



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**KİTOSANA DAYALI POLİELEKTROLİT KOMPLEKS
JELLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

BURCU AYDOĞDU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

2009

**KİTOSANA DAYALI POLİELEKTROLİT KOMPLEKS
JELLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

BURCU AYDOĞDU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

2009

**KİTOSANA DAYALI POLİELEKTROLİT KOMPLEKS
JELLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

BURCU AYDOĞDU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

2009

Danışman ;Yrd. Doç. Dr. DİLEK İMREN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu çalışma, jürimiz tarafından, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan.....

Üye

Üye

Üye

Üye

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../.../2009

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Sezai ELAGÖZ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarihli toplantısında kabul edilen ve daha sonra 30.12.1993 tarihinde C.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğünce hazırlanan ve yayınlanan “Yüksek Lisans ve Doktora tez yazım Kılavuzu” adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. TEMEL BİLGİLER.....	2
2.1. POLİELEKTROLİT KOMPLEKSLER.....	2
2.2.KİTOSAN.....	3
2.2.1. Kitosanın Kimyasal Yapısı.....	4
2.2.2.N-Asetilasyon Derecesi.....	5
2.2.3.Moleküler Ağırlık.....	5
2.2.4. pH-Duyarlılığı.....	5
2.2.5. Çözücü ve Çözelti Özellikleri.....	6
2.2.6. Kimyasal modifikasyon kolaylığı.....	6
2.2.7.Mukoadhesiflik.....	6
2.2.8. Biyouyumluluk Ve Biyouygulanabilirlik.....	7
2.2.9. Ilımlı Jelleşme Koşulları.....	7
2.3.KİTOSAN BAZLI POLİELEKTROLİT KOMPLEKSLER.....	7
2.3.1 Yapı ve Etkileşimler.....	8
2.3.2. Oluşum Prensipleri.....	9
2.3.3.Medikal Uygulamalar Ve Özellikler.....	11
2.4.KİTOSAN BAZLI POLİELEKTROLİT KOMPLEKSLERİN pH-DUYARLI ŞİŞME DAVRANIŞI VE İLAÇ SALIMI.....	13
3. MATERYAL VE METOT.....	15
3.1. DENEYLERİN YAPILDIĞI YER.....	15
3.2. MATERYALLER.....	15
3.2.1. Kitosan.....	15
3.2.2. Dekstran sülfat sodyum tuzu.....	15
3.2.3. Sodyum Aljinat.....	16
3.2.4. Polietilen glikol (PEG).....	16
3.2.5. Diğer Kimyasallar.....	16
3.3.METOT.....	17
3.3.1.Stok Çözeltilerin Hazırlanması.....	17
3.3.1.1. Stok 1 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17

3.3.1.2. Stok 2 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17
3.3.1.3. Stok 3 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17
3.3.1.4. Stok 4 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17
3.3.1.5. Stok 5 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17
3.3.1.6. Stok 6 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17
3.3.1.7. Stok 7 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	17
3.3.1.8. Stok 8 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	18
3.3.1.9. Stok 9 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	18
3.3.1.10. Stok 10 Çözeltisinin Hazırlanışı.....	18
3.3.2. Polielektrolit Kompleks (PEC) Hazırlanması.....	18
3.3.2.1. Kitosan-aljinat PEC hazırlanması.....	18
3.3.2.2. Kitosan-aljinat-PEG PEC hazırlanması.....	18
3.3.2.3. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat PEC hazırlanması.....	18
3.3.2.4. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat -PEG PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.5. Kitosan- dekstran sülfat -PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.6. Kitosan-dekstran sülfat -PEG PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.7. Kitosan-dekstran sülfat - PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.8. Kitosan-dekstran sülfat-PEG PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.9. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat- PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.10. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat PEC hazırlanması.....	19
3.3.2.11.Kitosan-dekstran sülfat- glutaraldehide (GA) PEC hazırlanması.....	20
3.3.2.12.Kitosan-dekstran sülfat PEC hazırlanması.....	20
3.3.3. Şişme Deneyleri.....	20
3.3.4. Spektroskopik İşlemler.....	20
3.3.5. Isısal İşlemler.....	20
3.3.6. Porozite deneyi.....	21
3.3.7.Kuruma Hızı Deneyi.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. ŞİŞME DENEYİ BULGULARI.....	22
4.2. SPEKTROSKOPİK İŞLEMLERİN BULGULARI.....	29
4.3. ISISAL İŞLEMLER BULGULARI.....	39
4.4. POROZİTE DENEYİ BULGULARI.....	43
4.5. KURUMA HIZI DENEYİ BULGULARI.....	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	45
6. KAYNAKLAR	48
7.ÖZGEÇMİŞ.....	52

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİTOSANA DAYALI POLİELEKTROLİT KOMPLEKS JELLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

BURCU AYDOĞDU

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman ;Yrd. Doç. Dr. DİLEK İMREN

Bu çalışmada, kitosana dayalı polielektrolit kompleksler sentezlendi ve karakterizasyonu yapıldı.

Polielektrolitler sentezlenirken farklı oranlarda farklı polimerler kullanıldı ve polielektrolit komplekslerin biyoyumluluğu artırıldı. Polielektrolit kompleksler mide sıvısı taklit edilerek pH:1,0 ve pH:7,4 bağırsak sıvısı taklit edilerek oda sıcaklığında şişmelerine bakıldı. FTIR analizi yapılarak yapısal karakterizasyonu yapıldı. Termal davranışları TGA ile araştırıldı.

Kitosan, yengeç, karides, ıstakoz gibi eklembacaklıların kabuklarında, bazı bakteri ve mantarların hücre duvarlarında bulunan ve doğada selülozdan sonra en yaygın olarak bulunan polimer olan kitinin (β -(1-4)-poli-Nasetil-D-glukozamin) deasetilasyonu ile elde edilen bir polimerdir. Kitosan katyonik bir kopolimerdir.

Polielektrolit kompleksler genellikle ilginç şişme özellikleri gösteren biyoyumlu ağ yapılarıdır. Polielektrolit kompleksleri iki zıt yüklü polielektrotun sulu ortamda reaksiyona girmesiyle oluşur. Polielektrolit komplekslerin hazırlanışı kitosan gibi bir polikasyon dışın da sadece polianyonik polimere ihtiyaç duyar.

Anahtar Sözcükler: Polielektrolit; Polielektrolit kompleks; Kitosan; pH-duyarlı.

SUMMARY

MSc Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLYELECTROLYTE COMPLEXES GELS OF CHITOSAN

BURCU AYDOĞDU

**Cumhuriyet University Graduate School of Natural and Applied Sciences Department of
Chemistry Engineering**

Supervisor ;Yrd. Doç. Dr. DİLEK İMREN

This study, Polyelectrolyte complexations of a chitosan carried out synthesis and characterization.

Different polymer and different rate used while Synthesis of polyelectrolyte complexations were carried out and polyelectrolyte complexations increased the biocompatibility. The polyelectrolyte complexations were immersed in the swelling media (pH 1.0) as simulating gastric fluid and phosphate buffer of pH 7.4 as simulating intestinal fluid at room temperature FTIR analysis made to produce the structural characterization. Thermal behaviour was investigated by TGA.

Chitosan is a polymer obtained from deacetylation of chitin (β -(1-4)-poly-N-acetyl-D-glucosamin) which is widely distributed in nature as the principal component of exoskeletons of crustaceans such as crabs, shrimps, lobsters and as well as of cell walls of some bacteria and fungi. Chitosan is a cationic copolymer.

Polyelectrolyte complexations are generally biocompatible networks exhibiting interesting swelling characteristics. Polyelectrolyte complexations are formed by reacting two oppositely charged polyelectrolytes in an aqueous solution. The preparation of a Polyelectrolyte complexation requires, besides chitosan, only a polyanionic polymer.

Key words; Polyelectrolyte; Polyelectrolyte complexation; Chitosan; pH-sensitive.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam boyunca bilgilerini benden esirgemedен bildiği her şeyi öğretmeye çalışan sabırlı, anlayışlı tavrı ile benim gelişimimi sağlayan yeteneklerimi keşfedip bunları hiçe saymadan geliştiren destekleyen ve titiz yaklaşımı ile çalışmalarına yön veren bana her konuda her zaman ışık tutan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Dilek İMREN`ne sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen , her zaman yanımda olan sevgili aileme , özellikle erkek kardeşim M. Çavgun AYDOĞDU `ya sonsuz sevgi teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili İsmail DİNÇARSLAN `a, manevi desteği için sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Şematik olarak polielektrolitler.....	2
Şekil 2.2. Kitin(a) ve kitosanın (b) kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2.3.Kitin (a) / Kitosanın (b) kimyasal yapısı.....	4
Şekil 2.4.Kitosan bazlı PEC yapıların pH-duyarlı şişmesi ve yapısı (:-, polimerin negatif yükü;+,polimerin pozitif yükü;o, iyonik etkileşim;—,kitosan;- ek polimer).....	9
Şekil 3.1.Kitosanın kimyasal yapısı.....	15
Şekil.3.2.Dekstran sülfat sodyum tuzu kimyasal yapısı.....	15
Şekil.3.3.Aljinatın kimyasal yapısı.....	16
Şekil 3.4.Polietilen glikol'ün kimyasal yapısı.....	16
Şekil 4.1.pH=1 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri.....	22
Şekil 4.2.pH=1 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri.....	23
Şekil 4.3.pH=7,4 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri.....	24
Şekil 4.4.pH=7,4 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri.....	24
Şekil 4.5.KAD-polielektrolitlerin şişmeleri.....	25
Şekil 4.6.KD-polielektrolitlerin şişmeleri.....	26
Şekil 4.7.KDP-polielektrolitlerin şişmeleri.....	26
Şekil 4.8.Kullanılan polimerlerin FTIR spektrumları.....	30
Şekil 4.9.KA1 örneğine ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları.....	31
Şekil 4.10.KAD1, KAD2, KAD3 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları.....	32
Şekil 4.11.KAP1 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları.....	34
Şekil 4.12.KD, KD1, KD2, KDG ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları.....	35
Şekil 4.13.KDP1, KDP2 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları.....	37
Şekil 4.14.KADP1 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları.....	38
Şekil 4.15.KD1`in TGA analizine ait termogramı.....	39
Şekil 4.16.KDP1`in TGA analizine ait termogramı.....	40
Şekil 4.17.KA1`in TGA analizine ait termogramı.....	40
Şekil 4.18.KAP1`in TGA analizine ait termogramı.....	41
Şekil 4.19.KAD1`in TGA analizine ait termogramı.....	41
Şekil 4.20.KADP1`in TGA analizine ait termogramı.....	42
Şekil 4.21.KDG`in TGA analizine ait termogramı.....	42
Şekil 4.22. Kurma hızı grafiği.....	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kitosan ile polielektrolit kompleks oluşturan yapılar.....	11
Tablo 2.2. Kitosan içeren polielektrolit sistemlere ve kullanım alanına örnekler.....	12
Tablo 4.1. PEC örneklerinin içerikleri ve denge şişme oranları.....	27
Tablo 4.2. PEC örneklerine ait termal analiz sonuçları.....	42

1.GİRİŞ

Polielektrolit kompleksleşmesi ile oluşan hidrojeller; kovalent çapraz bağlı hidrojellere alternatiftir. Polielektrolit kompleksler genellikle ilginç şişme özellikleri gösteren biyoyumlu ağ yapılarıdır. Bu özelliklerine rağmen geniş çaplı proseslerde en önemli dezavantajı hazırlanışlarıdır. Polielektrolit kompleksler iyonik çapraz bağlar ile iyonik etkileşimler sonucu oluşurlar ve bu iki tür arasındaki fark çok azdır. Polielektrolit kompleksleri iki zıt yüklü polielektrolitin sulu ortamda reaksiyonu sonucu oluşur. Polielektrolit kompleksler uygun hazırlama koşulları seçilerek kontrollü şişme ve salım özelliği gösteren ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında kullanılabilirler [1]. İyonik çapraz bağlanmış hidrojeller ve polielektrolit kompleksler sadece asidik ortamda değil bazik ortamda da pH-duyarlı şişme davranışı gösterirler. pH değiştiğinde jel içerisindeki yük dengesi ve iki polimer arasındaki etkileşim değişir. Böylece kompleks yapının ayrılmasından dolayı şişme gerçekleşir. Polielektrolit komplekslerin tekrar edilebilir şartlarda üretilmek önemlidir; örneğin, homojen karışım elde etmek için önce kompleksleşmenin olmadığı bir pH ortamında polimer çözeltileri karıştırılır. Daha sonra, çözeltinin pH'sı etkileşimlerin olduğu teorik olarak öngörülen bir değere ayarlanır. Bu; ayrıca polimer çözünürlüğünü, reolojisini, polimer çözeltisinin iletkenliğini ve türbiditesini veya pH'ını etkileyen kompleksleşme prosesini takip etmeyi sağlar. Polielektrolit kompleks oluşumunu türbidimetre ile bulanıklık ölçümleri, reolojik ölçümler, iletkenlik ve pH değişimi ile görüntülemek mümkündür[2]. Literatürde, kovalent veya iyonik çapraz bağlanma ile hidrojel oluşumunun görüntülenmesine ait bilgi olmadığından, bu polielektrolit komplekslerin hazırlanmasındaki dezavantajı dengeleyen bir durumdur.

Kitosan; 2-asetamid-2deoksi-D-glikopironoz ve 2-amino-2deoksi-D-glikopironoz β -[1 →4] bağlanmış katyonik bir doğal kopolimerdir. Toksik özellik göstermemesi ve vücut ile biyoyumlu olması nedeniyle biyotıp, gıda, tekstil ve kimya endüstrileri gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır [3]. Kitosan genellikle karides gibi kabukluların dış kabuğunun temel bileşeni olan kitinin alkali ortamda deasetilasyonu ile elde edilir. Kitosanın özellikleri; kitosanın N-deasetilasyon derecesi, molekül kütlesi, çözücü ve çözelti özellikleri göz önüne alınarak incelenmektedir.

Literatürde kitosana dayalı polielektrolit kompleks jellerin sentezi ve karakterizasyonuna ait çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kitosanın kolaylıkla kimyasal modifikasyona uğradığı ve hızlı jelleşme özelliğinden dolayı polielektrolit mikro kürelerin hazırlanmasında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Sunulan çalışmada; kitosana dayalı polielektrolit jeller farklı jelleşme koşullarında hazırlanmış ve bu jellerin pH-duyarlı şişme davranışları incelenerek, sentez koşullarının şişme davranışına etkisi incelenmiştir.

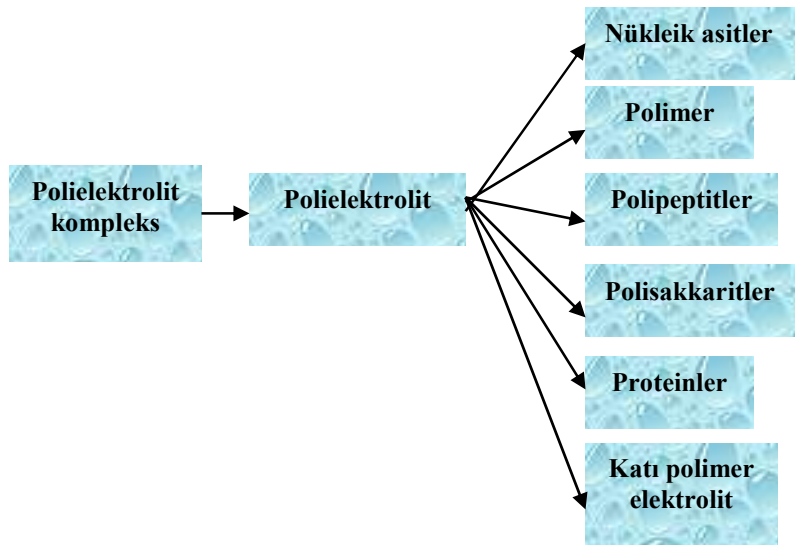
2. TEMEL BİLGİLER

2.1. POLİELEKTROLİT KOMPLEKSLER

Polielektrolitler tekrar eden birimlerinde bir elektrolit grup taşıyan polimerlerdir. Bu gruplar sulu çözeltilerde çözünebilir. Polielektrolitlerin özellikleri hem polimerlere hem elektrolitlere (tuzlara) benzediğinden polituzlar (polysalts) diye de adlandırılırlar. Tuzlar gibi polielektrolitlerin çözeltileri de elektriği iletirler. Polimerler gibi polielektrolitlerin çözeltileri de viskozdur. Polielektrolitler benzersiz özellikleri nedeni ile, teknolojik ve endüstriyel alanların geniş bir sahasında kullanıma sahiptir. Ayrıca, polipeptitler (bütün proteinler) ve DNA gibi çoğu biyolojik moleküller de polielektrolittir ve çeşitli endüstriyel uygulamaları vardır [4].

Asitler ve bazlar güçlü veya zayıf olarak adlandırılır. Benzer olarak, polielektrolitler de güçlü ve zayıf sınıflara ayrılabilir. Güçlü polielektrolitlerin çoğu kabul edilebilir pH daki çözeltilerde tamamen iyonlaşırlar. Zayıf polielektrolitler ise 2 - 10 arasında değişen iyonlaşma değerlerine (pKa ve pKb) ve bundan dolayı ara pH'larda kısmen iyonlaşabilirler. Zayıf polielektrolitler tam olarak çözünmezler ve ayrıca onların kısmi değişiklikleri çözelti pH'sının değişmesi ile modifiye edilebilir (karşı iyon ve/veya iyonik güç).

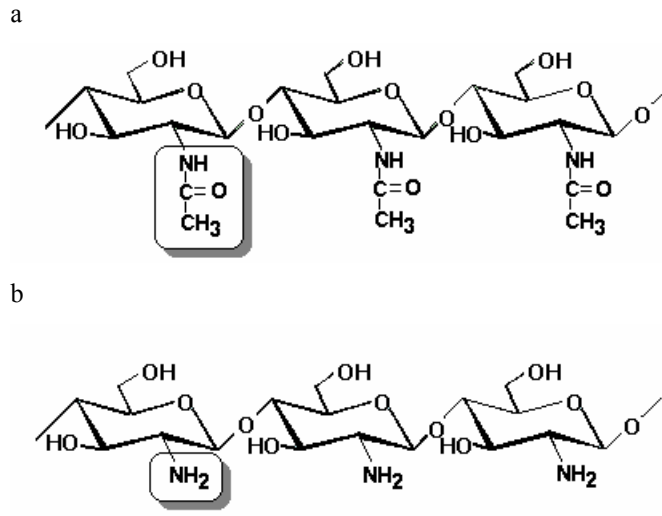
İki zıt yüklü polielektrolit (polikasyon ve polianyon çözeltisi) karıştırıldığı zaman, bir yığın kompleks (çökelti) oluştururlar çünkü zıt yüklü polimerler birbirlerini çeker ve tersinmez bir şekilde bağlanırlar. Bunlara polielektrolit kompleks adı verilir. Doğrusal bir polielektrolit zincirindeki yükler birbirlerini iter (Coulomb iticiliği) ve bu nedenle zincir daha fazla genişlemeye yatkın hale gelir. Eğer çözeltinin içine aşırı miktarda tuz eklenirse, yükler kafeslenecek ve polielektrolit zincir daha geleneksel bir şekilde çökecektir (İyi çözücüde nötr bir zincirde olduğu gibi) [5].



Şekil 2.1. Şematik olarak polielektrolitler

2.2.KİTOSAN

Kitin, [β -(1-4)-poli-N-asetil-D-glukozamin], eklem bacaklıların iskeletlerinin esas maddesi olup bazı bakteri ve mantarların hücre duvarında da yer almaktadır. Selülozda C2 karbonundaki hidroksil grubu yerine kitinde asetamido grubu bulunmaktadır (şekil 2.2) [6]. Kitosan ise kitinin alkali ortamda deasetilasyonu sonucu elde edilen (1-4) bağlı D-glukozamin ünitelerinden oluşan lineer bir polisakkarittir.



Şekil 2.2. Kitin(a) ve kitosanın (b) kimyasal yapısı

Kitosan farklı viskozite, molekül ağırlığı (50 000-2 000000 Da) ve deasetilasyon derecelerine (%40-98) sahiptir. Kitosanın fizikokimyasal özellikleri deasetilasyon derecesi ve molekül ağırlığı ile değişmektedir [7, 8]. Buna bağlı olarak kitosan ile hazırlanan farmasötik formülasyonların özellikleri de değişmektedir [9]. Kitosanın molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesi, kitinin kaynağına, izolasyon yöntemine, sodyum hidroksit ile işlem görme süresine, konsantrasyonuna ve işlem sırasındaki sıcaklığa bağlıdır [10, 11]. Yüksek molekül ağırlığı ve dallanmamış düz yapısı kitosanı asidik ortamlarda mükemmel bir viskozite arttırıcı madde yapmaktadır. Kitosan psödoplastik davranış gösterir ve kayma hızının artması ile viskozite azalır. Kitosan konsantrasyonu arttıkça, ortam sıcaklığı azaldıkça veya kitosanın asetilasyon derecesi arttıkça kitosan çözeltisinin viskozitesi artar. Kitosan çözeltisinin hazırlandığı asit türüne bağlı olarak da viskozite değişmektedir.

Biyobozunur ve biyoadeziv bir polimer olan kitosan toksik, enfekte edici ve alerjik özellikler göstermez [12, 13]. Bu özellikleriyle kitosanın, farmasötik ve medikal açıdan önemli kullanım alanları mevcuttur. Bunun yanı sıra veterinerlik, tarım, ziraat, tekstil, kozmetik, dişçilik, gıda endüstrisi ve fotoğrafçılık gibi çeşitli alanlarda çok sayıda uygulamaları vardır. Kitosan farmasötik alanda tablet materyali ve kontrollü ilaç taşıma sistemlerinin hazırlanmasında; kozmetik alanda, saç,

2.2.2.N-Asetilasyon Derecesi

Deasetilasyon derecesi, deasetilasyona uğramış N-asetil-D-glukozamin ünitelerinin sayısının toplam ünite sayısına göre miktarını gösterir. Yakından incelenmesi gereken önemli bir parametre kitindeki N-asetilasyon derecesidir; 2-asetamido-2-Deoksi-glukopyranosun, 2-amino-2-deoksi-D-glukopyranoso yapısal birimlerine oranı örnek olarak verilebilir. Bu oran kitin çözünübilirliği ve çözelti özelliklerine de ciddi etkiye sahiptir.

Kitinin, susuz asetik asit ve formik asitlerde çözünebilir hale gelecek miktara kadar N-asetillenmiş olduğu durum kitosan olarak kabul edilmektedir. Ayrıca toksik olmayan N-asetillenmiş kitin türevidir. Kitinde N-asetillenmiş üniteler yaygındır (N-asetilasyon derecesi genelde 0.90 oranındadır). Kitosan 0.35'ten daha az genel N-asetilasyon derecesine sahip olan kitinin tamamen veya kısmen N-asetillenmiş türevidir. Kitosanın N-asetilasyon derecesi kitosanın Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) spektrumları kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplanabilir [14];

$$\text{N-asetilasyon (\%)} = (1 - A_{1655}/A_{3340} \times 1/1,33) \times 100$$

Bu oranı tanımlamak için FTIR spektroskopine ek olarak, gaz kromatografisi, UV spektrofotometri, yüksek basınlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve çeşitli titrasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

2.2.3.Mol Kütleli

Kitosanın mol kütleli dağılımı HPLC kullanılarak incelenmektedir. Viskozimetrik yöntem mol kütleli saptanmasında kullanılan basit ve hızlı bir yöntemdir; Mark-Houwink α ve K sabitleri 0,1 M asetik asitte ve 0,02 M sodyum klorür çözeltisinde saptanmakta ve limit vizkozite sayısı aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir;

$$[\eta] = K (M_w)^\alpha$$

Burada; $[\eta]$ ml g⁻¹ biriminde esas viskozite indeksidir. K ve α sabitleri ise sırasıyla 3,04x10⁻⁵ ve 1,26 olarak alınmaktadır [15]. Bu sabit değerler uygulanırken; kompleks oluşumu için asit çözücülerdeki yüklü kitosanın ve kitosan eğiliminin dikkatli bir biçimde gözlemlenmesi gerekmektedir. Dahası kitinin kitosana dönüştürülmesi mol kütleli düşürür, deasetilasyon derecesini değiştirir ki bunun sonucunda da bütün oluşumu etkilemiş olur. Kitinin kütle-ortalama mol kütleli 1.03x10⁶ ile 2.5x10⁶ Da arasındadır fakat N-deasetilasyon tepkimesi bunu 1x10⁵ ile 5x10⁵ Da aralığına kadar düşürür.

2.2.4. pH-Duyarlılığı

Kitosan, zinciri üzerindeki fazla amino gruplarından dolayı zayıf baz olarak pH'a duyarlı davranış gösterir. Kitosan yüksek pH'larda çözünmezken, düşük pH'larda kolayca çözünür. pH'a-

duyarlı şişme davranışı düşük pH koşullarında kitosanın amin gruplarının protonlanmasını içerir. Bu protonlanma jel içindeki su ile beraber zıt iyonların oluşumuna ve ikincil etkileşimlerin dağılmasına yol açar. Bu özellik mideye özgü ilaçların taşınmasında taşıyıcı matris olarak geniş ölçüde araştırılmaktadır. Bu özellik, barsağa özgü protein bazlı ilaçların taşınmasında bazı kısıtlamalara neden olur. Çünkü matris midede çözünür ve salım yapan protein ilaçları denature olur. Ayrıca, doğal kitosanın pH-duyarlılığı protein ilaçların taşınması ve kontrollu salımı için uygun değildir. Bunun üstesinden gelmek için, kitosanın midedeki kararlılığını arttıracak ve protein bazlı ilaçların barsağa özgü salımını kolaylaştıracak modifiye kitosan türevleri hazırlanmaktadır [16].

2.2.5. Çözücü ve Çözelti Özellikleri

Kitosan nötral ve alkali pH'da çözünmez, fakat glutamik asit, hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik asitlerle suda çözünebilir formlara dönüşür. Asidik ortamda ise, çözünmeyi takiben polimerin amino grupları protonlanır böylece molekül pozitif yüklenir. Her glukozamin ünitesinde bir yük olduğundan kitosan yüksek yük yoğunluğuna sahip olup, negatif yüzeylerle güçlü bir şekilde etkileşir. Bir çok metal iyonları ile kompleks oluşturur. Genel olarak, kitin ve kitosanın çözünürlüğü mol kütlesinin artmasıyla azalmaktadır. Kitosanın pH 7'nin üzerindeki sulu çözeltilerde çözünmemesinin nedeni stabil kristal yapısıdır.

Her bir çözücü sistem için polimer konsantrasyonu, pH, zıt iyon konsantrasyonu ve sıcaklık çözünme hızını etkileyen faktörlerdir.

2.2.6. Kimyasal modifikasyon kolaylığı

Kitosan kolaylıkla kimyasal modifikasyona uğrama gibi önemli bir özelliğe sahiptir. Bu özellik serbest amino gruplarının varlığına bağlanabilir ve bu da polimerin reaktivitesini artırır. Bu yüzden kitosan, amino gruplarında meydana gelen reaksiyonlar ile modifiye edilebilir [17].

2.2.7. Mukoadhesivlik

Kitosanın mukoadhesiv özellikleri kültür ortamlarında domuz midesi mukozasında yapışma kabiliyeti ile ispatlanmış ve bu özellik bölgeye-özü ilaç salım sistemleri için kitosani ilgi çekici hale getirmiştir. Ayrıca, kitosan hidrasyon ile oluşan adhezyona ek olarak, hidrojen bağı ve iyonik etkileşimler gibi birçok diğer mekanizmaları da içerebileceği literatürde belirtilmektedir. Barsağa yapışan kitosan mikroküre miktarlarının kitosanın çapraz bağ yoğunluğunun en az olduğu durumda yüksek olduğunu göstermiştir[3]. Bu bulgu, kitosanın adhesivlik özelliklerinin deasetilasyon derecesi ile ilgili olduğunu göstermektedir.

2.2.8. Biyouyumluluk Ve Biyouygulanabilirlik

Biyotıp alanında yapılan çalışmalarda, kitosanın oldukça yüksek biyouyumluluğa sahip bir madde olduğu bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, kitosan özellikle liyozim gibi bazı enzimler tarafından metabolize edilebilmekte ve biyouygulanabilir olarak dikkate alınmaktadır[3].

2.2.9. İlimli Jelleşme Koşulları

Kitosanın iyonik jelleşmesi için kullanılan çapraz bağlama ajanlarından biri toksik özellik göstermeyen polianyon yapıda tripoli fosfat (TPP)[28]'dir. TPP, iyonik çapraz bağlı jeli oluşturmak için kitosan ile elektrostatik kuvvetler aracılığıyla etkileşebilir. Hızlı jelleşme özelliğinden dolayı kitosan boncuk ve mikro kürelerin hazırlanmasında kullanılabilir. Kovalent çapraz bağlı kitosan hidrojeller kitosanın çeşitli kimyasal çözeltiler ile temasa geçirilmesi ile hazırlanabilir. Kimyasal-çapraz bağlama yöntemi kitosanın daha kararlı ağ yapısına sahip olmasını sağlayarak kimyasal ve mekanik özelliklerinin kuvvetlendirilmesine yardım eder. Bu şekilde, midede kitosanın hızlı çözünmesi engellenerek, protein ilaçların hızlı salımı yerine barsakta (yüksek pH'da) kontrollü salımı sağlanabilir. En yaygın kullanılan kimyasal çapraz-bağ ajanı glutaraldehitdir. Dialdehitler sulu ortam ve ılımlı koşullar da doğrudan reaksiyon ile çapraz bağların oluşmasına izin verirler ve indirgeyiciler gibi ikincil moleküllere ihtiyaç duymazlar. Bazı çalışmalarda da, dietil squarat ve oksalik asitin kitosan için doğrudan bir çapraz bağlayıcı olarak davrandığı bulunmuştur [18].

2.3.KİTOSAN BAZLI POLİELEKTROLİT KOMPLEKSLER

Polielektrolit kompleksleşmesi ile oluşan kitosan hidrojeller; kovalent çapraz bağlı hidrojellere alternatiftir. Polielektrolit kompleksler (PEC) genellikle ilginç şişme özellikleri gösteren biyouyumlu ağ yapılarıdır. Bu özelliklerine rağmen; özellikle büyük ölçülü proseslerde en önemli dezavantajı hazırlanışlarıdır[19]. Polielektrolit kompleksler iyonik çapraz bağlar ile iyonik etkileşimler sonucu oluşurlar [20]. İyonik çapraz bağlamada; kitosan ile reaksiyona giren bileşikler molekül ağırlığı iyi bilinen iyonlar veya iyonik moleküller olmasına rağmen, polielektrolit komplekslerinde ise kitosan ile reaksiyona giren moleküller çok daha geniş molekül ağırlığı dağılımına sahip yapılarıdır [21].

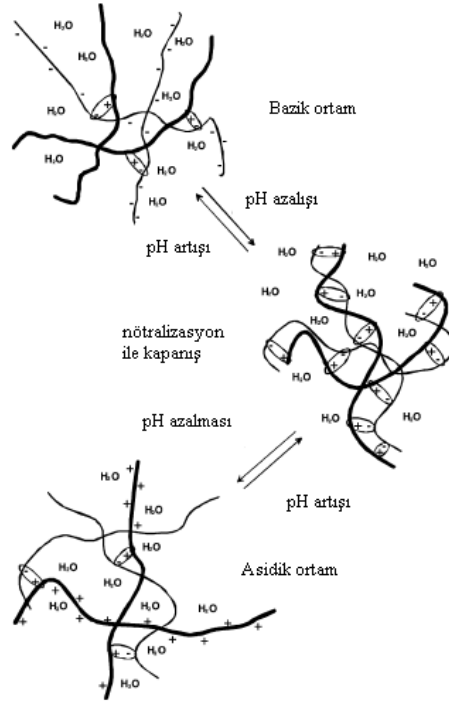
Literatürde, kitosan bazlı PEC yapıları ait pek çok çalışma mevcuttur. Bunların bazısında, kitosan-aljinat komplekslerinin pH-duyarlılığı ve oral yolla peptid veya protein ilaçların taşınmasındaki kullanılabilirliği çalışılmıştır [22]. Kitosan düşük pH'da çözünme yüksek pH'da ise çözünmeme özelliğine sahip iken, aljinat düşük pH'da büzülme yüksek pH'da kolay çözünme eğilimine sahiptir. Bu nedenle, kitosan-aljinat PEC oluşumu, ilaç salım uygulamalarındaki kitosan ve aljinatın kısıtlamalarını ortadan kaldırdığı için oldukça önemlidir. Kitosan-aljinat PEC oluşumunda; aljinatın karboksil kalıntıları ve kitosanın amino grupları polielektrolit kompleks

oluşturmak üzere karışım içinde iyonik olarak etkileşir. Kitosanın aljinat ile kompleksleşmesi aljinat boncuklarının gözenekliliğini azaltır ve kapsül haline getirilmiş ilacın sızdırmazlığını da azaltır [23,24]. Pektin-kitosan kombinasyonu ile hazırlanan PEC'lerin ilaç taşıyıcı matris olarak kullanılabilirliği incelenmiş ve bu PEC yapıların kalsiyum iyonları varlığında hidrojel oluşumu da incelenmiştir [25]. Kitosan-karrogenan PEC'leri hazırlanmış ve kontrollü ilaç salım sistemi olarak uygunluğu kitosan-aljinat kompleksleri ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada, Kitosan-aljinat PEC'lerin ilaç salım matrisi olarak kitosan-karrogenandan daha uygun olduğu bulunmuştur [26].

Literatürdeki bazı çalışmalarda ise polianyon/polikasyon (PA/PC) oluşumu ile PEC oluşumu değerlendirilmiştir. Örnek olarak, kollajen ve kitosandan oluşan polianyon-polikasyon kompleksler incelenmekte ve bunların kontrollü ilaç salım uygulamaları çalışılmaktadır. Biyouyumlu ve biyobozunabilir kitosan-kollajen kompleksi, kontrollü ilaç salımında ve diğer biyotıp uygulamalarında değerlendirilmektedir [27].

2.3.1 Yapı ve Etkileşimler

Polielektrolit kompleksleri iki zıt yüklü polielektrotun sulu ortamda reaksiyona girmesiyle oluşur. Şekil 2.4'de görüldüğü gibi bu tür bir ağ yapıda iyonik etkileşimler oluşur, hidrofilik mikro çevrede yüksek su içeriği ve elektriksel yük yoğunluğu ile karakterize edilir [28]. Kitosanın katyonik amino grupları ile diğer polielektrolitin anyonik grupları arasındaki elektrostatik ilgi polielektrolit komplekslerinin oluşması için gerekli olan temel etkileşimdir [29]. Bu durum özellikle poli(vinil alkol) (PVA)/kitosan kompleks oluşmasına veya aşılınmış kitosanın öbikleşmesine izin veren birçok ikincil bağ etkileşimlerinden çok daha güçlüdür[30]. Bununla beraber, polimerler arasında ikincil etkileşimler de meydana gelebilir. Kitosan yığın piranoz bağları içeren düzenli bir yapıya sahip olduğundan; α -keratoz [31] poliakrilik asit [32] diğer polielektrolitlere göre yapısal değişikliği sebep olabilirler.



Şekil 2.4. Kitosan bazlı PEC yapıların pH-duyarlı şişmesi ve yapısı (:-, polimerin negatif yükü;+, polimerin pozitif yükü;o, iyonik etkileşim;—, kitosan;- ek polimer)

2.3.2 Oluşum Prensipleri

Kitosan polielektrolit komplekslerin hazırlanması için kitosanın yanı sıra sadece polianyonik polimere ihtiyaç vardır. Katalizör veya başlatıcı gibi yardımcı moleküle ihtiyaç yoktur. Kovalent olarak çapraz bağlanmış ağ yapılara göre temel avantajı biyoyumluluktur. Sulu ortamda en çok kullanılan polianyonlar; aljinat, pektin veya xanthan gibi karboksilik grup taşıyan polisakkaritlerdir. Kollojen gibi proteinler ve poliakrilik asit gibi sentetik polimerler de kullanılmaktadır. Tablo 2.1’de kitosan ile polielektrolit kompleksler oluşturan polianyonlar listelenmiştir[28]. Polielektrolit kompleksler; glikol-kitosan [33] veya N-dodesilat kitosan gibi pozitif yüklü kitosan türevleri tarafından da oluşturulabilirler. Polielektrolit kompleksler oluşturmak için; her iki polimerde iyonlaşabilmeli ve zıt yükler taşımalarıdır. Bu; reaksiyonun iki polimerin pKa aralığındaki pH değerlerinde oluşabileceği anlamına gelmektedir. (Kitosanın maksimum pKa değeri 6.5 civarındadır)[29]. Kompleksleşme boyunca; polielektrolitler hem yığın formda hem de daha az sıklıkta hidrojeller oluşturabilirler. NaCl gibi tuzların eklenmesiyle elektrostatik çekim zayıflatıldığında çökeltme engellenir. Bu tuzların varlığı; iyon çevresinin tersine katkıda bulunarak zıt yüklenmiş polielektrolitler arasındaki çekimi azaltır. Böylece faz ayrımı oluşmaz. Viskoz, sıcaklık azaldığında jelleşebilen homojen karışımlar elde edilir [34].

Poliakrilik asit gibi sentetik polimer içeren polielektrolit kompleksler için; monomerlerin sulu ortamdaki polimerizasyonunda çökelmeyi önlemek için her ne kadar ek moleküller

biyoyumluluğu değiştirirse de; ek moleküllere ihtiyaç vardır. Bundan başka kitosan; polimerleşme boyunca kalıp gibi davrandığı için şişme derecesi, polimerlerin karıştırılması ile hazırlanan polielektrolit komplekslerden çok daha farklı olan polielektrolit kompleks yapılar elde edilir. Polielektrolit kompleksler; kovalent çapraz bağlanmış kitosan eklenmesi ile güçlendirilebilir. Bu; kondroitin sülfat, kollojen ve poliakrilik asit ile mümkün olur ve yarı iç içe geçmiş polimer ağlarının oluşumunu sağlar. Fakat kovalent çapraz bağlayıcıların eklenmesi biyoyumluluğu azaltabilir. Ayrıca polielektrolit kompleksler; iyonlaşma ile çapraz bağlanmış sistemlerin oluşmasını sağlayan iyonların eklenmesi ile sağlanabilir. Ca^{+2} aljinat [35,36] veya pektin ile; Al^{+3} karboksimetil selüloz (CMC) sodyum tuzu ile eklenebilirler. Bu sistemler kitosan çapraz bağlanmadığı fakat ek polimer görevi gördüğü için iyonik çapraz bağlanmış sistemlerden farklıdır. Buna rağmen kitosan; kondroitin sülfat ile polielektrolit kompleks oluşumu gibi iyonik olarak çapraz bağlanabilir. Çapraz bağlı hidrojellerin özelliklerini belirleyen ağ çapraz-bağ yoğunluğu iken [37]; polielektrolit komplekslerin özelliklerini polimerler arasındaki etkileşim derecesi belirler. Bu; onların yük yoğunluklarına bağlıdır ve polielektrolit kompleksler içerisindeki bağlı oranları belirler. Yük yoğunluğu ne kadar az ise diğer polimer ile reaksiyona girecek daha fazla polimer zincirine ihtiyaç vardır. Polielektrolit içerisindeki polimer oranını arttırmak şişmeyi etkileyecek temel etken olduğu için, polielektrolit komplekslerin özelliklerini kompleksleşme reaksiyonunu kontrol ederek değiştirmek mümkündür. Kontrol edilmesi gereken en önemli faktör çözeltinin pH'ıdır, ayrıca; sıcaklık, iyonik gerilme ve karıştırma derecesi de önemlidir[38]. Ek olarak bileşenlerle ilgili olan polimerin esnekliği, kitosanın molekül ağırlığı, deasetillenme derecesi ve çözücünün doğası gibi ikincil faktörleri de göz önüne almalıyız [39]. Polielektrolit kompleks oluşumu diğer ağ yapı oluşumlarına göre daha fazla parametreden etkilenir. Bu durum polielektrolit komplekslerin hazırlanması süresince ve büyük ölçeklerdeki kullanımı esnasındaki güçlükleri açıklar.

Polielektrolit kompleksleri tekrar edilebilir şartlarda üretmek önemlidir; örneğin, homojen karışım elde etmek için kompleksleşmenin olmadığı bir pH da polimer çözeltisini karıştırmak gibi. Sonra; çözeltinin pH'ı etkileşimlerin olduğu istenilen bir değere ayarlanır. Bu; ayrıca polimer çözünürlüğünü, reolojisini, polimer çözeltisinin iletkenliğini, türbiditesini ve pH'ını etkileyen kompleksleşme prosesini takip etmeyi sağlar. Polielektrolit kompleks oluşumunu türbidimetre, reoloji iletkenlik veya pH ölçümleri ile görüntülemek mümkündür. Literatürde kovalent olarak veya iyonik olarak çapraz bağlanan hidrojellerin görüntülenmesi olmadığından, bu polielektrolit komplekslerin hazırlanmasındaki dezavantajı dengeler.

Tablo2.1. Kitosan ile polielektrolit kompleks oluşturan yapılar.

Kimyasal sınıf	Polielektrolit	Asidik grup	Kompleks türü
Polisakkaritler	Akasya	-COO ⁻	Çökelek
	Aljinat	-COO ⁻	Ca ⁺² mikropartiküllü hidrojel
	κ-Carrageenan	-OSO ₃ ⁻	Çökelek, NaCl'li hidrojel
	Kondroitin sülfat	-COO ⁻ -OSO ₃ ⁻	Hidrojel
	Karboksi metil-selüloz	-COO ⁻	Çökelek, Al ⁺³ lü hidrojel
	Negatif yük taşıyan kitin türevleri	-OSO ₃ ⁻ -COO ⁻ -OPO ₃ ⁻	Hidrojel, film
	Dekstran sülfat	-OSO ₃ ⁻	Çökelek, NaCl'li hidrojel
	Gellan gum	-COO ⁻	Küresel parçacıklar
	Heparin	-OSO ₃ ⁻	Çökelek
	Hayalüronik asit	-COO ⁻	Çökelek
	pektin	-COO ⁻	Ca ⁺² mikropartiküllü hidrojel, film
	Xanthan	-COO ⁻	Hidrojel
	Ksilen	-COO ⁻	Hidrojel, film, ek çaprazbağlayıcıyla
Proteinler	Kollojen	-COO ⁻	Çökelek, film
	α-Keratoz	-COO ⁻	Çökelek
Sentetik polimerler	poliakrilik asit	-COO ⁻	Çökelek
	Polifosforik asit	-OPO ₃ ⁻	Mikroparçacık
	Polifosfat	-OPO ₃ ⁻	Mikroparçacık
	Poli (L-laktit)	-OPO ₃ ⁻	Gözenekli matris

2.3.3. Medikal Uygulamalar Ve Özellikler

Polielektrolit kompleks hidrojel, iyonik etkileşimlerle oluştuğu için pH ve iyon-duyarlı şişme gösterirler. Bu hidrojel, yüksek su bileşimine ve elektrik yük yoğunluğuna sahiptir ve suyun veya ilaç moleküllerinin difüzyonuna izin verirler. Kitosan biyoyumluluğu ve yara iyileştirme özelliği ile bilinir ve her iki özellik polielektrolit kompleks oluşumundan sonra yapıda kalır. Ayrıca, kullanılan poliyoniğe bağlı olarak bu sistemler genellikle biyoyumlu ve biyobozunur olarak bilinirler. Bu yüzden, polielektrolit kompleks ile oluşmuş kitosan hidrojel, çok yönlü kullanıma sahip sistemlerdir. İlaç taşıma sistemleri [40], hücre kültürü, enzim immobilizasyonu, doku yapılandırması ve yara iyileştirme gibi pek çok tıbbi uygulamada kullanılabilirler [13]. Bu uygulamalara bazı örnekler Tablo 2.2'de sunulmuştur [28].

Tablo 2.2. Kitosan içeren polielektrolit sistemlere ve kullanım alanına örnekler

Polielektrolit	Kontrollü salım sistemi	Enzim ve hücre desteği	Doku yapılandırması, kemik yapı iskelesi ve bandaj
Aljinat	Nicardipine-HCl'nin kontrollü salımı için jel mikro parçacıklar	Biyokimyasalların mikroenkapsülasyonu veya hücre kültürü için jel mikro parçacıklar	Gümüş silfadiazin ve dehidroepiandroesteron (DHEA) ile birlikte sünger emdirilmesi
Kondroitin sülfat	Parasetamol veya prednizolonun kontrollü salımı için hidrojel Prednizolonun deri altındaki ilaç salımı için jel kürecikler	Kıkırdak benzeri doku mühendisliği için hidrojel	Kondrosit nakli için taşıyıcı jel insan keratinosit kültüründen deri yapılandırması için matriks
Kitin		İnsanperiondotal fibroblastkültürü için matriks	
Karboksimetill enmiş		Sıçan osteoblast kültürü için matriks	
Fosfatlanmış		İnsan periondotal fibroblast kültürü için matriks	
Sülfatlanmış		Sıçan osteoblast kültürü için matriks	
Dekstran sülfat	Ağızdan ilaç salımı için hidrojel		Derisel yara iyileşmesi için hidrojel, damarlı endotel üremesi veya düz kas hücrelerinin kontrolü için zar
Gellan gum	Anyonik ilaçların birleşmesi için kapsüller		
Heparin			Derisel yara iyileşmesi için zar
Hyaluronik asit			Yara iyileştirmede film veya süngerler
Pektin	Kolon içerisinde hedeflenen ilaç salımı için jel parçacıklar		

Xanthan	Vitamin, aminoasit, nükleik asit veya polipeptidlerin kontrollü salımları için hidrojeller Teofilin ve isosorbitdinitratın salımı için hidrojeller	Ksilanoz, lipaz, proteaz ve hemiselülaz gibi enzimlerin immobilizasyonu için yapı iskeleleri	Doku pamuğunun döllelmesiyle oluşan bandaj
Kollojen	Propralolün kontrollü salımı için zar	Test tübü içerisindeki zehirlilik testleri için deri analogu	Ağır yanıklı hastalar için yara kaplama
Poliakrilik asit	Triamsinalon asetonidin transmukosal ilaç salımı için film		Yara kaplaması için hidrojel
Polifosforik asit	6-merkaptopürinin gastro-intestinal sistemdeki sürekli salımı için jel parçacıklar		
Polifosfat	6-merkaptopürinin kontrollü salımı için jel parçacıklar		

2.4.KİTOSAN BAZLI POLİELEKTROLİT KOMPLEKSLERİN pH-DUYARLI ŞİŞME DAVRANIŞI VE İLAÇ SALIMI

Polielektrolit kompleksler uygun hazırlama koşulları seçilerek şişme ve ilaç salım davranışı değiştirilebilen kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında kullanılabilir [40]. İyonik çapraz bağlanmış hidrojellerle birlikte polielektrolit kompleksler sadece asidik ortamda değil bazik ortamda da pH-duyarlı şişme davranışı gösterirler. pH değiştiğinde jel içerisindeki yük dengesi ve iki polimer arasındaki etkileşim değişir. Böylece kompleks yapının iyonlaşmasından dolayı şişme oluşur. Asidik ortamda poliasit nötralize olur ve kitosanın serbest amonyum gruplarından dolayı jel içerisinde serbest pozitif yükler görülür. Onların karşılıklı olarak birbirini itmesi ve bu yükleri nötralize etmek için zıt iyonların suyla birlikte girişi şişmeye sebep olur. Bununla birlikte su içerisinde uzatılan daldırma zamanlarında, polielektrolit zincirler arasındaki reaksiyonun tamamlanmasına izin veren şişmiş elektrolit zincirlerin parçasal hareketinin sonucu olarak büzülme gözlenebilir. Bazik ortamda, mekanizma aynıdır; fakat şişmeye poliasidin serbest negatif yükleri sebep olur. Bu mekanizma doğrultusunda, şişmenin iyon-duyarlı olduğu, bu şişme hızının pH değiştiğinde hareketli iyonların difüzyonu ile kontrol edildiği ve iyonlaşma derecesini değiştirdiği kabul edilmektedir [3].

Şişmeden sorumlu olan ozmotik basınç ve elektrostatik itme, ağ yapısındaki elastikiyete bağlı olan konraktif kuvvetlerle dengelenir ve bu durumda değişme gösterebilen maksimum şişme

derecesi saptanır. Polielektrolit kompleksler bir çok faktörden etkilendiğinden ilaç salımının iyi ayarlanması mümkün olmaktadır. Polielektrolit komplekslerin şişmesi çok önemli olduğunda; eğer bir polimerin yük yoğunluğu kompleksleşmeyi garantileyecek kadar yüksek değilse, belli pH değerlerinde kompleks yapının ayrılması meydana gelebilir. Bu; poliakrilik asit, xanthan veya ksilen içeren polielektrolit komplekslerde oluşur. Fakat, kovalent çapraz bağlanmış kitosan iyonlaşmayı önleyebilir. Kovalent çapraz bağlayıcının varlığı biyouyumluluk açısından problemlere sebep olabilir ve polielektrolit kompleks yapılarda mümkün olduğunca kovalent çapraz bağlayıcıdan kaçınılmaktadır [41].

3. MATERYAL VE METOT

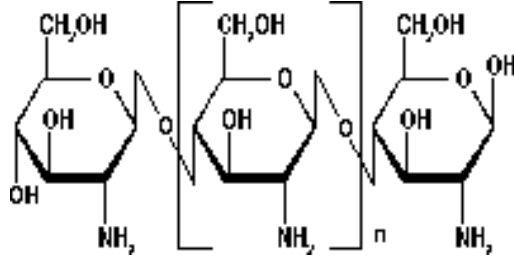
3.1. DENEYLERİN YAPILDIĞI YER

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği bölümü Kimyasal Teknolojiler Laboratuvarı-1 de ve Kimya Mühendisliği Bölümü Merkez Laboratuvarı KİMAL'de yürütülmüştür.

3.2. MATERYALLER

3.2.1. Kitosan

Kitosan; 2-asetamid-2-deoksi-D-glikopironoz ve 2-amino-2deoksi-D-glikopironoz β -[1 \rightarrow 4] bağlanmış katyonik bir kopolimerdir ve selulozdan sonra doğada en çok bulunan ikinci polimerdir. Bu polikatyonik biyopolimer genellikle; karides gibi kabukluların dış kabuğunun temel bileşeni olan kitinin alkalın deasetilasyonundan elde edilir.

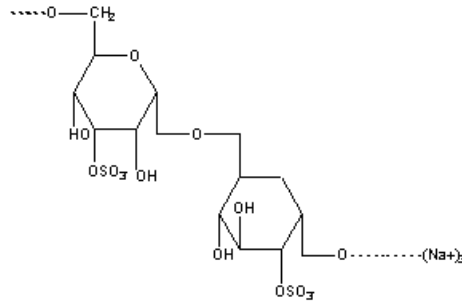


Şekil 3.1. Kitosanın kimyasal yapısı

Bu çalışmada molekül kütlesi $2,84 \times 10^5$ Da (2.2.3 `de verilen formül ile) , N-asetilasyon derecesi % 86.2 (2.2.2 `de verilen formül ile) olarak hesaplanan Fluka'nın ürünü kitosan kullanıldı.

3.2.2. Dekstran sülfat sodyum tuzu

Dekstran sülfat, klorosülfonik asitiyle dekstran'ın esterleşmesi ile üretilmiş polianyonik bir dekstran türevidir. Kükürt içeriği, dekstran molekülünün gulikoze artığı başına 1.9, sülfat grubunun bir ortalaması olarak yaklaşık olarak %17'dir.

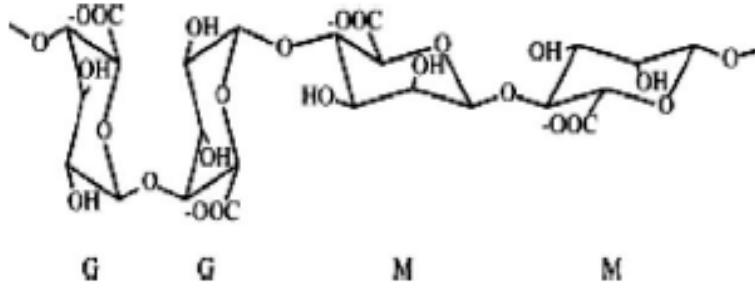


Şekil.3.2. Dekstran sülfat sodyum tuzu kimyasal yapısı

Bu çalışmada molekül ağırlığı yaklaşık olarak 500 000 g/mol olan Applichem ürünü dekstran sülfat sodyum tuzu kullanıldı.

3.2.3. Sodyum Aljinat

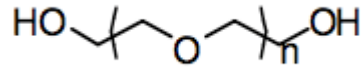
Aljinat kahverengi deniz yabancı otlarından ekstrakte edilen suda çözünebilir lineer bir polisakkarittir ve 1-4 konumundan bağlı α -L-guluronik ve β -D-mannuronik asitten oluşmaktadır. Bu çalışmada Sigma ürünü olan sodyum aljinat kullanıldı.



Şekil.3.3. Aljinatın kimyasal yapısı.

3.2.4. Polietilen glikol (PEG)

Bu çalışmada molekül ağırlığı 3500 g/mol olan Merck ürünü olan Polietilen glikol kullanıldı.



Şekil 3.4. Polietilen glikol'ün kimyasal yapısı.

3.2.5. Diğer Kimyasallar

Bu çalışmada kullanılan diğer kimyasallar;

Asetik asit ;CH₃COOH ($\rho=1,05$ g/cm³ MA:60,05 g/mol %99) CLİMAX

Sodyum klorür ;NaCl (MA:58,04 g/mol) MERCK

Sodyum hidroksit;NaOH (MA:40 g/mol)MERCK

Kalsiyum klorür ;CaCl₂ 2H₂O (MA:147,02 g/mol)MERCK

Glutaraldehyde ; (GA)C₅H₈O₂ (% 50 solution) SIGMA ALDIRICH

3.3.METOT

3.3.1.Stok Çözeltilerin Hazırlanması

3.3.1.1. Stok 1 Çözeltilisinin Hazırlanışı

0,1 M CaCl₂ çözeltisine hacimce %1'lik asetik asit eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Sonra çözeltiliye %1 (w/v) kitosan eklendi ve homojen olana kadar 180 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "A" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.2. Stok 2 Çözeltilisinin Hazırlanışı

% 0,9 (w/v) NaCl ve % 1,25 (w/v) NaOH içeren saf suya 1% (w/v) sodyum aljinat eklendi ve homojen olana kadar 180 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "B" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.3. Stok 3 Çözeltilisinin Hazırlanışı

% 0,9 (w/v) NaCl ve % 1 (w/v) NaOH içeren saf suya 1% (w/v) dekstran sülfat eklendi ve homojen olana kadar 30 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "C" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.4. Stok 4 Çözeltilisinin Hazırlanışı

% 1(v/v) asetik asit içeren saf suya 1% (w/v) kitosan eklendi ve homojen olana dek 180 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "D" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.5. Stok 5 Çözeltilisinin Hazırlanışı

% 1(v/v) asetik asit içeren saf suya 1,5 % (w/v) Kitosan eklendi ve homojen olana dek 180 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "E" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.6. Stok 6 Çözeltilisinin Hazırlanışı

% 1 (w/v) NaCl ve % 1 (w/v) NaOH içeren saf suya 1% (w/v) dekstran sülfat eklendi ve homojen olana kadar 30 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "F" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.7. Stok 7 Çözeltilisinin Hazırlanışı

% 1,5 (w/v) NaCl ve % 1,25 (w/v) NaOH içeren saf suya 1% (w/v) sodyum aljinat eklendi ve homojen olana kadar 180 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "G" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.8. Stok 8 Çözeltisinin Hazırlanışı

% 1,5 (w/v) NaCl ve % 1,25 (w/v) NaOH içeren saf suya 1% (w/v) dekstran sülfat eklendi ve homojen olana kadar 30 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "H" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.9. Stok 9 Çözeltisinin Hazırlanışı

Saf suya 1% (w/v) CaCl₂ eklendi ve homojen olana kadar 15 dakika karıştırıldı ve %1 (v/v) lik asetik asit eklendi ve homojen olana kadar tekrar karıştırıldı. Sonra çözeltiye %1 (w/v) kitosan eklendi homojen olana kadar 180 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "I" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.1.10. Stok 10 Çözeltisinin Hazırlanışı

%6 NaCl (w/v) ve %5 NaOH (w/v) içeren saf suya % 3 dekstran sülfat (w/v) eklendi ve homojen olana kadar 30 dakika karıştırıldı. Hazırlanan çözelti "J" diye adlandırıldı ve buzdolabında 4 °C de polielektrolit hazırlanmasında kullanılmak üzere saklandı.

3.3.2. Polielektrolit Kompleks (PEC) Hazırlanması

3.3.2.1. Kitosan-aljinat PEC hazırlanması

Kitosan ve Aljinatın kütleli oranı 1,25 :1 olacak şekilde B ve A çözeltilerinden alındı ve B → A'ya şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla eklendi ve PEC 'ler sertleşmesi için 15 dakika beklendi. Sonra PEC 'ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC'lere KA1 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.2. Kitosan-aljinat-PEG PEC hazırlanması

Hazırlanan B çözeltisine %1,25 (w/v) oranında PEG eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Daha sonra 3.3.2.1`de anlatıldığı gibi işlem yapıldı. Elde edilen PEC'lere KAP1 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.3. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat PEC hazırlanması

Hazırlanan B çözeltisine %1,25 (w/v) oranında dekstran sülfat eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Daha sonra 3.3.2.1`de anlatıldığı gibi işlem yapıldı. Elde edilen PEC'lere KAD1 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.4. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat -PEG PEC hazırlanması

Hazırlanan B çözeltisine %1,25 (w/v) oranında dekstran sülfat ve %1,25 (w/v) oranında PEG eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Daha sonra 3.3.2.1`de anlatıldığı gibi işlem yapıldı. Elde edilen PEC`lere KADP1 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı

3.3.2.5. Kitosan- dekstran sülfat -PEC hazırlanması

Kitosan ve dekstran sülfat kütle oranı 1:1 olacak şekilde C ve D çözeltilerinden alındı ve D → C`ye şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla eklendi ve PEC `ler sertleşmesi için 15 dakika beklendi. Sonra PEC `ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC`lere KD1 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.6. Kitosan-dekstran sülfat -PEG PEC hazırlanması

Hazırlanan C çözeltisine % 1 (w/v) oranında PEG eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Daha sonra 3.3.2.5`de anlatıldığı gibi işlem yapıldı. Elde edilen PEC`lere KDP1 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.7. Kitosan-dekstran sülfat - PEC hazırlanması

Kitosan ve dekstran sülfat kütle oranı 1,5:1 olacak şekilde E ve F çözeltilerinden alındı ve E → F`ye şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla eklendi ve PEC `ler sertleşmesi için 30 dakika beklendi. Sonra PEC `ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC`lere KD2 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.8. Kitosan-dekstran sülfat-PEG PEC hazırlanması

Hazırlanan F çözeltisine %1,5 (w/v) oranında PEG eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Daha sonra 3.3.2.7`de anlatıldığı gibi işlem yapıldı. Elde edilen PEC`lere KDP2 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.9. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat- PEC hazırlanması

Aljinatin ve dekstran sülfatın kütle oranı 1 :3 olacak şekilde G ve H çözeltilerinden alındı ve homojen olana kadar karıştırıldı. Elde edilen çözeltiye şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla I çözeltisi eklendi ve PEC `ler sertleşmesi için 30 dakika beklendi. Sonra PEC `ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC`lere KAD2 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.10. Kitosan-aljinat-dekstran sülfat PEC hazırlanması

Aljinatin ve dekstran sülfatın kütle oranı 1 :3 olacak şekilde G ve H çözeltilerinden alındı ve homojen olana kadar karıştırıldı. Elde edilen çözeltiye şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla D

çözeltisi eklendi ve PEC `ler sertleşmesi için 30 dakika beklendi. Sonra PEC `ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC`lere KAD3 adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.11.Kitosan-dekstran sülfat- glutaraldehyde (GA) PEC hazırlanması

Kitosan ve dekstran sülfat kütleli oranı 1:1 olacak şekilde C ve D çözeltilerinden alındı. C çözeltisine 2000 µl GA eklendi ve homojen olana kadar karıştırıldı. Sonra D → C`ye şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla eklendi ve PEC `ler sertleşmesi için 15 dakika beklendi. Sonra PEC `ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC`lere KDG adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.2.12.Kitosan-dekstran sülfat PEC hazırlanması

Kitosan ve dekstran sülfatın kütleli oranı 3 :1 olacak şekilde D ve J çözeltilerinden alındı ve D → J`ye şırınga aracılığıyla 10 ml/dk hızla eklendi ve PEC `ler sertleşmesi için 30 dakika beklendi. Sonra PEC `ler filtrelenerek alındı ve saf su ile 3 kez yıkandı. Daha sonra oda sıcaklığında 48 saat kurutuldu. Elde edilen PEC`lere KD* adı verildi ve karakterizasyonlar için saklandı.

3.3.3. Şişme Deneyleri

Elde edilen bütün PEC`ler den kuru ağırlıkları 2 mg olacak şekilde alındı ve şişme ortamı mide sıvısı taklit edilerek 0,1 M HCl (pH:1,0) ve 0,1 M fosfat tampon (pH:7,4) barsak sıvısı taklit edilerek oda sıcaklığında gravimetrik olarak yürütülmüştür. PEC`lerin şişme ortamı içindeki kütle değişimleri 6 saat boyunca kaydedildi. Bütün deneyler 3 kez yapıldı ve ortalama değerler alındı. Hidrojellerin denge şişme oranı (%S) deneysel veriler kullanarak hesaplandı. Şişme oranı zamana karşı grafiğe geçirildi.

$$\% S = \frac{(\text{son ağırlık} - \text{ilk ağırlık})}{\text{ilk ağırlık}} \times 100$$

3.3.4. Spektroskopik İşlemler

Çalışma kapsamında hazırlanan PEC hidrojellerin yapısal karakterizasyonu FTIR ile incelenmiştir. Elde edilen bütün PEC`ler 2 mg alınarak 100 mg KBr ile birlikte agat havanda iyice karıştırılarak öğütülmüştür. Daha sonra preslenerek Unicam Marka Mattson 1000 Model bir FTIR Spektrofotometresinde FTIR spektrumları alınmıştır.

3.3.5. Isısal İşlemler

PEC`lerin ısısal bozunma davranışları termogravimetrik analiz ile yürütülmüştür. PEC`ler 10 mg alındı ve 10 °C/dk hızında, 25 cm³/dk akış hızında akan dinamik azot atmosferinde oda sıcaklığından 300 °C ye kadar ısıtılarak Shimadzu Marka TA-50 Model bir Termogravimetri Cihazında TG ve DTG termogramları kaydedilmiştir.

3.3.6. Porozite deneyi

Hazırlanan KD* kodlu PEC örneğinin porozitesi hesaplanmıştır. Önceden tartılıp kütlesi kaydedilen örneğin yığın yoğunluğu (ρ_b) için çapı ölçüldü ve hacmi (V_b) hesaplandı. Daha sonra piknometre ile hacmi ölçüldü (V_t) ve gerçek yoğunluğu hesaplandı [28].

$$\rho_t = M / V_t \quad , \quad \rho_b = M / V_b$$

Porozite (ε) aşağıdaki denkleme göre hesaplandı.

$$\varepsilon = [(1 / \rho_b) - (1 / \rho_t)] / (1 / \rho_b)$$

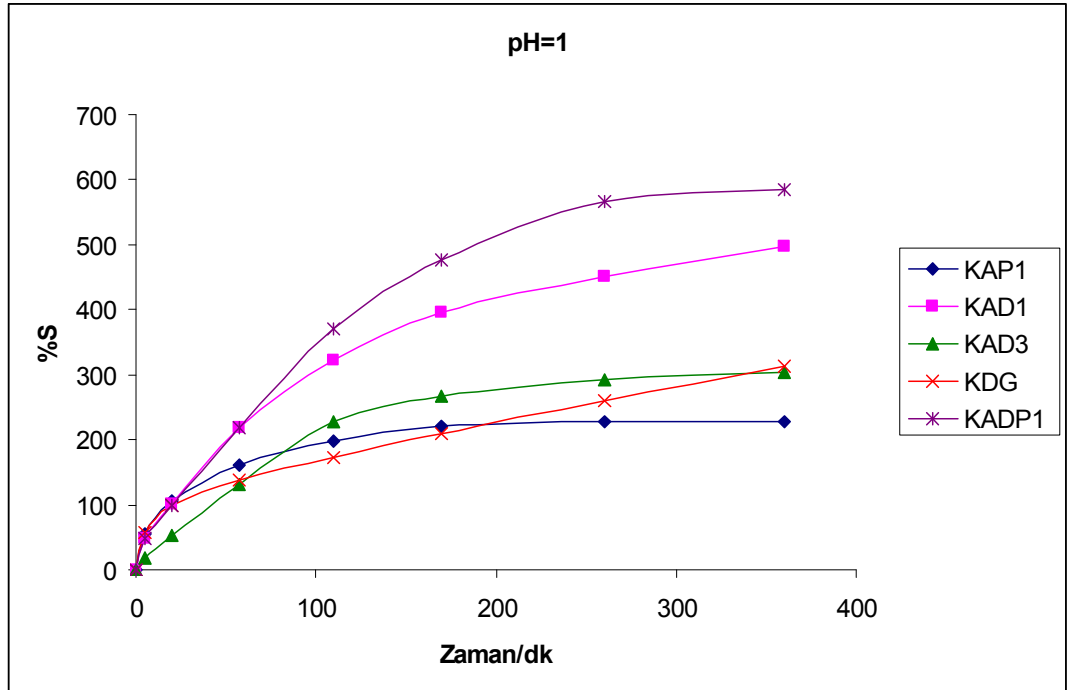
3.3.7. Kuruma Hızı Deneyi

KD2 ve KDP2 PEC örnekleri sentezlendikten sonra belli bir miktarı tartılıp inkübatörde (Mammert marka) 40 °C sabit sıcaklık ortamına yerleştirildi. Periyodik aralıklarla tartılarak kütlesi kaydedildi. Kuruma hızı deneyleri üç defa tekrar edilip ortalaması alındı. Kütle zamana karşı grafiğe geçirilerek Kuruma hızı eğrileri çizildi.

4. BULGULAR

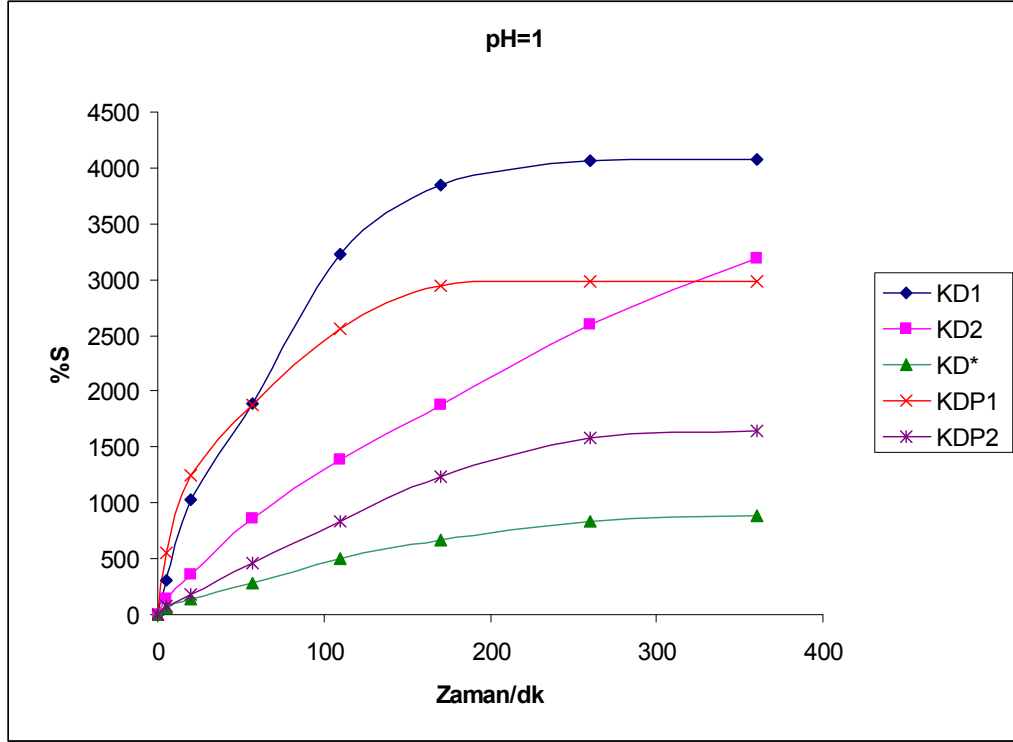
4.1. ŞİŞME DENEYİ BULGULARI

Etüvde sabit tartıma getirilen PEC'ler den kuru ağırlıkları 2 mg olacak şekilde alınmış ve oda sıcaklığında sırayla pH'ları 1,0 ve 7,4 olan tamponları içeren 25 ml hacmindeki beherler içerisine daldırılmış ve şişme deneyi başlatılmıştır. Belli zaman aralıklarında şişme ortamından süzgeç kağıdı yardımıyla uzaklaştırılan örneklerin ağırlıkları belirlenmiştir. Şişme değerleri (% su içeriği) kuru ağırlıkları temel alınarak hesaplanmış ve zamana karşı grafiğe geçirilerek şişme eğrileri elde edilmiştir.



Şekil 4.1. pH=1 'deki polielektrolitlerin şişme eğrileri

Şekil 4.1. de pH=1 'deki KAP1, KAD1, KAD3, KDG ve KADP1 olarak adlandırılan örneklerin şişme eğrileri görülmektedir. Grafikten (şekil 4.1.) de görüldüğü gibi ilk 120 dk da şişmeler hızlı olmakta (burst effect) ve KAD3 ,KAP1 PEC 'lerinin şişmeleri hemen hemen 120 dk dan sonra dengeye ulaşmaktadır. KADP1 ve KAD1'in şişmesi artmaya devam etmekte ve KDG örneği ise 60 dk 'dan sonra sabit bir ivme ile şişmeye devam etmektedir. En yüksek şişme oranı KADP1 örneği için ortalama %550 olarak gözlenmiştir.

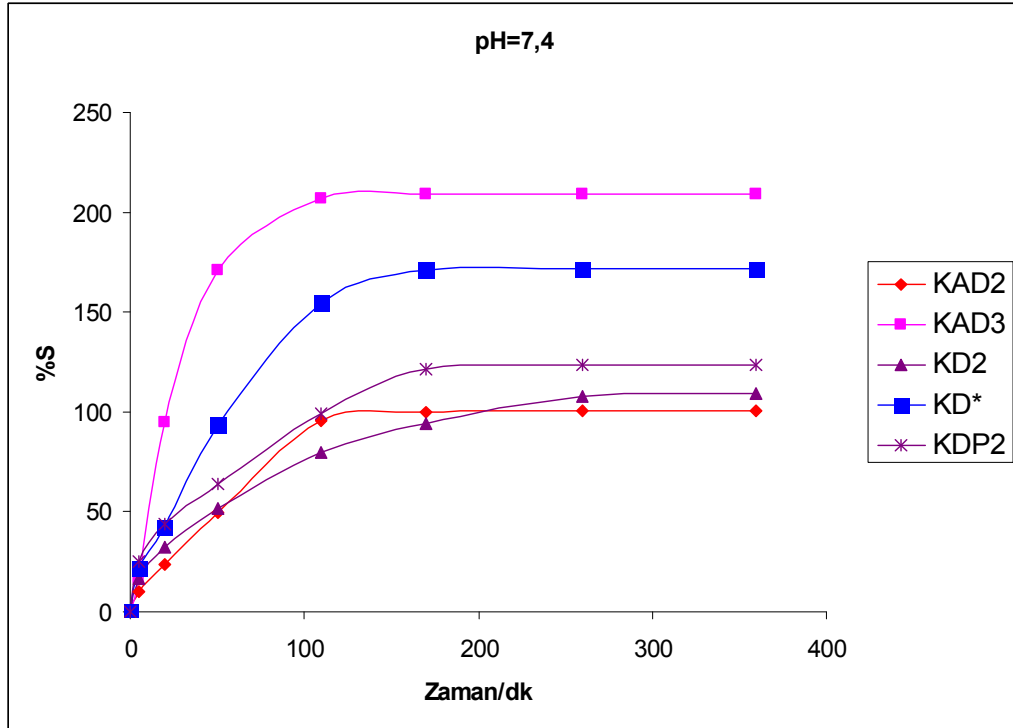


Şekil 4.2. pH=1 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri

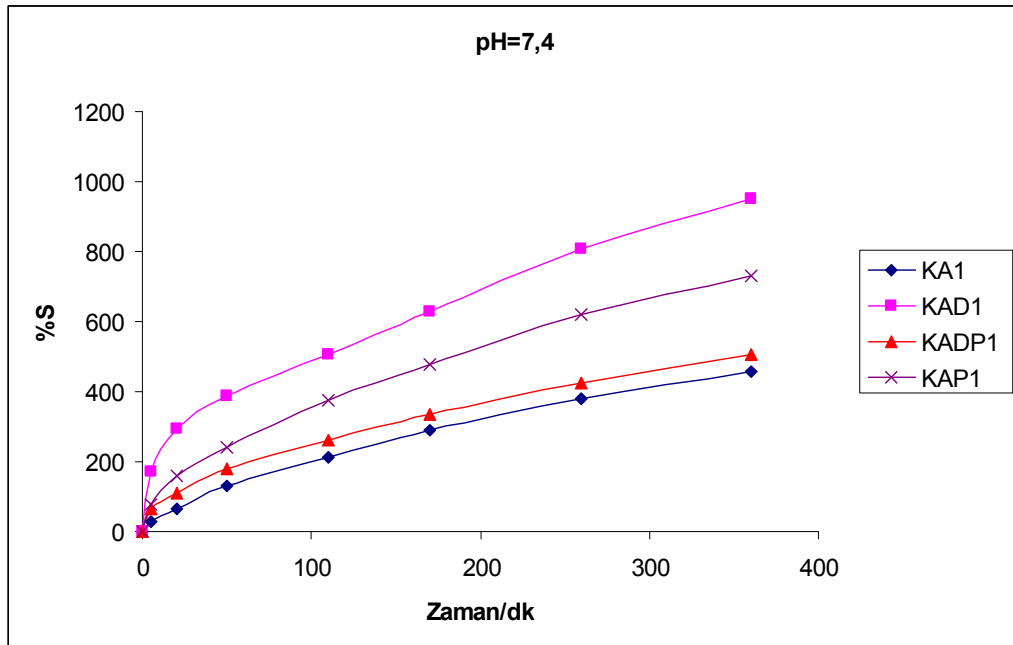
Şekil 4.2 de pH=1 `deki KDP2, KD1, KD2, KD* ve KDP1 olarak adlandırılan örneklerin şişme eğrileri görülmektedir. Şekil 4.2 de görüldüğü gibi örneklerin şişme oranları ortalama %750–4200 arasında değişmektedir. Örneklerin şişmesi ilk 180 dk `da hızlı gerçekleşmekte ve zamanın artması ile şişme hızı düşmektedir. Bu iki grafiğe göre (şekil 4.1 ve şekil 4.2)pH=1 `deki en yüksek şişme oranı ortalama %4100 ile KD1 `e aittir. Ayrıca, KAD2 ve KA1 örnekleri için pH 1`de şişme gözlenmediği için grafiklere alınmamıştır.

Şekil 4.3. de KAD2, KAD3, KD2, KD* ve KDP2 olarak adlandırılan örneklerin pH=7,4 `deki şişme eğrileri görülmektedir. Burada yine pH 1`deki eğrilere benzer şekil de ilk 100 dk `da şişmeler hızlı artmakta daha sonra artış hızı azalmaktadır ve 250 dk da denge şişme değerine ulaşılmaktadır. Şekil 4.3 de en yüksek şişme oranı KAD3, en düşük şişme oranı ise KAD2 örneği için gözlenmiştir.

Şekil 4.4`de KAD1, KA1, KADP1 ve KAP1 olarak adlandırılan örneklerin pH=7,4 `deki şişme eğrileri görülmektedir. Şekil 4.3`den farklı olarak şekil 4.4`de şişme oranları çok daha yüksek değerlerde olup maksimum şişme oranı ortalama %1000 ile KAD1 örneğine aittir. Ayrıca, KD1, KDG ve KDP1 örnekleri için pH=7,4 de şişme gözlenmemiştir.



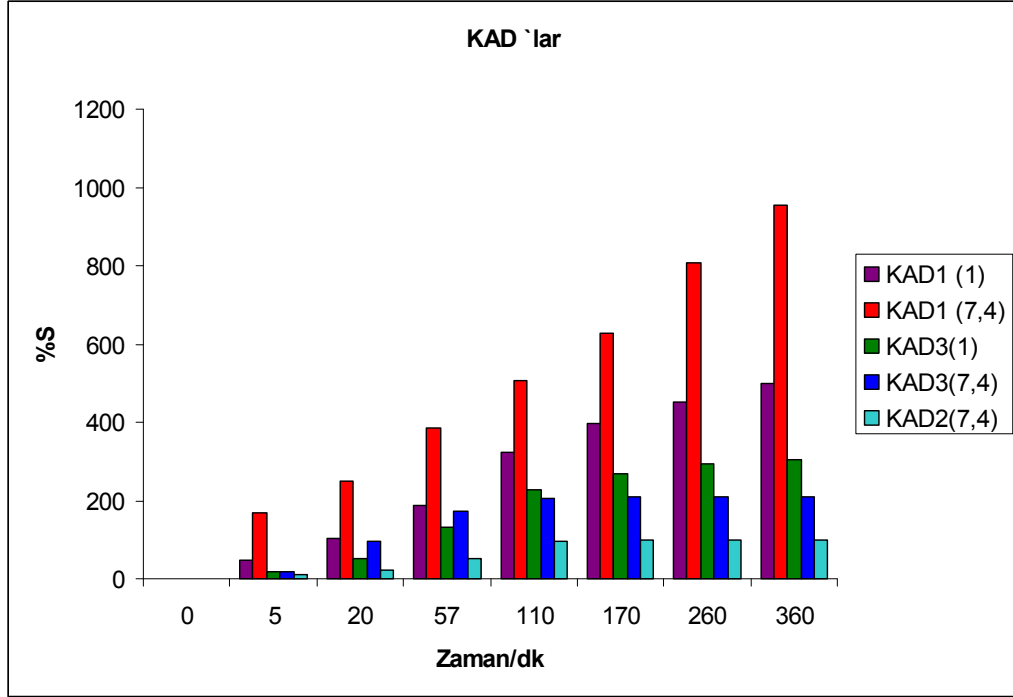
Şekil 4.3. pH=7,4 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri



Şekil 4.4. pH=7,4 `deki polielektrolitlerin şişme eğrileri

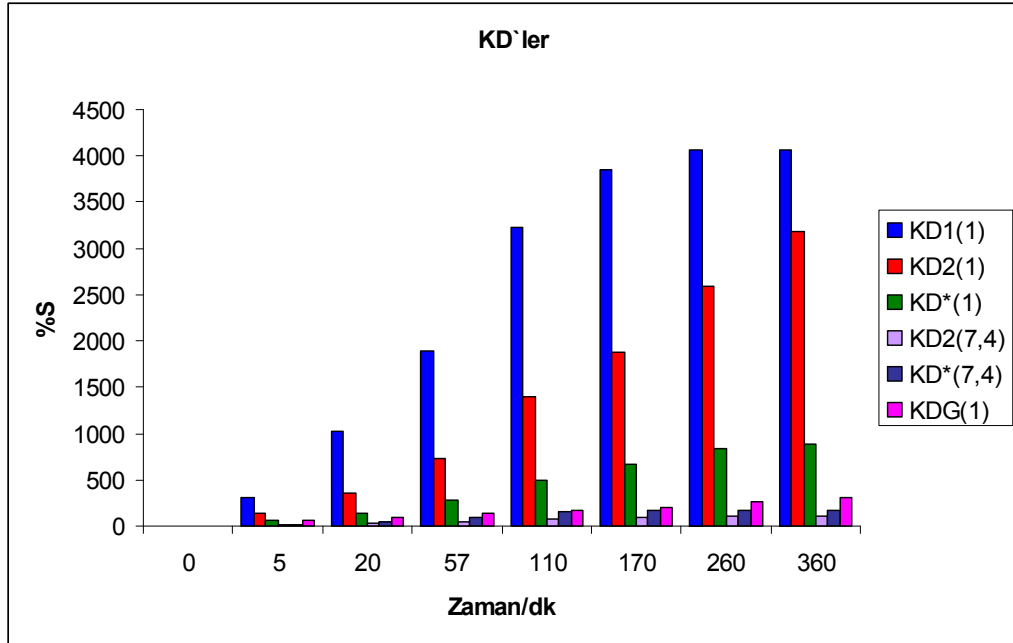
Kitosan, dekstran ve aljinat içeren PEC örneklerinin her iki pH daki şişme davranışları karşılaştırmalı olarak şekil 4.5 de sunulmuştur. Şekil 4.5`de görüldüğü gibi, KAD1 örneği her iki pH da şişebilmekte ve pH=7,4 de daha yüksek bir şişme oranına sahiptir. KAD3 örneği de her iki pH da şişebilmekte fakat pH=1 de daha yüksek bir şişme göstermektedir. KAD2 örneği ise yalnızca pH=7,4

de şişebilmektedir. Bu üç örneği karşılaştırdığımızda; her iki çalışma pH'sında (pH=7,4 ve pH=1) KAD1 örneği en yüksek şişme oranına sahip olduğu açıkça görülmektedir.

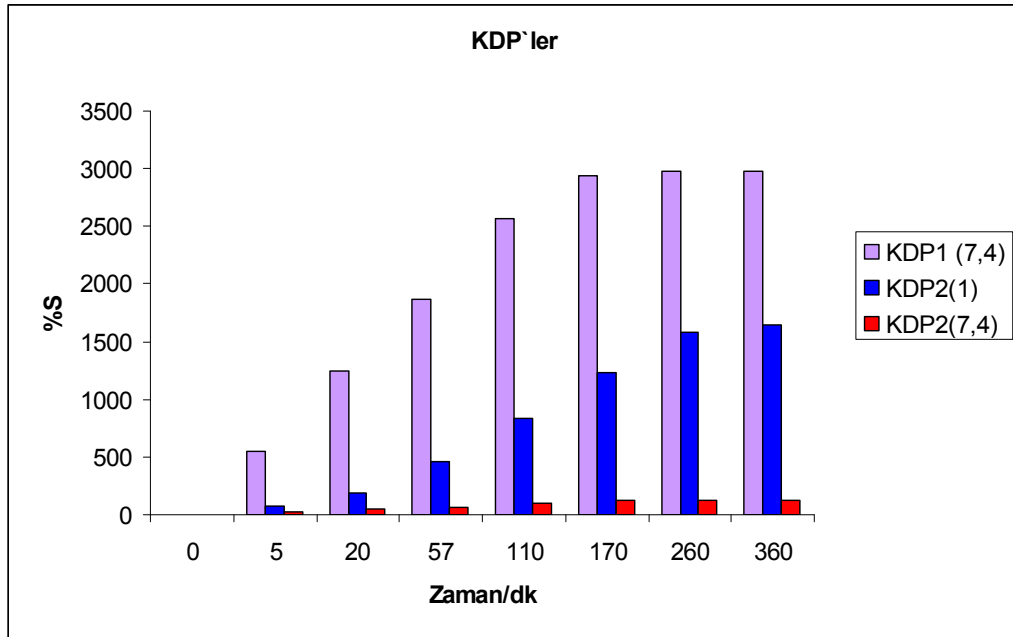


Şekil 4.5.KAD-polielektrolitlerin şişmeleri

Kitosan ve dekstran içeren örneklerin her iki pH daki şişme davranış ları şekil 4.6 de görülmektedir. KD1 ve KDG örneklerinin pH=7,4 şişmediğini daha önce söylemiştik. Şekil 4.6'da görüldüğü gibi, KD2 örneği her iki pH da da şişebilmekte fakat pH=7,4 deki şişme oranı ise pH=1 dekine oranla çok daha düşüktür. KD* da KD2 `ye benzer şekilde ama daha düşük şişme oranı göstermektedir. Bu dört örneği karşılaştırdığımızda; KD1 örneğinin pH=1 de en yüksek şişme oranına sahip olduğu ve pH=7,4 bütün örneklerin daha düşük şişme oranına sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 4.6.KD-polielektrolitlerin şişmeleri



Şekil 4.7. KDP-polielektrolitlerin şişmeleri

Kitosan, PEG ve dekstran içeren örneklerin her iki pH daki şişme davranışları şekil 4.7 de görülmektedir. KDP1 örneğinin pH=1 şişmediğini daha önce söylemiştik. KDP2 her iki pH da da şişebilmekte fakat pH=7,4 deki şişmesi pH=1 dekine oranla çok düşüktür. Bu iki örneği karşılaştırdığımızda; pH=1 de KDP1 en yüksek şişme oranına sahip olduğu görülmektedir ve pH=7,4 de bu örnekler iyi bir şişme oranı göstermez.

Tablo 4.1 de çalışma kapsamında hazırlanan bütün PEC örneklerinin hazırlama koşulları ve denge şişme oranları özetlenmiştir.

PEC	Polimer Oranları (wt %)	PEC oluşturma ortamı	Denge şişme oranı (% S _{eq})	
			pH; 1,0	pH; 7,4
KD*	KİTOSAN 3 DEKSTRAN SÜLFAT 1	%6 (w/v) NaCl % 5(w/v) NaOH % 1(v/v) Asetik Asit	843	171,36
KD1	KİTOSAN 1 DEKSTRAN SÜLFAT 1	% 0,9 (w/v) NaCl % 1(w/v) NaOH % 1 (v/v) Asetik Asit	4070	—
KD2	KİTOSAN 1,5 DEKSTRAN SÜLFAT 1	% 1 (w/v) NaCl % 1(w/v) NaOH % 1 (v/v) Asetik Asit	2594	109,36
KDG	KİTOSAN 1 DEKSTRAN SÜLFAT 1	% 0,9 (w/v) NaCl % 1(w/v) NaOH % 1 (v/v) Asetik Asit %1 (v/v) GA	281	—
KDP1	KİTOSAN 1 DEKSTRAN SÜLFAT 1 PEG 1	% 0,9 (w/v) NaCl % 1(w/v) NaOH % 1 (v/v) Asetik Asit	2980	—
KDP2	KİTOSAN 1,5 DEKSTRAN SÜLFAT 1 PEG 1,5	1% (w/v) NaCl 1% (w/v) NaOH 1% (v/v) Asetik Asit	1601	123,4
KA1	KİTOSAN 1,25 ALJİNAT 1	% 0,9 (w/v) NaCl % 1,25 (w/v) NaOH 0,1 M CaCl ₂ %1 Asetik Asit	—	457,07
KAP1	KİTOSAN 1,25 ALJİNAT 1 PEG 1,25	% 0,9 (w/v) NaCl % 1,25 (w/v) NaOH 0,1 M CaCl ₂ %1 Asetik Asit	227	730
KAD1	KİTOSAN 1,25 ALJİNAT 1 DEKSTRAN SÜLFAT1,25	% 0,9 (w/v) NaCl % 1,25 (w/v) NaOH 0,1 M CaCl ₂ %1 Asetik Asit	497	952,03
KADP1	KİTOSAN 1,25 ALJİNAT 1 DEKSTRAN SÜLFAT 1,25 PEG 1,25	% 0,9 (w/v) NaCl % 1,25 (w/v) NaOH 0,1 M CaCl ₂ %1 Asetik Asit	—	505
KAD2	KİTOSAN 1 ALJİNAT 1 DEKSTRAN SÜLFAT 3	% 1,5 (w/v) NaCl % 1,25 (w/v) NaOH %1 (v/v) Asetik Asit 1% (w/v) CaCl ₂	—	100,9
KAD3	KİTOSAN 1 ALJİNAT 1 DEKSTRAN SÜLFAT 3	% 1(v/v) Asetik Asit % 1,5 (w/v) NaCl % 1,25 (w/v) NaOH	303	209

Tablo 4.1. PEC örneklerinin içerikleri ve denge şişme oranları

Tablo 4.1 de görüldüğü gibi KD1, KDG ve KDP1 adlı PEC örnekleri asidik ortamda şişme göstermesine rağmen, bazik ortamda şişme göstermemişlerdir. Bu durum, bu PEC örneklerinin şişme ortamında katyonik karakter göstermeleri ile açıklanabilir. Hidrojeller, içerdiği polimerlerin aktif grupları ve/veya ortamın iyon yüküne bağlı olarak anyonik yada katyonik davranış gösterebilirler. Söz konusu PEC örneklerinin katyonik davranış göstermesi içerdiği kitosanın katyonik yapısına bağlı olarak şişme ortamında ortaya çıkmaktadır. pH'sı 7.4 olan tampon ortamda bu PEC örneklerinin şişmemesi de yine şişme ortamı ile PEC örneğin yüklerinin aynı olması ve bu durumun örnek içerisinde çözücü difüzyonuna izin vermemesi ile açıklanabilir.

KA1, KADP1 ve KAD2 adlı PEC örnekleri asidik ortamda şişme göstermemelerine rağmen bazik ortamda şişebilmektedirler. Bu durum, bu PEC örneklerinin şişme ortamında anyonik karakter göstermeleri ile açıklanabilir. Bu PEC örneklerinin anyonik davranış göstermesi, örneklerin hazırlanmasında aljinat polimerinin kullanılmasına bağlanabilir. PEC örneklerinin denge şişme oranı hazırlama esnasında kullanılan kitosan/aljinat oranı ile yakından ilişkilidir. Kitosan/aljinat oranı 1.25 olduğunda (KA1 ve KADP1) denge şişme oranı ortalama %500 iken, kitosan/aljinat oranı 1 olduğunda (KAD2) denge şişme oranı %100 olarak elde edilmiştir. Bu durum söz konusu PEC örneklerinin şişmesinde aljinat varlığı kadar kitosan/aljinat oranının da çok önemli olduğunu göstermektedir.

Diğer PEC örneklerinin (KD*, KD2, KDP2, KAP1, KAD1 ve KAD3) hazırlanma koşulları ve denge şişme oranları değerlendirildiğinde, diğerlerine göre daha farklı bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu PEC örnekleri hem asidik hem de bazik ortamda şişme eğilimi göstermişlerdir. KD*, KD2 ve KDP2 PEC örnekleri asidik ortamda daha yüksek denge şişme oranına sahiptirler. Bu durum PEC örneklerinin katyonik karakter göstermeleri ile açıklanabilir. Bazik ortamda şişmenin gözlenmesi, bu PEC örneklerinin hazırlanmasında kullanılan kitosan/dekstran sülfat oranı ile yakından ilişkilidir. Kitosan/dekstran sülfat oranı 3 olduğunda (KD*), asidik ortamda denge şişme oranı %843 olarak gözlenmiştir. Kitosan/dekstran sülfat oranı 1.5 olduğunda asidik ortamda denge şişme oranları ise KD2 ve KDP2 örnekleri için sırasıyla %2594 ve %1601 olarak gözlenmiştir. Bunun nedeni kitosan ve dekstran sülfat daki etkileşen sülfat ve asetil gruplarının oranı olarak değerlendirilmiştir. KD2 ve KDP2 örneklerinin denge şişme oranlarındaki farklılık KDP2 örneğine katılan polietilen glikol'ün şişme davranışına etkisi olarak değerlendirilebilir. PEG ün içerdiği hidroksil gruplarının asidik ortamda PEC in anyonik yükünü arttırmasına bağlı olarak denge şişme değerini düşürmesi ile açıklanabilir. KD*, KD2 ve KDP2 PEC örnekleri bazik ortamdaki denge şişme oranları ise sırasıyla ortalama %171,109 ve 123 olarak hesaplanmıştır. Denge şişme oranlarındaki farklılık dekstran sülfat oranına ve dekstran sülfatın su tutma özelliğine bağlanabilir. KAP1, KAD1 ve KAD3 örneklerinin şişme davranışı incelendiğinde; KAP1 ve KAD1 örneklerinin bazik ortamda asidik ortama nazaran daha yüksek denge şişme oranına sahip olduğu ve anyonik karakter gösterdiği açıkça görülmektedir. KAD3 örneğinin ise bazik ortamda daha yüksek denge şişme oranına sahip olduğu ve katyonik

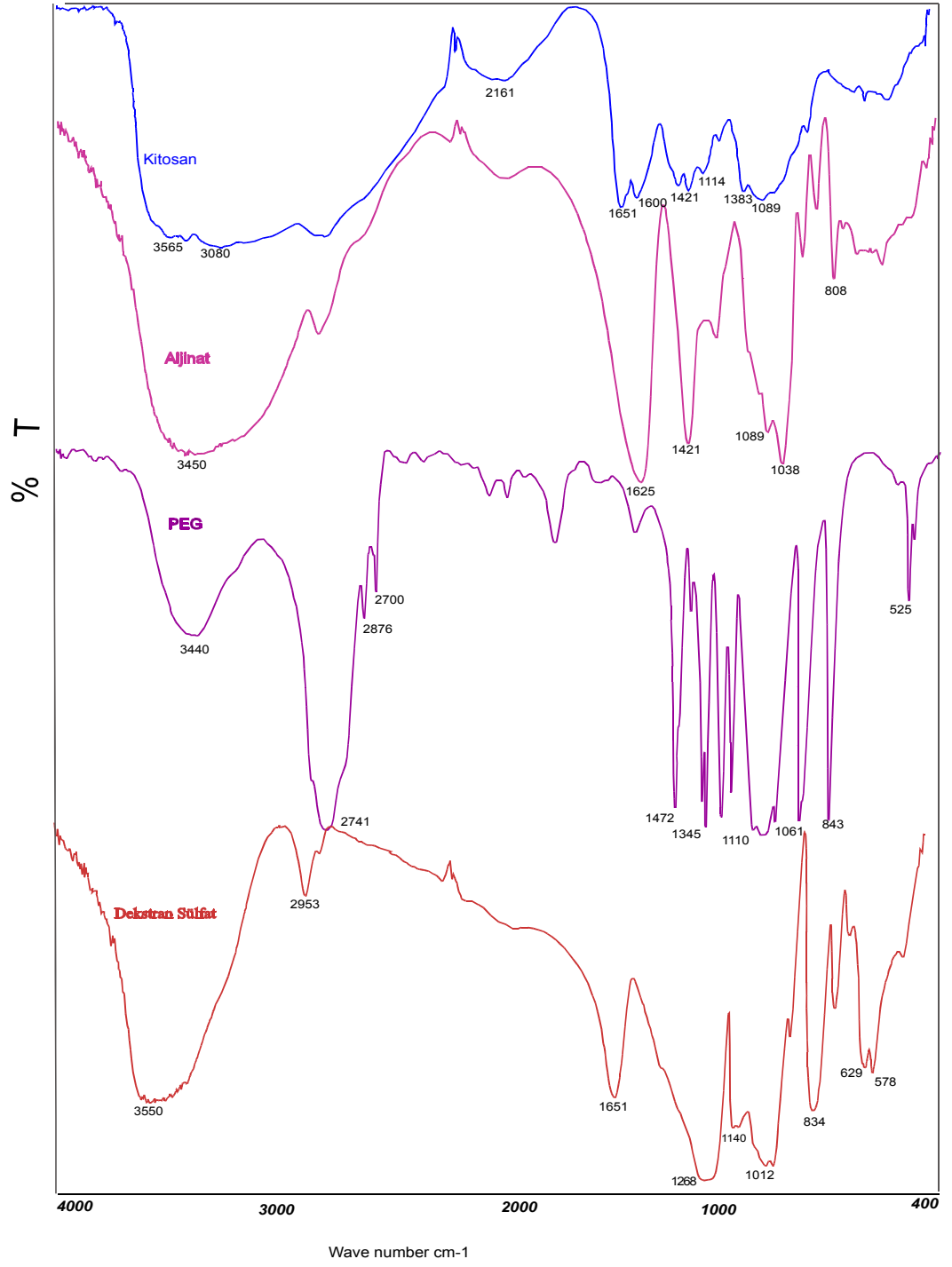
karakter gösterdiği söylenebilir. KAP1, KAD1 ve KAD3 örneklerinin şişme davranışlarındaki farklılık sentez ortamına katılan kitosan/aljinat oranı ve CaCl_2 miktarına bağlı olarak değişmektedir.

Çalışma kapsamında hazırlanan PEC örneklerinin şişme davranışları toplu olarak değerlendirildiğinde, PEC sentez koşullarının birincil derecede şişme davranışı üzerinde etkili olduğu söylenebilir. Sunulan çalışmada da görüldüğü gibi, kitosan varlığı katyonik karakterde PEC oluşumunu sağlarken, aljinat ve dekstran sülfat varlığı da anyonik karakterde PEC oluşumuna öncülük etmektedir. Bunlara ek olarak, sentez ortamına katılan PEG, dekstranın su tutma özelliğini değiştirerek denge şişme oranını düşürmektedir. Ayrıca, sentez ortamına çapraz-bağlayıcı katılması da (GA ve CaCl_2) sentezlenen PEC yapının gözenekliliğini azaltarak denge şişme oranını büyük ölçüde düşürmektedir.

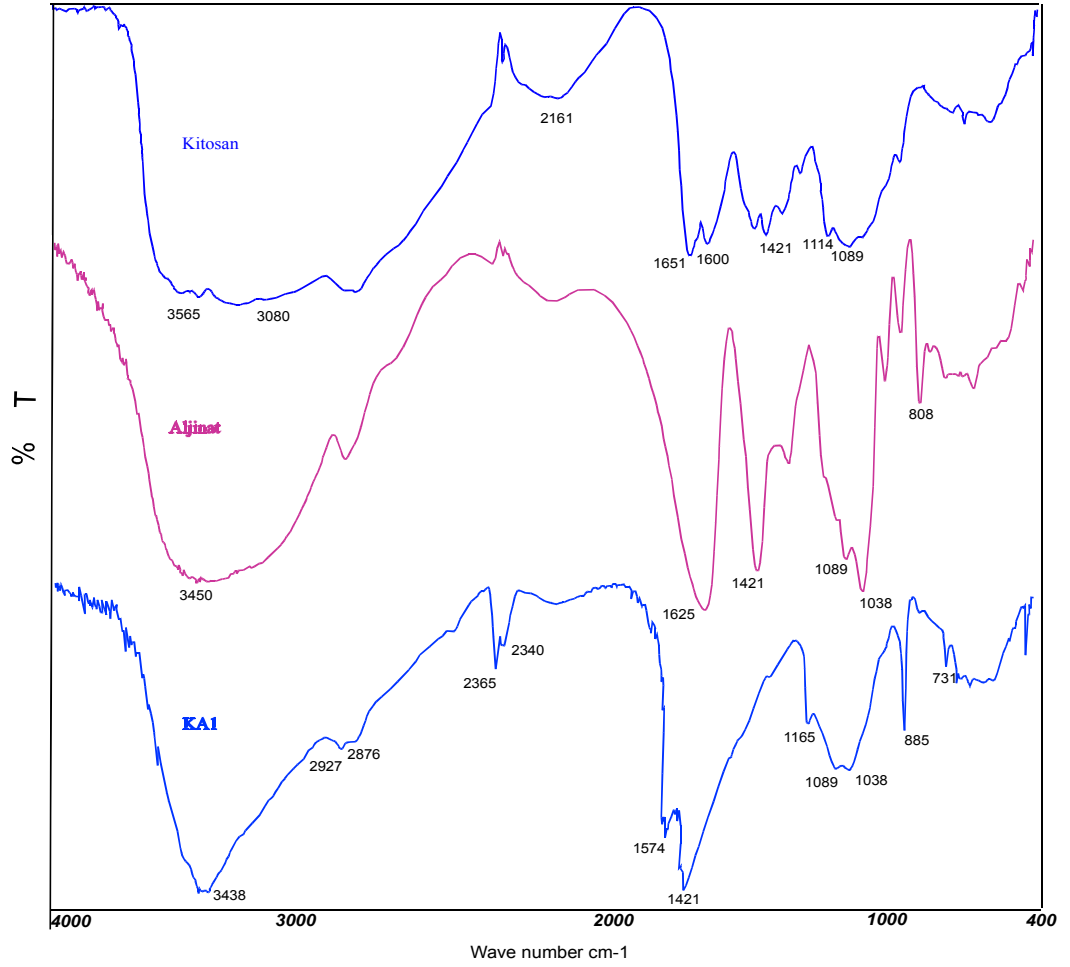
4.2. SPEKTROSKOPİK İŞLEMLERİN BULGULARI

Çalışma kapsamında sentezlenen polielektrolitler farklı tip polimerlerin farklı oranları kullanılarak oda sıcaklığında yürütülmüştür. Sentez esnasında polimer yapılarda meydana gelen değişimler ve polielektrolit oluşum reaksiyonlarının hangi gruplar üzerinden yürüdüğüne aydınlatılması için örnekler FTIR spektrofotometresi ile kalitatif olarak incelenmiştir. Spektrumlar $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında kaydedilmiştir.

Şekil 4.8 de kullanılan polimerlerin FTIR spektrumları sunulmuştur. Şekil 4.8'de görüldüğü gibi, $3500\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ arası geniş bir bant görülmekte bu da yapıda ki OH gruplarını göstermektedir. Kitosana ait iki karakteristik band burada görülmektedir, bunlar; 1651 cm^{-1} ile 1625 cm^{-1} arasında ve 1600 cm^{-1} de sırayla I(C=O) tersiyer amid ve II(N-H) amid gruplarıdır. 1089 cm^{-1} de C-O bandı görülmektedir. 1114 cm^{-1} , 1110 cm^{-1} ve 1112 cm^{-1} bantlarında C-O titreşimi görülüyor. Aljinata ait pikler değerlendirildiğinde; 1625 cm^{-1} 'de COO^- gerilmelerine ait pikler ve 3450 cm^{-1} 'de OH gerilmesine ait pik açıkça görülmektedir. Dekstran sülfatın pikinde, 1268 cm^{-1} de sülfat gruplarının varlığı ve 1383 cm^{-1} C- CH_3 titreşimi açıkça görülmektedir. Sonuç olarak çalışma kapsamında PEC sentezi için kullanılan polimerler çalışmanın amacına uygun saflıkta ve niteliktedir.

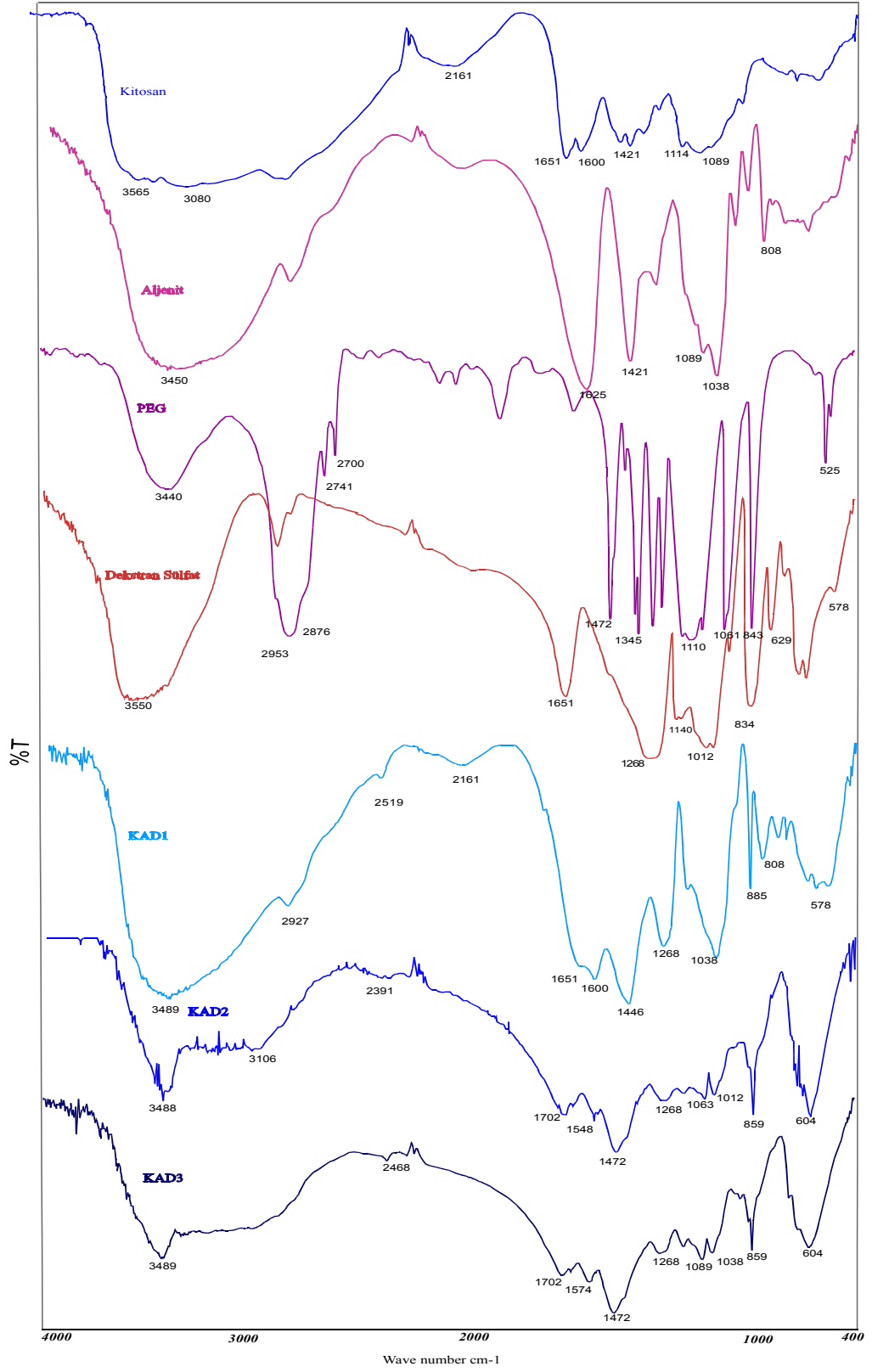


Şekil 4.8. Kullanılan polimerlerin FTIR spektrumları



Şekil 4.9. KA1 örneğine ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları

Şekil 4.9 da KA1 kodlu PEC örneğinin ve kullanılan saf polimerlerin FTIR spektrumları karşılaştırma amacı ile sunulmuştur. görülmektedir. KA1 örneği, kitosan ve aljinat kullanılarak sentezlenmiştir. Sentez ortamının içeriğinde (Tablo 4.1), aljinat için çapraz-bağlayıcı ajan olarak çok sık kullanılan CaCl_2 de mevcuttur. KA1 PEC örneğinin spektrumunda açıkça görüldüğü gibi, saf aljinat için 3450 cm^{-1} de gözlenen OH pikinin şiddeti azalmış ve dalga boyu 3438 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca, 1625 cm^{-1} de gözlenen COO^- gerilmelerine ait pik de PEC oluşumu ile yok olmuştur. Kitosana ait I(C=O) tersiyer amid ve II(N-H) amid gruplarının pik şiddetleri azalmakla beraber absorban değerleri de kaymıştır. Saf kitosan için 1089 cm^{-1} de gözlenen C-O bandı PEC oluşumu ile 1038 cm^{-1} 'e kaymış ve şiddetinde azalma olmuştur. Sonuç olarak kitosan ve aljinata ait olan karakteristik piklerde ve pik şiddetlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Bu durum PEC oluşumunun kitosanın amid ve karboksilik grupları ile aljinatın COO^- grupları üzerinden yürüdüğünün bir kanıtı olarak alınabilir.

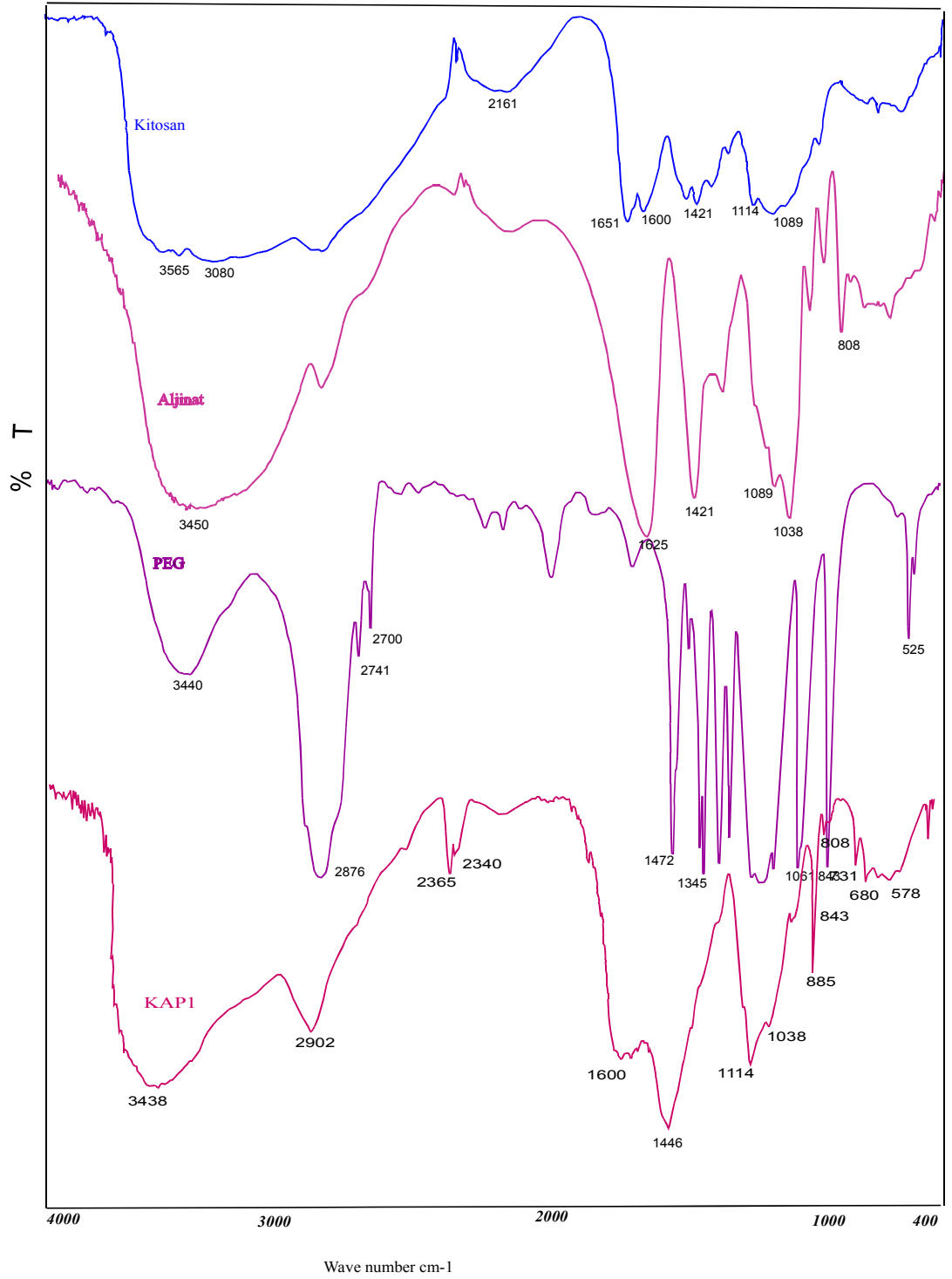


Şekil 4.10. KAD1, KAD2, KAD3 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları

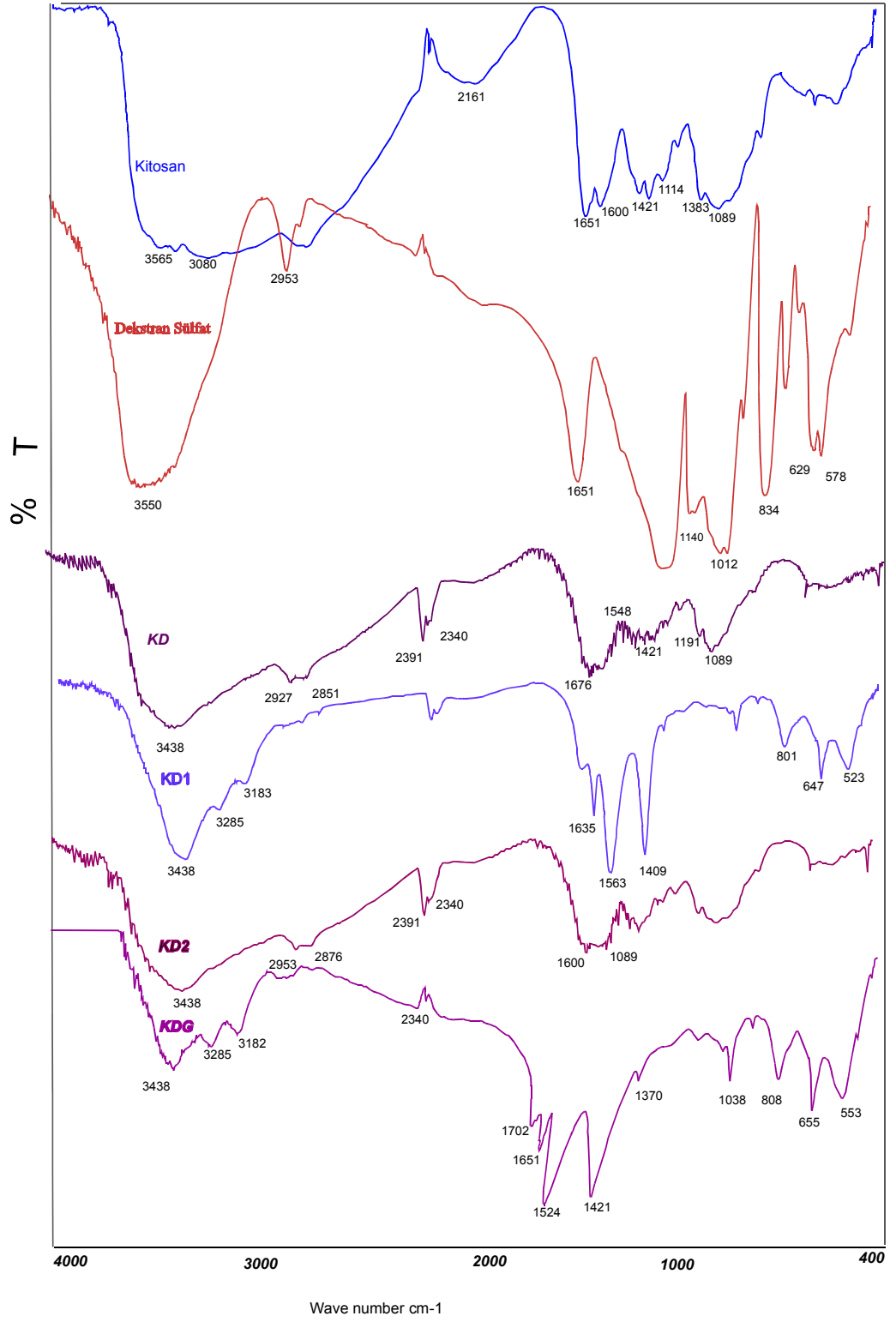
Şekil 4.10'da KAD1, KAD2 ve KAD3 örneklerine ve PEC oluşumunda kullanılan saf polimerler ait FTIR spektrumları sunulmuştur. KAD1, KAD2 ve KAD3 örneklerinin hazırlanmasında kitosan, aljinat ve dekstran sülfat polimerleri kullanılmıştır. Bu PEC örneklerinden KAD3 aljinat için kullanılan CaCl_2 çapraz-bağlayıcı ajanını içermemektedir. Her üç PEC örneğinde OH pikleri 3489 cm^{-1} de gözlenmiştir. Saf polimerlerde gözlenen OH piklerinin şiddetlerinde azalma olduğu ve piklerin kaydığı açıkça görülmektedir. Dekstran sülfatın 1268 cm^{-1} de sülfat grupları için gözlenen piklerinde kayma olmadığı sadece pik şiddetlerinin azaldığı görülmüştür. Kitosana ait $\text{I}(\text{C}=\text{O})$ tersiyer amid ve $\text{II}(\text{N}-\text{H})$ amid gruplarının pik şiddetleri azalmakla beraber absorbans değerleri de kaymıştır. Saf kitosan için 1089 cm^{-1} de gözlenen C-O bandı PEC oluşumu ile 1038 cm^{-1} ve 1012 cm^{-1} 'e kaymış ve pik şiddetinde azalma olmuştur. KAD1, KAD2 ve KAD3 PEC örneklerinin oluşumu kitosanın amid ve karboksilik grupları, aljinatın COO^- grupları ve dekstran sülfatın sülfat grupları üzerinden yürüdüğü açıkça anlaşılmıştır.

Şekil 4.11'de KAP1 PEC örneğine ve kullanılan saf polimerlere ait FTIR spektrumları verilmiştir. KAP1 örneğinin sentezi CaCl_2 çapraz-bağlayıcı ajanının varlığında kitosan, aljinat ve PEG polimerleri kullanılarak yürütülmüştür. KAP1 örneğinde OH pikleri 3438 cm^{-1} de gözlenmiş, saf polimerlere göre pik şiddetinde azalma ve kayma olmuştur. Saf kitosan için 1089 cm^{-1} de gözlenen C-O bandı PEC oluşumu ile kaybolmuştur. KAP1 oluşum reaksiyonları, kitosanın amid ve karboksilik grupları ile aljinatın COO^- grupları üzerinden yürüdüğünün bir kanıtı olarak alınabilir.

Şekil 4.12'de KD, KD1, KD2, KDG ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları sunulmuştur. KD, KD1, KD2 ve KDG örneklerinin hazırlanmasında kitosan ve dekstran sülfat polimerleri kullanılmıştır. KDG örneğinde bu polimerlere ek olarak çapraz-bağlayıcı ajan olarak GA kullanılmıştır. Saf polimerlerde gözlenen OH piklerinin şiddetlerinde azalma olduğu ve piklerin kaydığı açıkça görülmektedir. Dekstran sülfatın 1268 cm^{-1} de sülfat grupları için gözlenen pikin PEC oluşumu ile yok olduğu görülmüştür. Kitosana ait $\text{I}(\text{C}=\text{O})$ tersiyer amid ve $\text{II}(\text{N}-\text{H})$ amid gruplarının pik şiddetleri azalmakla beraber absorbans değerleri de kaymıştır. Saf kitosan için 1089 cm^{-1} de gözlenen C-O bandı PEC oluşumu ile kaybolmuş ve yalnızca KDG örneğinde 1038 cm^{-1} 'e kaymıştır. Bu durum diğerlerine benzer şekilde PEC oluşumunun yürüdüğü ve ek olarak GA eklenmesinin PEC oluşumunu etkilediği sonucuna varılmıştır.



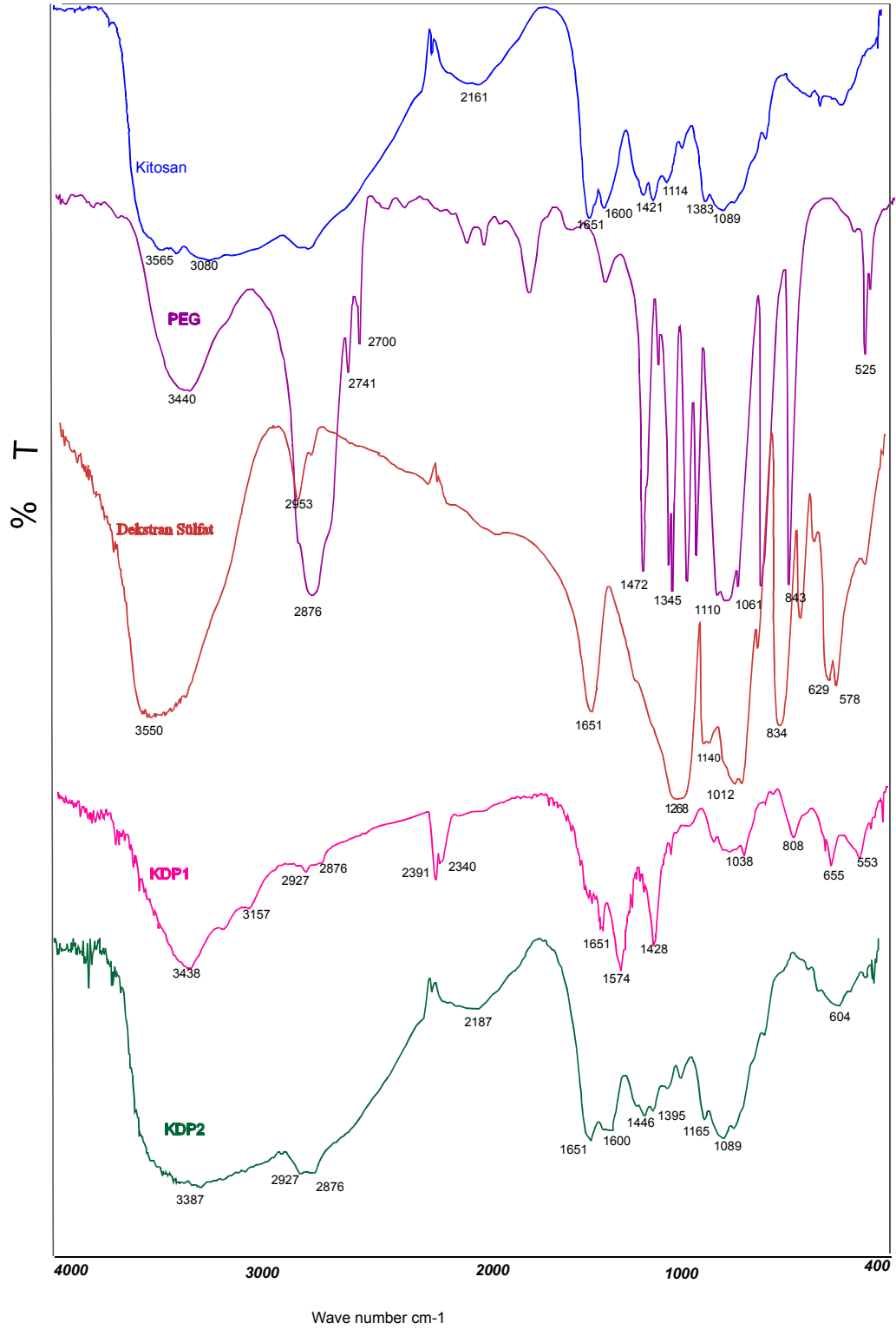
Şekil 4.11. KAP1 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları



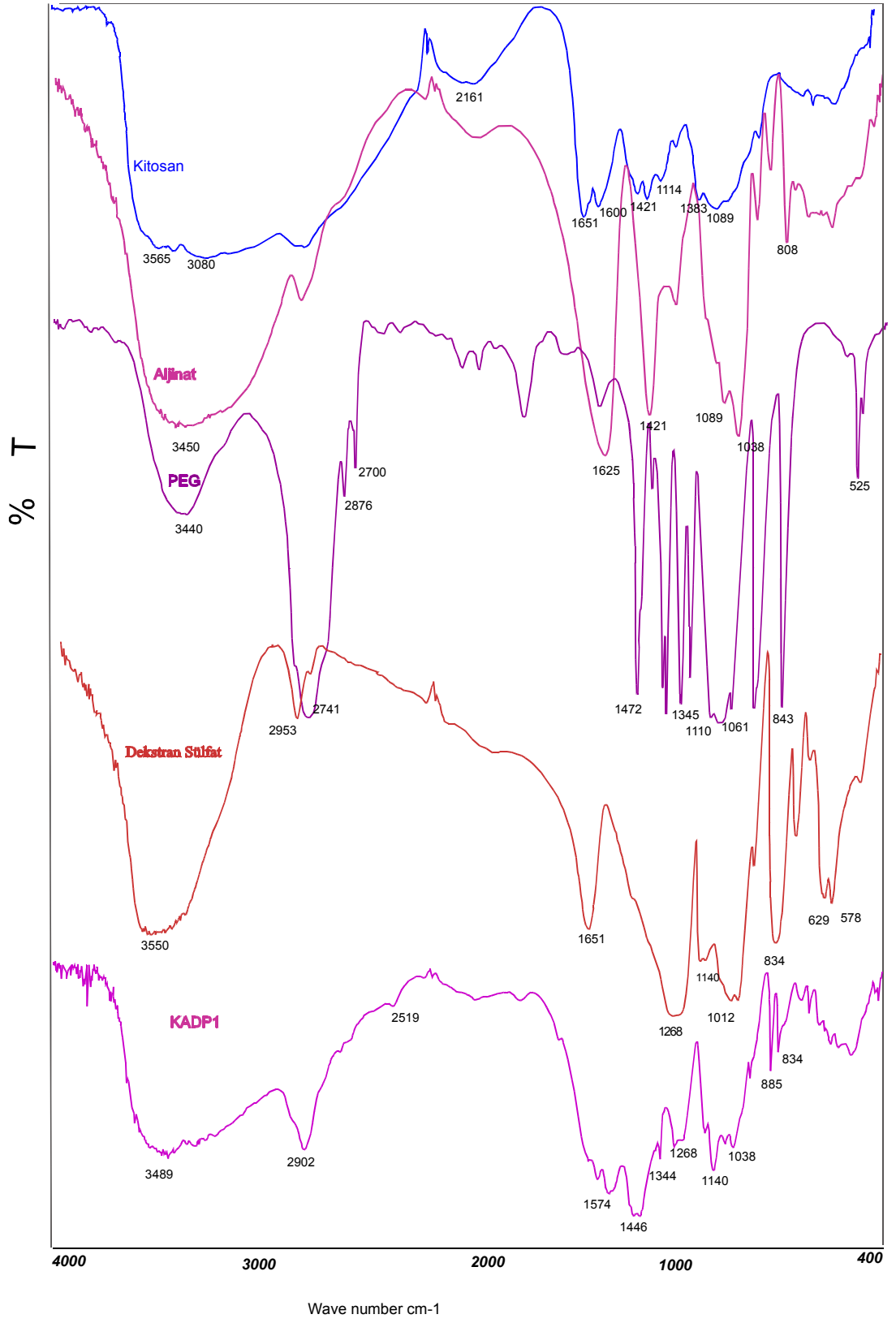
Şekil 4.12. KD, KD1, KD2, KDG ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları

Şekil 4.13’de KDP1, KDP2 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları verilmiştir. Şekilde açıkça görüldüğü gibi, OH pik şiddetlerinde kayma ve azalma olmuştur. Dekstran sülfatın 1268 cm^{-1} de sülfat grupları için gözlenen pikin PEC oluşumu ile yok olduğu görülmüştür. Kitosana ait I(C=O) tersiyer amid ve II(N-H) amid gruplarının pik şiddetleri azalmakla beraber absorbans değerleri de kaymıştır. Bu durum, KDP1 ve KDP2 oluşumunda yine diğerlerinde olduğu gibi kullanılan polimerlerin aktif grupları üzerinden yürüdüğünün bir işareti olarak alınabilir.

Şekil 4.14’de KADP1 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları sunulmuştur. Bu spektrumlar değerlendirildiğinde, PEC oluşumu ile OH piki 3489 cm^{-1} de gözlenmiştir. Dekstran sülfatın 1268 cm^{-1} de sülfat grupları için gözlenen piklerinde kayma olmadığı sadece pik şiddetlerinin azaldığı görülmüştür. Kitosana ait I(C=O) tersiyer amid ve II(N-H) amid gruplarının pik şiddetleri azalmakla beraber absorbans değerleri de kaymıştır. Saf kitosan için 1089 cm^{-1} de gözlenen C-O bandı PEC oluşumu ile 1038 cm^{-1} ’e kaymış ve pik şiddetinde azalma olmuştur.



Şekil 4.13. KDP1, KDP2 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları

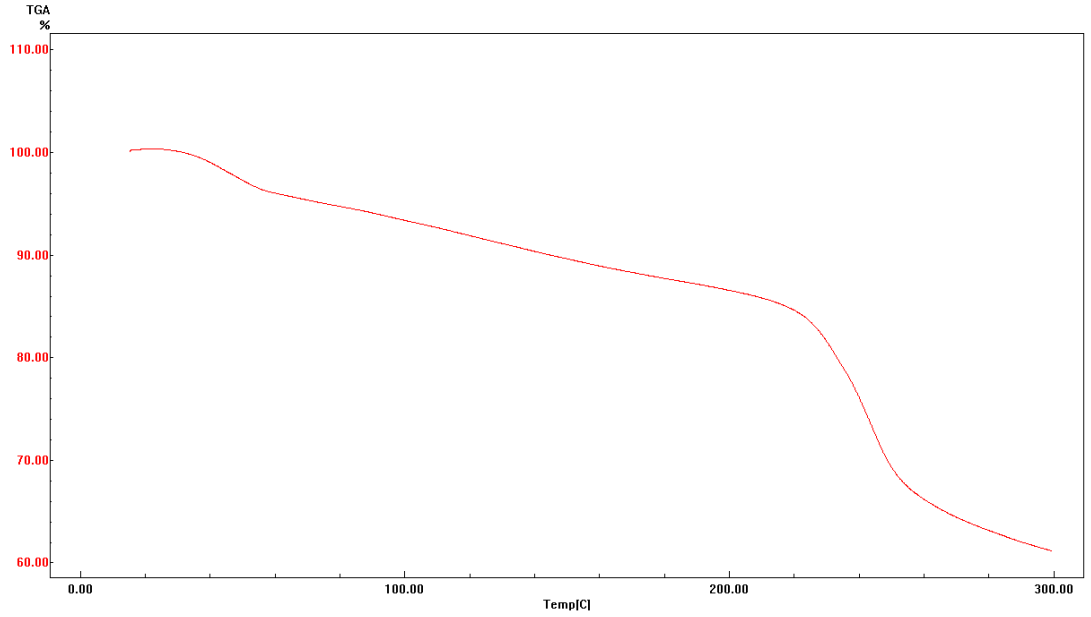


Şekil 4.14. KADP1 ve saf polimerlere ait FTIR spektrumları

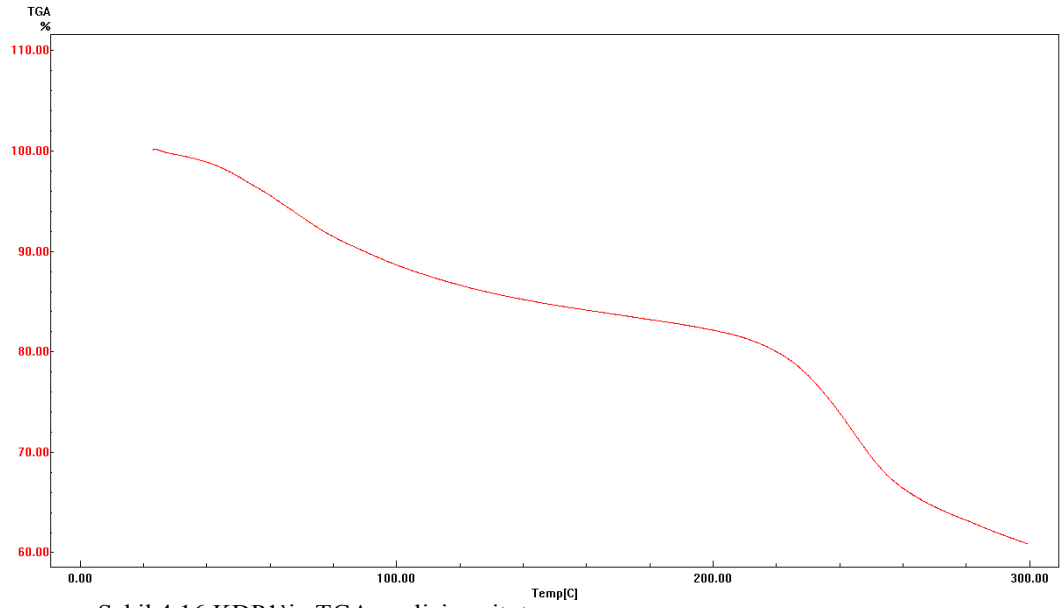
FTIR spektrumları toplu değerlendirildiğinde, çalışma kapsamında hazırlanan bütün PEC rneklerinin oluşumunda kitosanın amid ve karboksilik grupları, aljinatın COO⁻ grupları ve dekstran sülfatın sülfat gruplarının etkili olduğu açıkça anlaşılmıştır. Ek olarak aljinat varlığında CaCl₂ apraz-bağlayıcısının veya dekstran sülfat varlığında GA apraz-bağlayıcısının kullanımı PEC oluşum prosesini etkilemiştir. Bu durum pik şiddetlerindeki azalma ve piklerin kayması ile açıkça görülmektedir.

4.3. ISISAL İŞLEMLER BULGULARI

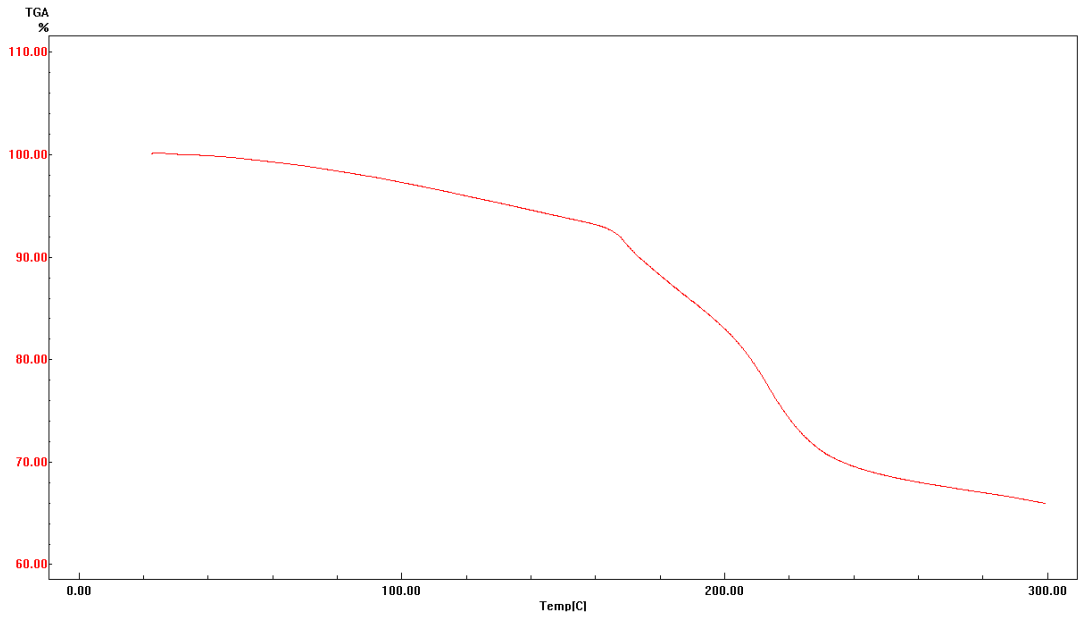
Bu çalışmada hazırlanan PEC örneklerinden bazıları belirlenerek ısısıl davranışlarının incelenmesi amacı ile TGA cihazında termogramları kaydedilmiş ve Şekil 4.15-21 olarak sunulmuştur. Bu termogramlardan her bir örneğe ait termal bozunma başlangıç ve maksimum kütle kaybının olduğu ortalama sıcaklık değerleri kaydedilerek tablo 4.2'de özetlenmiştir.



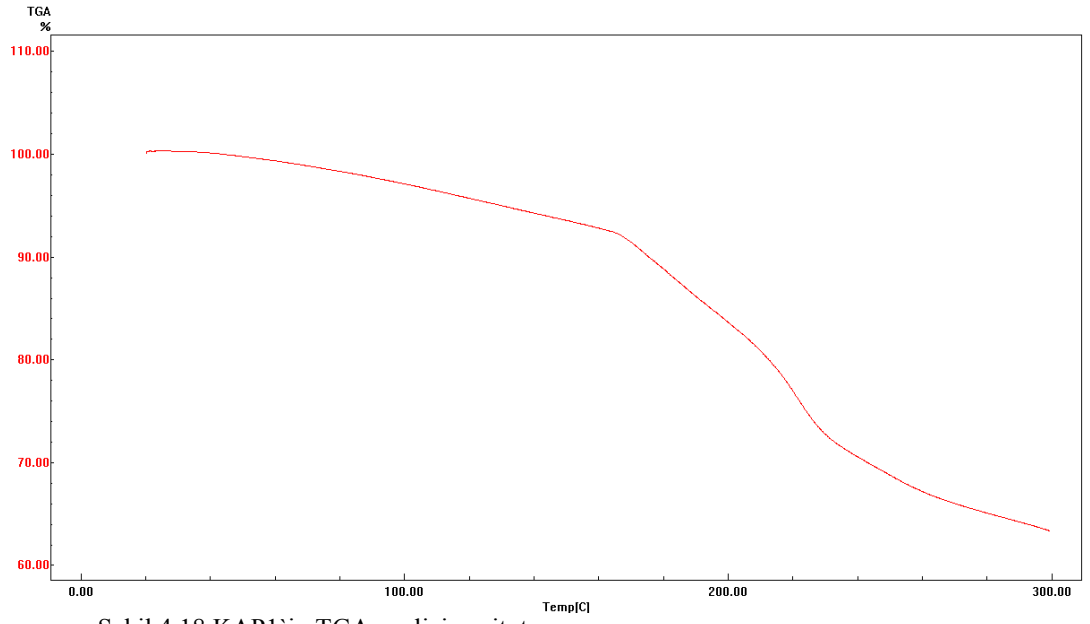
Şekil 4.15.KD1`in TGA analizine ait termogramı



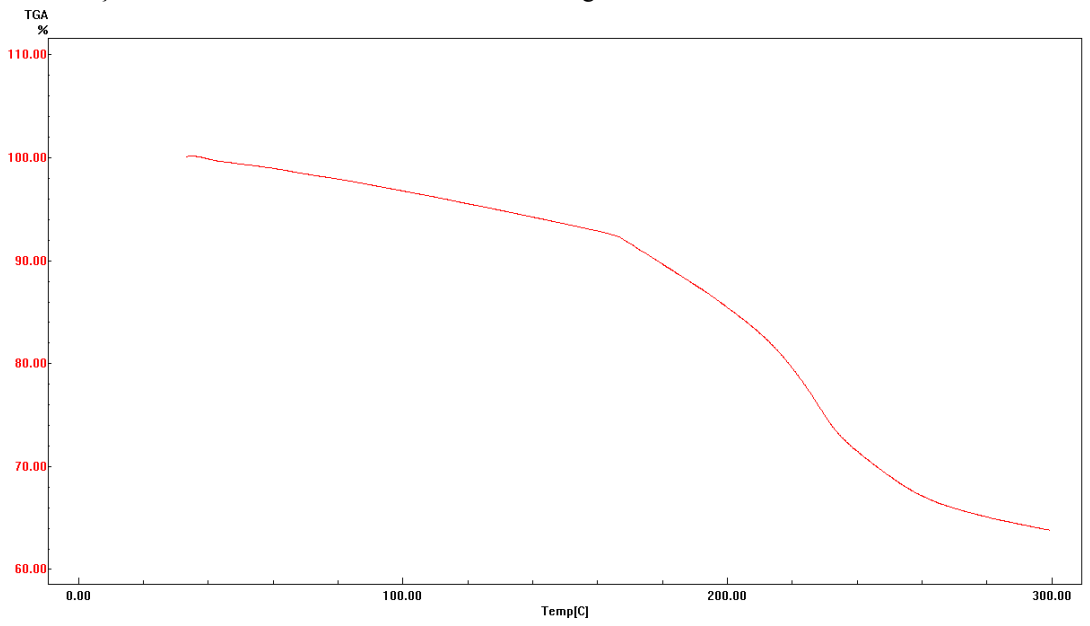
Şekil 4.16.KDP1`in TGA analizine ait termogramı



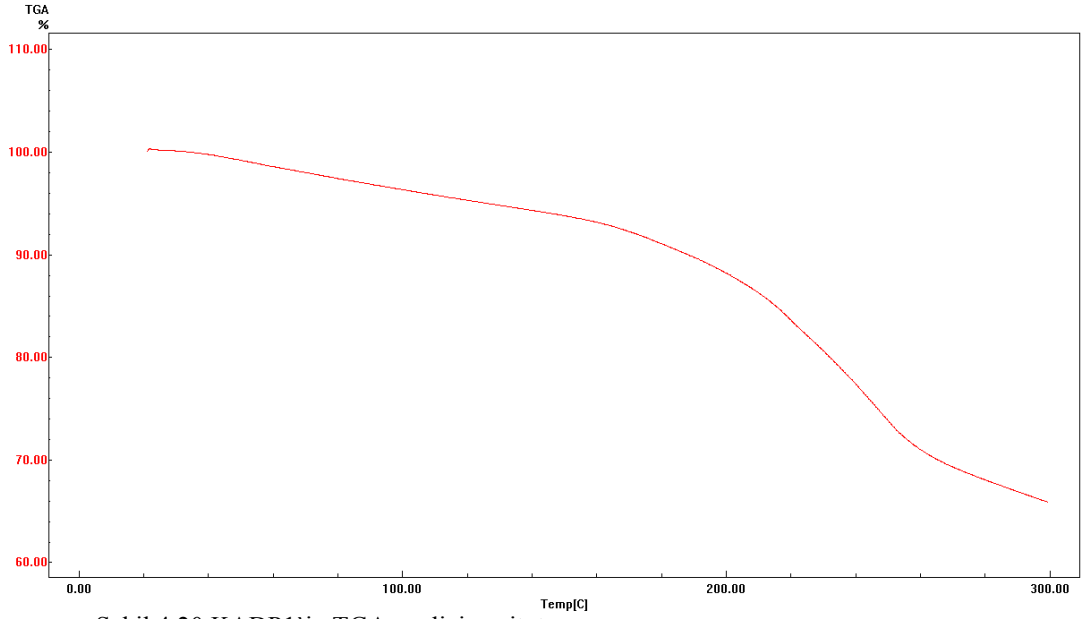
Şekil 4.17.KA1`in TGA analizine ait termogramı



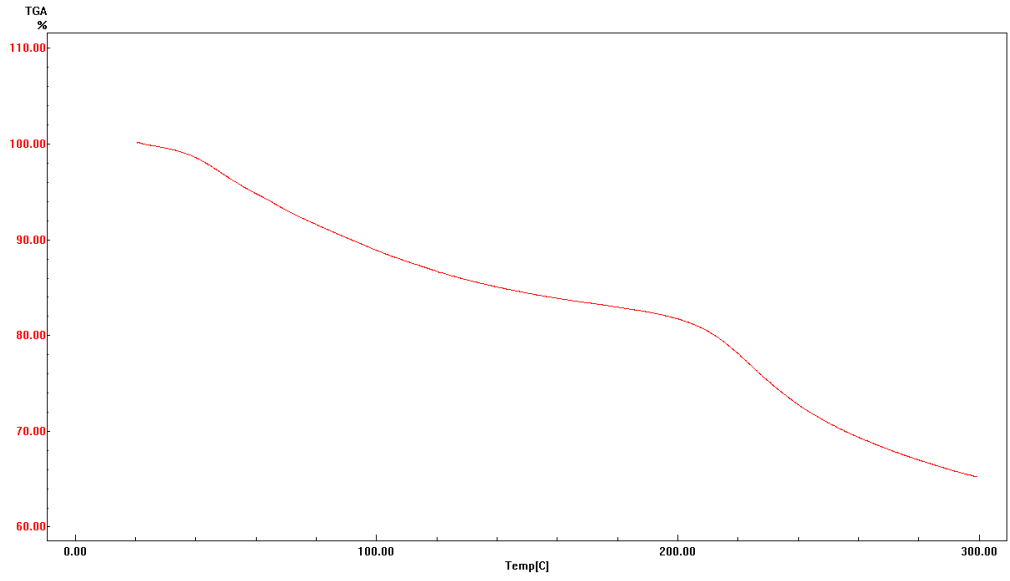
Şekil 4.18.KAP1'in TGA analizine ait termogramı



Şekil 4.19.KAD1'in TGA analizine ait termogramı



Şekil 4.20.KADP1`in TGA analizine ait termogramı



Şekil 4.21. KDG`in TGA analizine ait termogramı

Tablo 4.2. PEC örneklerine ait termal analiz sonuçları

Örnek	Termal bozunmanın başlangıcı (⁰ C)	Maksimum kütle kaybını olduğu sıcaklık(⁰ C)
KAD1	161	140
KD1	125	160
KDP1	160	195
KA1	162	200
KAP1	160	190
KADP1	143	210
KDG	175	230

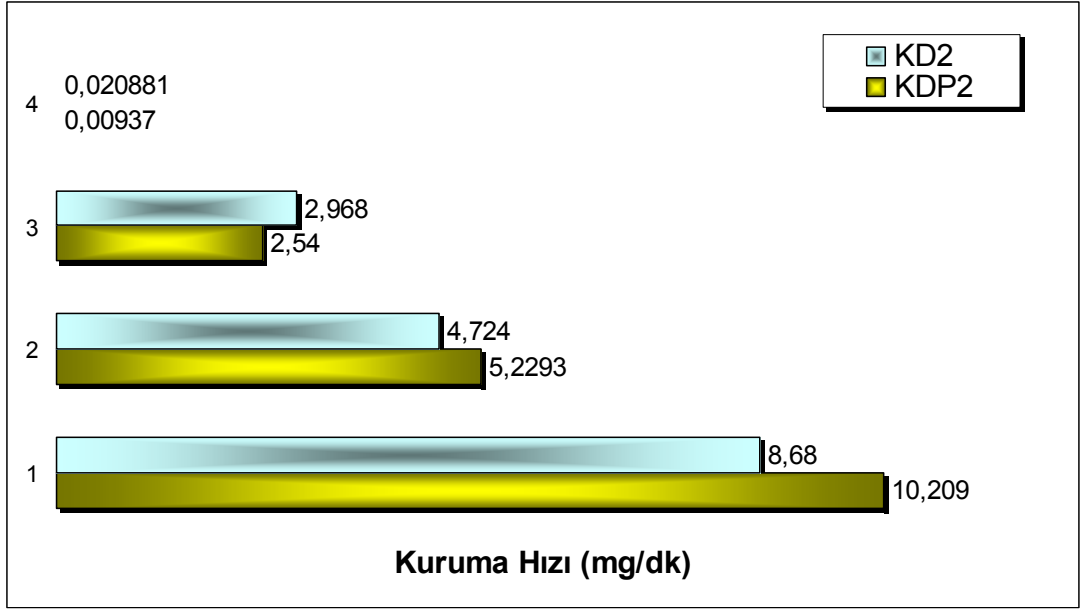
Tablo 4.2’de ki sonuçlar değerlendirildiğinde, termal bozunma başlangıç sıcaklıklarının hemen hemen yakın olduğu, fakat KDG örneği için daha yüksek olduğu (175⁰C) görülmüştür. KDG örneğinin maksimum kütle kaybının olduğu sıcaklık değeri de diğerlerinden oldukça yüksek (230⁰C) gözlenmiştir. KDG örneğinin dışında ısısal kararlılık için gözlenen durum, PEC jellerin hazırlanmasında kullanılan doğal polimerlerin ısısal kararlılığının düşük olmasından kaynaklanmaktadır. KDG örneğinin ısısal kararlılığının diğerlerinden daha yüksek olması sentez esnasında ortama katılan GA çapraz-bağlayıcısının doğal bir etkisi olarak değerlendirilebilir. Sentez ortamına kimyasal bir çapraz-bağlayıcısının eklenmesinin hem ısısal hem de mekanik özellikleri arttırması beklenen bir durumdur.

4.4. POROZİTE DENEYİ BULGULARI

Bir malzemenin boşluk hacminin toplam hacmine oranı olarak tanımlanan ve % olarak belirtilen porozite polielektrolit kompleksler için önemli bir parametredir. Bu çalışmada, gözeneklilik oranının en yüksek çıkması muhtemelen olan KD* örneğinin gözenekliliği saptanmıştır. PEC `nin gözeneklilik oranı yani porozitesi bölüm 3.3.6 `da verilen denkleme uygun olarak % 98 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, gözeneklilik yapısının yüksek molekül ağırlıklı protein bazlı ilaçların kontrollü salımı için kullanılabilceği sonucunu doğurmuştur.

4.5. KURUMA HIZI DENEYİ BULGULARI

Bu çalışmada KD2 ve KDP2 PEC `lerin kuruma hızları bölüm 3.3.7 `de anlatıldığı gibi ölçülüp grafiğe geçirilmiştir (şekil 4.22) sonrada kuruma hızları bütün olarak hesaplanıp KD2 ve KDP2 `nin kuruma hızları sırayla $8,88 \times 10^{-3}$ g/dk ve $9,166 \times 10^{-3}$ g/dk olarak hesaplanmıştır. KDP2 `nin yani içinde PEG bulunan PEC `nin daha hızlı kuruduğu görülmüştür. Bu durum DS `nin su tutma oranının yüksek olması ve PEG `in bunu engellemesinden kaynaklanmaktadır. Bu şartlar altında iki kuruma hızı ölçülen PEC `in pH;1 deki şişmelerinde (şekil 4.2) görüldüğü gibi kuruma hızı düşük olan KD2 nin şişmesi daha yüksektir. Kuruma hızı eğrisi, 15(1), 30(2), 45(3) ve dengeye ulaştığı 1300`ncü dakikadaki(4) kurumaları esas alınarak belirlenmiştir. KDP2`nin kuruma hızı başlangıçta (1 ve 2) yüksek iken, daha sonraki iki zaman aralıklarında (3 ve 4) KD2 `nin kuruma hızının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, örnek içerisindeki suyun azalması ile kurumu hızının düşmesinden kaynaklanmaktadır. Kuruma hızının belirlenmesi PEC `lerde şişmeler için bir fikir vereceği ve su tutma oranı için alternatif bir veri olacağından oldukça önemlidir.



Şekil 4.22. Kurma hızı grafiği

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışma kapsamında özellikleri incelenen polielektrolit kompleksler; farklı fonksiyonel grup içeren kitosan, aljinat, dekstran sülfat ve poli (etilen glikol) polimerleri kullanılarak, çapraz-bağlayıcı ajan (kalsiyum klorür veya glutaraldehit) varlığında yada olmadığı durumda uygun çözelti ortamı ve sıcaklık koşullarında sentezlenmiştir. Bu amaçla farklı polimerlerin farklı oranları kullanılarak KD*, KD1, KD2, KDG, KDP1, KDP2, KA1, KAP1, KAD1, KADP1, KAD2 ve KAD3 olarak kodlanmış 12 farklı polielektrolit kompleks sentezlenmiştir. Sentezlenen bu polielektrolit komplekslerin karakterizasyonu ile elde edilen sonuçlar aşağıda listelenmiştir.

KD1, KDG ve KDP1 adlı PEC örneklerinin asidik ortamda şişme göstermesine rağmen, bazik ortamda şişme göstermemişlerdir. Bu da sülfat gruplarının açıkta kaldığını gösterir ve yapının katyonik karakter göstermesine olanak sağlar.

KA1, KADP1 ve KAD2 adlı PEC örnekleri asidik ortamda şişme göstermemelerine rağmen bazik ortamda şişebilmektedirler. Bu durum aljinat varlığının anyonik karakterde PEC oluşumuna öncülük ettiği sonucunu çıkarmıştır. Anyonik yapıda PEC hidrojelleyüksek molekül ağırlıklı protein bazlı ilaçların kolona-özgü kontrollü salımı için uygun taşıyıcı sistemlerdir. Bu nedenle, KA1, KADP1 ve KAD2 örnekleri yüksek molekül ağırlıklı protein ilaçların kolona-özgü salımında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Sentez ortamında kitosan varlığının katyonik karakterde PEC oluşumunu, aljinat ve dekstran sülfat varlığının da anyonik karakterde PEC oluşumunu sağladığı sonucuna varılmıştır.

PEC örneklerinin denge şişme oranı hazırlama esnasında kullanılan kitosan/aljinat oranı ile yakından ilişkilidir. Kitosan/aljinat oranı 1.25 olduğunda (KA1 ve KADP1) denge şişme oranı ortalama %500 iken, kitosan/aljinat oranı 1 olduğunda (KAD2) denge şişme oranı %100 olarak elde edilmiştir. Bu durum söz konusu PEC örneklerinin şişmesinde aljinat varlığı kadar kitosan/aljinat oranının da çok önemli olduğu sonucunu göstermiştir.

KD*, KD2, KDP2, KAP1, KAD1 ve KAD3 örneklerinin hem asidik hem de bazik ortamda şiştiği gözlenmiştir. Kitosan/dekstran sülfat oranı 3 olduğunda (KD*), asidik ortamda denge şişme oranı %843 olarak gözlenmiştir. Kitosan/dekstran sülfat oranı 1.5 olduğunda asidik ortamda denge şişme oranları ise KD2 ve KDP2 örnekleri için sırasıyla %2594 ve %1601 olarak gözlenmiştir. Kitosan ve dekstran sülfat daki etkileşen sülfat ve asetil gruplarının oranının şişmede çok önemli etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

KD2 ve KDP2 örneklerinin asidik ortamdaki denge şişme oranlarında farklılığın gözlenmesi, KDP2 örneğine katılan polietilen glikol'ün içerdiği hidroksil gruplarının asidik ortamda PEC in anyonik yükünü arttırmasına bağlı olarak şişme davranışına etkisi olduğu sonucunu çıkarmıştır.

KD*, KD2 ve KDP2 PEC örnekleri bazik ortamdaki denge şişme oranları ise sırasıyla ortalama %171, 109 ve 123 olarak bulunmuştur. Bu örneklerde, denge şişme oranının büyük ölçüde dekstran sülfat oranına ve dekstran sülfatın su tutma özelliğine bağlı olduğu anlaşılmıştır.

KAP1, KAD1 ve KAD3 örneklerinin şişme davranışı incelendiğinde; KAP1 ve KAD1 örneklerinin bazik ortamda asidik ortama göre daha yüksek denge şişme oranına sahip olduğu ve anyonik karakter gösterdiği görülmüştür. KAD3 örneğinin ise bazik ortamda daha yüksek denge şişme oranına sahip olduğu ve katyonik karakter gösterdiği anlaşılmıştır. KAP1, KAD1 ve KAD3 örneklerinin şişme davranışlarındaki farklılık sentez ortamına katılan kitosan/aljinat oranı ve kullanılan çapraz-bağlayıcı CaCl_2 miktarının şişme üzerine etkisi olduğu sonucunu doğurmuştur.

Kitosan ve aljinat içeren KA1 PEC örneğinin FTIR analizleri sonucunda, kitosan ve aljinata ait olan karakteristik piklerde ve pik şiddetlerinde önemli değişiklikler olduğu gözlenmiş ve PEC oluşumunun kitosanın amid ve karboksilik grupları ile aljinatın COO^- grupları üzerinden gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

KAD1, KAD2 ve KAD3 PEC örneklerinin FTIR analizleri sonucunda, PEC oluşumunun kitosanın amid ve karboksilik grupları, aljinatın COO^- grupları ve dekstran sülfatın sülfat grupları üzerinden yürüdüğü anlaşılmıştır.

KAP1 örneğinin FTIR analizleri sonucunda, PEC oluşum reaksiyonlarının kitosanın amid ve karboksilik grupları ile aljinatın COO^- grupları üzerinden yürüdüğü sonucuna varılmıştır.

KD, KD1, KD , KDG örneklerinin FTIR analizleri sonucunda, GA eklenmesinin PEC oluşumunu etkilediği sonucuna varılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bütün örneklerin FTIR spektrumları toplu değerlendirildiğinde, PEC oluşumunda kitosanın amid ve karboksilik grupları, aljinatın COO^- grupları ve dekstran sülfatın sülfat gruplarının etkili olduğu açıkça anlaşılmıştır. Bununla beraber aljinat varlığında CaCl_2 çapraz-bağlayıcısının veya dekstran sülfat varlığında GA çapraz-bağlayıcısının kullanımının PEC oluşumunu etkilediği sonucuna varılmıştır.

PEC örneklerinin termal bozunma başlangıç sıcaklıklarının hemen hemen yakın olduğu, fakat KDG örneği için daha yüksek olduğu (175°C) görülmüştür.

KDG örneğinin maksimum kütle kaybının olduğu sıcaklık değerinin diğerlerinden oldukça yüksek (230°C) olduğu gözlenmiştir. KDG örneğinin ısıl kararlılığının diğerlerinden daha yüksek olması sentez esnasında ortama katılan GA çapraz-bağlayıcısının ısıl kararlılığı arttırdığı sonucunu doğurmuştur.

KD* örneğinin gözeneklilik oranı yani porozitesi % 98 olarak bulunmuş ve bu örneğin yüksek molekül ağırlıklı protein bazlı ilaçların kontrollü salımı için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KD2 ve KDP2'nin kuruma hızları sırayla $8,88 \times 10^{-3}$ g/dk ve $9,166 \times 10^{-3}$ g/dk olarak saptanmıştır.

Kuruma hızının, dekstran sülfatın su tutma oranının yüksek olması ve PEG 'in bunu engellemesine bağlı olduğu saptanmıştır.

Çalışma kapsamında hazırlanan kitosan-bazlı polielektrolit kompleks jellerin şişme özellikleri, gözenekliliği ve kuruma hızları göz önüne alındığında özellikle yüksek molekül ağırlıklı protein ve peptid bazlı ilaçların kolona-özü kontrollü salımı için uygun taşıyıcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- [1] Sæther H. V. , Holme H. K., Maurstad G. , Smidsrød O. , Stokke B. T.,(2008) : Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan, *Carbohydrate Polymers*, 74, 813–821.
- [2] Sakiyama, T., Takata, H., Kikuchi M., Nakanishi, K. (1999): Polyelectrolyte Complex Gel with High pH-Sensitivity Prepared from Dextran Sulfate and Chitosan, *Journal of Applied Polymer Science*, 73, 2227–2233.
- [3] Harish Prashanth, K.V., Tharanathan, R.N. (2007): Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential dan overview, *Trends in Food Science & Technology*, 18, 117-131
- [4] Lee, G.S., Lee, Y.J., Yoon, K.B., (2001): Layer By Layer Assembly Of Zeolite Crystals On Glass With Polyelectrolytes As Ionic Inkers, *Journal of the American Chemical Society*, 123, 9769.
- [5] Ulrich, S. Seijo, M. Stoll, S.(2006): The many facets of polyelectrolytes and oppositely charged macroions complex formation., *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 11, 268.
- [6] Sandford, P.A. (1989): Chitosan: Commercial uses and potential applications, in: G. Skjak-Brack, T. Anthonsen, P. Sandford (Eds.), *Chitin and Chitosan Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications*, Elsevier Science Publishers Ltd, England, 51-69.
- [7] Burkhanova, N.D., Yugai, S.M., Pulatova, K.P., Voropaeva, G.V., Rashidova, S.S. (2000): Structural investigations of chitin and its deacetylation products, *Chemistry of Natural Compounds*, 36, 352-355.
- [8] Kristl, J., Smid-Korbar, J., Strue, E., Schara, M., Rupprecht, H., (1993): Hydrocolloids and gels of chitosan as drug carriers, *International Journal of Pharmaceutics*, 99, 13-19.
- [9] Felt, O., Buri, P., Gurny, R. (1998): Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery, *Drug Development and Industrial Pharmacy* , 24, 979-993.
- [10] Guo, X.F., Kikuchi, K., Matahira, Y., Sakai, K., Ogawa, K. (2002): Water-soluble chitin of low degree of deacetylation, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 21, 149-161.
- [11] Nemtsev, S.V., Gamzazade, A.I., Rogozhin, S.V., Bykova, V.M., Bykov, V.P. (2002): Deacetylation of chitin under homogeneous conditions, *Applied Biochemistry and Microbiology*, 38, 521-526.
- [12] Onishi, H., Machida, Y., (1999): Biodegradation and distribution of water-soluble chitosan in mice, *Biomaterials*, 20, 175-182.
- [13] Rao, S.B., Sharma, C.P. (1997): Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential, *Journal of Biomedical Materials Research*, 34, 21-28.
- [14] El-Sherbiny, M., Abdel-Bary, E.M., Harding, D.R.K. (2006): Swelling Characteristics and In Vitro Drug Release Study with pH- and Thermally Sensitive Hydrogels Based on Modified Chitosan, *Journal of Apply Polymer Science*, 102, 977-985.
- [15] Vandenberg, G.W., Drolet, C., Scott , S.L., de la Nouë, J. (2001): Factors affecting protein release from alginate–chitosan coacervate microcapsules during production and gastric / intestinal simulation, *Journal of Controlled Release* ,77, 297–307.

- [16] Illum, L. (1998): Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient, *Pharmaceutical Research*, 15, 1326-1331.
- [17] Chu, C.H., Kumagai, H., Sakiyama, T., Ikeda, S., Nakamura, K. (1996) : Development of a model for analyzing the swelling rate of ionic gels on the basis of the diffusion of mobile ions— application to the pH-sensitive swelling of a polyelectrolyte complex gel prepared from xanthan and chitosan, *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*, 60, 1627–1632.
- [18] Chickering, D.E., Mathiowitz, E. (1995) : Bioadhesive microspheres: I. A novel electrobalance-based method to study adhesive interactions between individual microspheres and intestinal mucosa, *Journal of Controlled Release*, 34, 251–261.
- [19] Long, D.D., VanLuyen, D. (1996): Chitosan-carboxymethylcellulose hydrogels as supports for cell immobilization, *Journal of Macromolecular Science: Pure and Applied Chemistry*, A33, 1875–1884.
- [20]. Peppas, N.A. (1986): Preparation methods and structure of hydrogels, in: N.A. Peppas (Ed.), *Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Fundamentals*, 1, 1–25.
- [21] Knapczyk, J., Majewski, S., Pawlik, B., Wisniewska, G. (1994): Preclinical study of antimycotic chitosan hydrogel efficacy, in: Z.S. Karnicki, M.M. Brzeski, P.J. Bykowski, A. Wojtasz-Pajak (Eds.), *Chitin World*, Wirtschaftsverlag, Bremerhaven. 504–511.
- [22] Bajpai, S.K., Tankhiwale, R. (2006): Investigation of water uptake behavior and stability of calcium alginate/chitosan bi-polymeric beads: Part-1, *Reactive & Functional Polymers*, 66, 645–658.
- [23] Liu, X., Xue, W., Liu, Q., Yu, W., Fu, Y., Xiong, X., Ma, X., Yuan, Q. (2004): Swelling behaviour of alginate-chitosan microcapsules prepared by external gelation or internal gelation technology, *Carbohydrate Polymers*, 56, 459-464.
- [24] Onal, S., Zihnioglu, F. (2002): Encapsulation of insulin in chitosancoated alginate beads: oral therapeutic peptide delivery. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization. Biotechnology*, 30 (3), 229–237.
- [25] Qu, X., Wirsén, A., Albertsson, A.C. (2000): Novel pH-sensitive chitosan hydrogels: swelling behavior and states of water. *Polymer*, 41, 4589-4598.
- [26] Sakiyama, T., Takata, H., Kikuchi, M., Nakanishi, K. (1999) : Polyelectrolyte complex gel with high pH-sensitivity prepared from dextran sulfate and chitosan. *Journal of Apply Polymer Science*, 73, 2227–2233.
- [27] Zhang Q.Q., Liu L.R., Ren L., Wang F.J. (1997) : Preparation and characterization of collagen-chitosan composites, *Journal of Applied Polymer Science*, 64, 2127–2130.
- [28] Bergera, J., Reista, M., Mayera, J.M., Feltb, O., Gurnyb, R. (2004): Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 35–52.
- [29] Lee, J.W., Kim, S.Y., Kim, S.S., Lee, Y.M., Lee, K.H., Kim, S.J. (1999): Synthesis and characteristics of interpenetrating polymer network hydrogel composed of chitosan and poly (acrylic acid), *Journal of Apply Polymer Science*, 73, 113–120.

- [30] Paloma, M., de la T., Guillermo, T., Santiago, T. (2005): poly(acrylic acid) Chitosan Interpolymer Complexes for Stomach Controlled Antibiotic Delivery, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 72 B, 191-197.
- [31] Park, W.H. (1996): Insoluble polyelectrolyte complex formed from chitosan and a-keratose: conformational change of a-keratose, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 197, 2175–2183.
- [32] Cerrai, P., Guerra, G.D., Tricoli, M. (1996): Polyelectrolyte complexes obtained by radical polymerization in the presence of chitosan, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 197, 3567–3579.
- [33] Chandy, T., Mooradian, D.L., Rao, G.H.R. (1998): Chitosan/ Polyethylene Glycol–Alginate Microcapsules for Oral Delivery of Hirudin, *Journal of Applied Polymer Science*, 70, 2143–2153.
- [34] Koç, M.L., Özdemir, Ü., İmren, D. (2008): Prediction of the pH and the temperature-dependent swelling behavior of Ca⁺²-alginate hydrogels by artificial neural Networks, *Chemical Engineering Science*, 63, 2913-2919.
- [35] Kikuchi, İ., Kawabuchi, M., Sugihara, M., Sakurai, Y., Okano, T. (1997) :Pulsed dextran release from calcium-alginate gel beads , *Journal of Controlled*, 47,21-29.
- [36] İmren, D., Gümüşdereliöğlu, M., Güner, A. (2005): Synthesis and Characterization of Dextran Hydrogels Prepared with Chlor-and Nitrogen-Containing Crosslinkers, *Journal Applied Polymer Science*, 102, 4213-4221
- [37] Lee, K.Y., Park, W.H., Ha, W.S., (1997): Polyelectrolyte complexes of sodium alginate with chitosan or its derivatives for microcapsules, *Journal of Apply Polymer Science*, 63, 425–432.
- [38] Yan, X.L., E. Khor, E., Lim, L.Y. (2001): Chitosan-alginate films prepared with chitosans of different molecular weight, *Journal of Biomedical Materials Research*, 58, 358–365.
- [39] Shu, X.Z., Zhu, K.J. (2000): A novel approach to prepare tripolyphosphate:chitosan complex beads for controlled release drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 201 ,51–58.
- [40] Kulkarni, V.H., Kulkarni, P. V., Keshavayya, J. (2007): Glutaraldehyde-Crosslinked Chitosan Beads for Controlled Release of Diclofenac Sodium, *Journal of Applied Polymer Science*, 103, 211–217.
- [41] Sakiyama, T., Takata, H., Toga, T., Nakanishi, K. (2001): pH-sensitive shrinking of a dextran sulfate/chitosan complex gel and its promotion effect on the release of polymeric substances, *Journal of Apply Polymer Science*, 81, 667–674.

7.ÖZGEÇMİŞ

BURCU AYDOĞDU, 1982 yılında Ankara`da doğdu, 1992 de İlkokulu, 1995 Cebeci Ortaokulu`nu, 1998 de Ankara Kurtuluş Lise`sini bitirdi. Cumhuriyet Üniversitesi Kimya mühendisliği Bölümünden 2006 da mezun oldu. Aynı yıl Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Bölümü Kimyasal Teknolojiler Anabilim dalında Yrd. Doç. Dr. Dilek İmren danışmanlığında yüksek lisansa başladı.