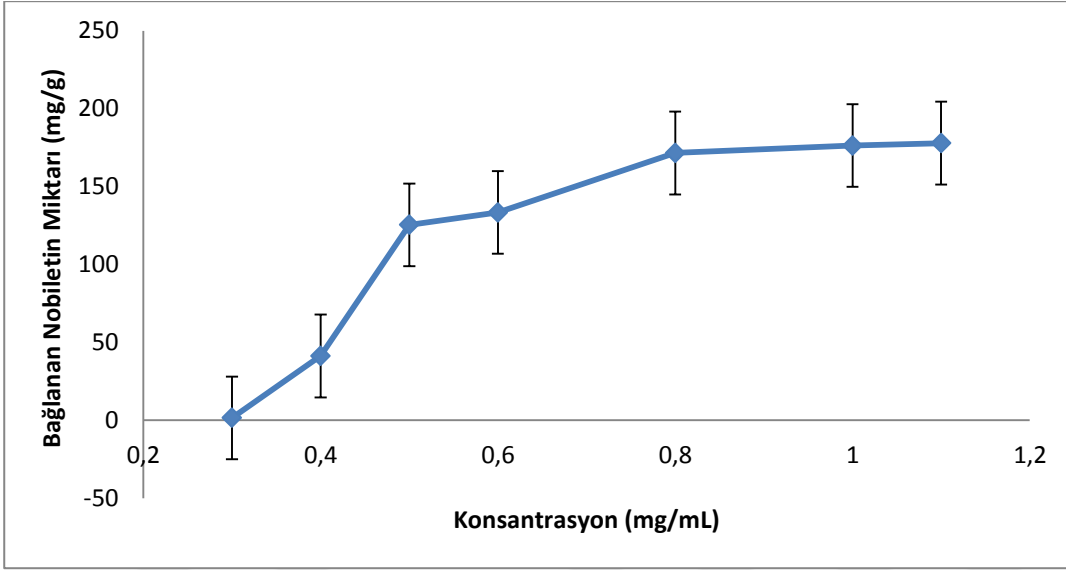
Negatif entalpi değeri Nob adsorpsiyonunun fiziksel bir etkileşim ile olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte entropinin (ΔS^0) negatif olması bu etkileşimin ekzotermik ve fiziksel bir etkileşim olduğunu desteklemektedir (Inanan, T., 2016). Sıcaklık arttıkça Nob ile poli(HEMA-MAH) nanopolimerin yüzeyi arasındaki etkileşimin azalması, entropinin (ΔS^0) negatif olması ile ilişkilendirilebilir.

Tablo 4 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonu için hesaplanan termodinamik parametreler

Sıcaklık (K)	ΔG^0 (kJ / mol)	ΔH^0 (kJ / mol)	ΔS^0 (J / mol. K)
		-4,3421	-12,057
288	-0,870		
298	-0,750		
310	-0,6044		
328	-0,387		

3.2.4 poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunda başlangıç konsantrasyonunun etkisi

200 μ L poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ve 1800 μ L 0,1 M; pH 12 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanan Nob çözeltisi (0,5 mg/mL) ile oluşan 2 mL'lik örnekler oda sıcaklığında (25 °C) orbital karıştırıcıda farklı konsantrasyonlarda 60 dakika boyunca karıştırılarak adsorpsiyon sağlandı. Karıştırıcıdan alınan örnekler santifrüjlendi ve üst fazın 242 nm'deki absorbans değeri ölçüldü. Bu absorbans değeri ve nobiletin standart grafiğindeki veriler kullanılarak ortamda bağlanmadan kalan nobiletin miktarı belirlendi. Başlangıç madde miktarından yola çıkılarak adsorbe olan nobiletin konsantrasyonu saptandı. Q değerleri hesaplanarak (Eşitlik 1) grafiğe geçirildi (Şekil 3-13). Oda sıcaklığında (25 °C), 60 dakika sonunda gram nanopolimer başına maksimum 176,2961 mg bağlanma görüldü. Konsantrasyon arttıkça artan bir Q değeri gözlemlendi.



Şekil 3-13 Optimum konsantrasyon grafiği (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)

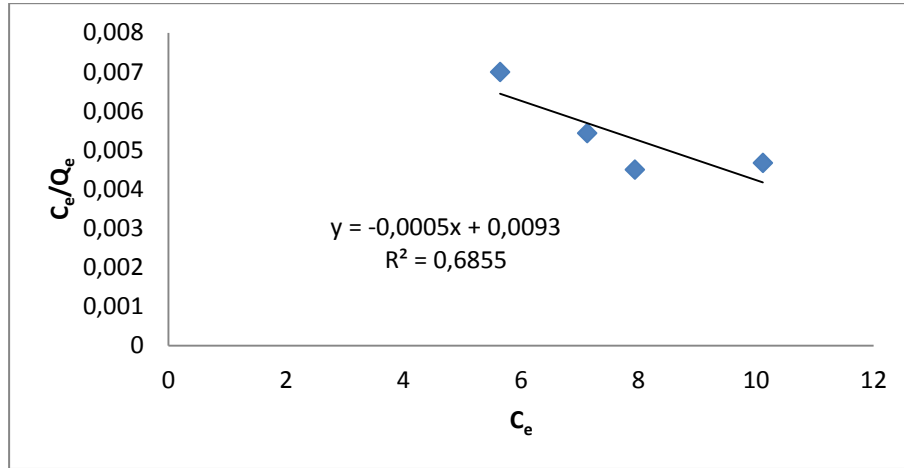
3.3 Adsorpsiyon İzotermi

Başlangıç konsantrasyonunun etkisine göre elde edilen verilere göre Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin- Radushkevich izoterm hesaplamaları yapıldı.

Langmuir izotermi için, elde edilen doğrunun y ekseninin kesim noktası $[1/(Q_{max} \cdot b)]$ değerini, doğrunun eğimi ise $[1/Q_{max}]$ değerini verdiği için gerekli hesaplamalar yapılarak b ve Q_{max} değerleri belirlendi.

Freundlich İzotermi için ise, grafikteki doğrunun y eksenini kesim noktası ($\log K_F$) değerini, doğrunun eğimi ise $(1/n)$ değerini verdiği için gerekli hesaplamalar yapıldı. K_F ve n değerleri belirlendi (Tablo 4).

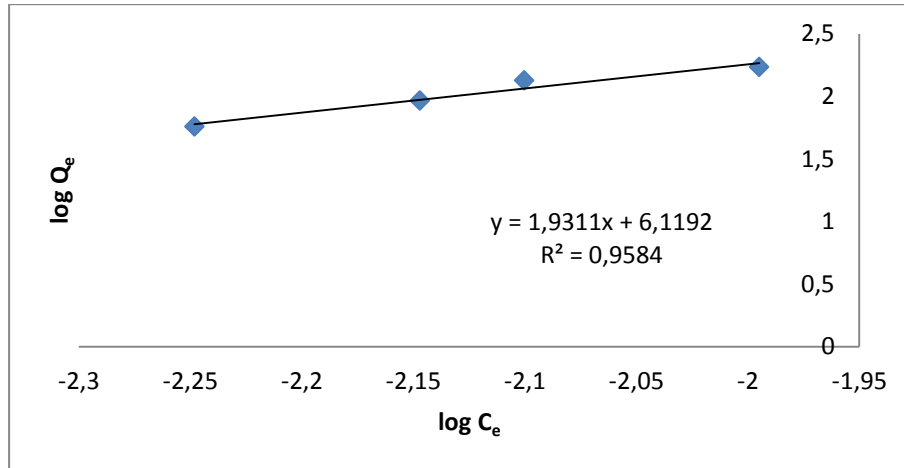
Langmuir için çizilen grafikten $y = -0,0005x + 0,0093$ denklemi elde edildi. $R^2 = 0,6855$ olarak bulundu (Şekil 3-14).



Şekil 3-14 Langmuir İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)

$\log C_e$ 'ye karşı $\log Q_e$ grafiği çizildiğinde eğim $1/n$ 'i verirken, elde edilen denklemin kesim noktası ise $\log K_f$ değerini verir. Tüm katsayılar Tablo 4'te gösterilmiştir.

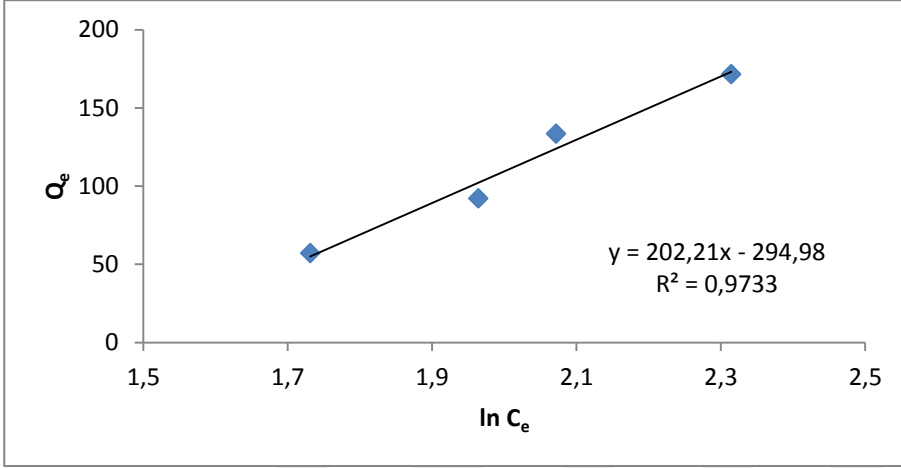
Freundlich izotermi için çizilen grafikten $y = 1,9311x + 6,1192$ denklemi elde edildi. $R^2 = 0,9584$ olarak bulundu (Şekil 3-15).



Şekil 3-15 Freundlich İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)

Freundlich izotermi için $\ln C_e$ 'ye karşı Q_e grafiği çizildiğinde eğim B 'yi verirken, elde edilen denklemin kesim noktası ise $B \cdot \ln A_T$ değerini verir ve tüm katsayılar

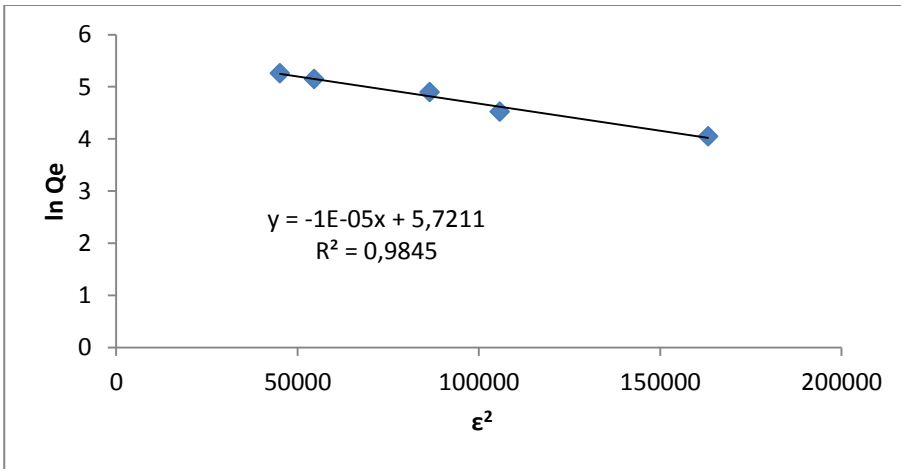
Tablo 5’te gösterilmiştir. Çizilen grafikten $y = 202,21x - 294,98$ denklemi elde edildi. $R^2 = 0,9733$ olarak bulunmuştur (Şekil 3-16).



Şekil 3-16 Temkin İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)

$\ln Q_e$ değerlerinin ϵ^2 'ye karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen denklemin eğimi β , kesim noktası da X_m ($\ln q_s$) değerlerini vermektedir (Dubinin ve Radushkevich, 1947). X_m değerinden yola çıkılarak q_s değeri hesaplanabilir.

Dubinin – Radushkevich izotermi için çizilen grafikten $y = -1E-05x + 5,7211$ denklemi elde edildi. $R^2 = 0,9845$ olarak bulundu (Şekil 3-17).



Şekil 3-17 Dubinin – Radushkevich İzotermi (pH 12; T= 25 °C; t=60 dakika)

Tablo 5 Langmuir, Freundlich, Dubinin- Radushkevich ve Temkin İzoterm katsayıları

LANGMUIR İZOTERMİ				FREUNDLICH İZOTERMİ			
Q_{max} (mg/g)	K_L (L/mg)	R_L	R^2	K_F (mg/g)	n	$1/n$	R^2
2000	0,0538	0,616	0,6855	1315	0,518	1,9311	0,9584
TEMKIN İZOTERMİ				DUBININ- RADUSHKEVICH İZOTERMİ			
A_T (L/mg)	b_T	B	R^2	q_s (mg/g)	β (mol ² /kJ ²)	E (KJ/mol)	R^2
0,2325	12,252	202,21	0,9733	305,24	1×10^{-5}	223,607	0,9845

Her iki denklemin korelasyon katsayılarına (R^2) bakıldığında bağlanmanın bağlanma izotermine Dubinin-Radushkevich ve Temkin izotermine uygunluğunu göstermektedir. q_s ve B değerlerine bakıldığında teorik maksimum bağlanma kapasitesinin, deneysel bağlanma kapasitesine yakın olması bu izoterm modellerine uygunluğunu desteklemektedir.

3.4 Nob İçeren poli(HEMA-MAH) Polimerinden Nob Salımı

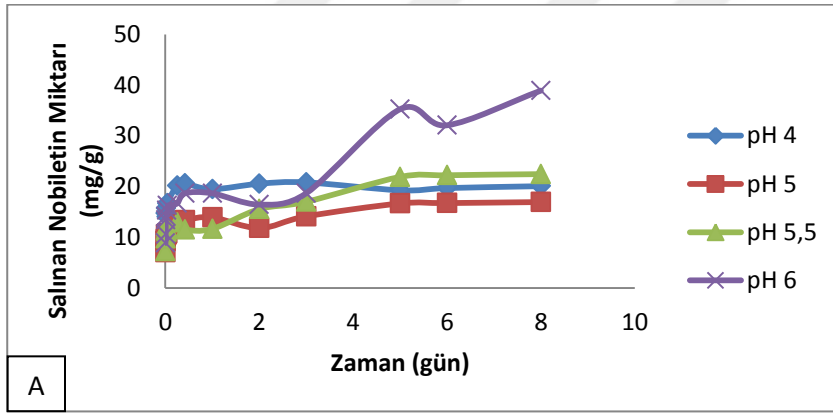
3.4.1 Nob Salımında pH Etkisi

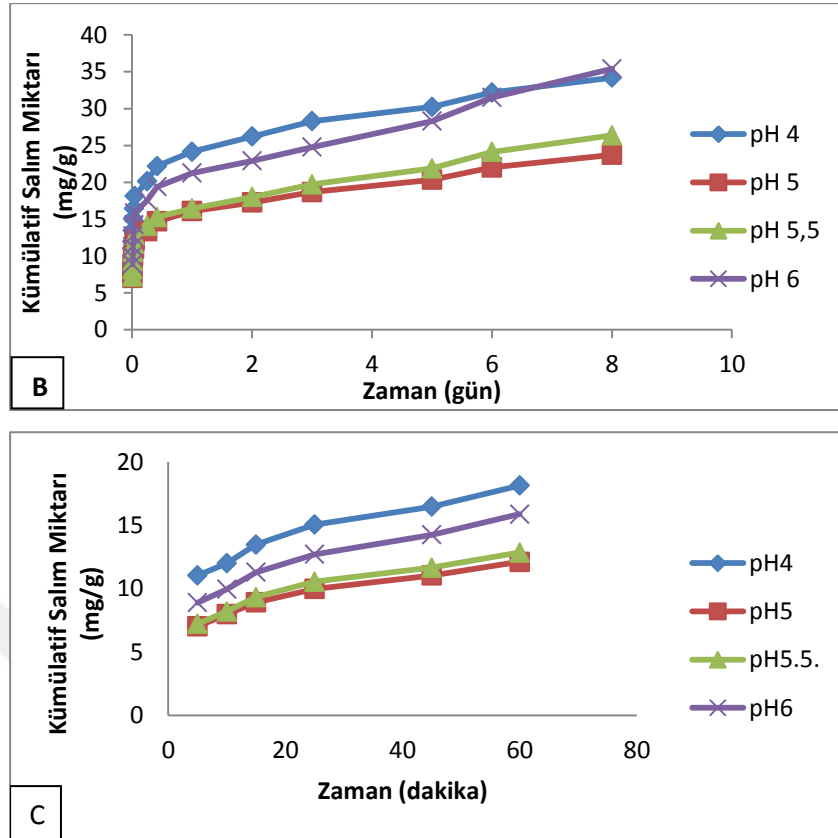
Nob bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerinden Nob salımı izlendi. Bu amaçla Nob bağlı 200 μ L nanopolimer diyaliz membranları içerisinde 0,1 M derişiminde

olan pH 4; pH 5; pH 5,5; pH 6 değerlerindeki 4 farklı sitrat tamponu içeren ortama yerleştirildi. 25°C’de 110 rpm hızda orbital karıştırıcıda belirli aralıklarla örnek alınarak salım davranışı incelendi. Herbirinden 500 μ L rnek alınıp yerine yeni taze ortam eklendi. UV-Vis spektrofotometrede 242 nm’de okunan değerler ile salınan Nob miktarları ve kümülatif Nob miktarları belirlendi ve grafiğe geçirildi. Salım grafiklerinden de anlaşılacağı üzere çalışılan farklı pH değerlerinde düzgün salımlar gözlendi.

Farklı formülasyonlar cilt tiplerine bağlı olarak farklı pH değerlerinde hazırlandığından bu deneme sonucunda 4 ile 6 pH aralığında alınan verilerin tüm cilt tipleri için kullanıma uygun olduğu belirlendi.

Gram nanopolimer başına salınan mg nobiletin miktarı ve kümülatif salım miktarı ve ilk 1 saat boyunca kümülatif Nob salım miktarı sırayla Şekil 3-18’de gösterilmiştir.



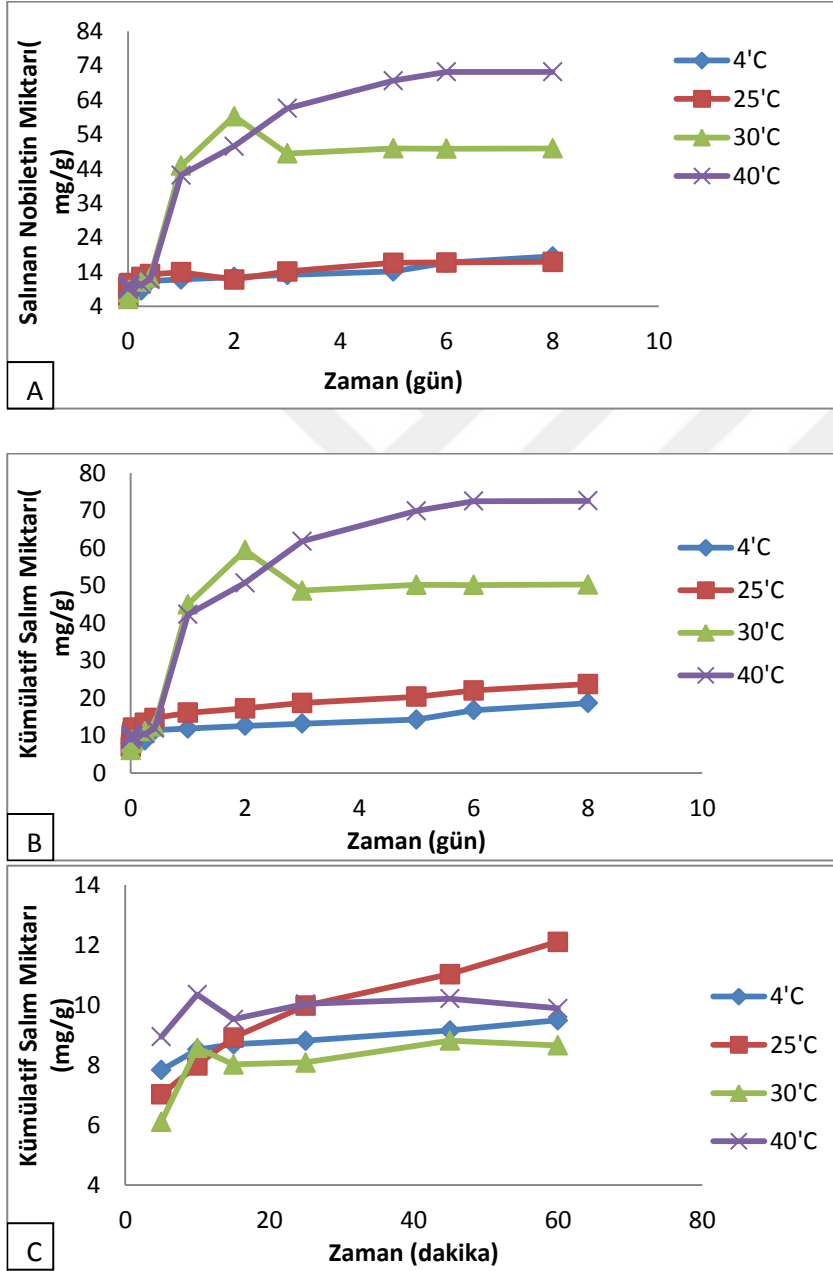


Şekil 3-18 Nobiletin salımında pH etkisi A) mg/g nobiletin miktarı B) mg/g kümülatif salım değerleri C) ilk 1 saatte kümülatif salım değerleri mg/g

3.4.2 Nobiletin Salımında Sıcaklık Etkisi

Maksimum miktarda Nob bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimerinden Nob salımı izlendi. Bu amaçla Nob bağlı 200 μ L nanopolimer diyaliz membranları içerisinde 0,1 M derişiminde olan pH 5 sitrat tamponunda ayrı ayrı farklı (4°C, 25°C, 30°C, 40°C) sıcaklıklardaki ortamlara yerleştirildi. 110 rpm hızda orbital karıştırıcıda olan reaktörlerden belirli aralıklarla örnekler alınarak salım davranışı incelendi. Herbirinden 500 μ L örnek alınıp yerine yeni taze ortam eklendi. UV-Vis spektrofotometrede 242 nm'de okunan değerler ile salınan Nob miktarları ve kümülatif Nob miktarları belirlendi ve grafiğe geçirildi. Salım grafiklerine bakıldığında ilk 60 dak için salım değerlerinin sıcaklık değişikliğinden çok etkilenmediği görülmekte ancak devam eden 8 gün boyunca sıcaklık artışı ile salım miktarlarında artışın olduğu gözlemlendi. 8. gün sonunda 4°C'de 18,67 mg; 25°C'de 23,952 mg; 30°C'de 50,3037 mg; 40°C'de ise 72,6055 mg Nob saldı

belirlendi. Bu veriler doğrultusunda yüksek sıcaklıklarda ilk 1 saat sonunda yüksek sıcaklıklarda birden artış olup, sonraki zaman aralıklarında daha kontrollü bir salım gözlenmiştir. Gram nanopolimer başına salınan mg nobiletin miktarı ve kümülatif salım miktarı ve ilk 60 dakika boyunca kümülatif Nob salım miktarı sırayla Şekil 3-19'de gösterilmiştir.



Şekil 3-19 Nobiletin salımında sıcaklık etkisi –A) mg/g nobiletin miktarı B) mg/g kümülatif salım değerleri C) ilk 1 saatte kümülatif salım değerleri mg/g

3.5 Salım Kinetiği

Nobiletin salma mekanizması aşağıdaki matematiksel model kullanılarak incelenmiştir:

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (12)$$

M_t : t anında salınan etken madde miktarı (mg), M_∞ : denge anında salınan etken madde miktarı(mg), t: zaman (dakika), k: Peppas sabiti, n: salım derecesi ' dir.

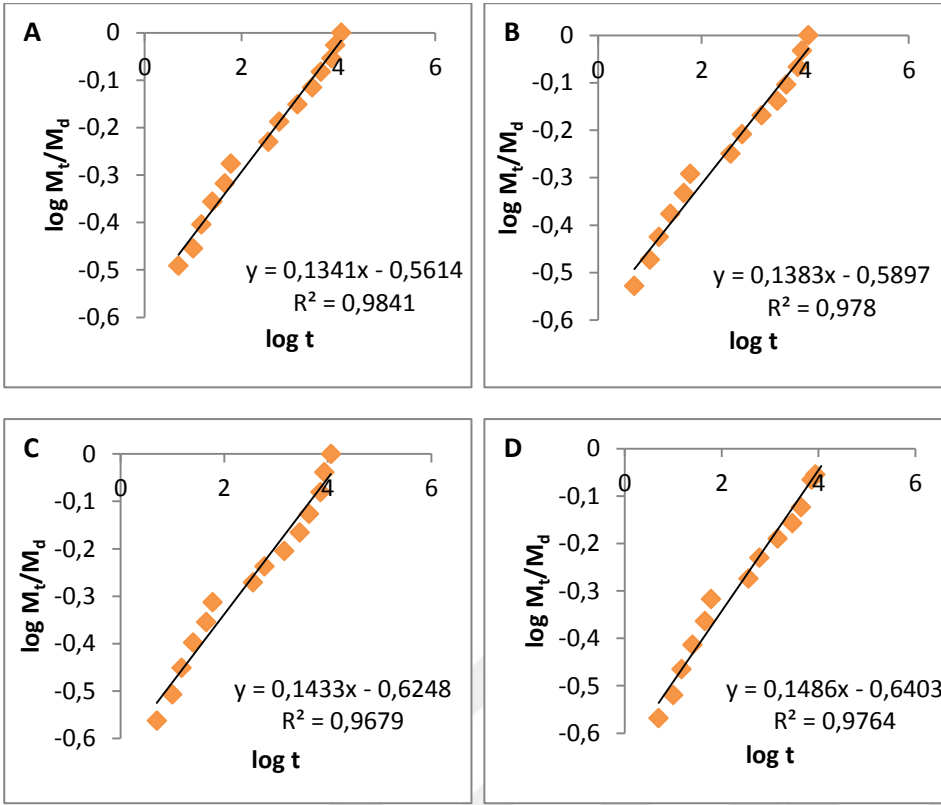
salım derecesi (n), salım mekanizmasına veya adsorbentin morfolojisine bağlıdır.

Yukarıdaki eşitliğin her iki tarafının logaritması alındığında,

$$\log M_t/M_\infty = n.(\log t) + \log k \quad (12.1)$$

denklemini elde edilir.

Salım denemelerinden elde edilen veriler ile sıcaklık değerleri için ve pH değerleri için ayrı ayrı $\log(M_t/M_\infty)$ 'ye karşı $\log t$ grafikleri çizildi. Elde edilen doğruların denklemlerinden yola çıkarak R^2 değeri, n değeri ve $\log k$ değerleri hesaplandı. Tablo 5 ve Tablo 6'da hesaplanan bu katsayılar verilmiştir. Fick difüzyonu meydana gelirse levha, silindir, küre formları için n değeri 0,45-0,5 aralığında olmaktadır. Eğer Non-Fickian difüzyonuna uyan bir mekanizma ise n değeri 0,5'den düşük olur. (Nikolaos, 1985; Siepmann ve Peppas, 2011).

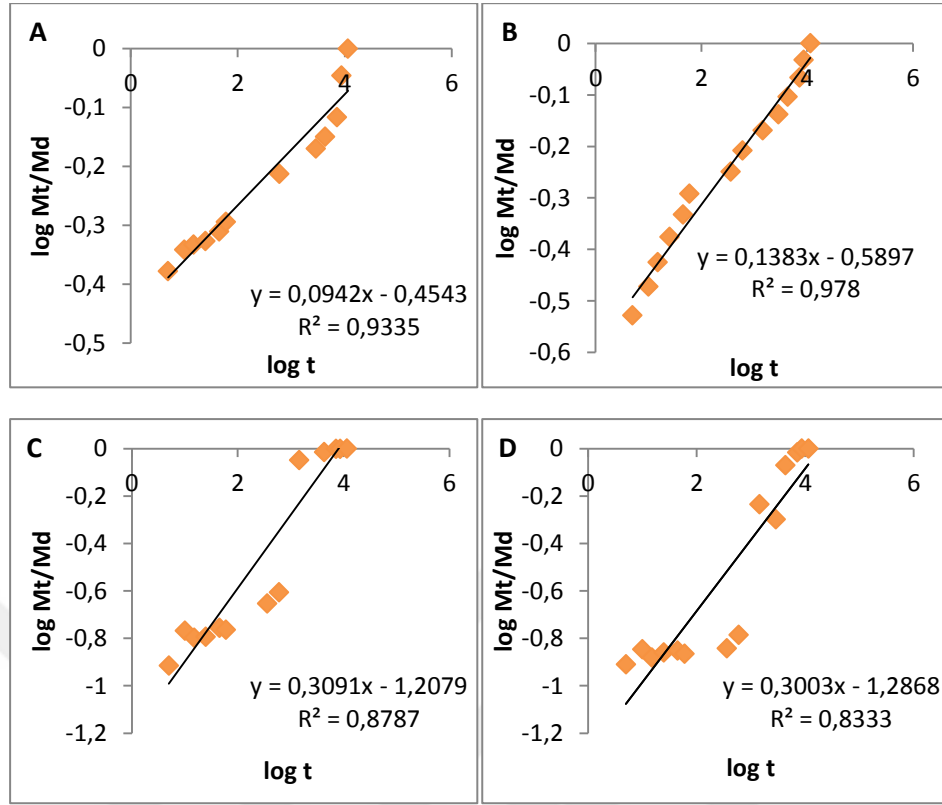


Şekil 3-20 Farklı pH'larda Salım Kinetiği Grafikleri (T: 25°C). A) pH 4 ortamında; B) pH 5 ortamında; C) pH 5,5 ortamında; D) pH 6 ortamında

Tablo 6 Farklı pH değerleri için Hesaplanan Salım Kinetik Katsayıları

A) pH 4	B) pH 5	C) pH 5,5	D) pH 6
$R^2 = 0,9841$	$R^2 = 0,978$	$R^2 = 0,9679$	$R^2 = 0,9764$
$n = 0,1341$	$n = 0,1383$	$n = 0,1433$	$n = 0,1486$
$k = 0,27$	$k = 0,26$	$k = 0,24$	$k = 0,23$

Şekil 3-20 ve Tablo 6'den de görüldüğü üzere, gözlenen farklı pH değerlerinin herbirinde salım kinetikleri için yüksek korelasyon katsayıları elde edilmiştir. Yine herbir pH değeri için salım davranışlarının Non-Fickian difüzyon modeline uygunluk gösterdiği elde edilen Peppas sabitinden ve salım derecesinden anlaşılmaktadır.



Şekil 3-21 Farklı Sıcaklıklarda Salım Kinetiği Grafikleri (pH 5). A) 4 °C; B) 25 °C; C) 30 °C; D) 40 °C

Tablo 7 Farklı Sıcaklıklarda Hesaplanan Salım Kinetik Katsayıları

A) 4 °C	B) 25 °C	C) 30 °C	D) 40 °C
$R^2 = 0,9335$	$R^2 = 0,978$	$R^2 = 0,8787$	$R^2 = 0,8333$
$n = 0,0942$	$n = 0,1383$	$n = 0,3091$	$n = 0,3003$
$k = 0,35$	$k = 0,26$	$k = 0,062$	$k = 0,051$

Şekil 3-21 ve Tablo 7'den de görüldüğü üzere salım kinetikleri için 4°C ve 25°C'lerde yüksek korelasyon katsayıları elde edilirken sıcaklığın artışıyla korelasyon katsayılarının düştüğü görülmüştür. Salım davranışlarının Non-Fickian difüzyon modeline uygunluk gösterdiği yine elde edilen Peppas sabitinden ve salım derecesinden anlaşılmaktadır.

4 DEĞERLENDİRME

Flavonoidler birçok gıda takviyesi, kozmetik/dermokozmetik ürünlerde bulunmaktadır. Flavonoidlerin, doğal bileşikler olması, kısa bir sürede hava temasından bozunmasını da beraberinde getirmektedir. Flavonoidler ekstrakte edildikten sonra dermokozmetik alanda kullanılan ürün formülasyonlarının içerisine belirli miktarlarda eklenir. Kimyasal yapısında olan gerek hidoksi (-OH) gerek metoksi (-OCH₃) grupları ortamda bulunan birçok moleküle atak yapma eğilimindedir. Ürün formülasyonları içerisinde bulunan diğer kimyasallar ile etkileşime girerek ve serbest formdayken kararsız yapıda olmalarından dolayı etkisini yitirdiği düşünülmektedir (Casagrande, 2007). Bu yüzden flavonoidlerin aktivite kayıpları yaşanmaktadır. Böylece dermokozmetik ürün kullanan tüketicilerin bekledikleri etkiler olması gerektiğinden daha az olabilmektedir. Öte yandan flavonoidlerin ekstraksiyon işlemi uzun ve zor proseslerden biridir. Doğal bitki, meyve ekstraktları büyük bir öneme sahiptir ve dermokozmetik ürünlerde bu gibi etken maddelerin eklenen miktarları oldukça azdır. Tüm bunlar, flavonoidlerin daha kararlı halde bulunmaları ve daha yüksek etkinlik gösterebilmeleri için geliştirilen uygun malzemelerin avantaj olarak kabul görülmesine birer neden teşkil etmektedir. Etken madde nanoteknolojinin bir avantajı olan yüksek yüzey alanına sahip nanomalzeme ile birleştirildiğinde daha az miktarda spesifik nanopolimer ile fazla miktarda etken maddenin etki göstereceği düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında medikal, dermokozmetik gibi çeşitli alanlarda kullanılmak üzere cilt lekelerinin ve çeşitli sebeplerden oluşan akne izlerinin tedavisine yardım etmek amaçlı cilt üzerinde kontrollü salım yapması için leke oluşumunu önleyen flavonoid bağlı bir nanomalzeme geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda flavonoidlerin kontrollü salımı için; toksik olmayan, çevreyle dost yüksek bağlama kapasitesine sahip, cildin pH ve sıcaklık koşullarına uygun olan ve düzenli salım kinetiği gösteren nanopolimer sentezlenmiştir. Bu nanomalzeme karakterize edilmiş, bir flavonoid türünün nanopolimere bağlanma koşulları optimize edilmiş ve etken maddenin bağlı olduğu nanopolimerden etken maddenin salım karakteristikleri tanımlanmıştır.

Bu çalışma için etken madde olarak portakal kabuğundan ekstrakte edilen doğal flavonoid bileşiklerinden Nobiletin (Nob) kullanılmıştır. Nobiletinin deriye rengini veren, cildin epidermis tabakasında bulunan melanin pigmentinin sentezini inhibe ettiği gözlenmiştir (Sasaki ve Yoshizaki, 2002). Bu sebeple çeşitli sebeplerden dolayı ciltte oluşan lekelerin oluşumunun engellenmesine destek amaçlı kullanılan dermokozmetik ürünler için Nob bağlı nanoteknolojik malzeme sentezlenmiştir. Nob etken maddesinin kimyasal yapısı düşünülerek L-histidin aminoasidini içeren poli(HEMA-MAH) nanopolimeri sentezlenmiştir.

Deneysel çalışmanın ilk kısmında sentezlenen nanopolimerin çeşitli karakterizasyonları yapılmıştır. SEM ve Zeta-boyut analizi sonucunda, homojen, eş boyutlu, 233 nm boyutunda poli(HEMA-MAH) nanopolimerleri olduğu gösterilmiştir.

100 nm ile 150 nm aralığındaki veya daha küçük boyutlardaki nanopolimerler cildin stratum korneum bölgesine penetre olabileceğinden ve dolaşıma girebileceğinden bu boyutlardaki nanomalzeme kullanımı tartışmalı olup, sağlık açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Tüm bu bilgiler doğrultusunda uygulama bölgesi olarak hedeflenen cildin gözenek boyutları düşünülerek hazırlanan nanopolimerin 233 nm boyutlarının istenen sınırlara uygun olduğu gözlenmiştir.

Nanopolimerin karakterizasyon çalışmalarından biri de spesifik yüzey alanı hesaplamasıdır. 2.5.5 'deki denklemler kullanılarak spesifik yüzey alanı 1330,1 m²/g gibi oldukça yüksek bir değer olarak hesaplanmıştır.

Nob etken maddesi, hidrofobik yapısından dolayı su içerisinde çözünmemiştir. Bu nedenle EtOH, MeOH, izopropil alkol vb. hidrofobik ortamlarda çözünürlüğünün yüksek olduğu araştırılmıştır. Fakat bu çalışmada uçuculuğun deneysel hesaplamalarda hata oluşturacağı düşünülerek uygun çözgen ortamının tampon olması gerektiği düşünülmüştür. Farklı pH'larda çözünürlük denemelerinin sonucunda, yüksek bazlıkta, (0,1 M pH 12 fosfat tamponu) çözünme gerçekleştirilmiştir.

Birçok çalışmada flavonoidlerin analizi için HPLC kullanmış olup C18 ve C8 kolonları ile Nob analizi yapılan çok fazla sayıda çalışma bulunmaktadır (Kotani, 2015). Santos-Buelga, ve Williamson, 'ın yaptığı bir çalışmada ise UV-Vis

spektrofotometrede tüm flovonoidlerin 240 nm ile 370 nm aralığında spektrum tarama ile uygun dalga boyu bulunup analizinin gerçekleştirilebileceğini gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında Nob için spektrum tarama ile 242 nm’de Nob maksimum absorpsiyon vermiştir. Çalışmalar 242 nm dalgaboyunda gerçekleştirilmiştir. Deneysel verilerin hesaplanması için farklı konsantrasyonlarda Nob çözeltisi hazırlanmış, UV-Vis spektrofotometrede 242 nm’de okumalar yapılarak standart grafiği oluşturulmuştur.

Sentezlenen poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ile Nob’un bağlanma koşullarının belirlenmesi için öncelikle farklı zaman, farklı sıcaklık ve başlangıç konsantrasyonu denemeleri ile bağlanma miktarları belirlenmiştir.

Optimum zaman denemesindeki sonuçlara göre ilk 1 saatten sonra bağlanmanın azaldığı, maksimum bağlanmanın 60 dakikada olduğu gözlemlenmiştir. Zaman verileri ile kinetik hesaplamaları yapılmıştır. Elde edilen hız sabitleri Tablo 3’te görülmektedir. İkinci dereceden kinetik için bulunan korelasyon katsayısı, birinci dereceden kinetik için bulunan değerden daha yüksek olması ve deneysel Q_d değerlerinin, ikinci dereceden kinetik için bulunan Q_d değerlerine daha yakın bulunması poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunun ikinci dereceden kinetiğe uygun olduğunu göstermiştir.

Adsorpsiyon optimizasyon çalışmalarından biri olan sıcaklık denemesi, 15°C ile 55°C arasındaki sıcaklık aralığı boyunca gerçekleştirilmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi artan sıcaklık ile azaldığı tespit edilmiştir. Hidrofobik etkileşimlerde, Van der Waals çekim kuvvetleri, sıcaklık arttıkça artar. Yapılan bazı çalışmalar bu durumun aksini rapor etmiştir (Builder, 1993). Bu denemede de aksi bir durum söz konusudur. Bu aksi durum Nob molekülünün sıcaklık ile konformasyonel değişikliklerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, fiziksel adsorpsiyon ekzotermik olduğundan, daha düşük sıcaklıklarda yüksek bağlanma görülebilir ve adsorpsiyon sıcaklık artışıyla birlikte azalır (Inanan, 2016). poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyon kapasitesindeki azalmanın sebebi, fiziksel adsorpsiyon olabileceği düşünülmüştür.

Sıcaklık denemesi sonucunda elde edilen veriler ile termodinamik parametreler hesaplanmıştır. Serbest enerji değişiminin (ΔG^0) negatif değerde olması

adsorpsiyonun istemli olduğunu göstermiştir. Adsorpsiyona ait standart entalpi değeri (ΔH^0) negatif olarak bulunmuştur. ΔH^0 değerinin negatif olması poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyonunun ekzotermik olduğunu göstermiştir. Entropi değeri de (ΔS^0) negatif olarak bulunmuştur. ΔS^0 değerinin negatif çıkması, adsorpsiyonun ekzergonik olduğunu ve poli(HEMA-MAH) nanopolimeri ile Nob arasında kimyasal bir olayın gerçekleşmediğini yani yapısal bir değişimin olmadığını ispatlamıştır.

Adsorpsiyonun dengeye ulaşması yüksek konsantrasyonda gerçekleşmiştir. 1,1 mg/mL Nob konsantrasyonunda, gram poli(HEMA-MAH) nanopolimer başına 176,2961 mg Nob bağlanması görüldü. Bu denemedeki veriler kullanılarak poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob adsorpsiyon karakteristiğinin belirlenmesi amacıyla Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Radushkevich izoterm hesaplamaları yapılmıştır. Herbiri için ayrı ayrı grafik ve katsayı değerleri hesaplanmıştır. Korelasyon katsayılarına bakıldığında Langmuir izotermine Q_{max} , K_L ve R^2 değerlerine dikkate alınarak bağlanmanın Langmuir izotermine uygun olmadığı; bağlanmanın tüm bölgelerde eşit ve homojen olmadığı anlaşılmıştır. Nob için adsorpsiyon türünü belirlemek için korelasyon katsayılarına bakarak çok tabakalı adsorpsiyon olarak tanımlanan Freundlich izotermine yanı sıra Dubinin-Radushkevich izoterm ve Temkin izoterm modeline uygun olduğu varsayılmıştır. Temkin izoterm modelinde hesaplanan B katsayısının ise 202,21 mg/g 'ın, deneysel $Q_{(max)}$ (176,2961 mg/g) değerine yakın olması bu adsorpsiyon türünün Temkin izoterm modeline uygunluğunu kanıtlar durumdadır. Adsorpsiyonun Temkin izotermine uyması etken maddenin nanopolimerin yüzeyindeki bağlanmanın sıcaklık azalması ile artacağını işaret edeceği bildirilmiştir (Koçer, 2013). Bu durum nanopolimerin yüzeyi Nob etken maddesi ile kaplandıkça adsorpsiyon ısısında azalma göstermiştir.

Maksimum bağlanma miktarı, 1,1 mg/mL Nob çözeltisi ile oda sıcaklığında (25 C) 60 dakika sonunda 176,2961 mg/g olarak belirlenmiştir. Nanoteknolojinin bir avantajı olan nanomalzemelerin geniş yüzey alanına sahip oluşu ile düşük hacimde (200ul) poli(HEMA-MAH) nanopolimerine 176,2961 mg/g gibi oldukça yüksek miktarda Nob bağlanması yapılabildiği görülmüştür. Böylece çok daha fazla Nob ile hedeflenen kullanım için daha etkin bir sonuç alınabileceği

önerilmiştir.

Nob bağlanma koşulları optimize edildikten sonra maksimum miktarda bağlanmanın olduğu koşullarda poli(HEMA-MAH) nanopolimerine Nob yüklemesi yapılmıştır. Salım denemeleri için diyaliz işlemlerinde kullanılan selüloz membranlar cilt pH değerlerine uygun tamponlarla çalışılmıştır. Gözlemlenen dört farklı pH değerleri için de düzenli salım grafikleri elde edilmiştir. Cilt ürünlerinin pH'sının 4-6 arasında seçilmesi, uygulanan cilt tipine uyumu düşünüldüğünde bu salım çalışması sonucu elde edilen veriler ile her cilt tipinde düzenli salım gözlemlendiği öngörülebilmektedir.

Salımın sıcaklıkla olan değişimi incelendiğinde ise sıcaklığın artmasıyla salım davranışının daha düzensiz hale geldiği ancak daha fazla miktarda salımın gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Elde edilen salım kinetiklerinin grafiklerinde yüksek korelasyon değerleri gözlemlenmiştir. Ancak sıcaklık artışı kinetik grafiklerinde korelasyon katsayısını düşürmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda geliştirilen poli(HEMA-MAH) nanopolimerinin hedeflenen uygulamalardaki ortam pH ve sıcaklık değerlerine uygun olduğu ve istenen miktarlarda, düzenli çalıştığı anlaşılmıştır.

Tez çalışması ile dermokozmetik alanda kullanılmak üzere yeni nesil nanoteknolojik ürün geliştirildiği düşünülmektedir. Piyasada bu alanda nanoteknolojik ürünler satışa sunulmuştur. Bu ürünlerin hem reklam amaçlı bu ismi aldığı hem de etken maddenin kararlılığının sağlanması için destek nanomalzeme kullanımdan ziyade püskürtme yöntemi ile etken maddenin nano boyuta indirilmesi ile olduğunu söyleyebiliriz. Bu tez çalışmasında elde edilen dermokozmetik ve medikal alanda sürfaktansız emülsiyon polimerizasyonu tekniği ile sentezlenmiş, non-toksik, biyouyumlu ve nanoteknolojik avantajlarının kullanıldığı herhangi bir ürün bulunmamaktadır. Bu Nob bağlı poli(HEMA-MAH) nanopolimer, leke tedavisine destek amaçlı her cilt tipine uygun kontrollü salım yapabilen ve Nob özellikleri sayesinde spesifik olarak cilt lekeleri üzerine etki eden ürünler için, yeni bir nanoteknolojik ürün hammaddesi niteliğindedir. Nano boyutlu polimerin eş boyutlu olması cilt üzerinde etki mekanizması açısından büyük önem taşımaktadır. Sentezlenen ve karakterize edilip, optimizasyonları yapılmış olan nanopolimerin gerek toksik olmaması gerek

boyutlarının cilt için tehdit unsuru olmayacak şekilde oluğu ile ürünün hammadde olarak kullanımının yanı sıra doğrudan cilde uygulanabilirliği düşünölmektedir. Cilt leke tedavisinde kullanılmak üzere flavonoidlerin kontrollü salımı için nanopolimerik sistemler üzerine yapılan bu tez çalışması ile literatürde yer alan kontrollü etken madde salımına yönelik çalışmalara katkı sağlayacağı düşünölmektedir.



KAYNAKLAR DİZİNİ

Al-Anber, M. and Al-Anber, Z. A., 2008, Utilization of natural zeolite as ionexchange and sorbent material in the removal of iron. *Desalination*, 225: 70-81 pp.

Altınışık, A., Gür, E. ve Seki, Y., 2010, A natural sorbent, *Luffa cylindrica* for the removal of a model basic dye. *Journal of Hazardous Materials*, 179, 658–664 pp.

Arshady, R., 1992, Suspension, emulsion, and dispersion polymerization: A methodological survey, *Colloid & Polymer Science*, 270(8):717–732 pp.

Al-Duri, B., Mckay, G., 1988. Basic dye adsorption on carbon using a solidphase diffusion model. *The Chemical Engineering Journal*, 38: 23-31

Bangs, L. B., 1987, Uniform Latex Particles, Seradyn Inc., Seragen Diagnostics, Inc., Indianapolis, ABD.

Boyd, J. D., Zhao, P., Panatarotto, J., Nadkarni, G., & Oakwood, T. G., 2003, Continuous Cooling Transformation Behavior of a Microalloyed Spring Steel, SAE Technical Paper.

Bruchez, M., Moronne, M., Gin, P., Weiss, S., Alivisatos, A.P., 1998, Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science*, 281:2013-2016 pp.

Caka, M., Türkcan, C., Aktaş Uygun, D., Uygun, M., Akgöl, S., & Denizli, A., 2016, Controlled release of curcumin from poly (HEMA-MAPA) membrane. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 1-6 pp.

Casagrande, R., Georgetti, S. R., Verri, W. A., Borin, M. F., Lopez, R. F., & Fonseca, M. J., 2007, In vitro evaluation of quercetin cutaneous absorption from topical formulations and its functional stability by antioxidant activity. *International journal of pharmaceutics*, 328(2), 183-190 pp.

Cerutti, P. A., 1985, Prooxidant states and tumor promotion. *Science*, 227(4685), 375-381 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Chapuis, F., Pichon, V., Hennion, M.C., 2004, Molecularly Imprinted polymers: Developments and applications of New selective Solid-Phase Extraction Materials, LC-GC Europe, 17 (7):408-417 pp.

Chern, C. S., 2006, Emulsion polymerization mechanisms and kinetics, Progress in polymer science, 31(5):443-486 pp.

Chiou, M.-S., Li, H.-Y., 2002, Equilibrium and Kinetic Modeling of Adsorption of Reactive Dye on Cross Linked Chitosan Beads. Chemosphere, 50: 1095-1105 pp.

Congur, G., Senay, H., Turkcan, C., Canavar, E., Erdem, A., & Akgol, S., 2013, Estrone Specific Molecularly Imprinted Polymeric Nanospheres: Synthesis, Characterization and Applications for Electrochemical Sensor Development. Combinatorial chemistry & high throughput screening, 16(7), 503-510 pp

Cormack, P.A.G., Elorza, A.Z., 2004, Molecularly Imprinted Polymers: Synthesis And Characterisation, Journal Chromatography B, 804, 173-182 pp.

Dada, A. O., Olalekan, A. P., Olatunya, A. M., & Dada, O., 2012, Langmuir, Freundlich, Temkin and Dubinin–Radushkevich isotherms studies of equilibrium sorption of Zn²⁺ onto phosphoric acid modified rice husk. Journal of Applied Chemistry, 3(1), 38-45.

De La Isla, A., Brostow, W., Bujard, B., Estevez, M., Rodriguez, J. R., Vargas, S., & Castano, V. M., 2003, Nanohybrid scratch resistant coatings for teeth and bone viscoelasticity manifested in tribology, Materials Research Innovations, 7(2):110-114 pp.

Denizli, A., Kiremitci, M., & Pişkin, E., 1988, Subcutaneous polymeric matrix system p (HEMA-BGA) for controlled release of an anticancer drug (5-fluorouracil): II: Release kinetics. Biomaterials, 9(4), 363-366 pp.

Dubinin, M.M., Radushkevich, L.V., 1947, Equation of the characteristic curve of activated charcoal. Proceedings of the USSR Academy of Sciences, 55, 331–333 pp.

Edelstein, R. L., Tamanaha, C. R., Sheehan, P. E., Miller, M. M., Baselt, D. R., Whitman, L., & Colton, R. J., 2000, The BARC biosensor applied

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

to the detection of biological warfare agents, *Biosensors and Bioelectronics*, 14(10):805-813 pp.

Esen, C., Şenay, R. H., Feyzioğlu, E., & Akgöl, S., 2014 Poly (hydroxyethyl methacrylate-co-methacryloylglutamic acid) nanospheres for adsorption of Cd²⁺ ions from aqueous solutions. *Journal of nanoparticle research*, 16(2), 1-11.

Hsieh, C.H., Lo, S.L., Kuan, W.H. and Chen, C.L., 2006, Adsorption of copper ions into microwave stabilized heavy metal sludge, *Journal of Hazardous Materials B*, 136: 338-344 pp.

Honeywell-Nguyen, P.L., Gooris, G.S., Bouwstra, J.A., 2004, Quantitative assessment of the transport of elastic and rigid vesicle components and a model drug from these vesicle formulations into human skin in vivo, *J. Invest. Dermatol*, 123, 902–910 pp.

Inanan, T., Tüzmen, N., Akgöl, S., & Denizli, A., 2016, Selective cholesterol adsorption by molecular imprinted polymeric nanospheres and application to GIMS. *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 451-460 pp.

Keleş, B., Inanan, T., Tüzmen, N., & Denizli, A., 2015, Cadmium removal performances of different dye ligands attached cryogel disks. *Croatica Chemica Acta*, 88(2), 139-149 pp.

Kahraman, A., Serteser M., Koken, T., 2002, FLAVONOİDLER FLAVONOIDS, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 1–8 s.

Kim, H. J., Yonezawa, T., Teruya, T., Woo, J. T., & Cha, B. Y., 2015, Nobiletin, a Polymethoxy Flavonoid, Reduced Endothelin- 1 Plus SCF- Induced Pigmentation in Human Melanocytes. *Photochemistry and photobiology*, 91(2), 379-386 pp.

Oğuzhan KOÇER, 2013, Zeytin Posası (Pirina) Üzerine Malaşit Yeşili'nin Sulu Çözeltiden Adsorpsiyonu, Yüksek Lisans Tezi, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kotani, A., Nagami, K., Mino, C., Sugawara, Y., Takahashi, K., Kusu, F., & Hakamata, H., 2015, Determination of Nobiletin in Rat Plasma after

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Ingestion of Citrus depressa Juice by Capillary Liquid Chromatography with Electrochemical Detection Using Boron-doped Diamond Electrode. *Electrochemistry*, 83(5), 363-367 pp.

Kumar, N., Chaubal, M., Domb, a. J., Kumar, R., & Majeti, N. V., 2002, Controlled Release Technology, *Encyclopedia Of Polymer Science and Technology*, Vol. 5.

Mckay, G., Otterburn, Ms., Sweeney, Ag., 1980, The Removal of Clour From Effluent Using Various Adsorbents – Silica Rate Processes. *Water Research*, 14: 15-20 pp.

Moon, H., J.Lee, W.K., 1983, Intraparticle diffusion in liquid-phase adsorption of phenols with activated carbon in finite batch adsorber. *Journal of Colloid and Interface Science*, Volume,96: 162-171 pp.

Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C., 2000, The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer, *Pharmacological reviews*, 52(4): 673-751 pp.

Ma, J., Wong, H., Kong, L. B., & Peng, K. W., 2003, Biomimetic processing of nanocrystallite bioactive apatite coating on titanium, *Nanotechnology*, 14(6):619 p.

Nanocomposix, 2012, Zeta Potential Analysis of Nanoparticles. *Nanocomposix*

Nikolaos, A., 1985 Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60, 110–111 pp.

Odian, G., & Group, F., 2004, Principles of Polymerization, 4th Edition. Mechanical Engineering. <https://doi.org/10.1016/B978-1-85617-803-7.50022-5>

Parak, W.J., Boudreau, R., Gros, M.L., Gerion, D., Zanchet, D., Micheel, C.M., Williams, S.C., Alivisatos, A.P., Larabell, C.A., 2002. Cell motility and metastatic potential studies based on quantum dot imaging of phagokinetic tracks, *Advanced Materials*, 14: 882-885 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Perçin, I., Yavuz, H., Aksöz, E., & Denizli, A., 2012, Mannose- specific lectin isolation from *Canavalia ensiformis* seeds by PHEMA- based cryogel. *Biotechnology progress*, 28(3), 756-761 pp.

Priscilla, D. H., Roy, D., Suresh, A., Kumar, V., & Thirumurugan, K., 2014, Naringenin inhibits α -glucosidase activity: A promising strategy for the regulation of postprandial hyperglycemia in high fat diet fed streptozotocin induced diabetic rats, *Chemico-Biological Interactions*, 210:77–85 pp.

S. Langergren, B.K. Svenska, 1898, Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe K. *Sven. Vetensk. Akad. Handl.*, 24 (4) 1–39 pp

Sasaki, K., & Yoshizaki, F., 2002, Nobiletin as a tyrosinase inhibitor from the peel of Citrus fruit. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(6), 806-808 pp.

Sato, T., Takahashi, A., Kojima, M., Akimoto, N., Yano, M., & Ito, A., 2007, A citrus polymethoxy flavonoid, nobiletin inhibits sebum production and sebocyte proliferation, and augments sebum excretion in hamsters, *The Journal of Investigative Dermatology*, 127(12): 2740–8 p.

Slaga, T. J., Fischer, S. M., Weeks, C. E., Klein and Szanto, A. J. P., and Reiners, J., 1982, Studies on the mechanisms involved in multistage carcinogenesis in mouse skin. *Journal of cellular biochemistry*, 18(1), 99-119.

Siepmann, J., & Peppas, N. A., 2011, Higuchi equation: derivation, applications, use and misuse. *International journal of pharmaceutics*, 418(1), 6-12 pp.

Sorata, Y., Takahama, U., & Kimura, M., 1984, Protective effect of quercetin and rutin on photosensitized lysis of human erythrocytes in the presence of hematoporphyrin, *BBA - General Subjects*, 799(3):313–317 pp.

Siegel, R. A., & Rathbone, M. J., 2012, Overview of Controlled Release Mechanisms, In *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery*, 19–44 pp.

Salata, O.V., 2004, Applications of nanoparticles in biology and medicine, *Journal of Nanobiotechnology*, 1-6 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Temkin, M.T. ve Pyzhev, V., 1940, Kinetics of ammonia synthesis on promoted iron catalyst. *Acta Physiochimica URSS*, 12, 327–356 pp.

T.H. Vermeulan, K.R. Vermeulan and L.C. Hall., 1966, ‘‘Fundamental’’ *Ind. Eng. Chem.* 5, 212–223 pp.

Toprak, A., Görgün, C., Kuru, C. İ., Türkcan, C., Uygun, M., & Akgöl, S., 2015, Boronate affinity nanoparticles for RNA isolation. *Materials Science and Engineering: C*, 50, 251-256 pp.

Tuzmen, N., Kalburcu, T., Uygun, D. A., Akgol, S., & Denizli, A., 2015, A novel affinity disks for bovine serum albumin purification. *Applied biochemistry and biotechnology*, 175(1), 454-468.

Türkcan, C., Akgöl, S., Denizli, A., 2013, "Silanized polymeric nanoparticles for DNA isolation." *Materials Science and Engineering: C* 33.8: 4498-4503 pp.

Türkmen, D., Bereli, N., Çorman, M. E., Shaikh, H., Akgöl, S., & Denizli, A., 2014, Molecular imprinted magnetic nanoparticles for controlled delivery of mitomycin C. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 42(5), 316-322 pp.

Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M., 1999, Polymeric systems for controlled drug release, *Chemical Reviews*, 99: 3181–98 pp.

Van Herk, A., 2007, Chemistry and Technology of Emulsion Polymerisation, *Chemistry and Technology of Emulsion Polymerisation*.

Van Herk, A. M., & Gilbert, R. G., 2013, Emulsion Polymerisation. In *Chemistry and Technology of Emulsion Polymerisation: Second Edition* , 43–73 pp.

Wang, S., Mamedova, N., Kotov, N. A., Chen, W., & Studer, J., 2002, Antigen/antibody immunocomplex from CdTe nanoparticle bioconjugates, *Nano letters*, 2(8):817-822 pp.

Wayne R. G., Dean K., 1995 Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery. *Bioconjug chem*, 6(4), 332-51 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Weber, T.W. ve Chakkravorti, R.K., 1974, Pore and solid diffusion models for fixed-bed adsorbers. American Institute of Chemical Engineers, 20, 228–238 pp.

Xiao, J., Capanoglu, E., Jassbi, A. R., & Miron, A., 2015, Advance on the flavonoid C-glycosides and health benefits. Critical reviews in food science and nutrition, (just-accepted), 00-00.

Yoshida, J., Kobayashi, T., 1999, Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 194:176-184 pp.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı : URAL
Adı : Fulden Zeynep
E-mail : f.zeynepural@gmail.com
Doğum tarihi : 31.03.1988
Doğum Yeri : Üsküdar

EĞİTİM

İlkokul : Aybars Ak İlköğretim Okulu
Ortaokul : Murat Kölük İlköğretim Okulu
Lise : Orhan Cemal Fersoy Y.D.A. Lise
Lisans : Ege Üni., Fen Fak., Kimya Böl., (2007– 2012)

Yüksek Lisans: Ege Üni., Fen bilimleri Ens., Biyoteknoloji A.B.D., (2014 – 2016)

Yüksek Lisans Tezi

FLAVONOİDLERİN KONTROLLÜ SALIMI İÇİN NANOPOLİMERİK SİSTEMLER