

Yara Örtüsü Uygulamalarında Kullanılmak Üzere Biyokompozitlerin Geliştirilmesi ve  
İncelenmesi

Berfu Yüzgeç

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Ağustos 2019

Development and Examination of Biocomposites for Use in Wound Dressing Applications

Berfu Yüzgeç

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

Department of Chemical Engineering

August 2019

Yara Örtüsü Uygulamalarında Kullanılmak Üzere Biyokompozitlerin Geliştirilmesi ve  
İncelenmesi

Berfu Yüzgeç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı  
Kimyasal Teknolojiler Bilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı

Bu tez ESOGÜ BAP tarafından 2016-880 no'lu proje çerçevesinde desteklenmiştir.

Ağustos 2019

## ONAY

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Berfu Yüzgeç'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Yara örtüsü uygulamalarında kullanılmak üzere biyokompozitlerin geliştirilmesi ve incelenmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Danışman** : Doç. Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı

**İkinci Danışman** : -

**Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:**

**Üye:** Doç. Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı

**Üye:** Doç Dr. Musa şölener

**Üye:** Dr. Öğr. Üyesi H. Levent Hoşgün

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hürriyet ERşAHAN  
Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre Doç Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı danışmanlığında hazırlamış olduğum “Yara örtüsü uygulamalarında kullanılmak üzere biyokompozitlerin geliştirilmesi ve incelenmesi” başlıklı YÜKSEK LİSANS tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın bütün aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri, akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim.  
29/08/2019

Berfu Yüzgeç

İmza

## ÖZET

Polimer kompozit malzemeler son zamanlarda kozmetik, medikal, tekstil ve otomotiv gibi birbirinden değişik alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, doğal lif destekli polimer matrisli bir biyokompozit malzeme hazırlamak için atık çay lifleri ve kitosan kullanılmıştır. Atık lifleri biyokompozitte destek malzemesi olarak kullanmadan önce çeşitli kimyasallar ile ön işlemler uygulanmıştır. Biyokompozitler hazırlanırken farklı katkı malzemeleri kullanılarak, katkı malzemesinin etkisi de incelenmiştir. Dondurarak kurutma yapılarak gözenek boyutları gözle görülebilen süngerimsi yapıdaki kompozitler elde edilmiştir. Bu biyokompozitlerin yara örtüsü olarak kullanımını değerlendirmek amacıyla nem tutma ve su tutma analizleri, gözeneklilik tayini, su buharı geçirgenliği ölçümleri, taramalı elektron mikroskobu analizi, dinamik mekanik analiz, oksijen geçirgenliği analizleri yapılmıştır. Ayrıca her biyokompozite belirlenen model ilaç yüklemesi yapılmış ve ilaç salım davranışı kinetik modeller kullanılarak incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yara örtüsü, Kitosan, Doğal lif, Karakterizasyon, İlaç salım kinetiği, Dondurarak Kurutma.

## SUMMARY

Polymer composite materials have been recently used in various fields such as cosmetics, medical, textile and automotive. In this study, waste product tea fibers and chitosan were used to prepare a natural fiber reinforced polymeric biocomposite. Before using waste product fibers as reinforced material in biocomposite, pre-treatments were applied with various chemicals. The effect of the additive material was investigated by using different additives when preparing biocomposites. Composites of spongy structure with visible pore sizes were obtained by freeze drying. In order to evaluate the use of these biocomposites as wound dressings, moisture holding capacity and water holding capacity analyzes, porosity determination, water vapor permeability measurements, scanning electron microscopy (SEM) analysis, dynamic mechanical analysis(DMA) and oxygen permeability analyzes were performed. In addition, a model drug was loaded to each biocomposite and drug release behavior was examined using kinetic models.

**Key Words:** Wound dressing, Chitosan, Natural fiber, Characterization, Drug release, Freeze-Drying.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan değerli danışman hocam Doç. Dr. Demet Topaloğlu Yazıcı' ya teşekkürü bir borç bilirim. Lisans ve yüksek lisans hayatımda iyi bir mühendis olarak yetişmem için beni engin bilgileriyle yetiştiren bütün bölüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, 2016-880 no'lu Eskişehir Osmangazi Bilimsel Araştırma Projesinin bir parçasıdır. Desteklerinden dolayı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonuna teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan Tuğçe Pehlivanoğlu' na teşekkür ederim.

Ve hayatımın her anında bana destek olan, benim için en iyisini düşünen, bu zamana kadar gelmemi sağlayan en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Berfu YÜZGEÇ



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. YARA ÖRTÜSÜ UYGULAMALARI, KOMPOZİT BİLEŞENLERİ VE</b>	
<b>DİĞER SÜREÇLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Yara Örtülerinin Gelişimi.....	3
2.1.1. Günümüzdeki Yara Örtü Çeşitler.....	4
2.1.2. Biyoaktif Yara Örtüleri.....	4
2.1.3. Kitosan yara örtüleri ve yara iyileşmesindeki özellikleri.....	5
2.2. Kitosan ve Kimyasal Yapısı.....	6
2.3. Çay Lifleri.....	7
2.4. İlaç Salımı.....	8
2.4.1. İlaç salım sistemlerinin gelişimi.....	8
2.4.2. Kontrollü salım.....	9
2.4.3. İlaç salımının modellenmesi.....	9
2.4.4. Sıfırıncı mertebe kinetik modeli.....	10
2.4.5. Birinci mertebe kinetik modeli.....	10

**İÇİNDEKİLER (devam)**

	<b><u>Sayfa</u></b>
2.4.6. Korsmeyer-Peppas modeli.....	10
2.4.7. Higuchi modeli.....	11
2.5. Dondurarak Kurutma Süreci.....	11
<b>3. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....</b>	<b>13</b>
<b>4. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>15</b>
4.1. Deneylerde Kullanılan Malzemeler.....	15
4.2. Çay Liflerinin Hazırlanması.....	15
4.3. Biyokompozit Yara Örtülerinin Hazırlanması.....	16
4.4. Su Tutma Deneyleri.....	17
4.5. Nem Tutma Deneyleri.....	18
4.6. Oksijen Aktarım Hızı Deneyleri.....	18
4.7. Su Buharı Aktarım Hızı Deneyleri.....	18
4.8. Gözeneklilik Tayini Deneyleri.....	19
4.9. Taramalı Elektron Mikroskop Analizleri.....	19
4.10. Dinamik Mekanik Analiz.....	19
4.11. İlaç Yükleme ve Salımı Analizleri.....	20
<b>5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>21</b>
5.1. SEM Görüntüleri.....	22
5.2. DMA Analiz Sonuçları.....	24
5.3. Oksijen Aktarım Hızı Analiz Sonuçları.....	27
5.4. Nem Tutma Analizi Sonuçları.....	28

**İÇİNDEKİLER (devam)**

	<b><u>Sayfa</u></b>
5.5. Su Tutma Analizi Sonuçları.....	30
5.6. Su Buharı Geçirgenlik Analizi Sonuçları.....	32
5.7. Gözeneklilik Tayini Sonuçları.....	34
5.8. İlaç Salımı Sonuçları.....	36
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>52</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kitosanın kimyasal yapısı.....	7
2.2. Dondurarak kurutma sistemi.....	12
5.1. Bazı biyokompozitlerin dijital fotoğraf makinası görüntüleri.....	21
5.2. A1 (a) ve A1T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	22
5.3. P11 (a) ve P11T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	22
5.4. P12 (a) ve P12T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	23
5.5. S11 (a) ve S11T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	23
5.6. S12 (a) ve S12T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri.....	23
5.7. T80 katkısız biyokompozitlerin sıcaklığa karşı depolama modülünün değişimi.....	25
5.8. T80 katkılı biyokompozitlerin sıcaklığa karşı depolama modülünün değişimi.....	25
5.9. T80 katkısız biyokompozitlerin sıcaklığa karşı tanδ' nin değişimi.....	26
5.10. T80 katkılı biyokompozitlerin sıcaklığa karşı tanδ' nin değişimi.....	26
5.11. A1T'nin zamana karşı oksijen geçirgenlik hızı değişimi.....	27
5.12. S12'nin zamana karşı oksijen geçirgenlik hızı değişimi.....	27
5.13. T80 katkısız biyokompozitlerin zamana karşı nem tutma yüzdeleri.....	29
5.14. T80 katkılı biyokompozitlerin zamana karşı nem tutma yüzdeleri.....	29
5.15. T80 katkısız biyokompozitlerin zamana karşı su tutma yüzdeleri.....	30
5.16. T80 katkılı biyokompozitlerin zamana karşı su tutma yüzdeleri.....	31
5.17. T80 katkısız biyokompozitlerin zamana karşı su buharı aktarım hızları.....	32
5.18. T80 katkılı biyokompozitlerin zamana karşı su buharı aktarım hızları.....	33
5.19. T80 katkılı biyokompozitlerin gözeneklilik değerleri.....	35
5.20. T80 katkılı biyokompozitlerin gözeneklilik değerleri.....	35
5.21. A1 ve A1T' den ilaç salımı için Korsmeyer-Peppas modelinin uygulanması.....	36

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.22. P11 ve P11T' den ilaç salımı için Korsmeyer-Peppas modelinin uygulanması .....	37
5.23. P12 ve P12T' den ilaç salımı için Korsmeyer-Peppas modelinin uygulanması .....	37
5.24. S11 ve S11T' den ilaç salımı için Korsmeyer-Peppas modelinin uygulanması .....	38
5.25. S12 ve S12T' den ilaç salımı için Korsmeyer-Peppas modelinin uygulanması .....	38
5.26. A1 ve A1T' den ilaç salımı için Higuchi modelinin uygulanması.....	40
5.27. P11 ve P11T' den ilaç salımı için Higuchi modelinin uygulanması.....	40
5.28. P12 ve P12T' den ilaç salımı için Higuchi modelinin uygulanması.....	41
5.29. S11 ve S11T' den ilaç salımı için Higuchi modelinin uygulanması.....	41
5.30. S12 ve S12T' den ilaç salımı için Higuchi modelinin uygulanması .....	42
5.31. A1 ve A1T' den ilaç salımı için sıfıncı mertebe modelinin uygulanması .....	43
5.32. P11 ve P11T' den ilaç salımı için sıfıncı mertebe modelinin uygulanması.....	43
5.33. P12 ve P12T' den ilaç salımı için sıfıncı mertebe modelinin uygulanması.....	44
5.34. S11 ve S11T' den ilaç salımı için sıfıncı mertebe modelinin uygulanması .....	44
5.35. S12 ve S12T' den ilaç salımı için sıfıncı mertebe modelinin uygulanması .....	45
5.36. A1 ve A1T' den ilaç salımı için birinci mertebe modelinin uygulanması .....	46
5.37. P11 ve P11T' den ilaç salımı için birinci mertebe modelinin uygulanması .....	46
5.38. P12 ve P12T' den ilaç salımı için birinci mertebe modelinin uygulanması .....	47
5.39. S11 ve S11T' den ilaç salımı için birinci mertebe modelinin uygulanması .....	47
5.40. S12 ve S12T' den ilaç salımı için birinci mertebe modelinin uygulanması .....	48

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Modern yara örtülerinin sınıflandırılması.....	4
2.2. İlaç salımının incelenmesi için kullanılan matematik modeller.....	9
4.1. Biyokompozitlerin bileşim oranları.....	16
5.1. T80 katkısız biyokompozitlerin su tutma analizinde zamanla kütle değişimleri.....	30
5.2. T80 katkılı biyokompozitlerin su tutma analizinde zamanla kütle değişimleri.....	31
5.3. T80 katkısız ve katkılı biyokompozitlerin $K_{KP}$ ve $n$ değerleri.....	39
5.4. T80 katkısız ve katkılı biyokompozitlerin Higuchi katsayısı ( $K_H$ ) değerleri.....	42
5.5. T80 katkısız ve katkılı biyokompozitlerin sıfırıncı mertebe kinetik salım katsayısı ( $K_0$ ) değerleri.....	45
5.6. T80 katkısız ve katkılı biyokompozitlerin birinci mertebe kinetik salım katsayısı ( $K_1$ ) değerleri.....	48

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyokompozitler, biyolojik bir kökenden türetilmiş bir veya daha fazla faz içeren malzemelerdir (Fowler vd., 2006). Biyokompozit malzemeler 1980'lerin sonlarında geliştirilmeye başlanmıştır (John ve Thomas, 2007). Bu kompozitler daha çok medikal, gıda ve kozmetik sektörlerinde dikkat çekmektedir. Doğal/biyo liflerden, biyobozunur olan (PLA,PHA) veya biyobozunur olmayan (PP,PE) polimerlerden elde edilebilmektedir.

Doğal polimerler, yenilenebilir, doğada bol miktarda bulunmaları ve oldukça ucuz olmaları nedeniyle günümüzde ilgi çekmektedir (Çankaya ve Sökmen, 2015). Doğal polimerler arasında, kabuklu su ürünlerinin kimyasal veya biyolojik yöntemlerle farklı biçimlerde hazırlanması ile elde edilen kitosan da bu grupta öne çıkmaktadır. Kitosan polimerleri, benzersiz yapılar, çok boyutlu özelliklere, biyomedikal ve diğer endüstriyel alanlarda çok çeşitli uygulamalara sahip yarı sentetik olarak türetilmiş aminopolisakkaritlerdir (Dash vd., 2011). Biyobozunur, antibakteriyel, biyoyoumlu olması gibi özellikleri sayesinde pek çok alanda dikkat çeken bir malzemedir.

Son yirmi yılda, kompozit malzemelerde doğal lifler sıklıkla araştırmacılar tarafından kullanılıp, geliştirilmeye başlanmıştır (Wambua vd., 2003). Doğal lifler, bitkiler, hayvanlar ve minerallerden elde edilirler. Bütün bitki lifleri selülozik, hayvan lifleri ise proteinlerden (saç, ipek ve yün) oluşur. Bitki lifleri, yaprak veya sert lifleri, tohum, meyve, odun, tahıl samanı ve diğer çim liflerini içerir (John ve Thomas, 2007). Ülkemiz bu açıdan düşünüldüğünde çay bitkisi önemli bir miktarda üretilmekte ve tüketilmektedir. Çay işleme sonrasında fabrikalarda yaklaşık her yıl 40000 tonun üzerinde çay atığı meydana gelmektedir (Filiz, 2018). Bu da atık çay bitkisinin kompozit malzemede destek malzemesi olarak kullanılarak değerlendirilmesi fikrini doğurmaktadır.

Kompozit malzemelerin veya polimerlerin yara pansumanları, ilaç salımı gibi medikal alanlarda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır (Gallastegui, 2019). Biyoaktif olarak oluşturulan yara örtüleri, yara bölgesinin nemli kalmasını sağlar ve pansumanın değişmesi durumunda kolayca sökülebileceği için yarada oluşacak tahribatları önler. Kitosanlı yara

örtüleri, kitosanın üstün özellikleri sayesinde yaranın kolayca iyileşmesini ve oluşabilecek yara izlerinin engellenmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmada doğal bir polimer olan kitosan ve antioksidan bir lif olan çay fabrikası atıkları, dondurarak kurutma yöntemi kullanılarak biyokompozitler hazırlanmış, su ve nem tutma kapasitesi, gözeneklilik tayini, oksijen aktarım hızı, su buharı aktarım hızı, dinamik mekanik analiz ve taramalı elektron mikroskobu ile biyokompozitlerin özellikleri incelenmiş ve bu kompozitlere seçilen model ilaç yüklenerek ilaç salım mekanizmaları incelenmiştir.



## 2. YARA ÖRTÜSÜ UYGULAMALARI, KOMPOZİT BİLEŞENLERİ VE DİĞER SÜREÇLER

Yara, deride incinme veya fizyolojik sebeplerden kaynaklanabilecek bir kusurdur. Yaralar genellikle kronik ve akut olarak sınıflandırılır (Caló ve Khutoryanskiy, 2015). Yara iyileşmesi, oluşan yaraya tepki olarak başlatılan bir biyolojik reaksiyonlar zincirini içeren karmaşık ve dinamik bir işlemdir (Sahana ve Rekha, 2018). Normal iyileşme sürecini takip eden yaralar için, geleneksel, bariyer tipi pansumanlar etkili olabilir. Kronik iyileşmeyen yaralar kolayca iltihap olabilir, bu nedenle normal iyileşme aşamalarında ilerleyemez. Bu tip yaralarda; doğru klinik tedavi, yara iyileşmesi sırasındaki komplikasyonları en aza indirmek için gereklidir (Gupta vd., 2019). Bu da doğru yara örtüsünü kullanmakla mümkün olmaktadır.

### 2.1. Yara Örtülerinin Gelişimi

Yara örtüleri geçmişten beri genellikle yarayı çevresel etkilerden korumak için tasarlanmış ve iyileşme sürecinde pasif bir rol oynadı (Gupta vd., 2019). Bilinen en eski yara örtülerine örnek olarak, M.Ö. 1600 yılında yarayı kapatmak amacıyla gres yağlarına batırılmış keten bantlar ve yine M.Ö. yaklaşık 2500'lü yıllarda, Mezopotamya'da kullanılan kil tabletleri verilmektedir. Bunlardan başka daha eski uygulamalarda; MÖ 460-370'de, şarap veya sirke yaraları temizlemek amacıyla kullanılmıştır; bal, yağ ve şarap ile yaraların tedavisi gerçekleştirilmiştir (Dhivya vd., 2015). 19. yüzyılda antiseptik alanın da önemli gelişmelerin yaşanması ile enfeksiyonları kontrol altına almak ve ölüm oranını azaltmak için antibiyotikler geliştirilmiştir. Yara örtülerinde 1980'li yılların başında pamuklu gazlı bez kullanılmaya başlandığı bilinmektedir (Dhivya vd., 2015). Gazlı bezler ucuz, kullanımı kolay ve birçok yara için uygundur. Ancak çoğu zaman gazlı bezler çıkartılırken yeni oluşan derinin soyulmasına neden olarak yeni bir travmaya neden olabilmektedir. Gazlı bez hala hastanelerde en çok kullanılan ürünlerden biri olmasına rağmen, yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarını takiben daha iyi fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip ileri malzemelerle yeni yara örtüleri üretilmektedir (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).

Yara pansuman ürünleri 20. yüzyılda üretilmeye başlanmış ve bu yüzyılın sonlarında, üretilen pansumanlar yarayı korumak amacıyla ortamı nemli tutmayı sağlayan malzemelerden üretilmiştir. Bu pansumanların, cilt tabakasının daha hızlı yenilenmesini sağladığı; kollajen sentezi, yara yüzeyinde damar oluşumunu desteklediği ve yara enfeksiyonunu azaltarak yaranın iyileşmesini kolaylaştırdığı belirtilmiştir. (Dhivya vd., 2015).

Günümüzdeki yara örtülerinin çoğu, yapışkanlığı düşük sargılar, yarı geçirgen filmler, hidrokolloid, hidrojel, aljinat, köpük veya antimikrobiyal sargılar olarak sınıflandırılabilir (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).

### 2.1.1. Günümüzdeki Yara Örtü Çeşitleri

Günümüzdeki yara sargıları, yarayı sararak korumanın yanında, iyileşmeyi desteklemek için geliştirilmiştir. Bu ürünler, bakterilerin yara çevresine nüfuz etmesini engellemektedir (Dhivya vd., 2015). Bu yara örtüleri üç gruba ayrılmaktadır ve bunlarda kendi içlerinde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Günümüzdeki yara örtülerinin sınıflandırılması (Kurtoğlu ve Karataş, 2009).

Üretildikleri malzeme	Fiziksel şekilleri	Etken madde içeriği
Hidrokolloidler Aljinat örtüler Hidrojeller	Köpükler Şeffaf filmler	Antibakteriyel etken madde içerenler Büyüme faktörü içerenler Vitamin ve mineral içerenler

### 2.1.2. Biyoaktif Yara Örtüleri

Biyoaktif yara örtüleri, iyileşme sürecinde önemli rol oynayan biyomalzemelerden üretilir. Biyoaktif ürünler bazen yaranın iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla büyüme faktörü ve antimikrobiyaller ile de birleştirilebilmektedir (Dhivya vd., 2015). Bu

biyomalzemeler; biyoyumlulukları, biyobozunurlukları ve toksik olmayan doğaları ile bilinirler. Genellikle doğal dokulardan veya kolajen, hyalüronik asit, kitosan ve aljinattan elde edilirler. Bu malzemeler yaranın yapısına göre birleştirilerek ya da tek başlarına kullanılabilirler (Dhivya vd., 2015). Kollajen, bağ dokunun ve her organın doğal ve temel bileşenidir. Yara iyileşmesi sürecinde kollajen, iyileşmenin başından sonuna kadar tüm aşamalarda yer alan önemli bir bileşendir (Kurtoğlu ve Karataş, 2009). Hyaluronik asit (HA), eşsiz biyolojik ve fizikokimyasal özellikleri olan, ekstraselüler matriksin bir glikozaminoglikan bileşenidir. Kitosan, yara iyileşmesinin hücre çoğalma aşamasında dokunun kabuklanmasını destekler. Diğer malzemelerle karşılaştırıldığında, biyolojik pansuman ürün tiplerine göre daha üstün olduğu belirtilmektedir (Dhivya vd., 2015).

### **2.1.3. Kitosan yara örtüleri ve yara iyileşmesindeki özellikleri**

İdeal bir yara örtüsü, yarayı bakteriyel enfeksiyondan korumalı, nemli ve iyileştirici bir ortam sağlamalı ve biyoyumlu olmalıdır. Bu özellikleri taşımasından dolayı, çeşitli formülasyonlarda üretilen kitosan bazlı malzemeler, yara iyileştirme araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Bhattarai vd., 2010). Ayrıca biyobozunur, biyoyumlu ve toksik olmayan bir madde olması da kitosanın bu alanda çok tercih edilme sebeplerindedir. Bunlardan başka kitosanın antimikrobiyal olması, yara iyileştirici yapısı, hemostatik olması ve ağrı kesici etkisinin olması gibi etkileyici özellikleri, malzemeyi biyomedikal uygulamalarda cazip hale getirmektedir (Bano vd., 2017).

Travmadan sonra oluşan yaralar çok hızlı enfeksiyon kaparlar. Kitosan ve türevleri bakteri, mantar ve virüs gibi farklı mikroorganizmalara karşı bir antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Kitosanın antimikrobiyal aktivitesi temel olarak moleküler ağırlığına ve yoğunluğuna bağlıdır. Düşük moleküler ağırlıklı kitosan güçlü antibakteriyel özelliklere sahiptir ve ayrıca insan vücuduna zararsızdır (Dragostin vd., 2016).

Kitosan, iyileştirici özelliklere sahip ideal yara örtüsü olarak da öne çıkmaktadır. Kitosanın yara iyileştirme sürecini hızlandırdığı belirtilmiştir. Ek olarak, pansuman malzemesi olarak kitosan, güçlü bir doku yapıştırıcı özelliğe sahiptir. Kitosan yapıları biyopolimerler, yara iyileşmesi sürecinde fibroblast proliferasyonunu başlatan N-asetil-β-

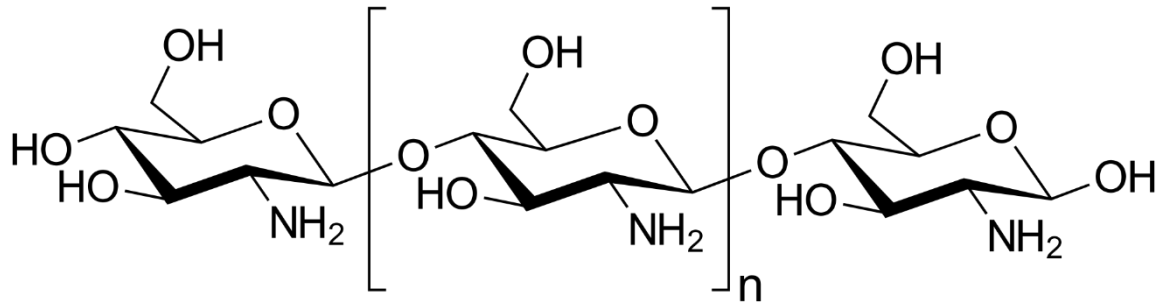
d-glikozamini serbest bırakması ile etkili bir şekilde polimer monomerlerine ayırmaya başlar. Kitosan monomerleri, sıralı kollajen birikimine yardımcı olur ve yara bölgesinde doğal hyaluronik asit sentezi hızını artırır. Kitosan, cilt dokularının yenilenmesi için selülozik bir matris sağlar ve anormal büyüme aktivitesini engellemek için makrofajları aktive eder. Bu da, yaranın tamamen ve daha hızlı iyileşmesini sağlar ve ayrıca yara izlerinin oluşmasının önlenmesine yardımcı olur (Muzzarelli, 2009). Kitosan, hidrojeller, membranlar, boncuk yapılı, nanolifler, nanopartiküller, mikropartiküller, iskeleler ve süngerler gibi çeşitli formlarda yara örtüsü olarak kullanılabilir.

Kitosan biyopolimeri bazlı pansumanların kanamayı durdurmada etkili olduğu düşünülmektedir. Hemostaz, kanamanın durması ve kanı hasar görmüş bir kan damarı içinde tutmasını sağlayan bir işlemdir. Hemostatik ajanlar eczacılıkta önemlidir, çünkü hemostaz, yara tedavisinin ilk aşamasıdır. Ticari hemostatik yara örtülerinin bazıları deneysel olarak değerlendirilmiş ve yüksek etkinlik göstermektedir. Bununla birlikte, kitosan bazlı hemostatik yara örtülerinin imalatı genellikle pahalıdır (Gu vd., 2016).

Ağrıyı azaltan herhangi bir madde / tedavi analjezik olarak bilinir. Bazı bilim adamları daha önce hem kitin hem de kitosan ve türevlerinin yangısal ağrı üzerinde analjezik etkisi olduğunu daha önce belirtmişlerdir, ancak daha sonraki yıllarda diğerleri, kitosanın analjezik etkisinin, asetik asidin deri içine yayılmasından kaynaklandığını öne sürmüştür (Bano vd., 2017).

## **2.2. Kitosan ve Kimyasal Yapısı**

Kitosan, ilk kez 1859' da Rougetin tarafından doğal bir polimer olan kitinin deasetilasyonundan elde edilmiş bir formu olarak keşfedildi (Akbar ve Shakeel, 2018). Kitosan, yapısında glukozamin ve N-asetilglukozamin bulunan bir polisakarittir (Safdar vd., 2018). Kitosan nötral ve alkali pH' larda su ile çözünmeyen yapıdadır. Ancak hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik asitlerde çözünür ve bunlarla oluşturulan bileşenleri çözünüp şişebilen yapılara sahiptir (Öztekin, 2017). Kitosanın kimyasal yapısı Şekil 2.1' de verilmiştir.



**Şekil 2.1.** Kitosanın kimyasal yapısı.

Kitosan, antitümör, immün arttırıcı, antifungal, antimikrobiyal, antioksidan ve yara iyileşme gibi çok sayıda özellik gösteren bir biyoaktif bileşendir. Bu özelliklere ek olarak; biyobozunur, biyoyumlu ve düşük maliyetli olması, antijenik olmaması gibi özellikleri de vardır (Shariatinia, 2019). Kitosan civa gibi toksik metalleri emebildiği ve insan vücudunda kolayca birikebilecek toksik olmayan ürünlerin bozunmasında da avantaj sağladığı belirtilmiştir (Safdar vd., 2018).

Kitosan, klinik kullanım, ilaç taşıyıcı sistemler, doku mühendisliği, gıda teknolojisi, biyo-görüntüleme, implantlar, kontakt lensler, gen taşınımı, protein bağlama, yara iyileşmesi ve tekstil endüstrisi gibi alanlarda kullanılabilir (Shariatinia, 2018).

### 2.3. Çay Lifleri

Çay, sağlık açısından yararlı biyoaktif bileşikler olan dünyada en çok tüketilen ürünlerden biridir (Peng vd., 2013). Doğal, bol ve uygun maliyetli olması destek maddesi olarak kullanılabilirliğini elverişli kılan özelliklerindedir (Mahender vd., 2019). Çay artıkları selüloz, hemiselüloz, protein, amino asitler, kafein, çay polisakaritler ve çay polifenollerini bakımından zengin olduğu; ayrıca serbest radikalleri giderebileceği ve iltihaplanmaları engelleyip mikroorganizmaların büyümesini sınırlandırabileceği belirtilmiştir. Çay artıkları bol lifli ve güçlü biyoaktif özellikleri ile bilinmektedir ve bu nedenle etkili bir destek malzemesidir (Wu, 2018).

Yapılan bazı çalışmalarda, epiglo-kateşin gallatinin (çay özütlerinde varolan başlıca kateşin), C vitamininden 20 kat, E vitamininden 30 kat daha aktif olduğu kanıtlanmıştır (Peng vd., 2013). Farhoosh ve arkadaşları (2007), siyah çay atıklarını özütlemiş ve serbest radikal yakalama aktivitesi göstermeye devam ettiğini ve böylece doğal bir antioksidan olduğunu bulmuşlardır. Gupta ve arkadaşları (2015), çay atıklarını Escherichia coli testinde kullanmış ve çay atıklarının bakterileri biyolojik olarak sınırlandıran mekanizmaları olduğunu belirtmiştir. Liu ve arkadaşları (2016), atık çay ve kitosandan oluşan kompozit bir malzeme hazırlamış; ve bu kompoziti hücre çoğalması üzerinde yapılan bir testte kullanılmıştır. Bu biyokompozitin biyoyumluluk gösterdiğini bulmuşlardır (Wu, 2018).

Yapılan bu çalışmalar ve araştırmalar sonrasında, artık çayı fonksiyonel bir polimer kompozite dönüştürmek ilgi çekici hale gelmiştir.

## **2.4. İlaç Salım Süreci**

İlaç salım mekanizmaları, ilacı taşıyan bileşenin gözenekliliği, şekli, ilaç/taşıyıcı etkileşimi, ilaç/polimer etkileşimi, polimer bozunma hızı gibi birçok faktör ile değişmektedir.

### **2.4.1. İlaç salım sistemlerinin gelişimi**

1900'lü yılların başında, geleneksel bitkisel ilaçlardan, sentetik kimyadaki gelişmelere dayanan daha modern yaklaşımdaki tedavi yöntemlerine doğru bir yönelim başlamıştır. 1940'larda ordunun ihtiyaçları doğrultusunda yaralı askerlerin tedavisi için antibiyotikler geliştirilmiş ve üretilmiştir. Biyologlar ve kimyagerler tarafından ilaçlar hızla tanımlandığı için, insanlar terapötik maddelerin günlük yaşam üzerindeki etkilerini daha iyi anlamışlardır. 1950'lerin başlarına kadar, ilaçlar, uygulamayı basitleştirmek ve sürekli, kontrollü terapötik etkiyi kolaylaştırmak için mikrokapsüller halinde geliştirilmiştir. Zamanla teknolojinin gelişmesi ile, hasta-ilaç uyumunun daha yüksek olduğu, hızlı çözümler oluşturan ilaç sistemleri geliştirilmiştir ( Bader ve Putnam, 2013).

### 2.4.2. Kontrollü salım

Kontrollü salım, etkin maddenin sistem içerisinde belirlenmiş bir hızla istenilen sürede, ve gerekli miktarda bırakacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. İlaç taşınımı, kontrollü salımın başlıca uygulama alanıdır (Ekmen, 2009).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin de temel hedef, biyoaktif moleküllerin yan etkilerini ve doz aşımını ortadan kaldırarak en etkin tedaviyi uygulamaktır (Yolcu, 2009). Kontrollü salım sistemlerinin avantajları; istenen salım hızında bir iyileştirici dozun kontrollü olarak uygulanabilmesi, etkin madde konsantrasyonunun tedavide uzatılmış bir süre boyunca optimal terapötik aralıkta korunabilmesi, in-vivo yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanması geciktirilerek yarılanma ömrünün uzatılabilmesi, istenilen dokulara hedeflendirilebilmesi, etkinlik-doz ilişkisinin çok iyi olması, yan etkilerin azaltılması, sık doz alımının azalması, hasta uyumunun artırılması şeklinde sıralanabilir (Serim, 2011).

### 2.4.3. İlaç salımının modellenmesi

Vücut içerisinde gerçekleşecek olan ilaç salımını öngörmek için, laboratuvar ortamında elde edilen verilerin modellenmesi için farklı yöntemler kullanılmaktadır (Martin-Illana vd., 2018; Wang vd.; 2017). İlaç salım mekanizmalarını tanımlamak için kullanılan modeller Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

**Çizelge 2.2.** İlaç salım mekanizmalarını tanımlamak için kullanılan matematiksel modeller

MODEL	EŞİTLİKLERİ
Sıfırıncı Mertebe	$Q_t = Q_0 + K_0 * t$
Birinci Mertebe	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 * t$
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Korsmeyer-Peppas	$(Q_t/Q_\infty) = K_k * t^n$

#### 2.4.4. Sıfırncı mertebe kinetik modeli

Belirlenen dozdaki ilacın salım modelidir. Eşitlik 2.1' de ifade edilmiştir (Mirzaie vd., 2019).

$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t \quad (2.1)$$

$Q_0$ : Çözeltideki başlangıç ilaç derişimi (genellikle 0'a eşittir.)

$Q_t$ : t zamanında ortama salınan ilaç miktarı

$K_0$ : Sıfırncı mertebe hız sabiti

t: zaman

#### 2.4.5. Birinci mertebe kinetik modeli

Birinci derece modeli eşitlik 2.2' de gösterilmiştir.

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 \cdot t \quad (2.2)$$

$Q_t$ : t zamanında ortama salınan ilaç miktarı

$Q_0$ : Çözeltideki başlangıç ilaç derişimi

$K_1$ : Birinci mertebe hız sabiti

t: zaman

#### 2.4.6. Korsmeyer-Peppas modeli

Korsmeyer ve arkadaşları (1983), polimerik sistemlerde gerçekleşen ilaç salımını ifade eden bir eşitlik ortaya koymuşlardır. Bu eşitlik aşağıda (Eşitlik 2.3' de) verilmiştir.



$$Q = K_{KP} * t^n \quad (2.3)$$

Q : t zamanında salınan ilaç fraksiyonu

$K_{KP}$ : Salım hız sabiti

n: Salım üsteli

Eşitlik 2.3’de yer alan n değeri, ilaç salım mekanizmalarını tanımlamaktadır.  $n \leq 0,5$  ise, ilaç salım mekanizması Fick yasasına uyan bir salımdır.  $0,5 < n < 1$  ise salım mekanizmasının Fick yasasının yanında polimer matristeki çözünme ve ya bozunmanın eşlik ettiği salıma işaret eden bir mekanizmadır.  $n=1$ ’ de sıfırıncı mertebeden salım gerçekleşir (Korsmeyer, 1983).

#### 2.4.7. Higuchi modeli

Higuchi tarafından 1961 yılında ileri sürülmüştür. İlk matematiksel modeldir. İlk olarak düzlemsel sistemler için tasarlanmış daha sonra farklı geometrik ve gözenekli yapılar içinde uygun hale getirilmiştir. Higuchi modeli Eşitlik 2.4’ te gösterilmiştir (Higuchi, 1961).

$$Q_t = K_H * \sqrt{t} \quad (2.4)$$

Q<sub>t</sub>: t zamanında ortama salınan ilaç miktarı

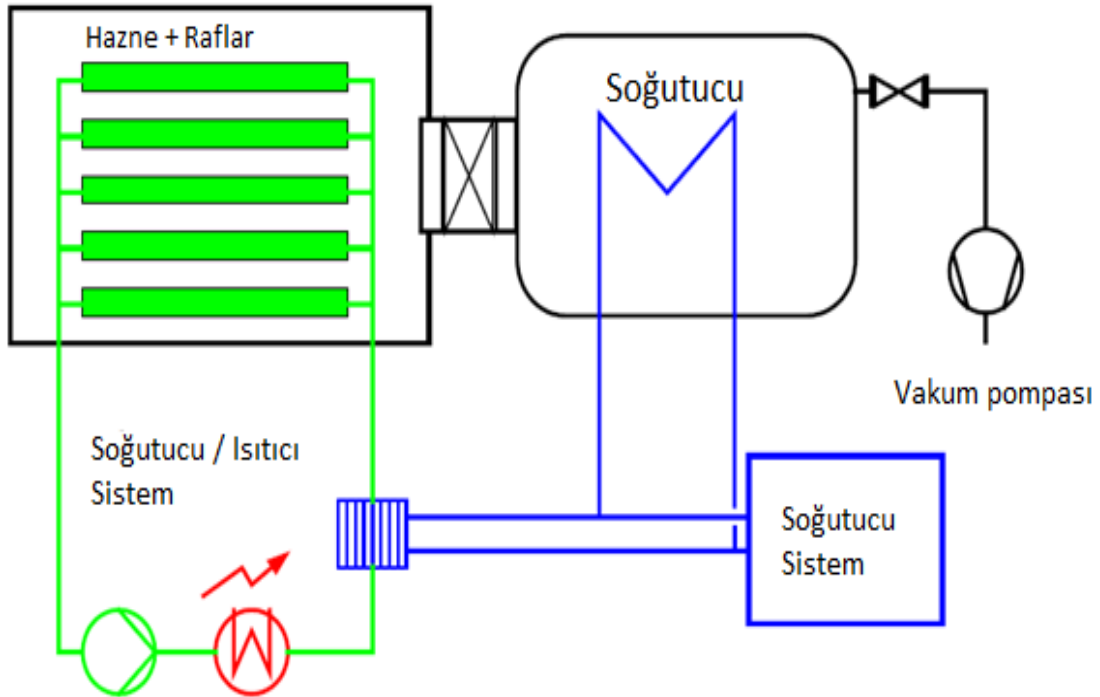
$K_H$ : Higuchi sabiti

t: zaman

#### 2.5. Dondurarak Kurutma Süreci

Dondurarak kurutma, çözelti ya da süspansiyon halindeki malzemenin dondurulması ve sonrasında süblimasyon ile oluşan gaz fazın uzaklaştırılması sonucu ürünün kurutulması işlemidir. Bu işlem düşük sıcaklıklarda gerçekleştiği için ürünlerin temel özelliklerini kaybettirmeden içerisindeki fazla sıvının yok edilmesini (dehidrasyon)

sağlar. Ürün tamamen dondurularak yüksek vakum altında kurutulmaktadır (Barbosa vd., 2015). Şekil 2.2 'de dondurarak kurutma sistemi şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Dondurarak kurutma sistemi

Bu işlem birçok kurutma işlemine göre avantajlıdır. Isıl işlemlere duyarlı olan malzemelerin özelliklerine zarar vermeden kurutma sağlanır. İstenilen şekillerde kurutma yapılabilir ve tekrar şekillendirmeye gerek kalmaz. Steril bir kurutma ortamı sağlanır (Nireesha vd., 2013).

### 3. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Doğal polimerlerin biyobozunur ve biyoyumlu olabilmeleri sebebiyle biyomalzeme olarak değerlendirildiği çalışmalar literatürde gün geçtikçe artmaktadır. Polimerlerin bazı özelliklerini geliştirmek için farklı destek malzemeleri ile birleştirilerek kompozit biyomalzemeler hazırlanmaktadır. Bu sebeple, akademik ve endüstriyel alanda doğal polimerler kullanılarak hazırlanan yara örtü malzemeleri ile ilgili bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Tsa ve arkadaşları (2011), katyonik bir polielektrolit olarak kitosan ve anyonik polielektrolit olarak  $\gamma$ -poli (glutamik asit) (-PGA) ile yara örtüsü olarak kullanılması amacıyla bir polielektrolit bileşimi hazırlamışlardır. Kitosan/ $\gamma$ -PGA bileşiminin fiziksel ve kimyasal özellikleri ve in vitro ortamda bozulmasına ait deneysel sonuçlar incelenmiştir. Bunlara ek olarak, kitosan/ $\gamma$ -PGA bileşimlerinin yara için uygun nem içeriği sağladıkları ve sargının yenilenen dokuya zarar vermeden yara yüzeyinden kolayca ayrılması için uygun mekanik özellikler gösterdikleri bulunmuştur.

Noori ve arkadaşları (2015), poli (vinil alkol)/kitosan/montmorillonit içeren nanokompozit hidrojel, biyolojik olarak uyumlu bir yara sargısı olarak hazırlamışlardır. X ışını difraksiyon analizi hazırlanan nanokompozit hidrojellerin morfolojisini gösterdiği ve mekanik özelliklerinin nanokil takviyesi ile önemli ölçüde iyileştiği belirlenmiştir. Ağırlıkça % 3 nanokil kullanılan hidrojeller ile saf hidrojel örneği karşılaştırıldığında gerilme modülünün yaklaşık % 35 arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca çekme dayanımı ve kopma uzaması gibi diğer mekanik özellikleri de incelemiştir. Bu sistemin, biyoyumluluk, antibakteriyel aktivite ve iyi şişme davranışı gibi diğer özelliklerinin de yara sargısı uygulamaları için uygun olduğu vurgulanmıştır.

Duarte Junior ve arkadaşları (2017), doğal polimer ve metakrilik asit kullanarak nanoyapılı bir salım sistemini değerlendirmişlerdir. Biyobozunur kitosan nanoparçacıklarını, % 0.5-0.8 (ağırlık / hacim) kitosan derişimleri ile hazırlamışlardır. Oluşan nanokompozitler homojen yapılı kürecikler şeklindedir. Termal analiz, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile

karakterizasyonları yapılmıştır. CS-PMAA nanoparçacıklarının gramı başına emilen diklofenak miktarını hesaplamak için 0,5 mg / mL ve 0,8 mg/mL sodyum diklofenak çözeltisi kullanılmıştır. 0,8 mg/ mL sodyum diklofenak çözeltisindeki emilimin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Nanoparçacıklarından ilaç salımı 48 saate kadar uzayan bir sürede meydana gelmiş ve Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu belirtilmiştir.

İlaç yüklenen poli ( $\epsilon$ -caprolakton) bazlı bir nano elyaf, Ajmal ve arkadaşları (2019) tarafından tasarlanmıştır. Gelişmiş nanolifler,  $101,59 \pm 29,18$  nm ortalama çapa sahip pürüzsüz ve sürekli nanofiber oluşumunu göstermiş ve ilaçlarla katkı maddesi arasında olası bir fizikokimyasal etkileşim olmadan ilaçları amorf formda tuttuğunu belirlemiştir. Yüksek tutunma verimliliği ve uzun süreli in vitro salım (7 gün boyunca) gözlenmiştir. Antibakteriyel ve antioksidan aktivite ile olası enfeksiyon ve oksidatif hasarı bastırma kabiliyetinin olduğu gözlenmiştir. Yara bölgesine doğrudan uygulanabilmesi için biyouyumluluk hemouyumluluk ve sito-uyumluluk deneyleriyle de malzemeler incelenmiştir. Nanoliflerin yara iyileşme etkilerini, sıçanlarda tam kalınlıkta yara modeli kullanılarak değerlendirmişlerdir. 16 gün içinde yeniden epitelizasyon ile geliştirilmiş kollajen birikimi sayesinde hızlandırılmış yara iyileşmesi gözlenmiştir.

Kooshegol ve arkadaşları (2017), % 80 (ağırlık / ağırlık) kitosan ve % 20 (ağırlık / ağırlık) polietilen glikol fumarik asit (PEGF) ve timolden hazırlanan farklı formülasyonlardaki yara pansuman filmlerini çözeltilerin birleştirilmesi yöntemiyle hazırlamışlardır. Timolü, çözeltilerin ilaç katkıları olarak % 0, 0,6, 1,2 ve 1,8 (h / h) oranlarında kullanmışlardır. Bu filmleri Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi, çekme testi, su buharı aktarım hızı, su buharı alımı, denge suyu alımı, suda çözünürlük, şişme, taramalı elektron mikroskobu ve antibakteriyel aktivite gibi farklı temel testlerle değerlendirmişlerdir. %1,8 timol içeren kompozitin daha üstün özellikler gösterdiğini gözlemişlerdir.

## 4. MATERYAL VE YÖNTEM

### 4.1. Deneylerde Kullanılan Malzemeler

Yapılan deneylerde kullanılan malzemeler; kitosan (KTS) (Sigma-Aldrich), %100 saflıkta asetik asit, %100 saflıkta gliserin (GL), sodyum hidroksit (NaOH), etil alkol, dikünil peroksit (DCP), aseton, polietilen glikol sorbitan monooleat (T80) Merck kimyasallarından, çay lifleri (ÇL), 3-aminopropiltrioksolan, PBS için sodyum klorür (NaCl), potasyum klorür (KCl), disodyum fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) ve mono potasyum fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) ve siprofloksasin de Sigma-Aldrich kimyasallarındandır. Çay lifleri (ÇL) ise Doğu Karadeniz bölgesinden bir çay fabrikası üretim atığından alınmıştır.

### 4.2. Çay Liflerinin Hazırlanması

Çay liflerini, hazırlanan kompozitlerde destek malzemesi olarak kullanabilmek için bazı ön işlemler yapılmıştır. Bu işlemler sırasıyla şöyledir:

#### **Alkali ön işlemi;**

ÇL, %10'luk 100 ml NaOH çözeltisine eklenmiştir ve 80 °C'de 2 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu karışıma 3 kez saf su ile yıkama gerçekleştirilerek santrifüj işlemi uygulanmıştır. Son yıkama suyuna 3-4 damla asetik asit eklenmiştir. Oluşan lif bir gün açık havada ardından 70 °C'de 3 saat etüvde kurutulmuştur.

#### **Peroksit ön işlemi;**

ÇL, aseton ve DCP (ağırlıkça % 6 DCP) içeren karışım ile 70 °C'de yarım saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmış sonra santrifüj işlemi uygulanmıştır. Ardından 70 °C'de etüvde kurutulmuştur.

#### **Ardışık alkali ve peroksit ön işlemi;**

Alkali ön işlemi görmüş ÇL, aseton ve DCP (ağırlıkça % 6 DCP) içeren karışım ile 70 °C'de yarım saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmış sonra santrifüj işlemi uygulanmıştır. Ardından 70 °C'de etüvde kurutulmuştur.

### Silan ön işlemleri;

ÇL, hacimce % 1 oranında 3-aminopropyltriethoxysilane içeren etil alkol ve saf su karışımı ile 70 °C’de iki buçuk saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu arada pH 3,5-4 olana kadar asetik asit damlatılmıştır. Santrifüj uygulanmış, elde edilen lifler saf su ile durulanmış ve 70 °C’de etüvde kurutulmuştur.

### Ardışık alkali ve silan ön işlemleri;

Alkali ön işlemleri görmüş ÇL, hacimce % 1 oranında 3-aminopropyltriethoxysilane içeren etil alkol ve saf su karışımı ile 70 °C’de iki buçuk saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu arada pH 3,5-4 olana kadar asetik asit damlatılmıştır. Santrifüj uygulanmış, elde edilen lifler saf su ile durulanmış ve 70 °C’de etüvde kurutulmuştur.

### 4.3. Biyokompozit Yara Örtülerinin Hazırlanması

Kompozit malzemeler karışımların birleştirilmesi yöntemiyle hazırlanmıştır. Hazırlanan karışımlar *GREGOR* marka dondurarak kurutma cihazı yardımıyla kurutulmuştur. Bu işlem neticesinde gözenekli ve üç boyutlu biyokompozitler hazırlanmıştır. Çizelge 4.1’de malzeme oranları verilmiştir.

**Çizelge 4.1.** Biyokompozitlerin bileşimi oranları.

Destek Malzemesi	Matris Malzemesi	1.Katkı Malzemesi	2.Katkı Malzemesi
%10 ÇL	%90 KTS	GL (m polimer x %20)	-
%10 ÇL	%90 KTS	GL (m polimer x %20)	T80

5 tane ikinci katkı malzemesi eklenmeden ve 5 tane de eklenerek olmak üzere toplamda 10 biyokompozit hazırlanmıştır. Hazırlanan biyokompozitler uygulanan ön

işleme ve Çizelge 4.1' deki katkı malzeme çeşidine göre isimlendirilmiştir. Örneğin; alkali ön işlemi uygulanmış destek malzemesi ve 1. katkı malzemesi ile hazırlanan kompozit A1 olarak, benzer olarak peroksit ön işlemi uygulanmış destek malzemesi içeriyorsa hazırlanan kompozit P11 olarak, Alkali+Peroksit ön işlemi uygulanmış ise hazırlanan kompozit P12 olarak, silan ön işlemi uygulanmış destek malzemesi ve 1. katkı malzemesi ile hazırlanan kompozit S11 olarak, Alkali+Silan ön işlemi uygulanmış ise hazırlanan kompozit S12 olarak isimlendirilmiştir. T80 katkı malzemesi içeren biyokompozitlerin isminin yanına (T) sembolü eklenmiştir.

Biyokompozitlerin hazırlanmasında öncelikle; ÇL ve KTS Çizelge 4.1' de belirtilen oranlarda tartılmıştır. ÇL saf suda, KTS %2'lik asetik asitte 55°C'te iyice dağıldığı gözlenene kadar karıştırılmıştır. Çözünen KTS içerisine GL ilave edilmiştir. Bu karışımlar 10-60 dk ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Daha sonra vakumlu desikatörde 1 saatlik vakum yaptırılmıştır. 15 dk tekrar manyetik karıştırıcıda karıştırılıp KTS karışımı ÇL içine eklenmiştir ve bu karışım 2-2,5 saat manyetik karıştırıcıda 55 °C'te karıştırılmıştır. Bu karışım daha sonra 55 °C'te yarım saat ultrasonik banyoda ve 2-3 saat etüvde vakum yaptırılarak bekletilmiştir. Ardından 1 gün boyunca oda sıcaklığında bırakılmıştır. Bunu takiben derin dondurucuda 4-5 saat bekletilen malzemeler 12-16 saat dondurarak kurutma cihazında kurutulmuştur.

#### 4.4. Su Tutma Deneyleri

Her bir örneğin kuru tartımı ( $m_0$ ) (gr) alınmıştır. Her örnek için beherlere 10'ar ml saf su konulmuştur ve örnekler bu behere yerleştirilmiştir. Her yarım saatte bir fazla suları alınarak tartımları ( $m_t$ ) (gr) alınmıştır. Su tutma deneyleri her malzeme için ikişer kere tekrarlanmıştır. Aşağıda belirtilen eşitliğe göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ su tutma} = \frac{m_t - m_0}{m_0} * 100 \quad (4.1)$$

#### 4.5. Nem Tutma Deneyleri

Her bir malzemeden 4 adet 1x1 cm boyutunda ve yakın kalınlıklarda örnekler kesilmiştir. Her örneğin ağırlığı ( $m_0$ ) kaydedilmiştir. Örnekler krozelere konulup bir beherin içine 50 ml saf su konularak desikatöre yerleştirilmiş ve desikatörler oda sıcaklığında bekletilmiştir. 1 saat sonunda desikatördeki örnekler tartılıp ağırlıkları ( $m_t$ ) kaydedilmiştir. Bu işlem; 1 gün, 3 gün ve 1 hafta süreleri için tekrarlanmış ve ağırlık değişimleri kaydedilmiştir. Örnekler kurutulup işlemler tekrarlanmıştır. Aşağıdaki eşitliğe göre hesaplamalar yapılmıştır. Dört örneğin ortalama değerleri alınmıştır.

$$\% \text{ nem tutma} = \frac{m_t - m_0}{m_0} * 100 \quad (4.2)$$

#### 4.6. Oksijen Aktarım Hızı Deneyleri

Oksijen aktarım hızı A1T ve S12 polimer kompozitleri için, Bursa Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarındaki *SYSTECH ILLINOIS – 8001* cihazında, *ASTM D3985*, *ASTM F1927*, *ASTM F1307* standartları kullanılarak yapılmıştır.

#### 4.7. Su Buharı Aktarım Hızı Deneyleri

Su buharı aktarım hızı deneyleri ASTM E96-90 prosedür D'ye göre yapılmıştır. 20 ml saf su içeren kabın kapağına kompozit malzemeler sabitlenmiştir. Kontrol amaçlı kapak kapatılmamış bir kap ta kullanılmıştır. Bu kompozit malzemeler, dibine MgCl konulan bir desikatörde 35 °C'de etüvde tutulmuştur. 1, 3, 5, 7, 9, 24. saatlerde ölçümleri alınmıştır. Su buharı aktarım hızı (SBAH) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$SBAH = \frac{m_t}{t * S} * 24 \text{ (g/m}^2\text{/saat)} \quad (4.3)$$

$m_t$  = t zamanındaki kütle kaybı (gr)

S= kap ağız alanı(m<sup>2</sup>) ; t=zaman.



#### 4.8. Gözeneklilik Tayini Deneyleri

Biyokompozitlerin gözeneklilikleri, etanol kullanılarak sıvı yer değiştirme yöntemi ile hesaplanmıştır. Kompozitlerin boyutları kumpas yardımıyla ölçülmüş ve hacimleri ( $V_k$ ) hesaplanmıştır. Örneklerin ilk kütleleri ( $W_1$ ) hassas tartı ile tartılmış ve kaydedilmiştir. Her bir behere aynı hacimde etanol dolduruldu ve 1 gün örnekler bu beherlerde bekletilmiştir. Ertesi gün örneklerin fazla suları alınarak kütleleri ( $W_2$ ) hassas tartı ile ölçülmüştür ve gözeneklilik hesabı şu şekilde yapılmıştır;

$$\% \text{ gözeneklilik} = \frac{(W_2 - W_1)}{\rho_{\text{etanol}} * V_k} * 100 \quad (4.4)$$

$\rho_{\text{etanol}}$  = etanolün yoğunluğu (gr/L)

Yapılan deneyler üç kere tekrarlanmıştır.

#### 4.9. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Analizleri

SEM analizleri, ESOGÜ Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde kullanılan *JEOL JSM 5600* marka SEM cihazıyla yapılmıştır. Analizlere başlamadan önce kompozit malzemeler altınla kaplanmıştır.

#### 4.10. Dinamik Mekanik Analiz (DMA)

Dinamik mekanik analiz (DMA), ESOGÜ Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde kullanılan *Perkin Elmer DMA8000* cihazında yapılmıştır. Analiz -20 °C – +40 °C aralığında gerçekleştirilmiştir.

#### 4.11. İlaç Yükleme ve Salımı Analizleri

İlaç yüklemesi için;

0,05 M NaOH çözeltisi hazırlanmıştır. Her örnekten benzer kalınlıkta 1x1 cm 'lik parçalar alınmıştır. İlaç ve NaOH oranı ağırlıkça 1:1 oranında olacak şekilde malzemeler tartılmıştır. Beherlerin dışı alüminyum folyo ile sarılıp ışıktan korunmuş ve kesilen numuneler beherlerin içine bırakılmış ve bir gün bekletilmiştir. Daha sonra örnekler bir gün dondurucuda bekletilip dondurulmuştur. Dondurarak kurutma cihazı ile kurutma işlemi uygulanmıştır.

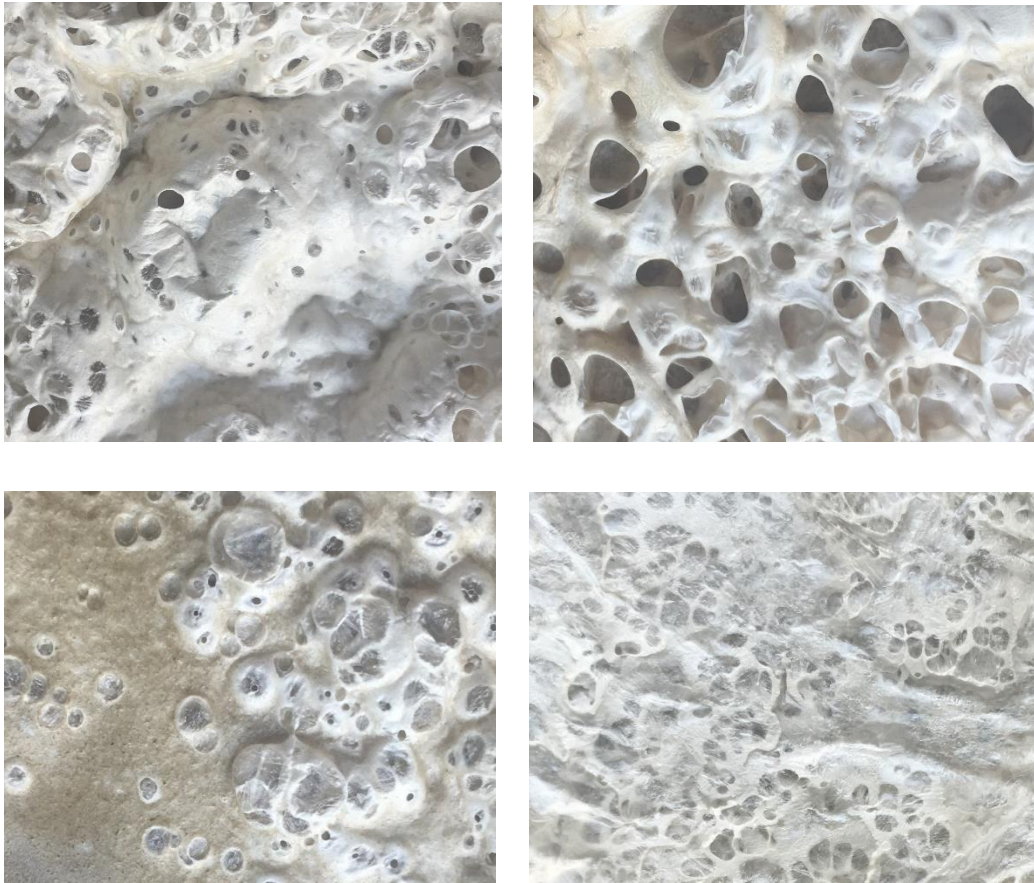
İlaç salımını incelemek için fosfat tamponlu çözelti (PBS) hazırlanmıştır. Bu çözelti için gerekli miktarlarda sodyum klorür (NaCl), potasyum klorür (KCl), disodyum fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) ve mono potasyum fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) tartılmıştır. Bu maddeler saf su içerisinde çözülmüş ve pH 7,4'e ayarlanmıştır.

Salımı incelemeden önce bir çalışma doğrusu hazırlanmıştır. Bunun için ilaç ve PBS kullanılarak 100 ppm'lik stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu stok çözeltisinden farklı derişimlerde (7 ppm, 9 pmm, 20 ppm ve 30 ppm) seyreltmeler yapılmıştır. Kör çözelti PBS olacak şekilde okuma yapılmıştır. Her bir derişime karşı okunan absorbans değerleri kaydedilmiş ve grafiğe yerleştirilip bir çalışma doğrusu oluşturulmuştur.

Salım süreci, hazırlanan ilaç yüklü biyokompozitlerin bulunduğu PBS çözeltisi içinden belirli zaman aralıklarında çekilen örneklerin absorbans değerinin UV ile okunmasıyla incelenmiştir. UV okumaları PBS' ye karşı yapılmıştır.

## 5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Biyokompozitlerde destek malzemesi olarak kullanılan, çay fabrikası ürün işleme sonrası atığı olan liflere öncelikle alkali, peroksit ve silan bileşenlerini içeren ön işlemler uygulanmıştır. Daha sonra kompozitler; Çizelge 4.1’de belirtilen oranlara göre ve farklı katkı maddeleri eşliğinde hazırlanmış, dondurarak kurutma yöntemiyle kurutulmuşlardır. Bu kurutma yöntemi ile daha önceki çalışmalarda film şeklinde elde edilen kompozitlerden farklı olarak, üçüncü boyutu cetvelle ölçülebilen ve heterojen boyutlarda gözenekleri olan yapılar elde edilmiştir. Elde edilen biyokompozitlerden bazılarının dijital fotoğraf makinası görüntüleri Şekil 5.1’ de verilmiştir.



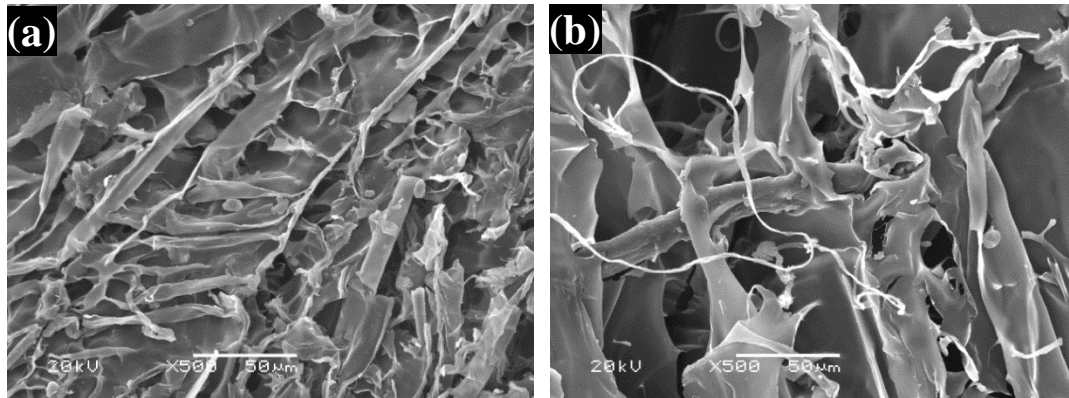
**Şekil 5.1.** Bazı biyokompozitlerin dijital fotoğraf makinası görüntüleri

Bu yapıların daha iyi gözlenebilmesi için taramalı elektron mikroskop ve uygulanan bir kuvvet karşısında tepkisinin belirlenebilmesi için de dinamik mekanik analiz

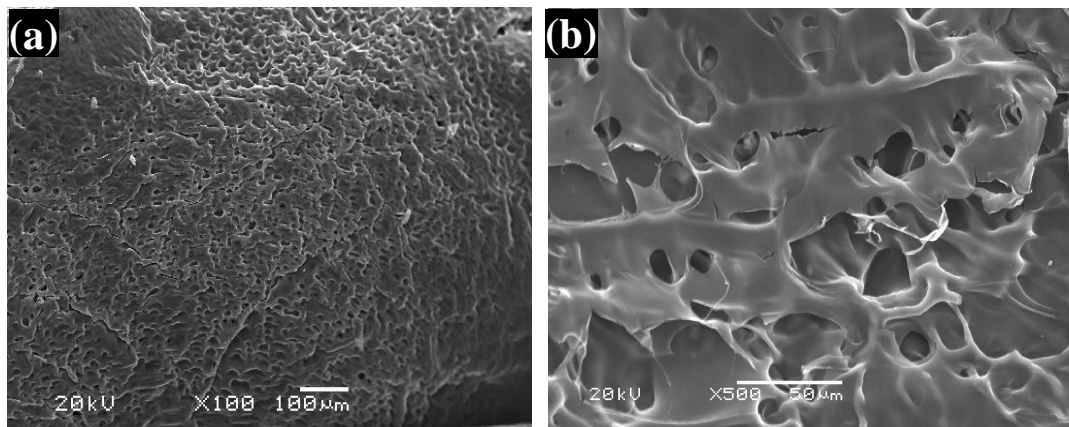
kullanılmıştır. Bunlardan başka, biyokompozitlerin su absorplama, nem tutma ve su buharı geçirgenliği analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçları değerlendirilerek bazı kompozitler için oksijen geçirgenliği testleri yaptırılmıştır. Çalışmada son olarak ta model olarak seçilen ve biyokompozitlere yüklenen ilacın salımı, yaygın kullanılan kinetik modeller aracılığı ile incelenmiştir.

### 5.1. SEM Analiz Sonuçları

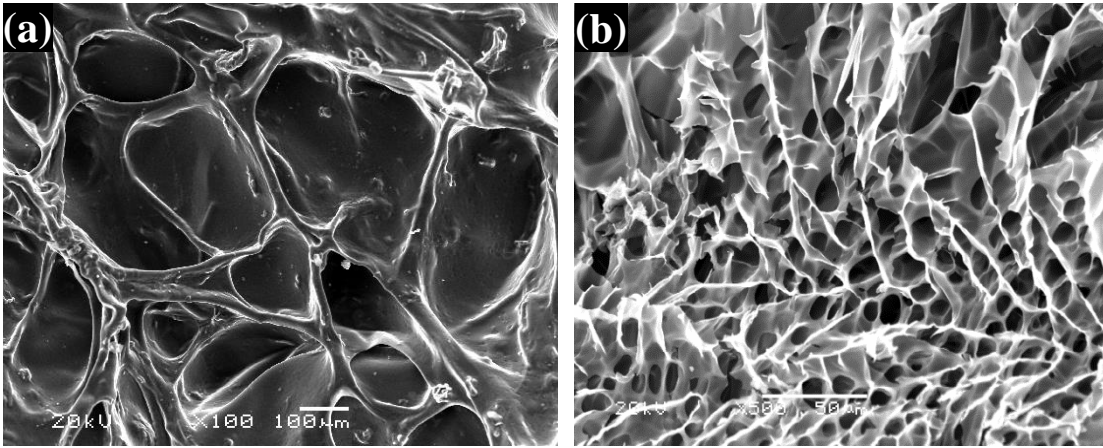
Hazırlanan biyokompozitlerin iç yüzeyini, gözenekliliğini, eklenen destek malzemelerinin dağılımını ve katkı malzemelerinin etkisini görebilmek için SEM görüntüleri alınmıştır. Biyokompozitlerin SEM görüntüleri, karşılaştırma kolaylığı açısından destek malzemesine uygulanan ön işlemin aynı olduğu ve T80 katkı malzemesinin varlığına göre yan yana Şekil 5.2-5.6'da sıralanmıştır.



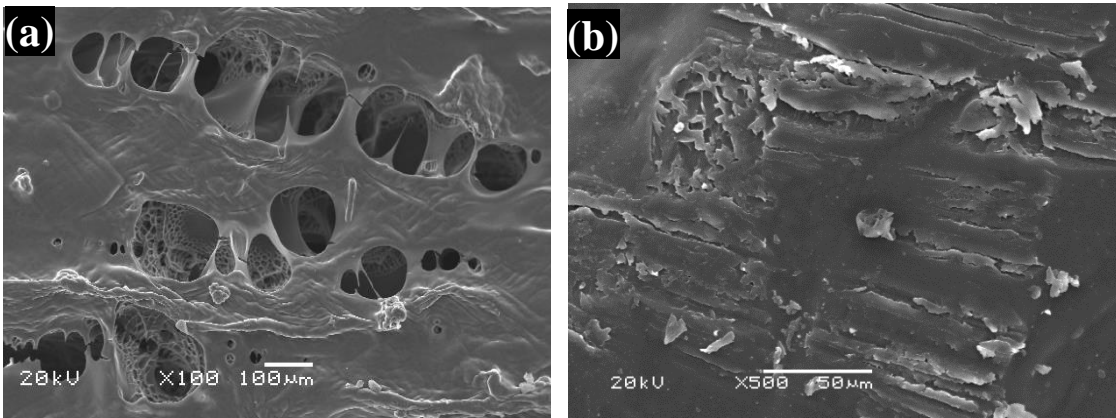
Şekil 5.2. A1 (a) ve A1T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri



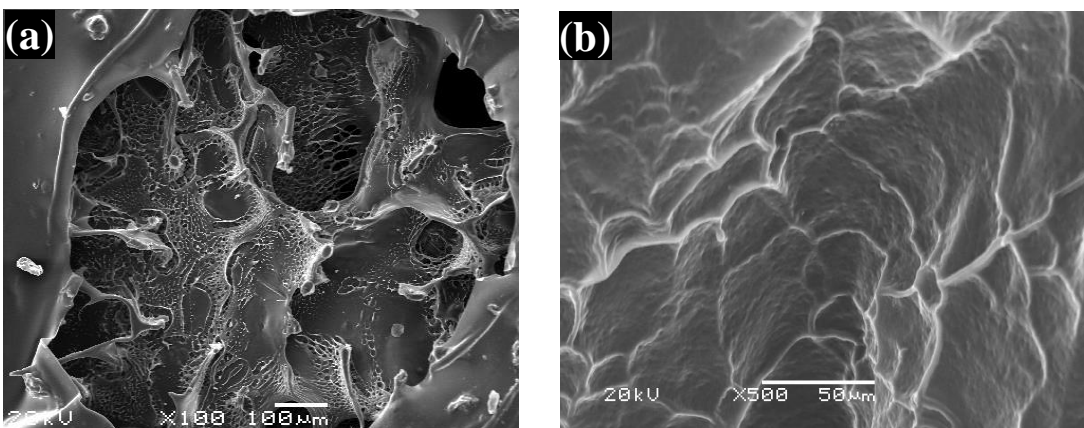
Şekil 5.3. P11 (a) ve P11T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri



Şekil 5.4. P12 (a) ve P12T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri



Şekil 5.5. S11 (a) ve S11T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri



Şekil 5.6. S12 (a) ve S12T'nin (b) 500 kat büyütülmüş SEM görüntüleri

Görüntüler incelendiğinde T80 katkısız biyokompozitlerin yüzeyinde farklı boyutlarda gözeneklerin var olduğu ve bu gözeneklerin yapının içlerine doğru uzandığı

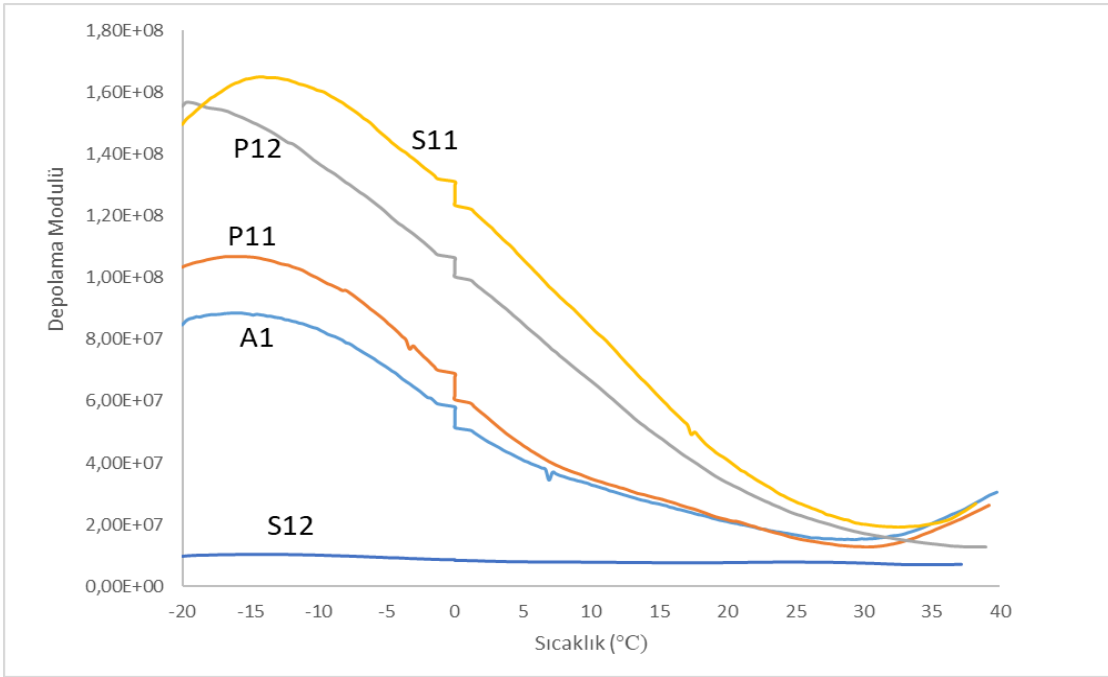
görülmektedir. Diğerlerinden farklı olarak; sadece peroksit önişlemi uygulanmış çay liflerinden elde edilen biyokompozitin yüzeyinin neredeyse hemen hepsi birbirine yakın boyutlarda gözenekli yapılardan oluştuğu belirlenmiştir. A1T ve P12T dışında T80 katkı malzemesinin eklendiği biyokompozitlerin yüzeylerinde belirgin bir düzleşmenin görüldüğü ve derin gözeneklerin yerini sıg açıklıklara bıraktığı izlenmektedir.

## 5.2. DMA Analiz Sonuçları

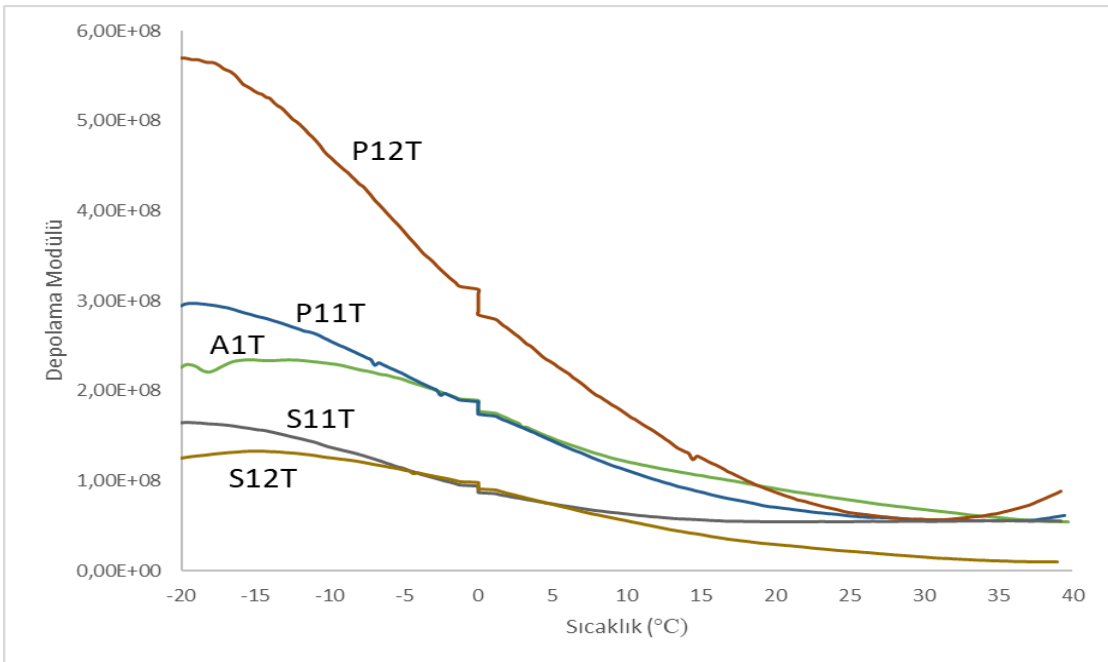
Dinamik mekanik analiz, polimer ve polimer kompozit malzemelerin karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem ile belirlenen mekanik parametreler, moleküler düzeydeki hareketlerin makroskobik ölçüde sonuçları olabileceğinin bir göstergesidir (Stark, 2013). Belirlenen mekanik parametreler; depolama modülü (elastik davranış), kayıp modülü (viskoz davranış) ve  $\tan \delta$ 'dır.  $\tan \delta$ , kayıp modülü ile depolama modülünün oranıdır. Başka bir deyişle  $\tan \delta$ , malzemenin yumuşaklığı hakkında bilgi sağlayan elastik yapıda depolanan enerji miktarının, viskoz mekanizmalar tarafından yayılan enerji miktarına oranıdır ve kayıp faktörü olarak da adlandırılmaktadır (Caridade vd., 2012).

Hazırlanan biyokompozitlerin dinamik mekanik analiz eğrileri Şekil 5.7.-5.10' da verilmiştir. Aşağıdaki şekillerde; sıcaklığın bir fonksiyonu olarak depolama modülü ve  $\tan \delta$  değerleri verilmiştir.

Biyokompozitlerin depolama modülü değerleri genellikle artan sıcaklıkla azalmaktadır. T80 katkı malzemeli biyokompozitlerin depolama modülü değerlerinin diğerlerine göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Katkı malzemesinin elastik davranışı artırıcı bir etkisi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca P12 ve P12T biyokompozitlerinin depolama modülleri de sırasıyla T80 içeren ve içermeyen grupların içindeki diğer malzemelere göre daha yüksektir. Bu durum, peroksit ile ön işlem uygulamanın malzemenin bu özelliğini etkilediğini göstermektedir.



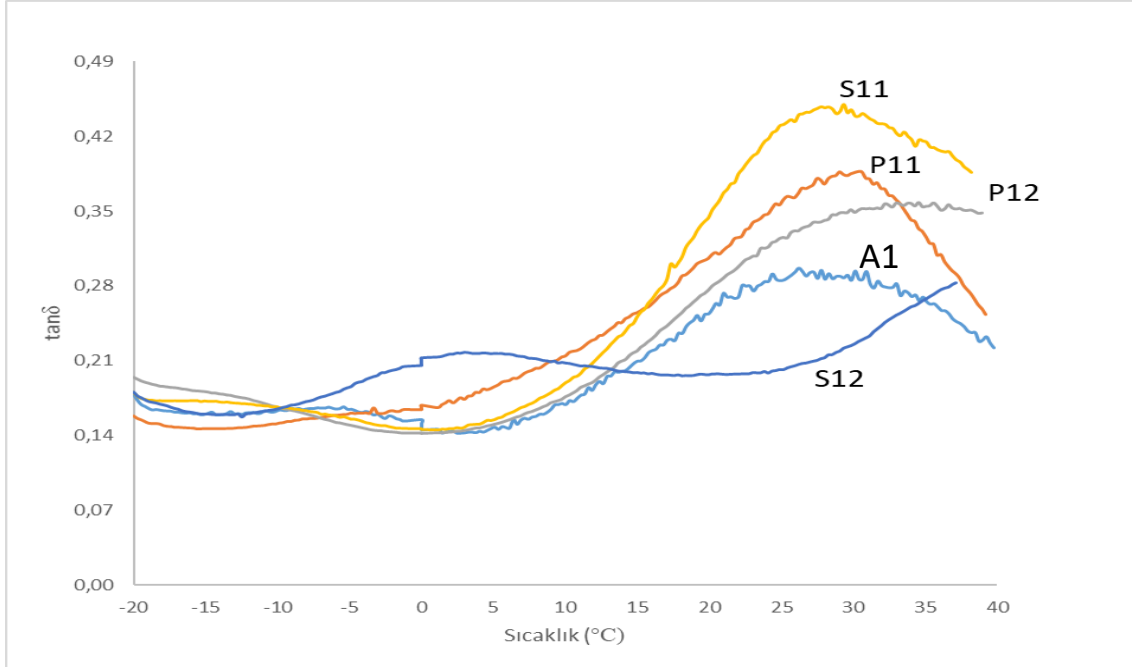
Şekil 5.7. T80 katkısız biyokompozitlerin sıcaklığa karşı depolama modülü.



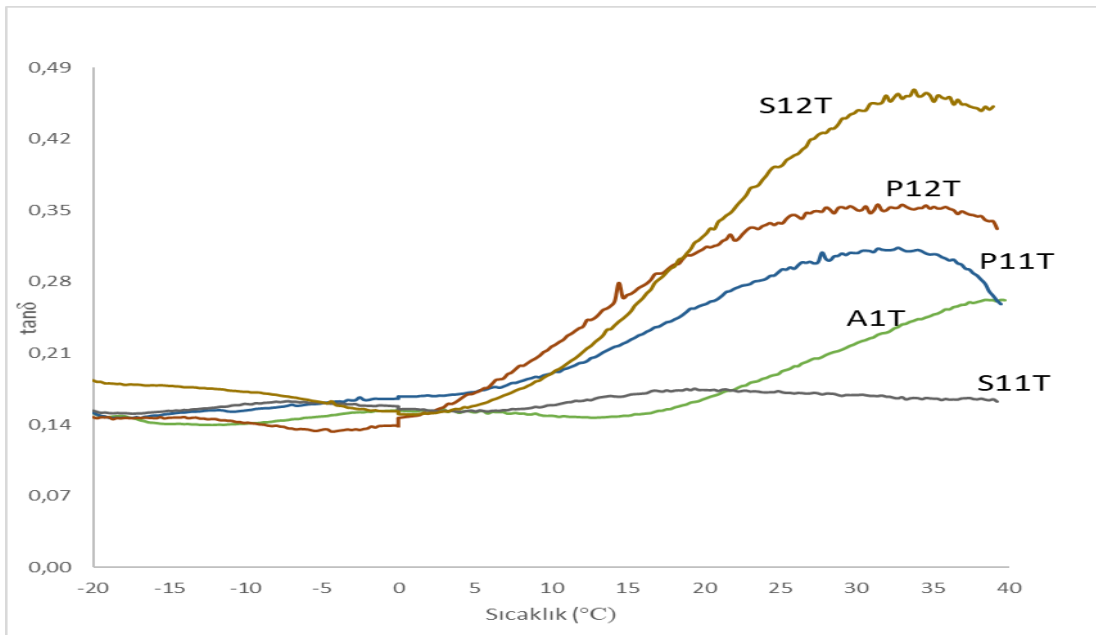
Şekil 5.8. T80 katkılı biyokompozitlerin sıcaklığa karşı depolama modülü.

Şekiller incelendiğinde çalışılan sıcaklık aralığında S11 ve S12T biyokompozitlerinin diğerlerine göre daha büyük  $\tan \delta$  değerleri sergiledikleri gözlenmektedir. Bu sonuç; böyle malzemelerin daha yüksek enerji yayma kapasitesine

sahip olduğu şekilde değerlendirilmektedir. Bunun da polimer ile destek malzemesi arasındaki arayüzeyin geniş bir alan kaplaması sebebiyle olduğu literatürde (Caridade vd., 2012) belirtilmektedir.



Şekil 5.9. T80 katkısız biyokompozitlerin sıcaklığa karşı tan $\delta$  değeri.



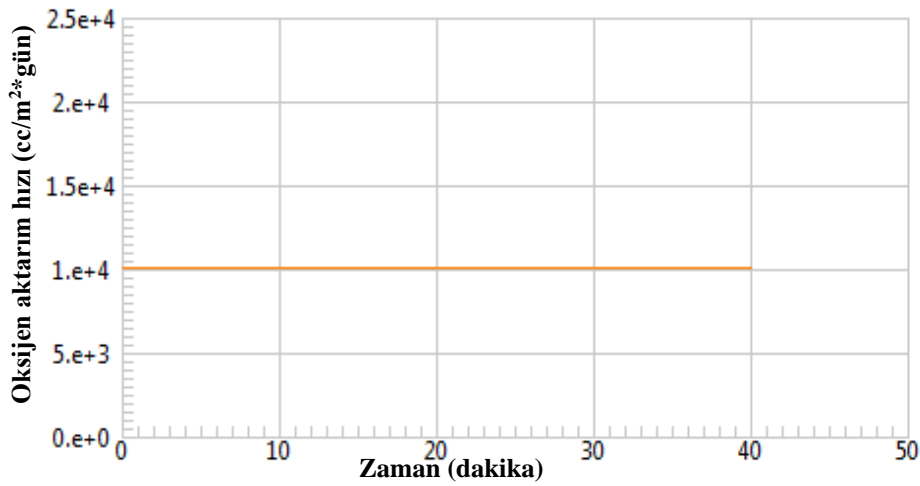
Şekil 5.10. T80 katkılı biyokompozitlerin sıcaklığa karşı tan $\delta$  değeri



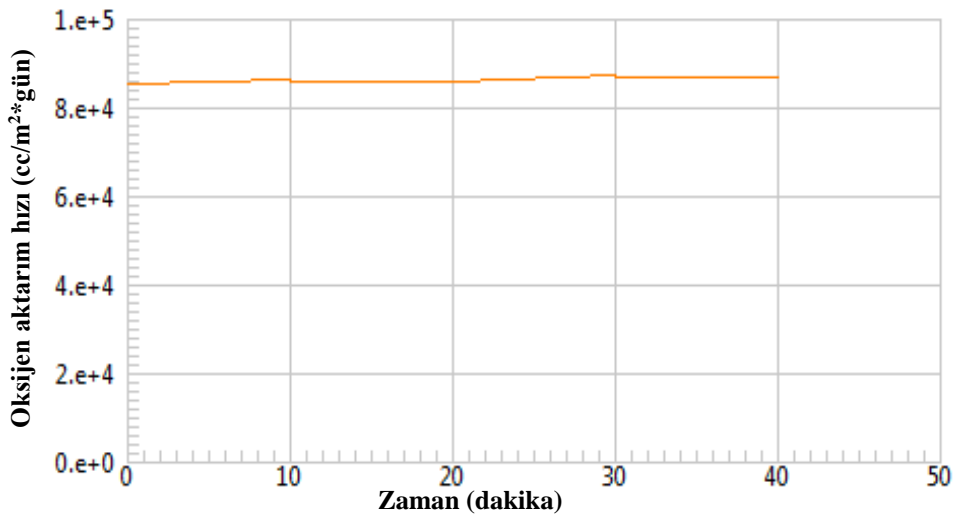
### 5.3. Oksijen Aktarım Hızı Analiz Sonuçları

Biyomedikal uygulamalarda iyi oksijen aktarım hızına sahip malzemeler bakteri üremesini engellediği, yara iyileşmesini ve cilt yenilenmesini hızlandırdığı belirtilmiştir (Kweon vd., 2000).

Oksijen aktarım hızı değerleri, en uzun süre salım yapabilen A1T ve S12 biyokompozitleri için incelenmiş ve zamanla değişimleri Şekil 5.11 ve Şekil 5.12' de sırasıyla verilmiştir.



Şekil 5.11. A1T'nin zamana karşı oksijen aktarım hızı değişimi



Şekil 5.12. S12'nin zamana karşı oksijen aktarım hızı değişimi

Mi ve arkadaşları (2000), asimetrik kitosan membranları yara pansuman malzemesi olarak araştırmış ve bu malzemelere oksijen geçirgenlik testleri uygulamışlardır. Oksijen aktarım hızları 12.000 - 410 gr/m<sup>2</sup>gün aralığında gözlenmiştir.

Kweon ve arkadaşları (2000), ipek özü ve kitosan karışımı bir biyomedikal yara örtüsü kompozit malzemesi hazırlayarak oksijen geçirgenlik testleri uygulamışlardır. Kitosan filmlerin ipek özü filmlerinden daha yüksek bir oksijen aktarımına sahip olduğu fakat ipek özü/kitosan karışımı filmlerin mükemmel geçirgenlikte olduğunu belirlemişlerdir.

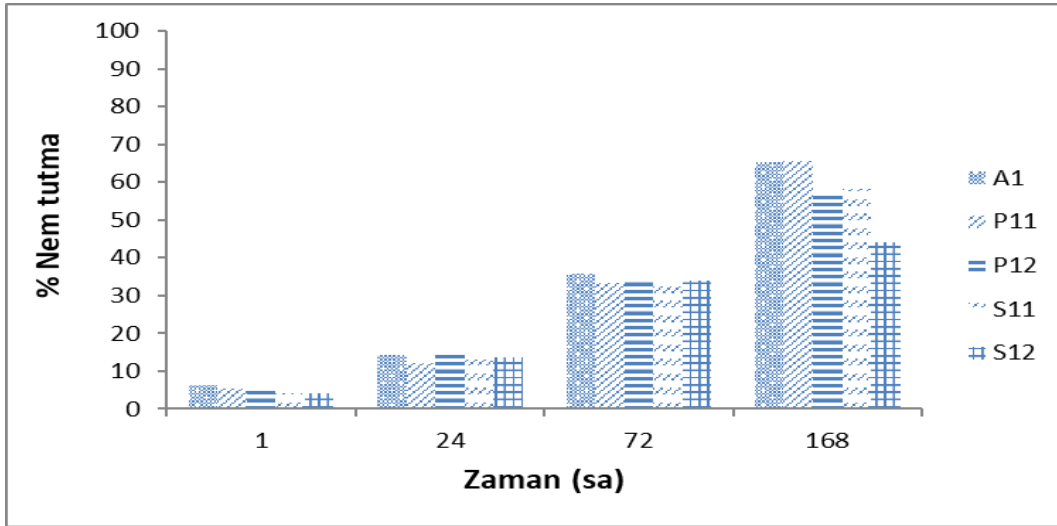
Yapılan analiz sonucunda A1T'nin oksijen aktarım hızı 14,435 g/m<sup>2</sup>gün , S12'nin ise 123,72 gr/m<sup>2</sup>gün olarak ölçülmüştür.

S12 biyokompozitinin oksijen geçirgenlik hızı daha yüksek bulunmuştur. Malzeme kalınlığının, malzemenin oksijen aktarım hızını etkileyen önemli bir faktör olduğu, film şeklindeki malzemelerde kalınlık arttıkça hızının azaldığı belirtilmektedir (Aktürk vd., 2011). Ancak S12, A1T'ye göre yaklaşık dört kat daha kalındır. Bu durumda hızın daha yüksek çıkmasını etkileyen başka etkenler düşünülmelidir. Bu çalışmada hazırlanan biyokompozitler film şeklinde değil, üç boyutu da gözle seçilebilen ve oldukça gözenekli malzemelerdir. Ayrıca S12'nin SEM görüntüsünde derin ve farklı boyutlarda gözenekli yapılar, A1T'de ise sık gözenekler yerine plakalar arasında az miktarda sığ çukurlar görülmektedir. S12'deki özel yapının, oksijenin geçmesine olumlu katkı yaptığı görülmektedir.

Ayrıca gözenekli yapıların, yaraya oksijen aktarılmasını sağlayarak yara iyileşme sürecine yardımcı olacağı literatürde (Patel vd., 2017) anlatılmaktadır.

#### **5.4. Nem Tutma Analiz Sonuçları**

Bir malzemenin nem tutma özelliği kullanıldığı alan için oldukça gerekli bir bilgidir. Nem tutma analiz sonuçları Şekil 5.13 ve Şekil 5.14' te verilmiştir.

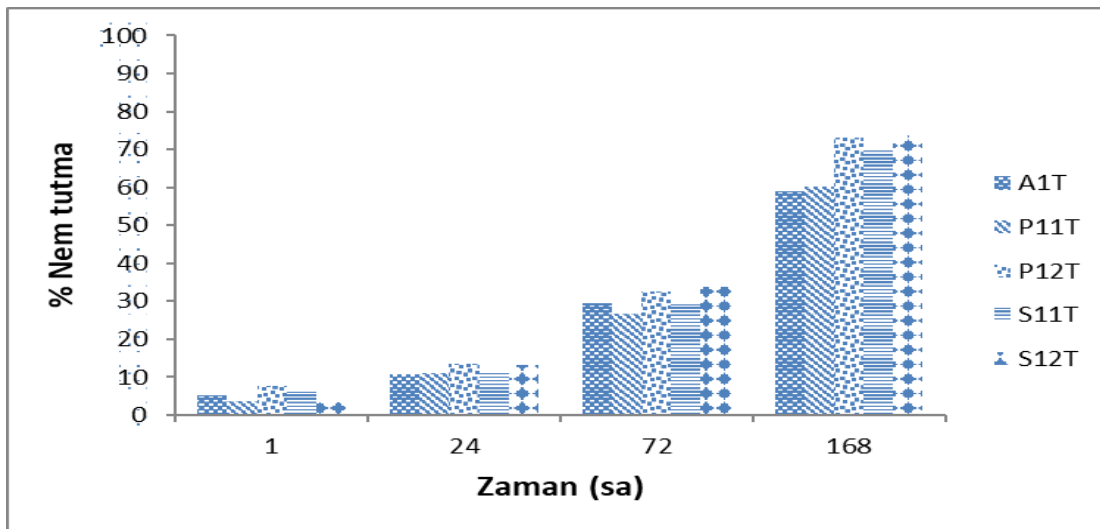


Şekil 5.13. T80 katkısız biyokompozitlerin zamana karşı nem tutma yüzdelerinin değişimi.

Ölçüm alınan her zaman diliminde A1 biyokompozitinin % nem tutma değerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. İlk üç ölçümde yaklaşık seyreden nem tutma değerlerine sahip olan kompozitlerde son ölçümlerde değişim  $P11 > P12 > S11 > S12$  şeklindedir.

Aynı içerite ancak film şeklindeki malzemelerle yapılan daha önceki bir çalışmada (Filiz, 2018) sıralama  $S12 > P11 > P12 > A1 > S11$  şeklindedir.

Bu sıralama dondurarak kurutma yöntemi ile elde edilen süngerimsi görüntüdeki bu biyokompozitlerdeki sıralamadan farklıdır. Kalınlaşıp gözenekliliği artan malzemelerin fiziksel hali % nem tutma değerini önemli ölçüde etkilemiştir.



Şekil 5.14. T80 katkılı biyokompozitlerin zamana karşı nem tutma yüzdelerinin değişimi

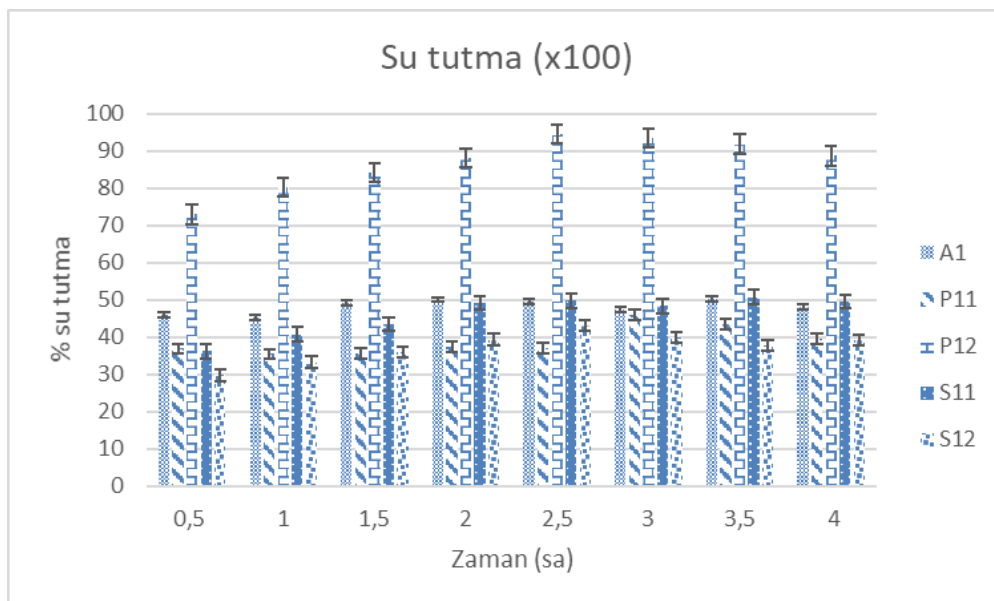
T80 katkı malzemesinin P12T ve S12T biyokompozitlerinin % nem tutma değerleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu görülmektedir.

### 5.5. Su Tutma Analiz Sonuçları

Su tutma analizleri, biyokompozitlerde kütle miktarının zamanla değişimi ölçülerek yapılmıştır. Çizelge 5.1 ve 5.2 'de T80 katkısız ve katkılı biyokompozitlerin zamanla birim kütle başına değişimleri gösterilmiştir. Şekil 5.15 ve 5.16 'da T80 katkısız ve katkılı kompozitlerin su tutma yüzdeleri gösterilmiştir.

**Çizelge 5.1.** T80 katkısız biyokompozitlerin zamanla birim kütle başına değişimleri.

t (saat)	A1	P11	P12	S11	S12
0,5	47,96	34,51	96,86	38,68	31,59
1	52,04	40,71	104,89	43,63	37,53
1,5	51,34	39,79	103,47	45,59	38,56
2	51,08	36,78	101,04	46,45	39,62
2,5	50,57	38,04	95,52	50,79	44,03
3	48,41	47,03	94,36	49,34	40,79
3,5	51,34	44,48	92,83	51,72	38,79
4	49,14	40,53	89,70	50,55	40,22

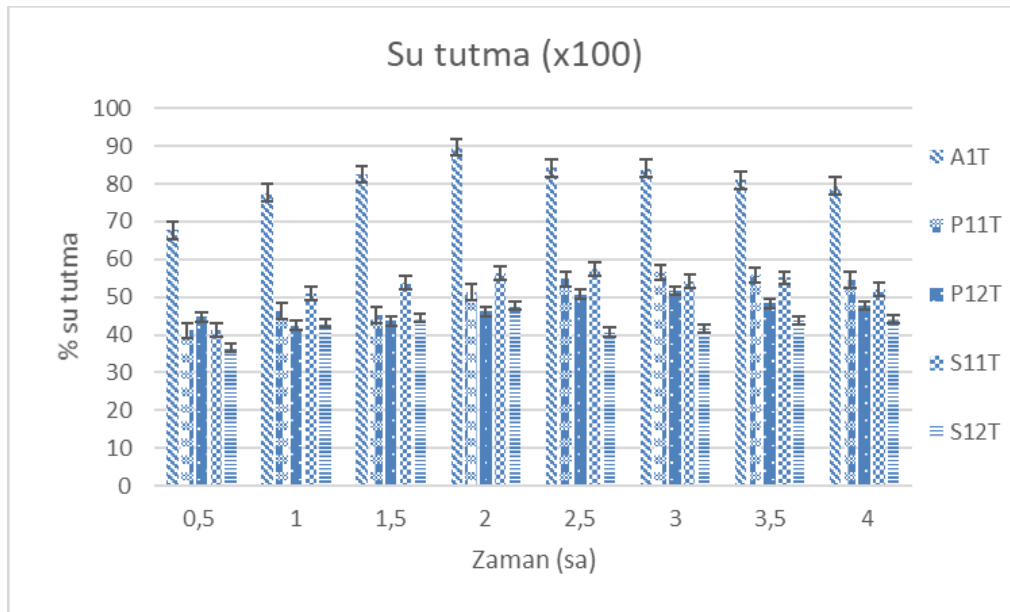


**Şekil 5.15.** T80 katkısız biyokompozitlerin zamana karşı su tutma yüzdelerinin değişimi.

Ölçümler sonucu sırasıyla P12 biyokompozitinin su tutma kapasitesinin diğer katkısız kompozitlerden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. En düşük su tutma kapasitesinin S12’de olduğu görülmüştür.

**Çizelge 5.2.** T80 katkılı biyokompozitlerin zamanla birim kütle başına değişimleri.

t (saat)	A1T	P11T	P12T	S11T	S12T
0,5	75,07	47,97	49,97	44,33	31,96
1	89,11	51,45	45,02	53,75	38,64
1,5	86,85	50,18	46,58	56,22	37,44
2	84,73	54,29	49,26	58,62	40,96
2,5	85,25	55,78	51,75	58,26	41,75
3	85,10	57,61	52,67	55,23	42,70
3,5	82,00	56,84	49,33	56,10	44,88
4	80,36	55,49	48,72	53,16	45,04



**Şekil 5.16.** T80 katkılı biyokompozitlerin zamana karşı su tutma yüzdelerinin değişimi.

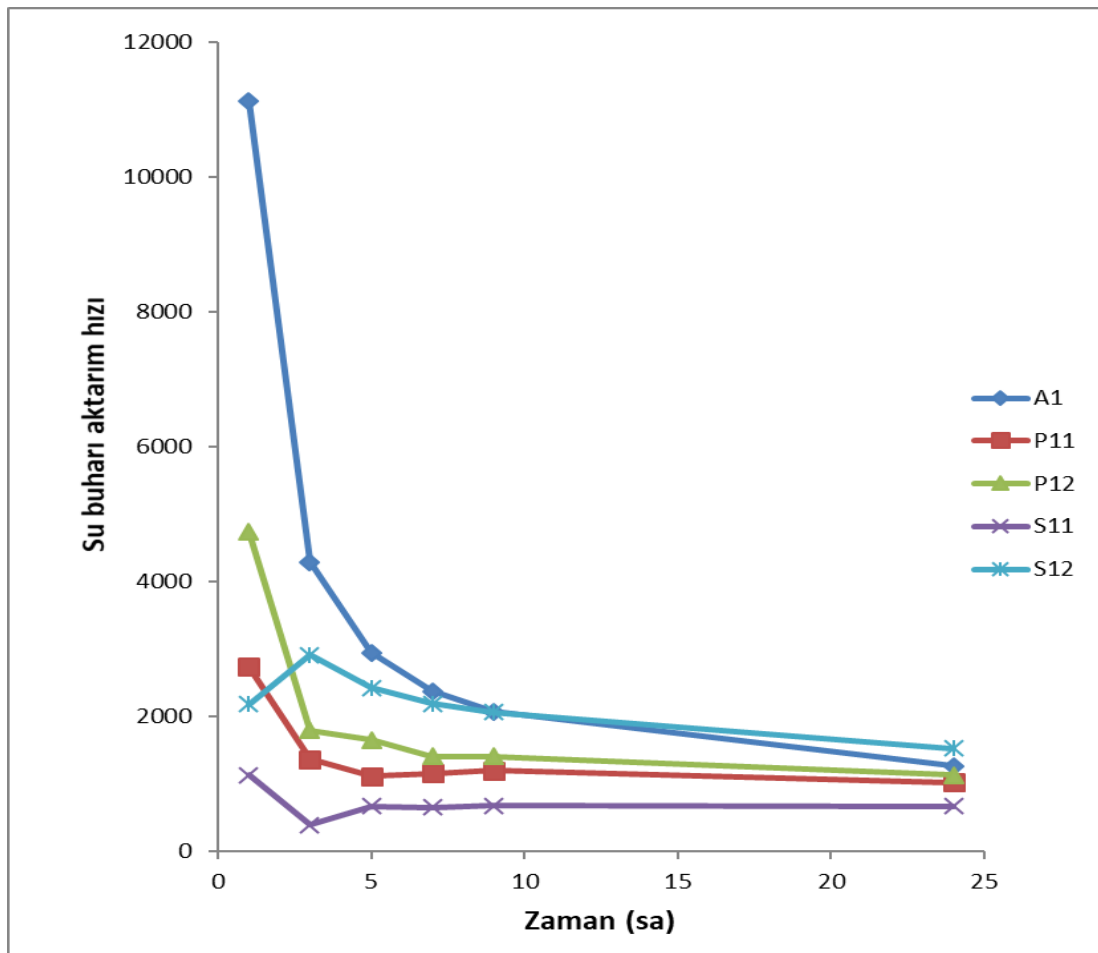
Katkılı biyokompozitler incelendiğinde en yüksek su tutma kapasitesinin A1T’ ye ait olduğu görülmüştür.

Bir önceki çalışmada (Filiz, 2018) S12, P12 ve A1T kompozitlerinin % su tutma değerleri diğerlerine göre yüksektir. Bu çalışmada ise P12 ve A1T kompozitleri ile benzerlik göstererek öne çıkmaktadır.

T80 katkılı ve katkısız biyokompozitler ortak olarak düşünüldüğünde, T80 katkısının su tutma kapasitesini artırdığı görülmüştür.

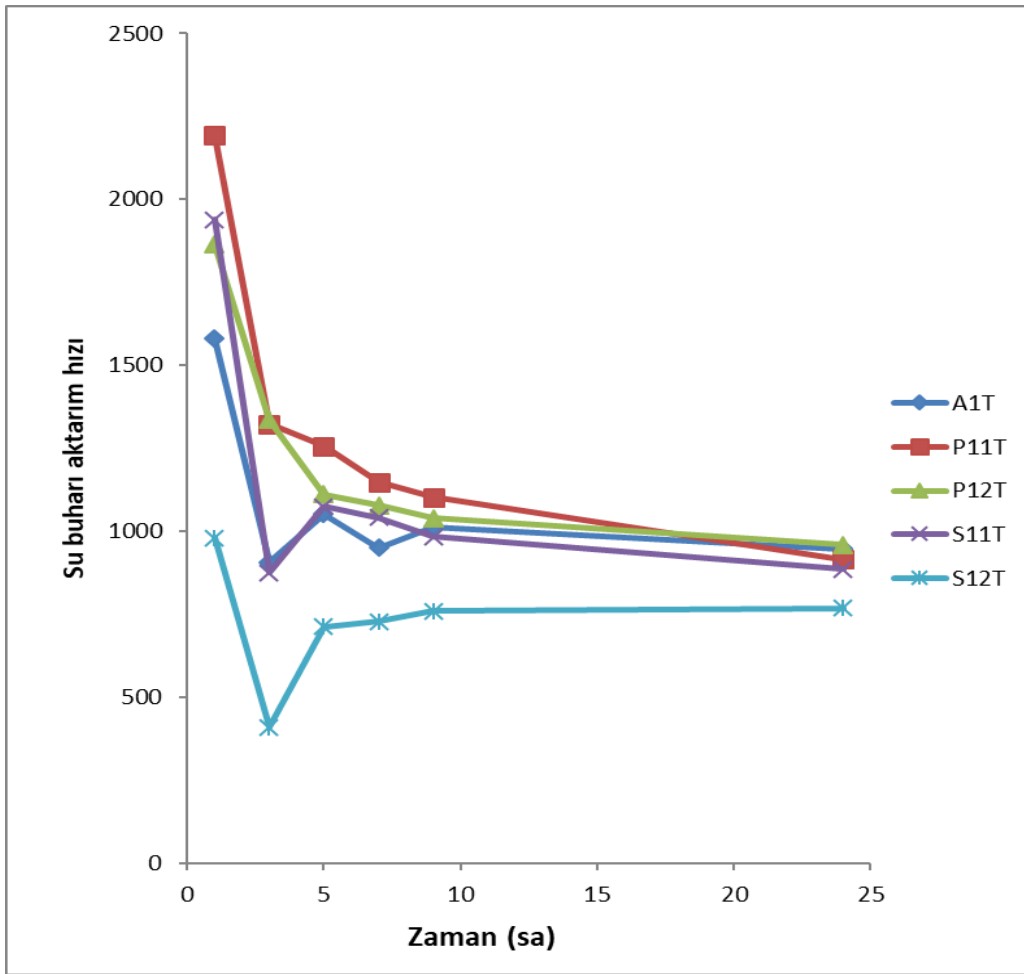
### 5.6. Su Buharı Aktarım Hızı Analiz Sonuçları

Su buharı aktarımı analizleri bölüm 4.7' de anlatıldığı gibi yapılmıştır ve zamana karşı su buharı aktarım hızları hesaplanmıştır. Şekil 5.17 ve 5.18' de T80 katkısız ve katkılı biyokompozitlerin su buharı aktarım hızlarının zamanla değişimi verilmiştir.



Şekil 5.17. T80 katkısız biyokompozitlerin zamana karşı su buharı aktarım hızları

Yapılan hesaplamalar sonucunda A1 kompozitinin su buharı aktarım hızının belirlenen zaman aralıklarında daha yüksek olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 5.18. T80 katkıli biyokompozitlerin zamana karşı su buharı aktarım hızları

Şekil 5.18' e göre P11T ve P12T kompozitlerinin daha yüksek su buharı aktarım hızı gösterdiği bulunmuştur.

Tüm kompozitler birlikte incelendiğinde en yüksek su buharı aktarım hızına sahip olanın A1 olduğu belirlenmiştir.

Literatür araştırmalarına göre, su buharı aktarım hızı günde  $2000-2500 \text{ g/m}^2$  aralığındaki yara örtüsü malzemelerinin yara için gereken nem düzeyini koruyacağı ve dehidrasyon ile yaranın zarar görmesini engelleyeceği belirtilmektedir (Jangde vd., 2018). Yapılan su buharı aktarım hızı hesaplamalarına göre, S12, P11 ve P11T biyokompozit örneklerinin su buharı aktarım hızları bu aralık arasında yer almaktadır. Bu da bu malzemelerin yara örtüsü olarak kullanımında etkili olabileceğini göstermektedir.

### 5.7. Gözeneklilik Testi Analiz Sonuçları

Dondurarak kurutma yöntemi ile elde edilen süngerimsi yapıdaki kompozitlerin gözenekliliği sıvı ile yer değiştirme yöntemi (Anbazhagan ve Thangavelu, 2018) ile belirlenmiştir. Kumar ve arkadaşları (2012), kitosan hidrojel ve nano çinko oksit içeren kompozit malzemeler hazırlayarak bunları yara iyileştirici pansuman malzemesi olarak kullanmayı hedeflemiştir. Bu kompozit malzemelere uygulanan gözeneklilik testi sonucu yara pansuman malzemelerinin %75-85 oranında bir gözenekliliğe sahip olduğu bulunmuştur.

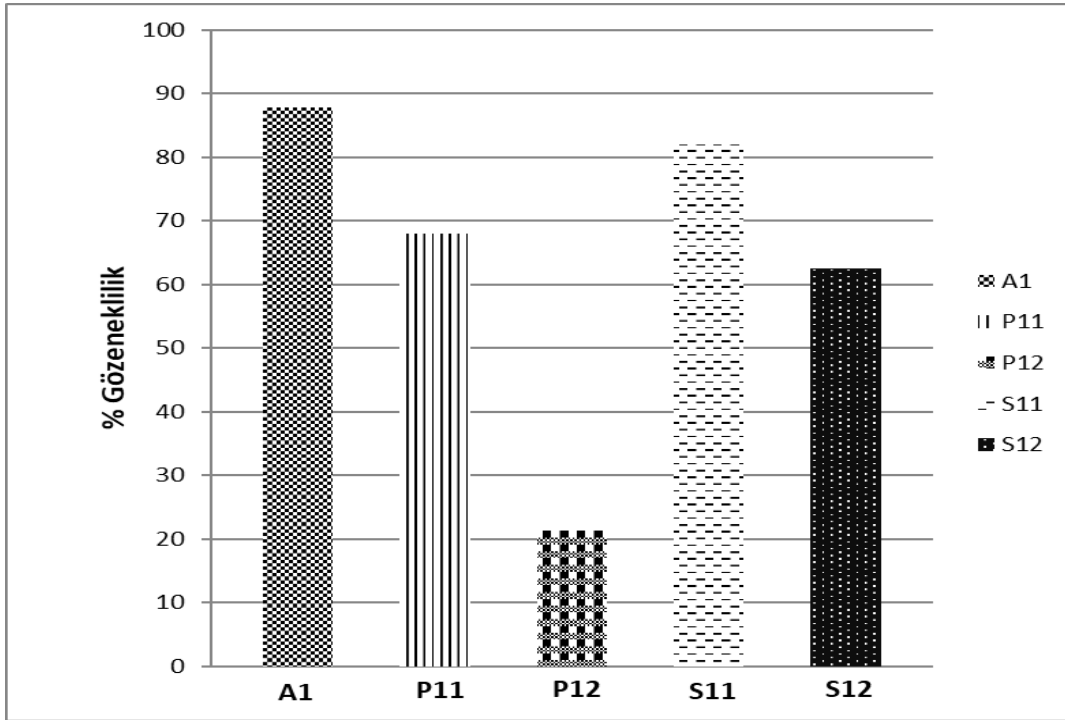
Adeli ve arkadaşları (2018), polivinilalkol/ kitosan / nişasta nano lifli malzemeleri, yara örtüsü uygulaması için elektroğirme yöntemi kullanarak hazırlanmışlardır. Bu yara örtüsünün gözenekli yapıda olup olmadığı incelenmiştir. Gözenekli yapısı etanol kullanılarak test edilmiş ve hesaplamaları yapılmıştır. Tüm örtülerin %91'in üzerinde gözeneklilik gösterdiği ancak nişasta miktarı arttıkça bu gözenekli yapının azaldığını bulmuşlardır.

Naseri ve arkadaşları (2014), selüloz nanokristal katkılı kitosan polietilenoksit kompozitleri elektroğirme yöntemiyle hazırlamışlardır. Yara örtüsü uygulamaları için gözeneklilik testi yapmış ve gözenekliliği %38-44 aralığında olduğunu belirlemişlerdir.

Poonguzhali ve arkadaşları (2017), kitosan / Poli (vinil piroolidon) / nanoselüloz membranı, ağırlıkça % 3 ve % 5 nanoselüloz ilavesiyle tuz liçleme yönetimi kullanarak hazırlamışlardır. Gözeneklilik analizi sonucu malzemelerin %43-50 aralığında gözenekli yapıda oldukları gözlenmiştir.

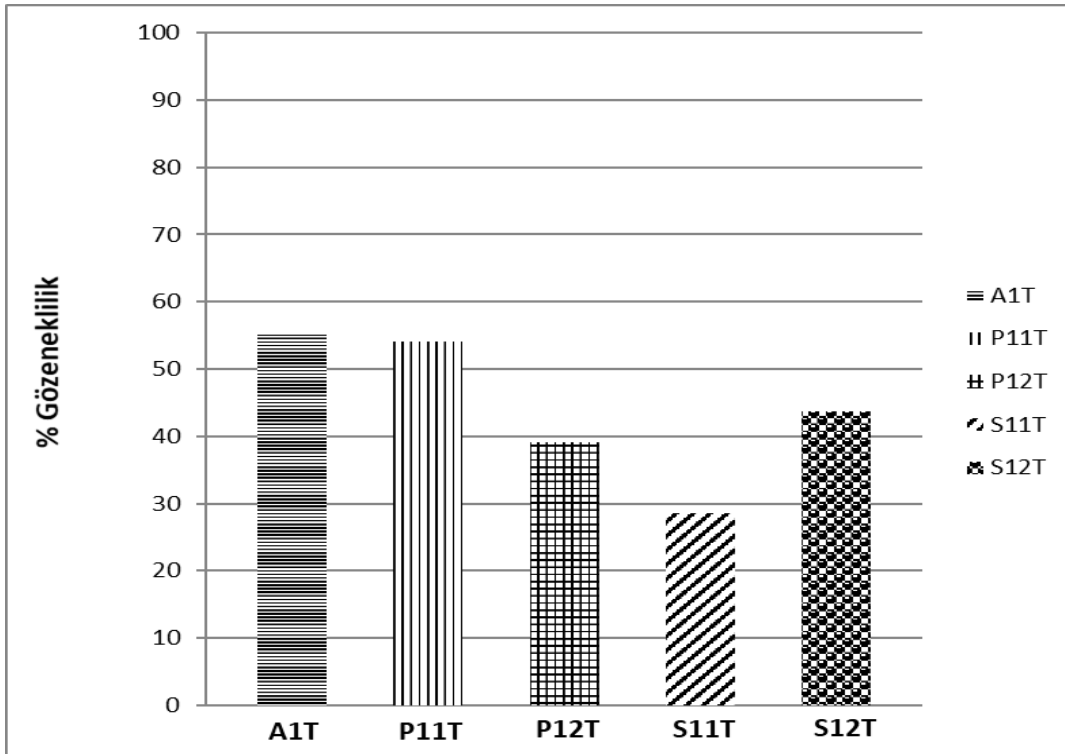
T80 katkılı ve katkısız biyokompozitlerin bu yöntem ile belirlenen gözenekliliği Şekil 5.19-20' de verilmiştir. Bu yöntemde belirlenen gözeneklilik sadece sıvının girebildiği alan ile sınırlıdır. Farklı yöntemler kullanarak daha detaylı sonuç alınması gerekmektedir.





Şekil 5.19. T80 katkısız biyokompozitlerin gözeneklilik değerleri

T80 katkısız kompozitler incelediğinde en yüksek gözeneklilik oranının A1'e en düşük değer ise P12' ye ait olduğu görülmüştür.



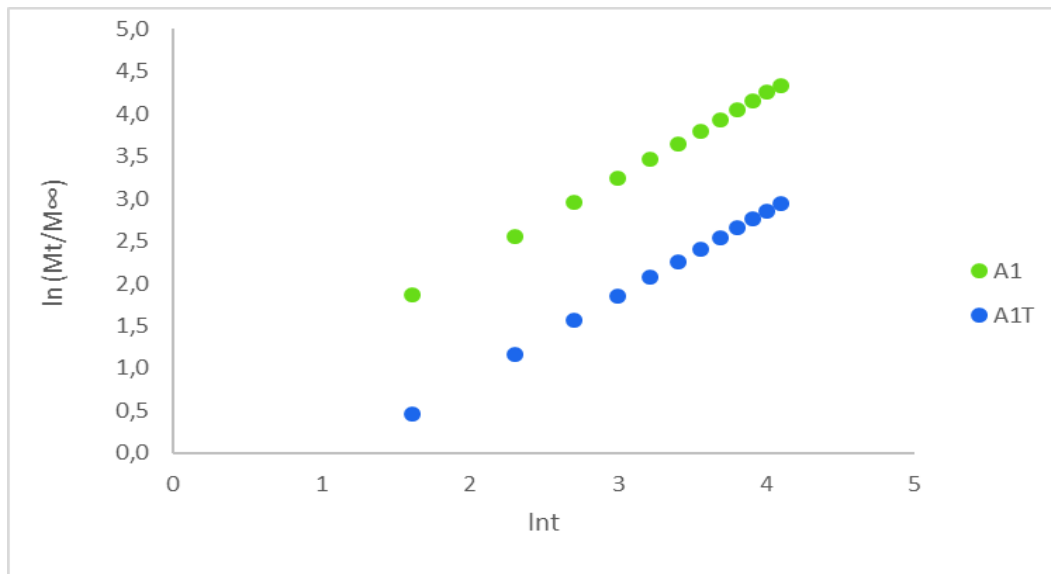
Şekil 5.20. T80 katkılı biyokompozitlerin gözeneklilik değerleri

T80 katkılı biyokompozitlerde ise en yüksek gözeneklilik değerinin A1T'ye ait olduğu görülmüştür. Katkılı ve katkısız kompozitler birlikte düşünüldüğünde gözeneklilik değerinin A1'de en yüksek olduğu verilmiştir. Bunu S12, P11, S11 ve katkılı örneklerde ise A1T takip etmektedir. Bu yöntemle belirlenen gözeneklilik verilerine göre; T80 katkısının malzemenin gözenekli yapısını etkilediğini, alkali muamelesi görmüş liflerin ise malzemenin gözenekli yapısında önemli bir rol oynadığını gözlenmiştir.

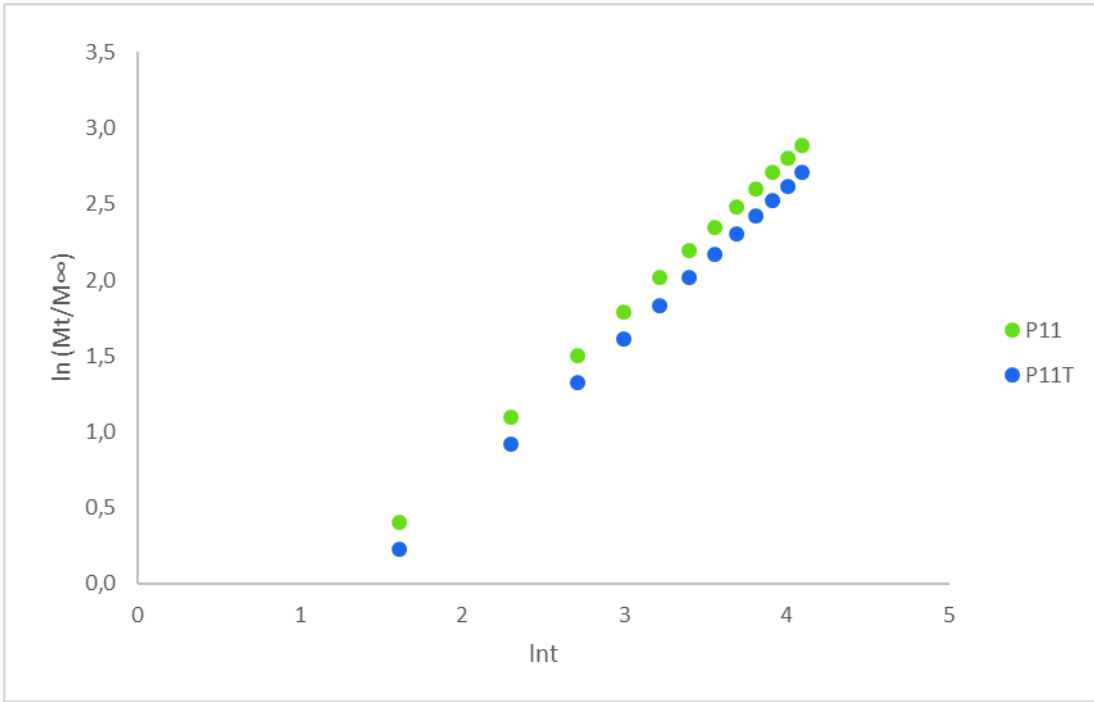
## 5.8. İlaç Salımı Sonuçları

İlaç salım kinetiği çeşitli matematiksel modeller kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu teorik modeller sıfırıncı mertebe, birinci mertebe, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modelleridir. Elde edilen deneysel bulgularla modellere göre çizilen eğriler için hesaplanan  $R^2$  değerleri en iyi modelin seçimi için kullanılmıştır.

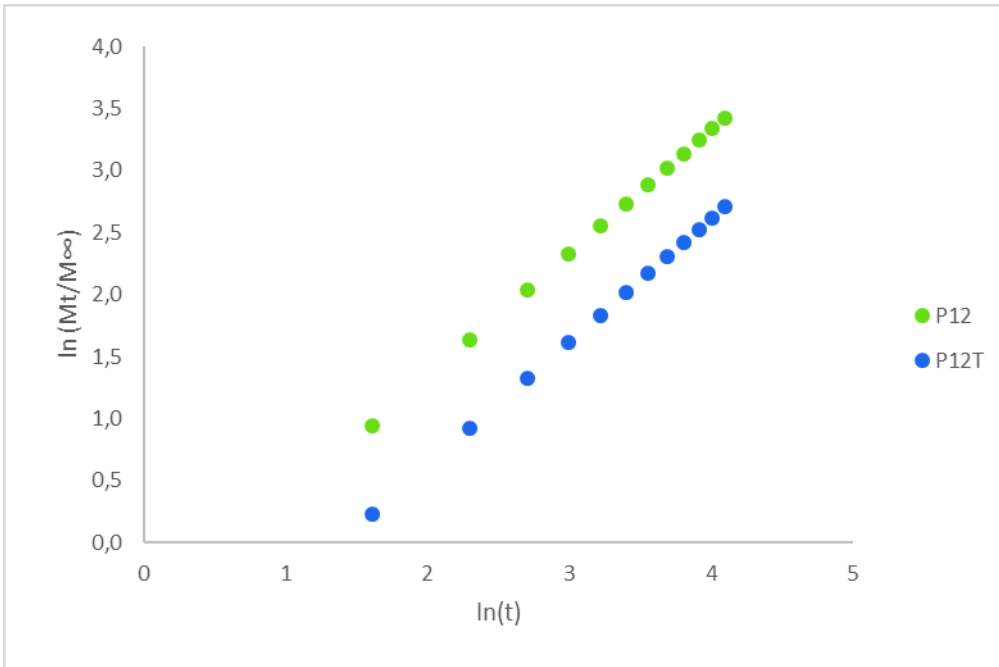
İlaç yüklenmiş yara örtülerinden ilaç salım mekanizması Korsmeyer-Peppas modeline uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 5.21-25' de verilmiştir. Katkı malzemesi T80' in etkisinin gözlenebilmesi için life aynı önışlemin uygulandığı biyokompozitler bir arada verilmiştir.



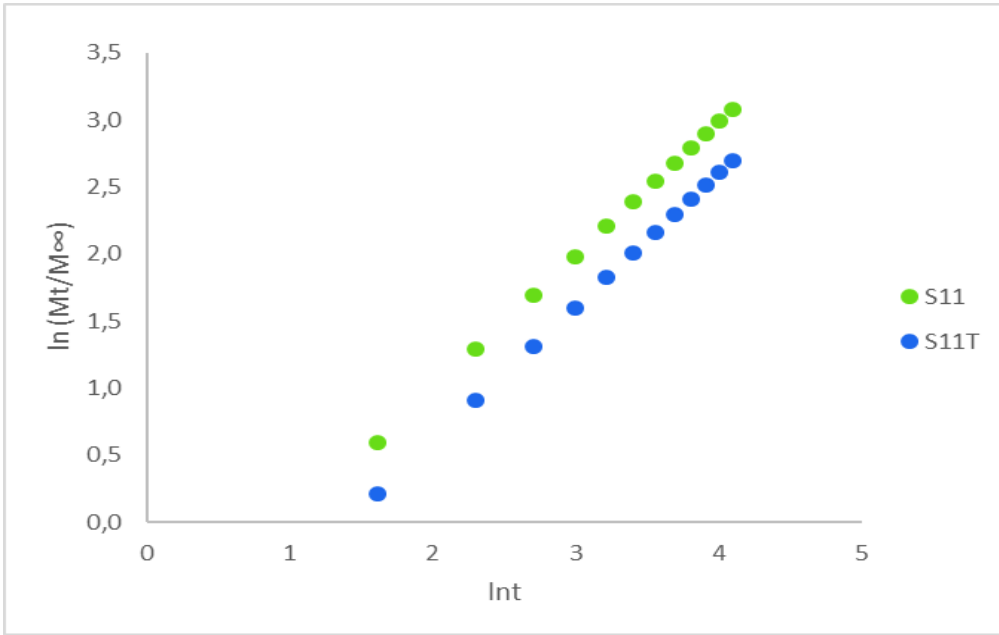
**Şekil 5.21.** A1 ve A1T' den ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması.



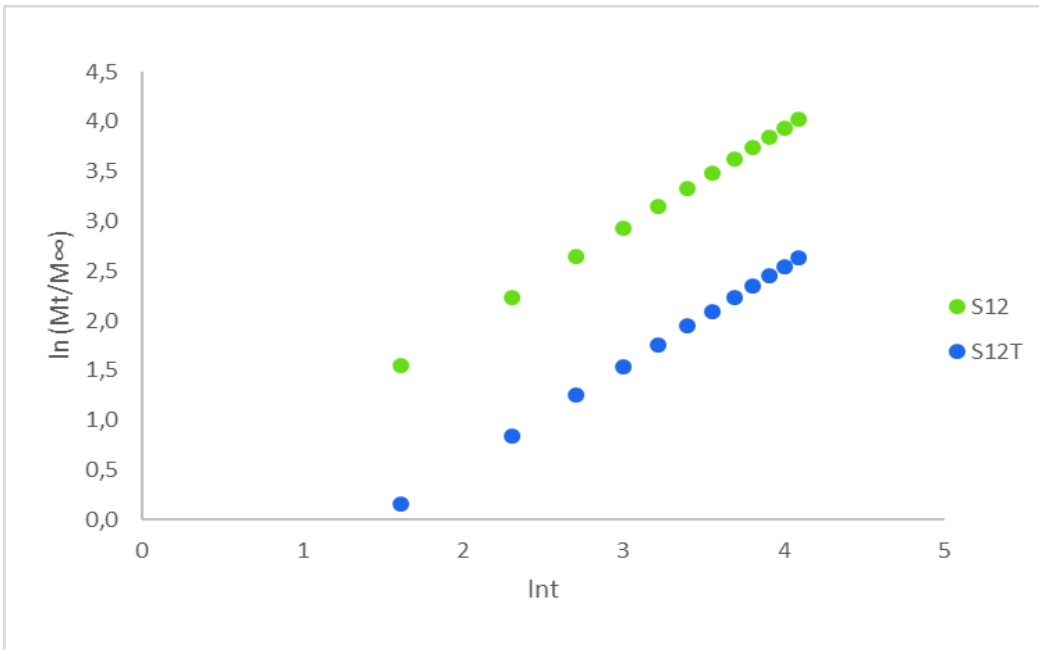
**Şekil 5.22.** P11 ve P11T' den ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması.



**Şekil 5.23.** P12 ve P12T' den ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması.



**Şekil 5.24.** S11 ve S11T' den ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması.



**Şekil 5.25.** S12 ve S12T' den ilaç salım verilerinin Korsmeyer-Peppas modeline uygulanması.

Eşitlik 2.3' e göre çizilen şekillerden elde edilen  $K_{KP}$  ve  $n$  değerleri Çizelge 5.3' te verilmiştir.

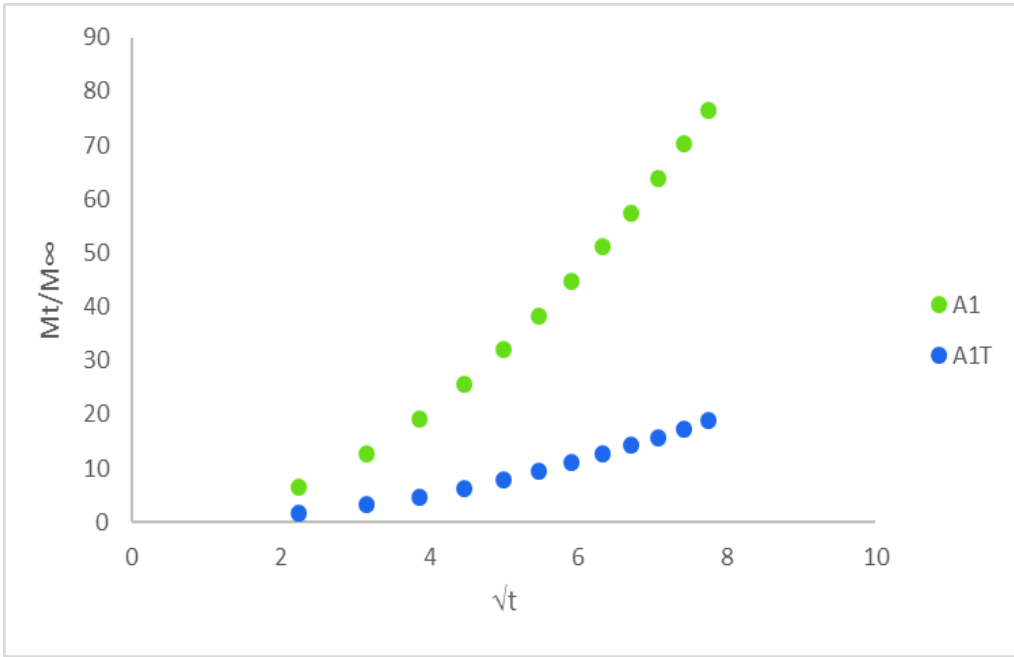
**Çizelge 5.3.** T80 katkısız ve katkılı kompozitlerin  $K_{KP}$  ve  $n$  değerleri.

	$K_{KP}$	$n$	$R^2$
<b>A1</b>	0,25	0,9975	1
<b>P11</b>	0,3	0,9986	1
<b>P12</b>	0,52	0,9974	1
<b>S11</b>	0,364	0,9983	1
<b>S12</b>	0,936	0,9994	1
<b>A1T</b>	0,321	0,9955	1
<b>P11T</b>	0,253	0,997	1
<b>P12T</b>	0,252	0,9982	1
<b>S11T</b>	0,25	0,9978	1
<b>S12T</b>	0,2325	0,9998	1

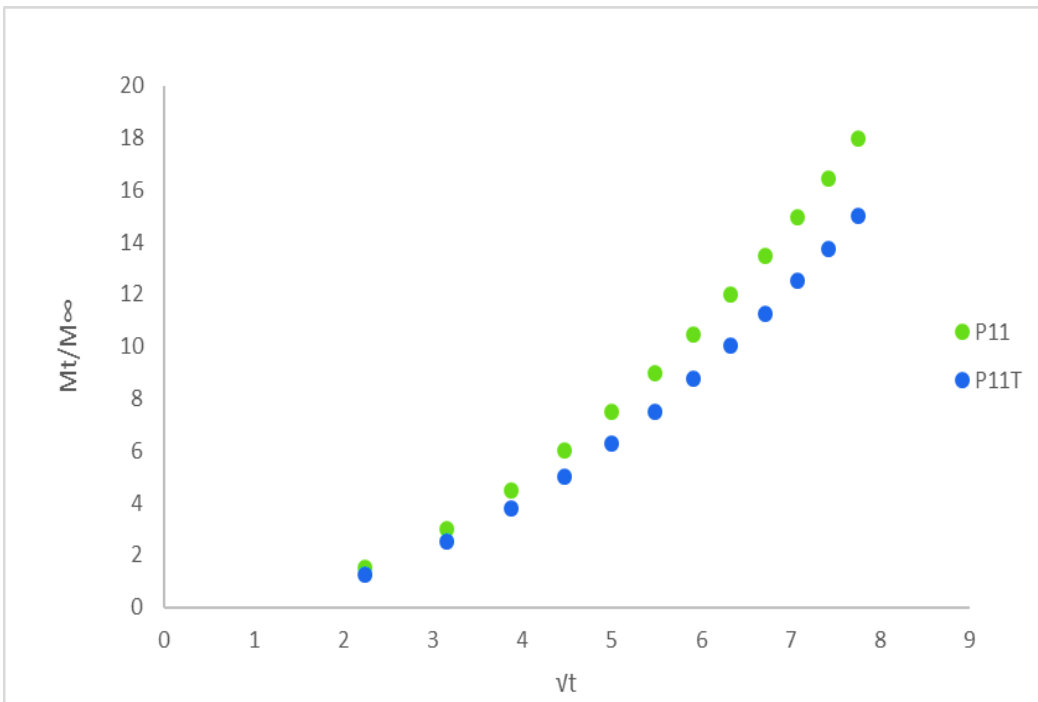
Korsmeyer-Peppas modelindeki şekiller incelendiğinde salımın lineer olduğu ve  $R^2$  değerlerinin 1 olduğu görülmüştür. Bu da salımın Korsmeyer-Peppas kinetik modelini izlediğini göstermektedir. Hesaplanan  $n$  değerleri  $0,5 < n < 1$  aralığında ve hatta yaklaşık 1 oldukları görülmüştür. Bu da taşınımın Fick yasasının yanında başka parametrelerden de etkilendiğinin göstergesidir.

Gallastegui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2019), 0,5 ve 1 aralığına düşen  $n$  değerlerine sahip malzemelerde, salınmak istenen antibiyotik yapısının polimer ile özel etkileşimlere girme eğiliminin yüksek olabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada da, püskürtmeli veya dondurarak kurutma yapılmış mikrokapsüllerden ilaç salım mekanizmasının yine Fick difüzyon kaidelerine göre olduğu ancak asıl polimer bozunmasından etkilenebildiği bildirilmektedir.

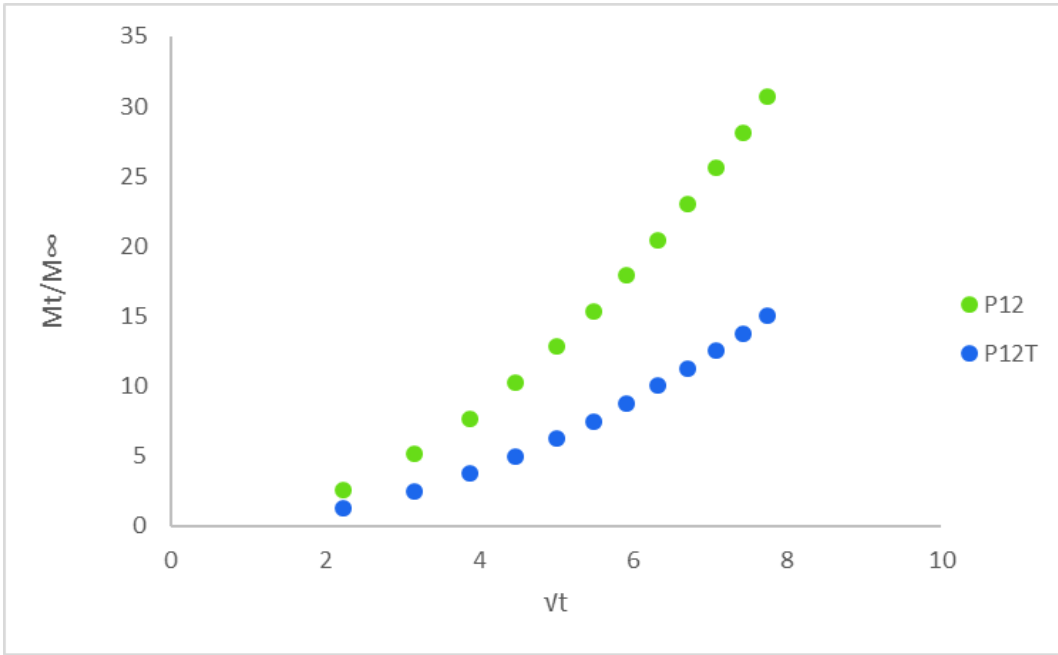
Higuchi modeline uyarlanan salım verileri Şekil 5.26-30' da verilmiştir. Çizelge 5.4' de hesaplanan Higuchi katsayıları verilmiştir.



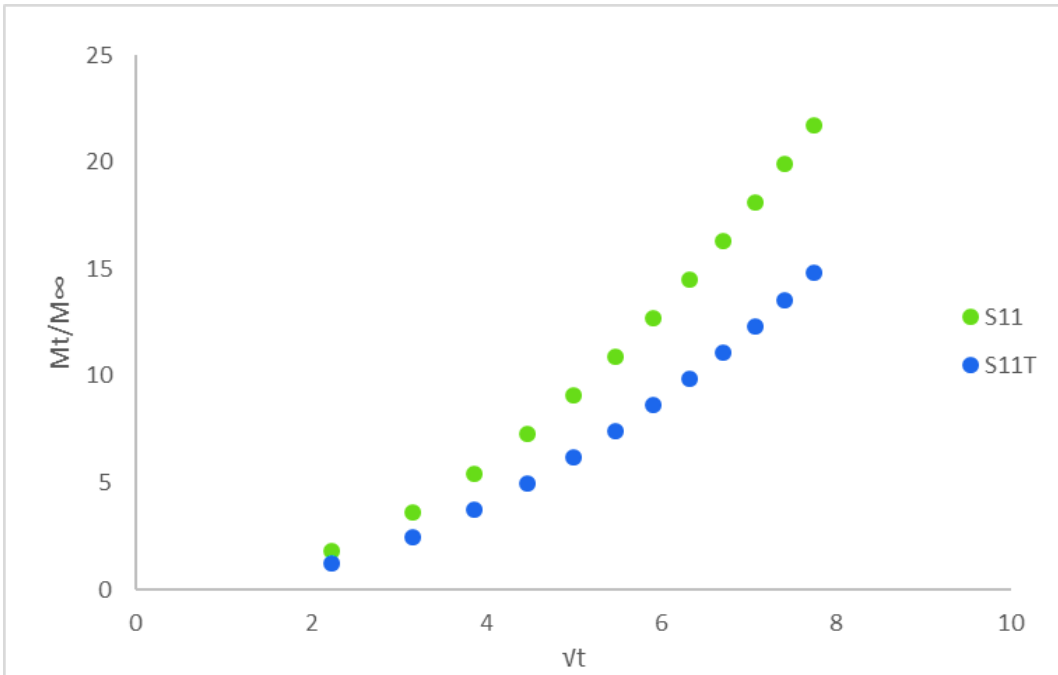
Şekil 5.26. A1 ve A1T' den ilaç salım verilerinin Higuchi modeline uygulanması.



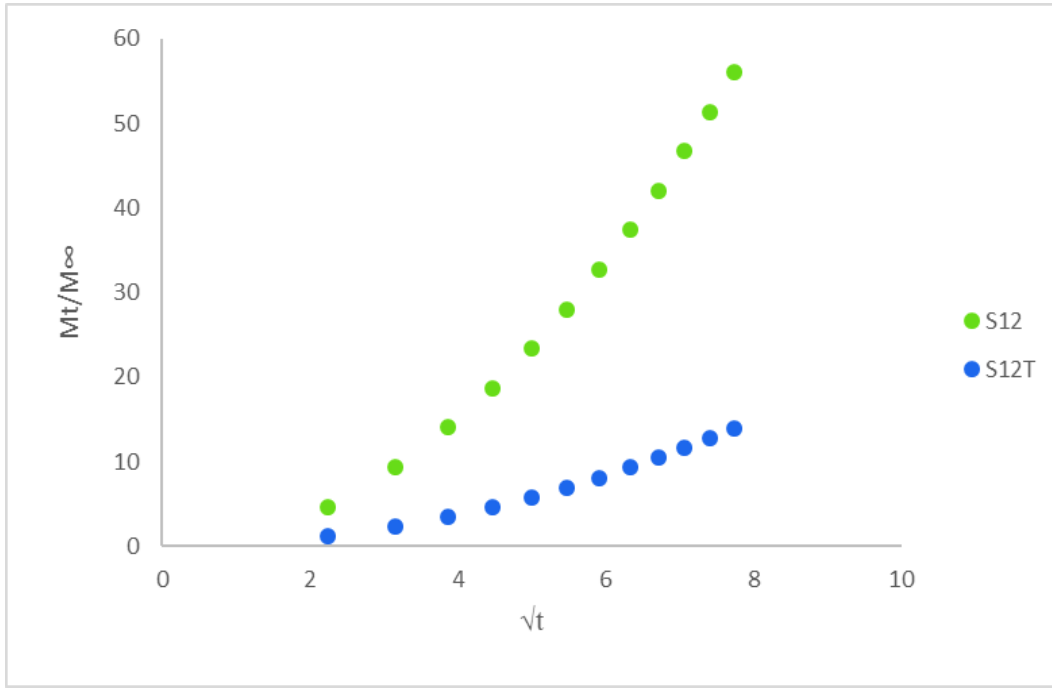
Şekil 5.27. P11 ve P11T' den ilaç salım verilerinin Higuchi modeline uygulanması.



Şekil 5.28. P12 ve P12T' den ilaç salım verilerinin Higuchi modeline uygulanması.



Şekil 5.29. S11 ve S11T' den ilaç salım verilerinin Higuchi modeline uygulanması.



Şekil 5.30. S12 ve S12T' den ilaç salım verilerinin Higuchi modeline uygulanması.

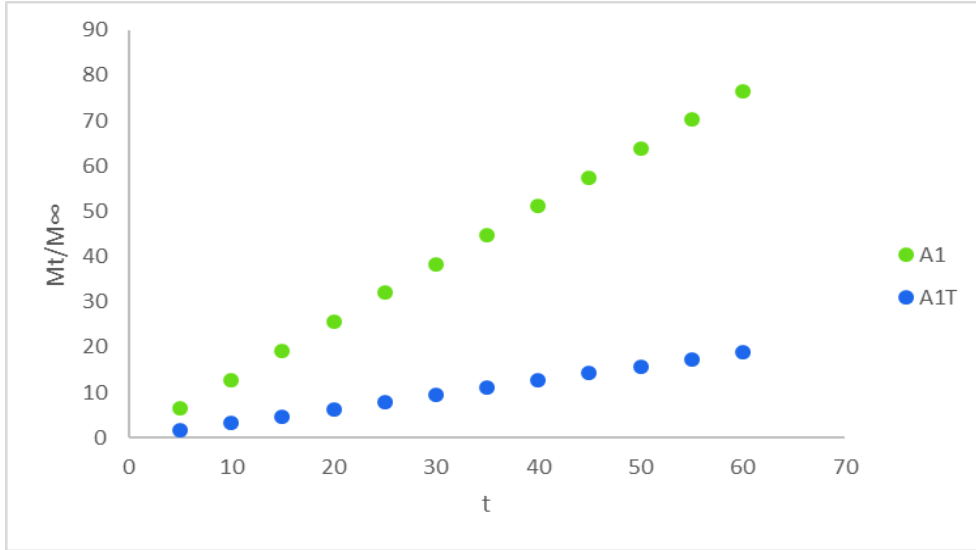
Çizelge 5.4. T80 katkılı ve katkısız biyokompozitlerin Higuchi katsayısı ( $K_H$ ) değerleri.

	$K_H$
<b>A1</b>	1,4851
<b>P11</b>	1,8937
<b>P12</b>	3,1666
<b>S11</b>	2,2908
<b>S12</b>	5,9121
<b>A1T</b>	1,9991
<b>P11T</b>	1,5827
<b>P12T</b>	1,5825
<b>S11T</b>	1,5614
<b>S12T</b>	1,4705

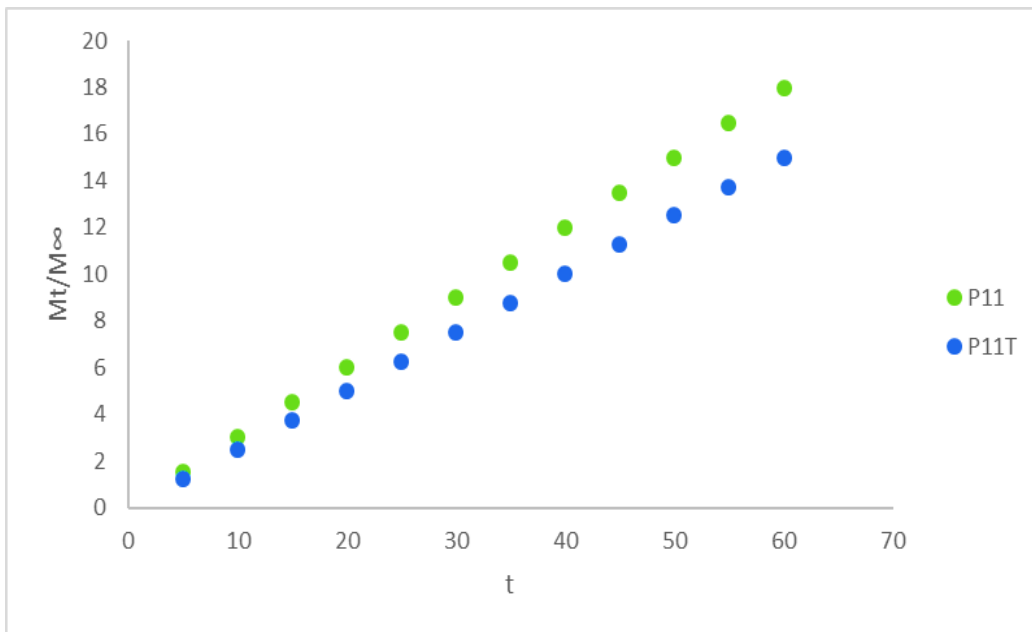
T80 katkılı biyokompozitlerin genellikle daha düşük  $K_H$  değerine sahip oldukları görülmektedir. Bir çalışmada  $K_H$  değeri düşük olan malzeme-ilaç sisteminde ilaç salım mekanizmasının daha kontrollü olduğu belirtilmiştir (Martin-Ilana vd., 2018).



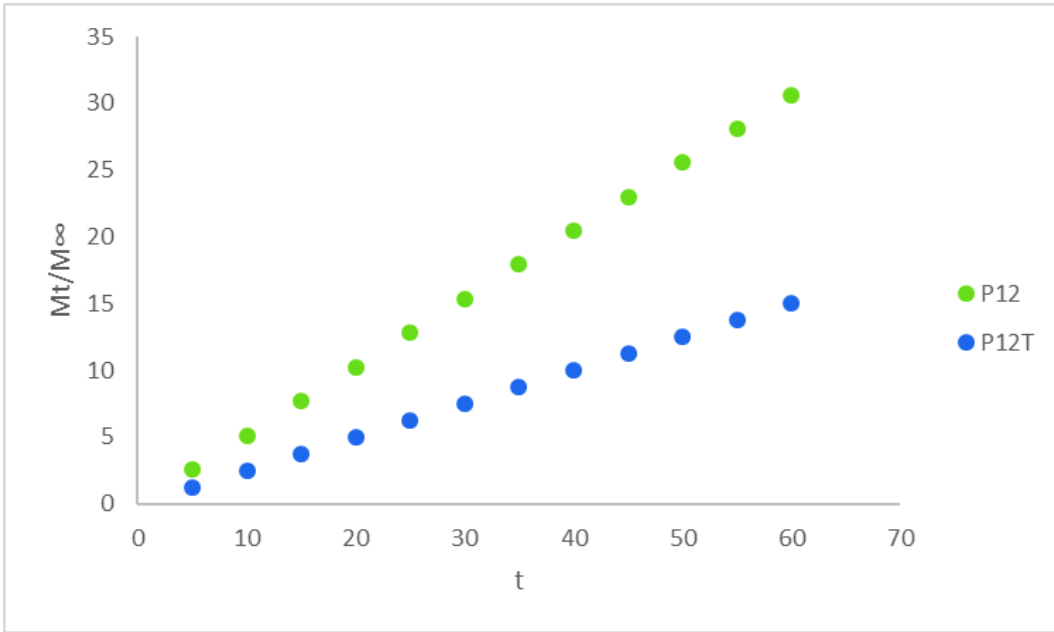
Sıfırncı mertebe modeline uyarlanan salım verileri Şekil 5.31-35' de verilmiştir. Çizelge 5.5' de sıfırncı mertebe salım katsayıları verilmiştir.



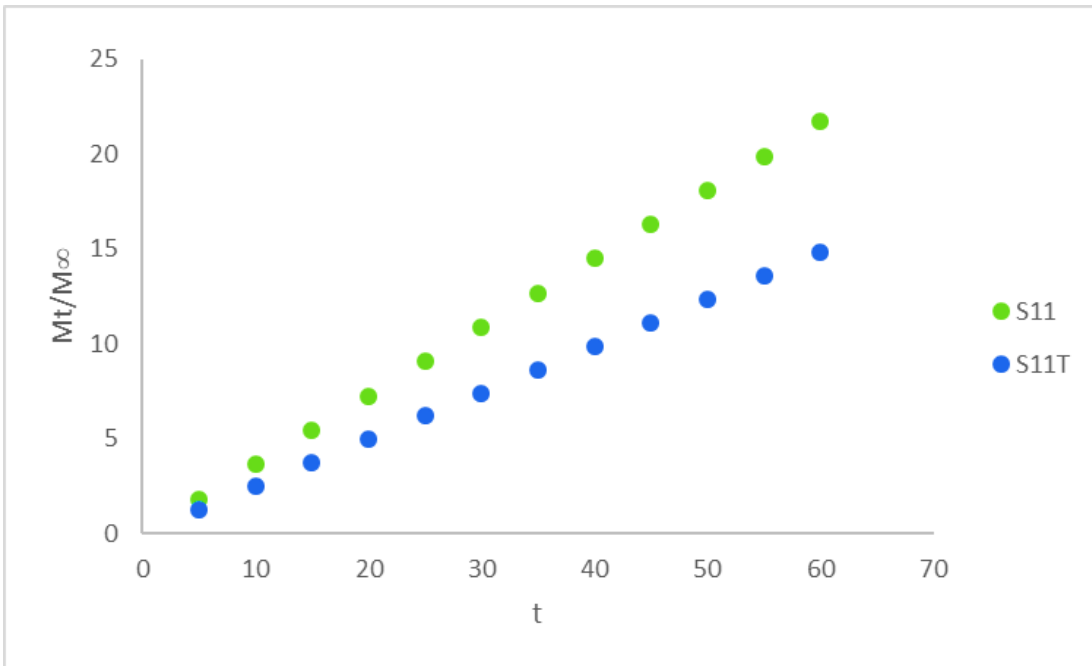
Şekil 5.31. A1 ve A1T' den ilaç salım verilerinin sıfırncı mertebe modeline uygulanması.



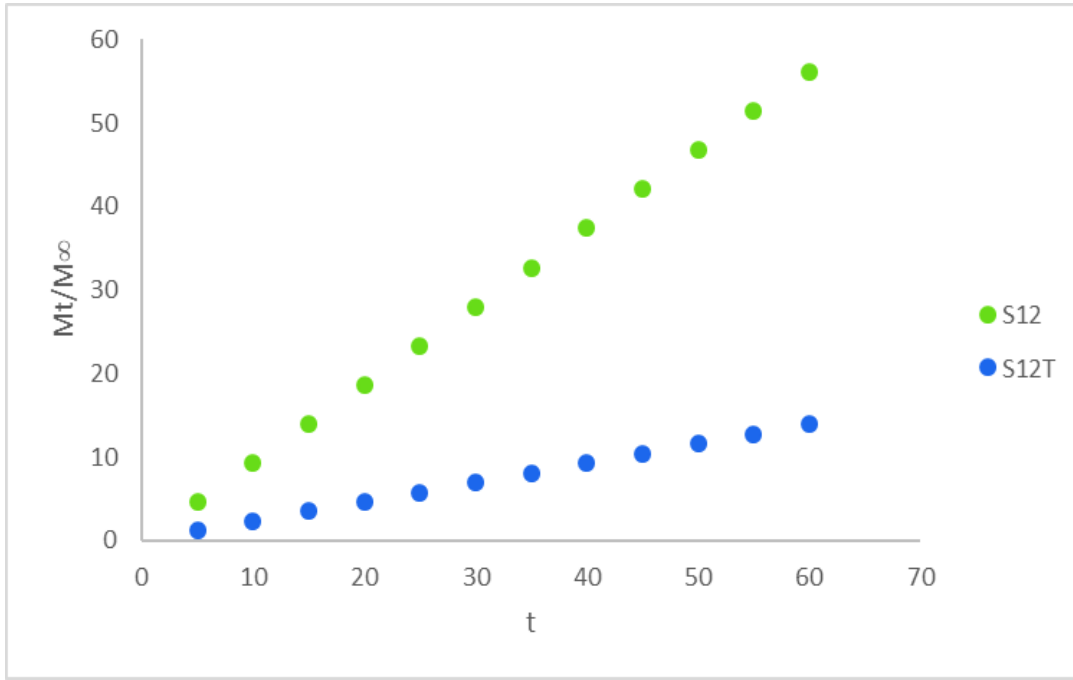
Şekil 5.32. P11 ve P11T' den ilaç salım verilerinin sıfırncı mertebe modeline uygulanması.



**Şekil 5.33.** P12 ve P12T' den ilaç salım verilerinin sıfırıncı mertebe modeline uygulanması.



**Şekil 5.34.** S11 ve S11T' den ilaç salım verilerinin sıfırıncı mertebe modeline uygulanması.

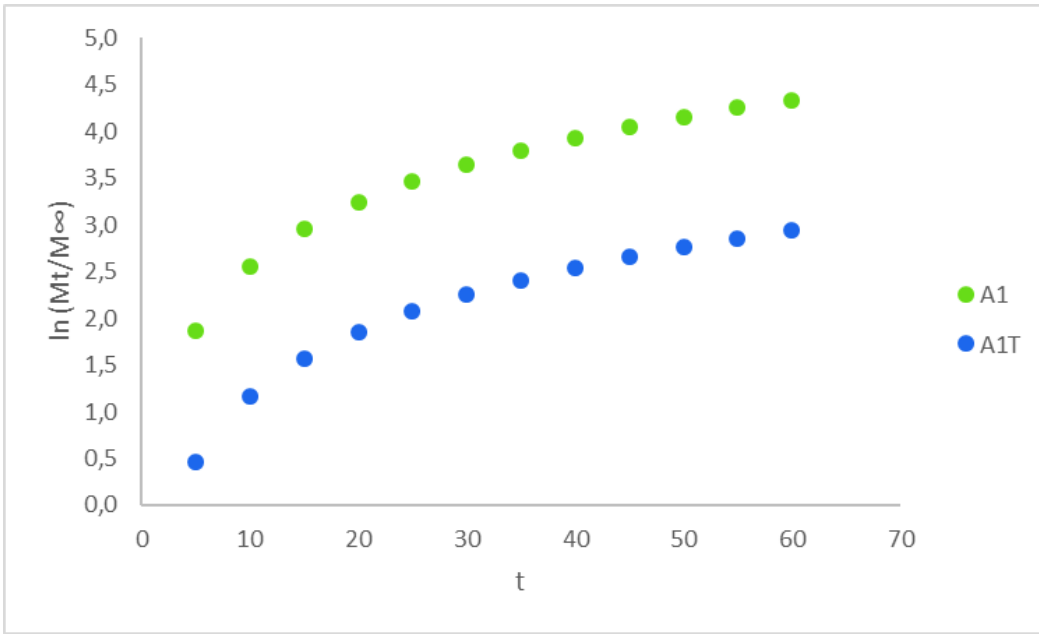


**Şekil 5.35.** S12 ve S12T' den ilaç salım verilerinin sıfırncı mertebe modeline uygulanması.

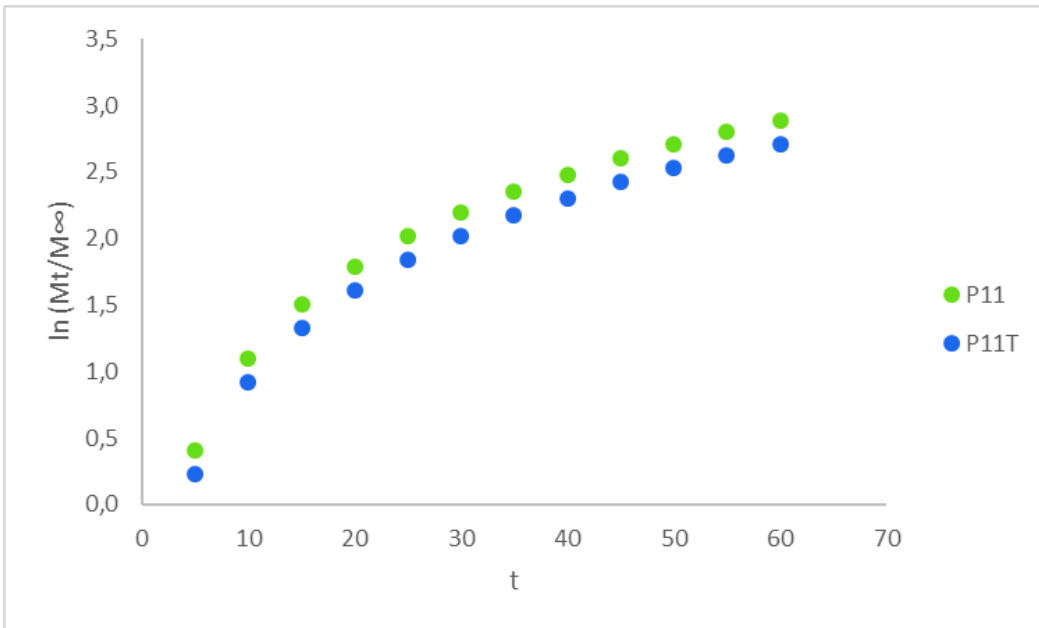
**Çizelge 5.5.** T80 katkılı ve katkısız biyokompozitlerin sıfırncı.derece salım katsayısı ( $K_0$ ) değerleri.

	$K_0$	$R^2$
<b>A1</b>	0,2443	1
<b>P11</b>	0,2992	1
<b>P12</b>	0,5116	1
<b>S11</b>	0,362	1
<b>S12</b>	0,9343	1
<b>A1T</b>	0,3158	1
<b>P11T</b>	0,2501	1
<b>P12T</b>	0,2501	1
<b>S11T</b>	0,2467	1
<b>S12T</b>	0,2324	1

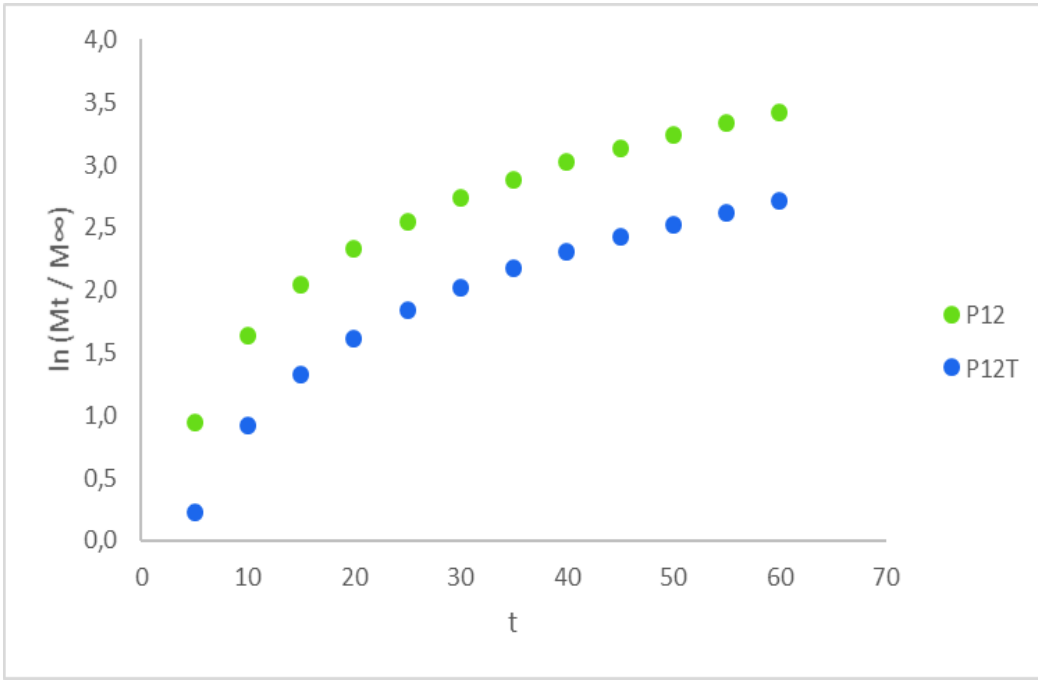
Birinci mertebe modeline uyarlanan salım verileri Şekil 5.36-40' da verilmiştir. Çizelge 5.6' da hesaplanan birinci derece salım katsayıları verilmiştir.



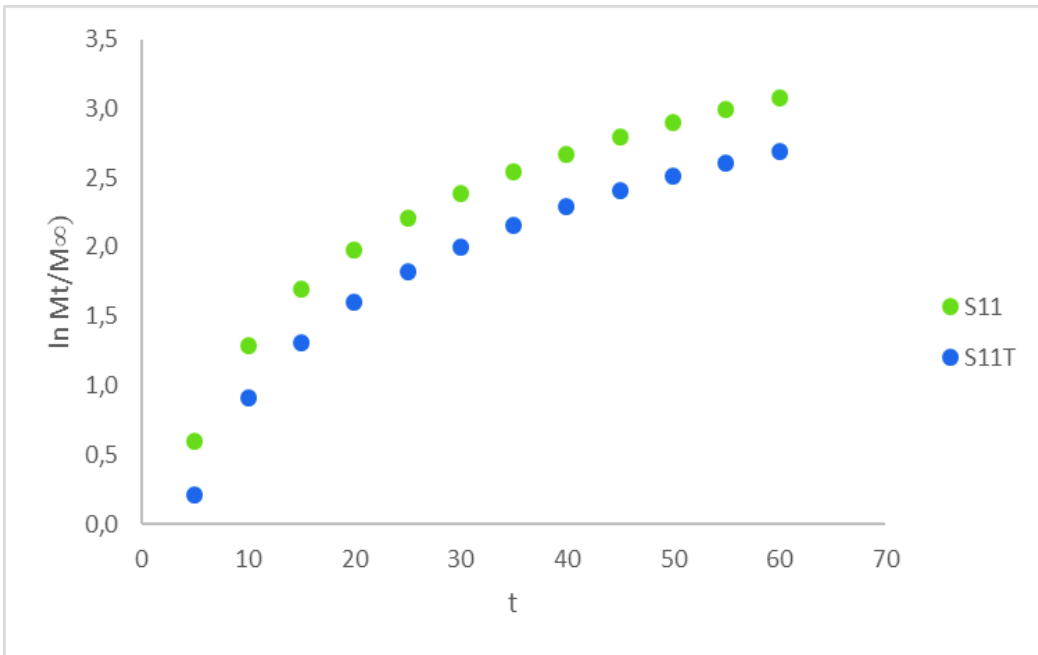
Şekil 5.36. A1 ve A1T' den ilaç salım verilerinin birinci mertbe modeline uygulanması.



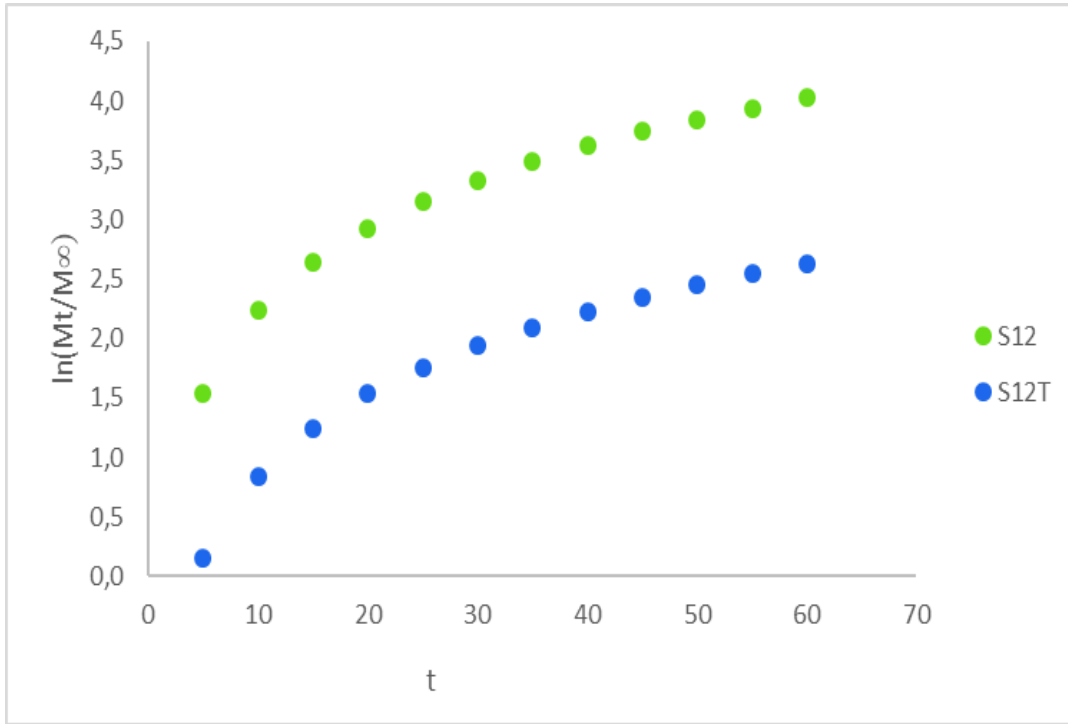
Şekil 5.37. P11 ve P11T' den ilaç salım verilerinin birinci mertbe modeline uygulanması.



Şekil 5.38. P12 ve P12T' den ilaç salım verilerinin birinci mertbe modeline uygulanması.



Şekil 5.39. S11 ve S11T' den ilaç salım verilerinin birinci mertbe modeline uygulanması.



Şekil 5.40. S12 ve S12T' den ilaç salım verilerinin birinci merteye modeline uygulanması.

Çizelge 5.6. T80 katkılı ve katkısız biyokompozitlerin birinci merteye kinetik katsayıları

	<b>K</b>
<b>A1</b>	0,0425
<b>P11</b>	0,9986
<b>P12</b>	0,0425
<b>S11</b>	0,0426
<b>S12</b>	0,0396
<b>A1T</b>	0,0395
<b>P11T</b>	0,0395
<b>P12T</b>	0,0396
<b>S11T</b>	0,0396
<b>S12T</b>	0,0397

Tüm modellerin şekilleri incelendiğinde T80 katkısız biyokompozitlerin salım değerleri T80 katkılı olanların üstünde olduğu görülebilmektedir. Bu da T80 katkısının salım kinetiğini etkilediğini göstermektedir.

Korsmeyer-Peppas modelinde belirlenen  $n$  değerlerinin 1' e oldukça yakın oldukları görülmektedir. Literatürde bu sonuç biyokompozitlerden ilaç salım mekanizmasının sıfırncı mertebeye uyduğunun bir kanıtı olarak yorumlanmıştır. Bu alışma da verilerin sıfırncı mertebeye uygulaması sonucu oldukça yüksek  $R^2$  değerleri elde edilmiştir (Pulat vd., 2013). Çalışılan sistemlerin sıfırncı mertebe kinetik modeline uyduğu bu şekilde de gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, doğal bir lif olan fabrika üretim sonrası çay atığı ve doğal bir polimer olan kitosan kullanılarak biyokompozit malzemeler hazırlanmıştır. Doğal lifler, alkali, silan ve peroksit ile ön işlemler uygulandıktan sonra destek malzemesi olarak kullanılmıştır. Gliserin ve Tween80 katkı malzemeleri eklenerek 10 ayrı biyokompozit hazırlanmış ve katkı malzemelerinin malzeme özelliklerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın daha önceki benzer destek ve matris malzemesinin kullanıldığı çalışmalardan en önemli farkı, biyokompozitlerin dondurarak kurutma yöntemi ile kurutulması ve gözle görülebilen gözenekleri olan, süngerimsi yapıda malzemelerin hazırlanmasıdır.

Hazırlanan farklı bileşimlerdeki biyokompozitler DMA, SEM, su buharı aktarım hızı, su tutma, nem tutma, gözeneklilik ve oksijen aktarım hızı testleriyle incelenmiştir. Ayrıca biyokompozitlerin aktif yara örtüsü olarak kullanılabilirliğini incelemek için biyokompozitlere ilaç yüklemesi yapıp PBS içerisinde ilaç salımı gözlenmiştir. İlaç-biyokompozit sistemlerinden ilaç salımının mekanizmasını araştırmak için Higuchi, Korsmeyer-Peppas, sıfırıncı ve birinci mertebe kinetik modelleri uygulanmıştır.

Elde edilen SEM görüntülerinden, biyokompozitlerdeki gözenekli yapılar daha yakından incelenerek katkı malzemesi T80' in genellikle gözeneklerin fiziksel karakterlerini etkilediği görülmüştür. Dinamik mekanik analizlerinde  $\tan\delta$  ve depolama modülü parametreleri ile incelenmiş ve katkı malzemesi T80 ile uygulanan peroksit ön işlemlerin elastik davranışı etkilediği belirlenmiştir. Seçilen bazı biyokompozitlere uygulanan oksijen geçirgenlik testleri sonucunda örneklerden oksijen aktarımının mümkün olduğu gözlenmiştir. Malzemelerin nem ve su tutma özellikleri incelendiğinde % nem tutma değerlerinin % 70 seviyelerine çıkarak ortamı nemli tutabileceği, % su tutma değerlerinin de ortalama % 60 seviyelerinde kalarak ortamdaki suyu absorplayabileceği bulunmuştur. Su buharı aktarım hızı belirleme çalışmalarında da yara örtüleri için elverişli olabilecek değerler gözlenmiştir. İlaç salım mekanizmasını değerlendirmek için uygulanan kinetik modellerde salımın Fick difüzyon ile olmasının yanında polimerlerin fiziksel özelliklerindeki değişimden de etkilendiği belirlenmiştir.



Yara örtüsü çalışmalarında öncülüğü üstlenen biyoaktif yara örtülerinin üstünlükleri göz önüne alındığında; bu çalışmada hazırlanan biyokompozitlerin bu alanda gelecek vaad edebilecek yapıda olduğu söylenebilir. Bu malzemeler ile yapılacak çalışmaların devamında malzemelerin gözenekliliğinin farklı yöntemler ile incelenmesi ve uygulanacak yüzeye yapışabilirliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Adeli, H., Khorasani, M.T., Parvazinia, M., 2018, Wound dressing based on electrospun PVA/chitosan/starch nanofibrous mats: Fabrication, antibacterial and cytocompatibility evaluation and in vitro healing assay, *International Journal of Biological Macromolecules*, 122, 238-254.
- Ajmal, G., Bonde, G. V., Thokala, S., Mittal, P., Khan, G., Singh, J., Pandey, V. K., Mishra, B., 2019, Ciprofloxacin HCl and quercetin functionalized electrospun nanofiber membrane: fabrication and its evaluation in full thickness wound healing, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47, 1, 228–240.
- Akbar, A., Shakeel, A., 2018, A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 109, 273–286.
- Akturk, O., Tezcaner, A., Bilgili, H., Deveci, M.S., Gecit, M.R., Keskin, D., 2011, Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 112, 3, 279-288.
- Anbazhagan, S., Thangavelu, K.P., 2018, Application of tetracycline hydrochloride loaded-fungal chitosan and Aloe vera extract based composite sponges for wound dressing, *Journal of Advanced Research*, 14, 63-71.
- Bader, R.A., Putnam, D.A., 2013, *Engineering polymer systems for improved drug delivery*, John Wiley & Sons, Inc., 474p.
- Bano, I., Arshad, M., Yasin, T., Ghauri, M.A., Younus, M., 2017, Chitosan: a potential biopolymer for wound management, *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 380–383.
- Barbosa, J., Borges, S., Amorim, M., Pereira, M.J., Oliveira, A., Pintado, M.E., Teixeira, P., 2015, Comparison of spray drying, freeze drying and convective hot air drying for the production of a probiotic orange powder, *Journal of Functional Foods*, 17, 340-351.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- Bhattacharai, N., Gunn, J., Zhang, M., 2010, Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 83–99.
- Caló, E., Khutoryanskiy, V.V., 2015, Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products, *European Polymer Journal*, 65, 252-267.
- Caridade, S.G., Merino, E.G., Alves, N.M., Bermudez, V.Z., Boccaccini, A.R., Mano, J.F., 2012, Chitosan membranes containing micro or nano-size bioactive glass particles: evolution of biomineralization followed by in situ dynamic mechanical analysis, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 20, 173–183.
- Çankaya, N., Sökmen, Ö., 2016, Kitosan-kil biyolanokompozitleri, *Politeknik Dergisi*, 19 (3), 283-295.
- Dash, M., Chiellini, F., Ottenbrite, R.M., Chiellini, E., 2011, Chitosan- a versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications, *Progress in Polymer Science*, 36, 981–1014.
- Dhivya, S., Padma, V. V., Santhini, E., 2015, Wound dressings – a review, *BioMedicine*, 5, 4, 24-28.
- Dragostin, O.M., Samal, S.K., Dash, M., Lupascu, F., Pânzariu, A., Tuchilus, C., Ghetu, N., Danciu, M., Dubruel, P., Pieptu, D., Vasile, C., Tatia, R., Profire, L., 2016, New antimicrobial chitosan derivatives for wound dressing applications, *Carbohydrate Polymers*, 14, 28–40.
- Duarte Junior, A. P., Madureira Tavares, E. J., Gabbay Alves, T. V., Regina de Moura, M., Ferreira da Costa, C. E., Silva Júnior, J. O. C., Ribeiro Costa, R. M., 2017, Chitosan nanoparticles as a modified diclofenac drug release system, *Nanopart Research*, 19:274, 19p.
- Ekmen, M., 2009, Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı, Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 111s.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- Filiz, S., 2018, Atık Liflerden Hazırlanan Biyokompozitlerin Karakterizasyonu ve İlaç Difüzyon Davranışının Belirlenmesi, Yüksek lisans tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 76s.
- Fowler, P.A, Hughes, J.M., Elias, R.M., 2006, Biocomposites: technology, environmental credentials and market forces, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86, 1781–1789.
- Gallastegui, A., Spesia, M.B., Dell'Erba, I.E., Chesta, C.A., Previtali, C.M., Palacios, M., Rodrigo E., Gómez, L., 2019, Controlled release of antibiotics from photopolymerized hydrogels: Kinetics and microbiological studies, *Materials Science & Engineering C*, 102, 896-905.
- Gu, B.K., Park, S. J, Kim, M.S., Lee, Y.J., Kim, J-II, Kim, C.H., 2016, Gelatin blending and sonication of chitosan nanofiber mats produce synergistic effects on hemostatic functions, *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 89–96.
- Gupta, A., Kowalczyk, M., Heaselgrave, W., Britland, S.T., Martin, C., Radecka, I., 2019, The production and application of hydrogels for wound management: a review, *European Polymer Journal*, 111, 134–151.
- Hamedi, H., Moradi, S., Hudson, S. M., Tonelli, A. E., 2018, Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: a review, *Carbohydrate Polymers*, 199, 445-460.
- Higuchi T., 1961, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *Journal Pharmaceutical Science*, 50, 874-5.
- John, M.J., Thomas, S., 2008, Biofibres and biocomposites, *Carbohydrate Polymers*, 71, 343–364.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- Koosehghol, S., Ebrahimian-Hosseiniabadi, M., Alizadeh, M., Zamanian, A., 2017, Preparation and characterization of in situ chitosan/polyethylene glycol fumarate/thymol hydrogel as an effective wound dressing, *Materials Science and Engineering C*, 79, 66–75.
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A., 1983, Mechanism of release from porous hydrophilic polymers., *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 25–35.
- Kurtoğlu, A.H., Karataş, A., 2009, Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: modern yara örtüleri, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38 (3), 211-232.
- Kweon, H., Ha, H.C., Um, I.C., Park, Y.H., 2001, Physical properties of silk fibroin/chitosan blend films, *Journal of Applied Polymer Science*, 80, 928–934.
- Mahender, C., Soam, A., Ade, R., Vadla, S., Nayak, S., Nanda, J., Sumangala, T.P., 2019, Enhancement in the magnetic and electrical conductivity properties of PVA- black tea composite films, *Materials Research Express*, 6, 065310.
- Martín-Illana, A., Cazorla-Luna, R., Notario-Pérez, F., Bedoyoda, L. M., Ruiz-Caro, R., Veiga, M. D., 2018, Freeze-dried bioadhesive vaginal bigels for controlled release of Tenofovir, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Mi, F.-L., Shyu, S.-S., Wu, Y.-B., Lee, S.-T., Shyong, J.-Y., Huang, R.-N., 2001, Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing, *Biomaterials*, 22, 165-173.
- Mirzaie, Z., Reisi-Vanani, A., Barati, M., 2019, Polyvinyl alcohol-sodium alginate blend, composited with 3D-graphene oxide as a controlled release system for curcumin, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 50, 380-387.
- Muzzarelli, R.A.A., 2009, Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone, *Carbohydrate Polymers*, 76, 167–182.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- Nireesha, G.R., Divya, L., Sowmya, C., Venkateshan, N., Niranjana, Babu, M., Lavakumar, V., 2013, Lyophilization/freeze drying - an review, *International Journal Of Novel Trends In Pharmaceutical Sciences*, 3, 87-98.
- Noori, S., Kokabi, M., Hassan, Z.M., 2015, Nanoclay enhanced the mechanical properties of poly(vinylalcohol) /chitosan /montmorillonite nanocomposite hydrogel as wound dressing, *Procedia Materials Science*, 11, 152-156.
- Öztekin, M., 2017, Kitosan nanopartiküllerine ve kitosan-halloysit nanokompozitlerine metronidazole yüklenmesi, salınımı ve adsorpsiyonunun incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı, 108s.
- Patel, S., Srivastava, S., Singh, M.R., Singh, D., 2017 Preparation and optimization of chitosan-gelatin films for sustained delivery of lupeol for wound healing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 1888-1897.
- Poonguzhali, R., Khaleel, B.S., Kumari, V.S., 2018, Novel asymmetric chitosan / PVP / nanocellulose wound dressing: In vitro and in vivo evaluation, *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 1300-1309.
- Peng, Y., Wu, Y., Li, Y., 2013, Development of tea extracts and chitosan composite films for active packaging materials, *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 282– 289.
- Pulat, M., Kahraman, A.S., Tan, N., Gümüşderelioğlu, M., 2013, Sequential antibiotic and growth factor releasing chitosan-PAAm semi-IPN hydrogel as a novel wound dressing, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 24, 7, 807-819.
- Safdar, R., Omar, A.A., Arunagiri, A., Regupathi, I., Thanabalan, M., 2018, Potential of chitosan and its derivatives for controlled drug release applications – a review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 30790-1 (18), 1773-2247.
- Sahana, T.G., Rekha, P.D., 2018, Biopolymers: applications in wound healing and skin tissue engineering, *Molecular Biology Reports*, 45, 2857–2867.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- Serim, T.M., 2011, Kontrollü salım yapan Rivastigmin içeren implante partiküler sistemlerin formülasyonu üzerine çalışmalar, Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 135s.
- Shariatini, Z., 2019, Pharmaceutical applications of chitosan, *Advances in Colloid and Interface Science*, 263, 131–194.
- Stark, W., 2013, Investigation of the curing behaviour of carbon fibre epoxy prepreg by Dynamic Mechanical Analysis DMA, *Polymer Testing*, 32, 231–239.
- Sudheesh, Kumar, P. T., Lakshmanan, V.-K., Anilkumar, T.V., Ramya, C., Reshmi, P., Unnikrishnan, A.G., Nair, S.V., Jayakumar, R., 2012, Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano zno composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation, *Applicaiton Materials Interfaces*, 4, 2618-2629.
- Tsao, C.T., Chang, C.H., Lin, Y.Y., Wu, M.F., Wang, J.L., Young, T.H., Han, J.L., Hsieh, K.H., 2011, Evaluation of chitosan/ $\gamma$ -poly(glutamic acid) polyelectrolyte complex for wound dressing materials, *Carbohydrate Polymers*, 84, 812–819.
- Wambua P, Ivens J, Verpoest I., , 2003, Natural fibres: Can they replace glass in fibre reinforced plastics?, *Composites Science and Technology*, 63(9), 1259-1264.
- Wang, R., Shou, D., Lv, O., Kong, Y., Deng, L., Shen, J., 2017, pH-Controlled drug delivery with hybrid aerogel of chitosan,carboxymethyl cellulose and graphene oxide as the carrier, *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 248-253.
- Wu, C.S., 2018, Preparation, characterization, and bioactivity of the polyester and tea waste green composites, *Polymer Bulletin*, 75, 5197–5216.
- Yolcu, F., 2009, Biyoaktif molekülün kontrollü salımında kullanılmak üzere biyoyumlu taşıyıcı implantların sentezlenmesi ve kontrollü salım mekanizmasının belirlenmesi, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, 59s.