

**KİTOSAN NANOPARTİKÜLLERİNE VE KİTOSAN-
HALLOYSİT NANOKOMPOZİTLERİNE METRONİDAZOLE
YÜKLENMESİ, SALINIMI VE ADSORPSİYONUNUN
İNCELENMESİ**

**METRONIDAZOLE LOADED CHITOSAN
NANOPARTICLES AND CHITOSAN-HALLOYSITE
NANOCOMPOSITES; INVESTIGATION OF RELEASE AND
ADSORPTION**

MERVE ÖZTEKİN

PROF. DR. YEŞİM SAĞ AÇIKEL

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Biyomühendislik Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2017

Merve ÖZTEKİN in hazırladığı "**Kitosan Nanopartiküllerine ve Kitosan-Halloysit Nanokompozitlerine Metronidazole Yüklenmesi, Salınımı ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi**" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**' nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

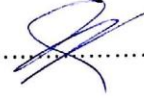
Prof. Dr. TÜLİN KUTSAL
Başkan



Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL
Danışman



Doç. Dr. Macid NURBAŞ
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

16/01/2017

Merve Öztekin

ÖZET

KİTOSAN NANOPARTİKÜLLERİNE VE KİTOSAN-HALLOYSİT NANOKOMPOZİTLERİNE METRONİDAZOLE YÜKLENMESİ, SALINIMI VE ADSORPSİYONUNUN İNCELENMESİ

Merve ÖZTEKİN

Yüksek Lisans, Biyomühendislik A.B.D.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL

Ocak 2017, 108 sayfa

Tez çalışmasında iyonik jelleşme tekniği kullanılarak kitosan nanopartiküllerinin oluşturulması, halloysit nanotüpleri ile nanokompozit hale getirilerek, her iki bileşeninden daha üstün özelliklere sahip ilaç taşıyıcı ve adsorbent malzeme elde etmek hedeflenmiştir.

Kitosan-halloysit nanokompozitlerine, nitroimidazol ailesinden seçilen metronidazol antibiyotiği yüklenmiştir. Kitosan-halloysit nanokompozitlerinin karakterizasyonu yapılmış, hibrid-nanotüplerin morfolojisi ve partikül boyut aralığı belirlenmiştir. Metronidazol' ün kitosan nanopartiküllerine ve kitosan-halloysit nanokompozitlerine adsorpsiyonu incelenmiş, söz konusu partiküllerin adsorpsiyon kapasiteleri ve verimlilikleri karşılaştırılmıştır. Daha sonra kitosan nanopartikülünden ve kitosan-halloysit nanokompozitinden metronidazol salımı incelenmiştir.

İyonik jelleşme tekniği ile sentezlenen kitosan nanopartikülünün büyüklüklerine kitosan/TPP oranının etkileri incelenmiştir. Yapılan analizler en küçük nanopartiküllerin pH = 5' de, çapraz bağlayıcı olarak tripolifosfatın %0.25 oranı kullanıldığında elde edildiğini göstermiştir.

Kitosan ve Halloysit-Kitosan nanokompozitinin ilaç adsorpsiyonuna pH, kompozit oranı, ilaç derişimi ve partikül miktarı gibi parametrelerin etkisi incelenmiştir.

Kitosan nanopartikülünde optimum koşullarda partiküllerin adsorpsiyon verimliliği 3.saattin sonunda % 33.45 iken bu değer kompozitte % 66.14 olarak bulunmuştur.

Partiküllerden metronidazol salım değerlerinin bulunabilmesi için in-vivo ortam oluşturmak amacıyla fosfat buffer ve hidroklorik asit tamponları kullanılmıştır. Partiküllerin kapsülleme verimliliği (% EE), yükleme kapasiteleri ve salım yüzdeleri hesaplanmıştır.

Taramalı elektron mikroskopu (SEM), geçirimli elektron mikroskopu (TEM) ve Brunauer-Emmett-Teller (BET) aleti Kitosan ve Kitosan-Halloysit hibrid-nanotüplerin morfolojisini belirlemek için kullanılmıştır. Partiküllerin boyut aralığı zetasizer kullanılarak ölçülmüştür. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) ile, moleküler bağ karakterizasyonu yapılarak; partiküllerin yapısındaki fonksiyonel gruplar, iki bileşiğin aynı olup olmadığı, yapıdaki bağların durumu, bağlanma yerleri belirlenmiştir.

Sıvı çözeltide adsorplanmadan kalan Metronidazol miktarları UV spektrofotometre kullanılarak saptanmıştır. Sıcaklık değişiminin partikülleri nasıl etkilediğinin bulunabilmesi amacıyla da Termogravimetrik (TGA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazları ile analizleri yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: kitosan nanopartikül, halloysit nanotüp, adsorpsiyon, antibiyotik, nanokompozitler.

ABSTRACT

METRONIDAZOLE LOADED CHITOSAN NANOPARTICLES AND CHITOSAN-HALLOYSITE NANOCOMPOSITES; INVESTIGATION OF RELEASE AND ADSORPTION

Merve ÖZTEKİN

Master of Science, Bioengineering Division

Supervisor: Prof. Dr. Yesim SAG AÇIKEL

January 2017, 108 pages

In this thesis study, it was aimed to obtain the drug carrier and adsorbent material with superior properties than the two components by making the nanoparticles of chitosan nanocomposite by using ionic gelation technique and making it nanocomposite with halloysite nanotubes.

Chitosan-Halloysite nanocomposites were loaded with the Metronidazole antibiotic selected from the nitroimidazole family. Characterization of chitosan-halloysite nanocomposites was performed, and the morphology and particle size range of the hybrid nanotubes were determined. The adsorption of Metronidazole to chitosan nanoparticles and chitosan-halloysite nanocomposites were investigated, and the adsorption capacities and efficiencies of the particulates were compared. Then Metronidazole release was examined from chitosan nanoparticles and chitosan-halloysite nanocomposites.

The effects of chitosan / TPP ratio on the sizes of chitosan nanoparticles synthesized by ionic gelation technique have been investigated. The analyzes show that the smallest nanoparticles are obtained at pH = 5 and 0.25% of Triphosphosphate as the crosslinker.

The effect of parameters such as pH, composite ratio, drug concentration and particle size on drug adsorption of Chitosan and Halloysite-Chitosan nanocomposite were investigated.

At optimal conditions in chitosan nanoparticle, the adsorption efficiency of the particles was 33.45 % at the end of the 3rd hour, while the nanocomposite was found to be 66.14 %.

Phosphate Buffer and Hydrochloric Acid buffers were used to form the in-vivo medium in order to have metronidazole release values from the particles. The encapsulation efficiency (% EE), loading capacities and percentages of release of the particles were calculated.

Scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM) and Brunauer-Emmett-Teller (BET) instruments were used to determine the morphology of the chitosan and chitosan-halloysite hybrid nanotubes. The particle size range was measured using a zetasizer. By using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), molecular bond characterization is performed; the functional groups in the structure of the particles, whether the two compounds are the same, the state of the bonds in the structure, the binding sites are determined.

Quantities of Metronidazole remaining after adsorption of the liquid solution were determined using UV spectrophotometer.

In order to find out how the temperature change affects the particles, they were analyzed by Thermogravimetric (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) instruments.

Keywords: chitosan nanoparticle, halloysite nanotube, adsorption, antibiotic, nanocomposites.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam boyunca desteğini esirgemeyip yanımda olan, bana yol gösteren ve yönlendiren saygı değer hocam **Prof. Dr. Yeşim Sağ Açıkel**' e,
Hayattaki en büyük şansım olan, vazgeçtiğim her an beni yeniden cesaretlendiren ve benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem **Mine Öztekin**, babam **Mithat Öztekin** ve kardeşlerim **Tuğçe Öztekin** ile **Kaan Tekin Öztekin**' e,
2210-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Yüksek Lisans Bursu programı kapsamında çalışmalarına maddi destek sağlayan **TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı**' na,
Ankara'da kalmam da ve akademik çalışmamı tamamlayabilmem de büyük etkisi olan **Nejat Ertürk**' e,
Çalışmam süresince bana yardımcı olan, karşılaştığım zorlukları benimle göğüsleyen, Ankara'nın bitmeyen okul yolunu, ayazını daha çekilebilir hale getiren, iyi ki tanışmışım dediğim laboratuvar arkadaşlarım **Özge Can Aşkar**, **Ezgi Türkeş**, **Burcu Nazlı** ve **Görkem Polat**' a,
Yurtta kaldığım süre boyunca çalışmalarımın ilerlemesinde getirdiği bir kahvenin bile etkisinin olduğunu düşündüğüm, oda arkadaşım **Merve Polat**' a,
Karakterizasyon çalışmalarımın tamamlanabilmesi için analizlerimi yapma imkanı bulduğum **ODTÜ Merkez Laboratuvarı çalışanlarına**,

Çalışmamda küçük ya da büyük yardımını esirgemeyen herkese, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma **TÜBİTAK** tarafından kitosan nanopartiküllerine ve kitosan-halloysit nanokompozitlerine metronidazol yüklenmesi, salınımı ve adsorpsiyonunun incelenmesi konulu öncelikli alanlara yönelik yurt içi yüksek lisans bursu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvii
1. GİRİŞ	1
2. İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	3
2.1. İlaç Taşınım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar	4
2.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	5
2.1.2. Çözücü Etkileşimli Sistemler	6
2.1.3. Kimyasal Olarak Kontrollü (Biyo-bozunur) Sistemler	6
2.1.4. Diğer sistemler	7
2.2. İlaç Salım Sistemlerinin Sahip Olması Gereken Özellikler	8
2.2.1. Biyoyoumluluk	8
2.2.2. Biyobozunurluk	8
2.2.3. Uygun Parçalanma Hızı	8
2.3. İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Biyomalzemeler	9
2.3.1. Kitin ve Kitosan	11
2.3.2. Halloysit	16
2.3.3. Kompozit Malzemeler	17
2.4. İlaç Salım Sisteminde Kullanılan İlaç: Metronidazol	19
2.4.1. Kimyasal Özellikleri	20
2.4.2. Metabolik İşlevi	21
3. ADSORPSİYON TEORİSİ	22
3.1. Türleri ve Etki Eden Parametreler	22
3.2. Deney Sisteminde Başlangıç Adsorpsiyon Hızlarının ve Denge Adsorpsiyon Verimliliklerinin Hesaplanması	22
3.3. Adsorpsiyon Dengesi ve Adsorpsiyon İzotermleri	23
3.3.1. Langmuir Modeli	23
3.3.2. Freundlich Modeli	24

3.4. Adsorpsiyon Kinetiği.....	25
3.4.1. Yalancı Birinci Dereceden Kinetik Model	25
3.4.2. Yalancı İkinci Dereceden Kinetik Model.....	25
4. KAYNAK ÖZETİ	26
5. MATERYAL-METOD	28
5.1. Partiküllerin Hazırlanması	28
5.2. Partiküllerin Karakterizasyona Hazırlanması.....	29
5.3. Adsorpsiyon Çalışmaları	30
5.4. İlaç Yükleme.....	32
6. SONUÇLAR	34
6.1. Kitosan Nanopartikül Karakterizasyon Çalışma Sonuçları	34
6.1.1. FT-IR analizi	34
6.1.2. TGA Analizi.....	35
6.1.3. DSC Analizi.....	36
6.1.4. DLS Analizi	37
6.1.5. SEM Analizi	39
6.1.6. TEM Analizi.....	41
6.2. Halloysit/Kitosan Nanokompozit Karakterizasyon Çalışma Sonuçları	42
6.2.1. FT-IR Analizi	42
6.2.2. TGA Analizi.....	43
6.2.3. DSC Analizi.....	45
6.2.4. DLS Analizi	45
6.2.5. SEM Analizi	46
6.2.6. TEM Analizi.....	47
6.2.7. BET Analizi	48
6.3. Kitosan Nanopartikülüne Metronidazol Adsorpsiyonunun İncelenmesi	49
6.3.1. pH Etkisi.....	49
6.3.2. Kitosan Miktarının Etkisi.....	52
6.3.3. Başlangıç Metronidazol Derişiminin Etkisi	55
6.3.4. Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzoterm Modellerine Uyumun İncelenmesi.....	58
6.3.5. Kinetik Modellerine Uyumun İncelenmesi	61
6.4. Halloysit Nanopartikülüne Metronidazol Adsorpsiyonunun İncelenmesi	63
6.4.1. pH Etkisi.....	63

6.4.2. Halloysit Nanopartikül Miktarının Etkisi	66
6.4.3. Başlangıç Metronidazol Derişiminin Etkisi	69
6.4.4. Langmuir ve Freundlich İzoterm Modellerine Uyumun İncelenmesi.....	72
6.4.5. Kinetik Modellerine Uyumun İncelenmesi	75
6.5. Halloysit/Kitosan Nanokompozitlerine Metronidazol Adsorpsiyonunun İncelenmesi.....	78
6.5.1. pH Etkisi.....	78
6.5.2. Halloysit/Kitosan Nanokompozit Miktarının Etkisi	82
6.5.3. Başlangıç Metronidazol Derişiminin Etkisi	85
6.5.4. Langmuir ve Freundlich İzoterm Modellerine Uyumun İncelenmesi.....	88
6.5.5. Kinetik Modellerine Uyumun İncelenmesi	91
6.6. Kitosan Nanopartikülüne Metronidazol Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi.....	94
6.7. Halloysit/Kitosan Nanokompozitine Metronidazol Yüklenmesinin İncelenmesi	95
6.8. Kitosan Nanopartiküllerinden Metronidazol Salımının İncelenmesi.....	96
6.9. Halloysit/Kitosan Nanokompozitinden Metronidazol Salımının İncelenmesi.....	98
7. DEĞERLENDİRME ve ÖNERİLER	100
8. KAYNAKLAR.....	105
9. ÖZGEÇMİŞ	108

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 6.1 Farklı TPP derişimlerinin partikül çapına etkisi.	40
Çizelge 6.2 Bet analizi sonucu elde edilen verilerin gösterimi.	49
Çizelge 6.3 Yüzey alan başına hesaplanan MNZ miktarları.	49
Çizelge 6.4 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $m_{\text{KTS}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	59
Çizelge 6.5 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $m_{\text{KNP}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	60
Çizelge 6.6 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda yalancı birinciden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $t=180.\text{dk.}$, $m_{\text{KNP}}=0.2\text{g}$, 175rpm).	62
Çizelge 6.7 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda yalancı ikinciden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $t=180.\text{dk.}$, $m_{\text{KNP}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	63
Çizelge 6.8 HLT nanopartikülleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=24.\text{s.}$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm). ...	73
Çizelge 6.9 MNZ' nin HLT nanopartikülüne adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t= 180.\text{dk.}$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	74
Çizelge 6.10 HLT ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı birinciden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	76
Çizelge 6.11 Nanokompozit ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı ikinciden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	77
Çizelge 6.12 Değişen pH değerlerinde ve HLT/KTS oranlarında, MNZ' ün nanokompozite adsorpsiyonunda, başlangıç adsorpsiyon hızları, birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarı, adsorplanan MNZ derişimi ve denge adsorpsiyon verimleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	79
Çizelge 6.13 HLT/KTS nanokompozitleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk.}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).	89

Çizelge 6.14 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozite adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=3, t= 180.dk., $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175 rpm).....	90
Çizelge 6.15 HLT/KTS nanokompozit ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı birinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=3, t=180.dk, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175 rpm).	92
Çizelge 6.16 HLT/KTS nanokompozit ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı ikinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=3, t=180.dk, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175 rpm).	93
Çizelge 6.17 Farklı tamponlar içinde bulunan KTS NP' lerin verim değerleri.	94
Çizelge 6.18 Farklı tamponlar içinde bulunan KTS NP' lerin yükleme kapasiteleri.	94
Çizelge 6.19 Farklı tamponlardaki HLT/KTS nanopartiküllerinin verim değerleri. .	95
Çizelge 6.20 Farklı tamponlardaki HLT/KTS nanopartiküllerinin yükleme kapasiteleri.	95
Çizelge 7.1 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l) partiküllerin MNZ adsorplama değerleri.....	101
Çizelge 7.2 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 50 mg/l) partiküllerin MNZ adsorplama değerleri.....	101
Çizelge 7.3 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l) partiküllerin Langmuir izoterm sabitleri.	102
Çizelge 7.4 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l) partiküllerin Freundlich izoterm sabitleri.	102
Çizelge 7.5 Farklı derişim değerlerinde KTS NP' ün yüzey alanı başına adsorplanan MNZ miktarları.....	103
Çizelge 7.6 Farklı derişim değerlerinde HLT/KTS nanokompozitinin yüzey alanı başına adsorplanan MNZ miktarları.	103
Çizelge 7.7 Partiküllerin MNZ yükleme verimlilikleri.	104

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Kontrollü salınım sistemlerinin ve alışılan dozaj şekillerinin karşılaştırılması [2].	3
Şekil 2.2 Membran Sistemler [6].	5
Şekil 2.3 Zincire Takılı Sistemler [9].	7
Şekil 2.4 a) Selüloz, b) KTS, c) Kitin kimyasal yapıları [20].	13
Şekil 2.5 İyonik Jelleşme Tekniği [19].	15
Şekil 2.6 HLT-KTS Kompoziti [33].	18
Şekil 2.7 Kimyasal formülü: $C_6H_9N_3O_3$ şeklindedir [38].	20
Şekil 5.1 MNZ' ün farklı derişimlerdeki kalibrasyonu.	31
Şekil 6.1 Saf KTS , % 0.25 TPP oranı ile elde edilen KTS NP, %0.5 TPP oranı ile elde edilen KTS NP, % 1 TPP oranı ile elde edilen KTS NP FT-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).	35
Şekil 6.2 1)% 0.25 TPP oranında sentezlenen KTS NP, 2) Saf KTS TGA analizleri.	36
Şekil 6.3 1)% 0.25 TPP oranı ile elde edilen KTS NP, 2)Saf KTS DSC analizleri.	37
Şekil 6.4 İyonik jelleşme yöntemi ile elde edilen KTS NP' ünün % 0.25 TPP oranında büyüklük dağılımı (Analiz süresi 5 dakika).	38
Şekil 6.5 İyonik jelleşme yöntemi ile % 0.5 TPP oranında sentezlenen KTS NP' ünün büyüklük dağılımı (Analiz süresi 5 dakika).	38
Şekil 6.6 İyonik jelleşme yöntemi ile % 1 TPP oranında sentezlenen KTS NP' nin büyüklük dağılımı (Analiz süresi 5 dakika).	39
Şekil 6.7 İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen kitosan nanoparçacıklarının sırasıyla TPP oranlarının artırılması sonucu elde edilen SEM görüntüleri.	40
Şekil 6.8 İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen KTS NP' lerin TEM görüntüleri	41
Şekil 6.9 Saf HLT nanopartikülünün FT-IR spektrumu.	43
Şekil 6.10 İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen KTS NP' lerinin ve HLT/KTS nanokompozitinin FT-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya HLT/KTS nanokompozit, saf KTS , % 0.25 TPP oranı ile elde edilen KTS NP).	43
Şekil 6.11 1) HLT/KTS nanokompoziti, 2) Saf KTS, 3) Saf HLT, TGA analiz sonuçları.	44
Şekil 6.12 1) HLT/KTS nanokompoziti, 2) Saf KTS, 3) Saf HLT DSC analiz sonuçları.	45

Şekil 6.13 HLT/KTS nanokompozitinin büyüklük dağılımı.	46
Şekil 6.14 A) Saf HLT, B) HLT/KTS nanokompozitleri, C) HLT/KTS nanokompoziti, D) HLT/KTS nanokompoziti SEM görüntüleri.	47
Şekil 6.15 HLT/KTS nanokompoziti TEM görüntüleri.	48
Şekil 6.16 Farklı pH değerlerinde birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamana bağlı değişimi.	50
Şekil 6.17 Farklı pH değerlerinin KTS NP lerinin MNZ adsorpsiyon ilk hızına etkisi.	50
Şekil 6.18 Farklı pH değerlerinde KTS NP lerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değişimi.	51
Şekil 6.19 Birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarına farklı pH değerlerinin etkisi.	51
Şekil 6.20 Farklı pH değerlerinde, KTS NP' lerine adsorplanan MNZ' ün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.	52
Şekil 6.21 Farklı KTS NP miktarlarında birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamana bağlı değişimi.	53
Şekil 6.22 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda, KTS NP miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi.	53
Şekil 6.23 Farklı KTS NP miktarlarında KTS NP' lerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değişimi.	54
Şekil 6.24 Birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarına, KTS NP miktarının etkisi.	54
Şekil 6.25 Artan partikül KTS NP miktarlarında MNZ adsorpsiyon verimlerinin değişimi.	55
Şekil 6.26 Artan MNZ derişimlerinde birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g, 175 rpm).	56
Şekil 6.27 MNZ' ün KTS NP' üne adsorpsiyonunda başlangıç MNZ derişimlerinin adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g, 175rpm).	56
Şekil 6.28 Farklı MNZ derişimlerinde KTS NP' üne adsorplanan MNZ derişimleri (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g,175rpm).	57
Şekil 6.29 Farklı MNZ derişimlerinde birim KTS NP ağırlığı başına KTS NP lerine adsorplanan MNZ miktarları (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g, 175 rpm).	57
Şekil 6.30 Farklı MNZ derişimlerinde, KTS NP' lerine adsorplanan MNZ verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=5, m _{KTS} =0,2 g, 175 rpm).	58

Şekil 6.31 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g, 175rpm).	59
Şekil 6.32 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich İzotermi (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g, 175rpm).	60
Şekil 6.33 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich modellerinin karşılaştırılması (T=25°C, pH=5, m _{KTS} = 0.2g, 175rpm).	61
Şekil 6.34 MNZ' ün KTS NP üne adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t= 180.dk, m _{KTS} = 0.2 g, 175 rpm).	61
Şekil 6.35 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t=180.dk., m _{KTS} = 0.2g, 175rpm).	62
Şekil 6.36 Farklı pH değerlerinde birim sorbent ağırlığı başına HLT nanopartikülü üzerine adsorplanan ilaç miktarının zamana bağlı değişimi.	64
Şekil 6.37 Farklı pH' ların adsorpsiyon ilk hızına etkisi.	64
Şekil 6.38 Farklı pH değerlerinde HLT nanopartikülünün MNZ' ü adsorpladığı derişim değerleri.	65
Şekil 6.39 Birim sorbent ağırlığı başına HLT nanopartikülüne adsorplanan MNZ miktarına farklı pH değerlerinin etkisi.	65
Şekil 6.40 Farklı pH değerlerinde, HLT nanopartikülü üzerine MNZ' ün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.	66
Şekil 6.41 Farklı HLT miktarlarında birim ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi.	66
Şekil 6.42 MNZ' ün HLT nanopartikülü üzerine adsorpsiyonunda HLT miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi.	67
Şekil 6.43 Farklı partikül miktarlarında HLT nanopartikülünün MNZ' ü adsorpladığı derişim değerleri.	68
Şekil 6.44 Birim HLT ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarına, HLT miktarının etkisi.	68
Şekil 6.45 Artan partikül miktarlarında nanopartikülün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.	69
Şekil 6.46 Artan MNZ derişimlerinde birim HLT ağırlığı başına nanopartiküle adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=3, m _{HLT} = 0.2g, 175 rpm).	70
Şekil 6.47 MNZ' ün HLT nanopartikülüne adsorpsiyonunda başlangıç MNZ derişimlerinin adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=3, m _{HLT} = 0.2g, 175rpm). 70	

Şekil 6.48 Farklı MNZ derişimlerinde HLT NP' üne adsorplanan MNZ derişim değerleri (T=25°C, pH=3, m _{HLT} = 0.2g, 175rpm).	71
Şekil 6.49 Farklı MNZ derişimlerinde birim HLT NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarları (T=25°C, pH=3, m _{HLT} = 0.2g, 175 rpm).....	71
Şekil 6.50 Farklı MNZ derişimlerinde HLT NP' ünün MNZ adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=3, m _{HLT} =0,2 g, 175 rpm).....	72
Şekil 6.51 HLT nanopartikülleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi (T=25°C, pH=3, t=24.s., m _{HLT} = 0.2g, 175rpm).....	73
Şekil 6.52 HLT nanopartikülü üzerine MNZ adsorpsiyonu için edilen Freundlich izotermi (T=25°C, pH=3, t=24.s., m _{HLT} = 0.2g, 175 rpm).....	74
Şekil 6.53 HLT nanopartikülü üzerine MNZ adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich modellerinin karşılaştırılması (T=25°C, pH=3, m _{HLT} = 0.2g, 175rpm). .	75
Şekil 6.54 MNZ' ün HLT nanopartikülüne adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t= 180.dk, m _{HLT} = 0.2 g, 175 rpm).	76
Şekil 6.55 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t= 180.dk, m _{nanokompozit} = 0.2 g, 175 rpm).....	77
Şekil 6.56 Farklı pH değerlerinde birim HLT/KTS ağırlığı başına, HLT/KTS nanokompoziti üzerine adsorplanan ilaç miktarının zamana bağlı değişimi.	78
Şekil 6.57 Farklı pH' ların HLT/KTS nanokompozitine MNZ ün adsorpsiyon ilk hızına etkisi.	80
Şekil 6.58 Farklı pH değerlerinde HLT/KTS nanokompozitlerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değişimi.	81
Şekil 6.59 Birim HLT/KTS ağırlığı başına, HLT/KTS nanokompozitine adsorplanan MNZ miktarına farklı pH değerlerinin etkisi.....	81
Şekil 6.60 Farklı pH değerlerinde, HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ' ün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.....	82
Şekil 6.61 Farklı HLT/KTS nanokompozit miktarlarında, birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi.....	82
Şekil 6.62 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozit üzerine adsorpsiyonunda kompozit miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi.	83
Şekil 6.63 Farklı nanokompozit miktarlarında HLT/KTS nanokompozitlerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değişimi.....	84

Şekil 6.64 Farklı HLT/KTS nanokompozit miktarlarında birim HLT/KTS ağırlığı başına, kompozite adsorplanan MNZ miktarının değişimi.	84
Şekil 6.65 Artan HLT/KTS nanokompozit miktarlarında MNZ adsorpsiyon verimlerinin değişimi.....	85
Şekil 6.66 Artan MNZ derişimlerinde, birim HLT/KTS ağırlığı başına, nanokompozite adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=3, m _{nanokompozit} = 0.2g, 175 rpm).....	86
Şekil 6.67 MNZ' ün HLT/KTS NP üzerine adsorpsiyonunda başlangıç ilaç derişimlerinin adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=3, m _{nanokompozit} = 0.2g, 175rpm).....	86
Şekil 6.68 Farklı MNZ derişimlerinde, HLT/KTS nanokompozitine adsorplanan MNZ derişim değerleri (T=25°C, pH=3, m _{nanokompozit} = 0.2g, 175rpm).....	87
Şekil 6.69 Farklı MNZ derişimlerinde, birim HLT/KTS ağırlığı başına nanokompozite adsorplanan ilaç miktarları (T=25°C, pH=3, m _{nanokompozit} = 0.2g, 175 rpm).	87
Şekil 6.70 Farklı MNZ derişimlerinde, HLT/KTS nanokompozitin MNZ adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=3, m _{nanokompozit} =0,2 g, 175 rpm).....	88
Şekil 6.71 HLT/KTS nanokompozitleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi (T=25°C, pH=3, t=180.dk., m _{nanokompozit} = 0.2g, 175rpm).....	89
Şekil 6.72 HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ adsorpsiyonu için edilen Freundlich izotermi (T=25°C, pH=3, t= 180.dk., m _{nanokompozit} = 0.2g, 175 rpm)..	90
Şekil 6.73 HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich modellerinin karşılaştırılması (T=25°C, pH=3, m _{nanokompozit} = 0.2g, 175rpm).....	91
Şekil 6.74 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=5, t= 180.dk, m _{nanokompozit} = 0.2 g, 175 rpm).....	92
Şekil 6.75 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t= 180.dk, m _{nanokompozit} = 0.2 g, 175 rpm).....	93
Şekil 6.76 Bilinen ilaç derişimlerinin 320 nm' de spektrofotometrik ölçümlerle elde edilen MNZ' ün standart eğrisi.	96
Şekil 6.77 HCL çözeltisi içerisindeki MNZ' ün farklı derişimlerdeki kalibrasyon eğrisi.	96

Şekil 6.78 PBS çözeltisi içerisindeki MNZ' ün farklı derişimlerdeki kalibrasyon eğrisi.	97
Şekil 6.79 Farklı tamponlarda MNZ' ün zamana bağlı in-vitro salım profilleri.	98
Şekil 6.80 Farklı tamponlarda MNZ' ün zamana bağlı in-vitro salım profilleri.	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Santigrat derece
nm	Nanometre
ml	Mililitre
g	Gram
mg	Miligram

Kısaltmalar

DD	Deasetilasyon Derecesi
TPP	Tripolifosfat
KTS NP	Kitosan Nanopartikül
HLT / KTS NP	Halloysit / Kitosan Nanopartikül
MNZ	Metronidazol
HLT	Halloysit
DLS	Dinamik Işık Saçılım Spektroskopisi
FTIR	Fourier Dönümlü Infrared Spektroskopisi
TEM	Geçirmeli Elektron Mikroskobu
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı
BET	Brunauer-Emmet ve Teller Analizi

1. GİRİŞ

Son yıllarda polimer bazlı biyomalzemelerden ilaç salımı çalışmalarıyla ilgili yoğun çaba harcanmaktadır. İstenen dozajdan düzgün ilaç salınımı, terapötik etkiyi arttırmak açısından büyük önem taşır. Bu nedenle hedef bölgeye belirli zaman zarfında ihtiyaç duyulan miktarda ilacın gönderilebilmesi amacıyla taşıyıcı malzemeler geliştirilmektedir.

Polimerik nanopartiküllerden ilaç salımının temeli, gerektiğinde taşıyıcı yüzey alanının ve parçacıkların çözünme hızlarının artırılması işlemine dayanır. Polimer esaslı ilaç salınım formülleri, klasik dozaj formu ile karşılaştırıldığında; gelişmiş tedavi edici etkisi, ilaç çözülebilirliği, düşük toksisite ve ilaç dağıtım kolaylığı gibi birden fazla avantaja sahiptir. Polimerler, ilaç salınım sistemlerinde; biyolojik ve kimyasal özellikleri yönünden doğal dokulara benzedikleri için seçilirler.

İlaç salım sistemleri hastayı olumsuz etkilememelidir. Yeterli miktarda ilaç yükleme kapasitesine sahip bir yapısı olmalı ve uzaklaştırılması kolay olmalıdır.

İlaç salım uygulamalarında aljinat, nişasta, kollajen, kitin ve KTS gibi biyobozunur doğal polimerlerin yanısıra polikaprolakton, polilaktik-ko-glikolik asit, polietilenglikol, polivinilalkol gibi biyobozunur sentetik polimerler kullanılmaktadır.

Polimerik nanopartiküller üzerine gerçekleştirilen bilimsel araştırmalarda, ilaç taşıyıcı partiküller olarak nanopartiküllerin kullanılması önem kazanmıştır.

Bu tez çalışmasında öncelikle KTS nanopartiküller elde edilecek, sonrasında HLT nanotüpleri ile nanokompozit haline getirilecektir.

Hali hazırda var olan ilaç taşıyıcı sistemler ve adsorbentler istenilen özelliklerin bir kaçına sahiptir. Bu tez çalışmasında istenen tüm özelliklere sahip ilaç taşınım sistemleri tasarlamak için seramik (kil bazlı) HLT ve KTS polimerinin en iyi özellikleri birleştirilerek kompozit nanosorbentler yapılması planlanmaktadır.

İlaç taşınım sistemlerinin, doku mühendisliğindeki uygulamaları ve adsorbent olarak kullanılmaları üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır. HLT/KTS nanokompozitlerine metronidazol ilacının yüklenmesi, adsorpsiyonu ve salınımının incelenmesi bilindiği kadarı ile ilk kez bu tez kapsamında gerçekleştirilecektir. Bu nedenle bu tez çalışması özgün bir nitelik taşımaktadır.

Tez kapsamında kullanılacak olan antibiyotik metronidazol, nitroimidazol antibiyotik ailesindedir. Anaerobik organizmalar ve protozolar için antimikrobiyal ajandır. Dünya Sağlık Örgütü'nün en gerekli ilaçlar listesi'nde de yer alır.

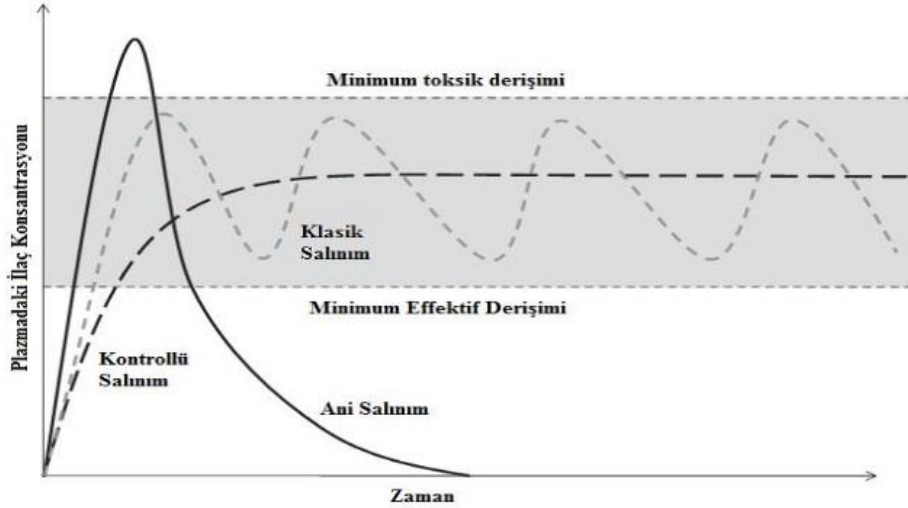
Tez çalışmasının amacı, iyonik jelleşme yöntemi ile KTS NP' ler elde etme ve HLT-KTS nanokompozitlerinin sentezlenmesi ile her iki bileşeninden daha üstün özelliklere sahip ilaç taşıyıcı ve adsorbent malzeme elde etmektir. Ayrıca bu partiküllerin karakterizasyonlarının yapılmasıdır. Çalışmanın kapsamında ise KTS ve HLT partiküllerinin elde edilme teknikleri ve bu tekniklere yönelik literatür çalışmaları, partiküllerin endüstriyel kullanım alanları, deneysel yöntem ve sonuçları incelenmiştir.

2. İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

İlaç taşınımı, vücutta ihtiyaç duyulan bölgeye emniyetli bir şekilde farmasötik bileşim taşınması amacıyla hazırlanan formülasyonları ifade eder. Vücutta ihtiyaç duyulan yerlere terapötik ajan ya da ajanların ulaşmasını amaçlayan ve bu ajanların zamanla salınımını sağlayan bir sistem veya cihaz için ilaç taşıma sistemi tanımı kullanılır [1]. İlaç alanındaki çalışmalarda öncelikli hedef; ilaç dozajını minimum seviyeye indirmek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Kontrollü salım sistemleri bu beklentilere en iyi yanıt verebilen sistemlerdir.

Yeni bir ilaç üzerindeki çalışmalar ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun sürmektedir. Bu durumda da ilaç firmaları araştırmacılarını, kullanılan ilaçların ömrünü ve etkinliğini arttırmaya yönlendirmiştir.

Kanda bulunan ilaç derişiminin zamana bağılı değişiminin gösterildiği Şekil 2.1' de ilaç alımından itibaren, kanda bulunan ilaç düzeyinin arttığı sonra kısa bir süre sabit kalıp, hızlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. Alışılan dozaj şekillerinde ilaç alımından kısa süre sonra derişim hızla azalır ve dozun tekrar uygulanması ile etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulmaya çalışılır, tedavi ancak bu işlemin birçok defa tekrarlanmasıyla sağlanabilir.



Şekil 2.1 Kontrollü salım sistemlerinin ve alışılan dozaj şekillerinin karşılaştırılması [2].

Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi nedenlerle vücuda yararsız hale gelme hızına bağlıdır, bu nedenlerden dolayı ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin üzerine çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış, kullanılmamış ilaç miktarlarını göstermektedir. Bu durum, hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir.

Klasik salım sistemlerine nazaran kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen sürede sabit kalır. Bu sayede hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur, plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için de tedavi düşük dozda kalarak aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur.

Bir salım sisteminin asıl amacı; istenilen bölgeye tedavi edici bir salım yapabilmek ve istenilen süre zarfında tedavi edici düzeyde ilaç derişimi elde etmektir. İlaç salım sistemlerinin temel avantajı pek çok ilacın aynı anda verilebilmesi ve kandaki ilaç seviyesinin zaman içerisinde sabit kalmasıdır [3].

2.1. İlaç Taşınım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar

İlaç alımında kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı veya enjeksiyon şeklindedir. Bu yöntemler sık sık ilaç alımını gerektirir.

İlaç, bir polimere ya da bir lipide bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliğini sağlayabilme yeteneği büyük oranda arttırılabilir. Böylece yeni tedaviler sağlanabilir [4].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yararlarını;

- tedavi için gereken oranda ilaç düzeyinin korunması,
- istenilen bölgeye hedeflenebilmesiyle zararlı etkilerin minimum seviyeye indirilmesi,
- tavsiye edilen ilaç rejimine, hastanın uyumunu sağlayacak biçimde kullanılan dozaj miktarının minimum seviyeye indirgenmesi olarak sıralayabiliriz.

Kontrollü ilaç salım sistemleri etkin maddenin bölgesel ya da sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salım yapmasını sağlar. Temel hedef; etkin madde miktarını sabitlemektir. Kontrollü salım sistemleri pH, iyonik kuvvetler, enzim gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenmektedir. Bu nedenle etkin madde salımı, dozaj formu içerisinde kullanılan

polimerin özelliklerinin, formülasyona uygunluğunun ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

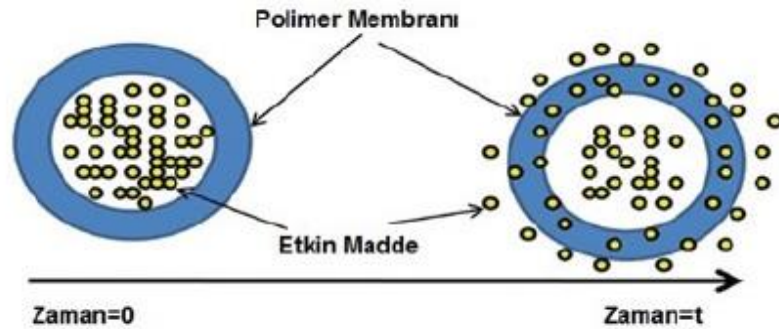
İlaçların sistemlerden salımı dört mekanizma altında incelenebilir;

2.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde ilaç, terapötik ömrü boyunca düşüğe yol açmayan, şişen veya şişmeyen matris içinde çözülür.

2.1.1.1. Membran Sistemler:

Membran denilen sistemler film, kapsül, mikrokapsül şekillerinde hazırlanabilir. Şekil 2.2' de görüldüğü gibi ilaç taşıyıcı sistemin etrafı suda çözünmeyen polimer bir membranla kaplanmıştır. Etkin madde, membranın içinde dağılır. Sonra membrandan sistemi çevreleyen ortama difüze olur. Etkin maddenin şişme davranışı gösteren hidrojellerden difüzyon ile salımı, en iyi şekilde Fick yasası ile tanımlanmaktadır [5].



Şekil 2.2 Membran Sistemler [6].

2.1.1.2. Matriks Sistemler

Matriks sistemlerde kullanılacak olan ilaç, katı bir polimer içerisinde çözündürülür. Membran sistemlere kıyasla matriks sistemlerin fabrikasyonu daha pratik ve ekonomik açıdan uygundur. Sistemdeki ilaç, toz veya çözelti halinde ya da bir sıvı da dispers edilmiş olarak membranla çevrilmiştir. Polimer bir yapı içinde çözülür ve ilacın salım hızı polimer matriks tarafından denetlenir.

2.1.2. Çözücü Etkileşimli Sistemler

2.1.2.1. Şişme Kontrollü Sistemler

İlaç salımı, salımın gerçekleştiği ortam sıvısının (biyolojik sıvı veya su) difüzyonu esnasında ilacın polimerin dışına difüzyonu ile gerçekleşir. İlaç polimer içerisinde çözülür sonrasında çözücünün ortamdan buharlaştırılması ile uzaklaştırılır. Çözücünün buharlaştırılması sonucu çözücüsüz camsı polimer matris elde edilir. Polimer-ilaç bileşimi çözünme ortamına konulunca, çözücünün polimer matris içine geçişi başlayınca zamanla polimer şişer. İlaç bu durumdaki polimer içerisinden difüzyon yoluyla dışarıya salınır [7].

2.1.2.2. Ozmotik Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde ilacın membran dışına çıkışını sağlayacak tek yol, sistemde uygun olarak belirlenen yere, lazerle açılabilen deliktir. Ozmotik kontrollü sistemlerin salım mekanizması bir tek ozmos olayı ile kontrol edilebilir.

2.1.3. Kimyasal Olarak Kontrollü (Biyo-bozunur) Sistemler

Kimyasal kontrollü salımlar; ilacın salımı sırasında gerçekleşen kimyasal reaksiyona bağlı olarak sınıflandırılabilirler.

2.1.3.1. Vücutta Aşınan Sistemler

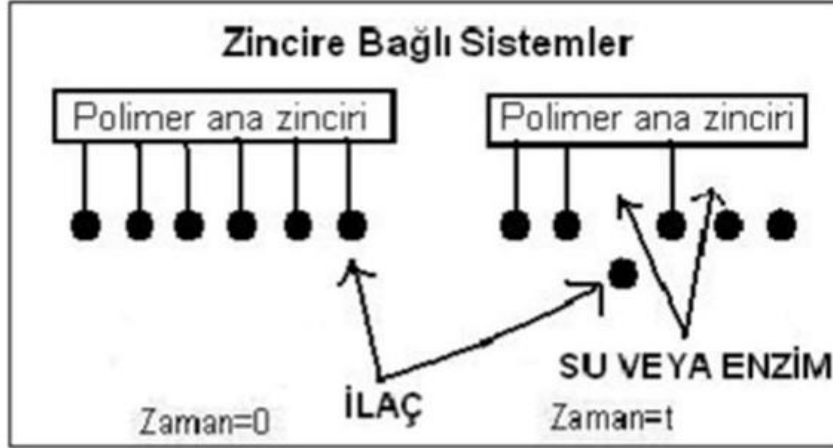
Biyobozunur olan bu sistemlerde ilaç polimer içerisinde dağılır. Bu sistemlerde ilacın salındığı andan itibaren aşınmaya başlayan polimer, zaman içerisinde yok olur. Böylece bu tür implantların kullanımı için cerrahi bir işleme ihtiyaç yoktur. Kullanılan matrisin aşınması ilaç difüzyonuna oranla yavaş ise, salım difüzyon kontrollü; difüzyon matrisin aşınmasına göre yavaş ise, salım aşınma kontrollüdür. İmplant uygulamalarına benzeyen uygulamaların kullanımının cerrahi işlem gerektirmemesi vücutta aşınan matrislerin tercih edilme sebebidir [8].

2.1.3.2. Zincire Takılı Sistemler

Bu sistemlerde Şekil 2.3' de görüldüğü gibi kullanılan ilaç, polimer bir zincire bağlıdır. Polimer zincirindeki bağın kopmasıyla ilacın salımı gerçekleşir. Bu tip polimer-ilaç

bileşimleri, zehir etkisini en aza indirmek, tedavi oranını maksimum seviyelere çıkarmak amacıyla kullanılmaktadır.

Bu tip sistemler, sistemin ağırlıkça % 80'inin ilaç olması sebebiyle diğer kontrollü salım sistemlerine göre daha avantajlı olarak kabul edilirler.



Şekil 2.3 Zincire Takılı Sistemler [9].

2.1.4. Diğer sistemler

2.1.4.1. Manyetik kontrollü sistemler

Bu tip sistemlerde ilaç, polimer matris içerisinde dağılmış şekilde bulunur. Sistemden ilaç salımı difüzyon kontrollü sistemlere benzerdir. Ancak, manyetik alan uygulanması sonucu ilaç oldukça hızlı şekilde salınır. Bu sistemler, ilaç salım hızının dışarıdan kontrol edilebilmesine ve istenilen şekillerde hız ayarının yapılabilmesine olanak sağlar [9].

2.1.4.2. Ultrasonik sistemler

Bu sistemler de ilaç salımının başlaması için ultrases dalgaları gereklidir. Ultrasonik sistemler özellikle kontrollü bir şekilde insülin verilmesi amacıyla şeker hastalığı olan insanlar için üretilmiş sistemlerdir.

2.1.4.3. Ortama duyarlı sistemler

İlaç taşıyan polimerin yapısının değiştirilmesi ve pH, sistemin içerisinde bulunduğu ortam, ortamda bulunan etken maddeler gibi parametrelerin değişimi ile ilaç salımı kontrol edilebilmektedir. Hidrojeller ortama duyarlı sistemlerde sıklıkla kullanılırlar.

Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonları da mümkündür [9].

2.2. İlaç Salım Sistemlerinin Sahip Olması Gereken Özellikler

2.2.1. Biyouyumluluk

İlaç salım sistemlerinin sahip olması gereken en önemli özellik biyouyumluluktur. Kullanılan materyalin sebep olduğu doku tepkilerine implantın şekli, boyutu, parçalanma hızı ve son ürünleri, implant bölgesi gibi birçok faktör etki etmektedir [10].

Kullanılan doku iskeleleri ya da ilaç salım sistemleri gönderildikleri-yerleştirildikleri bölgelerde olumsuz etkiler yaratmamalı, hücreler ile doku arasındaki ilişki zarar görmemelidir. Ayrıca sistemin parçalandıktan sonraki son ürünlerinin de biyouyumluluk göstermesi gerekmektedir [11].

2.2.2. Biyobozunurluk

Nanopartiküllerin hazırlanmasında biyobozunur materyallerin kullanılması, doğal ya da sentetik polimerler kullanılarak üretilen nanopartiküllerin; ilaçlarla birlikte proteinler ve genlerin de istenen dokuya hedeflendirilmelerinde en önemli özellik olarak ortaya çıkmaktadır [12].

Biyobozunur materyaller olarak kullanılan polimerler yapılarına, molekül ağırlıklarına, morfolojilerine (amorfor, yarı kristalin, mikroyapıları) ve işlem koşulları gibi birçok faktöre göre kullanıldıkları bölgeden yavaş yavaş yok olurlar [13].

Biyobozunur polimerler, gelişmiş ve etkili ilaç taşıma sistemleri için oldukça önemli bir potansiyele sahiptir. Biyobozunur polimerler vücuda verildiği anda, taşıdıkları ilacı kontrollü bir şekilde vücuda salarken aynı zamanda kendisinin de parçalandığı polimerlerdir.

2.2.3. Uygun Parçalanma Hızı

Parçalanma hızının istenilen şekilde ayarlanabilmesi zor bir durumdur. İlaçların istenilen hızda kontrollü olarak salınabilmesi için; kimyasal yapıları değiştirilir. Bu sayede farklı parçalanma hızlarına sahip olacak şekilde elde edilebilirler. Biyo-parçalanabilir polimerler ile istenilen özelliklere sahip salım sistemleri tasarlanmıştır [14].

İlaçlı salım sistemleri tüm bu özelliklerin yanında uzaklaştırıldığında travmatik etki oluşturmama, partiküller ve toksik bileşenlerden arındırılmış olma gibi özelliklere de sahip olmalıdır [13].

2.3. İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Biyomalzemeler

Geçmişten günümüze birçok ilerlemenin yaşandığı bilim dallarından biri olan Biyomalzeme Bilimi'nde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için oldukça fazla çalışma yapılmaktadır [15].

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ve desteklemek için kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli ya da belirli aralıklarla başta kan olmak üzere birden fazla vücut akışkanı ile temas halindedirler.

21. yy'da ilaç taşınım sistemlerinin araştırmalarında gelinen son nokta moleküllerin biyolojik aktivitesini bozmadan yapılacak küçük değişimlerle doğrudan vücutta tedavisine gereksinim duyulan yere gönderebileceklerinin ipuçlarını taşımaktadırlar. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde doğal veya sentetik kökenli polimerik materyaller kullanılmaktadır.

Polimer (makromolekül), küçük ve basit tekrarlanan birimlerden oluşmuş büyük moleküldür. Polimer molekülü içerisinde tekrarlayan, polimeri elde etmek için başlangıçta kullanılan küçük moleküllü organik maddeler ise monomer olarak adlandırılırlar [16].

Polimerik biyomateryaller çok değişik şekillerde ve özelliklerde hazırlanabilmeleri, yüzey özelliklerinin modifiye edilebilmesi gibi pek çok avantaja sahiptirler. Polimer malzemedeki karbon zinciri uzadıkça molekül ağırlığı artmaktadır ve buna bağlı olarak polimerik materyalin aşınmalara, çekme gerilmelerine ve burulmalara karşı mukavemeti ile elastikiyeti artmaktadır.

Vücudun büyük bir yüzdesinin su olması ve dokuların oldukça esnek bir yapıya sahip olması, ancak metal ve seramiklerin esnek olmaması, sert yapıya sahip olmaları ve özellikle yoğunluklarının suya göre çok yüksek olması dikkate alındığında, polimerlerin biyomalzeme olarak kullanımının iyi bir seçenek olduğu açıkça görülmektedir. Polimerlerin yoğunluklarının dokuların yoğunluk değerlerine çok yakın olmaları yanında film, nanopartikül, jel gibi değişik şekillerde hazırlanabilir

olmaları bu malzemelerin yaygın kullanım alanlarına sahip olmalarını sağlamaktadır.

Vücut yapısına dışardan katılan yabancı unsurlara karşı tümör üretimi, bağışıklık sisteminde hareketlenme, dokudaki proteinlerle kullanılan biyomalzeme arası etkileşim, alyuvar sayısının artışı gibi tepkiler vermektedir. Bu nedenle kullanılacak olan biyomalzeme önce tehdit olarak algılanmaktadır. Bu durumda kullanılacak olan malzemenin biyouyumlu olması gerekmektedir.

Araştırmacılar, biyomalzeme ve biyouyumluluk terimlerini, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanmışlardır. Biyouyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyouyumluluk; uygulama sırasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Bu biyomalzemeler metal malzemeler, seramik malzemeler, polimer malzemeler, kompozit malzemeler olarak sınıflandırılmaktadır.

Biyomalzeme olarak kullanılan metal ve alaşımlara altın, paslanmaz çelik ve titanyum alaşımları örnek olarak verilebilir. Metaller, sağlamlıkları, şekillendirilebilir olmaları ve yıpranmaya karşı dirençli olmaları nedeniyle biyomalzeme olarak birçok uygulamada tercih edilmektedir. Metal ve alaşımlar diş protezinde, kas iskelet sisteminde ve kalp kapakçıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak metallerin korozyona uğramaları, bazı dokulara göre çok sert olmaları, biyouyumluluklarının düşük olması olumsuz özellikleri arasında yer alır.

Karbon ve Hidroksiapatit (HA) biyouyumlu seramik malzemelere örnek olarak verilebilir. Seramikler, biyouyumlulukları oldukça yüksek olan ve korozyona dayanıklı malzemelerdir. Günlük yaşamda diş tedavilerinde, kalça protezi ve yüz kemiklerinde kullanılmaktadır. Kırılgan, işlemesi zor, düşük mekanik dayanıma sahip olmaları dezavantajları arasındadır.

Polietilen (PE), poliüretan (PÜ), polimetilmetakrilat (PMMA), silikon kauçuk, polilaktik asit (PLA) gibi polimerler ise tıp alanındaki uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Polimerler, çok farklı şekillerde (jel, boncuk, nanopartikül) hazırlanabilmeleri nedeniyle biyomalzeme olarak oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir [10].

Bu malzeme gruplarının dezavantajlarını az da olsa ortadan kaldırma amaçlı kompozit malzemeler geliştirilmiştir [17].

Tıpta kullanılan biyobozunur polimerler doğal ve sentetik biyobozunur polimerler olarak iki kısımda incelenmektedir. Doğal polimerler de kendi aralarında protein tabanlı, polisakkarit esaslı ve mikrobiyal poliesterler olarak üç gruba ayrılırlar.

Protein esaslı polimerler elastomerik davranışları, mükemmel biyouyumlulukları ve oksijen geçirgenliği gibi özelliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde doku yenilenmesi, biyosensörler ve ilaç alım satım sistemlerinde kullanılan birçok materyalde bu polimerlere rastlanır.

Polisakkarit esaslı polimerler deselüloz, kitin, KTS' dir. Selüloz yanık ve örtü materyali olarak kullanılır. Kitinin heparin ile olan ilişkisi kanın pıhtılaşmasını önleyen bir polimer olarak kullanılmasını sağlamıştır. Ham maddesi kitin olan KTS' da yanık iyileştirmede kullanılmaktadır. Mikrobiyal poliesterlerde kendi aralarında poliortoesterler, polianhidritler, poliesteramidler, poliiminokarbonatlar gibi sınıflandırılabilir. Bu polimerler yapılarındaki ester grupları nedeniyle kolay hidroliz olma özelliğine sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı ameliyat ipliği yapımında en çok tercih edilen polimerler arasındadırlar.

2.3.1. Kitin ve Kitosan

Kitin ($C_8H_{13}O_5N$)_n yapı olarak selüloza benzer bir yapı gösterir. N-asetil-D-glukozaminin uzun zincirli bir biyopolimeri olup, polikasyonik bir polisakkarittir.

Kitin' in eklem bacaklılar, solucanlar, bakteriler, mantarlar, böcekler ve kabuklu deniz canlıları gibi canlıların iskelet sistemlerinin içeriğinde % 20-30 oranında bulunuyor olması, yenilenebilir bir kaynak olduğunu göstermektedir.

KTS, kitin' in deasetilasyonu sonucu elde edilen, katyonik bir polisakkarittir. Kitin ile KTS kimyasal olarak birbirine benzer, yalnızca genel karbonhidrat yapısındaki iki numaralı karbona bağlı gruplarında farklılık mevcuttur. Bu gruplar kitinde N-asetil, KTS' da ise amin gruplarıdır. Kitin amin (R_2-NH) ve hidroksil grupları ile metal bağlayan bir metal şelatlama ajanıdır. KTS ise 2-amino-2-deoxy-D-glukoz (glukozamin) biriminin amino grubunun ($R-NH_2$) varlığı nedeniyle metal iyonlarının şelatlar oluşturarak toplanmasına uygun bir doğal polimerdir. KTS ayrıca çok sayıda hidroksil grubuna sahip olması sebebiyle yüksek hidrofilitte gösterir [18].

2.3.1.1. Kitosanın Kimyası ve Özellikleri

KTS molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesi, kitinin kaynağına, izolasyon yöntemine, sodyum hidroksit ile işlem görme süresine, derişimine ve işlem sırasındaki sıcaklığa bağlıdır. KTS nötral ve alkali pH'da çözünmez, ancak hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik asitlerle suda çözünebilen formlara dönüşür.

Asit içeren ortamda, çözünmenin başlamasıyla polimerde mevcut halde bulunan amino grupları protonlanır böylece pozitif yüklenir. Glukozamin ünitelerinin her birinde bir yük bulunduğundan KTS yüksek yük yoğunluğuna sahiptir bu sayede negatif yüzeylerle kuvvetli bir etkileşim gerçekleştirir.

KTS'in pH 7' nin üzerindeki çözeltilerde çözünmemesinin sebebi kararlı kristal yapısından dolayıdır. Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları boyunca esnemez bir kristal yapı ile karakterize olan kitinin deasetilasyon derecesi % 0 ve % 100 olduğunda en yüksek kristallik elde edilir.

KTS' nin çözünürlüğü genelde %1'lik veya 0,1 M asetik asit ile test edilir. KTS' nin çözünürlüğünü kontrol altına almak oldukça zordur çünkü; deasetilasyon derecesine, iyonik derişime, pH' ına, protonlama için kullanılan asidin yapısına, asetil gruplarının polimer zincirindeki dağılımlarına ve polimerdeki hidroksil gruplarının hidrojen bağlarına bağlıdır.

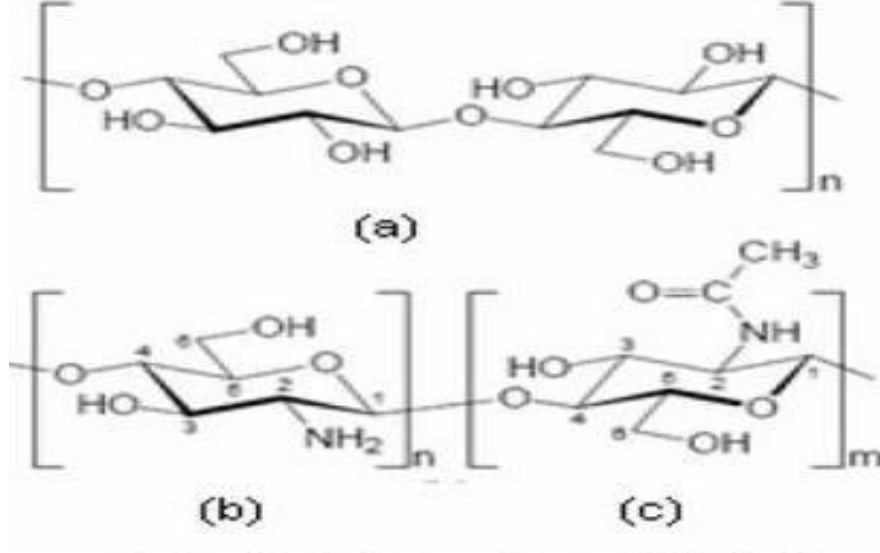
Bütün bu parametrelerin etkisi altında nötral ortamlarda çözünebilecek KTS' in minimum %50 deasetile edilmiş kitinden elde edilmiş olması gerekir. %40 deasetile edilmiş kitinden elde edilen KTS sadece asidik ortamlarda çözünebilmektedir [19].

Kitin ve KTS' nin çözünürlüğü molekül ağırlığının artmasıyla azalmaktadır. Yüksek molekül ağırlığı ve dallanmamış düz yapısına sahip olması KTS' in asidik ortamlarda mükemmel bir viskozite artırıcı madde olarak kullanılmasını sağlamaktadır.

Kitin ve KTS arasındaki temel farklılık, yapılarındaki asetil içeriğinden kaynaklanmaktadır. "Deasetilasyon Derecesi (DD)" kitinin yapısında bulunan aminoasetil gruplarından asetil grubunun uzaklaştırılma derecesidir. Bu şekilde geriye yalnızca amin grubu kalmaktadır. Amino gruplarının varlığı KTS' in kimyasal modifikasyonunu sağlar.

Araştırmalar sonucu, iyi bir çözünürlük için KTS' in en az % 75-80 deasetilasyon derecesine sahip olması gerektiğini göstermiştir. KTS' da %5-8 arasında bulunan

azot içeriği DD derecesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Şekil 3.1' de kitin, KTS ve selüloza ait kimyasal yapılar gösterilmektedir.



Şekil 2.4 a) Selüloz, b) KTS, c) Kitin kimyasal yapıları [20].

KTS' in kitine göre iki büyük avantajı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi kitini çözmek için lityum klorür ve dimetilasetamid gibi toksik özellikte olabilen çözücüler kullanılmasına karşın KTS' in seyreltik asetik asit içinde kolayca çözünebilmesidir. İkincisi ise birçok kimyasal reaksiyon için aktif kısım olan serbest amin gruplarına sahip olmasıdır [21].

2.3.1.2. Kitosanın Endüstriyel Uygulamaları

Son zamanlarda KTS ile gerçekleştirilen araştırmalardan elde edilen sonuçlarda KTS' da bulunan yenilenebilirlik, toksik olmama, biyobozunurluk, biyouyumluluk gibi önemli özelliklerinin ortaya çıkması KTS' ı oldukça dikkat çeken bir polimer haline getirmiştir.

Nanoboyutta KTS parçacıklarının oluşturulabilmesi, katyonik olmaları, sahip oldukları fonksiyonel gruplar KTS' in bir çok alanda uygulanabilmesine imkan sağlamıştır. Özellikle biyomedikal, kozmetik, gıda, farmasötik sektörü, atık su iyileştirme, gıda endüstrisi, biyoteknoloji alanlarında kullanılmaktadır [21].

KTS' nin yara iyileştirici özelliği bulunmaktadır. Negatif yüklü heparin ile kararlı bir bileşik oluşturması sayesinde piyasada sıklıkla kullanılan KTS-heparin içeriğine sahip sargı bezleri ve yara bantları ortaya çıkmıştır.

Biyomedikal alanda ise KTS' in;

- Yapay deri
- Gen tedavisi için ligand
- Lipit ve kolesterol tutucu araç
- Yapay böbrek membranı
- Kemik hasarlarının tamiri gibi kullanım alanları bulunmaktadır [19].

2.3.1.3. Kitosan Parçacık Büyüklüğünün Küçültülmesi

KTS' in boyut aralığının 0.1-10 mm aralığında olması endüstriyel alanda kullanılabilir olmasını engellemektedir.

Yapılan araştırmalar sonucu parçacıklarının boyutunun küçültülmesi ile KTS' in sahip olduğu adsorpsiyon kapasitesi, ilaç salım kapasitesi gibi özelliklerinin artmakta olduğu görülmüştür. Bu nedenle parçacıkların boyutlarının küçültülmesi üzerine yapılan çalışmalara ağırlık verilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda mikro ve nanoboyutlu KTS parçacıklarının kullanıldıkları alanlara göre elde edilme teknikleri şu şekildedir [19];

- Emülsiyon çapraz-bağlama tekniği
- Çöktürme tekniği
- Sprey kurutma tekniği
- Emülsiyon damlacık birleştirme tekniği
- İyonik jelleşme tekniği
- Ters misel tekniği

2.3.1.3.1. Emülsiyon Çapraz-Bağlama Tekniği

Bu teknik, KTS' in sahip olduğu amino gruplarının, ajan olarak kullanılan glutaraldehitin aldehit gruplarıyla etkileşmesine dayanır. Elde edilen parçacıkların boyutları kontrol altına alınabilir [22].

2.3.1.3.2. Çöktürme Tekniği

Bu teknik özellikle KTS-DNA nanoparçacıklarının hazırlanması için kullanılan yöntemler arasındadır. Çapraz bağlayıcı kullanılarak parçacıkların katılaştırılması ilaç salımını da kontrol eder.

2.3.1.3.3. Sprey Kurutma Tekniği

Bu teknik, püskürtülen damlacıkların sıcak hava akımı kullanılarak kurutulmasına dayanır. Teknikte, ilaç yüklü KTS asetik asit çözeltisinde çözünür. Hazırlanan çözeltiye önce ilaç sonrasında ise kullanılacak olan ajan eklenir.

Kullanılan bu teknikte sprej akış hızı, atomizasyon basıncı, çapraz bağlanma derecesi gibi parametreler parçacık boyutuna etki etmektedir.

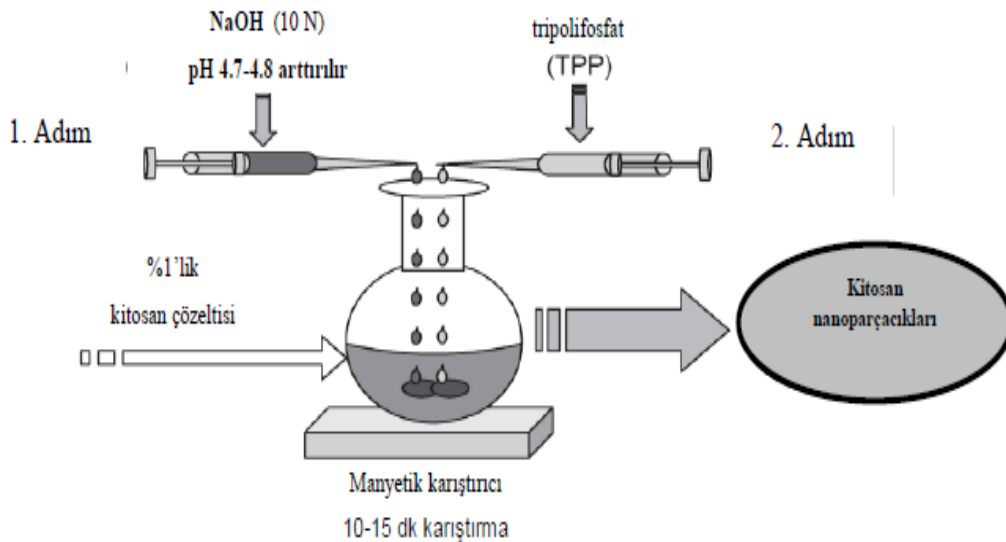
2.3.1.3.4. Emülsiyon Damlacık Birleştirme Tekniği

Emülsiyon ve çöktürme tekniklerinin özelliklerinin biraraya getirilmesi ile elde edilen bir tekniktir. Elde edilen parçacıklar KTS' in DD' ne bağlıdır. DD' nin azalmasıyla parçacık boyutları artar ancak yüklenebilen ilaç miktarında azalma meydana gelir.

2.3.1.3.5. İyonik Jelleşme Tekniği

Kimyasalların zehir etkileri gibi istenmeyen kötü özelliklerinden kaçınmak amacıyla ajan olarak elektrostatik etkileşimler ile fiziksel şekilde bağlanan tripolifosfat (TPP) kullanılır.

Şekil 3.2' de iyonik jelleşme yöntemi ile KTS NP sentez şeması görülmektedir. KTS asetik asit çözeltisi içerisinde çözünür sonrasında ise TPP çözeltisi, KTS - asetik asit çözeltisine damla-damla eklenir. Çözeltinin pH ayarı yapıldıktan sonra KTS NP' ler kendiliğinden meydana gelir.



Şekil 2.5 İyonik Jelleşme Tekniği [19].

2.3.1.3.6. Ters Misel Tekniği

Ters miseller homojen ve izotropik olmakla beraber yüzey aktif maddelerin karışımından oluşmaktadır. Bu teknikte ters misel ortamı, yüzey aktif maddenin organik bir çözücüde çözünmesi ile hazırlanır. Son yapılan saflaştırma işlemi sonrasında yüzey aktif maddenin uzaklaştırılmasıyla nano-parçacıklar üretilmiş olur.

2.3.2. Halloysit

Su içerisinde kendiliğinden 2 µm'den küçük parçacıklara dağılabilen minerallere kil adı verilmektedir [23].

Doğada tabakalı ya da lifli yapıdaki mineraller yanında bunların her ikisinin bir arada olduğu mineral karışımlarını içeren killer de bulunmaktadır [24]. Kimyasal analizler sonucu elde edilen verilere göre killer, su tutma kapasiteleri ve iyon değiştirme gücü yüksek olan bileşiklerdir.

HLT nanotüpler doğal olarak oluşmuş olan kil minerallerindendir. Doğal ortamlardan elde edilen ve mikrotübüler ilaç salım sistemlerinde kullanılması planlanan HLT' in karakterizasyonu yapılarak, elektron mikroskobu aracılığı ile iç yapısındaki boş mikrotübüller yapının 2-3 nm uzunluğunda ve 0.3-0.1 nm iç/dış çap oranına sahip olduğu belirlenmiştir. Enerji dağılım analizleri yapılarak, özellikle alüminyum, oksijen ve silikonla kompozit hale getirilen minerallerin demir içeriğinin düşük olduğu gözlenmiştir [25].

Organik ve inorganik bileşiklerin kil tarafından adsorplanmasında çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Kil tabakalarının polar karakterde olması, tabakalar arasındaki değişebilen katyonların türü ve adsorplanacak maddenin büyüklüğü ve kimyasal yapısı adsorpsiyon kapasitesini etkilemektedir [26].

HLT kimyasal formülü $Si_4Al_4O_{10}(OH)_8.4H_2O$ şeklindedir. HLT doğada tüp şeklinde veya küre şeklinde bulunabilir. En çok rastlanan türü, tüp şeklindeki HLT' lerdir ve şekillerinden dolayı yapılan birçok çalışmanın gözdesi haline gelmişlerdir [27].

HLT' nin katyon değiştirme kapasitesi 2 - 60 meq/100g arasında değişmektedir (bu değer kaolinitte 1-15 meq/100g'dır). HLT' nin tetrahedral katmanındaki Si_{4+} iyonunun Al_{3+} iyonu ile yer değiştirmesi sonucu, küçük bir net negatif yük oluşur. HLT, çok düşük pH'lar dışında anyonik yüzeye sahiptir ve yüksek pH'larda katyon değiştirme kapasitesi düşük pH'lara kıyasla daha yüksektir [28].

Gümüş nanoparçacıklarının HLT yüzeyinde biriktirilmesi ile elde edilen, askeri ve sivil kullanım için canlı organizmaları önleyen bir filtre Nano Dynamics tarafından geliştirilmiştir. Bu da HLT' in en önemli ticari uygulamaları arasında yer almaktadır. Natural Nano, Pleximer adını verdiği HLT nanotüplerinden elde edilen ürünü ile yüksek performanslı enerji depolama aygıtı, kozmetik gibi birçok alanda ucuz bir alternatif sunmaktadır [29].

Fizyolojik olarak uygun bir pH aralığında ve malzemenin spesifik yüzey alanının katyonik ilaçların yüklenebilmesine uygun olduğu saptanmıştır [30]. HLT nanotüpler hidrofilik karakterde olmalarına rağmen boyutları nedeniyle suda kinetik olarak kararlı süspansiyonlar oluşturmazlar. Fizyolojik olarak uygun bir pH aralığında ve malzemenin spesifik yüzey alanının katyonik ilaçların yüklenebilmesine uygun olduğu tespit edilmiştir [31].

2.3.3. Kompozit Malzemeler

Birbirlerinin zayıf yönünü düzelterek üstün özellikler elde etmek amacıyla bir araya getirilmiş değişik tür malzemelerden ya da fazlardan oluşan malzemeler kompozit malzeme olarak adlandırılırlar. Böylece kompozitler kendini meydana getiren malzemelerin sahip olmadığı birden fazla özelliğe sahip olabilmektedir. Kompozitler, matris adı verilen malzeme içine çeşitli güçlendiricilerin eklenmesi ile elde edilir.

Nanoteknolojik malzemelerin çıkış noktasını oluşturan nanopartiküller geniş bir kimyasal aralık ve morfolojide üretilebilirler. Günümüzde çekirdek-kabuk, katkılı, sandviç, boşluklu, küresel, çubuk benzeri ve çok yüzlü gibi farklı morfolojilere sahip metal, metal alaşımı, seramik ve polimer esaslı veya bunların kompozit hale getirilmesiyle istenilen özelliklere sahip nanopartiküller hazırlanabilmektedir.

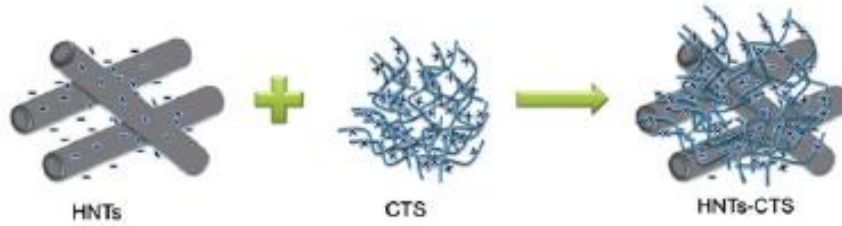
Nanokompozitler, saf polimerlerle karşılaştırıldığında önemli derecede geliştirilmiş mekanik, termal, optik ve fizikokimyasal özelliklere sahip olabilirler. Benzer şekilde, nanokompozitlerde, geleneksel kompozit sistemlerine kıyasla, elde edilen ısı kararlılık, yanmazlık, fiziksel, mekanik ve bariyer özellik gelişimleri çok daha iyi düzeydedir.

Nanoboyutlu malzemeler üzerine gerçekleştirilen çalışmalar son yıllarda tek başına önemli bir alan olma doğrultusunda büyük bir gelişme göstermektedir. Bu bilimsel

araştırmalarda, ilaç taşıyıcı partiküller olarak nanopartiküllerin kullanılması ivme kazanmıştır [32].

2.3.3.1. Kitosan-Halloysit Nanokompoziti

HLT/KTS nano-kompoziti oluşturulurken, Şekil 3.3' de gösterildiği gibi HLT bir destekleyici matriks olarak kullanılır. Daha stn fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip, aynı zamanda daha kararlı bir nanopartikül oluşturulması planlanmaktadır. HLT/KTS nanokompozit oluşumu elektrostatik çekim kuvvetleri ve hidrojen bağı etkileşimleri ile gerçekleşmektedir. KTS nanopartiküllerinin çekme gerilimi ve Young modülünün HLT eklenerek arttırılması mümkündür. HLT' nin doğal kil nanotüplerden oluşan, polimer kompozitler için bir katkı maddesi olduğu, boş lümenine kimyasal ajanlar eklenmesinin HLT' ye ek fonksiyonlar sağladığı, herhangi bir yüzey modifikasyonu olmadan yüksek ve düşük polaritedeki polimerlerle iyi karışabilen bir malzeme olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.6 HLT-KTS Kompoziti [33].

KTS amin gruplarının protonasyonu nedeniyle asidik zltilerde pozitif yüklüdür. Buna karşın HLT, silisyum yerine alüminyum izomorflarını içermesinden dolayı negatif yüklüdür. HLT/KTS kompozit nanopartiküllerin yüzey yükü değerlendirildiğinde bu partiküllerin katyonik olduğu belirlenmiştir [33].

HTL/KTS nanokompozitler biyolojik olarak parçalanabilir, toksik olmayan, biyouyumlu ve evre dostu olduklarından hem ilaç taşıyıcı sistemler hem de tıbbi atık sulardaki antibiyotik veya diğer ilaç türü kirleticileri adsorplayarak uzaklaştırmada kullanılabilirler.

Ayrıca biyoyapışkan özellik de gösterdiklerinden film halinde üretilmeleri de mümkündür, bu Şekilde doku mühendisliğinde de uygulama alanları bulurlar [34].

2.4. İlaç Salım Sisteminde Kullanılan İlaç: Metronidazol

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve insan sağlığı açısından çok büyük öneme sahip ilaçların genel adıdır. Antibiyotik terimi kelime anlamı 'hayata karşı' demektir. İlaç adı verilen bu kimyasal maddeler, bakterilerin çoğalmasını önlemekte ve bakterileri öldürmektedir.

Antibiyotikler, vücut sıvılarında oluşturdukları derişimlerde, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar.

Bunlardan ilki olan Bakteriyostatikler: Bakteri hücrelerinin gelişmesini, üremesini önlerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilebilirler. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi 'Minimum İnhibitör Derişim' dir.

Bakteriyostatik etki gücüne sahip ilaçlar;

- Tetrasiklinler
- Makrolitler
- Sülfonamidler
- Linkozamidler
- MNZ olarak sıralanabilir.

İkincisi ise Bakterisidler olarak adlandırılırlar. Bunlar bakteri hücrelerini yok ederler. Bakterisid etki gücünün göstergesi 'Minimum Bakterisid Derişim'dir [35]. Bakterisid etki gücüne sahip ilaçlar ise;

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Monobaktamlar
- Florokinolonlar
- Vankomisin
- Rifamisin
- Polipeptitler olarak sıralanabilirler.

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre beş grup altında incelenirler [36];

- 1) Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive edenler (Penisilinler v.b.)
- 2) Sitoplazma membran permeabilitesini bozanlar (Deterjan etkisi yapanlar) (Polimiksinler, Nistatin, Katyonik Deterjanlar v.b.)

- 3) Ribozomlarda protein sentezini bozanlar (Tetrasiklinler, Makrolitler v.b.)
- 4) Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar (DNA ve RNA sentezini bozanlar) (Nalidiksik asit, MNZ, Doksorubisin v.b.)
- 5) Bakteriyel antimetabolitler (Sülfanomidler, sülfonlar, etambutol v.b.)

Tez çalışmasında kullanılan ilaç olan MNZ etki mekanizmasına göre bakteri genetik materyali üzerine etkili ve bakteriyostatik etki gücüne sahip olan bir antibiyotiktir.

2.4.1. Kimyasal Özellikleri

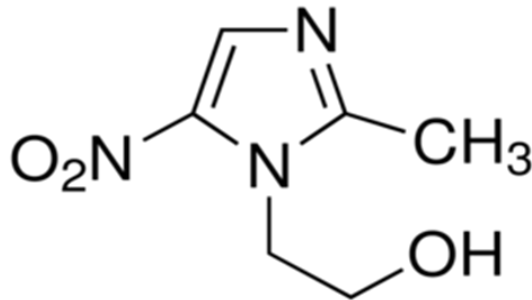
MNZ, anaerobik organizmalar ve protozolar için kullanılan antimikrobiyal bir ajandır. Şekil 4.1' de MNZ' nin kimyasal formülü gösterilmektedir.

Antibiyotikler etki ettikleri mikroorganizma gruplarına göre antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparaziterler, antimikobakteriyeller olmak üzere beş grup altında incelenirler. Yapılan bu tez çalışmasında kullanılan antibiyotik olan MNZ antiparaziterler grubunda yer almaktadır. MNZ, nitroimidazole antibiyotik ailesinde, 5-nitroimidazole grubunda yer alır.

5-nitroimidazol grubu anti-anaerobikler:

- MNZ,
- Tinidazol,
- Ornidazol

Bu üç ilaç farmakokinetik ve farmakolojik nitelikleri bakımından birbirlerine çok benzerler [37].



Şekil 2.7 Kimyasal formülü: $C_6H_9N_3O_3$ şeklindedir [38].

Moleküler ağırlığı 171.15g/mol' dür. MNZ' nin suda çözünürlüğü 0.041 mol/Ldir. Pka_1 ve Pka_2 değerleri ise 2.58-14.44'dür .

Nükleik asit sentezini ve bakteriyel protein sentezini inhibe edip, DNA'yı bozarak antimikrobiyal etki oluşturdıkları düşünülmektedir. Bunların yanısıra MNZ' nin bakteri hücrelerine girip, hücrenin bazı bileşenleri üzerinde etki gösterip bakteriyi tahrip ederek çalıştığı gözlenmiştir [38].

2.4.2. Metabolik İşlevi

MNZ antibiyotiği *Helicobacter pylori*'ye karşı aktif enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır. MNZ oral uygulama, fitiller, tabletler ve enfüzyon için solüsyon bir krem, jel, çözelti şeklinde elde edilir.

İlk ve ileri evredeki *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tedavisi için seçilmiş olan ilaçlar arasında yer alır [39].

MNZ, Dünya Sağlık Örgütü'nün en gerekli ilaçlar listesi'ndedir. Vajina, mide, cilt, eklem ve solunum yollarındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığından kontrollü salımının incelenmesi önem taşımaktadır [40].

3. ADSORPSİYON TEORİSİ

3.1. Türleri ve Etki Eden Parametreler

Adsorpsiyon, akışkan fazda çözülmüş halde bulunan belirli bileşenlerin bir katı adsorbent yüzeyine tutunmasına dayanan ve faz yüzeyinde görülen yüze tutunma olayıdır. Başka bir tanımlama ile adsorpsiyon, yüzeye saldırma kuvvetlerinden dolayı moleküllerin yüzeye yapışması olayıdır. pH, sıcaklık, yüzey alanı, adsorbent tanecik büyüklüğü ve çözünürlük adsorpsiyonu en çok etkileyen parametreler arasındadır.

Fiziksel, Kimyasal ve İyonik Adsorpsiyon olmak üzere 3 çeşit adsorpsiyon türü bulunmaktadır [41].

Fiziksel Adsorpsiyon; vander waals kuvvetlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan adsorpsiyon tipidir. Adsorplanan madde katının kristal örgüsü içine girmez ve çözünmez, fakat yüzeyi tamamen kaplar. Adsorpsiyon çok tabakalı ve rejenerasyonu kolaydır. Bu tip adsorpsiyon genellikle düşük sıcaklıkta gözlenir ve bağıl olarak düşük enerjili bir adsorpsiyonla karakterize edilir. Tersinir bir olaydır.

Kimyasal Adsorpsiyon; adsorplanan madde ve katı yüzey arasında kimyasal bağ oluşumu sonucunda meydana gelir. Kimyasal adsorpsiyon işlemleri, yüksek enerji gerektirir. Çünkü çözünen, adsorbent üzerindeki aktif merkezlerle kuvvetli bağlar oluşturur. Adsorbent ve çözünen arasındaki bağ, sıcaklık artışıyla daha da kuvvetlenir. Tersinmez bir olaydır.

İyonik Adsorpsiyon; Belirlenen iyonun katı yüzeye tutunmasında elektrostatik kuvvetlerin rol oynaması şeklinde tanımlanabilir. Katılarla elektrolit çözeltiler arasında bulunan iyonların tersinir biçimde değişmesi iyon değişimi olarak adlandırılır. İyon değişimi olayı adsorpsiyona oranla daha karmaşık olmasına rağmen ortaya çıkan sonuçlar oldukça benzerdir [43].

3.2. Deney Sisteminde Başlangıç Adsorpsiyon Hızlarının ve Denge Adsorpsiyon Verimliliklerinin Hesaplanması

Adsorpsiyon başlangıç hızı (r) , birim adsorplayıcı ağırlığı başına adsorplanan madde miktarının (q : mg adsorplanan madde/ g sorbent) zamana karşı değişimini gösteren eğrilere $t=0$ anında çizilen teğetlerin eğimlerinden hesaplanır.

Birim adsorplayıcı ağırlığı başına adsorplanan madde miktarı q , adsorplanan madde derişiminin (C_{ads}), adsorpsiyon ortamındaki adsorplayıcı derişimine ($m_{sorbent}$: g sorbent/ l çözelti) bölünmesi ile bulunur.

Ayrıca, q_{eq} (mg adsorplanan madde / g sorbent) ise dengedeki birim adsorplayıcı ağırlığı başına adsorplanan madde miktarıdır.

Adsorpsiyon dengeye geldiğindeki adsorplanan madde derişiminin (C_{ads} : mg madde/ l çözelti), adsorplanan maddenin başlangıç derişimi (C_i)'ne oranlanmasıyla adsorpsiyon verimi ve bu oranın 100 ile çarpılmasıyla Adsorpsiyon Verimliliği (%) bulunur.

3.3. Adsorpsiyon Dengesi ve Adsorpsiyon İzotermi

Belirlenen yüzey ya da ara kesit üzerindeki maddenin birikmesi ve derişimini artırması olayı adsorpsiyon olarak adlandırılır.

Adsorpsiyon bir denge reaksiyonudur. Çözelti belirli miktardaki adsorbent ile temas ettirildiğinde, çözültide adsorplanan maddenin derişimi, adsorbent yüzeyindekilerle dengeye gelene kadar azalır. Genellikle adsorplanan madde miktarı, sabit sıcaklıkta derişimin fonksiyonu olarak saptanır.

Sabit sıcaklıkta dengede çözültide kalan çözünen derişimine (C_{eq}) karşı, birim adsorplayıcı ağırlığında adsorplanan çözünen miktarı (q_{eq}) grafiğe geçirilerek adsorpsiyon izotermi denilen sonuç fonksiyonu elde edilir.

Adsorpsiyon izotermelerini matematiksel olarak ifade eden, tek bileşenin olduğu sistemler için izoterm modellerinden başlıcaları sırasıyla Langmuir, Freundlich, Redlich-Peterson, BET, Tempkin ve Koble-Corrigan izoterm modelleridir. Ayrıca bu tek bileşenli sistem izotermelerinden türetilmiş çok bileşenli izoterm modelleri de bulunmaktadır. Çok bileşenli izoterm modelleri de birden fazla kirletici içeren atık suların adsorpsiyonunda kullanılmaktadır.

3.3.1. Langmuir Modeli

Langmuir modelinde adsorbent yüzeyinde aynı enerji düzeyinde olan sabit sayıda aktif adsorpsiyon merkezi vardır. Bu modelde adsorpsiyon dengesi dinamik bir dengedir ve yüzeye tutunmuş moleküller birbirleriyle etkileşim içine girmezler.

Langmuir modeli, seyreltik çözültideki adsorpsiyonda iyi sonuç vermektedir [44].

Langmuir modeli aşağıdaki eşitlikle ifade edilir:

$$q_{eq} = \frac{a C_{eq}}{1 + b C_{eq}}$$

Langmuir modelinin doğrusallaştırılmasıyla aşağıdaki eşitlik elde edilir:

$$\frac{1}{q_{eq}} = \frac{b}{a} + \frac{1}{a C_{eq}}$$

b/a, y eksenini kesim noktasından, Langmuir sabitleri olan a ise eğimden hesaplanır.

Burada,

C_{eq} : Dengede adsorplanmadan kalan madde derişimi (mg/l),

b: Adsorpsiyon entalpisi sabitidir.

q_{eq} : Yüzeyde tam bir tabaka oluşturmak için, sorbentin birim ağırlığı başına adsorplanan madde miktarı (veya adsorbentin maksimum kapasitesi) (mg/g)'dir.

R^2 değerinin 1'den büyük çıkması durumunda adsorpsiyon prosesi elverişsiz, 1'e eşit olması durumunda lineer, 0 ile 1 arasında bir değer olması durumunda istemli (kendiliğinden gerçekleşen) ve 0 olması durumunda ise tersinmez olmaktadır.

3.3.2. Freundlich Modeli

Adsorpsiyon ısısına bağlı olarak değişen heterojen yüzey enerjileri için Freundlich modeli tanımlanmıştır. Bu model Langmuir adsorpsiyon eşitliğindeki enerji ile ilgili terimin (a), yüzey örtüsünün (q) bir fonksiyonu olarak değiştiği özel bir durumu ifade eder ve aşağıdaki eşitlik ile tanımlanır:

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}}$$

K_F : Sıcaklığa, sorbente ve adsorplanan maddeye bağlı olarak adsorpsiyon kapasitesinin büyüklüğünü gösteren adsorpsiyon sabiti ($l^{-n} mg^{1-1/n} /g$),

n: Adsorpsiyon şiddetini gösteren adsorpsiyon derecesidir.

Freundlich modelinin doğrusallaştırılmış şekli aşağıdaki eşitlikteki gibidir:

$$\ln q_e = \ln K_F + (1/n) \ln C_e$$

$\ln q_e$ ' ye karşı $\ln C_e$ grafiğinin eğiminden 1/n, y ekseninin kesim noktasından $\ln K_F$ bulunur. $\ln K_F$ ve n değerlerinin büyük olması, sorbentin, adsorpsiyona eğilimi ve adsorplama kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Langmuir ve Freundlich

adsorpsiyon modelleri matematiksel olarak seyreltik çözeltilerdeki adsorpsiyonu karakterize ettiklerinden, ortalama derişim aralıklarında adsorpsiyon verileri her iki izoterme de uygunluk gösterir [45].

3.4. Adsorpsiyon Kinetiği

Arıtma tesisi tasarımında kinetik parametrelerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Adsorpsiyon kinetik parametrelerinin belirlenmesi için Yalancı Birinci dereceden (Pseudo I. Derece) ve Yalancı İkinci dereceden (Pseudo II. Derece) kinetik modelleri kullanılabilir [46].

3.4.1. Yalancı Birinci Dereceden Kinetik Model

Yalancı birinci dereceden kinetik model Lagergren tarafından geliştirilmiştir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\log(q_{eq} - q_t) = \log q_{eq} - \frac{k_1}{2,303} t$$

Burada, q_{eq} denge anında adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), q_t herhangi bir anda adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), k_1 hız sabiti (dk^{-1}), t (dk) ise temas süresidir. Hız sabiti k_1 , $\log(q_e - q_t)$ 'nin t 'ye karşı çizilen grafiğin eğiminden, teorik q_{eq} değeri ise grafiğin kesim noktasından hesaplanır [44].

3.4.2. Yalancı İkinci Dereceden Kinetik Model

Yalancı ikinci dereceden kinetik model Y.S. Ho tarafından geliştirilmiştir. Şu formülle ifade edilir;

$$\frac{t}{q_t} = \left[\frac{1}{k_2 q_{eq}^2} \right] + \frac{1}{q_{eq}} t$$

Burada, q_{eq} denge anında adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), q_t herhangi bir anda adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), k_2 ($g/mg \cdot dk$) hız sabitidir. Başlangıç adsorpsiyon hızı ise $h = k_2 \cdot q_e^2$ şeklindedir. Hız sabiti k_2 ve teorik q_e değerleri sırasıyla t/q_t 'nin t 'ye karşı çizilen grafiğinin eğim ve kesim noktasından hesaplanır [47].

4. KAYNAK ÖZETİ

İyonik jelleşme yönteminde KTS NP sentezlenmesi oldukça kolay ve basit bir yöntemdir. Son yıllarda literatürde yapılmış olan çalışmalardan bazıları şu şekildedir;

Calvo et al. (1997) gerçekleştirdikleri KTS sentez çalışmasında, KTS NP' ü oluşturmuş ve kontrollü salımındaki etkilerini incelemişlerdir.

Parçacıkların oluşumu, KTS' in TPP gibi bir çapraz bağlayıcı ajan ile iyonik etkileşmesine dayanmaktadır. Meydana gelen KTS NP' ler 250-1000 nm aralığındadır. KTS NP' ler, farklı derişimlerde hazırlanan asetik asit çözeltileri içerisinde çözdürülmüştür.

Araştırmacılar minimum parçacık boyutuna en düşük derişim değerlerinde çalışarak ulaşmışlardır. Yapılan çalışmada iyonik jelasyon tekniği ile KTS NP hazırlanması ilk defa gerçekleştirilmiştir.

Hu et al. (2006) gerçekleştirdikleri çalışmada, iyonik jelasyon tekniği ile 10 ile 100 nm arasında değişen boyutlarda KTS NP sentezlemişlerdir. Sentezledikleri nanoparçacıkları, asit boyar maddesi olan asit yeşili'ni sulu bir çözeltilerden uzaklaştırmak için bir adsorplayıcı olarak kullanmışlardır.

Zhang et al. (2004) ise çalışmalarında iyonik jelleşme tekniği ile KTS NP sentezi gerçekleştirmişlerdir. Elden edilen parçacıkların boyut aralığı 90-220 nm' dir. pH, KTS / çapraz bağlayıcı oranı ve DD' si gibi parametrelerin parçacık büyüklüğü üzerine etkisini incelenmiştir.

Zhai et al. (2013) çalışmalarında KTS-HLT hibrit nanopartiküllerine horseradish peroksidaz enziminin tutuklanması ve fenol giderimi uygulamaları üzerine çalışmışlardır. Hibrit nanopartiküllerin FTIR, SEM, TEM analizleri ile karakterizasyonları yapılmıştır.

Silva et al. (2013) çalışmalarında KTS-HLT kompozit membranları elde etmeye çalışmışlar ve fiziko-kimyasal karakterizasyonlarını incelemişlerdir. TGA analiz sonucu kompozitin termal stabilitesini HLT' nin arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Elzatahry et al. (2008) yaptıkları çalışmada MNZ yüklü KTS NP' lerin hazırlanmasını, karakterizasyonunu ve ilaç salım profillerini incelemişlerdir. KTS NP' ler iyonik jelleşme yöntemi ile elde edilmiştir. Nanopartiküllerden MNZ salım profilleri UV-Vis Spektrofotometresi ile 278 nm olarak tespit edilmiştir. Elde edilen KTS NP' lere kullanılan çapraz bağlayıcı olan TPP oranının etkisi incelenmiştir.

Yapılan çalışmada optimum KTS/TPP oranı 4:1 olarak bulunmuştur. Çapraz bağlayıcı oranı arttıkça elde edilen KTS NP boyut büyüklüğünün arttığı tespit edilmiştir.

5. MATERYAL-METOD

Kitosan [düşük moleküler ağırlıklı (low molecular weight), %75-85 deasetilasyon derecesi, [Brookfield viskozitesi 20-300 cP, Sigma Aldrich], Halloysit Nanotüp [(30-70nm x 1-3 µm), Sigma Aldrich], Sodyum Tripolifosfat (TPP, Sigma Aldrich), Asetik Asit (CH₃COOH, Sigma Aldrich, % 100), Metronidazole [(MNZ), (Sigma Aldrich)], Hydrochloric acid [(HCL), Sigma Aldrich], Potassium Phosphate Monobasic [(KH₂PO₄), Sigma Aldrich]

5.1. Partiküllerin Hazırlanması

Tez çalışmasının amaçlarından biri nano boyutta KTS NP yapımı olduğu için nanoparçacıkların en kolay şekilde hazırlanabildiği iyonik jelleşme tekniği kullanılmıştır. Bu teknikle pH, KTS /çapraz bağlayıcı oranı gibi parametrelerin KTS NP üzerine etkisi incelenmiştir.

Çalışmada iyonik jelleşme yöntemi ile KTS NP sentezi şu şekilde yapılmıştır:

- Çapraz bağlayıcı olarak kullanılan TPP' nin KTS' nin nanopartikül boyutuna etkisinin incelenmesi amacıyla %0,25, %0,5, %1 şeklinde farklı derişimlerde TPP solüsyonları suda çözülerek hazırlanır.
- %0,1 (w/v) KTS %1 (v/v) asetik asit içerisinde tamamen şeffaf hale gelinceye kadar çözülür.
- Hazırlanmış olan TPP solüsyonları peristaltik pompa yardımı ile damla damla KTS solüsyonu içine KTS/TPP 2:1 olacak şekilde damlatılıp bir saat manyetik karıştırıcıda karıştırılır. TPP solüsyonları damla damla eklenirken aynı zamanda çözelti pH'ı 1 M NaOH kullanılarak pH 4.6 – 4.8 aralığına ayarlanır.
- Farklı derişimlerde hazırlanan KTS NP solüsyonları 4°C' de 5000 rpm'de 45 dakika santrifüjlenir.
- Süpernatant kısmı dökülüp pellet kısmı 3 kez saf suyla yıkandıktan sonra bir kez de saf suyla santrifüjlenir.
- Son yıkama işleminden sonra -50 °C' de dondurularak kurutma işlemi yapılır.

HLT/KTS nanokompozit sentezi ise şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

- HLT nanotüpleri saf suda çözülüp (%1 100ml) 1 saat ultrasonik banyoda homojenize edilir.
- % 0.5 KTS 100 ml %1 (v/v) asetik asitte çözelti şeffaf hale gelinceye kadar çözülüp homojen HLT solüsyonuna eklenir.
- Bu karışım 24 saat manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırmaya bırakılır.
- Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra 20 dakika santrifüjleme işlemi yapılır.
- Süpernatant kısmı dökülüp KTS ve asetik asit fazlasını uzaklaştırmak için pH 7 oluncaya kadar saf suyla yıkama işlemi yapılır.
- Yıkama işleminden sonra -50°C' de freze-dryer kullanılarak 24 saat kurutma işlemi yapılır.

5.2. Partiküllerin Karakterizasyona Hazırlanması

İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen KTS NP ve HLT/KTS nanokompozitlerinin karakterizasyonları yapı, büyüklük ve morfolojileri üzerine yapılmıştır.

Partiküller hazırlandıktan sonra karakterizasyon için analize götürülmüştür. Hazırlanan nanopartiküllerin FT-IR, TGA ve DSC analizleri yapılmıştır. Maksimum 10 mg katı halde numune dondurarak kurutulup hazırlanmıştır.

Nanopartiküllerin büyüklük dağılımlarını belirlemek üzere Malvern CGS-3 cihazı kullanılmıştır. Partiküllerin büyüklüğünün tespiti için partiküller, hazırlandıktan sonra santrifüj tüplerinde 4' er kez 10' ar dakika saf su ile santrifüj edilmiştir. Daha sonra partiküller homojenizatör cihazı ile parçalanıp yaklaşık 2 ml örnek alınarak DLS analizinde kullanılmıştır.

DLS analizi ile ortalama büyüklük dağılımı belirlenecek olan partiküllerin birbirine yapışmasının engellemesi amacıyla hazırlanan örnekler dondurularak kurutulmadan önce analize götürülmüştür.

Sentezlenen nanopartiküllerin morfolojileri QUANTA 400F Field Emission model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) cihazı ile belirlenmiştir. SEM analiz örneklerinin hazırlanması için grid (karbon kaplı ızgara) kullanılmıştır. Dondurarak kurutulan partiküller birleşerek nano boyutta net bir görüntü vermediklerinden dolayı

örneklerin kurutulması için dondurarak kurutma işlemi yapılmamıştır. Santrifüjden sonra grid üzerinde kurutulup analiz için hazır hale getirilmiştir. Karbon kaplı ızgara üzerine konulan madde oda sıcaklığında tam olarak kuruyana kadar beklenmiş sonra analize başlanmıştır.

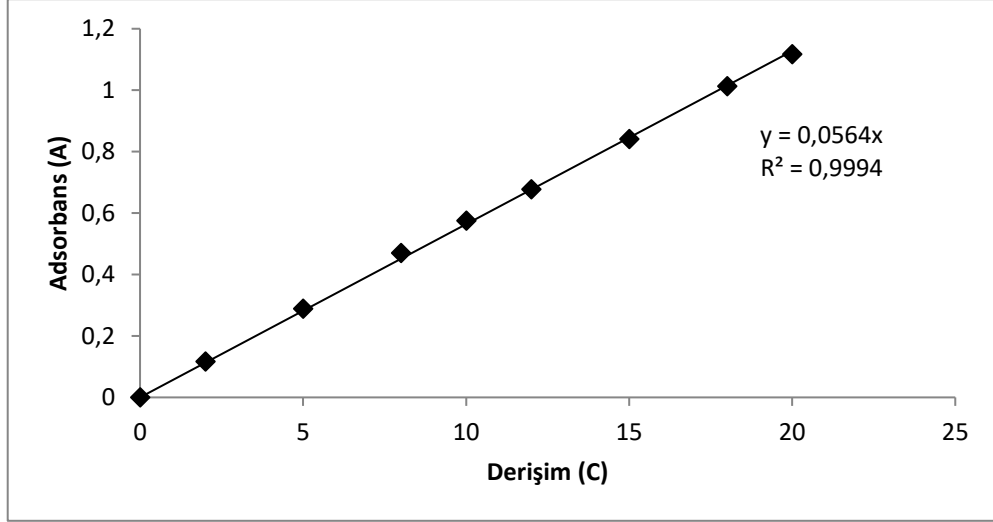
Sentezlenen nanopartiküllerin morfolojileri için G² Spirit Biotwin model Yüksek Kontrastlı Geçirimli Elektron Mikroskobu (CTEM) cihazı da kullanılmıştır. TEM analizi için örnekler dondurarak kurutulmamalıdır. Santrifüj aşamasında etanol, aseton, distile su, hekzan gibi uygun çözücü ile birlikte ependorf tüplerin içerisine konulmuştur. Süspansiyonun içerisindeki katı numune miktarı %0,1 ile %1 arasında olmalıdır. Süspansiyon içindeki katı numunenin tam olarak homojen bir şekilde dağılması beklenir. Gözle görülebilecek topak kalmamasına dikkat edilmelidir. Daha sonra lam üzerine 3-5 µl kadar damlatılır ve tam olarak kuruyana kadar beklenir.

BET analizi asıl olarak bir örneğin yüzey alanının, gözenek boyutu dağılımının ve gözenek şeklinin elde edilmesi amacıyla yapılmaktadır. Ölçümler, pellet, toz ve parça halindeki katı maddeler üzerinde yapılabilmektedir. Örneklerin önceden ısıtılarak su ve nemden arıtılmış olması gereklidir. Ölçüm için en az 5 g örnek sağlanmalıdır.

5.3. Adsorpsiyon Çalışmaları

Yapılan tez çalışmasında KTS ve HLT/KTS NP' üne ilaç adsorpsiyonuna pH, kompozit oranı, ilaç derişimi ve partikül miktarı gibi parametrelerin etkisi incelenmiştir. Ayrıca KTS hazırlanmasında kullanılan bir çapraz bağlayıcı olan TPP' nin farklı miktarlarda kullanılmasının adsorpsiyonu nasıl etkilediği de incelenmiştir. Öncelikle MNZ ilaç çözeltisinin maksimum adsorbans değerine karşılık gelen dalga boyunun bulunması için HPLC (Ultimate 3000 Thermo Scientific - Dionex) kullanılmıştır. Uygun dalga boyu 320 nm olarak bulunmuş olup deneylerde bu veri kullanılmıştır.

Adsorpsiyon deneyleri sırasında bilinmeyen çözeltilerin derişimi Şekil 5.1' de görüldüğü gibi kalibrasyon doğrusundan elde edilen eğim değeri ile hesaplanmıştır.



Şekil 5.1 MNZ' ün farklı derişimlerdeki kalibrasyonu.

KTS ve HLT/KTS NP' ünün MNZ' yi adsorplayabildiği optimum pH aralığının bulunması amacıyla pH taraması yapılmıştır. Bu amaçla yapılan pH taraması, 25°C' de 175 rpm karıştırma hızında 100 ml'lik çalışma hacminde 0,2 gr partikül miktarı ile gerçekleştirilmiştir. Çözeltilerin pH' larını ayarlamak için ise 0.1M ve 1M'lık NaOH ve HCL çözeltileri hazırlanıp kullanılmıştır. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan örnekler Hermle Z300 cihazında santrifüjledikten sonra Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında analiz edilmiştir.

KTS üzerine TPP oranının etkisi incelenmiş ve TPP oranı arttıkça partikül boyutunun arttığı tespit edilmiştir.

KTS NP çalışmalarında optimum partikül miktarı belirlenmiştir. Hazırlanan 100 ml MNZ çözeltisi içerisinde farklı KTS NP miktarlarının (0,2 gr - 0,4 gr - 0,8 gr), adsorpsiyonu incelenmiştir. Adsorpsiyon çalışmaları manyetik karıştırıcı altında 25°C'de, optimum seçilen her pH' da (pH 5) 175 rpm karıştırma hızında, sırasıyla partikül miktarları kullanılarak çalışılmıştır.

Adsorpsiyon ortamından belirli zaman aralıklarında (0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 1440 dk) ependorfa alınan 2 ml' lik örnekler 5000 rpm'de 10 dk santrifüjledikten sonra Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında analiz edilmiştir.

KTS NP için optimum ilaç derişimi belirlenmiştir. Hazırlanan 1 gr/l stok MNZ çözeltisinden 100 mg/l ara standart hazırlanmıştır. Bu ara standart kullanılarak farklı derişimlerde (5,20,30,40,50 ppm' lik) çözeltiler hazırlanmış olup adsorpsiyon deneylerine başlanmadan önce çözeltiler bulunan optimum pH' lara ayarlanmıştır. Adsorpsiyon çalışmaları manyetik karıştırıcı altında 25°C'de, optimum seçilen pH' da 175 rpm karıştırma hızında belirli zaman aralıklarında (0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 1440 dk) alınarak santrifüjlenip, spektrofotometre cihazında analiz edilmiştir.

Nanokompozitin optimum oranının belirlenebilmesi için 1:1 2:1 ve 3:1 oranlarında HLT/KTS NP' leri hazırlanmıştır.

HLT/KTS NP' ünün optimum partikülü miktarının belirlenebilmesi için 0,2 g, 0,4 g, 0,8 g ve optimum ilaç derişimini belirleyebilmek için 5, 20, 30, 40, 50 ppm' lik çözeltiler hazırlanarak optimum pH' ları ayarlandıktan sonra KTS NP' leri kullanılarak yapılan deney basamakları tekrar edilmiştir.

5.4. İlaç Yükleme

Öncelikle KTS üzerine MNZ ilaç yüklenmesi işlemi gerçekleştirilmiştir. % 0,1 (w/v) KTS 100 ml %1 (v/v) asetik asit çözeltisinde 24 saat manyetik karıştırıcı altında çözülmüştür. Daha sonra 0,25 g 100 ml TPP çözeltisi saf su içerisinde çözdürölüp, KTS çözeltisi TPP çözeltisine oranı 2:1 olacak şekilde TPP çözeltisi Watson Marlow 323 model peristaltik pompa yardımıyla damla damla eklenmiştir. Bir saat karıştırıcıya bırakılmıştır. Son olarak 0,3 g MNZ tartılıp, 100 ml saf suda çözdürölüp KTS çözeltisine eklenmiştir.

Hazırlanan ilaç yüklü çözelti santrifüj tüplerine alınarak Hettich Universal 320R santrifüj cihazında 45 dk 4°C' de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası supernatan kısım dökülerek pellet kısmı saf su ile yıkanıp yaklaşık 24 saat dondurularak kurutmaya bırakılmıştır.

HLT/KTS nanokompozitine MNZ yüklenmesi ise öncelikle ilacın HLT çözeltisine eklenmesi ile gerçekleşmiştir. HLT/MNZ oranı 10:1 olacak şekilde deneye başlanmıştır. 3 g HLT ve 0,3 g MNZ 100 ml, %0,5 (v/v) asetik asitte çözdürölerek 24 saat manyetik karıştırıcıya bırakılmıştır. Daha sonra 1 g KTS tartılıp 100 ml %1 (v/v) asetik asitte çözdürölümüş ve bu çözelti HLT/MNZ çözeltisine eklenmiştir. Son

Çözelti 24 saat manyetik karıştırıcıda bırakılmıştır. Daha sonra 45 dk 4°C' de santrifüjlenmiş ve pellet kısım yıkanıp çözücülerden uzaklaştırılmıştır. Yaklaşık 24 saat dondurarak kurutmaya bırakılmıştır.

6. SONUÇLAR

6.1. Kitosan Nanopartikül Karakterizasyon Çalışma Sonuçları

İyonik jelleşme tekniği kullanılarak elde edilen KTS NP' lerin karakterizasyonları yapı, büyüklük ve morfolojileri üzerine yapılmıştır.

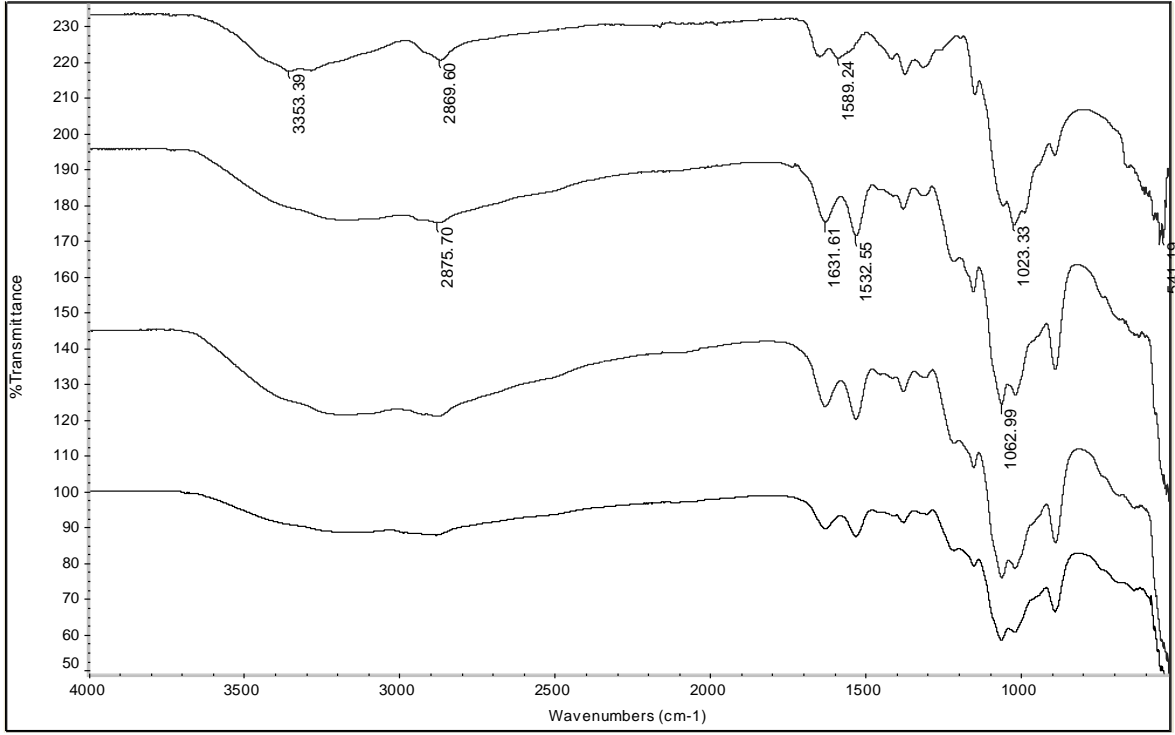
6.1.1. FT-IR analizi

Saf KTS ve KTS in TPP ile etkileşiminden elde edilen çapraz-bağlı KTS NP' ünün FT-IR spektrumları Şekil 6.1' de gösterilmiştir. KTS' in çapraz bağlayıcı ajan olarak kullanılan TPP ile etkileşiminin anlaşılabilmesi için KTS NP' üne ait grafikte fosforik grup ile amonyum gruplarının birleşimini gösterebilmek gerekir. %0.25 TPP oranındaki KTS NP için yer alan Şekil 6.1' deki pik 2857 cm^{-1} - 3179 cm^{-1} , hidroksil ve moleküller içi hidrojen bağlarını temsil etmektedir.

3500 cm^{-1} - 2800 cm^{-1} aralığındaki pik değerleri birincil amin gruplarına aittir. 3179 cm^{-1} de yer alan pik değeri NH_2 ve hidrojen bağlarının birleşerek oluşturduğu pik değeridir. Saf KTS da bu değer 3353 cm^{-1} de yer alır. Bu hidrojen bağının saf KTS da fazla olduğunu gösterir. Diğer TPP oranları içinde bu durum mevcuttur.

Saf KTS' da 1649 cm^{-1} de yer alan CONH_2 ve 1589 cm^{-1} de yer alan NH_2 gruplarının şiddetleri KTS NP' de azalmıştır. İki yeni pik meydana gelmiştir. 0.25 TPP oranındaki KTS NP' ünde bu pikler 1631 cm^{-1} ve 1532 cm^{-1} şeklindedir. % 0.5 ve % 1 oranında TPP bulduran KTS' larda, saf KTS' a göre bu piklerde yine azalma görülmüştür. Böylece, TPP' in sahip olduğu polifosforik grupların KTS' in amonyum grupları ile etkileşebildiği diğer bir deyişle amonyum gruplarının TPP molekülü ile çapraz bağlandığı söylenebilir.

Şekil 6.1' de görülen 960 cm^{-1} ile 1100 cm^{-1} aralığındaki pik değerleri ise C-O-C gerilimini temsil eder. Saf KTS' da 1023 cm^{-1} değerinde iken farklı TPP oranlarındaki KTS' larda bu pik değerleri artmıştır.

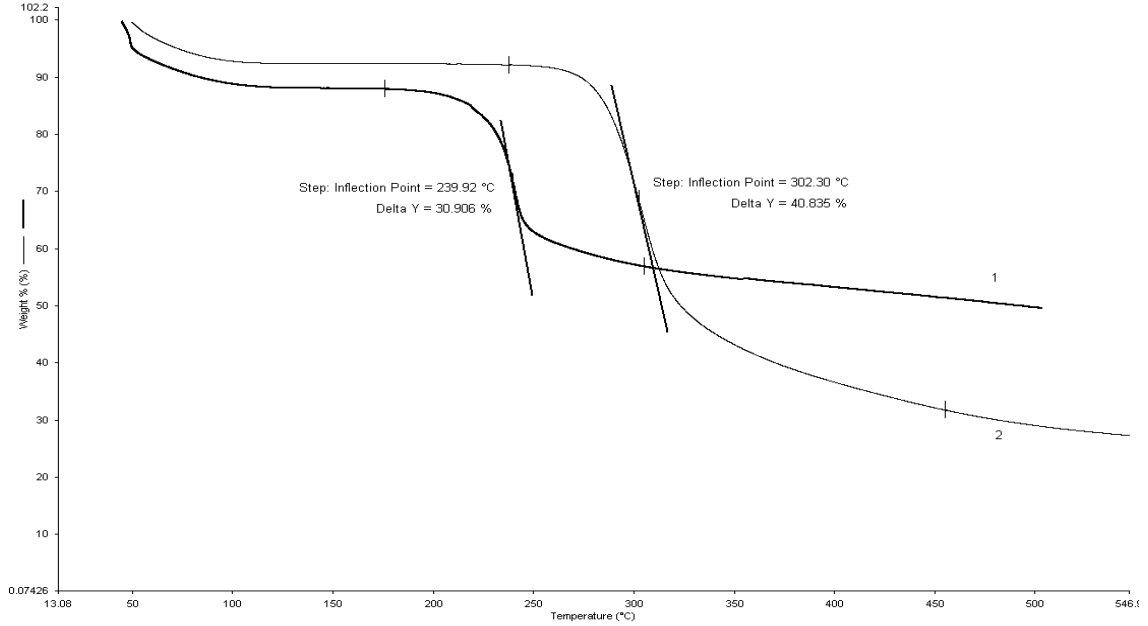


Şekil 6.1 Saf KTS , % 0.25 TPP oranı ile elde edilen KTS NP, %0.5 TPP oranı ile elde edilen KTS NP, % 1 TPP oranı ile elde edilen KTS NP FT-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).

6.1.2. TGA Analizi

Termal gravimetrik analiz, sıcaklık doğrusal olarak artırıldığında analizi yapılan maddenin ağırlık kaybını ölçer. Bu kayıp analizi yapılan maddenin bozunduğunu ya da buharlaştığını gösterir. Ayrıca ağırlık kaybının olmadığı sıcaklığı da göstermektedir. Bu da materyalin ısıl kararlılık durumunu ifade eder.

Şekil 6.2 incelendiğinde, %0.25 oranında TPP içeren KTS NP' ü için, 50°C – 500°C sıcaklık aralığında elde edilen sıcaklığa bağlı % kütle değişim grafiğinde 2 adımda bozunma görülmektedir. İlk aşamada 50°C sıcaklıkta yapıdan kütle kaybının nem kaybından kaynaklandığı diğer bir deyişle su molekülünün ortamdaki ayrılması nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. İkinci aşamada ise 239°C gerçekleşen %30' luk kütle kaybının yapının zincirlerinde meydana gelen bozunmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Saf KTS' in 302°C' de bozunmaya başladığı görülmektedir. KTS NP' ünde bozunma saf KTS' da olduğundan daha erken başlamıştır nedeni ise KTS NP' ünde asetil grubunun erken ayrılmasıdır.



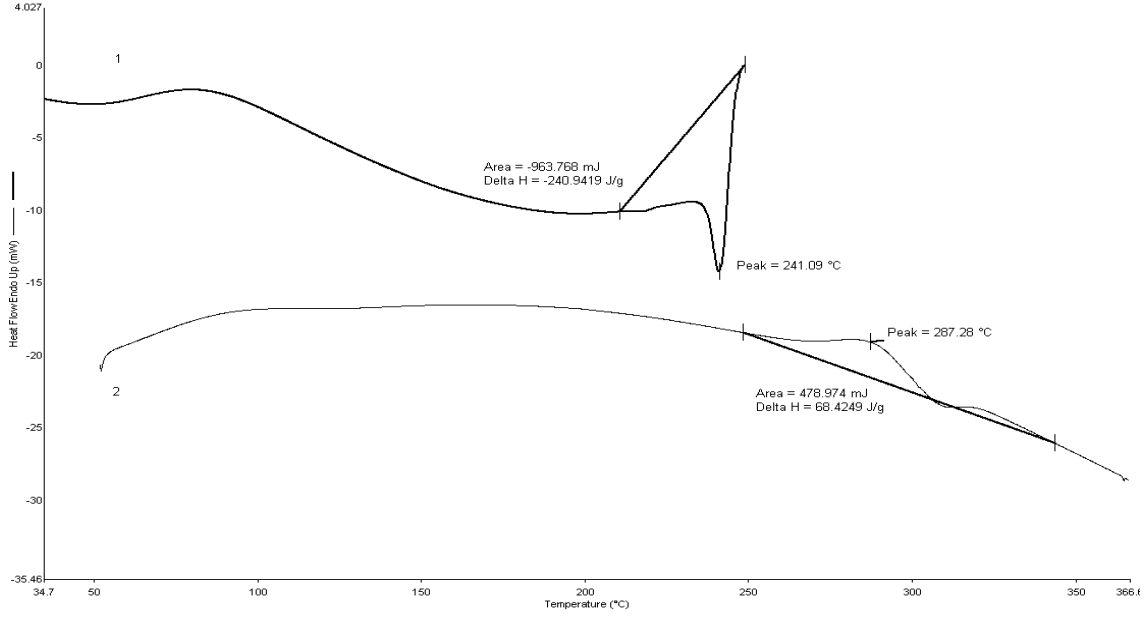
Şekil 6.2 1)% 0.25 TPP oranında sentezlenen KTS NP, 2) Saf KTS TGA analizleri.

6.1.3. DSC Analizi

DSC analizi örnek ısıtılırken, soğutulurken ya da sabit bir sıcaklıkta tutulurken soğurulan ya da salıverilen enerji miktarını ölçer. Ordinat skalasında sıfır noktasından daha yukarda bulunan pikler ekzotermik prosesleri, daha aşağıda olan pikler de endotermik prosesleri tanımlar. Bu ısı değişiklikleri fiziksel veya kimyasal olayların bir sonucudur.

Endotermik fiziksel olaylar olarak ergime, buharlaşma, süblimleşme, adsorbsiyon ve desorbsiyon sayılabilir. Kimyasal reaksiyonlarda da ekzotermik veya endotermik pikler elde edilebilir.

DSC çalışmaları sonucu elde edilen değerler Şekil 6.3' de yer almaktadır. KTS NP' ü, yaklaşık 83.74 °C' de bir endotermik pik göstermektedir. Bu pik, polimerin hidrofilik gruplarıyla ilişkili su kaybını gösterir. Yaklaşık 241°C' de görülmekte olan ekzotermik pik ise polimerin bozunduğunu göstermektedir. Saf KTS' da bu pik yaklaşık 287°C' de görülmektedir.

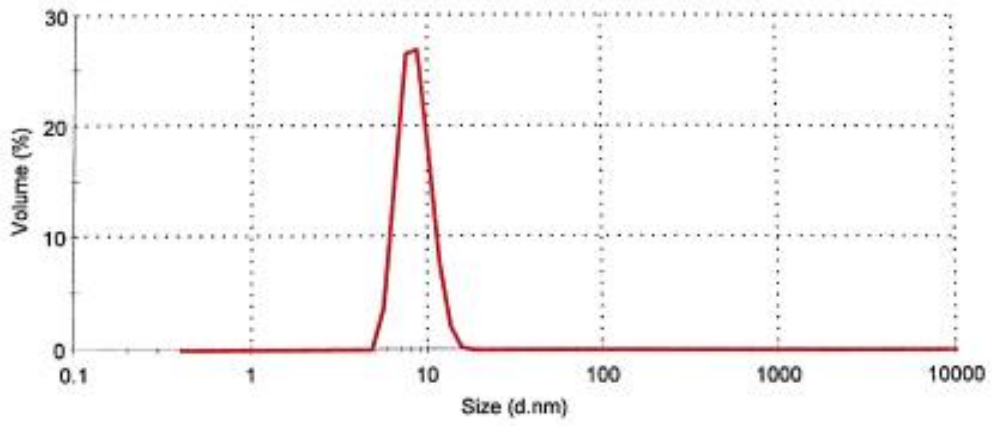


Şekil 6.3 1)% 0.25 TPP oranı ile elde edilen KTS NP, 2)Saf KTS DSC analizleri.

6.1.4. DLS Analizi

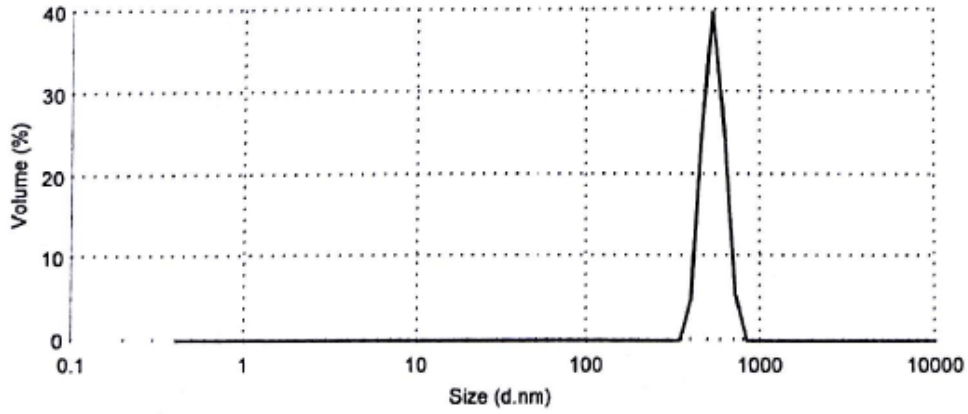
Bu tez çalışmasında KTS / TPP oranının, KTS NP' ün büyüklüğü üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla KTS oranı sabit tutularak, TPP oranı % 0.25 – 1 aralığında değiştirilmiştir. Bu amaçla DLS analizi yapılmış ve ortalama nanopartikül boyutu bulunmuştur.

Şekil 6.4 incelendiğinde TPP oranı % 0.25 olduğunda grafikte yaklaşık olarak 8,554 nm' de pik görülmektedir. Bu oranda partikül boyutlarının en küçük olduğu saptanmıştır. DLS analizi için partiküller kurutulmadan ıslak halde götürülmüş ve analizden önce sonikatör kullanılmıştır. Analiz süresi devam ettikçe partiküllerde birleşme görülmüş ve boyutları artmıştır.



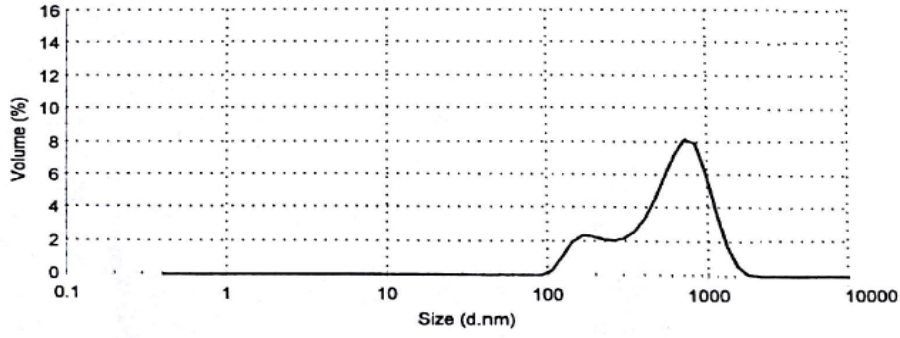
Şekil 6.4 İyonik jelleşme yöntemi ile elde edilen KTS NP' ünün % 0.25 TPP oranında büyüklük dağılımı (Analiz süresi 5 dakika).

Şekil 6.5 incelendiğinde partikül boyutunun % 0.25 oranına göre biraz daha arttığı görülmüştür. Partiküller ortalama 100-1000 nm arasında değişmektedir.



Şekil 6.5 İyonik jelleşme yöntemi ile % 0.5 TPP oranında sentezlenen KTS NP' ünün büyüklük dağılımı (Analiz süresi 5 dakika).

Şekil 6.6 incelendiğinde partiküller geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir. Çapraz bağlayıcı oranının artması ve partiküllerin birleşmesinden dolayı boyutlarda artış görülmektedir.



Şekil 6.6 İyonik jelleşme yöntemi ile % 1 TPP oranında sentezlenen KTS NP' nin büyüklük dağılımı (Analiz süresi 5 dakika).

En uygun analiz sonuçlarının elde edilebilmesi için örnekler ilk olarak dondurarak kurutulmuş halde analiz edilmiş ancak istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Dondurarak kurutma sonrası nanoparçacıklar birleşerek aglomerasyon meydana gelmiş, ölçülen partikül büyüklükleri artmıştır.

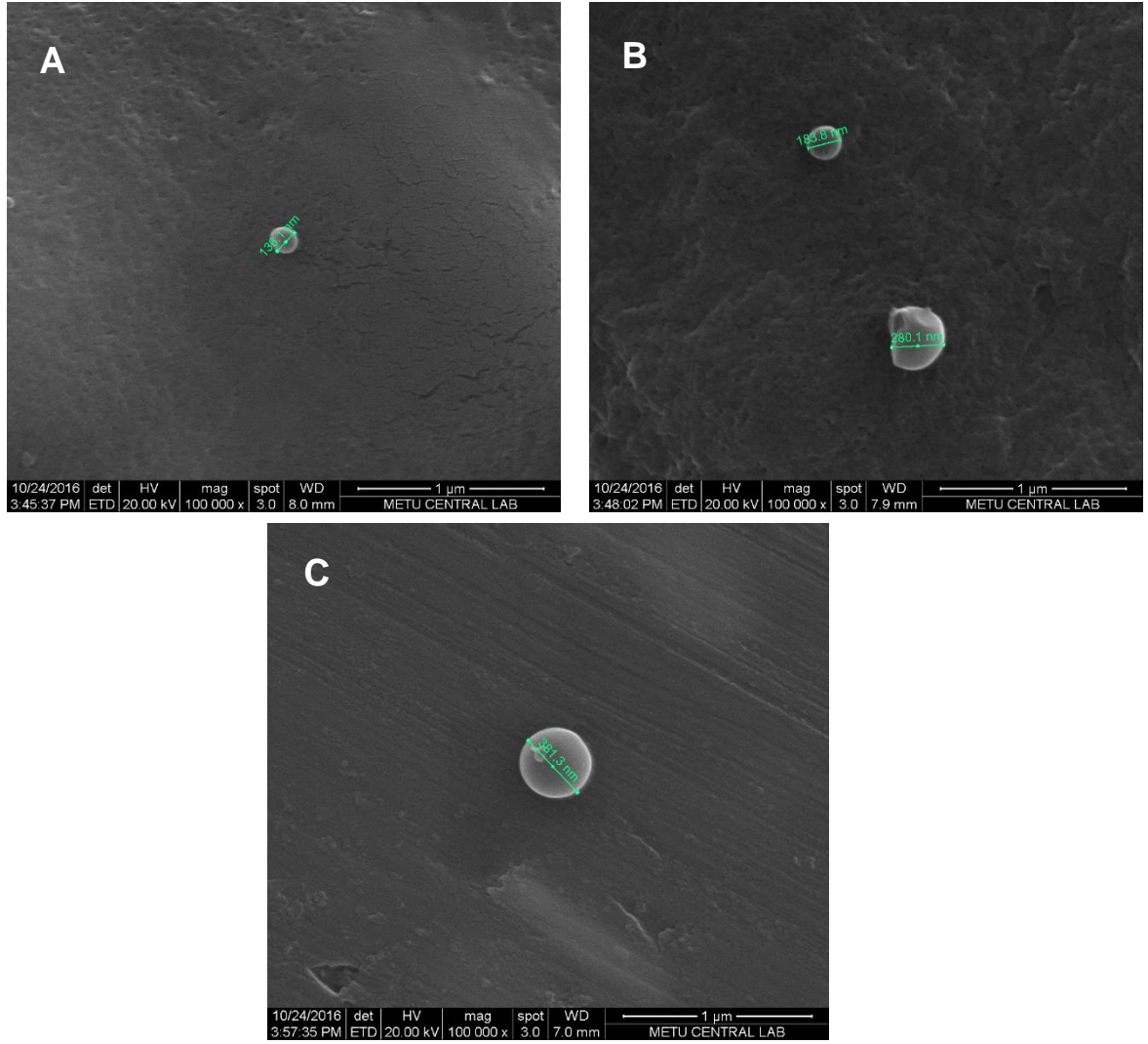
Partiküller dondurarak kurutma işlemi sonrasında sahip oldukları kararlılıklarını kaybedip, daha büyük kümeler oluştururlar.

Donma ve kurutma kaynaklı partikül aglomerasyonunu önlemek amacıyla partiküller santrifüjlendikten sonra 5 dakika sonikatör' de tutulup daha sonra analiz edilmiştir.

Dondurarak kurutma işlemi yapılmaksızın analize alınan partiküllerin daha az birleşme gösterdiği ve DLS analizlerinde daha iyi sonuçlar ortaya çıktığı gözlenmiştir.

6.1.5. SEM Analizi

SEM analiz sonuçlarına göre Şekil 6.7 ve Çizelge 6.1 incelendiğinde, KTS NP' lerinin oluşturulması esnasında kullanılan çapraz bağlayıcı TPP' in oranı arttırıldıkça partikül çapı dağılım aralığı artmaktadır. Bu nedenle küçük KTS NP boyut dağılımı aralığı elde etmek için çapraz bağlayıcı yüzdesi 0.25 olarak seçilmelidir.



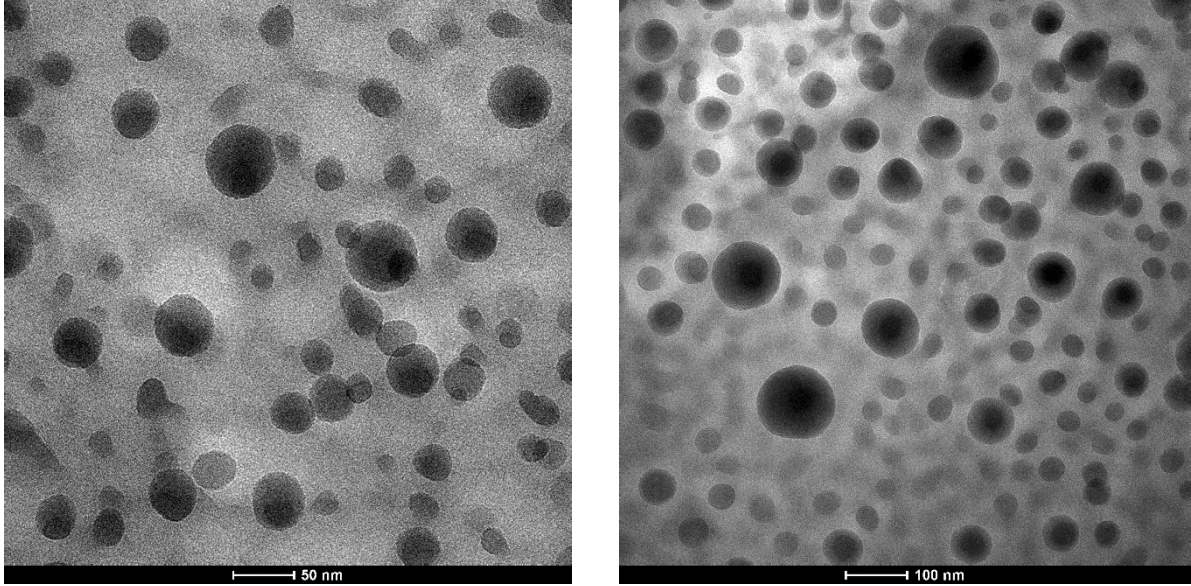
Şekil 6.7 İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen kitosan nanoparçacıklarının sırasıyla TPP oranlarının artırılması sonucu elde edilen SEM görüntüleri.

Çizelge 6.1 Farklı TPP derişimlerinin partikül çapına etkisi.

Numuneler	TPP Derişimleri	KTS Nanopartikül Çapı
A	% 0.25	136 nm - 169 nm
B	% 0.5	183 nm - 280 nm
C	% 1	289 nm - 381 nm

6.1.6. TEM Analizi

Şekil 6.8 incelendiğinde, % 0.25 oranında TPP ile elde edilen KTS NP' lerin TEM' de elde edilen görüntülerine göre partiküller hiç agglomerate oluşturmamış ve yapıların boyutlarının 50 nm' den küçük oldukları gözlenmiştir.



Şekil 6.8 İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen KTS NP' lerin TEM görüntüleri

TEM, SEM görüntüleri ile DLS analizleri sonucu elde edilen parçacık boyut dağılımları karşılaştırılacak olursa, SEM, TEM ve DLS görüntülerinde elde edilen partikül boyut dağılımlarının farklı olduğu görülebilmektedir. Analizler sırasında parçacıklar sulu ortamda birleşerek topakçıklar (agglomerate) oluşturmaları nedeni ile analiz edilen cihaz tarafından daha büyük parçacıklar şeklinde algılanırlar. Bu nedenle elde edilen boyut dağılımlarının farklı olduğu görülmektedir.

6.2. Halloysit/Kitosan Nanokompozit Karakterizasyon Çalışma Sonuçları

HLT/KTS nanokompozitlerin karakterizasyonları yapı, büyüklük ve morfolojileri üzerine yapılmıştır.

6.2.1. FT-IR Analizi

FT-IR spektroskopisi, HLT/KTS nanokompozitlerinin kimyasal yapısını saf KTS ve saf HLT partiküllerine göre karşılaştırarak, KTS ve HLT arasındaki etkileşimi analiz etmek için gerçekleştirilmiştir.

Şekil 6.9' da gösterilen saf HLT' nin FT-IR sonucu incelendiğinde 3696 cm^{-1} de HLT'in O-H gerilmesine dayalı karakteristik pik değeri görülmektedir.

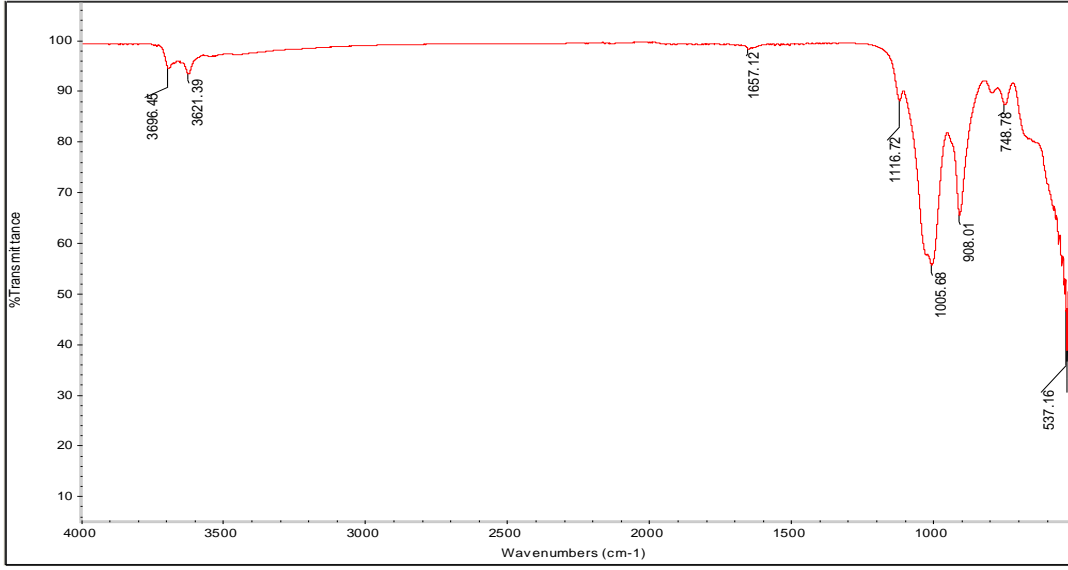
3696 cm^{-1} ve 3621 cm^{-1} pik değerleri HLT yüzeyindeki hidroksil gruplarının titreşimlerini göstermektedir. Şekil 6.10' da HLT/KTS nanokompozitinin 3691 cm^{-1} de gösterdiği pik KTS' nin pozitif yüklü amino gruplarının HLT' nin negatif yüklü bölgeleriyle elektrostatik etkileşimine dair kanıt niteliğindedir.

Ayrıca, HLT/KTS kompozitlerinin O-H gerilme frekansları daha düşük frekanslara indirgenmiştir (3696 cm^{-1} değerinden 3691 cm^{-1} e değerine). Bu kaymalar, hidroksiller ve organik gruplar arasında hidrojen bağı oluşumuna atfedilebilir.

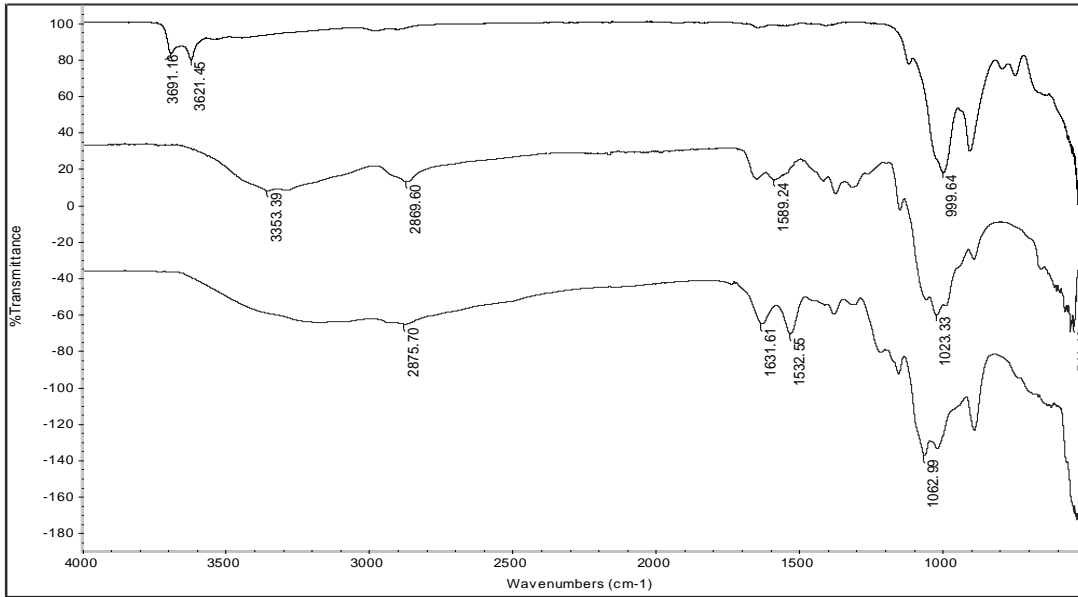
Saf HLT' de 1657 cm^{-1} de, HLT/KTS nanokompozitinde ise 1651 cm^{-1} de yer alan pikler amid I ve II gruplarına ait olup, HLT ve KTS' nin karakteristik pikleridir. Kompozitte bu pik değerinin bulunması HLT' nin başarılı bir şekilde KTS ile kombine olduğunu göstermektedir.

Bunlara ek olarak kompozit yapısında var olan KTS da bulunan protonlar, hidrojen bağları, HLT' nin karakteristik pik değerinde yer alan ($1005\text{ cm}^{-1} - 1116\text{ cm}^{-1}$) Si-O segmentine bağlandığında, Si-O bağı zayıflar. Bu yapının tetrahedral simetriği bozulur. Bu nedenle pik değerinde düşüş meydana gelir. Bu durum nanokompozitteki 999 cm^{-1} pik değeri ile ifade edilebilir.

Optimum oran olarak seçilen 3/1 HLT/KTS nanokompozit oranında HLT' nin yüksek oranda bulunması, nanokompozitin FT-IR grafiğinin HLT' ye benzer olarak çıkmasına neden olmuştur.



Şekil 6.9 Saf HLT nanopartikülünün FT-IR spektrumu.



Şekil 6.10 İyonik jelleşme yöntemi ile sentezlenen KTS NP' lerinin ve HLT/KTS nanokompozitinin FT-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya HLT/KTS nanokompozit, saf KTS , % 0.25 TPP oranı ile elde edilen KTS NP).

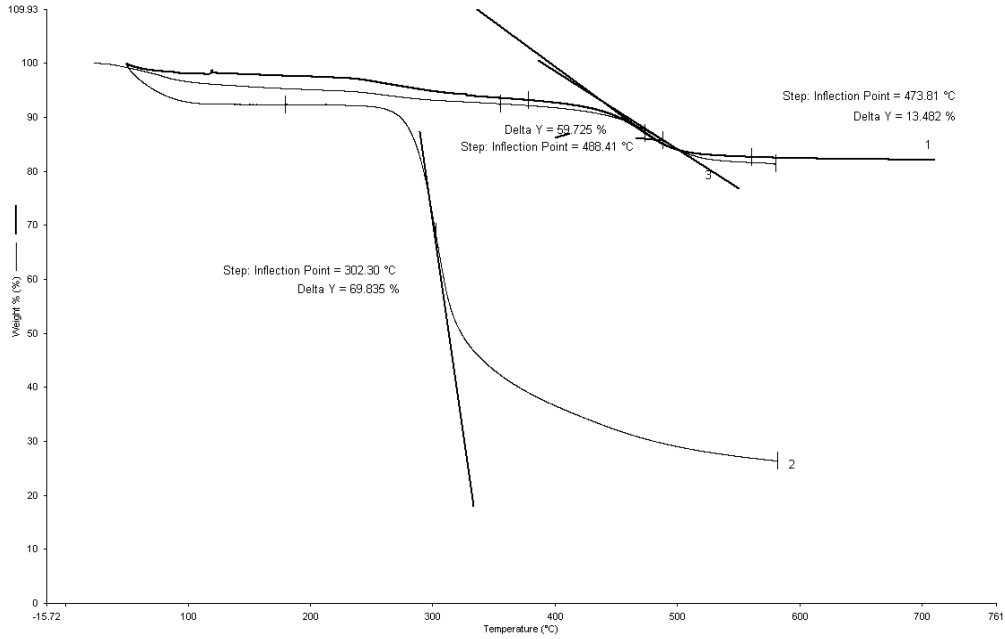
6.2.2. TGA Analizi

Şekil 6.11' den elde edilen sıcaklığa bağlı % kütle değişim grafiğinde nanokompozitte 2 adımda bozunma görülmektedir. İlk aşamada 308°C sıcaklıkta

yapıdan %3' lük kütle kaybı, ikinci aşamada ise 473°C sıcaklıkta gerçekleşen %13' lük kütle kaybı meydana gelmiştir.

TGA analizinde artan sıcaklıkla birlikte önemli miktarda bozunmuş olan KTS ürünleri HLT' de bulunan lümenler içerisinde tutulabilir. Bu durum, kütle taşınmasında gecikmelere yol açar ve bu sayede yüksek derişimlerde özellikle KTS' a HLT ilavesiyle termal stabilite önemli ölçüde artırılmıştır.

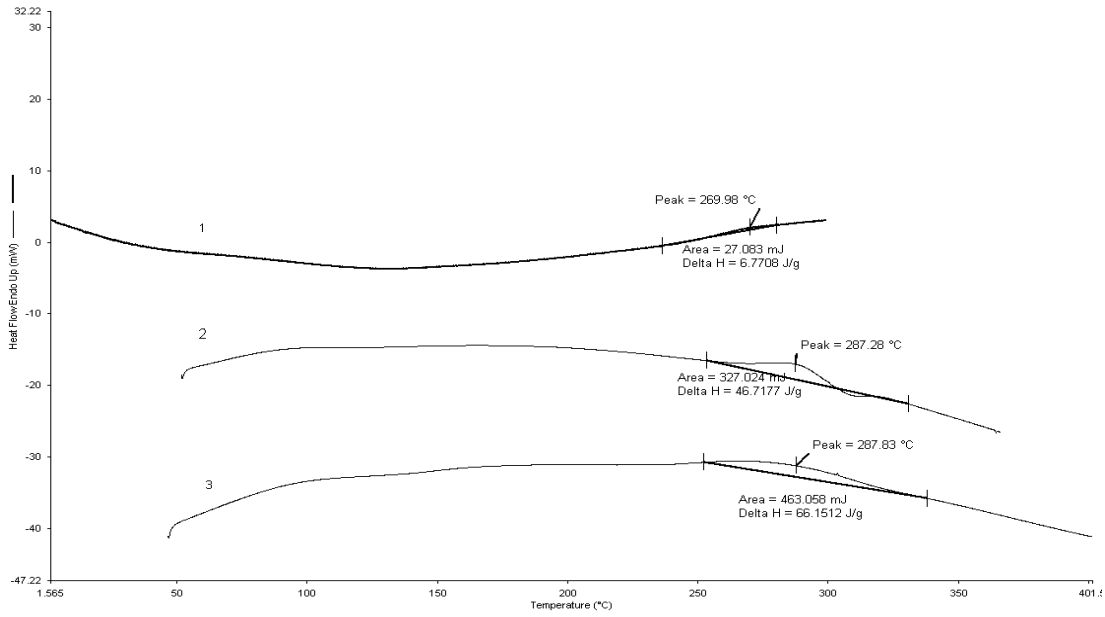
Saf KTS ' da 302°C' de gerçekleşen kütle kaybı, kompozitte 473°C sıcaklığa kadar artmıştır. KTS NP ve HLT/KTS nanokompozitlerinin TGA sonuçları karşılaştırıldığında termal kararlılığın arttığı gözlenmiştir. HLT, sahip olduğu lümenler sayesinde bozunan ürünleri hapsederek kütle taşınmasını geciktirir. Özellikle mekanik özellikler söz konusu olduğunda doğa dostu bir nanokil olarak bilinen HLT doğal nanotüplerinin KTS biyopolimerine eklenmesinin bu biyopolimerin olası uygulamalarını artırabileceği bulunmuştur.



Şekil 6.11 1) HLT/KTS nanokompoziti, 2) Saf KTS, 3) Saf HLT, TGA analiz sonuçları.

6.2.3. DSC Analizi

DSC çalışmaları sonucu elde edilen değerler Şekil 6.12' de yer almaktadır. HLT/KTS nanokompoziti, yaklaşık 44.84°C' de bir endotermik pik göstermektedir. Bu pik, polimerin hidrofilik gruplarıyla ilişkili su kaybını gösterir. Yaklaşık 269°C' de görülmekte olan ekzotermik pik ise polimerin bozunduğunu göstermektedir. Saf KTS da bu değerler 83.74°C – 287°C şeklindedir.

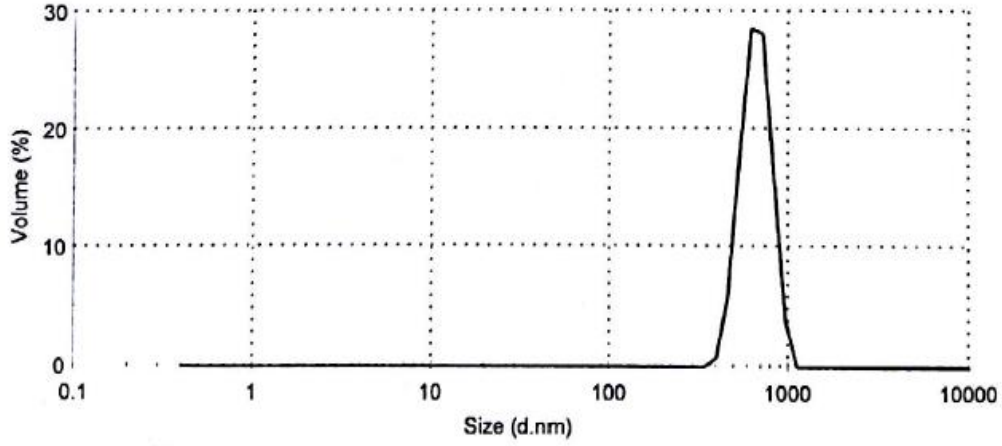


Şekil 6.12 1) HLT/KTS nanokompoziti, 2) Saf KTS, 3) Saf HLT DSC analiz sonuçları.

6.2.4. DLS Analizi

Şekil 6.13 incelendiğinde partikül boyutlarının 100-1000 nm arasında değişim gösterdiği görülmektedir. Optimum oran olarak seçilen % 0.25 TPP oranında sentezlenen KTS NP boyutlarına oranla HLT/KTS nanokompozitinin boyutlarının arttığı görülmektedir.

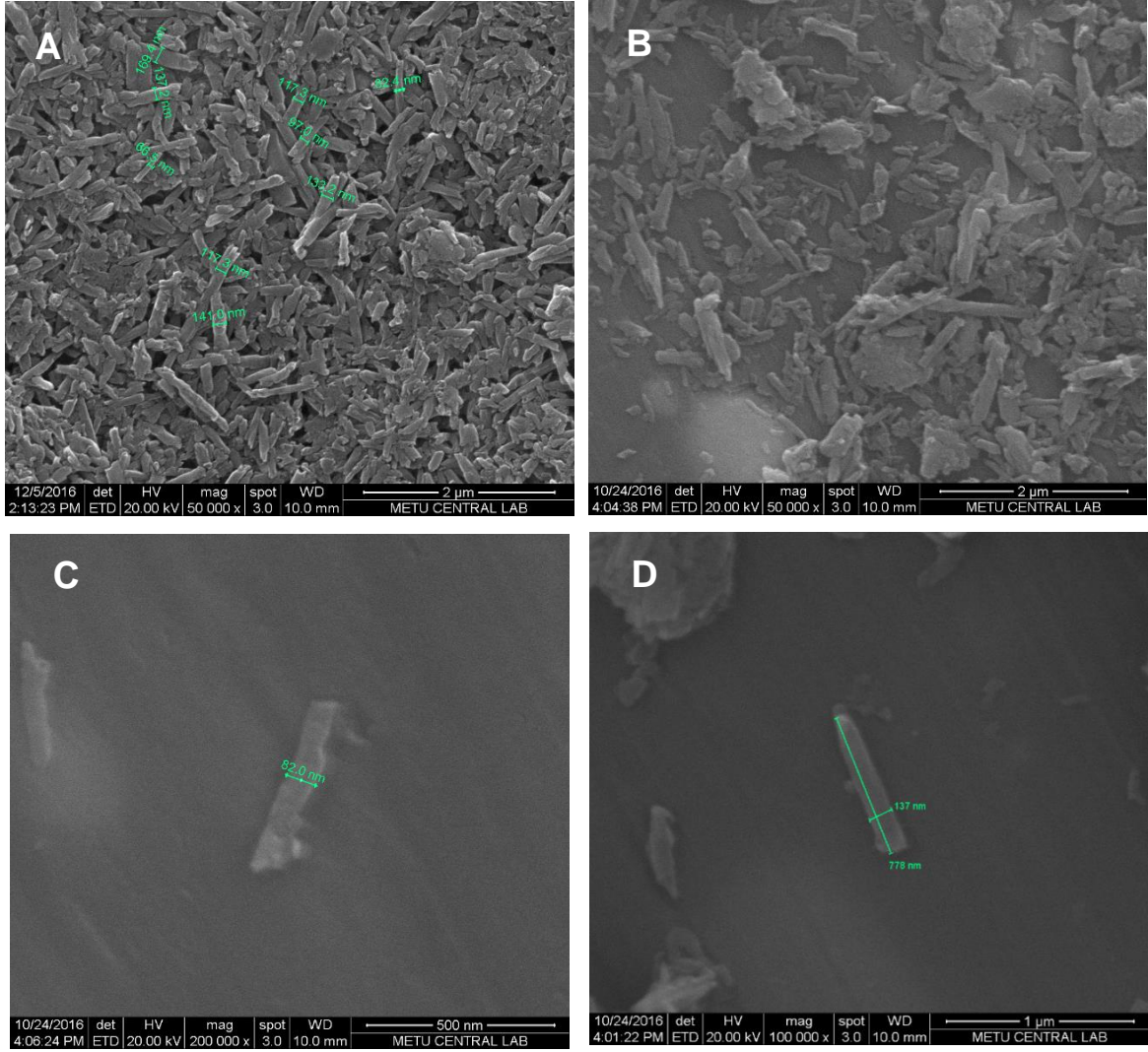
Ayrıca analizler sırasında parçacıkların sulu ortamda birleşerek topakçıklar (agglomerate) oluşturmaları analiz edilen cihaz tarafından büyük parçacıklar şeklinde algılanmaları kompozitlerin boyutlarının daha büyük çıkmalarına da neden olmuştur.



Şekil 6.13 HLT/KTS nanokompozitinin büyüklük dağılımı.

6.2.5. SEM Analizi

Şekil 6.14' den elde edilen SEM görüntülerine göre, HLT nanotüpler, gözenekli yapıya sahip üç boyutlu (3D) nanokompozitler olarak görülmektedir. HLT' in borulu-tüp şeklindeki yapısı açıkça ayırt edilmektedir. Saf HLT' in görüntülerine göre çapları 66.5 nm ile 169.4 nm arasında dağılım gösterirken, boy uzunlukları 404 nm – 577 nm arasında değişmektedir. Doğal nanotüplerle karşılaştırıldığında, KTS ile nanokompozit oluşturmuş HLT nanotüplerin tüp duvarı daha pürüzlü hale gelir, HLT' nin iç boşluğu, gözenekleri KTS ile dolduğu ve yüzeyi de KTS ile kaplandığı için, tüp duvarı da daha kalın görülür. HLT-KTS kompozitlerin çaplarının 82 nm ile 250 nm arasında değiştiği görülmüştür. Boy uzunlukları ise 440 nm – 778 nm arasında değişmektedir.

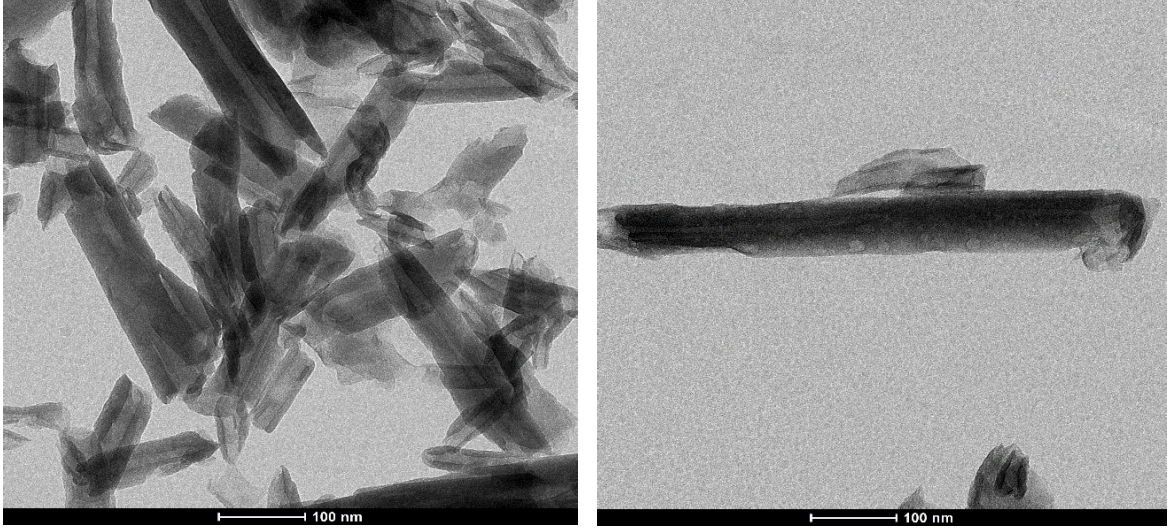


Şekil 6.14 A) Saf HLT, B) HLT/KTS nanokompozitleri, C) HLT/KTS nanokompoziti, D) HLT/KTS nanokompoziti SEM görüntüleri.

6.2.6. TEM Analizi

TEM analizi için örnekler hazırlanırken dondurarak kurutma işlemi yapılmamıştır. Hazırlanan partiküller santrifüj aşamasında, uygun çözücü ile birlikte ependorf tüplerin içerisine konulmuştur. Gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra TEM' de görüntüleme işlemi yapılmıştır.

Şekil 6.15 incelendiğinde, nanokompozit boyut aralıkları 500 nm - 750 nm arasında dağılım göstermektedir. HLT nanotüplerin yüzeyleri KTS ile kaplıdır. KTS ile yapılan değişiklik yüzey pürüzlülüğü yaratmıştır.



Şekil 6.15 HLT/KTS nanokompoziti TEM görüntüleri.

6.2.7. BET Analizi

Bet Analizi için numuneler vakum altında kurutulmuştur. Analiz sırasında nitrojen gazı kullanılmış ve numunelerin çok noktalı yüzey alanı tayini yapılmıştır.

Çizelge 6.2 hazırlanan partiküllerin yüzey alanı, gözenek çapı ve gözenek hacmi için BET ölçümünün bir özetini göstermektedir. Çizelge 6.3 ise yüzey alanı başına hesaplanan MNZ miktarlarını göstermektedir. İncelendiğinde HLT/KTS nanokompozitinin yüzey alanı, KTS NP ve HLT ile karşılaştırıldığında daha büyüktür. KTS NP ile kompozit kıyaslandığında ise gözenek hacminin arttığı gözlenmiştir.

Çizelge 6.2 Bet analizi sonucu elde edilen verilerin gösterimi.

Partiküller	BET yüzey alanı (m²/g)	Gözenek Hacmi (cm³/g)	Gözenek Çapı (nm)
KTS NP	16.37	0.0225	4.431
HLT/KTS NP	66.2	0.128	2.785

Çizelge 6.3 Yüzey alan başına hesaplanan MNZ miktarları.

Partiküller	Yüzey alanı başına düşen MNZ miktarı (mg/m²)
KTS NP	0.054
HLT/KTS NP	0.025

6.3. Kitosan Nanopartikülüne Metronidazol Adsorpsiyonunun İncelenmesi

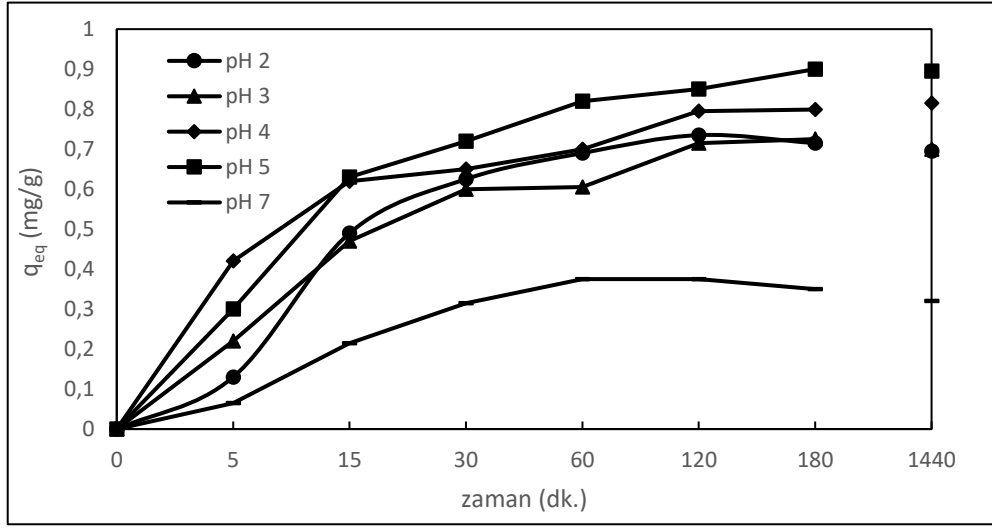
Bu tez çalışmasında KTS NP'lerine MNZ yüklemesi adsorpsiyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. MNZ'ün KTS NP üzerine adsorpsiyonuna pH, ilaç derişimi ve partikül miktarının etkisi incelenmiştir.

6.3.1. pH Etkisi

Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, farklı pH' larda, KTS NP miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5 mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

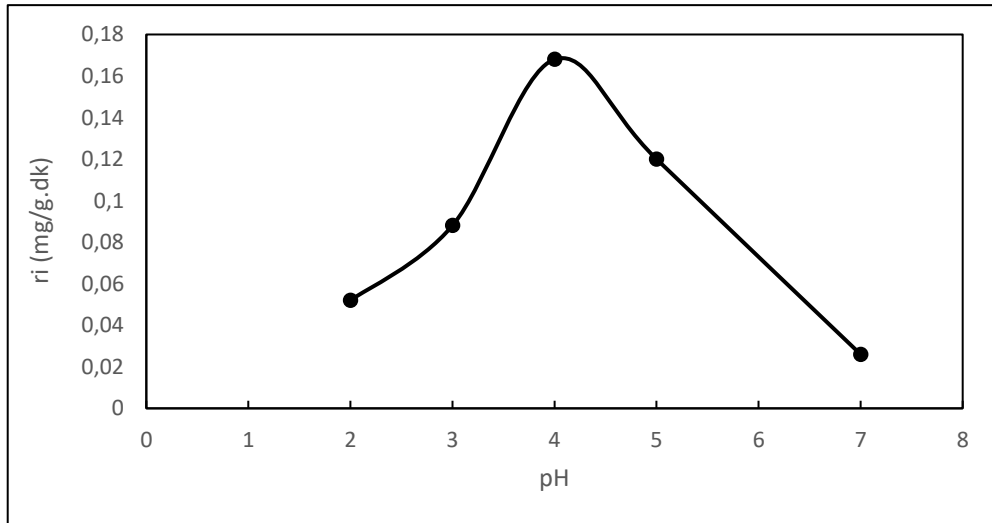
MNZ'ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda pH etkisinin bulunabilmesi amacıyla pH 2 ile 7 arasında değiştirilmiştir. Şekil 6.16' da optimum pH değeri 5 olarak bulunmuştur. KTS amin gruplarının protonasyonu nedeniyle asidik çözeltilerde pozitif yüklüdür. Bazik ortamda adsorpsiyonu gerçekleşmediğinden dolayı pH

değerleri yükseldikçe birim sorbent ağırlığı başına KTS NP üzerine adsorplanan ilaç miktarlarında düşüş gözlenmiştir.



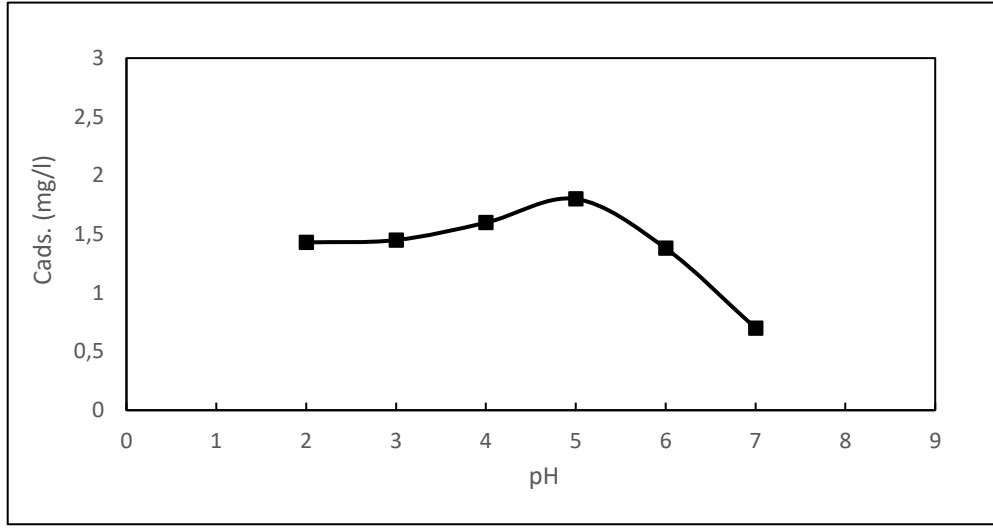
Şekil 6.16 Farklı pH değerlerinde birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamana bağlı değişimi.

Şekil 6.17' de MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyon ilk hızları incelenmiştir. Buna göre pH 2' den itibaren adsorpsiyon ilk hızında artış başlamış pH 4 ve pH 5' de adsorpsiyon ilk hızının maksimum değerlerde olduğu bulunmuştur. MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunun pH 5' den sonra düştüğü gözlenmiştir. Bazik pH değerlerinde MNZ adsorpsiyonu elde edilememiştir.



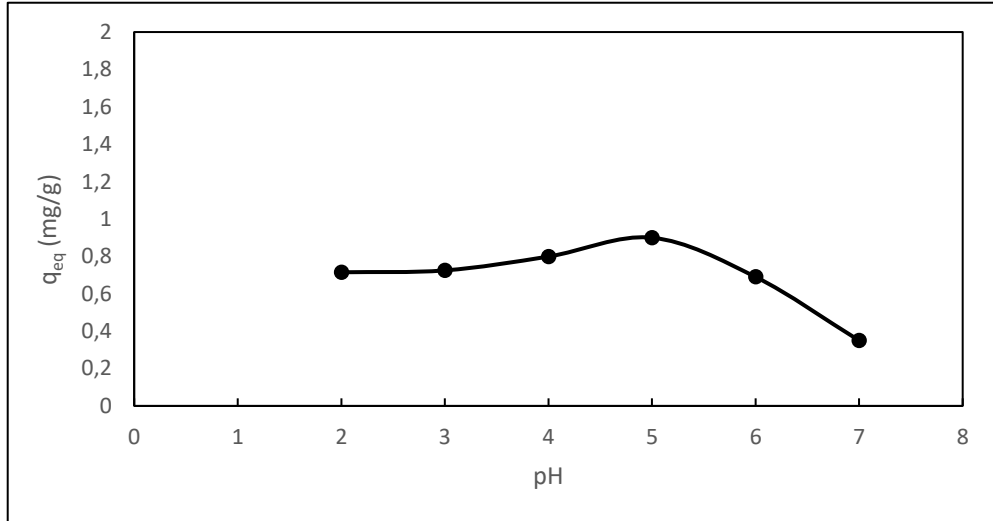
Şekil 6.17 Farklı pH değerlerinin KTS NP lerinin MNZ adsorpsiyon ilk hızına etkisi.

Şekil 6.18' de KTS NP' ünün adsorpladığı maksimum derişim değeri pH 5' de 180.dk' da 1,8 mg/l MNZ derişimi olarak bulunmuştur.



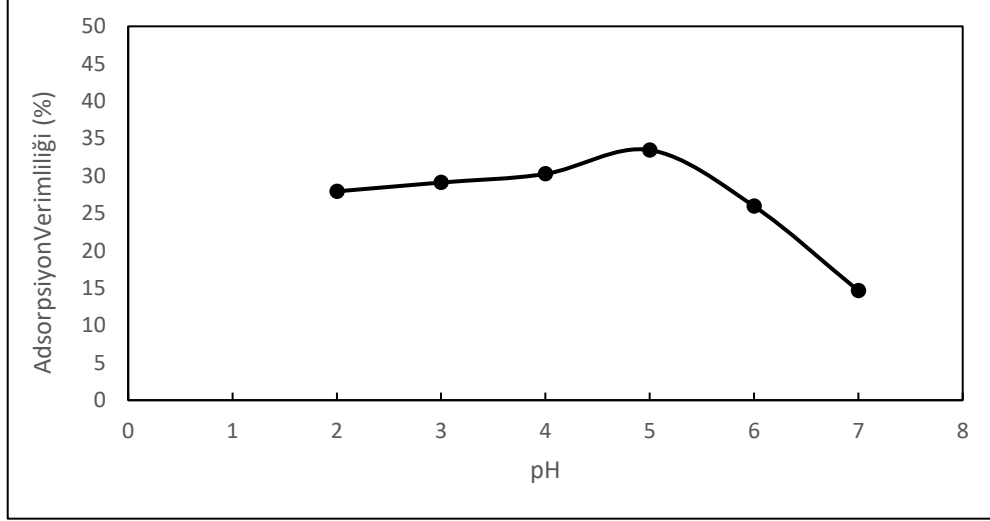
Şekil 6.18 Farklı pH değerlerinde KTS NP lerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değışimi.

Şekil 6.19 incelendiğinde asidik pH' larda birim sorbent ağırlığı başına dengede adsorplanan ilaç miktarının pH 5.0' e kadar arttığı görülmüştür. Maksimum q_{eq} değerine pH 5' de 0.9 mg/g' da ulaşılmıştır.



Şekil 6.19 Birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarına farklı pH değerlerinin etkisi.

Şekil 6.20 incelendiğinde maksimum MNZ adsorpsiyon verimi (%) 180. dakikada pH 5' de % 33.45 olarak elde edilmiştir. Artan pH değerlerinde verim değerlerinin düştüğü gözlenmiştir.

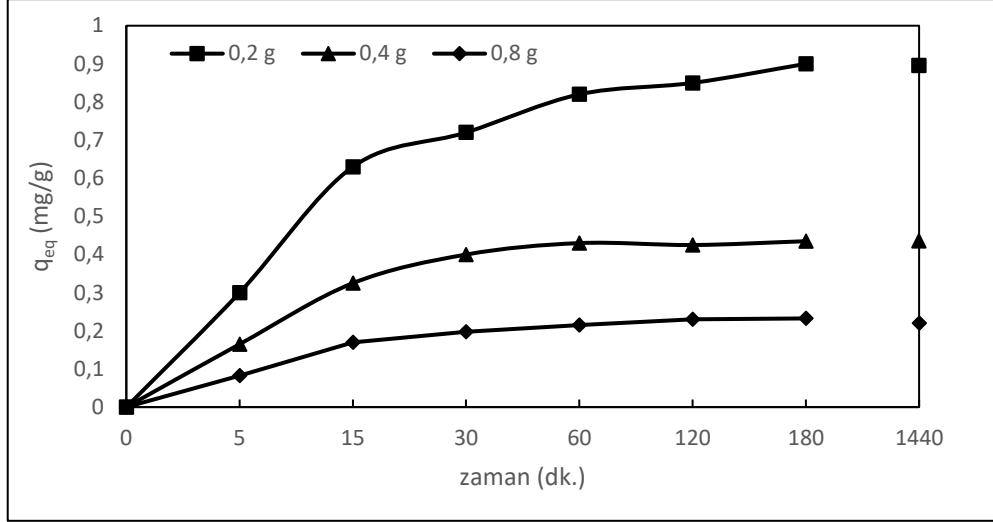


Şekil 6.20 Farklı pH değerlerinde, KTS NP' lerine adsorplanan MNZ' ün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.

6.3.2. Kitosan Miktarının Etkisi

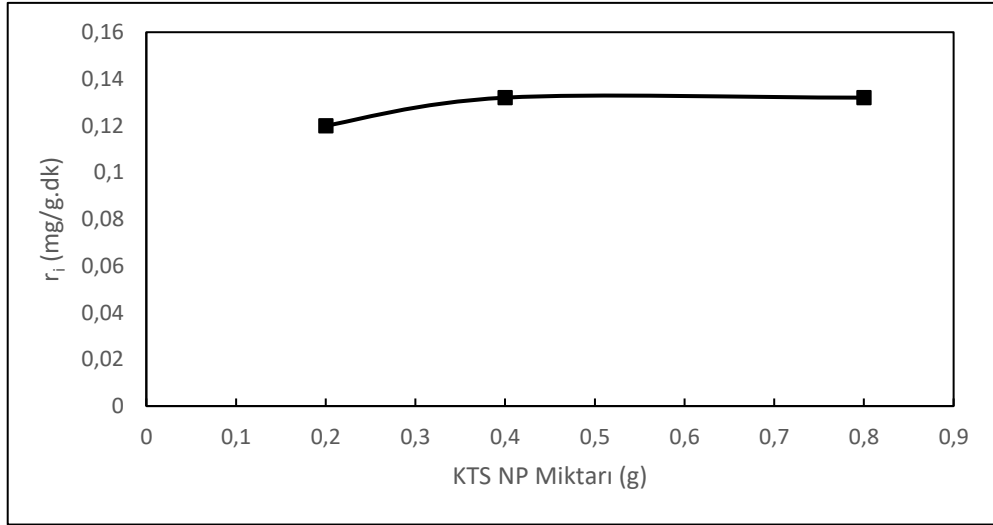
Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, pH 5' de, 5 mg/l MNZ derişiminde olacak şekilde KTS NP miktarları değiştirilerek (0.2 g, 0.4 g, 0.8 g) gerçekleştirilmiştir.

MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda, farklı KTS NP miktarlarının etkisinin bulunabilmesi için yapılan deneyler sonucu Şekil 6.21 incelendiğinde optimum partikül miktarı 0.2 g olarak bulunmuştur.



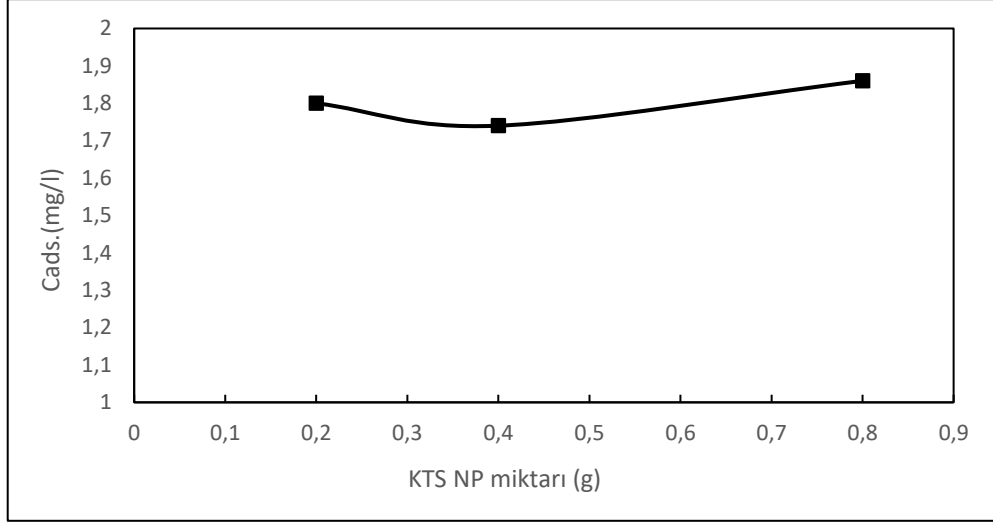
Şekil 6.21 Farklı KTS NP miktarlarında birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamana bağlı değişimi.

MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyon ilk hızları incelendiğinde Şekil 6.22 elde edilmiştir. Buna göre KTS NP miktarı arttıkça adsorpsiyon ilk hızı az miktarda artmıştır.



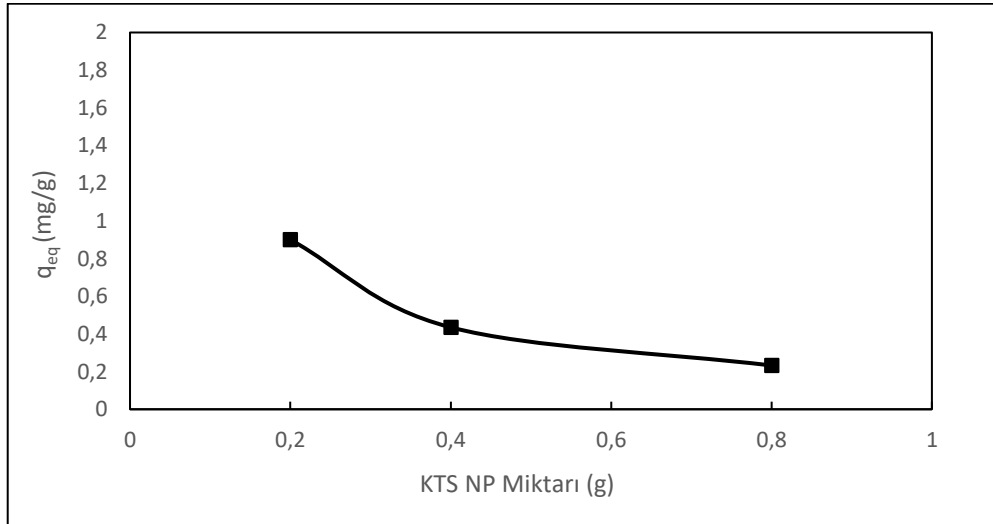
Şekil 6.22 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda, KTS NP miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi.

Şekil 6.23 incelendiğinde KTS NP' ünün MNZ' ü 180. dakikada 0.2 g partikülde 1.8 mg/l, 0.4 g da 1.74 mg/l, 0.8 g da ise 1.86 mg/l değerlerinde adsorpladığı görülmektedir. Partikül miktarı arttıkça adsorplanan MNZ derişimlerinde ihmal edilebilir düzeyde bir artış gözlenmiştir.



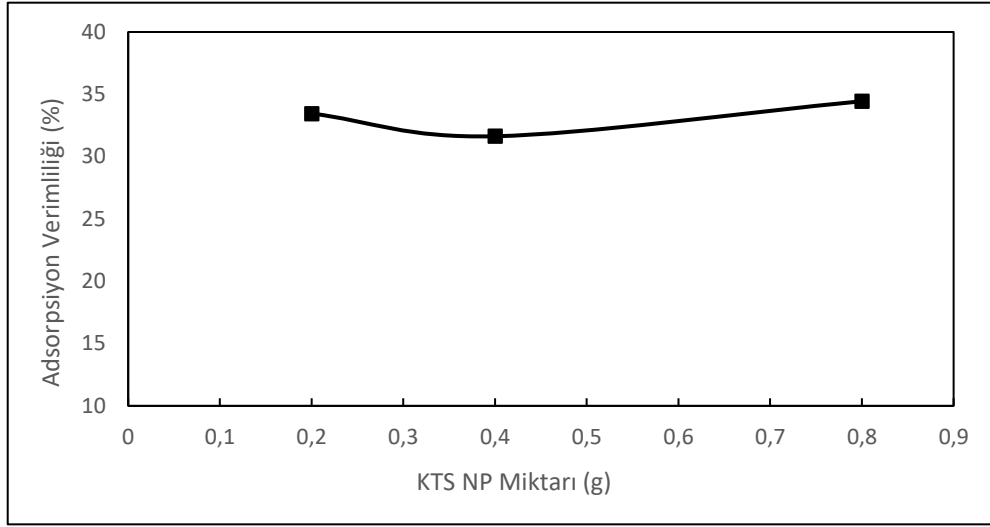
Şekil 6.23 Farklı KTS NP miktarlarında KTS NP'lerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değişimi.

Şekil 6.24 incelendiğinde birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarları, 0.8 g, 0.4 g ve 0.2 g KTS NP miktarlarında sırasıyla 0.232 mg/g, 0.435 mg/g ve 0.9 mg/g olarak bulunmuştur. Buna göre en uygun KTS NP miktarı 0.2 g olarak bulunmuştur. KTS NP miktarı arttırıldıkça birim KTS NP ağırlığı başına yüklenen MNZ miktarı, partiküllerin birleşerek aglomere olması ve yüzey alanının düşmesi nedeni ile azalmaktadır.



Şekil 6.24 Birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarına, KTS NP miktarının etkisi.

MNZ' ün KTS NP' ü üzerine adsorpsiyonu çalışmalarında Şekil 6.25' den elde edilen sonuçlara göre %34.44 maksimum adsorpsiyon verimine 180.dakika da 0.8 g partikül miktarında ulaşılmıştır. 180.dk da 0.2 g partikül miktarı ile 0.8 g partikül miktarının adsorpsiyon verimleri %33.45 ve % 34.44 olarak bulunmuştur. Değerler birbirine yakın olduğundan ve fazla partikül miktarlarında KTS NP' lerin biraraya gelip aglomere olduğu ve ilaç adsorpsiyonunu engellediği sonucu elde edildiğinden deneylere 0.2 g partikül miktarı ile devam edilmiştir.

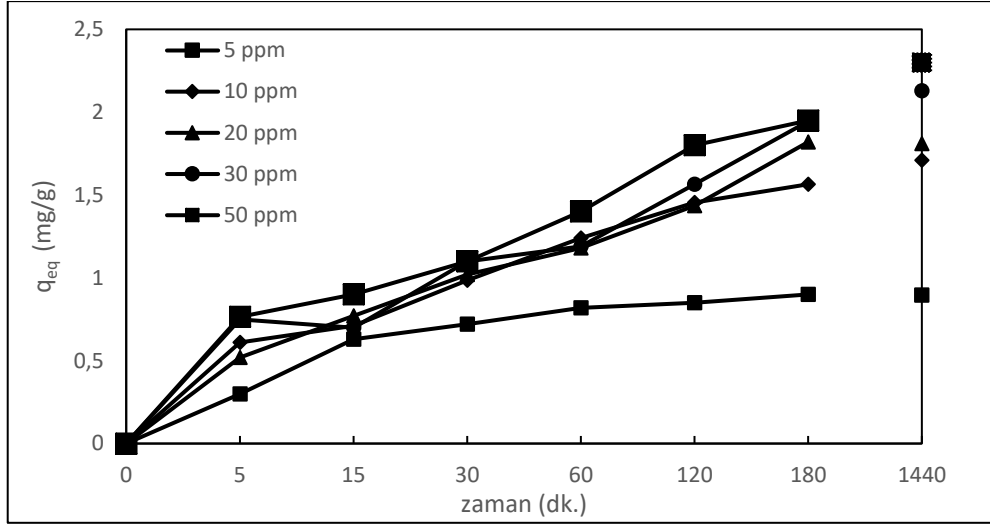


Şekil 6.25 Artan partikül KTS NP miktarlarında MNZ adsorpsiyon verimlerinin değişimi.

6.3.3. Başlangıç Metronidazol Derişiminin Etkisi

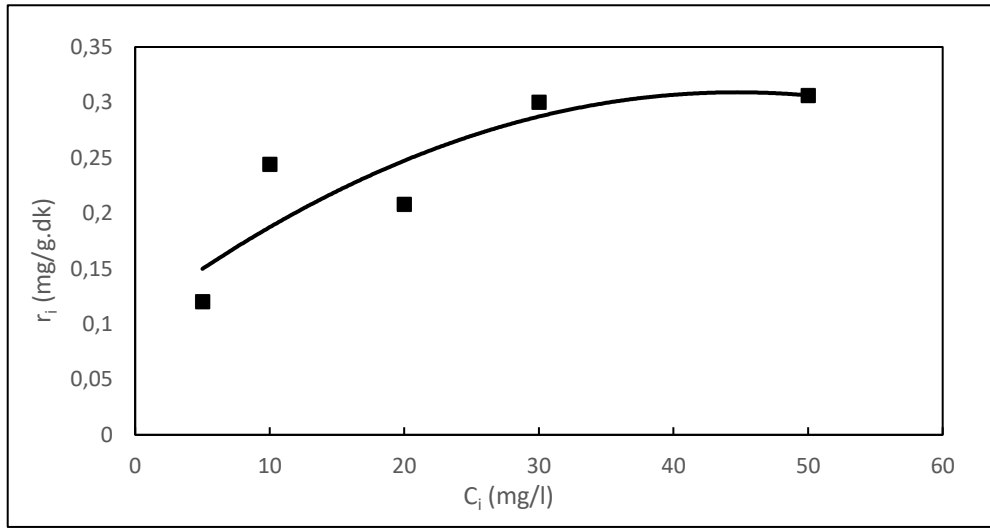
Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, 0.2 g partikül miktarında pH 5' de, başlangıç MNZ derişimleri değiştirilerek (5, 10, 20, 30, 50 mg/l) gerçekleştirilmiştir.

Şekil 6.26' da birim KTS NP başına adsorplanan MNZ miktarlarının, artan MNZ derişimlerinde zaman ile değişimi verilmektedir. Buna göre birim KTS NP başına adsorplanan MNZ miktarları MNZ derişiminin artması ile artmaktadır.



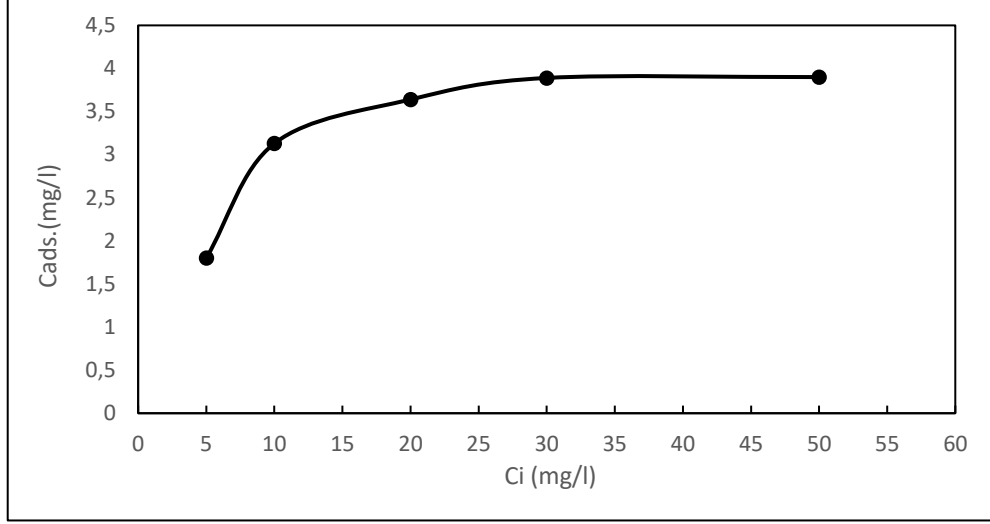
Şekil 6.26 Artan MNZ derişimlerinde birim KTS NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=5, m_{KTS}= 0.2g, 175 rpm).

MNZ' ün farklı derişimlerinin KTS NP üzerine adsorpsiyon ilk hızları incelendiğinde Şekil 6.27 elde edilmiştir. Buna göre başlangıç derişimi artarken adsorpsiyon ilk hızı da artmakta ve 30-50 mg/l MNZ derişimlerinde bir plato değerine ulaşmaktadır. Maksimum ilk hız değerine 50 ppm' de 0,306 mg/g.dk olarak ulaşılmıştır.

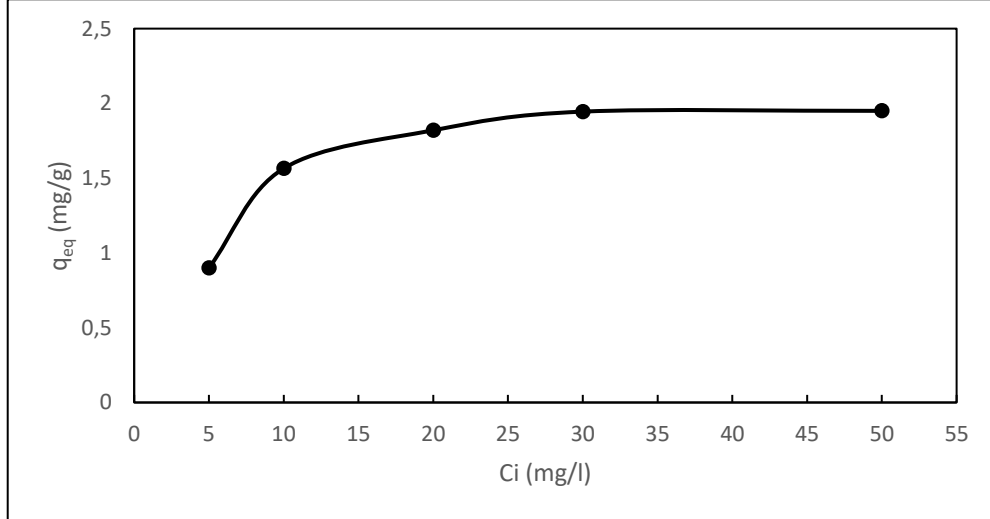


Şekil 6.27 MNZ' ün KTS NP' üne adsorpsiyonunda başlangıç MNZ derişimlerinin adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=5, m_{KTS}= 0.2g, 175rpm).

Şekil 6.28 incelendiğinde KTS NP' ünün MNZ' ü adsorpladığı derişim değeri 180.dakikada 50 ppm' de 3.9 mg/l olarak bulunmuştur. MNZ derişimi arttırıldıkça adsorplanan derişimlerin arttığı görülmüştür.



Şekil 6.28 Farklı MNZ derişimlerinde KTS NP' üne adsorplanan MNZ derişimleri (T=25°C, pH=5, $m_{KTS}= 0.2g, 175rpm$).

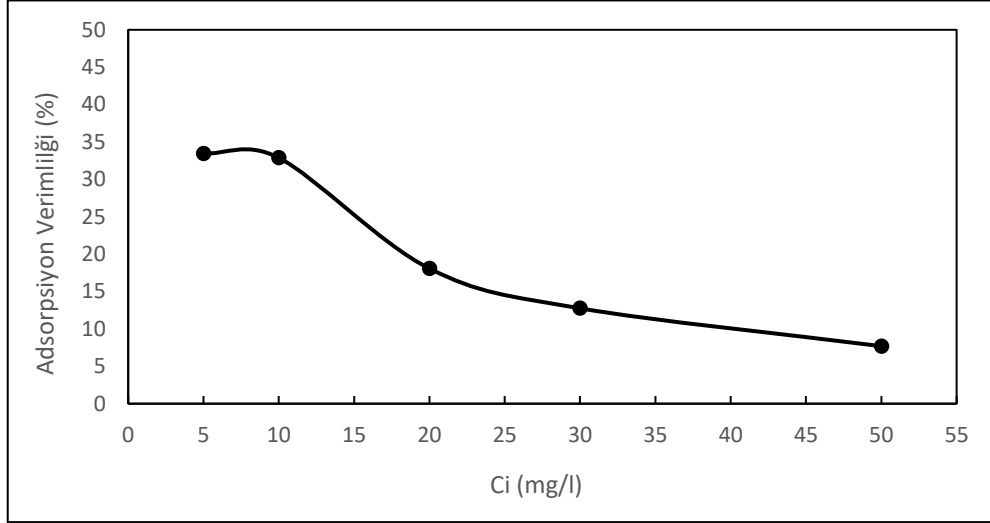


Şekil 6.29 Farklı MNZ derişimlerinde birim KTS NP ağırlığı başına KTS NP lerine adsorplanan MNZ miktarları (T=25°C, pH=5, $m_{KTS}= 0.2g, 175 rpm$).

Şekil 6.29 ve Şekil 6.30 incelendiğinde, 50 mg/l başlangıç MNZ derişiminde, 0.2 g KTS NP miktarıyla, pH 5' de gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda adsorpsiyon verimi en düşükken, 50 mg/l başlangıç derişiminde birim KTS NP ağırlığı başına, KTS NP' ye adsorplanan ilaç miktarı en fazladır.

50 mg/l başlangıç MNZ derişiminde, birim KTS NP ağırlığı başına yüklenen MNZ değeri 180. dakika' da maksimum olup, 1.95 mg/g iken, minimum değeri 5 mg/l' de 0.9 mg/g değerindedir.

5 mg/l başlangıç MNZ derişiminde 180. dakika' da %33.45 maksimum MNZ yükleme verimine ulaşılmıştır. Minimum MNZ yükleme verimine ise 50 mg/l başlangıç derişiminde % 7.69 değeriyle ulaşılmıştır.

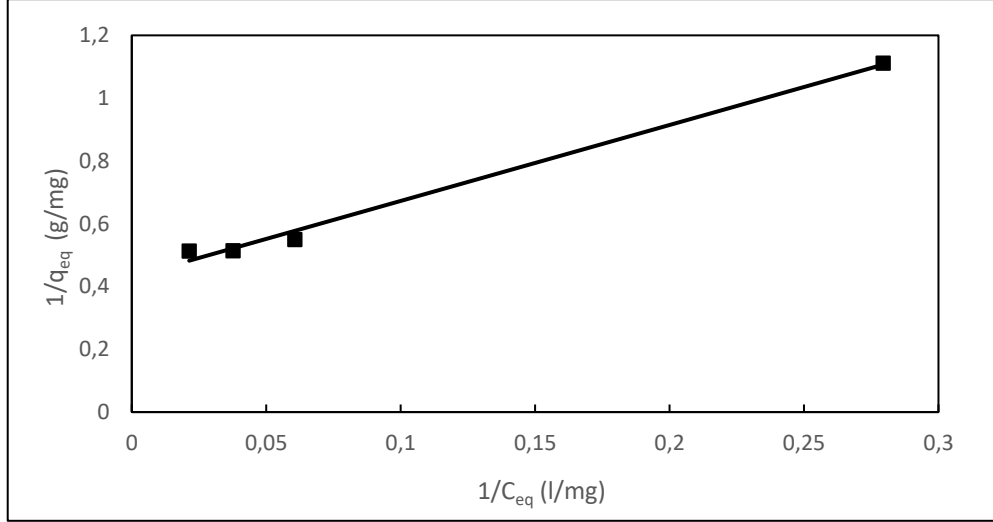


Şekil 6.30 Farklı MNZ derişimlerinde, KTS NP' lerine adsorplanan MNZ verimliliklerinin değışimi (T=25°C, pH=5, m_{KTS}=0,2 g, 175 rpm).

Adsorpsiyon verimine en yüksek 5 mg/l derişiminde ulaşıldığı için deneylere 5 mg/l derişim değeri devam edilmiştir. Ayrıca bu derişim değeri ilaç yükleme çalışmaları için uygundur. 50 mg/l' ye KTS NP' lerin ilaç yüklenme kapasitesinin gösterilmesi için çıkılmıştır.

6.3.4. Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzoterm Modellerine Uyumun İncelenmesi

KTS NP kullanılarak MNZ adsorpsiyonu için yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen denge değeri Şekil 6.31' de Langmuir izoterm modeline göre doğrusallaştırılıp grafiğe aktarılmıştır. Grafiklerin eğimi ve y eksenini kestiği değerlerden, Langmuir İzoterm sabitleri hesaplanarak Çizelge 6.4' de gösterilmiştir.



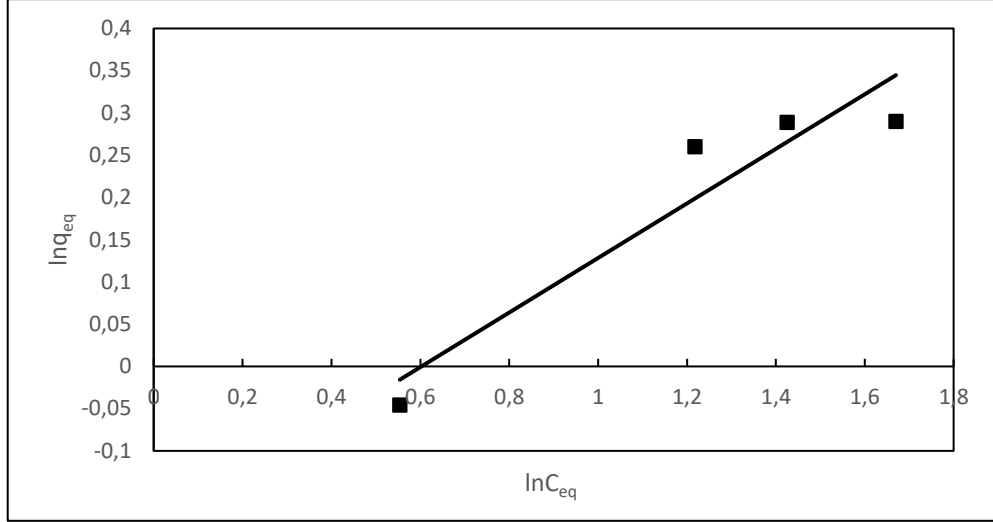
Şekil 6.31 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $m_{\text{KTS}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

Çizelge 6.4 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $m_{\text{KTS}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

q_m (mg/g)	b (l.mg ⁻¹)	a (l.g ⁻¹)	R^2
2.32	0.178	0,4129	0.9931

Çizelgedeki değerler incelendiğinde KTS NP ile gerçekleştirilen, MNZ adsorpsiyonunun R^2 değerinin 1'e yakın olması sebebiyle Langmuir izoterm modeline uyduğu görülmektedir.

KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen denge adsorpsiyon değerlerinin, Freundlich izoterm modeline göre doğrusallaştırılması ile elde edilen adsorpsiyon izotermi Şekil 6.32' de gösterilmiştir. Freundlich modelinden elde edilen adsorpsiyon sabitleri de Çizelge 6.5' de verilmektedir.



Şekil 6.32 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich İzotermi (T=25°C, pH=5, m_{KTS} = 0.2g, 175rpm).

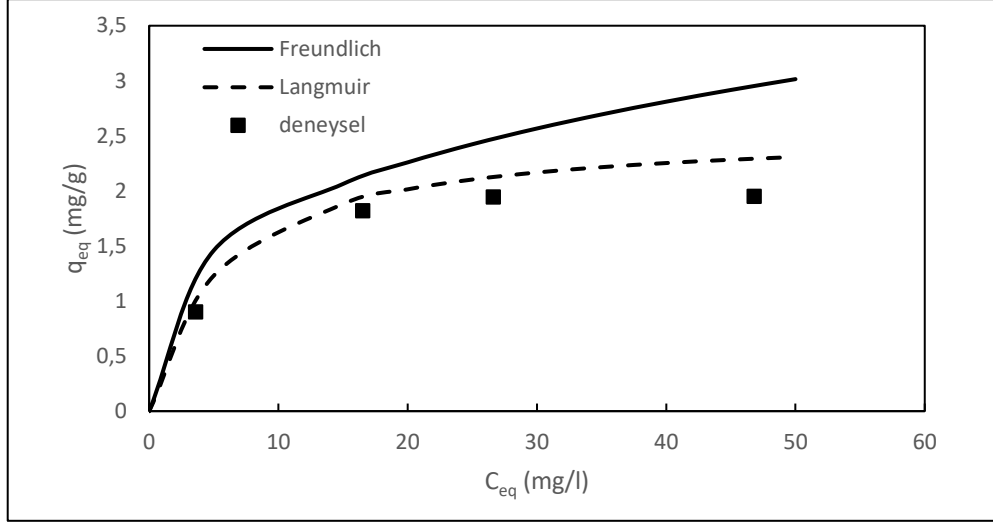
Çizelge 6.5’deki değerler incelendiğinde, KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen n değerinin 1’den büyük olması, adsorpsiyonun istenen düzeyde olduğunun bir göstergesidir. K_F değerinin 1’e yakın olması partikülün adsorpsiyona eğilimi ve adsorpsiyon kapasitesinin yüksek olduğunu gösterir.

Çizelge 6.5 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=5, m_{KNP} = 0.2g, 175rpm).

K_F ($mg^{(1-1/n)} g^{-1} l^{-n}$)	n	R^2
0.823	3.096	0.90

KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonunda uygulanan modellerin karşılaştırılması ve hangi modelin deneysel verilere daha iyi uyum sağladığının anlaşılabilmesi amacıyla deneysel C_{eq} ’a karşı deneysel ve modellerden hesaplanan q_{eq} değerleri grafiğe aktarılarak Şekil 6.33 elde edilmiştir.

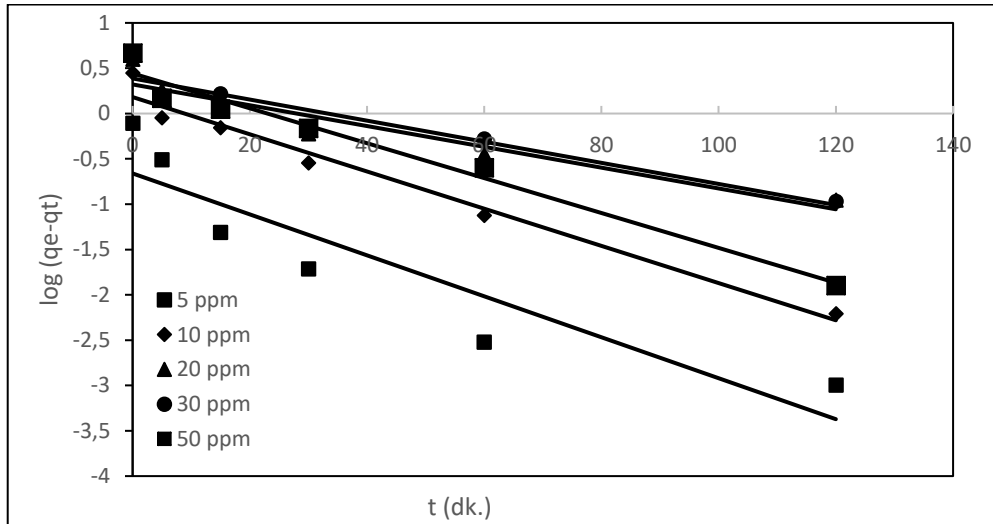
Şekil 6.33 incelendiğinde KTS NP ile MNZ adsorpsiyonu için deneysel izoterme en çok yaklaşan Langmuir modeli olduğu görülmektedir.



Şekil 6.33 KTS NP üzerine MNZ adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich modellerinin karşılaştırılması (T=25°C, pH=5, m_{KTS}= 0.2g, 175rpm).

6.3.5. Kinetik Modellerine Uyumun İncelenmesi

MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunun yalancı birinciden kinetik modele uyumu incelenmiş, t'ye karşı log(q_{eq}-q_t)' nin grafiğe geçirilmesiyle Şekil 6.34 elde edilmiştir. Grafiklerdeki doğruların eğim ve y- eksenini kesim noktalarından da yalancı birinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.6' da verilmiştir.



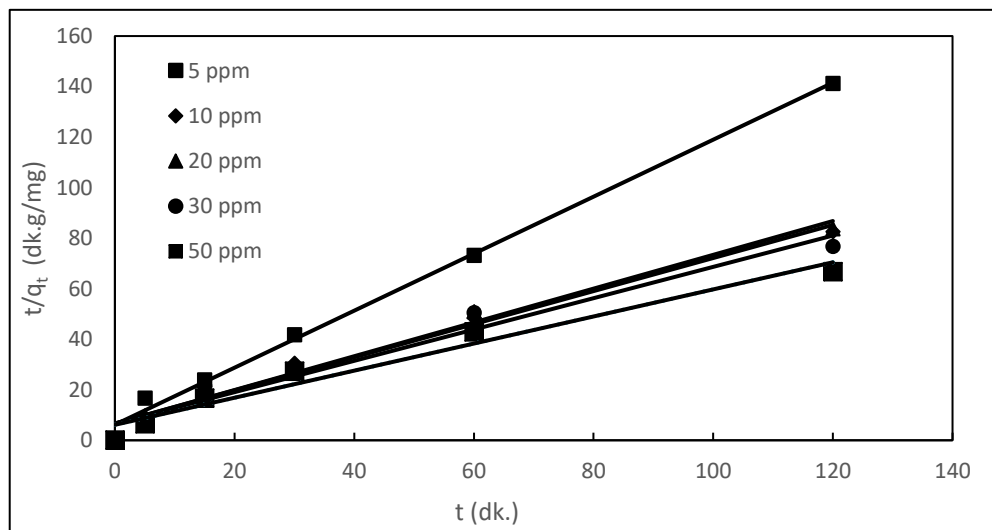
Şekil 6.34 MNZ' ün KTS NP üne adsorpsiyonunun yalancı birinciden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t= 180.dk, m_{KTS}= 0.2 g, 175 rpm).

Çizelge 6.6 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda yalancı birinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=5, t=180.dk., mKNP=0.2g, 175rpm).

C_i (mg/l)	Q_{eq} (deneysel) (mg/g)	Q_{eq} (teorik) (mg/g)	% Hata	k_1 (1/dk)	R^2
5.38	0.9	0.516	42.62	0.052	0.838
9.52	1.565	1.199	23.38	0.047	0.975
20.14	1.82	1.378	24.25	0.0264	0.904
30.5	1.945	1.472	24.28	0.0268	0.905
50.7	1.95	1.557	20.15	0.044	0.972

Çizelge incelendiğinde KTS NP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece hız sabiti olan k_1 artan başlangıç MNZ derişimleri ile 0.052 ile 0.0264 arasında değişen değerler almıştır.

Değişen başlangıç derişimlerinde MNZ' ün KTS' a adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu, deneysel verilerin t' ye karşı t/q_t' nin grafiğe aktarılmasıyla Şekil 6.35' de gösterilmiştir. Grafikten elde edilen doğruların eğim ve kesim noktalarından da yalancı ikinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.7 elde edilmiştir.



Şekil 6.35 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu (T=25°C, pH=3, t=180.dk., m_{KTS}= 0.2g, 175rpm).

Çizelge 6.7 incelendiğinde MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonu için R^2 değerleri 0.995 ile 0.964 arasında değişim göstermektedir. Yalancı ikinci dereceden hız sabiti ise artan ilaç derişimi ile azalan bir eğilim göstermektedir. Birinci dereceden ve ikinci dereceden kinetik modeller, MNZ' ün KTS NP' lere adsorpsiyonunu temsil etmektedir. Bununla beraber, hem R^2 değerlerine hem de $q_{eq,teorik}$ ve $q_{eq,deneyse}$ e göre hesaplanan hata (%) değerleri karşılaştırıldığında, pseudo ikinci mertebeye modele daha iyi bir uyum elde edilmiştir.

Çizelge 6.7 MNZ' ün KTS NP üzerine adsorpsiyonunda yalancı ikinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^\circ C$, $pH=5$, $t=180.dk.$, $m_{KNP}= 0.2g$, $175rpm$).

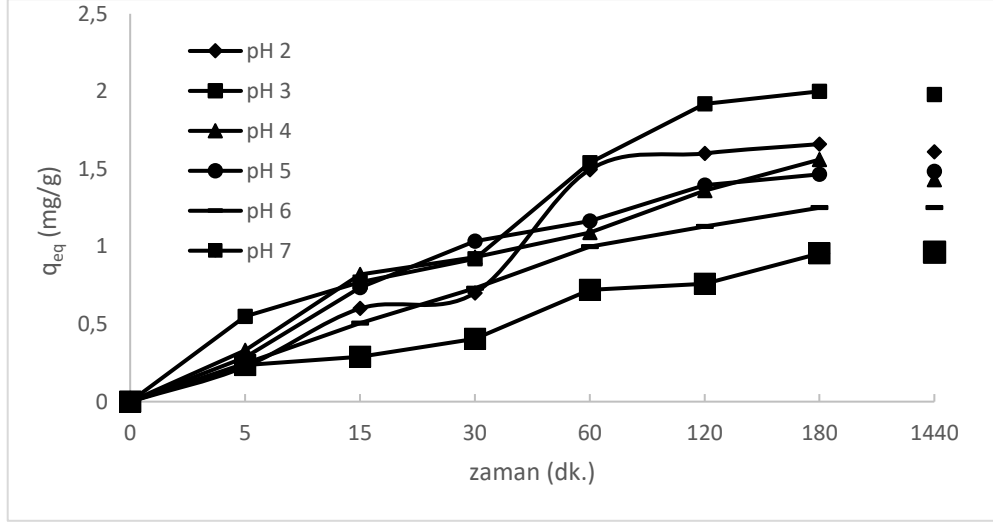
C_i (mg/l)	q_{eq} (deneysel) (mg/g)	q_{eq} (teorik) (mg/g)	% Hata	k_2 (g/mg.dk)	R^2
5.38	0.9	0.886	1.50	0.206	0.995
9.52	1.565	1.527	2.38	0.064	0.978
20.14	1.82	1.495	17.84	0.068	0.981
30.5	1.945	1.613	17.06	0.057	0.963
50.7	1.95	1.865	4.33	0.046	0.964

6.4. Halloysit Nanopartikülüne Metronidazol Adsorpsiyonunun İncelenmesi

Tez çalışmasının bu aşamasında MNZ' ün HLT nanopartikülü üzerine adsorpsiyonuna pH, partikül miktarı ve ilaç derişiminin etkisi incelenmiştir.

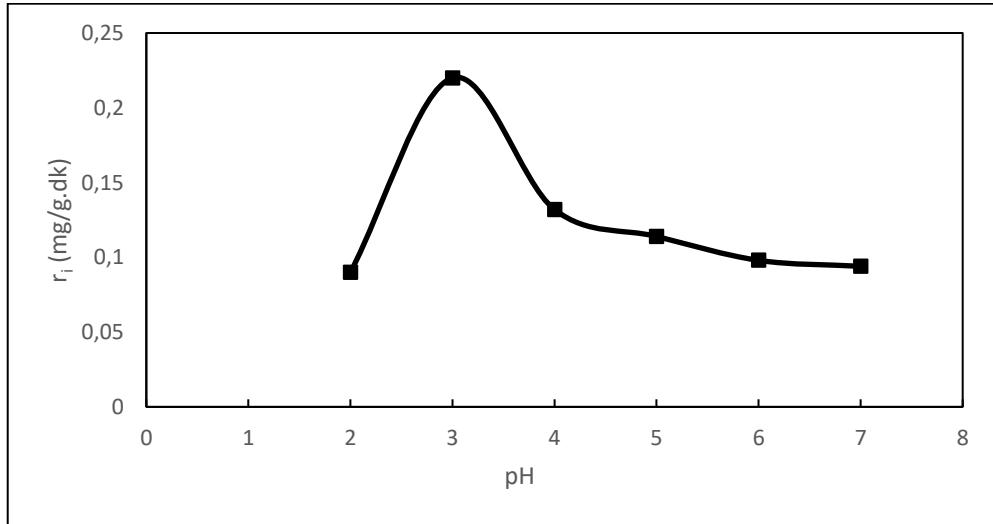
6.4.1. pH Etkisi

Deneyler $25^\circ C$ sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, farklı pH' larda, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. MNZ' ün HLT nanopartikülü üzerine adsorpsiyonunda pH etkisinin bulunabilmesi amacıyla pH 2 ile 7 arasında değiştirilmiştir. Optimum pH değeri 3 olarak bulunmuştur (Şekil 6.36).



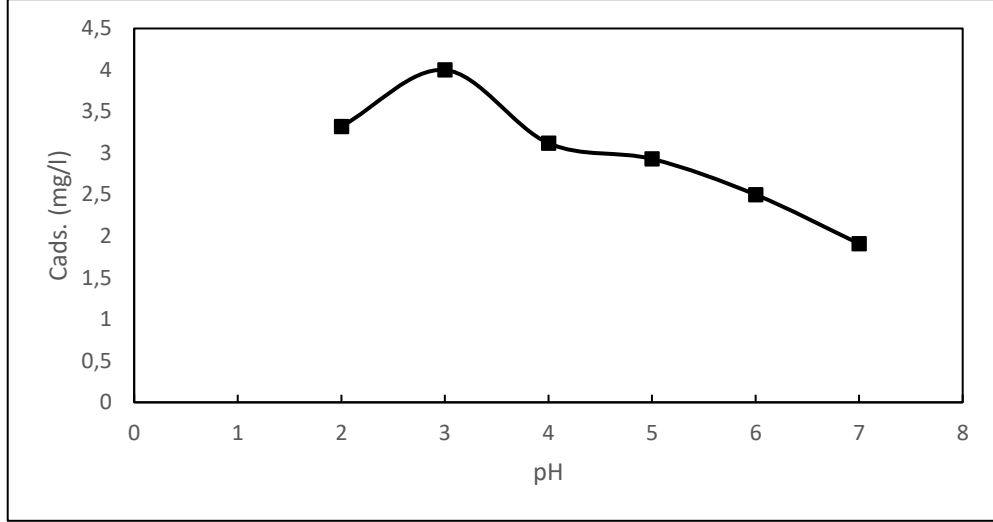
Şekil 6.36 Farklı pH değerlerinde birim sorbent ağırlığı başına HLT nanopartikülü üzerine adsorplanan ilaç miktarının zamana bağlı değişimi.

Şekil 6.37' de MNZ' ün HLT nanopartikülüne adsorpsiyonunda farklı pH değerlerinin adsorpsiyon ilk hızı üzerine etkisi incelendiğinde, pH 3' de adsorpsiyon hızının arttığı gözlemlenmiştir. Ancak sonraki pH' lar da adsorpsiyon hızının azaldığı görülmektedir. En yüksek hıza 0,22 mg/g.dk değeri ile pH 3' de ulaşılmıştır.

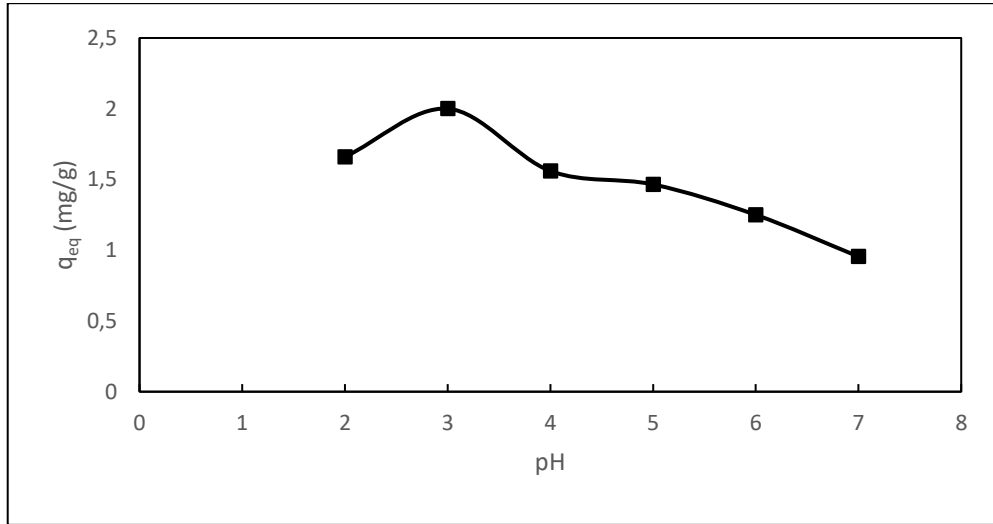


Şekil 6.37 Farklı pH' ların adsorpsiyon ilk hızına etkisi.

HLT nanopartikülünün adsorpladığı maksimum derişim değeri pH 3' de 180.dk' da 4mg/l MNZ derişimi olarak bulunmuştur (Şekil 6.38).

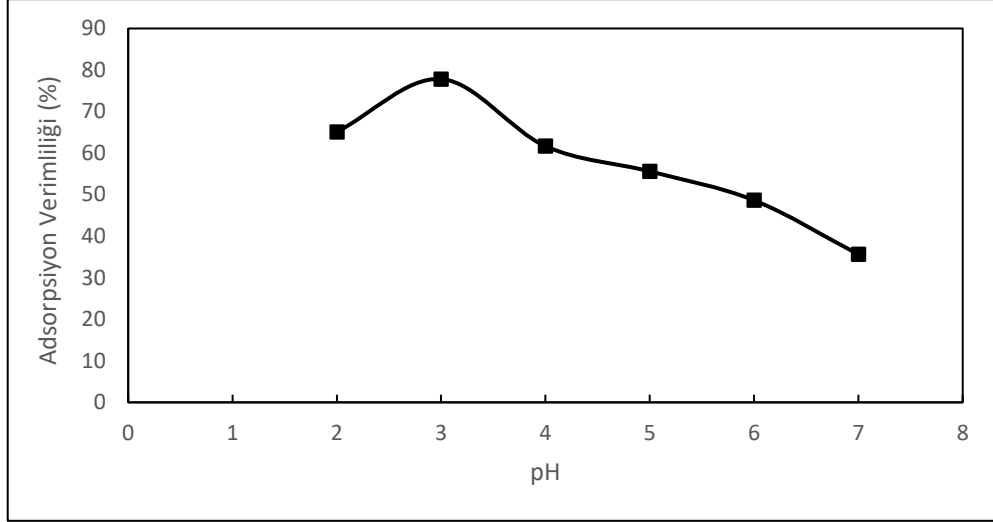


Şekil 6.38 Farklı pH değerlerinde HLT nanopartikülünün MNZ' ü adsorpladığı derişim değerleri.



Şekil 6.39 Birim sorbent ağırlığı başına HLT nanopartikülüne adsorplanan MNZ miktarına farklı pH değerlerinin etkisi.

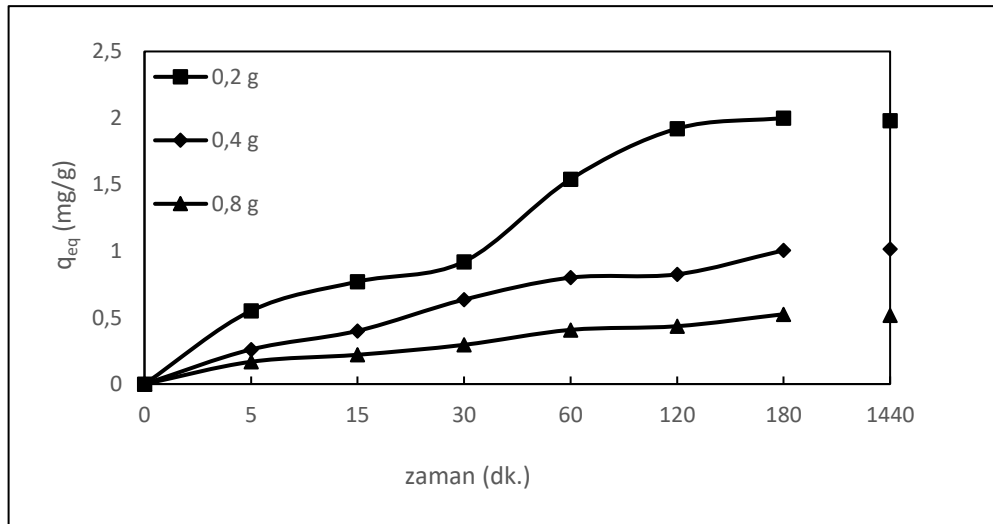
Şekil 6.39' da birim nanokompozit ağırlığı başına adsorplanan MNZ' ün pH' a bağlı değişimi görölmektedir. Şekil 6.40' da ise artan pH değerlerinde, adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi görölmektedir. Maksimum adsorpsiyon verimliliği ve q_{eq} değerine 180.dk. da pH 3 değerinde ulaşılmış olup, sırasıyla %77.82 ve 2 mg/g değerleri elde edilmiştir.



Şekil 6.40 Farklı pH değerlerinde, HLT nanopartikülü üzerine MNZ' ün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.

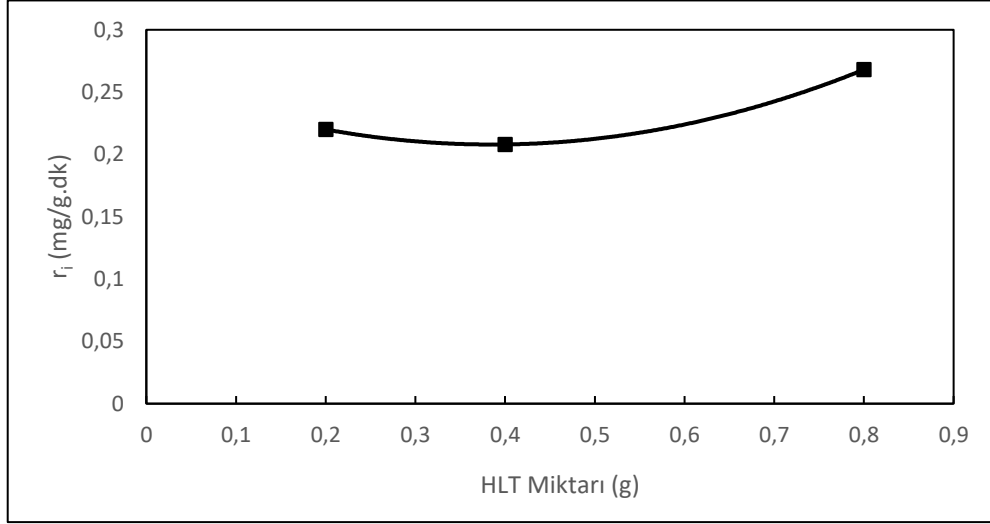
6.4.2. Halloysit Nanopartikül Miktarının Etkisi

Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, pH 3' de, 5 mg/l MNZ başlangıç derişiminde, HLT miktarları değiştirilerek (0.2 g, 0.4 g, 0.8 g) gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.41' de, farklı partikül miktarlarında birim HLT ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarlarının zamanla değişimi verilmektedir. 0.2 g partikül miktarında birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan değer 180. dk' da maksimumdur.



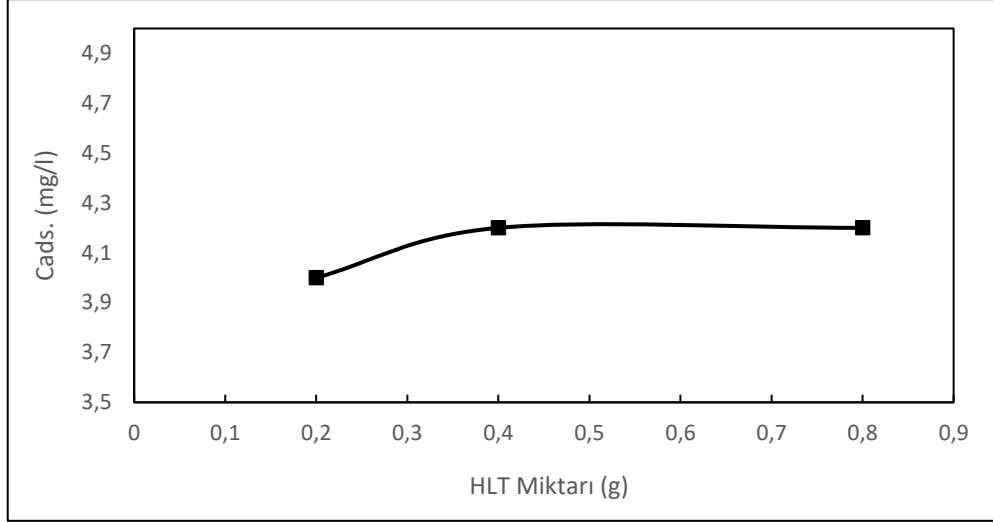
Şekil 6.41 Farklı HLT miktarlarında birim ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi.

MNZ' ün HLT nanopartikülü üzerine adsorpsiyon ilk hızları incelendiğinde Şekil' 6.42' deki grafik elde edilmiştir. HLT miktarı arttıkça adsorpsiyon ilk hızında artış gözlenmiş ve 0.8 g' da adsorpsiyon ilk hızının maksimum değerde olduğu görülmektedir. Adsorpsiyon ilk hızları 0.2, 0.4 ve 0.8 g' da sırasıyla, 0.22 mg/g.dk, 0,208 mg/g.dk ve 0.268 mg/g.dk olarak belirlenmiştir.



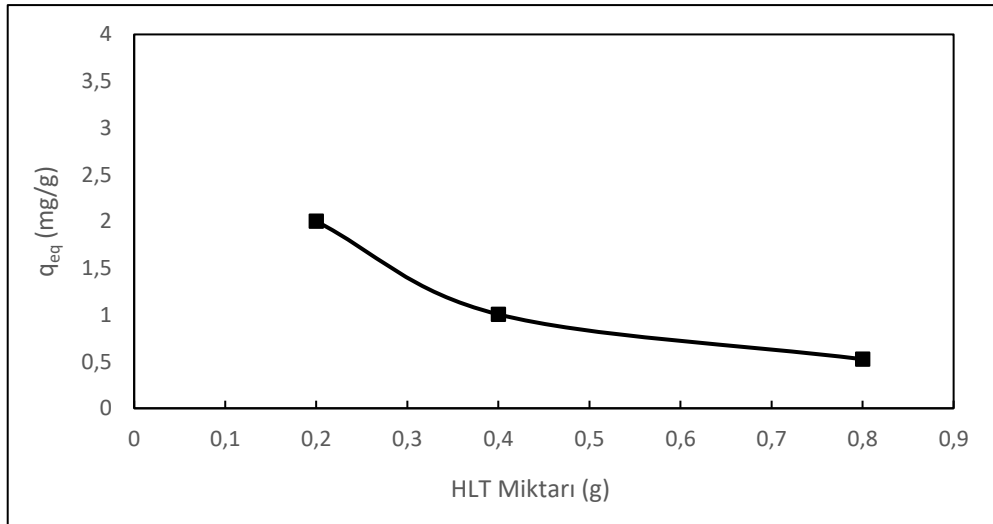
Şekil 6.42 MNZ' ün HLT nanopartikülü üzerine adsorpsiyonunda HLT miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi.

Şekil 6.43' de, HLT nanopartikülünün adsorpladığı maksimum derişim değeri pH 3, 180.dk' da, 0.8 g' da 4.2 mg/l MNZ derişimi olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla 0.4 g' da 4,02 mg/l, 0.2 g' da ise 4 mg/l takip etmektedir. Partikül miktarı arttıkça adsorplanan derişim değeri az miktarda artmaktadır.



Şekil 6.43 Farklı partikül miktarlarında HLT nanopartikülünün MNZ' ü adsorpladığı derişim değerleri.

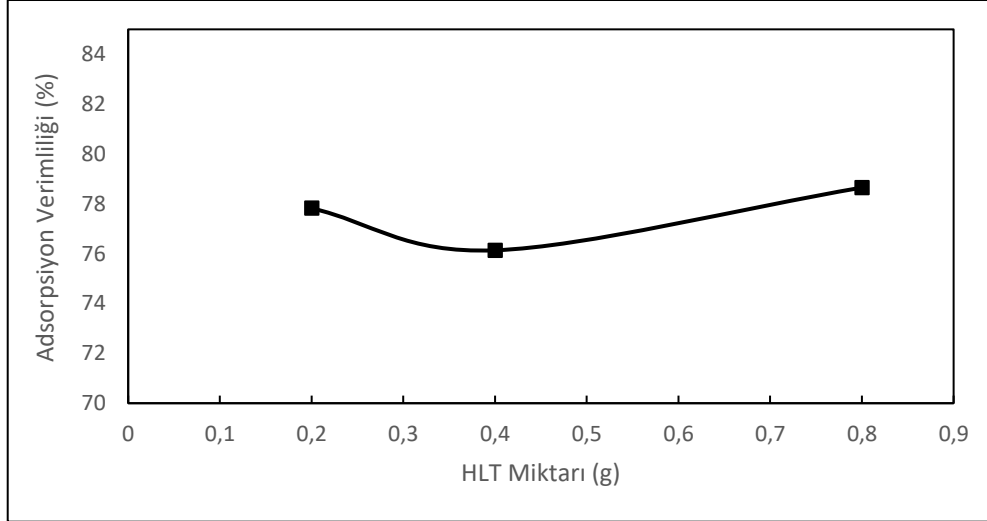
Şekil 6.44 incelendiğinde birim HLT ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarları, artan HLT NP miktarı ile azalmış, 0.2, 0.4 ve 0.8 HLT NP miktarlarında sırasıyla 2.0, 1.0 ve 0.52 mg/ g olarak bulunmuştur. Yüksek HLT NP miktarlarında gözlenen aglomerasyonun adsorpsiyon yüzey alanını azalttığı düşünülmektedir.



Şekil 6.44 Birim HLT ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarına, HLT miktarının etkisi.

Şekil 6.45 incelendiğinde HLT NP miktarları arttıkça adsorpsiyon verimlerinde kayda değer bir artış gözlenmemiştir.. 180. dk' da 0.2g, 0.4g ve 0.8 g HLT NP miktarında elde edilen adsorpsiyon verimleri sırasıyla % 77.82, % 76.14 ve % 78.65 olarak elde edilmiştir. HLT NP' ün artırılması ile MNZ adsorpsiyon verimlerinde belirgin bir artış

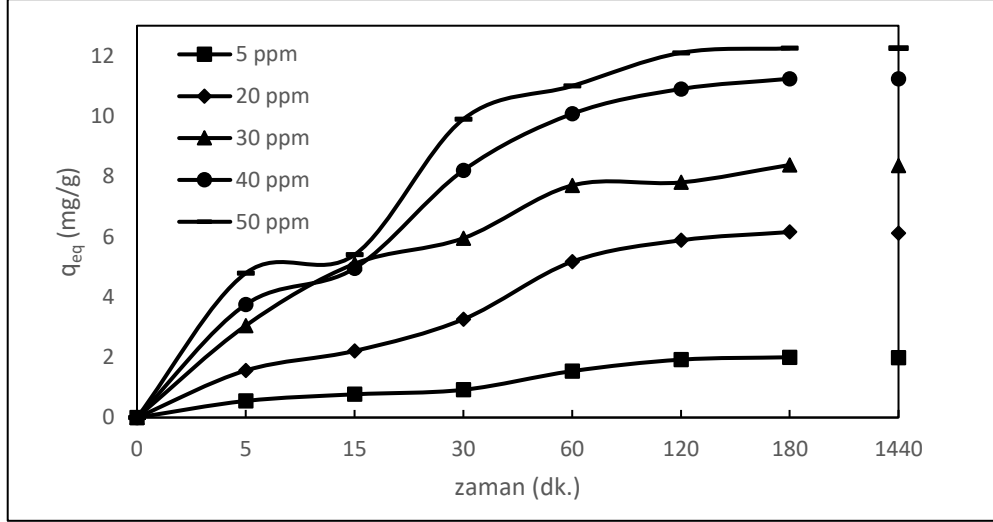
gözlenmediğinden, 0.2 g HLT miktarında birim HLT ağırlığı başına maksimum MNZ adsorpsiyonu elde edildiğinden 0.2 g NP miktarının en uygun değer olduğuna karar verilmiştir.



Şekil 6.45 Artan partikül miktarlarında nanopartikülün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.

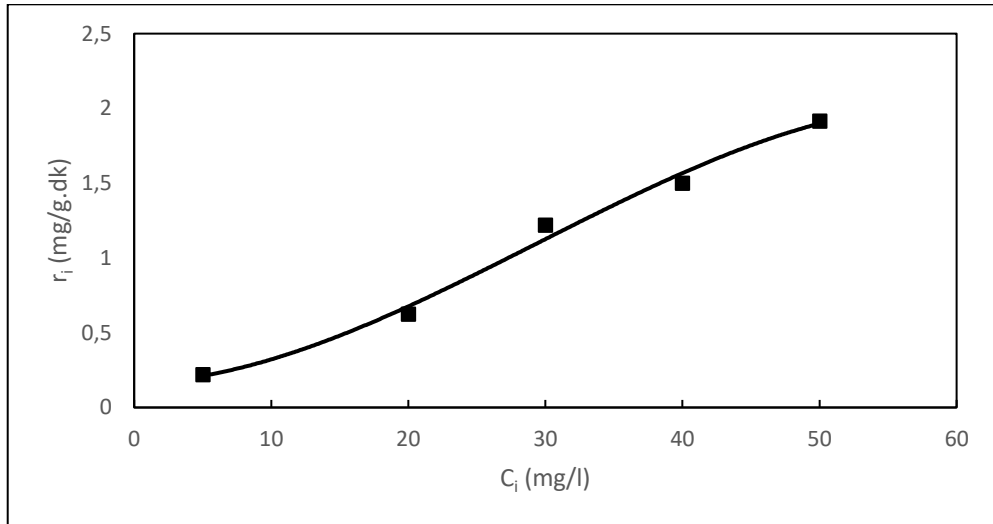
6.4.3. Başlangıç Metronidazol Derişiminin Etkisi

Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, 0.2 g NP miktarında pH 3' de, başlangıç MNZ derişimleri değiştirilerek (5, 20, 30, 40, 50 mg/l) gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.46' da birim HLT başına adsorplanan MNZ miktarlarının, artan MNZ derişimlerinde zaman ile değişimi verilmektedir. Buna göre birim HLT başına adsorplanan MNZ miktarları başlangıçta hızlı adsorplanmakta, sonrasında adsorpsiyon hızı azalarak, adsorplanan MNZ miktarı 180. dakikadan itibaren sabit kalmakta, 24. saatin sonunda birim HLT başına adsorplanan MNZ miktarlarında bir değişim gözlenmemektedir. Birim HLT başına adsorplanan MNZ miktarları MNZ derişim değerlerinin artması ile artmaktadır.



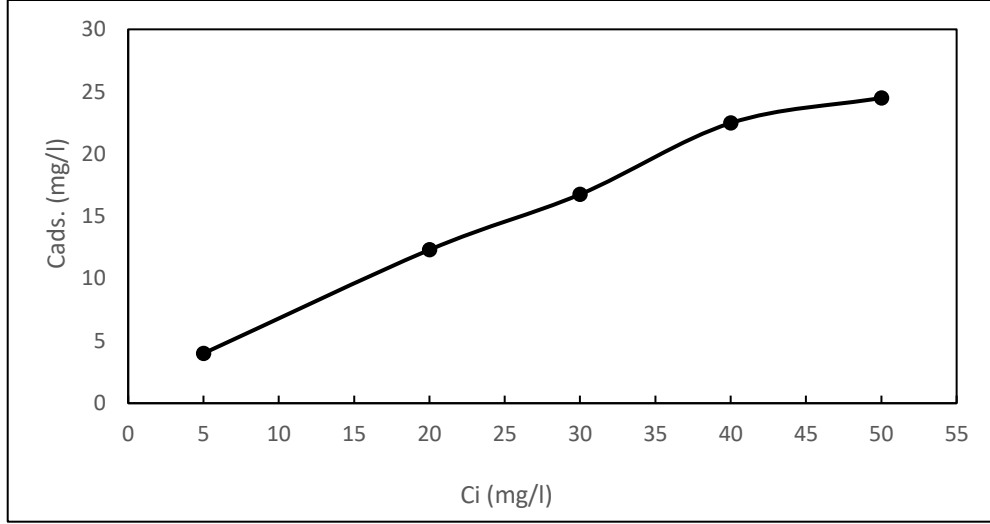
Şekil 6.46 Artan MNZ derişimlerinde birim HLT ağırlığı başına nanopartiküle adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

MNZ' ün farklı derişimlerinin, HLT NP' ü üzerine adsorpsiyon ilk hızları incelendiğinde Şekil 6.47 elde edilmiştir. Buna göre başlangıç MNZ derişimi artarken adsorpsiyon ilk hızı da artmıştır, ve maksimum değerine 50mg/l' de, 1.916mg/g.dk olarak ulaşmıştır.



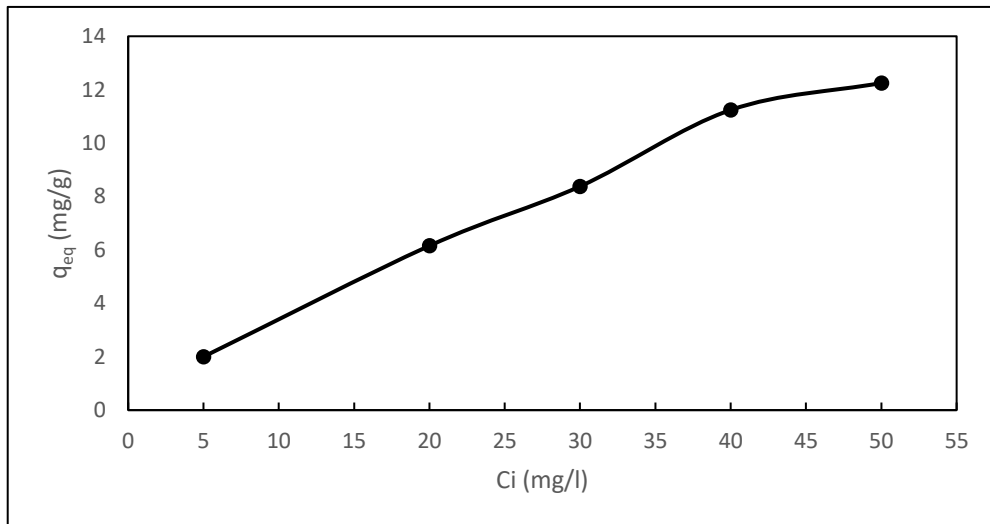
Şekil 6.47 MNZ' ün HLT nanopartikülüne adsorpsiyonunda başlangıç MNZ derişimlerinin adsorpsiyon ilk hızına etkisi ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

Şekil 6.48' de başlangıç MNZ derişimi attıkça, adsorplanan MNZ derişiminin de arttığı görülmektedir. Buna göre, HLT NP' ün MNZ' ü adsorpladığı maksimum derişim değeri 180.dakikada, 50 ppm' de 24.5 mg/l olarak bulunmuştur.



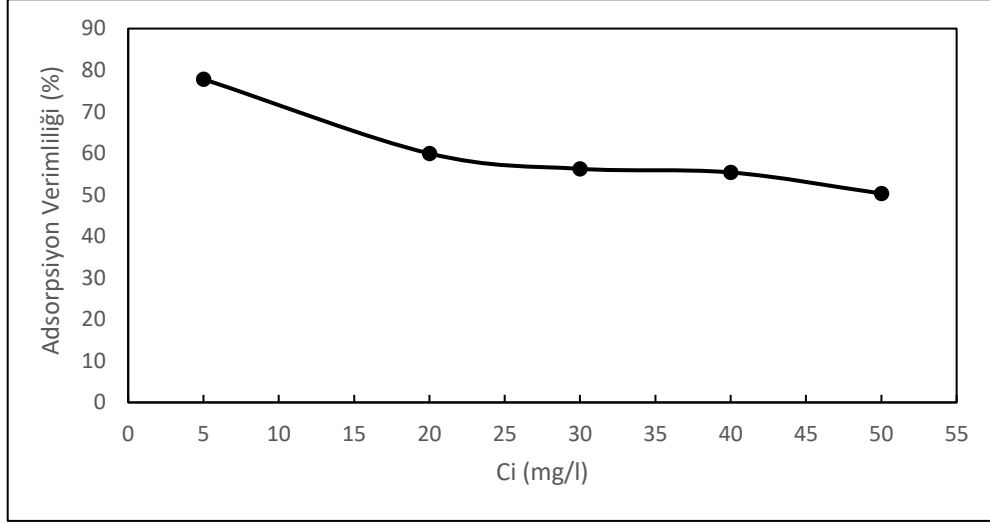
Şekil 6.48 Farklı MNZ derişimlerinde HLT NP' üne adsorplanan MNZ derişim değerleri (T=25°C, pH=3, $m_{HLT}= 0.2g$, 175rpm).

Şekil 6.49 incelendiğinde başlangıç MNZ derişimi arttırıldıkça birim HLT ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarı artmıştır. 50 mg/l başlangıç derişiminde HLT NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarı 180.dk' da 12.25 mg/g' dir.



Şekil 6.49 Farklı MNZ derişimlerinde birim HLT NP ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarları (T=25°C, pH=3, $m_{HLT}= 0.2g$, 175 rpm).

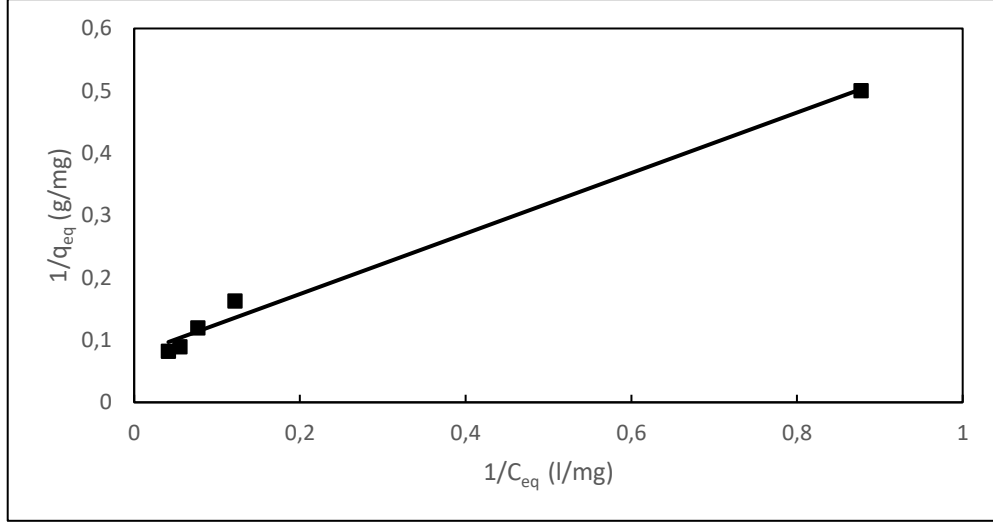
Şekil 6.50 incelendiğinde, başlangıç MNZ derişimi arttırıldıkça, adsorpsiyon verimliliğinin azaldığı görülmektedir. 5 mg/l başlangıç derişiminde HLT NP' ün MNZ adsorpsiyon verimi 180.dk' da % 77.82' dir. 50 mg/l MNZ derişiminde ise bu değer % 50.31 değerine düşmüştür.



Şekil 6.50 Farklı MNZ derişimlerinde HLT NP' ünün MNZ adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=3, m_{HLT}=0,2 g, 175 rpm).

6.4.4. Langmuir ve Freundlich İzoterm Modellerine Uyumun İncelenmesi

HLT NP leri kullanılarak MNZ adsorpsiyonu için yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen denge değerleri, Şekil 6.51' de Langmuir izoterm modeline göre doğrusallaştırılmıştır. Grafiğın eğimi ve y eksenini kestiği değerlerden, Langmuir izoterm sabitleri hesaplanarak Çizelge 6.8' de verilmiştir. Çizelge 6.8' de yer alan değerler incelendiğinde HLT NP' ü ile gerçekleştirilen MNZ adsorpsiyonunun R² değerinin 1'e yakın olduğu görülmektedir.

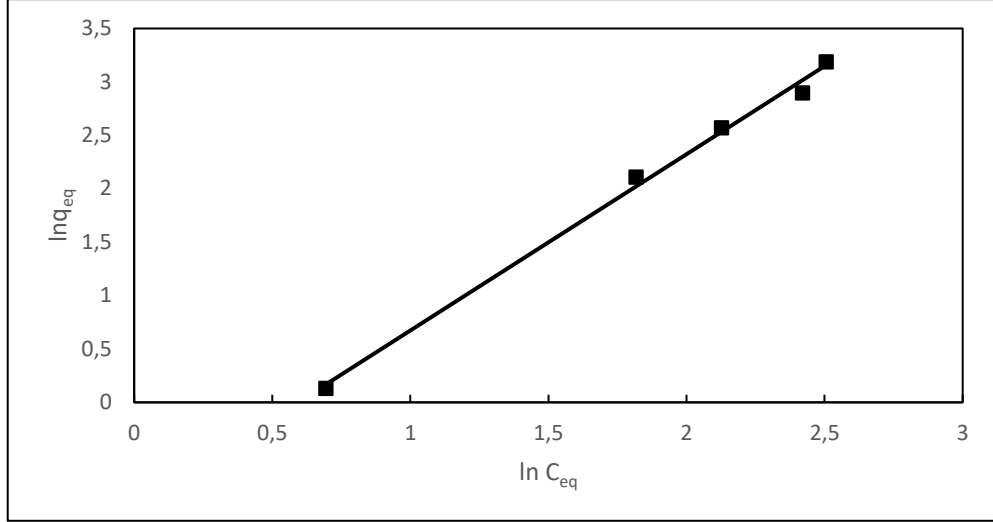


Şekil 6.51 HLT nanopartikülleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=24.\text{s.}$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

Çizelge 6.8 HLT nanopartikülleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=24.\text{s.}$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

q_m (mg/g)	b (l.mg ⁻¹)	a (l.g ⁻¹)	R^2
13.037	0.157	2.04	0.99

HLT NP' ü üzerine MNZ' ün denge adsorpsiyon değerlerinin Freundlich izoterm modeline göre doğrusallaştırılması ile elde edilen adsorpsiyon izotermi Şekil 6.52' de gösterilmiştir. Freundlich modelinden elde edilen adsorpsiyon sabitleri de Çizelge 6.9' da verilmektedir. Çizelgede yer alan veriler incelendiğinde HLT NP ile MNZ adsorpsiyonunda, R^2 değerinin 1'e yakın olması sebebiyle Freundlich izoterm modeline de uyduğu görülmektedir.



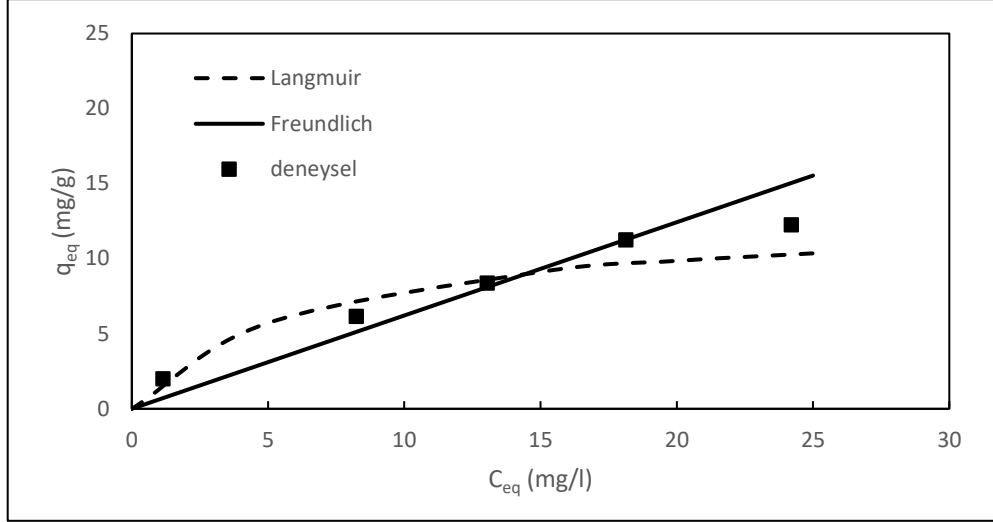
Şekil 6.52 HLT nanopartikülü üzerine MNZ adsorpsiyonu için edilen Freundlich izotermi (T=25°C, pH=3, t=24.s., m_{HLT}= 0.2g, 175 rpm).

Çizelge 6.9 MNZ' nin HLT nanopartikülüne adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=3, t= 180.dk., m_{HLT}= 0.2g, 175 rpm).

K_F (mg^(1-1/n) g⁻¹ lⁿ)	n	R²
0.376	0.605	0.996

HLT nanopartikülü üzerine MNZ adsorpsiyonunda uygulanan modellerin karşılaştırılması ve hangi modelin deneysel verilere daha iyi uyum sağladığının anlaşılabilmesi amacıyla deneysel C_{eq}' a karşı deneysel ve modellerden hesaplanan q_{eq} değerleri grafiğe aktarılarak Şekil 6.53 elde edilmiştir.

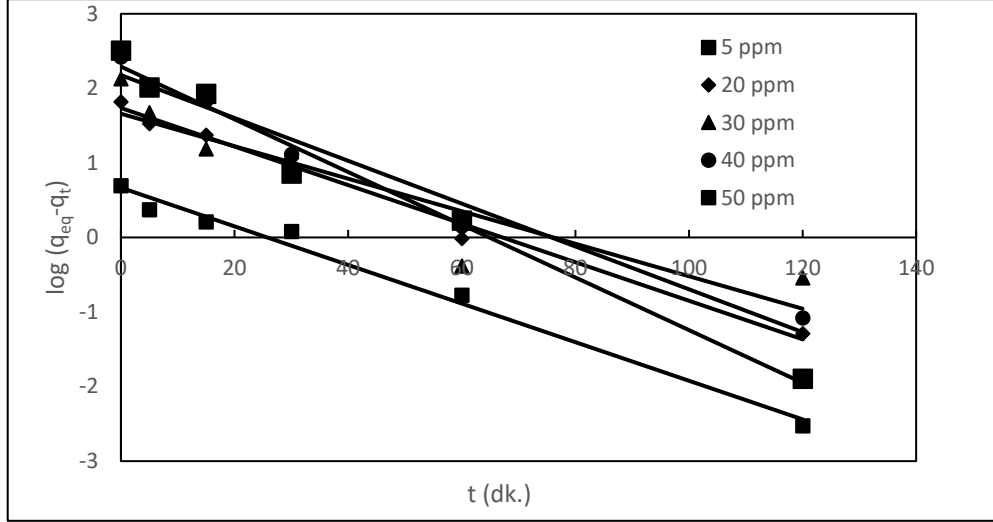
Şekil 6.53 incelendiğinde HLT NP ile MNZ adsorpsiyonunun düşük MNZ derişimlerinde Langmuir modeli ile yüksek MNZ derişimlerinde ise Freundlich modeli ile daha iyi temsil edilebileceği görülmektedir.



Şekil 6.53 HLT nanopartikülü üzerine MNZ adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich modellerinin karşılaştırılması ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $m_{\text{HLT}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

6.4.5. Kinetik Modellerine Uyumun İncelenmesi

Değişen başlangıç derişimlerinde MNZ' ün HLT NP' üne adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu deneysel verilerin t' 'ye karşı $\log(q_{eq}-q_t)$ ' nin grafiğe aktarılmasıyla incelenmiş Şekil 6.54 elde edilmiştir. Grafiklerdeki doğruların eğim ve kesim noktalarından yalancı birinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.10' da verilmiştir. Başlangıç MNZ derişiminin artırılması ile birinci mertebe hız sabitlerinin 0.050 ile 0.081 arasında değiştiği görülmüştür.

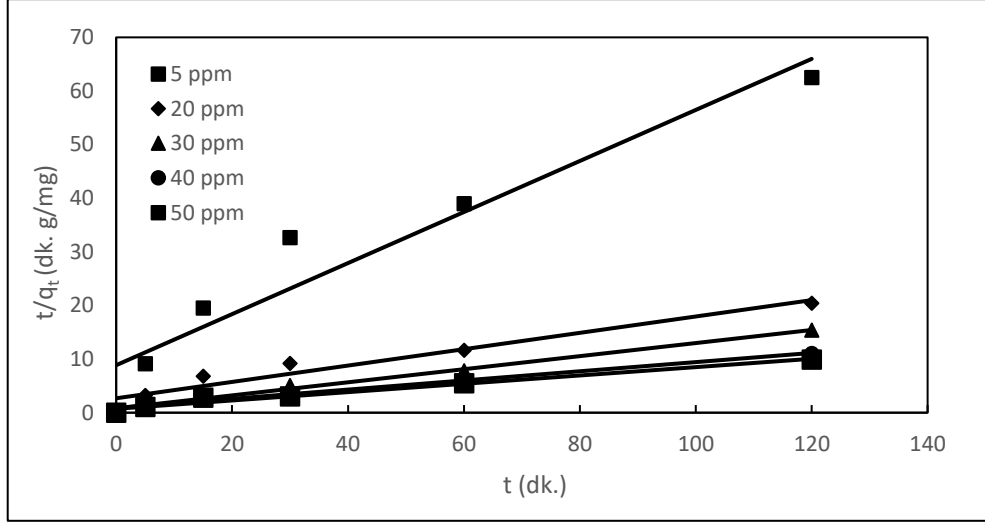


Şekil 6.54 MNZ' ün HLT nanopartikülüne adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{HLT}}=0.2\text{ g}$, 175 rpm).

Çizelge 6.10 HLT ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı birinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{g}$, 175 rpm).

C_i (mg/l)	q_{eq} (deneysel) (mg/g)	q_{eq} (teorik) (mg/g)	% Hata	k_1 (1/dk)	R^2
5.14	2	1.94	2.59	0.059	0.987
20.54	6.155	5.67	7.78	0.059	0.99
29.8	8.38	5.25	37.26	0.050	0.833
40.6	11.24	8.82	21.49	0.066	0.973
48.7	12.25	9.88	19.29	0.081	0.982

Değişen başlangıç derişimlerinde MNZ' ün, HLT NP' üne adsorpsiyonunun, yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu deneysel verilerin, t' 'ye karşı t/q_t' nin grafiğe aktarılmasıyla incelenmiş Şekil 6.55 elde edilmiştir. Şekildeki doğrunun eğim ve kesim noktalarından yalancı ikinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.11' de verilen ikinci mertebe hız sabitleri elde edilmiştir.



Şekil 6.55 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{ g}$, 175 rpm).

Çizelge 6.11 incelendiğinde MNZ' ün HLT üzerine adsorpsiyonu için R^2 değerleri 0.921 ile 0.992 arasında değişim göstermektedir. Birinci dereceden ve ikinci dereceden kinetik modeller, MNZ' ün HLT' lere adsorpsiyonunu temsil etmektedir. Bununla beraber, hem R^2 değerlerine hem de $q_{\text{eq,teorik}}$ ve $q_{\text{eq,deneysel}}$ e göre hesaplanan hata (%) değerleri karşılaştırıldığında, pseudo ikinci merteye modele daha iyi bir uyum elde edilmiştir.

Çizelge 6.11 Nanokompozit ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı ikinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{g}$, 175 rpm).

C_i (mg/l)	q_{eq} (deneysel) (mg/g)	q_{eq} (teorik) (mg/g)	% Hata	k_2 (g/mg.dk)	R^2
5.14	2	2,10	5.03	0,025	0.921
20.54	6.155	6.55	6.51	0.008	0.942
29.8	8.38	8.20	2.13	0.018	0.992
40.6	11.24	11.70	4.17	0.008	0.97
48.7	12.25	12.86	5.01	0.008	0.979

6.5. Halloysit/Kitosan Nanokompozitlerine Metronidazol Adsorpsiyonunun İncelenmesi

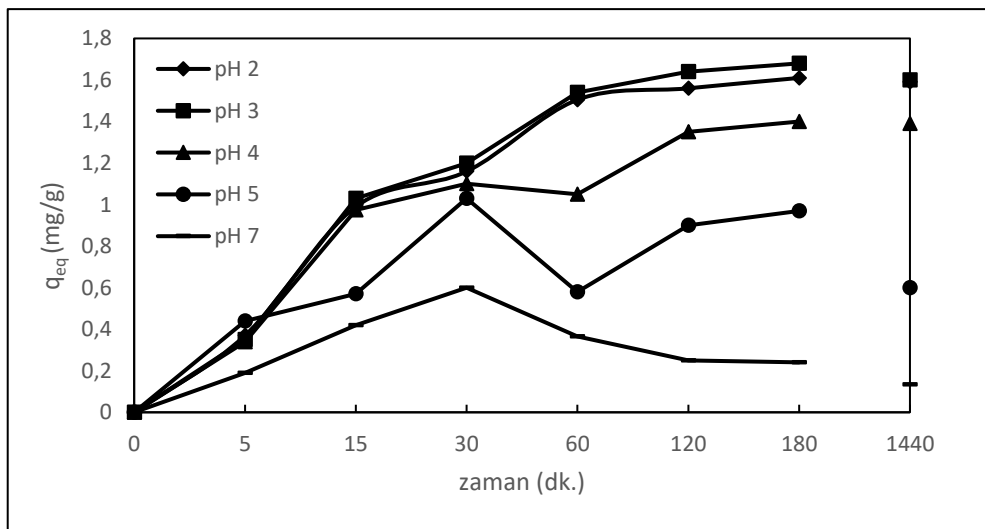
Tez çalışmasının bu aşamasında MNZ' ün HLT/KTS nanokompoziti üzerine adsorpsiyonuna kompozit oranı, ilaç derişimi, pH ve partikül miktarının etkisi incelenmiştir.

6.5.1. pH Etkisi

Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, farklı pH' larda, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

MNZ' ün HLT/KTS nanokompoziti üzerine adsorpsiyonunda pH etkisinin bulunabilmesi amacıyla pH taraması yapılmıştır. Şekil 6.56' dan elde edilen sonuçlara göre optimum pH değeri pH 3 olarak bulunmuştur.

MNZ pH 4' ün altında pozitif yüklüdür. KTS ise amin gruplarının protonasyonu nedeniyle asidik çözeltilerde pozitif yüklüdür. Buna karşın HLT, silisyum yerine alüminyum izomorflarını içermesinden dolayı negatif yüklüdür. Bu yüzden birleştirildiklerinde aralarında elektrostatik bir etki oluşur. Ayrıca KTS amin ve hidroksil grupları, HLT' nin hidroksil grupları ve Si-O bağları ile etkileşime girebilir. HLT ve KTS arasındaki bu etkileşimler, HLT yüzeylerinde KTN zincirlerinin emilmesine neden olur.



Şekil 6.56 Farklı pH değerlerinde birim HLT/KTS ağırlığı başına, HLT/KTS nanokompoziti üzerine adsorplanan ilaç miktarının zamana bağlı değişimi.

Yapılan tez çalışmasında nanokompozitte bulunan HLT' in negatif yüklü olmasından dolayı oranı arttırılarak daha iyi adsorplama yapabileceği düşünülmüştür. Çizelge 6.12' de HLT/KTS 1/1, 2/1, 3/1 oranları ile elde edilen değerler karşılaştırılmıştır.

Çizelge 6.12 Değişen pH değerlerinde ve HLT/KTS oranlarında, MNZ' ün nanokompozite adsorpsiyonunda, başlangıç adsorpsiyon hızları, birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarı, adsorplanan MNZ derişimi ve denge adsorpsiyon verimleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175 rpm).

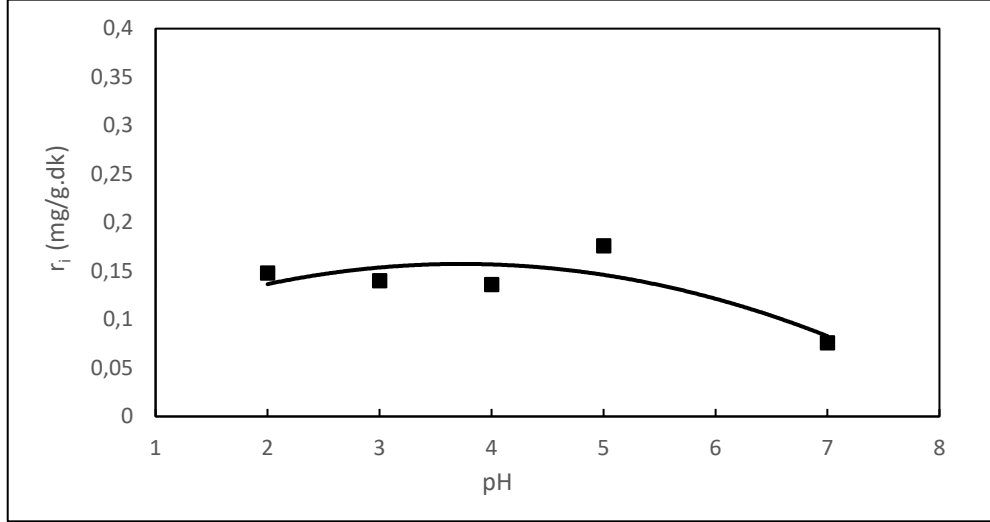
Nanokompozit Oranı (HLT/KTS) 1/1	pH değerleri	r_i (mg/g.dk)	q_{eq} (mg/g)	C_{ads} (mg/l)	% Verimlilik
		2	0.08	0.75	1.5
	3	0.32	1.02	2.05	41.16
	4	0.30	0.84	1.69	32.68
	5	0.02	0.63	1.26	25.14

Nanokompozit Oranı (HLT/KTS) 2/1	pH değerleri	r_i (mg/g.dk)	q_{eq} (mg/g)	C_{ads} (mg/l)	% Verimlilik
		2	0.18	1.25	2.5
	3	0.55	1.09	2.18	41.92
	4	0.36	1.29	2.59	47.34
	5	0.10	1.13	2.26	45.74

Nanokompozit Oranı (HLT/KTS) 3/1	pH değerleri	r_i (mg/g.dk)	q_{eq} (mg/g)	C_{ads} (mg/l)	% Verimlilik
		2	0.14	1.61	3.22
	3	0.14	1.68	3.36	66.14
	4	0.136	1.4	2.8	56.56
	5	0.176	0.97	1.94	33.79

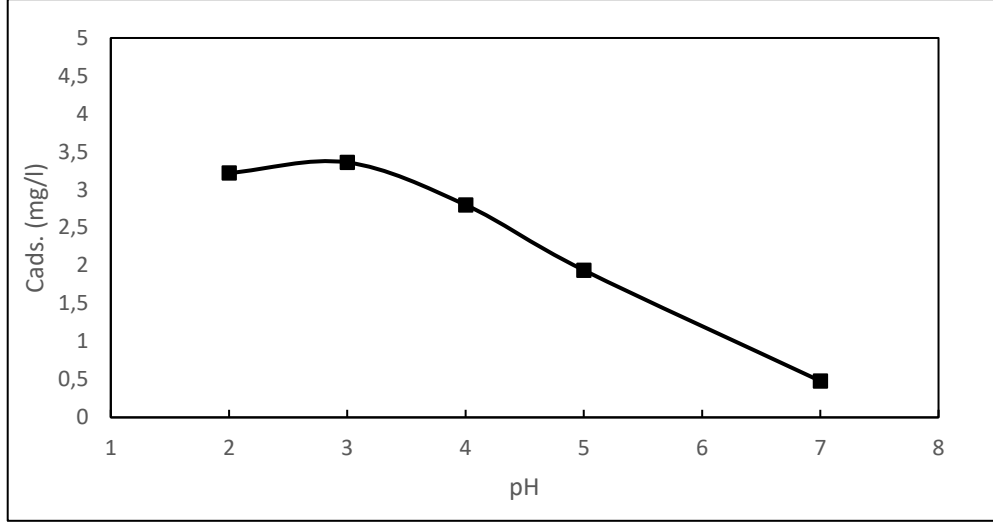
Çizelgeler incelendiğinde 3/1 HLT/KTS oranının optimum oran olduğuna karar verilmiş deneylere bu oranla devam edilmiştir.

Şekil 6.57' de MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunda farklı pH değerlerinin adsorpsiyon ilk hızı üzerine etkisi incelendiğinde, pH 5' e kadar adsorpsiyon hızının arttığı gözlenmiştir. Ancak sonraki pH' larda adsorpsiyon hızının azaldığı görülmektedir. En yüksek hıza 0.176 mg/g.dk değeri ile pH 5' de ulaşılmıştır. Sonraki en yüksek hız değerine ise pH 3' de 0,14 mg/g.dk değeri ile ulaşılmıştır.

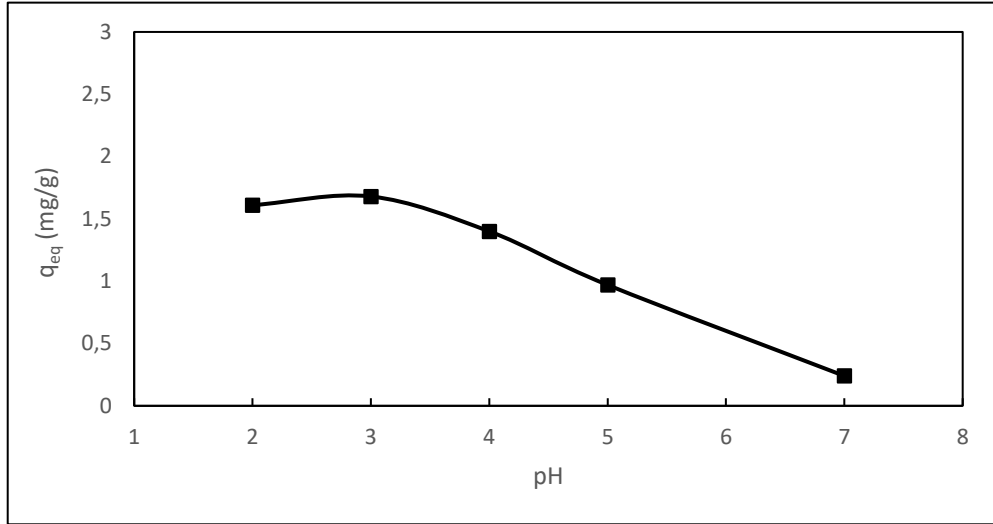


Şekil 6.57 Farklı pH' ların HLT/KTS nanokompozitine MNZ' ün adsorpsiyon ilk hızına etkisi.

Şekil 6.58' de HLT/KTS nanokompozitinin adsorpladığı maksimum MNZ derişim değeri, pH 3' de 180.dk' da 3,36 mg/l olarak bulunmuştur. Artan pH değerlerinde HLT/KTS nanokompozitinin adsorpladığı değerlerin düştüğü gözlenmiştir.

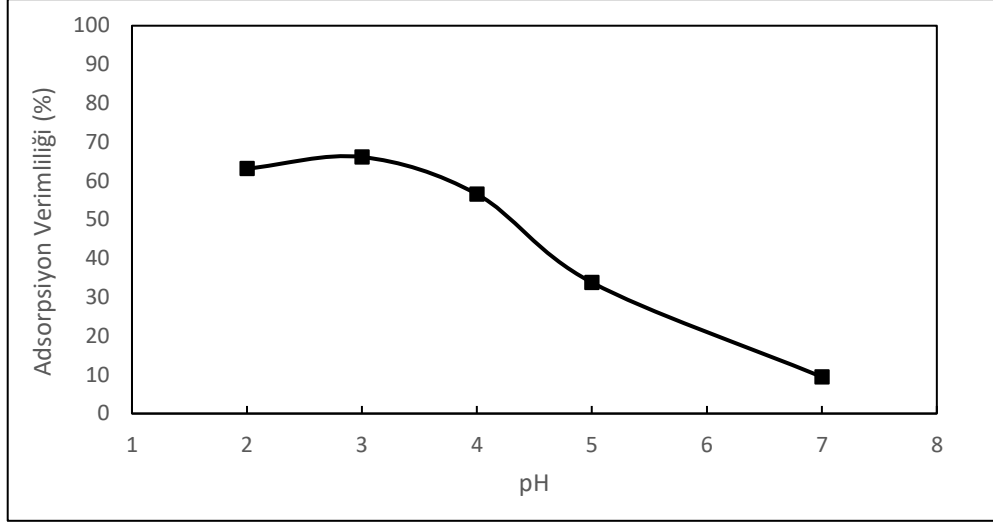


Şekil 6.58 Farklı pH değerlerinde HLT/KTS nanokompozitlerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değışimi.



Şekil 6.59 Birim HLT/KTS ağırlığı başına, HLT/KTS nanokompozitine adsorplanan MNZ miktarına farklı pH değerlerinin etkisi.

Şekil 6.59 ve Şekil 6.60' da artan pH değerleri ile, q_{eq} değerlerinin ve adsorpsiyon verimliliklerinin düştüğü görülmektedir. Maksimum q_{eq} ve adsorpsiyon değerine 180.dk. da pH 3 değerinde ulaşılmış olup, sırasıyla 1.68 mg/g ve %66,14 değerleri elde edilmiştir.

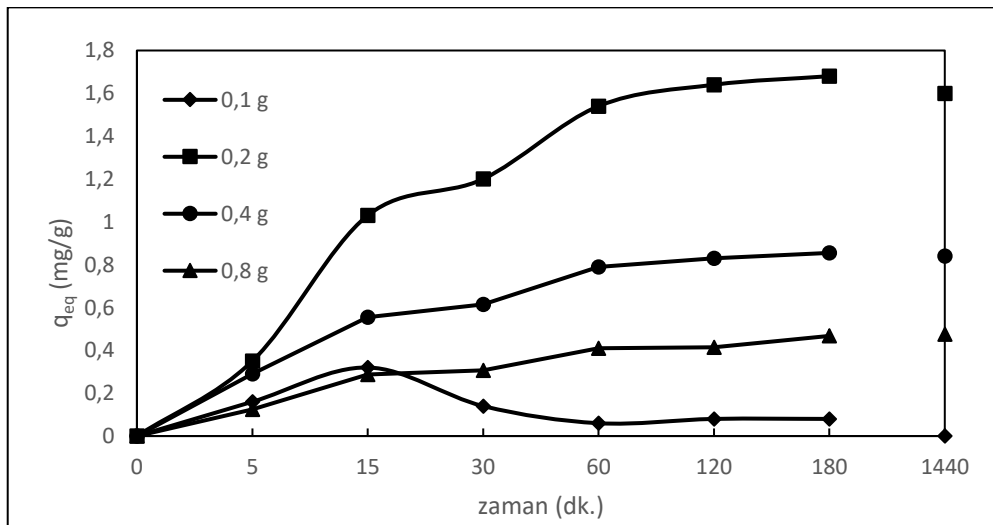


Şekil 6.60 Farklı pH değerlerinde, HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ' ün adsorpsiyon verimlerinin değişimi.

6.5.2. Halloysit/Kitosan Nanokompozit Miktarının Etkisi

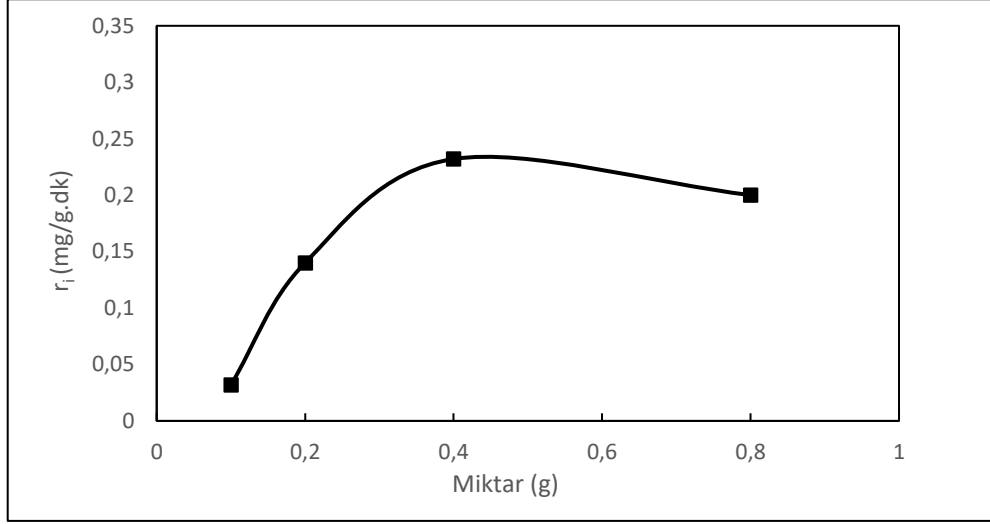
Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, pH 3' de, 5 mg/l MNZ başlangıç derişiminde, HLT/KTS oranı 3/1 olacak şekilde, HLT/KTS NP miktarları değiştirilerek (0.1, 0.2 g, 0.4 g, 0.8 g) gerçekleştirilmiştir.

Şekil 6.61' den elde edilen değerlere göre optimum HLT/KTS miktarı 0.2 g olarak seçilmiştir. 0.2 g partikül miktarında birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan değer 180. dk' da 1.68 mg/g olup maksimum değerdir.



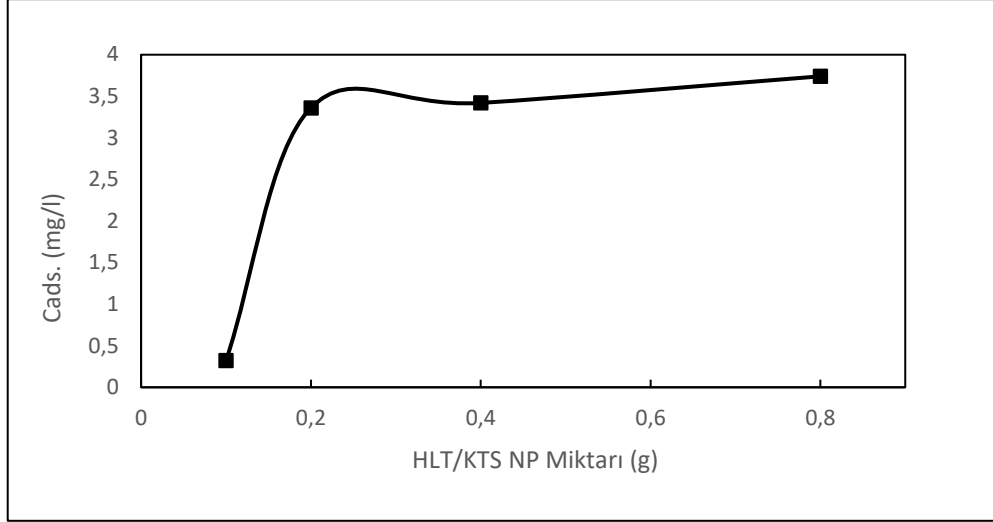
Şekil 6.61 Farklı HLT/KTS nanokompozit miktarlarında, birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarının zamanla değişimi.

MNZ' ün HLT/KTS nanokompoziti üzerine adsorpsiyon ilk hızları Şekil 6.62' de incelendiğinde, nanokompozit miktarı arttıkça, adsorpsiyon ilk hızında artış başlamış 0.4 g' da adsorpsiyon ilk hızının maksimum değerde olduğu görülmektedir. Nanokompozit miktarı 0,4 g' da maksimum adsorpsiyon ilk hızı 0,232 mg/g.dk, 0.8 g' da ise 0.2 mg/g.dk olarak belirlenmiştir.



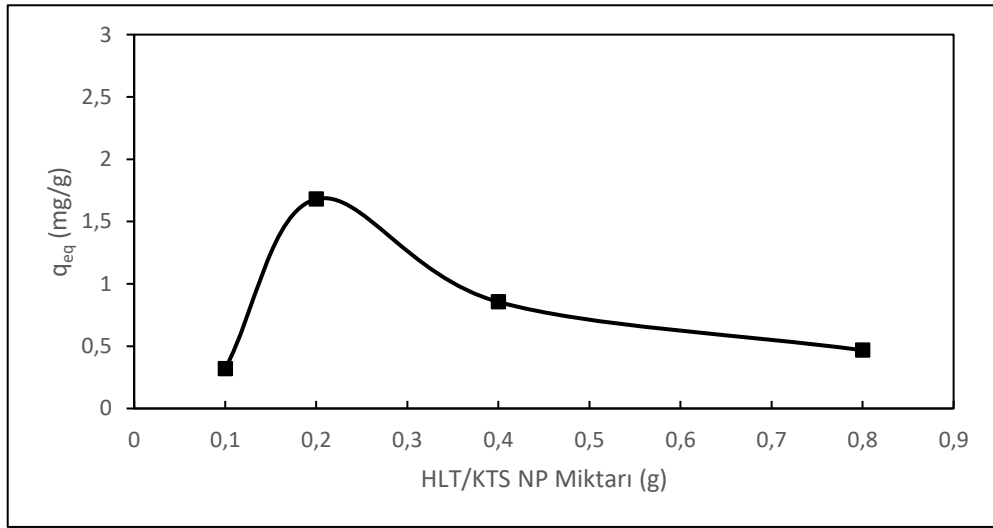
Şekil 6.62 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozit üzerine adsorpsiyonunda kompozit miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi.

Şekil 6.63' den elde edilen verilere göre HLT/KTS nanokompozitinin adsorpladığı maksimum derişim değeri pH 3, 180.dk'da, 0.8 g' da 3.74 mg/l MNZ derişimi olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla 0.4 g' da 3.42 mg/l, 0.2 g' da ise 3.36 mg/l takip etmektedir. Partikül miktarı arttıkça adsorplanan derişim değeri artmıştır. En düşük adsorplanan MNZ derişim değerine ise 0.1 g nanopartikül miktarında ulaşılmıştır.



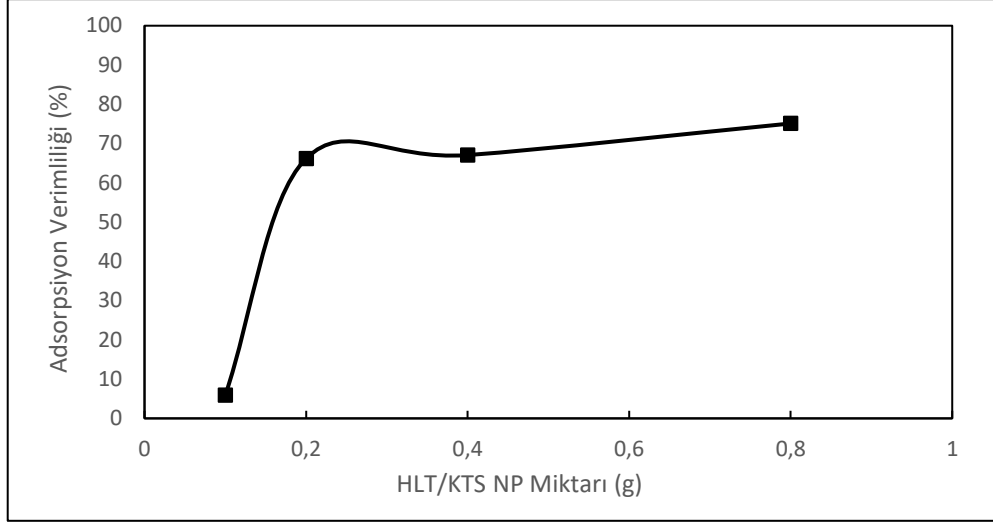
Şekil 6.63 Farklı nanokompozit miktarlarında HLT/KTS nanokompozitlerine adsorplanan MNZ derişimlerinin değışimi.

Şekil 6.64' de gösterilen değerlere göre 0.2 g partikül miktarında birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan değer 180.dk' da maksimum olup 1.68 mg/g iken bu değeri 0.855 mg/g ile 0.4 g partikül miktarı takip etmektedir. Birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarları artan nanokompozit miktarı ile azalır.



Şekil 6.64 Farklı HLT/KTS nanokompozit miktarlarında birim HLT/KTS ağırlığı başına, kompozite adsorplanan MNZ miktarının değışimi.

Şekil 6.65 incelendiğinde nanokompozit miktarları arttıkça adsorpsiyon verimleri artmıştır. 180.dk.'da 0.8 g partikül miktarında nanokompozitin adsorpsiyon verimi maksimum olup % 75.10 değerine sahiptir. Adsorplanan MNZ derişimleri ve adsorpsiyon verimleri artan HLT/KTS miktarı ile artmıştır.



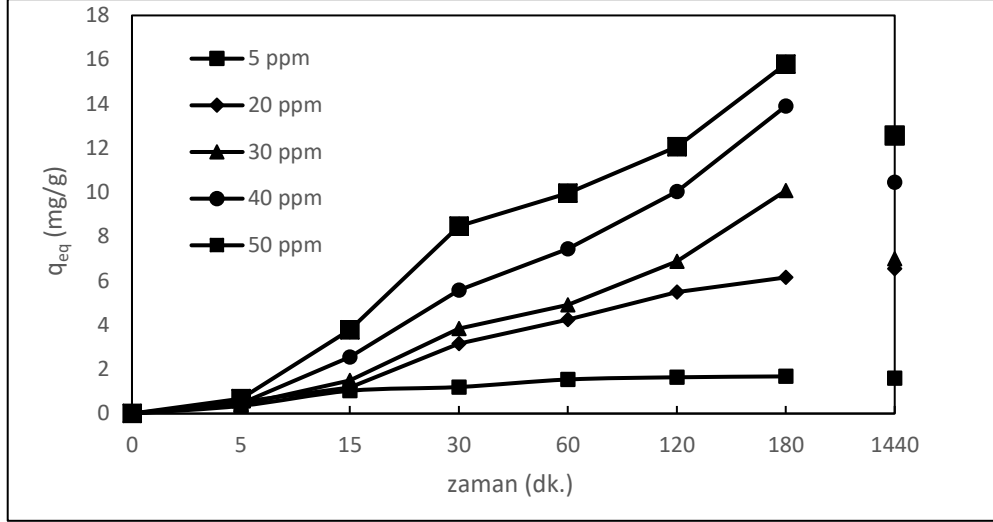
Şekil 6.65 Artan HLT/KTS nanokompozit miktarlarında MNZ adsorpsiyon verimlerinin değişimi.

En uygun nanokompozit miktarı 0.2 g olarak belirlenmiştir. Daha düşük nanokompozit miktarında başlangıç adsorpsiyon hızı, verimi, adsorplanan MNZ derişimi ve birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarı düşmektedir.

6.5.3. Başlangıç Metronidazol Derişiminin Etkisi

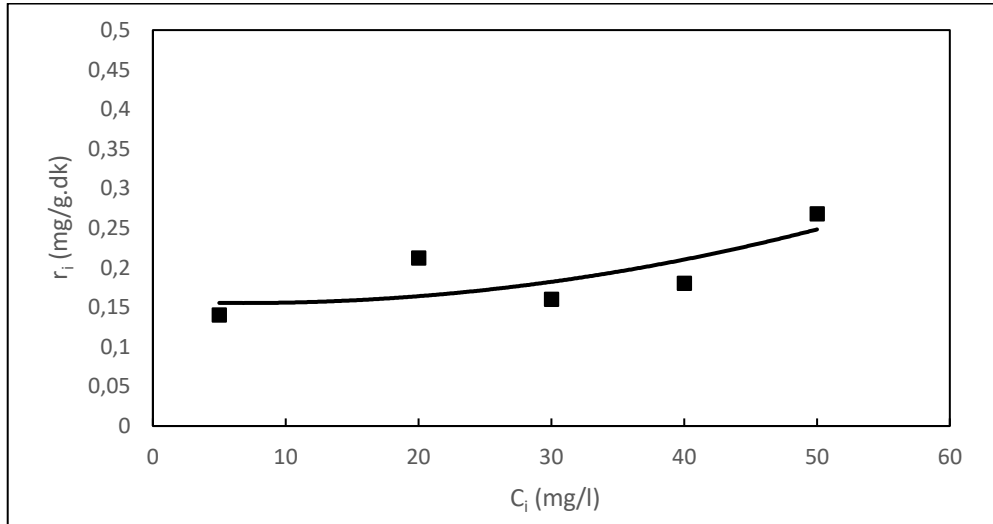
Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, 0.2 g HLT/KTS nanokompozit miktarında pH 3' de, başlangıç MNZ derişimleri değiştirilerek (5, 10, 20, 30, 50 mg/l) gerçekleştirilmiştir.

Şekil 6.66 incelendiğinde artan MNZ yüklemesi ile birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarı da artmaktadır. Maksimum değer 50 ppm' de 180.dk' da 15.8 mg/g olarak tespit edilmiştir.



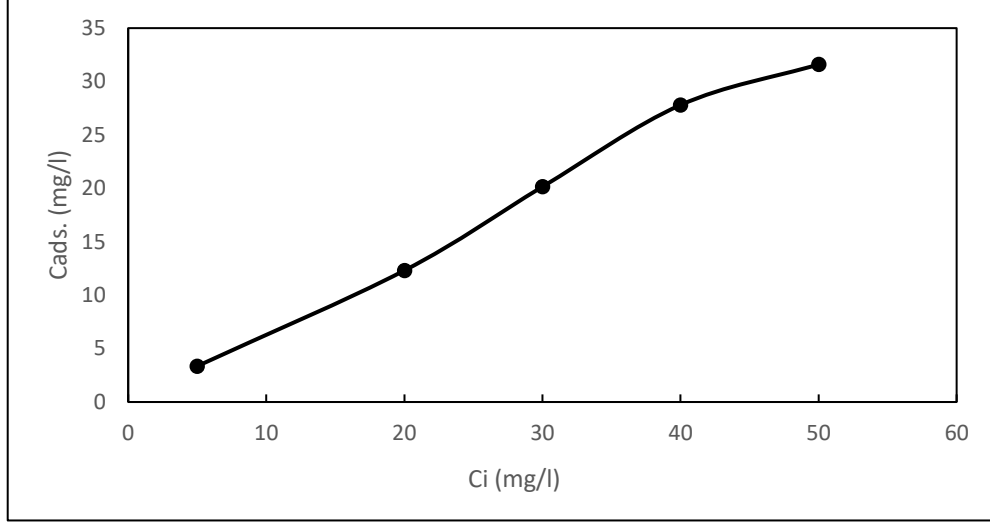
Şekil 6.66 Artan MNZ derişimlerinde, birim HLT/KTS ağırlığı başına, nanokompozite adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=3, m_{nanokompozit}= 0.2g, 175 rpm).

MNZ' ün farklı derişimlerinin HLT/KTS nanokompoziti üzerine adsorpsiyon ilk hızları incelendiğinde Şekil 6.67 elde edilmiştir. Buna göre yüklenen MNZ derişimi artarken, adsorpsiyon ilk hızı da artmış 20-50 mg/l MNZ yüklemelerinde platoya ulaşmıştır. Buna göre 20 mg/l ve 50mg/l MNZ yüklemelerinde ilk hızlar sırasıyla 0.212 ve 0.268 mg/g.dk olarak bulunmuştur.



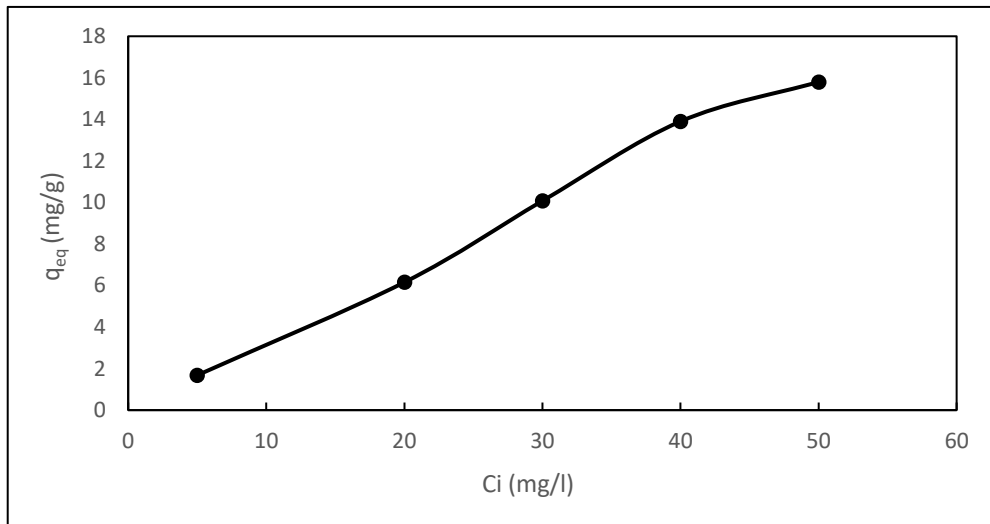
Şekil 6.67 MNZ' ün HLT/KTS NP üzerine adsorpsiyonunda başlangıç ilaç derişimlerinin adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=3, m_{nanokompozit}= 0.2g, 175rpm).

Şekil 6.68’ de HLT/KTS nanokompozitinin, MNZ’ ü adsorpladığı maksimum derişim değeri 180.dk da, 50 ppm’ de 31.6 mg/l olarak bulunmuştur. MNZ yüklemesi arttıkça, MNZ’ ün adsorplanan derişim değerleri de artmaktadır.



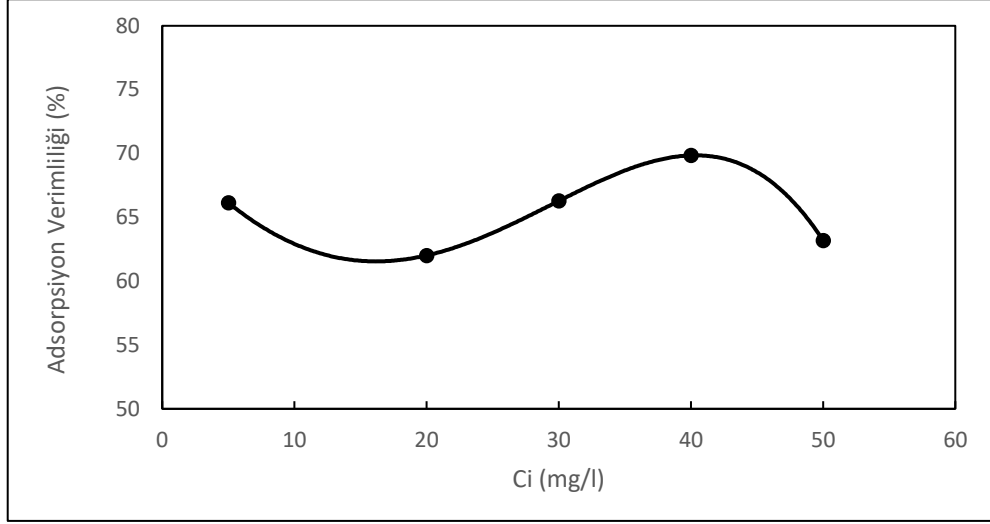
Şekil 6.68 Farklı MNZ derişimlerinde, HLT/KTS nanokompozitine adsorplanan MNZ derişim değerleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

Şekil 6.69’ dan elde edilen değerlere göre MNZ yüklemesi arttıkça, birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan MNZ miktarıda artmıştır. 50 mg/l MNZ yüklemesinde, birim HLT/KTS ağırlığı başına adsorplanan değer, 180.dk da maksimum olup 15.8 mg/g iken, minimum değer 5 mg/l’ de 1.68 mg/g değerindedir.



Şekil 6.69 Farklı MNZ derişimlerinde, birim HLT/KTS ağırlığı başına nanokompozite adsorplanan ilaç miktarları ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175rpm).

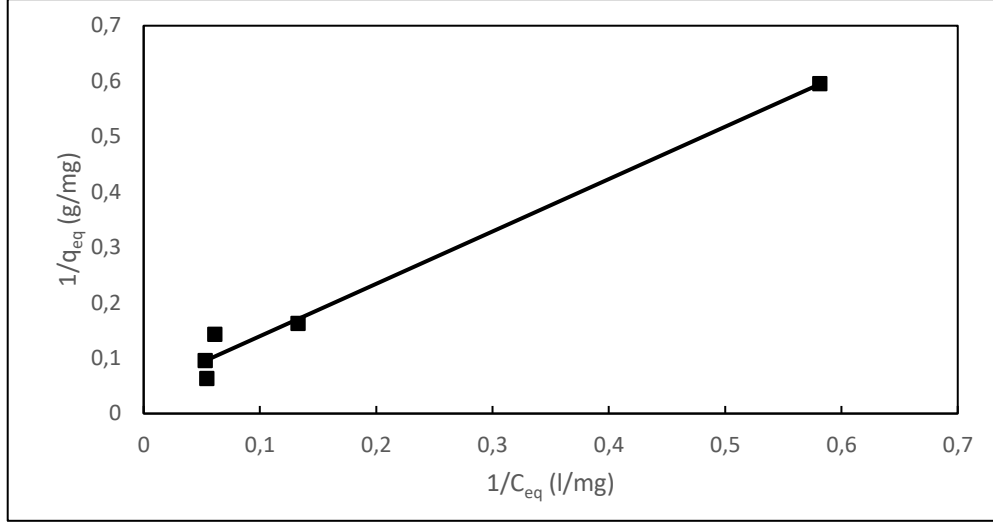
Şekil 6.70 incelendiğinde MNZ yüklemesinin 5 mg/l' den 50 mg/l' ye arttırılmasının MNZ yüklenme verimliliğini çok fazla değiştirmediği görölmektedir. HLT/KTS partiköllerin MNZ' u tutma verimliliğinin 20 mg/l ve 40 mg/l başlangıç MNZ yüklemelerinde, sırasıyla %62.01 ile %69.84 arasında değiştiği gözlenmiştir.



Şekil 6.70 Farklı MNZ derişimlerinde, HLT/KTS nanokompozitin MNZ adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=3, m_{nanokompozit}=0,2 g, 175 rpm).

6.5.4. Langmuir ve Freundlich İzoterm Modellerine Uyumun İncelenmesi

HLT/KTS nanokompozitleri kullanılarak MNZ adsorpsiyonu için yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen denge değerleri Şekil 6.71' de Langmuir izoterm modeline göre doğrusallaştırılmıştır. Grafiğin eğimi ve y eksenini kestiği değerlerden, Langmuir İzoterm sabitleri hesaplanarak Çizelge 6.13' de gösterilmiştir.



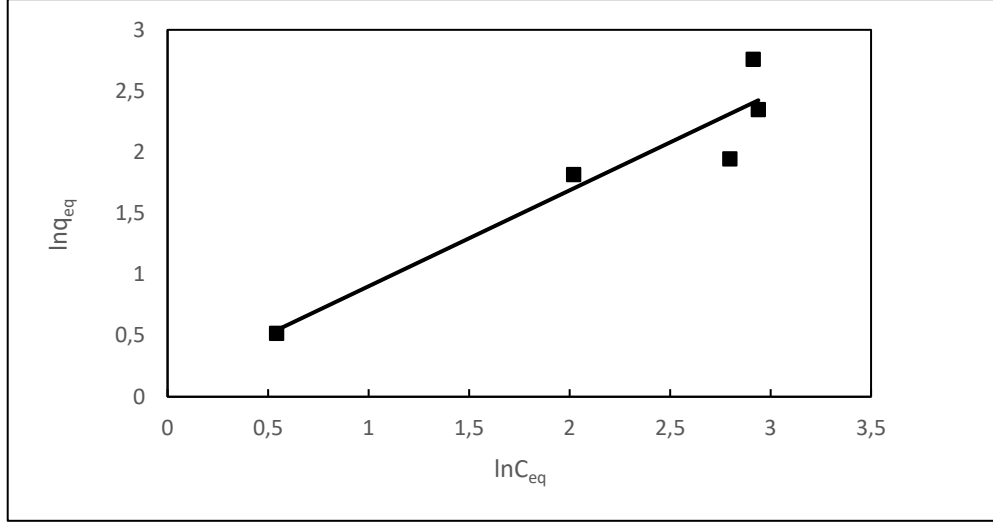
Şekil 6.71 HLT/KTS nanokompozitleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi (T=25°C, pH=3, t=180.dk., $m_{nanokompozit}= 0.2g$, 175rpm).

Çizelge 6.13 HLT/KTS nanokompozitleri üzerine MNZ adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=3, t=180.dk., $m_{nanokompozit}= 0.2g$, 175rpm).

q_m (mg/g)	b (l.mg ⁻¹)	a (l.g ⁻¹)	R^2
22.12	0.047	1.058	0.985

Çizelge 6.13' de yer alan değerler incelendiğinde HLT/KTS nanokompoziti ile gerçekleştirilen MNZ adsorpsiyonunun R^2 değerinin 1'e yakın olduğu görülmektedir.

HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ' ün denge adsorpsiyon değerlerinin Freundlich izoterm modeline göre doğrusallaştırılması ile elde edilen adsorpsiyon izotermi Şekil 6.72' de gösterilmiştir. Freundlich modelinden elde edilen adsorpsiyon sabitleri de Çizelge 6.14' de verilmektedir.

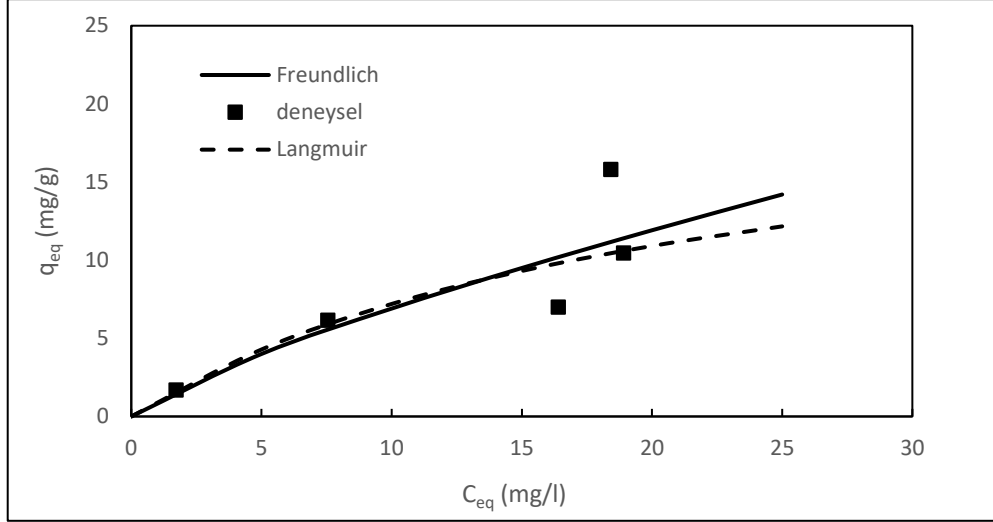


Şekil 6.72 HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ adsorpsiyonu için edilen Freundlich izotermleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t= 180.\text{dk.}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175 rpm).

Çizelge 6.14 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozite adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t= 180.\text{dk.}$, $m_{\text{nanokompozit}}= 0.2\text{g}$, 175 rpm).

K_F ($\text{mg}^{(1-1/n)} \text{g}^{-1} \text{l}^{-n}$)	n	R^2
1.126	1.27	0.901

HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ adsorpsiyonunda uygulanan modellerin karşılaştırılması ve hangi modelin deneysel verilere daha iyi uyum sağladığının anlaşılabilmesi amacıyla deneysel C_{eq} ' a karşı deneysel ve modellerden hesaplanan q_{eq} değerleri grafiğe aktarılarak Şekil 6.73 elde edilmiştir.

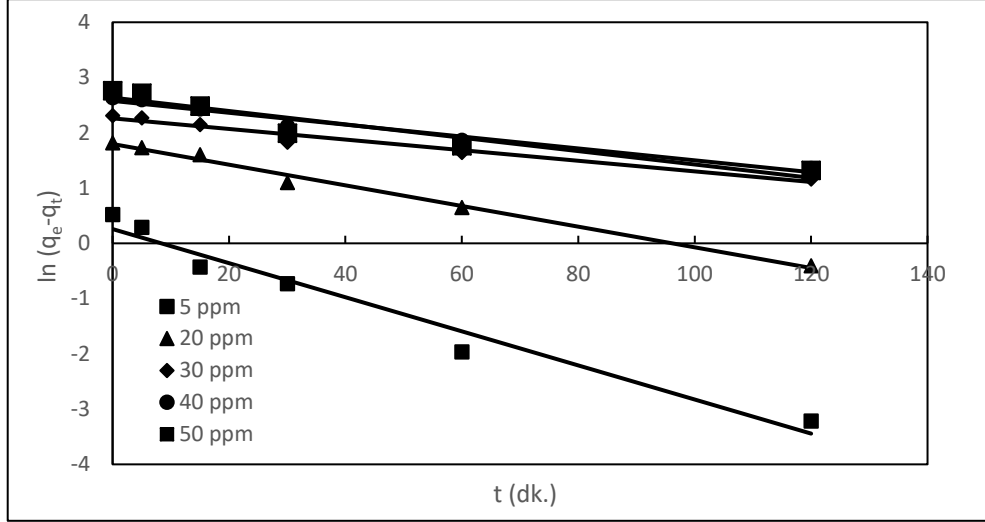


Şekil 6.73 HLT/KTS nanokompoziti üzerine MNZ adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich modellerinin karşılaştırılması ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{g}$, 175rpm).

Şekil 6.73 incelendiğinde HLT/KTS ile MNZ adsorpsiyonu için deneysel izoterme en çok yaklaşımın Langmuir modeli olduğu görülmektedir.

6.5.5. Kinetik Modellere Uyumun İncelenmesi

Değişen başlangıç derişimlerinde MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalancı birinciden kinetik modele uyumu deneysel verilerin t' 'ye karşı $\log(q_{eq}-q_t)$ 'nin grafiğe aktarılmasıyla Şekil 6.74' deki gibi elde edilmiştir. Grafiklerdeki doğruların eğim ve kesim noktalarından yalancı birinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.15' de verilmiştir. Başlangıç MNZ derişimi arttıkça, yalancı birinci mertebeden kinetik sabitlerinin değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Başlangıç MNZ derişimi arttıkça sistemde adsorpsiyon dengesinin kurulması için daha uzun bir zamana ihtiyaç duyulduğundan kinetik hız sabitlerinin değerleri düşer.



Şekil 6.74 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=5$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{ g}$, 175 rpm).

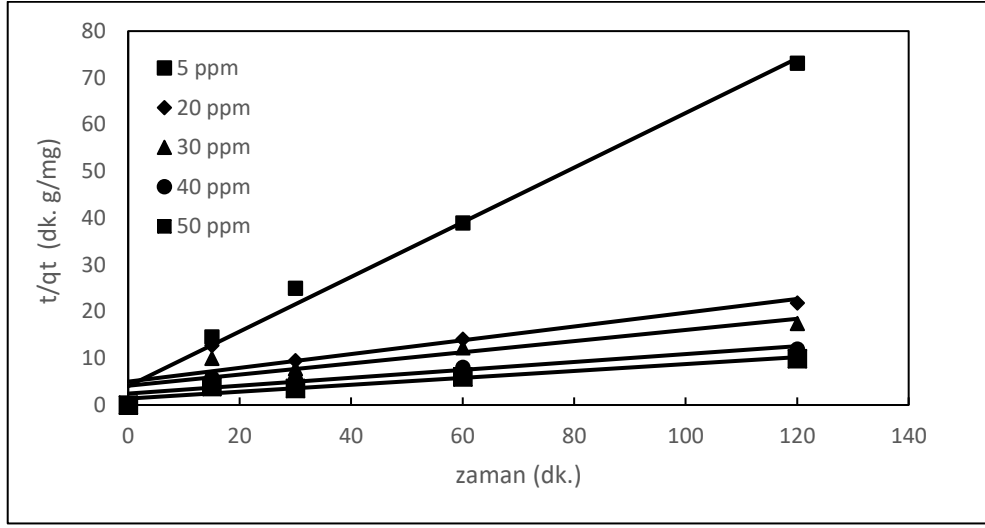
Çizelge 6.15 HLT/KTS nanokompozit ile MNZ adsorpsiyonunda yalancı birinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{g}$, 175 rpm).

C_i (mg/l)	q_{eq} (deneysel) (mg/g)	q_{eq} (teorik) (mg/g)	% Hata	k_1 (1/dk)	R^2
5.4	1.68	1.294	22.95	0.071	0.966
19.85	6.155	6.031	2.00	0.043	0.991
30.4	10.075	9.597	4.73	0.022	0.967
39.8	13.9	13.167	5.26	0.024	0.970
50.01	15.8	13.963	11.62	0.027	0.906

Değişen başlangıç derişimlerinde MNZ' ün, HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun, yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu deneysel verilerin, t' 'ye karşı t/q_t' nin grafiğe aktarılmasıyla Şekil 6.75' deki gibi elde edilmiştir.

Şekildeki doğrunun eğim ve kesim noktalarından yalancı ikinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.16' da ki veriler elde edilmiştir. Çizelge 6.15 ve 6.16 karşılaştırıldığında görülmektedir ki, HLT-KTS nanokompozitlerine adsorpsiyon yolu ile MNZ yüklenmesinde, hem yalancı birinci derece hem de yalancı ikinci derece modele uyum gözlenmektedir. Ancak q_{eq} deneysel ve q_{eq} teorik

değerlere göre hesaplanan hata değerleri ve özellikle R^2 değerleri karşılaştırıldığında, yalnız birinci dereceden kinetiğe daha iyi bir uyum elde edilmiştir.



Şekil 6.75 MNZ' ün HLT/KTS nanokompozitine adsorpsiyonunun yalnız ikinci dereceden kinetik modele uyumu ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{ g}$, 175 rpm).

Çizelge 6.16 HLT/KTS nanokompozit ile MNZ adsorpsiyonunda yalnız ikinci dereceden kinetik modele göre elde edilen adsorpsiyon sabitleri ($T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=3$, $t=180.\text{dk}$, $m_{\text{nanokompozit}}=0.2\text{g}$, 175 rpm).

C_i (mg/l)	q_{eq} (deneysel) (mg/g)	q_{eq} (teorik) (mg/g)	% Hata	k_2 (g/mg.dk)	R^2
5.4	1.68	1.78	1.84	0.051	0.98
19.85	6.15	7.37	10.16	0.003	0.77
30.4	10.07	10.60	16.84	0.001	0.78
39.8	13.9	17.25	14.89	0.001	0.84
50.01	15.8	18.04	14.32	0.001	0.92

6.6. Kitosan Nanopartikülüne Metronidazol Yükleme ve Kontrollü Salımının İncelenmesi

MNZ' nin farklı tamponlardaki kalibrasyon doğrularından yararlanılarak 2 ml çözelti içerisinde serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen toplam ilaç miktarından çıkarılmıştır. Bu sayede Çizelge 6.17' de görüldüğü gibi partiküller tarafından enkapsüle edilen madde miktarları hesaplanmıştır.

$$\text{Enkapsülasyon Verimi (\%)} = \frac{\text{Eklenen toplam ilaç miktarı} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç}} \times 100$$

Çizelge 6.17 Farklı tamponlar içinde bulunan KTS NP' lerin verim değerleri.

Enkapsülasyon Verimi (%)	PBS tampon içindeki KTS NP	HCL tamponu içindeki KTS NP
		41,33

Ayrıca partikül miktarı başına düşen ilaç yükleme kapasitesi aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Çizelge 6.18' de görülmektedir.

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi (\%)} = \frac{\text{Eklenen toplam ilaç} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç} + \text{toplam partikül miktarı}} \times 100$$

Çizelge 6.18 Farklı tamponlar içinde bulunan KTS NP' lerin yükleme kapasiteleri.

İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	PBS tamponu içindeki KTS NP	HCL tamponu içindeki KTS NP
		19,71

MNZ, KTS NP' lere etkin bir şekilde yüklenmiş ve farklı tamponlarla yükleme pH' ının değiştirilmesi ile yükleme verimliliği optimize edilmiştir.

En yüksek yükleme kapasitesi, potasyum fosfat tamponunda pH 7.4' de elde edilmiştir.

6.7. Halloysit/Kitosan Nanokompozitine Metronidazol Yüklenmesinin İncelenmesi

MNZ' ün farklı tamponlardaki kalibrasyon doğrularından yararlanılarak 2 ml çözelti içerisinde serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen toplam ilaç miktarından çıkarılmıştır. Bu sayede Çizelge 6.19' da partiküller tarafından enkapsüle edilen madde miktarları hesaplanmıştır.

$$\text{Enkapsülasyon Verimi (\%)} = \frac{\text{Eklenen toplam ilaç miktarı} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç}} \times 100$$

Çizelge 6.19 Farklı tamponlardaki HLT/KTS nanopartiküllerinin verim değerleri.

Enkapsülasyon Verimi (%)	PBS tampon içindeki HLT/KTS NP	HCL tamponu içindeki HLT/KTS NP
		67

Ayrıca partikül miktarı başına düşen ilaç yükleme kapasitesi aşağıdaki gibi hesaplanmıştır. Elde edilen yükleme kapasiteleri Çizelge 6.20' de gösterilmektedir.

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi (\%)} = \frac{\text{Eklenen toplam ilaç} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç} + \text{toplam partikül miktarı}} \times 100$$

Çizelge 6.20 Farklı tamponlardaki HLT/KTS nanopartiküllerinin yükleme kapasiteleri.

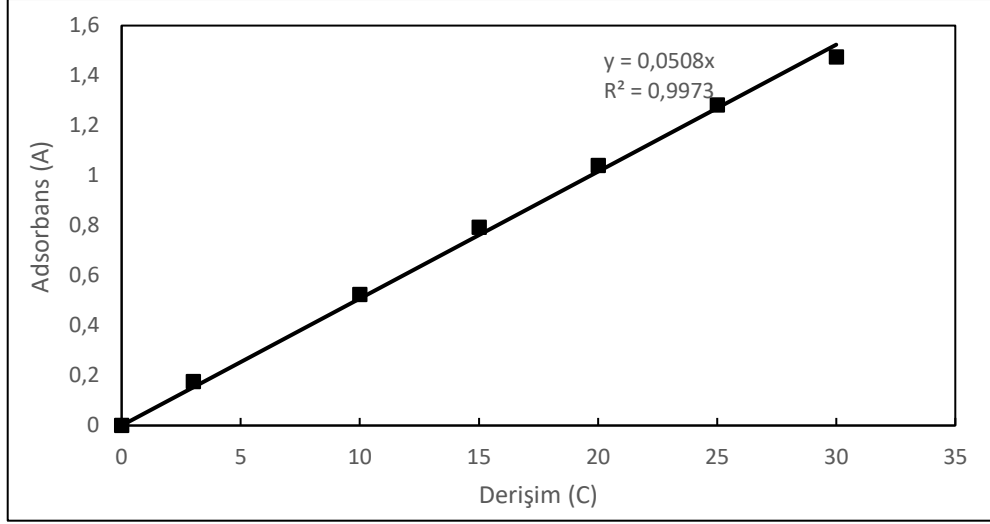
İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	PBS tamponu içindeki HLT/KTS NP	HCL tamponu içindeki HLT/KTS NP
		4.36

MNZ, HLT/KTS nanokompozitlerine etkin bir şekilde yüklenmiş ve farklı tamponlarla yükleme pH'sının değiştirilmesi ile yükleme verimliliği optimize edilmiştir.

En yüksek yükleme kapasitesi, potasyum fosfat tamponunda pH 7.4' de elde edilmiştir.

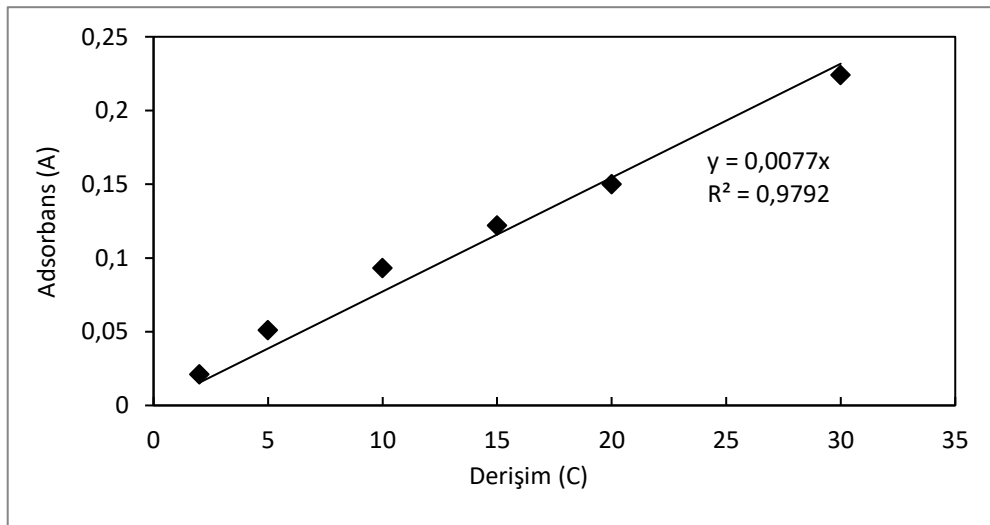
6.8. Kitosan Nanopartiküllerinden Metronidazol Salımının İncelenmesi

MNZ miktarının incelenmesi, bilinen ilaç derişimlerine sahip Şekil 6.76' daki gibi standart bir eğri oluşturularak ölçülmüştür.

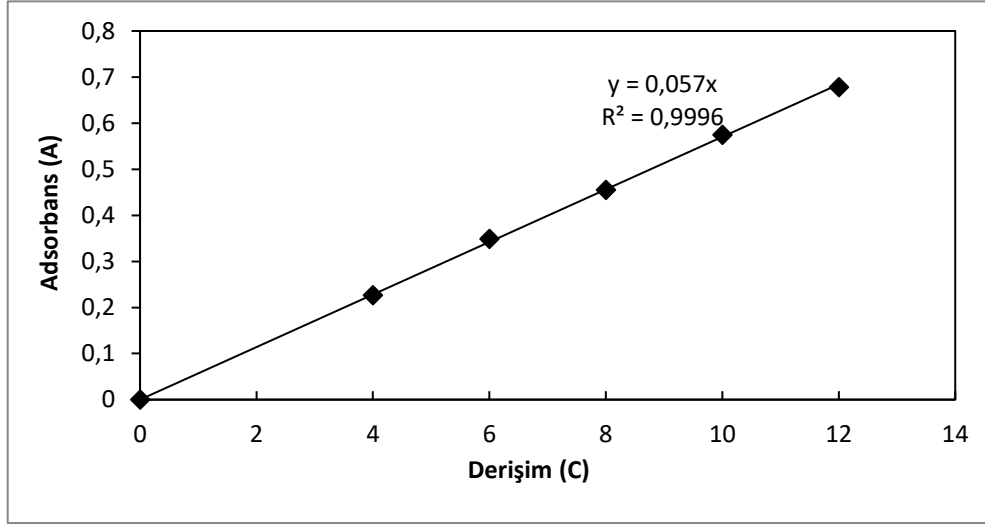


Şekil 6.76 Bilinen ilaç derişimlerinin 320 nm' de spektrofotometrik ölçümlerle elde edilen MNZ' ün standart eğrisi.

KTS NP' lerden MNZ salım profilleri, tampon türleri değiştirilerek elde edilmiştir. In-vivo ortama benzer olması amacıyla pH 7.4 0.1 M Fosfat-Buffer Solüsyonu (PBS) ve pH 2 Hidroklorik asit (HCL) çözeltileri kullanılmıştır. MNZ' ün HCL ve PBS tamponu içerisindeki kalibrasyon eğrileri Şekil 6.77 ve Şekil 6.78' de gösterilmektedir.



Şekil 6.77 HCL çözeltisi içerisindeki MNZ' ün farklı derişimlerdeki kalibrasyon eğrisi.



Şekil 6.78 PBS çözeltisi içerisindeki MNZ' ün farklı derişimlerdeki kalibrasyon eğrisi.

PBS tamponu için ilacın dalga boyu 320 nm, HCL tamponu için ise bu değer 278 nm olarak bulunmuştur. Salım sonuçlarına bakılırken vücut sıcaklığı dikkate alınıp, deneyler 37°C' de yapılmıştır.

Sıcaklığı 37°C' ye ayarlanan karıştırıcıda bulunan 100 ml PBS çözeltisi içerisine 10 mg ilaç yüklü KTS NP 'ü eklenmiştir. Ve ortamdaki belirli zaman aralıklarında (5, 15, 30, 60, 120, 180, 1440 dk) ependorfa alınan 2 ml' lik örnekler 5000 rpm'de 5 dk santrifüjlendikten sonra Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında 320 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

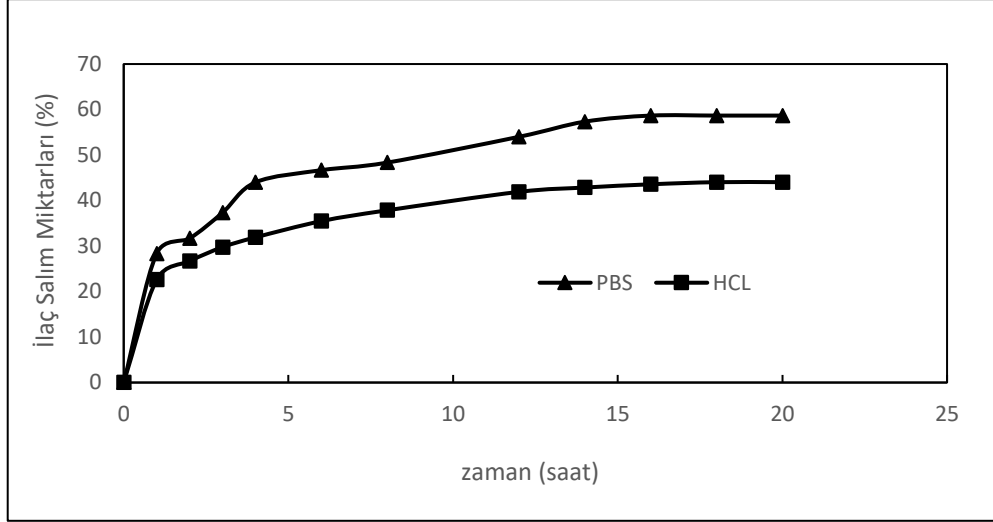
Aynı şekilde sıcaklığı ayarlanmış olan 100 ml HCL asit çözeltisi içerisine 10 mg KTS NP eklenmiş ve yukarıdaki deney basamakları tekrar edilmiştir.

MNZ' ün farklı tamponlarda KTS NP' lerinden salımları aşağıdaki formülle bulunmuştur. Elde edilen salım profilleri Şekil 6.79' da gösterilmektedir.

$$\text{İlaç Salımı (\%)} = \frac{Rt}{L} \times 100$$

Rt: t anında salınan kümülatif ilaç miktarı

L: ilacın başlangıçtaki miktarı



Şekil 6.79 Farklı tamponlarda MNZ' ün zamana bağlı in-vitro salım profilleri.

KTS NP' lerin in vitro ilaç salınım çalışması, MNZ' nin başlangıçtaki bir patlamasını ve bunu takiben sürekli salımını izlemiştir. "Patlama etkisi" olarak tanımlanan bu ilk hızlı salınım, nanoparçacıkların yüzeyinde lokalize olan MNZ' nin desorpsiyonu ile gerçekleşir. İlk hızlı salınım, ilaç kristallerinin hızla çözülmesi sonucu veya KTS in hidrofilik yapısından dolayı nanoparçacıkların hızlı hidrasyonu sonucu meydana gelmiş olabilir. İlk patlamanın etkisinden sonra daha yavaş ve kontrollü salınım meydana gelmiştir.

İlacın salınması esas olarak KTS zincirleri arasındaki iyonik etkileşimlerden etkilenir; bu da, KTS ağının oluşumu sırasında ayarlanan çapraz bağlanma yoğunluğuna bağlıdır.

Nanopartiküllerin serbest bırakma profilleri, nanopartiküllerden MNZ' nin serbest bırakılmasını etkin bir şekilde sürdürebileceğini ortaya koymaktadır. Nanopartiküllerden sürekli ilaç salınması önemlidir çünkü ilacın salım yerinin yüzeyinde uzun süre kalması, ilaç biyoyararlanımının artması ve terapötik etkinin uzatılması mümkündür.

6.9. Halloysit/Kitosan Nanokompozitinden Metronidazol Salımının İncelenmesi

HLT/KTS nanokompozitlerden MNZ salım profilleri tampon türleri değiştirilerek elde edilmiştir. pH 7.4 0.1 M Fosfat-Buffer Solüsyonu (PBS) ve pH 2 Hidroklorik asit (HCL) çözeltileri kullanılmıştır.

PBS tamponu için ilacın dalga boyu 320 nm, HCL tamponu için ise bu değer 278 nm olarak bulunmuştur.

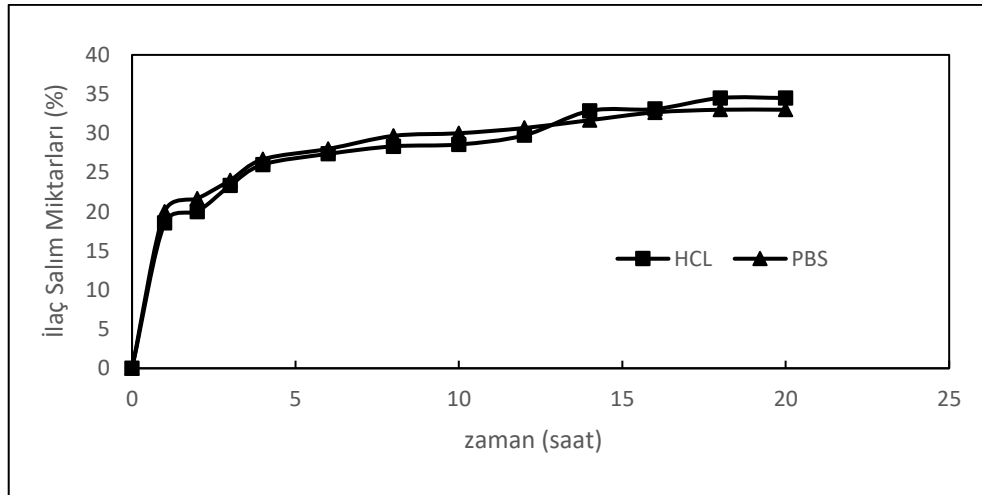
Sıcaklığı 37°C' ye ayarlanan karıştırıcıda bulunan 100 ml PBS çözeltisi içerisine 10 mg ilaç yüklü nanokompozit atılmıştır. Ve ortamdan belirli zaman aralıklarında (5, 15, 30, 60, 120, 180, 1440 dk) ependorfa alınan 2 ml' lik örnekler 5000 rpm'de 5 dk santrifüjlendikten sonra Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında 320 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

Yine aynı şekilde sıcaklığı ayarlanmış olan 100 ml HCL asit çözeltisi içine 10 mg HLT/KTS nanokompoziti atılmış ve yukarıdaki deney basamakları tekrar edilmiştir. MNZ' ün farklı tamponlarda nanokompozitlerden salımları aşağıdaki formülle bulunmuştur. Elde edilen salım profilleri Şekil 6.80' de gösterilmektedir.

$$\text{İlaç Salımı (\%)} = \frac{Rt}{L} \times 100$$

Rt: t anında salınan kümülatif ilaç miktarı

L: ilacın başlangıçtaki miktarı



Şekil 6.80 Farklı tamponlarda MNZ' ün zamana bağlı in-vitro salım profilleri.

HLT/KTS nanokompozitlerin ilaç salınım profillerine göre yüklü MNZ çoğunlukla ilk 15 saat içinde serbest bırakılır. 20. saat sonunda MNZ salınımı, PBS tamponu içinde %33, HCL tamponunda ise % 34.5 değerlerindedir.

MNZ' nin başarılı bir şekilde verilmesi için, HLT/KTS nanokompozitlerin fizyolojik koşullardaki stabilitesi ile nanokompozitten ilaç salımı arasında hedeflenen bölgedeki pH koşullarında bir denge gerekir. Etkin ilaç salınımında yük yoğunluğu, elektrostatik etkileşimlerde önemlidir ve esas olarak çözelti pH'ına bağlıdır.

7. DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Yüksek lisans çalışmasında, KTS bazlı nanopartiküller ve HLT bazlı nanotüpler kompozit haline getirilmiştir. Nitroimidazole ailesinde olan Metronidazol antibiyotiği HLT/KTS nano-kompozitlerine yüklenmiş, salımı ve adsorpsiyonu incelenmiştir.

İyonik jelyasyon tekniğinde ajan olarak TPP kullanılıp, elde edilen FTIR analizi sonucunda TPP' in sahip olduğu fosfat grupları ile KTS' in amonyum gruplarının etkileşimleri açıklanmıştır.

pH, TPP oranı, Metronidazol derişimi ve KTS NP miktar değişimlerinin KTS NP' ün büyüklüğü üzerine etkisi incelenmiş, asidik ortamda nanoparçacık sentezlenebilmişken pH değeri yükseldikçe ($\text{pH} > 6$) parçacık büyüklüğünde artış meydana gelmiştir. Optimum koşullar 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, pH 5' de, 5 mg/l MNZ derişiminde, 0.2 g partikül miktarı ve % 0.25 TPP oranı olarak seçilmiştir.

İyonik jelleşme tekniğinde bazik ortamda nanoparçacık oluşumu meydana gelmemiştir. KTS NP, $\text{pH} = 3 - 5$ aralığında çalışıldığında sentezlenebilmiştir.

SEM analizi sonucunda en küçük partikül büyüklüğü 136 nm olarak, DLS analizi sonucunda ise yaklaşık 10 nm civarında partikül boyutları elde edilmiştir.

Kütlece KTS /TPP oranının, KTS NP' ün partikül boyutuna olan etkileri incelenirken, KTS oranı sabit tutulup TPP oranları değiştirilmiştir. Ve optimum çapraz bağlayıcı oranı % 0.25 olarak bulunmuştur.

Ortam pH' ı, HLT/KTS kompozit oranı, Metronidazol derişimi ve HLT/KTS NP miktar değişimlerinin nanokompozit üzerine etkisi incelenmiş, optimum koşullar 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, pH 3' de, 5 mg/l MNZ derişiminde, 0.2 g partikül miktarı ve 3/1 HLT/KTS oranı olarak seçilmiştir.

KTS, HLT nanotüpleri ile nanokompozit hale getirilmiş, her iki bileşenden daha üstün özelliklere sahip ilaç taşıyıcı ve adsorbent malzeme elde edilmiştir. HLT/KTS nanokompoziti oluşturulurken, HLT bir destekleyici matriks olarak kullanılmış, daha üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip, aynı zamanda daha kararlı bir nanopartikül oluşturulmuştur.

HLT/KTS nanokompozitlerinin karakterizasyonu yapılmış, hibrid-nanotüplerin morfolojisi, partikül boyut aralığı belirlenmiştir.

MNZ' ün KTS NP' lere, HLT nanotüplerine ve HLT/KTS nanokompozitlerine adsorpsiyonu incelenmiş, Çizelge 7.1 ve Çizelge 7.2' de söz konusu partiküllerin 5 mg/l' de ve 50 mg/l' deki adsorpsiyon kapasiteleri ve verimlilikleri karşılaştırılmıştır. HLT/KTS nanokompozitlerinden, KTS NP' lere oranla daha iyi bir adsorpsiyon verimi elde edilmiştir.

Çizelge 7.1 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l) partiküllerin MNZ adsorplama değerleri.

Partiküller	q_{eq} (mg/g)	Cads. (mg/l)	Adsorpsiyon Verimliliği (%)
KTS NP	0.9	1.8	33.45
HLT	2	4	77.82
HLT/KTS	1.68	3.36	66.141

Çizelge 7.2 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 50 mg/l) partiküllerin MNZ adsorplama değerleri.

Partiküller	q_{eq} (mg/g)	Cads. (mg/l)	Adsorpsiyon Verimliliği (%)
KTS NP	1.95	3.9	7.69
HLT	12.25	24.5	50.30
HLT/KTS	15.8	31.6	63.18

Çizelge 7.3' de KTS NP, HLT NP ve HLT/KTS nanokompozitler için elde edilen Langmuir sabitlerinin değerleri karşılaştırıldığında, birim nanopartikül ağırlığı başına yüzey tek bir tabaka halinde MNZ ile kaplandığında en yüksek kapasitenin HLT/KTS nanokompozitler için elde edildiği görülmektedir.

Çizelge 7.3 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l) partiküllerin Langmuir izoterm sabitleri.

Partiküller	q_m (mg/g)	b (l.mg⁻¹)
KTS NP	2.32	0.178
HLT	13.037	0.157
HLT/KTS	22.12	0.047

Çizelge 7.4' de KTS NP, HLT NP ve HLT/KTS nanokompozitler için elde edilen Freundlich sabitlerinin değerleri karşılaştırıldığında, en yüksek adsorpsiyon kapasitesi K_F değerinin HLT/KTS nanokompozitler durumunda elde edildiği görülmektedir.

Çizelge 7.4 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, partikül miktarı 0.2 g ve başlangıç MNZ derişimi 5mg/l) partiküllerin Freundlich izoterm sabitleri.

Partiküller	K_F (mg^(1-1/n) g⁻¹ l⁻ⁿ)	n
KTS NP	0.823	3.096
HLT	0.376	0.605
HLT/KTS	1.126	1.27

Çizelge 7.5 incelendiğinde MNZ derişiminin artırılması ile KTS' in yüzey alanı başına adsorplanan MNZ miktarının 30 mg/l MNZ derişimine kadar arttığı, sonra yüzeyin MNZ ile doygun hale geldiği görülmektedir.

Çizelge 7.5 Farklı derişim değerlerinde KTS NP' ün yüzey alanı başına adsorplanan MNZ miktarları.

Çalışılan Derişim Değerleri (mg/l)	Yüzey alanı başına düşen MNZ miktarı (mg/m²)
5	0,054
10	0,095
20	0,111
30	0.118
50	0.119

Çizelge 7.6 incelendiğinde MNZ derişimi 5 ile 50 mg/l arasında arttırıldığında birim nanokompozit ağırlığı başına tutunan MNZ miktarı artmaktadır. HLT/KTS nanokompozitin yüzey alanı KTS NP' e göre yaklaşık 4 kat daha büyük olmasına rağmen birim yüzey alanı başına tutunan MNZ miktarının daha büyük olduğu görülmektedir. Bu durumda HLT/KTS nanopartiküllerin, KTS NP' e göre daha küçük gözenek çapına sahip olmasına rağmen daha büyük gözenek hacmine sahip olmasının da rolü vardır.

Çizelge 7.6 Farklı derişim değerlerinde HLT/KTS nanokompozitinin yüzey alanı başına adsorplanan MNZ miktarları.

Çalışılan Derişim Değerleri (mg/l)	Yüzey alanı başına düşen MNZ miktarı (mg/m²)
5	0.025
10	0.092
20	0.152
30	0.209
50	0.238

KTS NP' lere ve HLT/KTS nanokompozitlerine, nitroimidazole ailesinden seçilen metronidazol antibiyotiği yüklenmiştir. Partiküllerin enkapsülasyon verimleri karşılaştırılmıştır.

Çizelge 7.7 incelendiğinde HLT/KTS nanokompozitinin yükleme verimliliğinin her iki tamponda da KTS NP' e oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çizelge 7.7 Partiküllerin MNZ yükleme verimlilikleri.

Enkapsülasyon Verimleri (%) (EE)	PBS Tampon	HCL tampon
KTS NP	41.33	55.96
HLT/KTS	67	65.5

İyonik jelleşme tekniğinde santrifüj işlemi sonrası elde edilen KTS NP' ünün ve HLT/KTS nanokompozitinin dondurularak kurutulması sonucu parçacıkların birleştiği saptanmıştır.

Parçacık birleşmesinin kısmen önlenmesi için partiküller dondurarak kurutma yapılmadan analize götürülmüştür.

Farklı ticari formlardaki KTS ile çalışılırsa yapılan tez çalışmasında ortaya çıkmış olan sonuçlardan daha farklı sonuçlarla karşılaşılabılır. Bu nedenle kullanılacak KTS' in moleküler ağırlığı, DD' si gibi özelliklerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

- [1]. Uchegbu, I., A. Schatzlein., *Polymers in Drug Delivery*, CRC Press, **2006**.
- [2]. William, B.L., David, R. K., Brandon, V. S., and Peppas N. A., *Polymers for Drug Delivery Systems*. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering,149-173, **2010**.
- [3]. Peppas, N.A., Liechty, W.B., Kryscio, D.R., Slaughter, B.V.,, *Polymers for drug delivery systems*, A.R.o.C.B. Engineering, **2010**.
- [4]. Perrie, Y.R., Thomas, *Pharmaceutical - Drug Delivery and Targeting*, 256, **2012**.
- [5]. Peppas, N.A., *Drug release from swelling controlled systems*. Journal of Control Release,183-210, **2000**.
- [6]. *İlaç Katı Dozaj Formlarında Kullanılan Kontrollü Salınım Polimerleri ve Salınım Mekanizmaları*, <http://www.turkchemonline.com/Haber/Ilac-Kati-Dozaj-Formlarında-Kullanılan-Kontrollü-S.html> (Aralık, **2016**).
- [7]. Hopfenberg, H.B., K.C. Hsu., *Swelling-Controlled, Constant Rate Delivery Systems*. Polymer Engineering and Science, 1186-1191, **1978**.
- [8]. Gümüşderelioğlu, H., *Ca-Aljinat Jellerin Uyarı-Cevap Karakteristikleri ve Bu Jellerin Ağızdan Alınan Geciktirilmiş ilaç Salım Sistemlerinde Kullanılabilirliğinin Araştırılması*, Yüksek M. Tezi, **1988**.
- [9]. Kartal, A., *Jelatin Matriksten Vitamin B2nin in-vivo Kontrollü Salımı ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi*, Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği, **1994**.
- [10]. Gümüşderelioğlu, M., Bilim ve Teknik, *Biyomalzemeler*, **2002**.
- [11]. Lakshmi S. Nair, C.T.L., *Biodegradable polymers as biomaterials*. Progress in Polymer Science, 762-798, **2007**.
- [12]. Desai, M.P., Labhasetwar, V., Walter, E., Levy, R.J., and Amidon, G.L., , *The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent* Pharmaceutical Research,14,1568 -1573, **1997**.
- [13]. Webster, T.J., *Nanotechnology for the Regeneration of the Soft and Hard Tissues*. World Scientific Publishing, 237, **2007**.
- [14]. Maretschek, S., Greiner, A., Kissel, T., *Biodegradable Nanofiber Nonwovens for Controlled Release of Proteins*, **2008**.
- [15]. Laurencin, C.T., Nair, L.S., *Nanotechnology and Tissue Engineering*, 359, **2008**.
- [16]. Cowie, J.M.G., *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, 2.Baskı, CRC Press, 450, **1991**.
- [17]. Gref, R., *Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres*, **263**, 1600-3, **1994**.
- [18]. Rao, K.S.V.K., et al., *Novel chitosan-based pH-sensitive interpenetrating network microgels for the controlled release of cefadroxil*, Carbohydrate Polymers, 66, 333-344, **2006**.

- [19]. Gökçe, Y., *Kitosan Nanoparçacıklarının Sentezi*, Ankara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara, **2008**.
- [20]. Lim, S.H., *Synthesis Of A Fiber-Reactive Chitosan Derivative and its Application to Cotton Fabric as an Antimicrobial Finish and a Dyeing-Improving Agent*, **2002**.
- [21]. Belli, A., *Biyopolimerik Kitosan Ve Kullanım Alanları*, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri, **2012**.
- [22]. Agnihotri, S.A., N.N. Mallikarjuna, and T.M. Aminabhavi, *Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery*. J Control Release, 2004. **100**(1): p. 5-28.
- [23]. Önal. M., *Resadiye/Tokat bentonitinden elde edilen sodyum montmorillonit ile hazırlanan organokillerin adsorplama özelliklerinin incelenmesi*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara, **1997**.
- [24]. Onal, M., et al., Turkish Journal of Chemistry, *Isolation and characterization of a smectite as a micro-mesoporous material from a bentonite*, 27, 683-693, **2003**.
- [25]. Sabah, E., Çelik, M.S., *Atık sulardaki kirleticilerin sepiolit ile uzaklaştırılması*, 55-72, **2006**.
- [26]. Tae, J.W., et al., *Catalytic degradation of polystyrene using acid-treated halloysite clays*. Solid State Ionics, 172, 129-133, **2004**.
- [27]. Churchman, G.J., Carr, R.M., *The definition and nomenclature of halloysites*. Clays and Clay Minerals, 382-388, **1975**.
- [28]. Levis, S.R., P.B. Deasy., *International Journal of Pharmaceutics, Characterisation of halloysite for use as a microtubular drug delivery system*, 243, 125-134, **2002**.
- [29]. Uygun, A., MTA dergisi, *Anadolu'da karbonat kayaları içine yerleşmiş bazı halloysit yataklarının jeolojisi ve oluşumu*, 141-151, **1999**.
- [30]. Gualtieri, A.F., *Synthesis of sodium zeolites from a natural halloysite*. Physics and Chemistry of Minerals, 28, 719-728, **2001**.
- [31]. Tjong, S.C., Materials Science & Engineering R-Reports, *Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites*, 53, 73-197, **2006**.
- [32]. Şen, F., Palancıoğlu, H., Aldaş K., *Electronic Journal of Machine Technologies, Polimerik Nanokompozitler ve Kullanım Alanları*, 7, 111-118, **2010**.
- [33]. Liu, M., et al., *International Journal of Biological Macromolecule, Chitosan/halloysite nanotubes bionanocomposites: structure, mechanical properties and biocompatibility*, 51, 566-75, **2012**.
- [34]. Zhai, R., et al., *Chemical Engineering Journal, Chitosan-halloysite hybrid-nanotubes: Horseradish peroxidase immobilization and applications in phenol removal*, 214, 304-309, **2013**.
- [35]. Dökmeci. İ., *Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*, Vol. 2, **1996**.

- [36]. Anonim., *Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri*, Logos Yayıncılık, **1993**.
- [37]. Rivera-Utrilla, J., et al., *Journal of Hazard Mater*, *Removal of nitroimidazole antibiotics from aqueous solution by adsorption/bioadsorption on activated carbon*, 170, 298-305, **2009**.
- [38]. Eizatahry, A.A. and M.S.M. Eldin, *Polymers for Advanced Technologies*, *Preparation and characterization of metronidazole loaded chitosan nanoparticles for drug delivery application*, 19, 1787-1791, **2008**.
- [39]. Zar, F.A., et al., *Clinical Infectious Diseases*, *A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity*, 45, 302-7, **2007**.
- [40]. Sakagami, Y., K. Tsutani., *Yakugaku Zasshi*, *Historical changes in the list of plasma fractionation products placed on the WHO Model List of Essential Medicines*, 134, 237-47, **2014**.
- [41]. Weber, J.R., *Physicochemical processes for water quality control*, Willey Interscience, **1972**.
- [42]. Sag, Y., T, Kutsal., *Process Biochemistry*, *The selective biosorption of chromium(VI) and copper(II) ions from binary metal mixtures by R-arrhizus.*, 31, 561-572, **1996**.
- [43]. Uzun, İ., *Sulu Çözeltilerden chitosan ve MCM-Chitosan ile bazı boyarmaddelerin adsorpsiyonunun kinetik ve termodinamik olarak incelenmesi*, Dicle Üniversitesi, 25-42, **2001**.
- [44]. Tatlı, İ.A., *Çeşitli tekstil boyarmaddelerin adsorpsiyon /biyosorpsiyonunun karşılaştırılması olarak kesikli sistemde incelenmesi*, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 34-45, 12-15, **2003**.
- [45]. Sawyer, C.N., McCarty P. L., *Chemistry for environmental engineering*, 3.Baskı, **1978**.
- [46]. Ho, Y.S., G. McKay., *Process Biochemistry*, *Pseudo-second order model for sorption processes*. 34, 451-465, **1999**.
- [47]. Akkaya. G., *Sulu Çözeltiden Bazı Boyar Madde Ve Ağır Metallerin Adsorpsiyonu İçin Çeşitli Bitkisel Atıklardan Yeni Tür Biyosorplayıcılar Hazırlanması Ve Karakterize Edilmesi*, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, **2012**.

9. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Merve ÖZTEKİN
Doğum Yeri : Sivas
Medeni Hali : Bekar
E-posta : mrvoztkn@gmail.com
Adresi : Yukarı Bahçelievler Mahallesi 61.sokak Arı Apartmanı No:19/3
Çankaya/ANKARA

Eğitim

Ortaokul : 1996 - 2004 Bedia Süleyman Serpicioğlu İlköğretim Okulu
ÇORLU / TEKİRDAĞ
Lise : 2005 - 2008 Ticaret Borsası Anadolu Lisesi
ÇORLU / TEKİRDAĞ
Lisans : 2008 – 2013 Mersin Üniversitesi – Biyoloji
ÇİFTLİKKÖY / MERSİN

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce: İleri Düzey

İş Deneyimi

-

Deneyim Alanları

-

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

Halloysiy-Aljinat Nanojellerin ve Halloysit-Kitosan Nanopartiküllerin Karakterizasyonu, Fizikokimyasal ve Termal Özelliklerinin Belirlenmesi: BAP Projesi
Bütçe: 20.688.26 TL.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi: Poster Sunumu



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 23/01/2017

Tez Başlığı: Kitosan Nanopartiküllerine Ve Kitosan-Halloysit Nanokompozitlerine Metronidazole Yüklenmesi, Salınımı Ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç ve e) Kaynakça kısımlarından oluşan toplam 105 sayfalık kısmına ilişkin, 22/01/2017 tarihinde şahsım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 10' dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~dahil~~
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

23.01.2017

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Merve ÖZTEKİN

Öğrenci No: N13223532


Anabilim Dalı: Biyomühendislik Anabilim Dalı

Programı: Biyomühendislik

Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.


Prof. Dr. Yeşim Sağ Açıkal
(Unvan, Ad Soyad, İmza)