



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DEKSTRAN ile MODİFİYE EDİLMİŞ DENDRİMERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU ve EUGENOL YÜKLENMESİ ile BİYOLOJİK
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

CELİLE DEMİRBİLEK

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**HATAY
MAYIS-2015**



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DEKSTRAN ile MODİFİYE EDİLMİŞ DENDRİMERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU ve EUGENOL YÜKLENMESİ ile BİYOLOJİK
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

CELİLE DEMİRBİLEK

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**HATAY
MAYIS- 2015**

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DEKSTRAN ile MODİFİYE EDİLMİŞ DENDRİMERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU ve EUGENOL YÜKLENMESİ ile BİYOLOJİK
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Celile DEMİRBİLEK
KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

Cemile ÖZDEMİR DİNÇ danışmanlığında hazırlanan bu tez 08/05/2015 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ
Başkan

Prof. Dr. Nureddin ÇOLAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI
Üye

Doç. Dr. Yusuf NUR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Cemil KÜREKÇİ
Üye

Kod No:

Doç. Dr. Okan ŞENER
Enstitü Müdür V.

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 9980

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

Celile DEMİRBİLEK

ÖZET

DEKSTRAN ile MODİFİYE EDİLMİŞ DENDRİMERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve EUGENOL YÜKLENMESİ ile BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Dendrimerler; yüksek dallı yapıları ve polimerleşme dereceleri, fonksiyonel grupların yerleştirilebileceği boşluklarıyla tanımlanan makromolekül sınıfıdır. Olağan dışı kimyaları, fiziksel özellikleri ve geniş potansiyel uygulama alanları sayesinde son zamanlarda birçok alanda ilgi görmüştür. Eugenol, kozmetikte, tatlandırıcılarda, eczacılıkta antiseptik ve uyuşturucu olarak kullanılan özellikle karanfil, hindistan cevizi, tarçın, ve fesleğenden elde edilen yağimsi bir sıvıdır. Eugenolün uçucu olması kullanım potansiyelini düşürmektedir. Bu çalışmada uçuculuk sorunu olan eugenolün kullanımını arttırmak amacıyla; dekstran kaplı bir poliamin glikodendrimerinin taşıyıcı sistem olarak sentezlenmesi ve eugenol uçucu yağının bu yapıya yüklenmesi düşünülmüştür. Eugenolün glikodendritik yapıya yüklenerek toz forma dönüştürülmesiyle uçucu bileşenin korunması ve kullanım potansiyelinin artırılması hedeflenmiştir.

Dekstran içeren dendritik poliamin sentezi için başlatıcı çekirdek tris(2-aminoetil)amin kullanılarak metil metakrilat ile Michael katılması tepkimesi yürütülmüş ve elde edilen aminoesterlerin amidasyonu gerçekleştirilmiştir. Tekrar eden üç Michael katılması ve iki amidasyon tepkimesiyle elde edilen 2,5 jenerasyonlu dendrimerin hidrazin monohidrat ile tepkimesinden poliamin hidrazid iskeleti oluşturulmuştur. Son aşamada, poliamin hidrazid iskeleti pH 5,5 sulu ortamında dekstran ile modifiye edilmiştir. Sonuç olarak, dekstran içeren dendritik poliamin (DPADx) yapısı oluşturulmuştur.

DPADx'ın FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elementel analiz, GPC, XRD, SEM, TGA ve DSC analizleriyle yapısı aydınlatıldıktan sonra emülsiyon-difüzyon yöntemiyle etkin madde olarak eugenol uçucu yağı yüklenmiştir. Eugenol yüklü DPADx'ın yapısı ise FTIR, XRD, SEM, TGA ve DSC ile karakterize edilmiştir. Ayrıca UV-Vis analiz sonuçları yardımıyla, eugenol yüklü DPADx'ın, yükleme verimi, yükleme etkisi ve yükleme kapasitesi sırasıyla % 84, %70 ve %35 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar DPADx'ın, eugenol için taşıyıcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Eugenol yüklenen DPADx'ın antimikrobiyal aktivitesi Gram-negatif (*Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium*) ve Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *Enterococcus cosseliflour*) bakterilerine karşı disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmış ve iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

2015, 117 s.

Anahtar kelimeler: tris(2-aminoetil)amin, dekstran, glikodendrimer, eugenol, antimikrobiyal etkinlik.

ABSTRACT

THE SYNTHESIS, CHARACTERIZATION and EUGENOL LOADED of DEXTRAN MODIFIED DENDRIMERS and INVESTIGATION of BIOLOGICAL ACTIVITIES

Dendrimers are defined as a macromolecule class of which is high branched structures, having degrees of polymerization, and accommodating spaces of functional groups. Dendrimers have recently received attention in many areas due to their unusual chemistry, physical properties and wide potential applications. Eugenol is a volatile oily liquid used in perfumeries, flavorings, pharmacy as an antiseptic and anaesthetic, is obtained especially from clove, nutmeg, cinnamon and basil. The usage potential of eugenol is decreased due to volatility of it. It was thought that synthesis of a polyamine glycodendrimer coated with dextran as carrying system and then loading of eugenol to this structure to increase using of eugenol have volatility problem. It was aimed increasing of usage potential and protecting of volatile component with converting to powder form after eugenol was incorporated into DPADx.

For the synthesis of dendritic polyamine dextran, Michael addition reaction was carried out with methyl methacrylate thereby using of tris(2-aminoethyl)amine as initiator core and performed amidation of obtained amino esters. It was formed polyamine hydrazide structure from reacted with hydrazine monohydrate of 2.5th generation dendrimer obtained by repeater three Michael addition and two amidation reactions. In the final, the polyamine hidrazid scaffold was modified with dextran in aqueous medium at pH 5.5. As a result, a dendritic polyamine compound contained dextran was generated.

After structure of DPADx was elucidated with FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elemental analysis, GPC, XRD, SEM, and DSC analyses, volatile and active ingredient oil bioactive compound eugenol loaded DPADx were studied. The structure of DPADx loaded eugenol was characterized with FTIR, XRD, SEM, TGA and DSC. In addition, loading yield, loading effect and loading capacity of DPADx loaded eugenol were calculated as 84%, 70% and 35%, respectively by using of UV–Vis analysis results. These results showed that DPADx can be used as carrying agent for eugenol.

The antimicrobial activity of eugenol loaded DPADx was determined against Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* and *Enterococcus cesseliflour*) and Gram-negatif (*Escherichia coli*, and *Salmonella typhimirium*) bacteria by disc-diffusion and agar dilution methods and showed good antibacterial effect.

2015, 117 p.

Keywords: tris(2-aminoethyl)amine, dextran, glycodendrimer, eugenol, antimicrobial activity

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlâki değerleri ile de örnek edindiğim, tüm bilgi birikimini sürekli aktarma çabasında olan ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken sonsuz hoşgörü ve sabır gösteren değerli hocam Doç. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ'e; Tez İzleme Komitesi toplantılarında katkılarını ve görüşlerini esirgemeyen Prof. Dr. Nureddin ÇOLAK'a ve Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI'ya,

Tez deneylerim süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm, Yrd. Doç. Dr. Cemil KÜREKÇİ'ye, Doç. Dr. Yusuf Nur'a, Yrd. Doç. Dr., Zeki AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr., H. Zehra AKBAŞ'a, ve Uzm. Selvin USTABAŞ'a,

Her zaman yanımda olan ve her konuda gösterdiği büyük manevi desteğini hissettiğim Serbay BUCAK'a,

Beni her zaman ve her koşulda özveriyle, güvenle destekleyip bugüne gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Celile DEMİRBİLEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ŞEKİLLER DİZİNİ	I
ÇİZELGELER DİZİNİ	III
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IV
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	4
3. MATERYAL ve YÖNTEM	38
3.1. Materyal	38
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	38
3.1.1.1. Dekstran	39
3.1.1.2. Eugenol	40
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	41
3.2. Yöntem	41
3.2.1. Dendritik Poliaminlerin Sentezi	41
3.2.1.1. Hekzametil 3,3',3'',3''',3''''-(2,2',2''-nitrilotris(etan-2,1-dil) tris (azanetril)) heksakis(2-metilpropanoat) Sentezi (C1)	41
3.2.1.2. 3,3',3'',3''',3''''-(2,2',2''-nitrilotris(etane-2,1-dil)tris(azanetril)) heksakis (N-(2-(bis(2-aminoetil) amino)etil)-2-metilpropanamid) Sentezi (C2)	42
3.2.1.3. C2'nin Metil Esteri Sentezi (C3)	43
3.2.1.4. C3'ün Poliamin İskeleti Sentezi (Dendritik Poliamin) (C4)	43
3.2.1.5. Dendritik Poliaminin Metil Esteri Sentezi (C5)	44
3.2.2. Glikodendrimerin Sentezi	45
3.2.2.1. Poliamin-Hidrazin (PAH) Bileşiğinin Sentezi (C6)	45
3.2.2.2. Dendritik Poliamin Dekstran (DPADx)'in Sentezi (C7)	45
3.2.3. DPADx Yapısına Eugenol Yüklenmesi	46
3.2.4. Eugenol Yüklü DPADx'in Karakterizasyonu	47
3.2.4.1. UV-Vis Analizi ile Standart Doğrusu Çizimi	47
3.2.4.2. Yükleme Verimi Hesabı	48
3.2.4.3. Yükleme Etkisi ve Yükleme Kapasitesi Hesabı	48
3.2.5. Yapı Analizleri	48

3.2.5.1. FTIR Analizleri	48
3.2.5.2. ¹ H-NMR Analizleri	49
3.2.5.3. ¹³ C-NMR Analizleri	49
3.2.5.4. GPC Analizleri	49
3.2.5.5. Elementel Analizler	49
3.2.5.6. Çözünürlük Testi	50
3.2.5.7. Viskozite Ölçümleri	50
3.2.5.7.1. Döner Çözelti Viskozimetresi ile Dinamik Viskozitenin Bulunması	50
3.2.5.7.2. Ubbelohde Viskozimetresi ile İntrinsik Viskozitenin Bulunması	50
3.2.5.8. XRD Analizleri	50
3.2.5.9. Yüzey Morfolojisi	50
3.2.5.10. DSC Analizleri	50
3.2.5.11. TGA Analizleri	51
3.2.6. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi	51
3.2.6.1. Disk Difüzyon Yöntemi	51
3.2.6.2. Agar Dilüsyon Yöntemi	51
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	53
4.1. DPADx Yapısının Sentezi	53
4.2. DPADx'e Eugenol Yüklenmesi	56
4.3. Yapısal Analiz Sonuçları	57
4.3.1. FTIR Analiz Sonuçları	57
4.3.2. ¹ H-NMR Analiz Sonuçları	61
4.3.3. ¹³ C-NMR Analiz Sonuçları	62
4.3.4. GPC Analiz Sonuçları	63
4.3.5. Elementel Analiz Sonuçları	65
4.3.6. Çözünürlük Testi Sonuçları	66
4.3.7. Viskozite Ölçüm Sonuçları	67
4.3.7.1. Döner Çözelti Viskozimetresi ile Bulunan Dinamik Viskozite Değerleri	67
4.3.7.2. Ubbelohde Viskozimetresi ile Bulunan İntrinsik Viskozite Değerleri	68
4.3.8. XRD Sonuçları	68

4.3.9. Yüzey Morfolojisi	70
4.3.10. DSC Analiz Sonuçları	72
4.3.11. TGA Analiz Sonuçları	74
4.3.12. UV-Vis Analizleri ve Eugenol Yüklü DPADx ile İlgili Hesaplanan Parametreler	75
4.3.13. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi	76
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ	94
EKLER	95
EK1. C1 Yapısının FTIR Spektrumu	95
EK2. C2 Yapısının FTIR Spektrumu	96
EK3. C3 Yapısının FTIR Spektrumu	97
EK4. C4 Yapısının FTIR Spektrumu	98
EK5. C5 Yapısının FTIR Spektrumu	99
EK6. C6 Yapısının FTIR Spektrumu	100
EK 7. Eugenol Yapısının FTIR Spektrumu	101
EK 8. Eugenol Yüklenen DPADx Yapısının FTIR Spektrumu	102
EK9. C1 Yapısının ¹H-NMR Spektrumu	103
EK10. C2 Yapısının ¹H-NMR Spektrumu	104
EK11. C3 Yapısının ¹H-NMR Spektrumu	105
EK12. C4 Yapısının ¹H-NMR Spektrumu	106
EK13. C5 Yapısının ¹H-NMR Spektrumu	107
EK14. C6 Yapısının ¹H-NMR Spektrumu	108
EK 15. C1 Yapısının ¹³C-NMR Spektrumu	109
EK 16. C2 Yapısının ¹³C-NMR Spektrumu	110
EK 17. C3 Yapısının ¹³C-NMR Spektrumu	111
EK 18. C4 Yapısının ¹³C-NMR Spektrumu	112
EK 19. C5 Yapısının ¹³C-NMR Spektrumu	113
EK 20. C6 Yapısının ¹³C-NMR Spektrumu	114

EK 21. Dekstranın GPC Analizi Sonuçları	115
EK 22. C6 (PAH)'in GPC Analizi Sonuçları	116
EK 23. C7 (DPADx)'in GPC Analizi Sonuçları	117

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Sentezlenen karbohidrat merkezli dendrimer.	4
Şekil 2.2.	Sentezlenen glikoyapılar.	4
Şekil 2.3.	Ayrılan sentez (diverjent) yöntemiyle dendrimer sentezi.	6
Şekil 2.4.	Dendrimerlerde çekirdek, dal, uç grup ve jenerasyon sayısı G3.	6
Şekil 2.5.	Sentezlenen N-Karboksietil kitosan dendrimeri.	7
Şekil 2.6.	Glikodendrimerler; karbohidrat ile kaplı dendrimerler (a), karbohidrat merkezli dendrimerler (b), karbohidrat bazlı dendrimerler (c).	8
Şekil 2.7.	Mannoz ile fonksiyonellendirilmiş G3-G6 PAMAM dendrimerleri.	9
Şekil 2.8.	G 3,5 PAMAM glukosamin dendrimeri.	10
Şekil 2.9.	Mannozlanmış sıfır jenerasyonlu (G0) glikodendrimeri.	11
Şekil 2.10.	Yıldız PCL/glikopolimer biyohibrit sentezi.	12
Şekil 2.11.	G4-PAMAM dendrimerini kullanarak multivalent glikokonjugatların sentezi.	13
Şekil 2.12.	Dekstran-dendrimer G 5 konjugatının sentezi.	14
Şekil 2.13.	Amid (aseklofenak-dendrimer) ve esterin (asklofenak-dekstran) hazırlanması.	15
Şekil 2.14.	G 2,5 PAMAM-kitosan dendritik yapısı.	16
Şekil 2.15.	PETIM dendrimeri sentezi.	17
Şekil 2.16.	Hiper dallı PAMAM-g-MPEG ile CdS QDs sentezi.	17
Şekil 2.17.	Dendrimer-protein-ilaç yapısı.	18
Şekil 2.18.	G3 PAMAM-NH ₂ klorambosil kondüгатının yapısı.	19
Şekil 2.19.	PAMAM-PEG-WGA-Tf bazlı yapıların ilaç taşımada kullanımı.	20
Şekil 2.20.	Poli(laktik asit) mikrokapsüllerin optik mikroskop görüntüleri.	21
Şekil 2.21.	NaHA ve dendrimer arasındaki kovalent çapraz bağlanma tepkimesi.	22
Şekil 2.22.	Çalışmada kullanılan dendrimerlerin yapısı.	23
Şekil 2.23.	Suda çözünebilen kuaternize kitosan PAMAM .	24
Şekil 2.24.	RAFT inimer polimerizasyonun sentez yolu.	24
Şekil 2.25.	Glikan monomerleri proGal-M (3) ve proGal-A (4) için sentez yolları.	25
Şekil 2.26.	Farklı yağ- poli-(ε-kaprolakton) bileşimi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri.	26
Şekil 2.27.	Eugenol yüklenmiş farklı derişimde tripolifosfat ile hazırlanan kitosan nanoparçacıklarının TEM görüntüleri (a) %5 (b) %1 derişim.	27
Şekil 2.28.	<i>Eucalyptus staigeriana</i> bitkisi.	28
Şekil 2.29.	CS-PPI glikodendrimerinin sentez tepkimesi.	29
Şekil 2.30.	SEM fotoğrafları. Kitosan nano yapısı (500 nm) (a) ve oreganol yağı yüklenmiş kitosan nano yapısı (1 µm) (b).	30
Şekil 2.31.	Kekik yağı ile poli(laktik asit) kapsüllerinin optik mikroskop ve kriyo-SEM görüntüleri	32
Şekil 2.32.	Bazı dendrimer türleri.	33
Şekil 2.33.	Dendrimerlerin bazı uygulamaları.	34
Şekil 2.34.	Sentezlenen glikodendrimerlerin yapısı.	35
Şekil 2.35.	Sentezlenen glikodendrimerlerin yapısı.	36
Şekil 2.36.	TEM görüntüleri; kitosan (a), ZEO yüklü kitosan (b).	37
Şekil 3.1.	Dekstran.	40
Şekil 3.2.	Eugenol (4-alil-2-metoksi-fenol).	40
Şekil 3.3.	DPADx'e eugenol yüklenmesinin şematik gösterimi.	47
Şekil 4.1a.	C1-C4 yapılarının sentez şeması.	54

Şekil 4.1b.	C5-C7 yapılarının sentez şeması.	55
Şekil 4.2.	Eugenolün DPADx'e yüklenme şekilleri.	57
Şekil 4.3.	DPADx (C7) yapısının FTIR Spektrumu.	59
Şekil 4.4.	DPADx (C7) yapısının ¹ H-NMR Spektrumu.	62
Şekil 4.5.	DPADx (C7) yapısının ¹³ C-NMR Spektrumu.	63
Şekil 4.6.	Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in XRD kırınım desenleri.	69
Şekil 4.7.	SEM görüntüleri, Dekstran (x110) (a), DPADx (x70) (b) DPADx (x300) (c).	71
Şekil 4.8.	SEM görüntüleri, kontrol olarak hazırlanan DPADx (x100) (a) ve Eugenol yüklenen DPADx (x500) (b).	72
Şekil 4.9.	Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in DSC eğrileri.	73
Şekil 4.10.	DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in TGA termogramları.	74
Şekil 4.11.	Tween 20 içeren eugenolün metanoldeki çözeltisi için 426 nm'de elde edilen standart doğrusu.	76
Şekil 4.12.	Kontrol (DPADx), eugenol ve %50 eugenol içeren DPADx yapısının disk difüzyon yöntemine <i>E.coli</i> bakterisine karşı etkisi.	77
Şekil 5.1.	Hidrazin ile modifiye edilen poliamin yapısı ve dekstran ile glikodendrimer sentezi.	79

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Yedi adımda sentezlenen ürünler ve bazı özellikleri.	53
Çizelge 4.2.	Sentezlenen yapıların FTIR spektrum sonuçları.	58
Çizelge 4.3.	DPADx, eugenol ve eugenol yüklenmiş yapıların FTIR spektrum sonuçları.	60
Çizelge 4.4.	Sulu çözeltide 10,2 mg/mL derişimdeki örneklerin 35° C’de GPC sonuçları.	64
Çizelge 4.5.	Sentezlenen yapıların C/H/N bileşimleri.	65
Çizelge 4.6.	Dekstran ve DPADx yapısının çözünürlük testi sonuçları.	66
Çizelge 4.7.	Dekstran ve seçilen çözücüler için çözünürlük parametresi değerleri.	67
Çizelge 4.8.	Dekstran ve DPADx’in sulu çözeltilerinin 25 °C’de ölçülen η ve $[\eta]$ değerleri.	68
Çizelge 4.9.	DSC eğrilerinden elde edilen ısı geçiş sıcaklıkları.	73
Çizelge 4.10.	TGA termogramlarından elde edilen bozunma sıcaklıkları ve % ağırlık kaybı değerleri.	75
Çizelge 4.11.	DPADx’e eugenol yüklemesiyle ilgili hesaplanan parametreler.	76
Çizelge 4.12.	Kullanılan bakterilere karşı eugenol yüklenen DPADx yapısının MİK değerleri.	78
Çizelge 5.1.	Sentezlenen ürünler ve bazı özellikleri.	79

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

[η]	İntrinsik viskozite
cP	Santipuvaz
cps	Saniye başına sayım
M_c	Merkez molekülün molekül ağırlığı
M_m	Dallanmayı sağlayan monomerin molekül ağırlığı
M_n	Sayıca ortalama molekül ağırlığı
M_e	Uç grupların molekül ağırlığı
M_w	Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı
n_c	Merkez molekülün bağ sayısı
n_m	Dallanmayı sağlayan bağ sayısı
R_h	Hidrodinamik hacim
T_g	Camsı geçiş sıcaklığı
T_m	Erime sıcaklığı

KISALTMALAR

¹³C-NMR	Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
¹H-NMR	Proton Nükleer Magnetik Rezonans
6-O-GlcN	D(+)-glukosamin 6-sülfat
AFM	Atomik Kuvvet Mikroskobu
CD	Dairesel Dikroizm
CM-HTCC	Kuaternize Kitosan
CS	Kitosan
Da	Dalton
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DPADx	Dendritik Poliamin Dekstran
DSC	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi
DTG	Diferansiyel Termal Gravimetri
Dx	Dekstran

EDC	1-Etil-3-(3-Dimetilaminopropil) Karboimid
FTIR	Fourier Transformu İnfrared Spektroskopisi
G	Jenerasyon
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
GlcN	D(+)-glukosamin
GPC	Jel Geçirgenlik Kromatografisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	İnfrared
IV	İçsel (İntrinsik) Viskozite
LS	Işık Saçılım
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon- Time-Of-Flight Kütle Spektrometresi
MİK	Minimum İnhibitör Derişimi
MKÜ	Mustafa Kemal Üniversitesi
MS	Kütle Spektroskopisi
MTX	Metotreksak
MWCO	Molekül kütleli maddelere geçirken gözenek boyutu
NHS	<i>N</i> -hidroksi Süksinimid
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
PAH	Poliamin-Hidrazin
PAMAM	Poli(amido amin)
PAMAM-	Poli(amidoamin- <i>b</i> -poli(ϵ -kaprolakton)- <i>b</i> -poli(<i>D</i> -glukonamidoetil
PCL-pGAMA	metakrilat)
PEG	Poli(etilen glikol)
PETIM	Poli(propil eter imin)
PI	Polidisperslik İndisi
PPI	Poli(propilen imin)
proGal-A	6-O-(2'-akrilamido-2'-metilpropanoat)-1,2:3,4-di-O-isopropiliden- D-galaktopiranoz
proGal-M	6-O-metakriloil1,2;3,4- <i>di</i> -O-isopropiliden- <i>D</i> -galaktopiranoz
RAFT	Tersinir Katılma-Ayrışma Zincir Transfer Polimerleşmesi
RB5	Reaktif Siyah
RI	Kırılma İndisi

RPM	Dakikadaki Dönme Sayısı
RR198	Reaktif Kırmızı
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopisi
TEM	Geçirmeli Elektron Mikroskopisi
TGA	Termogravimetrik Analiz
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV-Vis	Görünür Bölge Spektrometresi
WGA	Buğday Mikrop Aglutini
XRD	X-ışını Difraksiyonu
ZEO	<i>Zataria multiflora</i> Esansiyel Yağı

1. GİRİŞ

Dendrimer, genellikle yüksek derecede yüzey fonksiyonelliği sağlayan, oldukça dallı 3 boyutlu yapısı ile karakterize edilebilen makromolekül olarak tanımlanmaktadır. Dendrimerler 21. yüzyılın polimerleri olarak anılmaktadırlar. Dendrimer kimyası konusundaki ilk çalışmalar 1978 yılında Fritz Vögtle ve arkadaşları (Vögtle ve ark., 1978) tarafından “kademeli (cascade)” adını verdikleri moleküllerin sentezlenmesiyle başlamıştır. 1985’te, Donald A. Tomalia, (Tomalia, 1985) ilk dendrimeri sentezlemiştir. Dendrimer kelimesi, Yunancadan ağaçlar anlamına gelen ‘dendri’ ve kısım anlamına gelen ‘mero’ kelimelerinden gelmektedir Aynı zamanlarda, Newkome grubu (Newkome ve ark., 1985) bağımsız bir şekilde benzer makromolekülleri sentezlediklerini açıklamışlardır.

Dendrimerler yeni gelişen nanoteknolojide çok önemli rol oynamaktadır. Dendrimerlerin ağaca benzer yapıları ve yüzey fonksiyonellikleri, bunların nanoölçeklerde çok kullanışlı yapı elemanları ve taşıyıcı moleküller olmalarını sağlamaktadır (Sarkar ve ark., 2005). Diğer yapılarla karşılaştırıldığında dendrimerlerin, boyutları ve düşük polidisperslikleri nedeniyle de daha çok tercih edildiği bildirilmiştir (Turnbull ve ark., 2002).

Polimer kimyası dalında son 20 yıldır yeni bir makromoleküler sistem sınıfı olarak ortaya çıkan dendrimerler tıp alanındaki uygulamaları, boyutları, kolay hazırlanmaları, fonksiyonel olmaları ve birçok yüzey grubunu bir arada barındırmaları nedenleriyle oldukça çekicidirler. Özellikle, yapılarında karbohidrat birimi içeren glikodendrimerlerin hücrelerarası tanıma özelliği içeren protein-karbohidrat araştırmaları için ilgi çekici olduğu bilinmektedir. (Turnbull ve ark., 2002).

Namırtı ve Atav (2011)’ın belirttiğine göre, dendritik mimari aslında, evrensel biyolojik sistemlerin birçoğunda gözlemlenen yaygın topolojilerden biridir. Bu modeller neredeyse tüm boyutsal uzunluk ölçülerinde bulunabilmektedir. Bunlardan metre ile ölçülebilenler ağaçların dalları ve kökleri, milimetre ve santimetre ile ölçülenler insan anatomisinde bulunan ciğer, böbrek gibi yapılar, nanometre ile ölçülenler ise beyinde bulunan nöronlardır. Bütün boyutsal uzunluk ölçülerindeki bu büyük benzerliğin nedenleri tamamen açık değildir. Fakat bu yapıların optimum enerji açığa çıkarmak ve dağıtmak üzere maksimum ara yüzey oluşturmak için zaman içinde evrimleştiği tahmin edilmektedir (Esfand ve Tomalia, 2001). Dallanmış makromoleküller ya da dendrimerler

hem yenilikçi kimya hemde yenilikçi uygulamalar bağlamında zengin bir araştırma kaynağı sunmaktadır (Roscade ve ark., 2007).

İlk sentezlemelerinden sonra, neredeyse 40 yıldır dendritik moleküller üzerine ~111 kitap, ~10000 yayın ve ~2000 dendritik yapıların sentezi ile ilgili olmak üzere ~6000 patent bulunmaktadır. Bu değer gün geçtikçe artmaktadır. [<https://scifinder.cas.org>].

Dendrimerlerin özellikleri (çözünürlük, kimyasal aktiflik, camsı geçiş sıcaklığı, optik özellikler vb.) molekül ağırlığı arttıkça son grupların özelliklerine bağlı olarak kontrol altında tutulabilir. Dendrimerlerde jenerasyon arttıkça yan grup sayısı da artmaktadır. Bu özelliklerin bir arada bulunması dendrimerlere çok yönlülük kazandırmaktadır (Frechet ve Tomalia, 2001).

Dendrimerlerin uç gruplarını kimyasal modifikasyona uğratarak özelliklerini değiştirmek mümkündür (Froehling, 2001). Sunulan tez çalışmasında uç gruplar dekstranla modifiye edilmiştir. Dekstranın hidroksil içeriği, bu polimerin çok hidrofilik ve diğer moleküllere bağlanabilmesi için kolay modifiye olmasını sağlar. Dekstran polimerinde, zincirdeki her monomerde fonksiyonel -OH grupları mevcuttur. Monomerlerin, türevlendirme tepkimesine katılan en az üç -OH grubu bulunmaktadır. Dekstranın bu doğal yapısı, polimer zincire pek çok bölgeden bağlanmayı sağlamaktadır. Dekstran biyoyumlu ve biyobozunur bir polimerdir. Bu özelliğinden dolayı dekstran ve türevleri yapay kan ve ilaç taşıyıcıları olarak kullanılmaktadır (Liu ve ark., 2012). Polimerik ilaç taşıyıcıları ve hidrojeller gibi spesifik uygulamalarda, çeşitli kimyasal modifikasyonlar ile dekstrandana yararlanılmaktadır (Ribeiro ve ark., 2013). Dekstran aldehit esnek bir polimerdir ve çapraz bağlı immobilize enzimlerde, hidrofilik ortamların oluşturulmasında ve makromoleküllerle desteklerin etkileşimlerini azaltmada kullanılmaktadır (Betancor ve ark., 2004). Doğal biyomalzeme olarak polisakkaritlerin kararlı, güvenli, toksik olmayan, hidrofilik ve biyolojik olarak parçalanabilir olmalarına ek olarak, polisakkaritler doğada bol kaynaklara sahip olup işlenmeleri düşük maliyetlidir (Soppimath ve ark., 2001).

Son yıllarda alternatif tıbbın bir dalı olarak görülen aromaterapiye karşı duyulan ilgi, uçucu yağ kullanımını da artırmıştır. Eterik yağlar, terapilerde uygulanan masajlarda ya da rahatlatıcı banyolarda kullanılmaktadır. Bunun dışında uçucu yağlar yaygın olarak parfüm, kozmetik, gıdalarda koruyucu olarak, tıbbi amaçlı, ev temizlik ürünlerinde, bitki zararlılarına ve yabancı otlara karşı da kullanılmaktadır (Nerio ve ark., 2010).

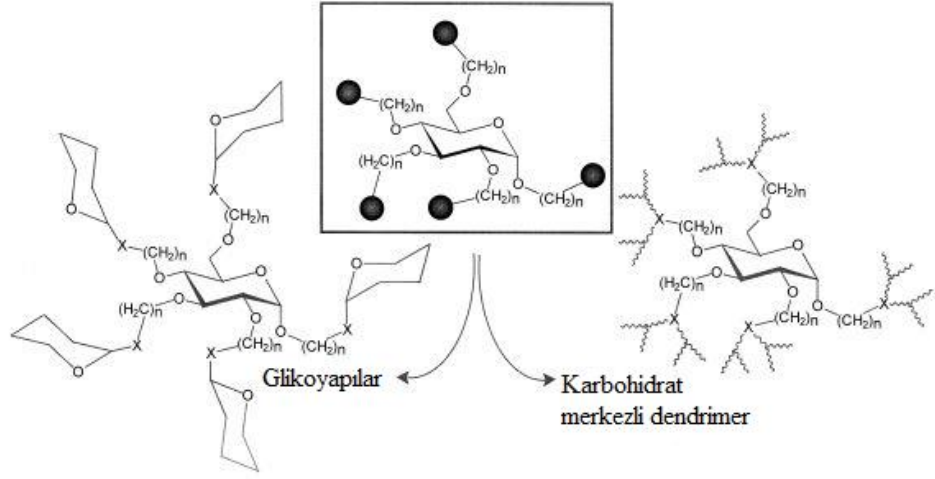
Bazı baharatlar ve bitkilerden elde edilen uçucu yağlar, sahip oldukları antimikrobiyel aktiviteden dolayı gıda sanayinde kullanılan doğal olmayan koruyucu maddelere alternatif olabilirler. Bu bileşiklerin gıda katkıları gibi kullanılmalarıyla, gıda zehirlenmelerine neden olan patojenlerin gelişmesini önlemede ya da gıda bozulmalarını geciktirmede önemli payları vardır (Martins ve ark., 2014). Doğal antimikrobiyal bileşiklerin kullanımı sadece gıdaların dayanıklı hale getirilmesinde değil, aynı zamanda mikrobiyel bitki ve insan hastalıklarının kontrolünde de önemlidir (Evren ve Tekgüler, 2012).

Eugenol yaygın olarak kozmetikte ve aynı zamanda tıpta yerel antiseptik ve uyuşturucu olarak kullanılmaktadır. Araştırmacılar tarafından antioksidan olduğu ve ağrı kesici özelliği olduğu da tespit edilmiştir. Gıda endüstrisinde dondurma ve şeker gibi ürünlerde lezzet verici olarak ve güçlü kokusundan dolayı baharat olarak kullanılır. Çeşitli çalışmalarda eugenolün *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Samonella enterica* ve *Helicobacter pylori* gibi bakterilere karşı antibakteriyel olduğu vurgulanmıştır (Leite ve ark., 2007; Moon ve ark., 2011).

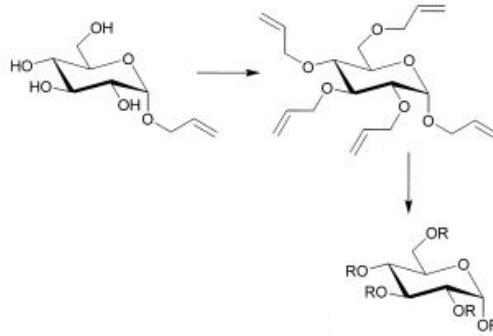
Sunulan çalışmada doğal antimikrobiyal madde olan ve özellikle karanfil yağından elde edilen eugenolün etken madde olarak kullanımının artırılması amacıyla dekstran kaplı bir poliamin glikodendrimerinin taşıyıcı sistem olarak sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Eugenol yüklenen DPADx yapısının toz forma dönüştürülmesiyle; eugenol uçucu yağının çevresel faktörlere karşı (örneğin, oksijen, ışık, nem ve pH) korunmasını ve kullanım potansiyelinin artırılması hedeflenmiştir. Ayrıca glikodendritik yapının ve eugenol yüklenmiş yapının Gram-negatif (*Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium*) ve Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *Enterococcus faecalis*) bakterileri kullanılarak biyolojik aktivitesi disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle test edilmiştir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Dubber ve Lindhorst, (1998) allil α -D-glikopiranozili 2,3,4,6-tetra-o-allyl- α -D-glikopiranosid ile perallillemiş ve allil eter fonksiyonunun zengin kimyasının avantajını kullanarak ahtapot tipini düzgün fonksiyonlu ara yapısı olarak düşünülen glikozitlerin bir dizisine dönüştürmüşlerdir. Böylece farklı halka uzunluklarındaki pentalaldehitleri, penta alkoller, pentaamin türevli karbohidratı sırasıyla ozonlama, indirgeyici aminleme, hidroborasyon ya da sisteaminin fotokatılması ile elde etmişlerdir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sentezlenen karbohidrat merkezli dendrimer.



Şekil 2.2. Sentezlenen glikoyapılar.

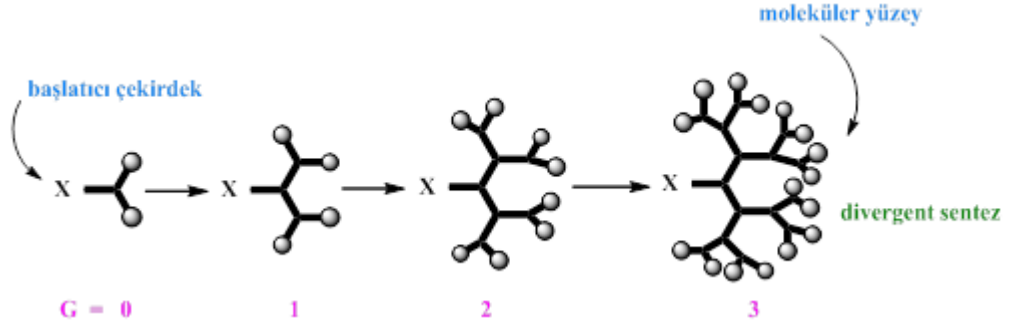
Bu yeni çok dallı glikozitlerin, karbohidrat merkezli dendrimerlerin ve glikogrupların sentezleri için faydalı çekirdek moleküller olduğu sonucuna varmışlardır.

Glikozitler, karbohidrat merkezli yapılar için, şeker halkalarının bütün hidroksil gruplarının modifiye edilmesi ile çekirdek molekül olarak düşünülmüştür (Şekil 2.2).

Pavlov ve ark., (1999) çalışmalarında laktodendrimer sentezlemişlerdir. Poli(propilen imin) dendrimerlerinin hidrodinamik özelliklerinden yararlanılarak dış yüzeylerine β -laktöz modifiye etmişlerdir. Bu sentetik laktodendrimerlerin moleküler ağırlıkları 1900-45000 Da arasında değişmektedir. Sentezlenen bu laktodendrimerlere ait sedimentasyon hızı, dönüşümsel difüzyon ve viskozite ölçümlerine bakmışlardır. Dendrimer iskeletinin ucuna kararlı amid bağlarıyla β -laktöz bağlamışlar ve doğruluğunu MALDI analizi ile yapmışlardır.

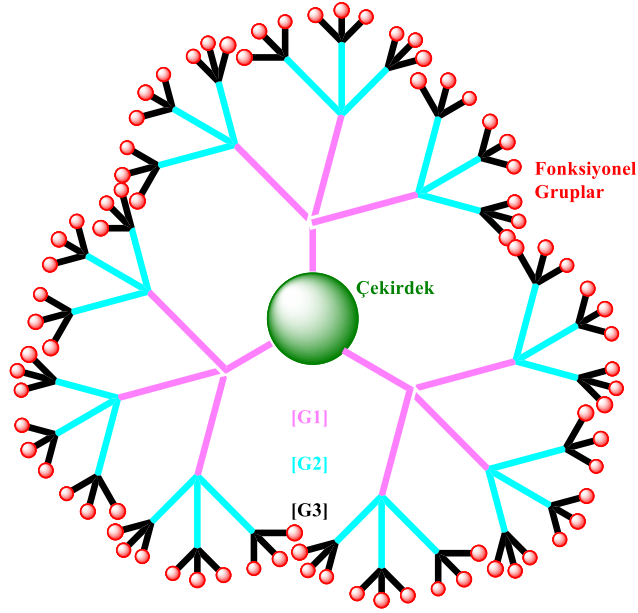
Hong ve ark., (1999) migrin yağının mikrokapsülasyonu üzerine yaptıkları çalışmada melamin formaldehiti duvar materyali olarak kullanmışlardır. Film şeklinde ya da liflerin kaplanmasında kokulu yağın dayanıklılığının artırılması amaçlanmıştır. İlk aşamada polimer duvarının oluşturulması için melamin formaldehit ön polimeri hazırlanmıştır. Bu ön polimer emülgatör ile beraber sulu solüsyona eklenmiştir. Çekirdek materyali olarak migrin yağı kullanılmıştır. Mikroemülsiyonun oluşturulması için migrin yağı sulu çözeltisine eklenmiştir. Isıtma işlemiyle ve çözeltinin pH'sını 3'e düşürerek asitliği artırarak, polimerin çapraz bağ yapması sağlanmıştır.

Klajnert ve Bryszewska, (2001) ilk sentezlenen dendrimerlerin PAMAM dendrimerleri olduğunu ve Starburst (yıldız yağmuru) dendrimerler olarak adlandırıldığını belirtmişlerdir. Ayrıca diverjent (ayrılan sentez) yöntemiyle dendrimer sentezini açıklamışlardır (Şekil 2.3). Dendrimerin çok fonksiyonlu bir çekirdek molekülünden dışarıya doğru büyüdüğünü belirtmişlerdir. Ayrılan sentez yönteminde; çekirdek molekülü ilk jenerasyon dendrimerini verecek şekilde tek reaktif ve iki baskın grup içeren monomer molekülleri ile tepkimeye girmekte ve daha sonra molekülün yeni dış yüzeyi tepkime için daha çok monomerle etkileşime girdiğini ve bu proses ile pek çok jenerasyon için tekrar edilerek tabaka tabaka bir dendrimer oluşturulabileceğini ifade etmişlerdir.



Şekil 2.3. Ayrılan sentez (diverjent) yöntemiyle dendrimer sentezi.

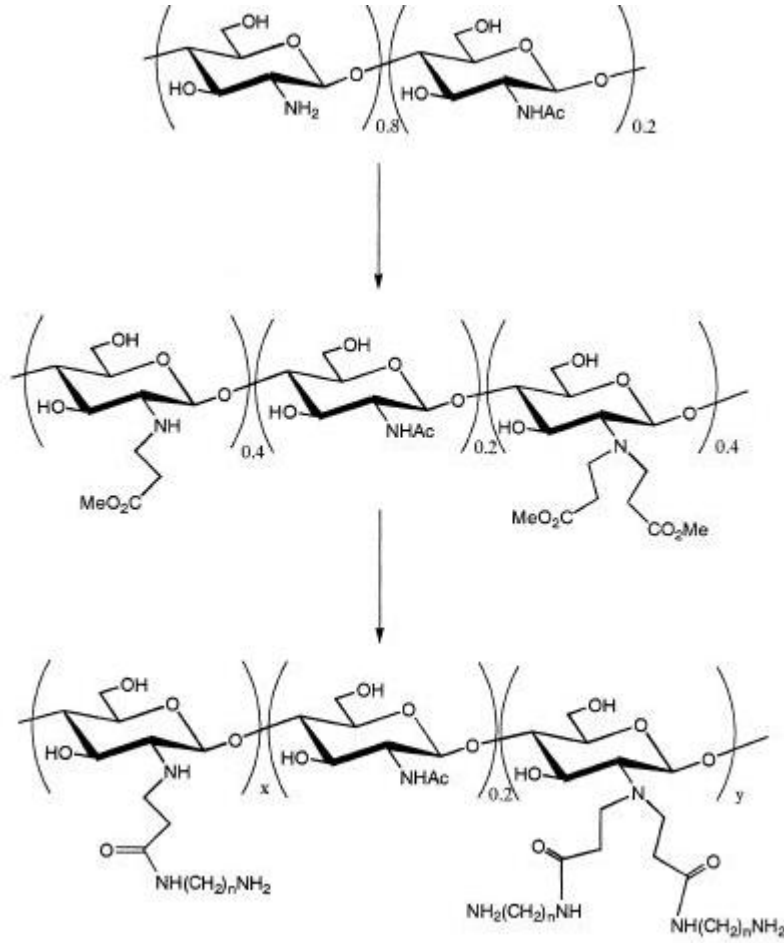
Frechet ve Tomalia, (2001) dendrimerlerin, azot gibi bir başlangıç atomundan inşa edildiğini ve karbon ve diğer elementlerin, küresel dallı yapı oluşturmak üzere tekrarlanan bir seri kimyasal tepkime ile başlangıç atomuna eklendiklerini belirtmişlerdir. Dendrimerleri, Şekil 2.4'deki gibi üç farklı mimari yapıyla açıklamışlardır: başlatıcı çekirdek, iç tabakalar (jenerasyon ya da nesil) ve dış tabaka (uç grup fonksiyonelliği).



Şekil 2.4. Dendrimerlerde çekirdek, dal, uç grup ve jenerasyon sayısı (G3).

Shigemasa ve ark., (2002) dendrimer iskeleti elde etmek için tetraetilen glikölü iki farklı yaklaşımla değiştirmişlerdir. Tetraetilenglikol kollu PAMAM dendrimerleri (G=1-3) sentezlemişler ve *N*-alkilleme ile kitosana bağlamışlardır. Kitosan molekülleri üzerine dendrimerlerin süstitüsyon derecesi 0,03-0,18'dir. Her bir jenerasyonun sialik asit artığı bağlı PAMAM dendrimerini kitosana bağlamışlardır.

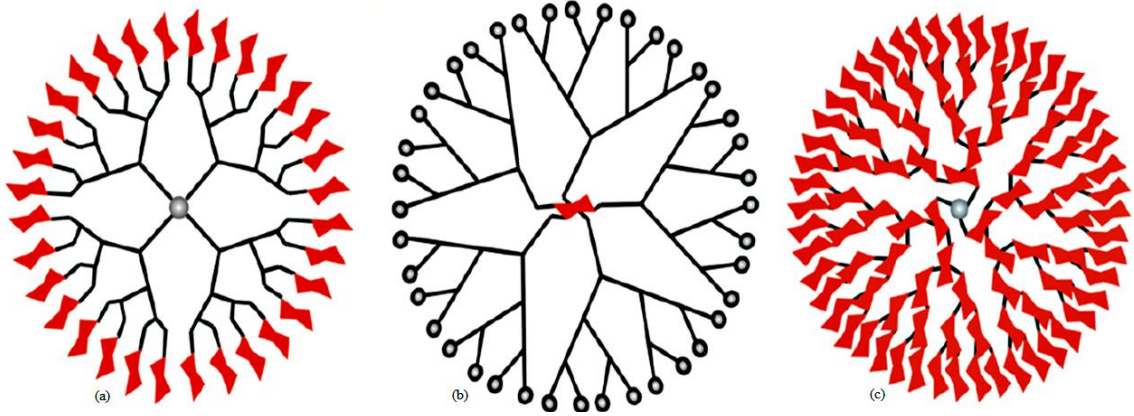
Sashiwa ve ark., (2002) çalışmalarında Michael tepkimesiyle kitosan ve metil akrilattan hazırlanan *N*-karboksietil kitosan metil esterini 2 (kitosan tekrarlanan birimi başına süstitüsyon derecesi 1,2) diaminle tepkimeye sokmuşlar ve suda çözünen bir ürün elde etmişlerdir. Diamin büyüklüğünün süstitüsyon derecesini 0,64-0,94 arasında bulmuşlardır. Asetal uç gruplu PAMAM dendrimerlerini estere bağlamışlar ve çapraz bağlanma olmaksızın *N*-karboksietil kitosan dendrimeri elde etmişlerdir. (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Sentezlenen *N*-karboksietil kitosan dendrimeri.

Turnbull ve ark., (2002) glikodendrimerleri, yapılarında karbohidrat bulunduran dendrimer olarak tanımlamışlar ve karbohidrat ile kaplı, karbohidrat bazlı ve karbohidrat merkezli dendrimerler olarak üç sınıfa ayırmışlardır (Şekil 2.6). Karbohidrat kaplı dendrimerleri çoğunlukla PAMAM ve PPI dendrimerinin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu iki tür dendrimerin, üre, tiyoüre ve amit bağları yoluyla glikozil türevleri ile modifiye edildiğini söylemişlerdir. Karbohidrat merkezli dendrimerler için siklodekstrinlerin, farklı bir çekirdek oluşturduğunu ve bu tip moleküllerin, hedefe yönelik ilaç taşıma için

tasarlandığını belirtmişlerdir. Karbohidrat bazlı dendrimer sentezine doğal glikozit bağları, peptit bağlanma tepkimeleri ya da aminlerin indirgenmesi gibi örnekler vermişlerdir.

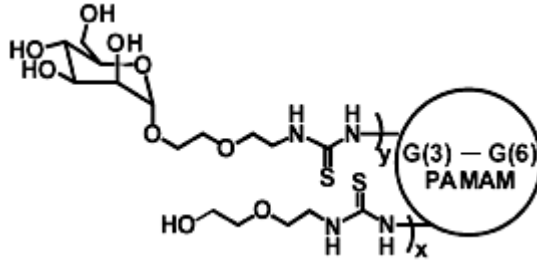


Şekil 2.6. Glikodendrimerler; karbohidrat ile kaplı dendrimerler (a), karbohidrat merkezli dendrimerler (b), karbohidrat bazlı dendrimerler (c).

Övez ve Yüksel, (2002) menekşe, limon ve şeftali parfümlerinin oksidasyona karşı korunmasını sağlamak amacıyla, parfümlerin çapraz bağlı mikrokapsüllerden yavaş salınması üzerine çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada jelatin ve arap zıncı polimer karışımları kullanarak faz ayrılması yöntemi ile mikrokapsüller oluşturulmuştur. Mikrokapsüllerin formaldehit ve formaldehit/üre ile çapraz bağlı jelatin ve arap zıncı koaservatları ortamındaki davranışları menekşe, limon ve şeftali parfümleri kullanılarak incelenmiştir. Yapılan incelemede, parfümlerin mikrokapsül duvarından zamana bağlı olarak karbontetraklorür ortamına salınan derişimleri ölçülmüştür. Mikrokapsül duvarındaki formaldehit miktarı arttıkça mikrokapsül duvarında çapraz bağlanmanın arttığı buna paralel olarak mikrokapsül içinde hapis olan yağın dışarıya çıkışının geciktiği yani mikrokapsüllerden salınan parfüm derişiminin azaldığı, formaldehit ortamına üre ilave edildiğinde ise bu salının daha da azaldığı gözlenmiştir. Parfüm cinsine göre yapılan değerlendirmede salının menekşe> limon>şeftali yönünde azaldığı belirlenmiştir.

Woller ve ark., (2003) mannoz ile fonksiyonelleştirdikleri PAMAM dendrimerini G3-G6 jenerasyonlarında hazırlamışlardır. Mannoza fonksiyonelleşmesini stokiyometrik ekleme ile kontrol etmiş ve glikodendrimerleri NMR ve MALDI-TOF-MS ile karakterize etmişlerdir. Hemaglutinasyon deneylerini ve nicel çökelme deneylerini, dendrimerlerin

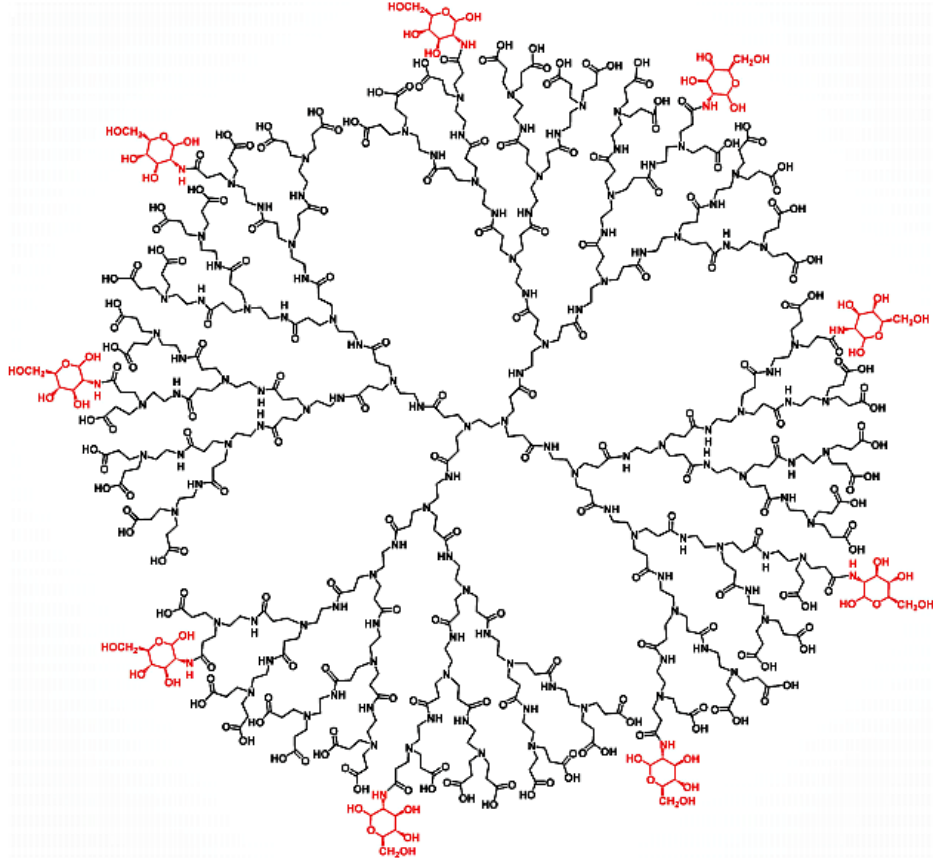
göreceli aktivitesini belirlemek amacıyla kullanmışlardır. %50 mannoz içeren dendrimerler Konkavalin A ile hemaglutinasyon ölçümlerinde en yüksek aktiviteyi gösterirken, daha yüksek mannoz derişimlerinde sterik etkiden dolayı lektin bağlanmasında ciddi bir düşüş meydana geldiğini bildirmişlerdir. (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Mannoiz ile fonksiyonellendirilmiş G3-G6 PAMAM dendrimerleri.

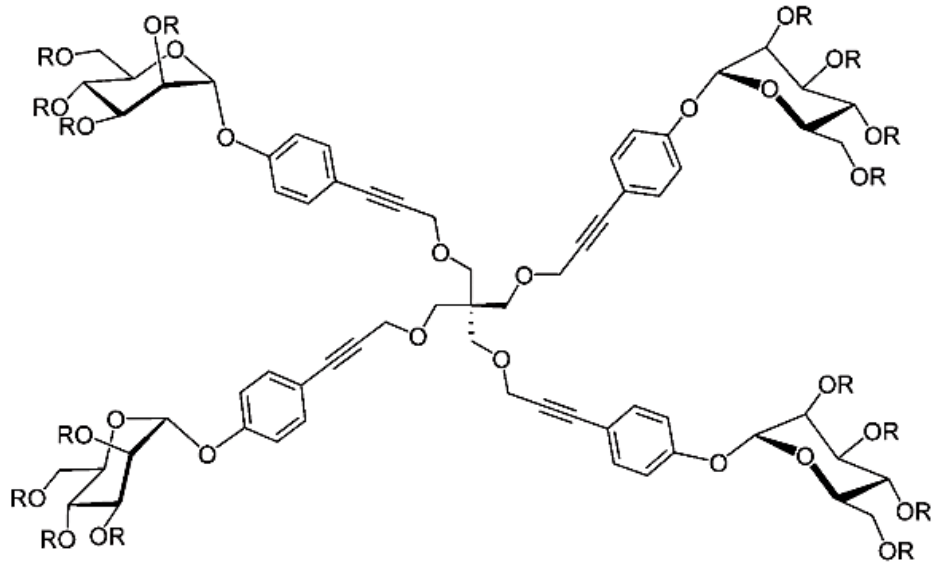
Holister ve ark., (2003) poliamido amin (PAMAM) dendrimerlerinin, başlatıcı çekirdek olarak etilendiamin ya da amonyak kullanılarak divergent yöntemi ile sentezlendiğini belirtmişlerdir. Önce metilen akrilatın primer amino grubu ile Michael katılma tepkimesi sonra karbometoksi ara ürünün büyük miktarda etilendiamin ile amidasyonunun tekrarlayıcı sırayla uygulanması sonucu oluştuğunu, 10. jenerasyona kadar üretilebildiğini, dallandığı noktada tersiyer amin ve kendi yapısı içinde dallanan amit grubu içerdiğini belirtmişlerdir.

Shaunak ve ark., (2004) anyonik G3,5 poliamidoamin dendrimerini kullanarak, D(+)-glukosamin (GlcN) ve D(+)-glukosamin 6-sulfatın (6-O-GlcN) suda çözünebilen konjugatlarını sentezlemişlerdir. Bu iki glikokonjugatı, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorür ile pH 5'te sentezlemişlerdir. Toplam aminosakkarit miktarını ¹H-NMR ile tahmin etmişlerdir. GlcN dendrimerlerinin lipopolisakkaritleri inhibe yeteneği güçlü iken, hem dendrimer çekirdeğinin hem de GlcN dendrimer konjugatlarının etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Bunun dendritik GlcN yapısının çapraz bağlı reseptör olmasından kaynaklandığını söylemişlerdir. Grup, bu iki sentetik makro molekülün, dendrimerler gibi tanımlandığını ve antijiyonik özelliklerle tanımlandığını ve onların, sinerjik olarak doku yaralanmalarında kullanılabileceklerini belirtmişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. G3,5 PAMAM glukosamin dendrimeri.

Touaibia ve grubu, (2007) Pd ve Cu katalizi ile klik yöntemiyle pentaeritritol ve bis- pentaeritritol iskeletini kullanarak mannozlanmış sıfır jenerasyonlu (G0) glikodendrimer sentezlemişlerdir. Sentezledikleri yapıları FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, iki boyutlu NMR ile karakterize etmişlerdir. Glikodendrimerlerin, fare monoklonal antikorları ile etkileşimini araştırmışlardır (Şekil 2.9).

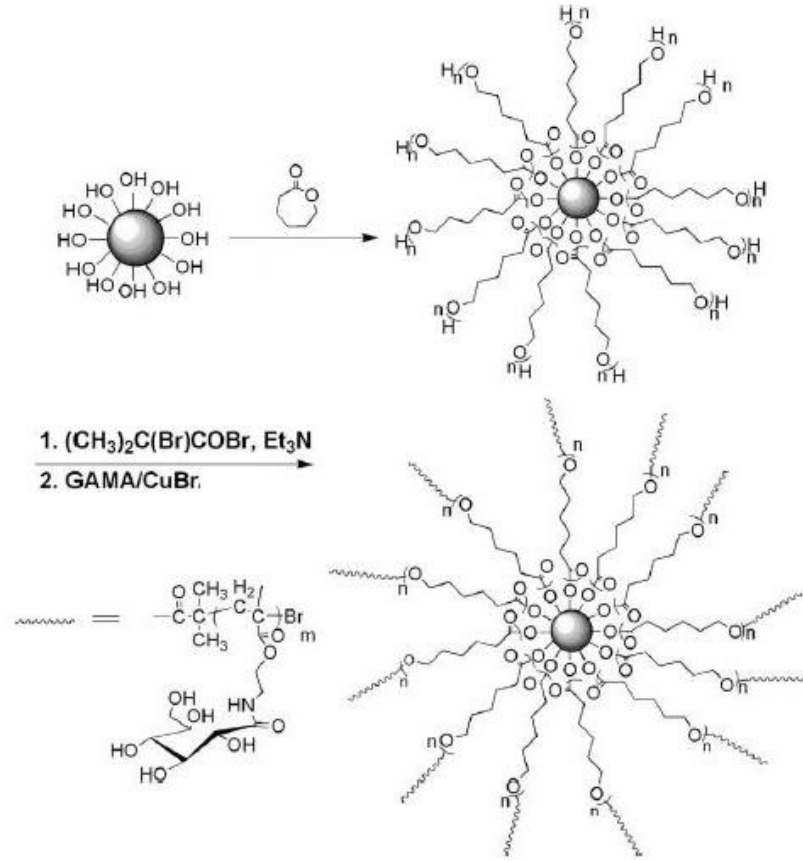


Şekil 2.9. Mannoatlanmış sıfır jenerasyonlu (G0) glikodendrimeri.

Zhao ve ark., (2008) düşük toksisiteli ve düşük derişimlerde, hücreleri bütünleştirebilen dendrimer bazlı yeni çok değerlikli hücreler arası bağlayıcılar sentezlemişlerdir. Bu amaçla primer aminlerin metil akrilatlar katılması yoluyla 8, 16 ve 32 kollu dendrimer hidrazid sentezlemişlerdir. Sentezledikleri yapıları FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve MALDI-TOF ile karakterize etmişlerdir. Dendrimer hidrazidlerin, yumuşak doku mühendisliği, yenilenebilir ilaç alanı ve çok değerlikli hücre bağlayıcılık için etkili olarak kullanılabilecek ekonomik yeni bir sınıf olduğunu vurgulamışlardır.

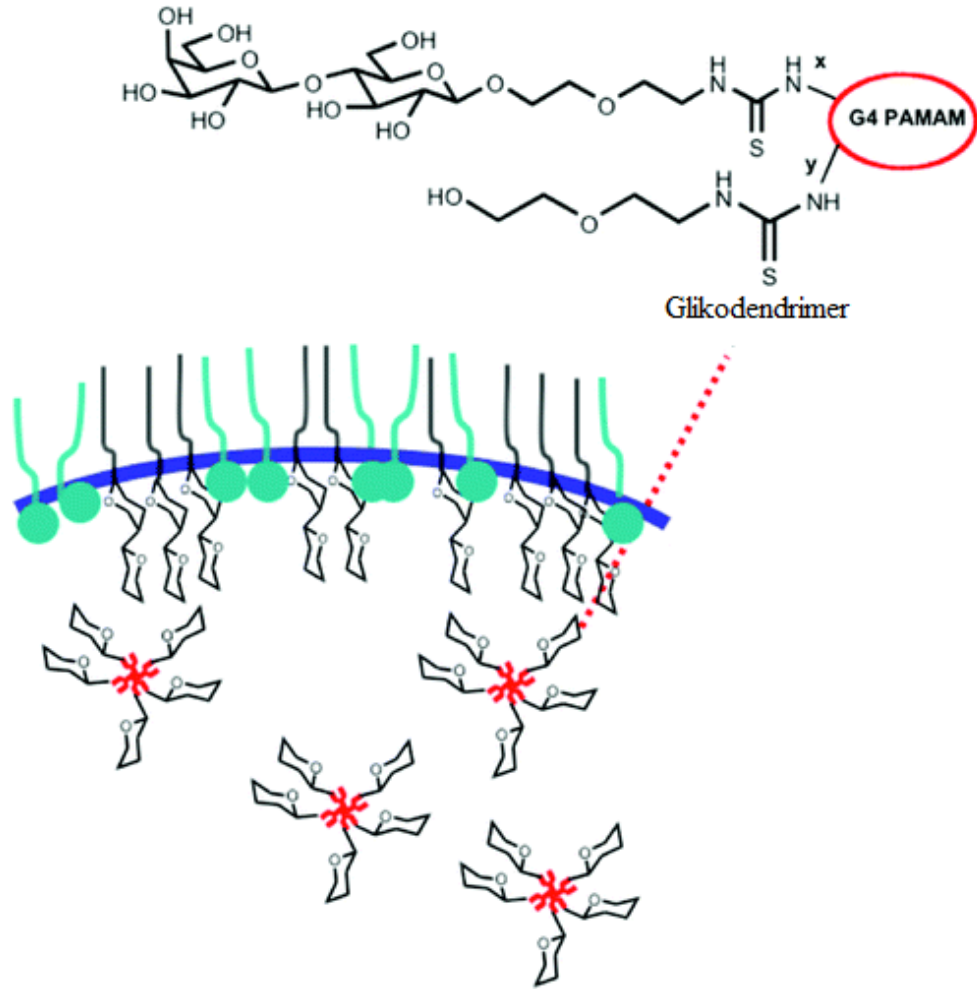
Dai ve ark., (2009) bir dendrimer çekirdekli yıldız poliamidoamin-b-poli(ε-kaprolakton)-b-poli(D-glukonamidoetil metakrilat) (PAMAM-PCL-PGAMA) blok kopolimerini korumasız glikomonomerin direkt atom transfer radikal polimerleşmesini takip eden hidroksil uçlu PAMAM başlatıcısı kullanarak 3-kaprolaktanı halka açılması polimerleşmesiyle sentezlemişlerdir. PAMAM-PCL-PGAMA'nın konkanavalin A ile biyomoleküler ve kendiliğinden birleşme özelliklerini sırasıyla NMR, UV-Vis, dinamik ışık saçılması, TEM ile araştırmışlardır. Elde ettikleri yıldız kopolimer nanoparçacıklarının yüksek ilaç yükleme etkinliğine sahip olduğunu ve doğrusal benzerleriyle karşılaştırıldığında daha az patlayıcı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sadece bir dendrimer çekirdekli yıldız PCL/glikopolimer biyohibrit sentezi için bir yöntem sağlamak değil aynı zamanda ayarlanabilir kümelenme yetenekli, iyi ilaç yükleme etkinliğine sahip ve hedeflenmiş ilaç salım sistemi için kontrollü ilaç salım

profiline sahip şeker-yüklü nanoparçacıkların üretimi için de bir yöntem sağladığını belirtmişlerdir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Yıldız PCL/glikopolimer biyohibrit sentezi.

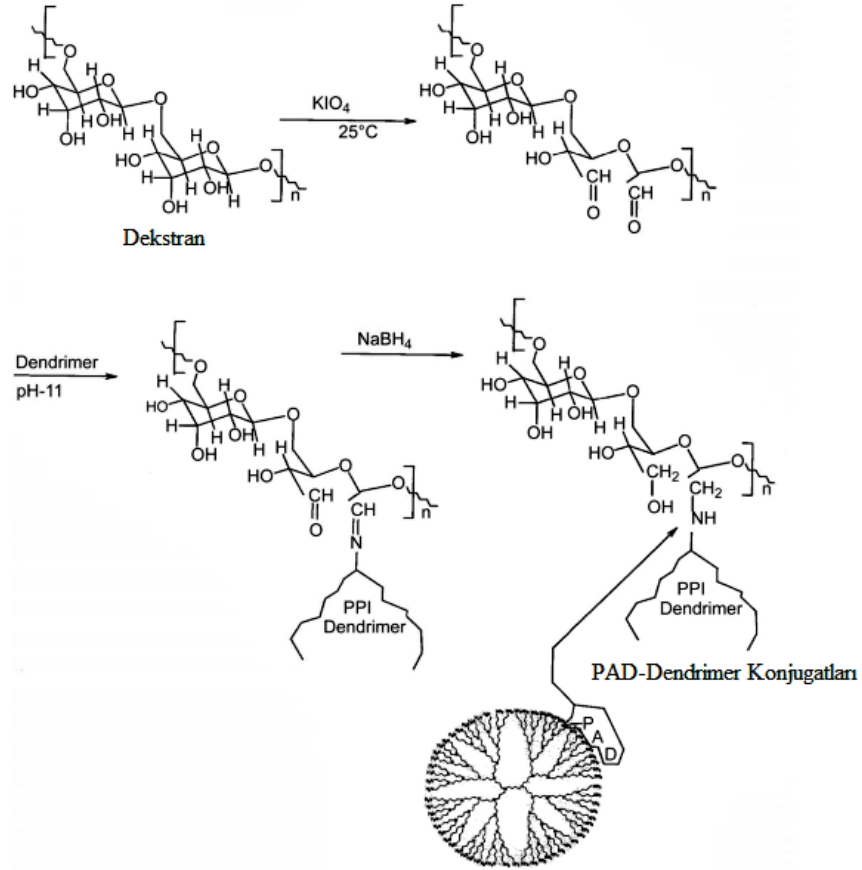
Seah ve grubu, (2009) karbohidrat-karbohidrat etkileşimini açıklamak için, G4-PAMAM dendrimerini kullanarak multivalent glikokonjugatlar hazırlamışlardır. Laktoz fonksiyonelleşmesini belirlemek için NMR ve MALDI-TOF kullanmışlardır. Glikodendrimer ve laktoz melanom hücre lipidleri arasındaki etkileşimin Langmuir tek tabakalı olduğunu bildirmişlerdir. Bu karbohidrat-karbohidrat etkileşiminin Ca^{2+} varlığında olduğunu ve dendrimer üzerindeki karbohidrat yoğunluğundan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. G4-PAMAM dendrimerini kullanarak multivalent glikokonjugatların sentezi.

Agarwal ve ark., (2009)'nın çalışmalarının amacı antikanser ajanı olan, doksorubisin hidroklorüre PPI dendrimerlerinin nano ölçekli ilaç iletim ünitesi olarak kullanım potansiyelini değerlendirmektir. Bu amaçla dekstran konjuge edilerek PPI dendrimerleri sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve daha ileri uygulama olarak doksorubisin ile kullanılmıştır. Geliştirilen formülün karakterizasyonu FTIR, NMR ve TEM çalışmalarıyla yapılmıştır. Dendrimer formülasyonunun çeşitli pH şartlarındaki *in vitro* ilaç salınımı ve hemolitik çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bu yeni formülasyonun emiliminin *in vitro* ortamda yavaş olduğu bulunmuştur. Konjuge dekstran dendrimerinin serbest ilaca kıyasla hemolitik olduğu fakat bununla beraber daha çok sitotoksik olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan hücre çalışmalarında tümörlü hücrelerin

normal ilaca göre dekstran konjuge edilmiş formülasyonunu daha kolay aldığı görülmüştür (Şekil 2.12).

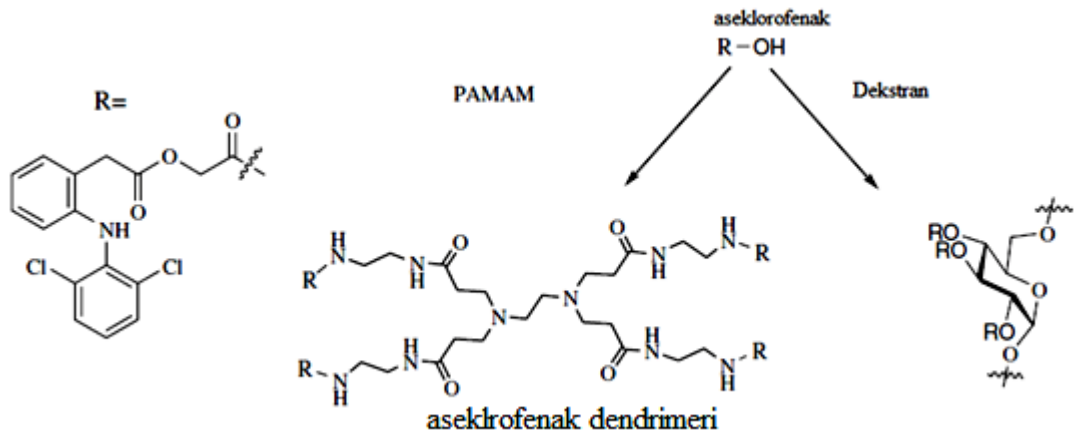


Şekil 2.12. Dekstran-dendrimer G5 konjugatının sentezi.

Wang ve ark., (2009) doğal kokulu mikrokapsüllerin hazırlanması ve karakterizasyonu üzerine çalışma yapmışlardır. Yapılan çalışmada kabuk materyal olarak etil selüloz, çekirdek materyal olarak da lavanta yağı kullanılmıştır. Mikrokapsüller emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemine göre hazırlanmıştır. Partikül büyüklüğü dağılımı ve kapsülasyon verimi analiz edilmiştir. Yağ fazının su fazına oranı, çekirdek materyalin kabuk materyale oranı, poli(vinil alkol) derişimi ve karıştırma hızı parametrelerinin kapsülasyona etkisi incelenmiştir. Mikrokapsüllerin yapısının ve morfolojisinin incelenmesi amacıyla SEM ve FTIR analizleri yapılmıştır. Sonuçlar mikrokapsüllerin küresel formda olduğunu ve çoğunlukla büyüklüğünün 1 mikrometre civarında olduğunu göstermiştir. Kapsülasyon veriminin ve yağ tutma kapasitesinin yüksek olduğu

görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda; yağ-su fazı oranının, çekirdek materyalin kabuk materyale oranının, karıştırma hızının optimum değerleri belirlenmiştir.

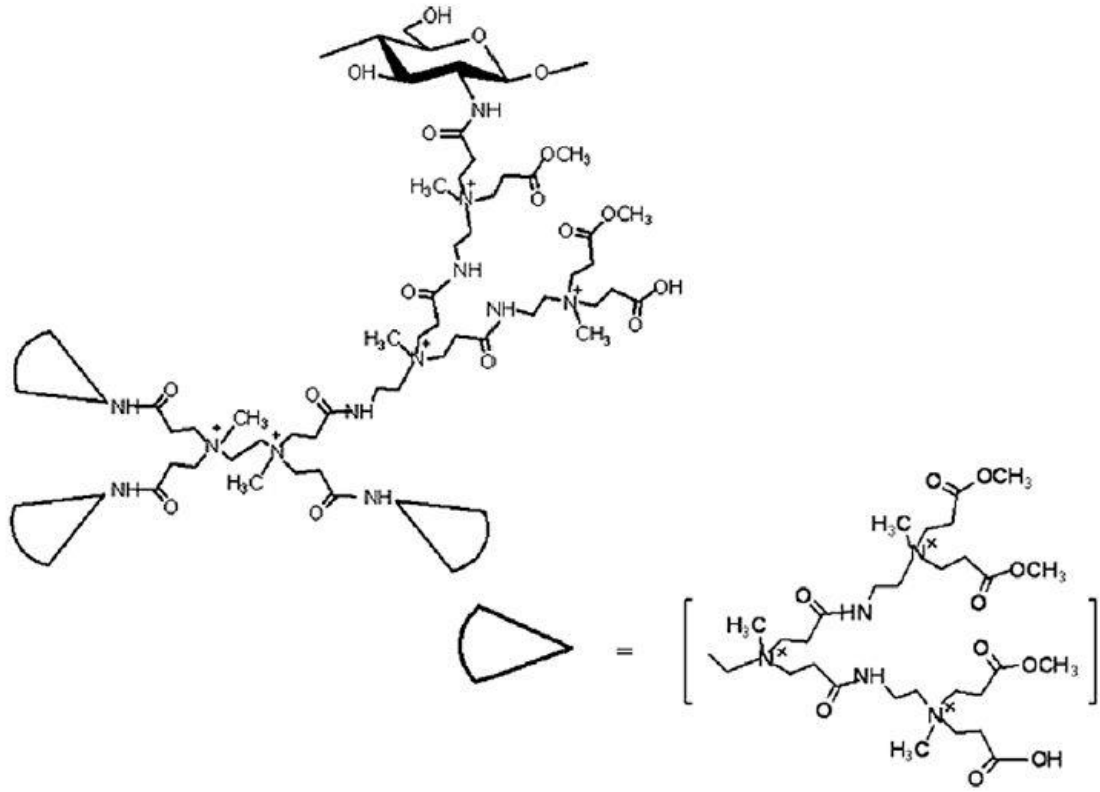
Shrivastava ve ark., (2010) çalışmalarında poli(amidoamin) (PAMAM-G0) dendrimerinin asklofenak (romatizmal artrit, osteoartrit etkili bir antibiyotik) konjuge amid ve esterleri ile sıfırıncı jenerasyon dendrimer üretmişler ve polimerik taşıyıcı olarak da dekstran kullanmışlardır. Hazırlanan konjugatların karakterizasyonu UV, TLC, HPLC, IR ve $^1\text{H-NMR}$ ile yapılmıştır. *İn-vitro* hidroliz çalışmalarında dekstran ester konjugatının pH=9'da daha hızlı hidroliz olduğu ve pH=1,2 gastrik sıvıda rejenere ilaç miktarının sıfır olduğu, dekstran konjugatının ise PAMAM dendrimer konjugatına göre daha kısa yarı ömürlü olduğu bulunmuştur. Yapılan deneyler sonucunda ülserli hastalar için PAMAM dendrimer ve dekstran (40kDa) konjugatlarının aceclofenac antibiyotiği için taşıyıcı olarak kullanılabileceği bulunmuştur (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Amid (aseklofenak-dendrimer) ve esterin (asklofenak-dekstran) hazırlanması.

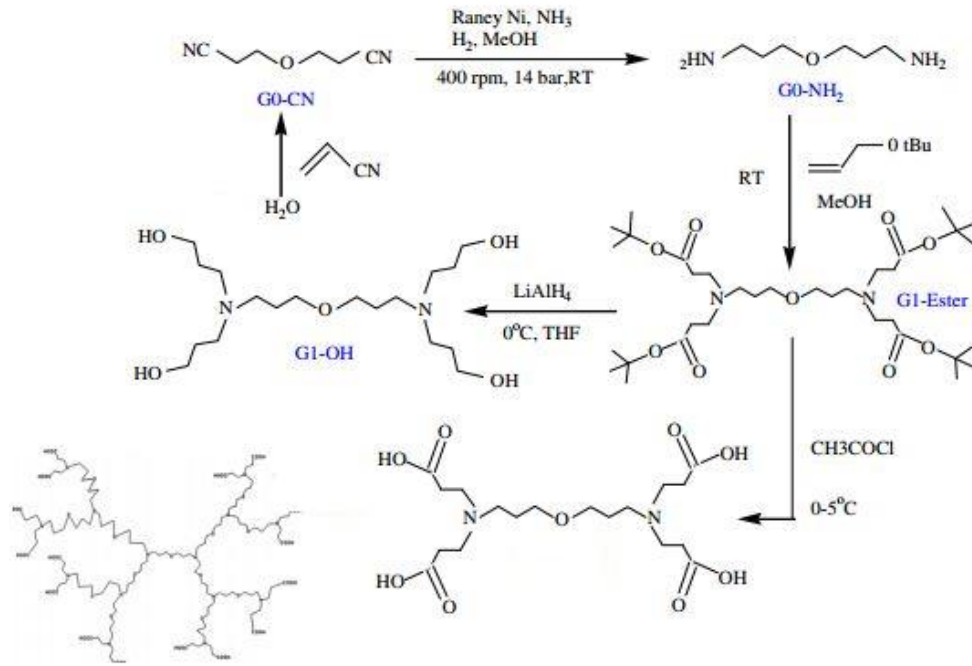
Klaykruayat ve grubu, (2010) uç grup olarak metil ester içeren katyonik hiperdallı PAMAM sentezleyerek, bu yapıyı kitosan ile modifiye etmişlerdir. Sürekli tekrar eden Michael katılması ve amidasyon ile PAMAM dendrimeri sentezlemişlerdir. PAMAM dendrimerini metil sülfat ile metilleyerek, metil ester ile sonlanan dendrimer (PAMAM-ester) elde etmişlerdir. Katyonik PAMAM esterinin kitosan ile modifikasyonunu oda sıcaklığında 5 günde tamamlamışlardır. Yapıda meydana gelen değişikliği açıklamak için elementel analiz, FTIR, NMR, TGA ve XRD analizlerini uygulamışlardır. Katyonik

hiperdallı PAMAM-kitosan yapısının modifiye edilmemiş kitosana göre daha iyi antimikrobiyel etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.14).



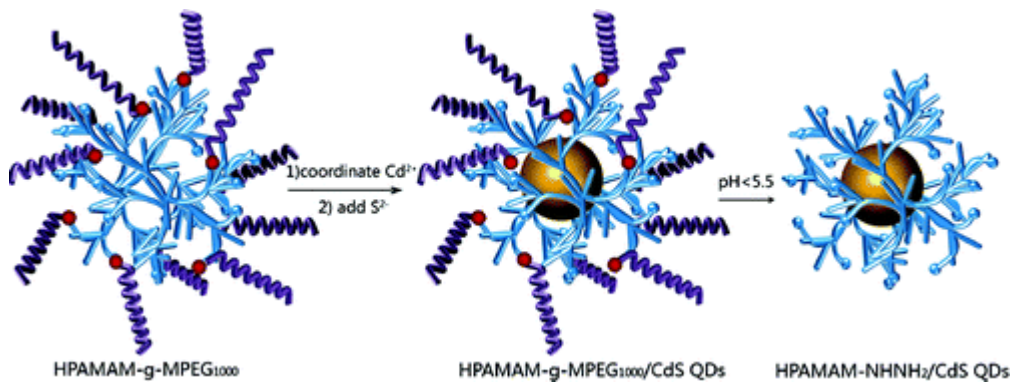
Şekil 2.14. G 2,5 PAMAM-kitosan dendritik yapısı.

Jain ve ark., (2010) toksik olmayan poli(propil eter imin) (PETIM) G₃-COOH dendrimeri sentezleyerek ilaç salınımlarında kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Model ilaç olarak ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi olan ketoprofen kullanmışlardır. İlaç-dendrimer kompleksleri hazırlanarak FTIR ile analiz edilmiş, çözünürlükleri ve *in vitro* ilaç salım özelliklerini araştırmışlardır. Çalışmalarını istatistiksel analiz ile desteklemişlerdir. PETIM dendrimerlerinin PAMAM dendrimerlerinden çok daha az toksik olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmalar sonucunda, PETIM dendrimerlerinin güvenli ve etkili bir şekilde ilaç salınımları için kullanabileceğini ileri sürmüşlerdir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. PETIM dendrimeri sentezi.

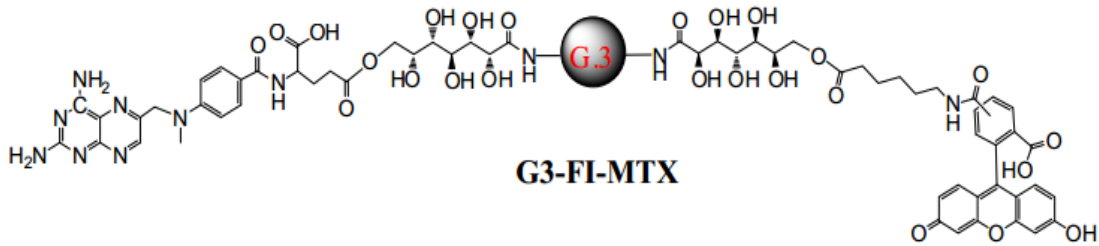
Zhu ve ark., (2010) Hiper dallı PAMAM dendrimerinin çekirdeğini, poli(etilen glikol) monometil eter kullanarak (MPEG), pH ya duyarlı asilhidrazon bağları içeren duble hidrofilik çok kollu hiper dallı polimer olan hiper dallı PAMAM-*g*-MPEG sentezlemişlerdir. Yapısal analiz için NMR, FTIR, UV-Vis, floresans spektroskopisi, DLS, TEM, EDS, tekniklerini kullanmışlardır. pH'ya duyarlı, çok dallı hiperdallı polimerin katyonik çekirdeğe ve PEG uç gruplarına sahip olduğu için CdS quantum noktalarının sulu çözeltide sentezinde nanoreaktör olarak başarılı bir şekilde kullanmışlardır (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Hiper dallı PAMAM-*g*-MPEG ile CdS QDs sentezi.

Del Toro-Sanchez ve ark., (2010) kekik yağının antifungal bileşenlerinin betasiklodekstrin kapsüllerinden kontrollü salımı üzerine çalışma yapmışlardır. β -siklodekstrin kapsülünde tutulan bileşenlerin kontrollü salımı kapsüllerin yüksek bağıl neme maruz bırakılmasıyla mümkün olabilmektedir. Kekik yağı, β -siklodekstrin kapsülleri çöktürme yöntemine göre elde edilmiştir. Uçucu yağın kapsüllerden ekstraksiyonu diklorometan kullanılarak ultrasonik yöntem ile yapılmıştır. Kekik yağının kapsülasyon öncesi ve sonrası gaz kromatografisi analizine göre kekik yağındaki ana bileşenin timol olduğu görülmüştür. *Alternaria alternata* bakterilerine karşı kekik yağının beta siklodekstrin kapsüllerinin engelleyici etkisi dilüsyon yöntemi ve buhar fazı ekstraksiyonu ile ölçülmüştür. Antifungal uçucu bileşenlerin kekik yağı olarak β -siklodekstrin molekülleri içinde kapsüllenmesi doğal antimikrobiyel salımının kontrolü için bir alternatif oluşturmuştur.

Zhang ve çalışma grubu, (2011) ilaç taşıyıcı olarak kullandıkları sakkarit (*D*-glukoheptono-1,4-lakton) son gruplu G3 PAMAM dendrimeri sentezlemişlerdir. Model ilaç olarak potansiyel antikanser ilacı olarak metotreksak (MTX) içeren dendritik yapıyı içeren polivalent konjugatları başarılı bir şekilde sentezlemiş ve MALDI-TOF, GPC ve $^1\text{H-NMR}$ ile karakterize etmişlerdir (Şekil 2.17).

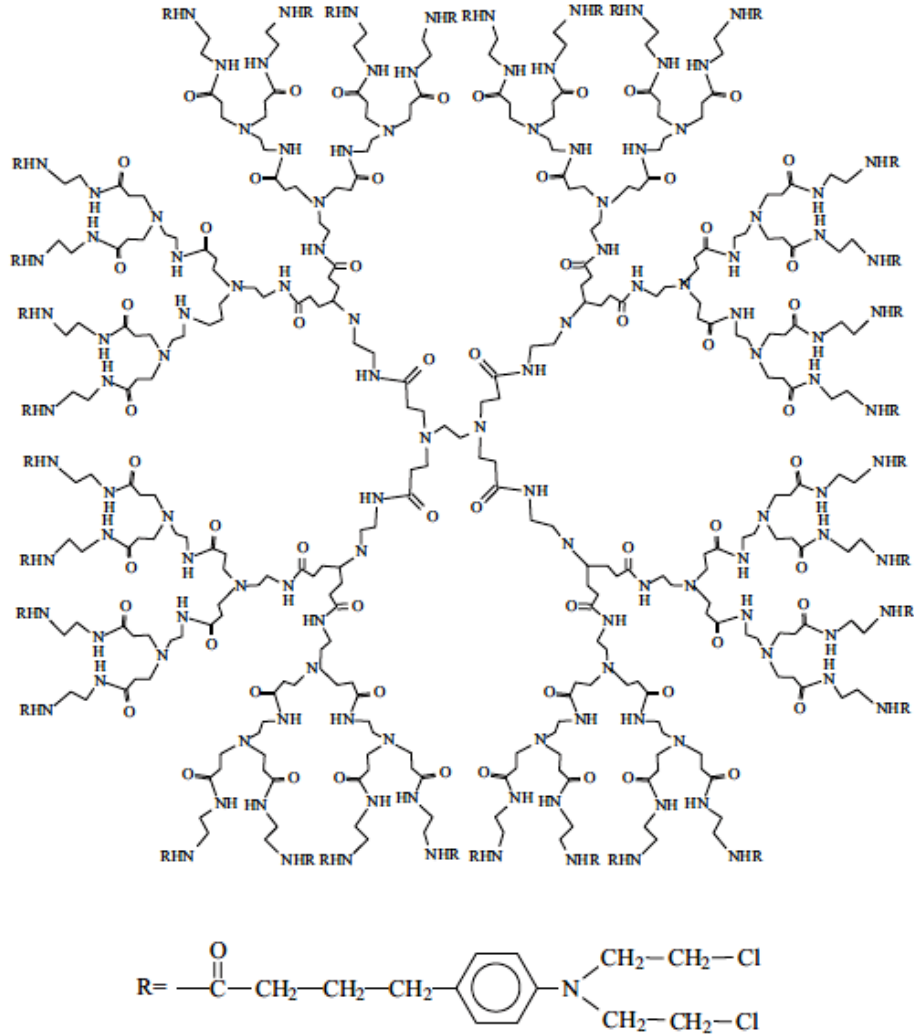


Şekil 2.17. Dendrimer-protein-ilac yapısı.

Konjugatların saflığını ve bağlanma homojenitesini HPLC ile araştırmışlardır. İlaç dendrimer konjugatının model protein FBP ile etkileşimini yüzey plazma rezonans ile araştırmışlardır.

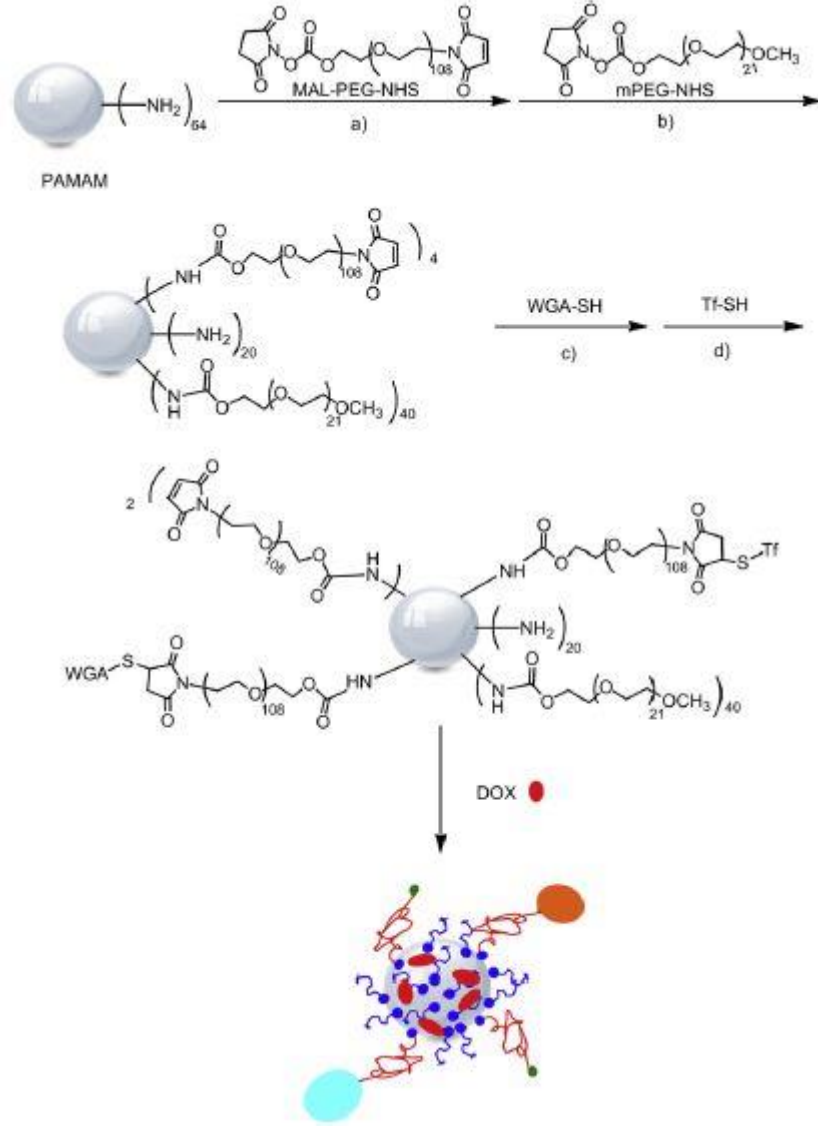
Bielawski ve ark., (2011) çalışmalarında G3 PAMAM-NH₂ dendrimerinin kemoterapi ajanı olarak kullanılan klorambosil ile konjugatını sentezlemiş ve sitotoksik değerlendirmesini yapmışlardır. Ürünün yapı aydınlatmasında, FTIR, MALDI-TOF-MS,

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kullanmışlardır. Kötü huylu meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını etkili bir şekilde engellediği sonucuna varmışlardır (Şekil 2.18).



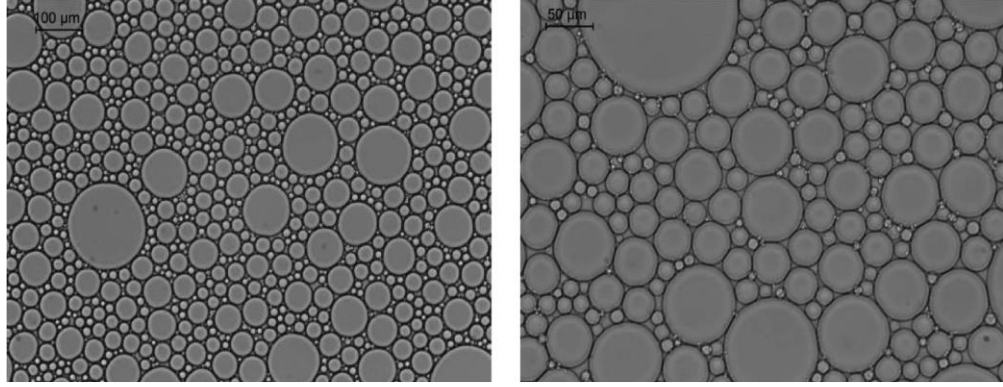
Şekil 2.18. G3 PAMAM-NH₂ klorambosil konjugatının yapısı.

He ve ark., (2011) İlaç taşımada kullandıkları (PAMAM-PEG-WGA-Tf) bazlı yapıları sentezledikleri G4 PAMAM dendrimeri, poli(etilen glikol) (PEG) süksinimidil karbonat esteri, transferi ve buğday mikrop aglutinin (WGA) ile hazırlamışlardır. Yapının içine doksorubisin yükleyerek yapının beyin tümörlerini tedavisinde kullanılabilirliğini araştırmışlardır. TEM, ^1H -NMR ile yapı aydınlatması, parçacıkların büyüklüklerini belirleyerek, zeta ölçümlerini yapmışlardır (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. (PAMAM-PEG-WGA-Tf) bazlı yapıların ilaç taşımada kullanımı.

Martins ve ark., (2011)'na göre mikroenkapsulasyon tatlar veya kokular ile ilgili geleneksel uygulamalar üzerinde sayısız avantajlar ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarında koaservasyon yöntemi ile poli(laktik asit) içine kekik yağını hapsetmişlerdir. Kapsüllerin yapısını optik mikroskop ve lazer difraksiyon analiz cihazı ile incelemişlerdir. Mikrokapsüllerin küresel şekilde ve parçacık boyutunun 36 μm olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda, yağın kapsüllerden salım hızını incelemiş; salımın ilk bir saat hızlı olduğunu ve daha sonra yavaşladığını bildirmişlerdir. Bileşimdeki polar yapıların, apolar yapılara göre daha hızlı salındığını ortaya koymuşlardır. Kekik yağının çapraz bağlı poli(laktik asit) membranından difüzyonunun mikrokapsüllerin morfolojik yapılarına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.20).



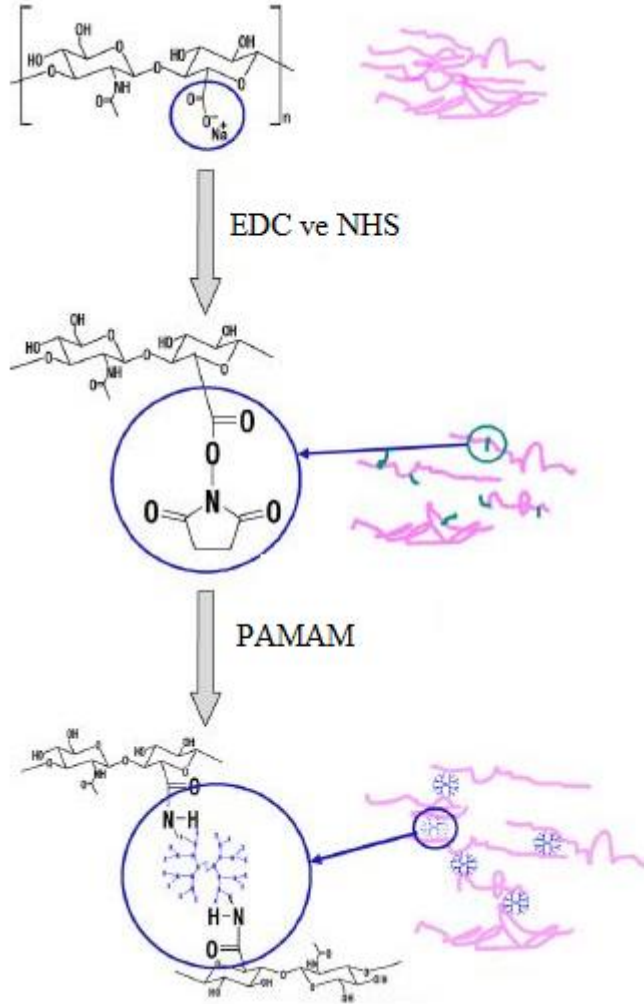
Şekil 2.20. Poli(laktik asit) mikrokapsüllerin optik mikroskop görüntüleri.

Abreu ve çalışma grubu, (2012) kaju zambkı ve kitosandan oluşturdıkları nanojelleri *Lippia sidoides* esansiyel yağı ile yüklemişlerdir. Kaju zambkı derişimi ve matriks içindeki yağ içeriğı gibi parametrelerin nanojel içeriğıne etkisini araştırmışlardır. Nanojellerin, morfolojileri, partikül büyüklüğü dağılımı, zeta potansiyel değerlerini incelemişlerdir. Kimyasal yapı değışimlerini araştırmak için FTIR tekniğini kullanmışlardır. Yağ salım özelliklerini incelemek için UV-Vis kullanmışlardır. Gruba göre en iyi sonuçlar, matriks:yağ 10:2; zambk:kitosan 1:1 ve % 5 zambk derişimi %11,8 yükleme ve %70 en yüksek kapsülasyon etkisini göstermişlerdir. Nanojellerin boyut büyüklüğünü 335-558 nm civarında bulmuşlardır.

Han ve ark., (2012) oligosakkarit kısımlarının kondensasyonu ile stearyl amit lisin dendrimerlerinden 3. jenerasyon amfilik glikodendrimer sentezlemişlerdir. Glikodendrimerin yapısal analizi için NMR, FTIR, MALDI-TOF analizlerini kullanmışlardır. Sentezlenen dendrimerin yüksek dereceden ANTI-HIV özelliğı ile birlikte düşük sitotoksite gösterdiğini belirtmişlerdir. Hidrofobik stearyl zincirine sahip glikodendrimer, hidrofilik sülfat gruplu oligosakkaritlerin yüzey fonksiyonelliğı ile yeni bir biyomateryal geliştirmeyi umarak, hidrofobik etkileşimlerle hidrofobik yüzeylere immobilize etmişlerdir.

Imae ve ark., (2012) NaHA ve PAMAM dendrimeri arasındaki kovalent çapraz bağlanma şekildeki gibi önermişlerdir. Eşmolar EDC (1-Etil-3-(3-Dimetilaminopropil) karboimid) ve NHS (*N*-Hidroksi Süksinimid) sulu NaHA çözeltisine ekleyerek EDC'nin NaHA'daki karboksilat grubunu aktif etmesini sağlamışlardır. Daha sonra sulu PAMAM

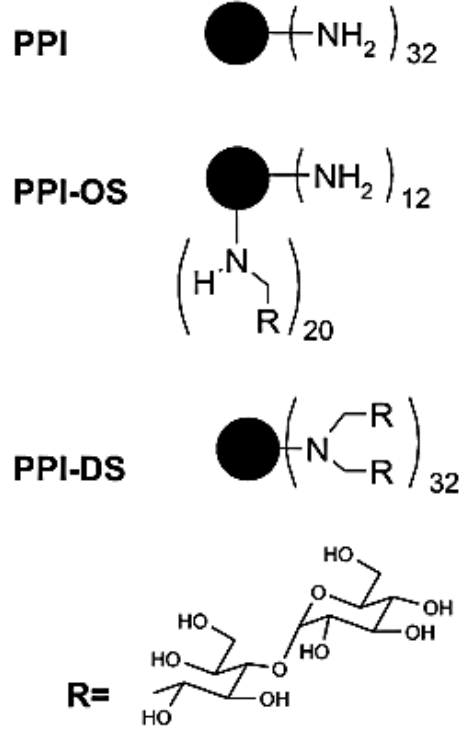
çözeltisini karışıma ekleyerek, NHS-karboksilat dendrimerin uç amino grubu ile birleşmesini sağlamışlardır. Sentez ürününü dinamik ışık saçılması, viskozite ölçümleri ve yüzey analizleri ile karakterize etmişlerdir (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. NaHA ve dendrimer arasındaki kovalent çapraz bağlanma tepkimesi.

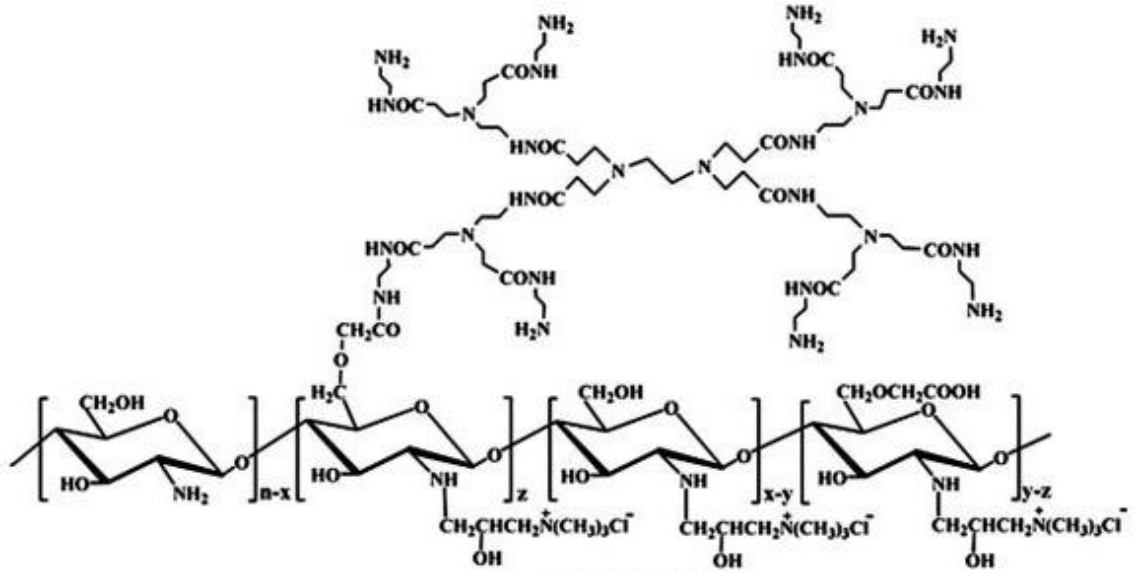
Ciolkowski ve ark., (2012) çalışmalarında dendrimerlerin yüzey modifikasyonunun protein ile etkileşimine olan etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla modifiye edilmemiş G4 PPI, kısmen ve tamamen maltoz ile kaplanmış G4 PPI dendrimerleri ve anyonik G3,5 PAMAM dendrimerik yapılarını ve yumurta beyazı proteini lizozimi model protein olarak kullanmışlardır. Dendrimer yüzeyindeki maltoz miktarını $^1\text{H-NMR}$ uygulaması ile 20 ünite olarak bulmuşlardır. Dendrimerlerin lizozimin ısı kararlılığına etkisini DSC ve sirküler dikroizm ile incelemişlerdir. Lizozimin pozitif

yüklü PPI ve negatif yüklü PAMAM ile güçlü etkileşime girdiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.22).



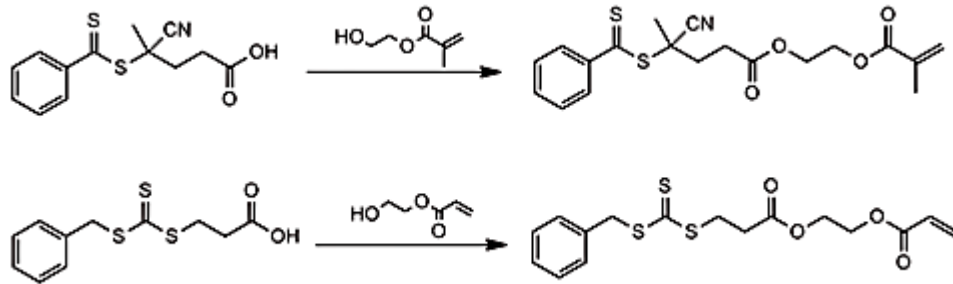
Şekil 2.22. Çalışmada kullanılan dendrimerlerin yapısı.

Wen ve grubu, (2012) ayarlanabilir büyüklükte ve iyileştirilmiş anti bakteriyel özelliklere sahip suda çözünebilen kuaternize kitosan PAMAM (CM-HTCC/PAMAM) dendrimerini sentezlemişlerdir. Sentezin ilk aşamasında amino grup sonlu PAMAM dendrimerini tekrar eden Michael katılması ve amidasyon ile hazırlamışlardır. İkinci aşamada ise CM-HTCC'deki karboksilik grupları EDC/NHS ile aktive ederek, dendrimeri CM-HTCC ile modifiye etmişlerdir. Dendritik yapıyı, FTIR, ¹H-NMR, elementel analiz ve XRD ile analiz etmişlerdir. Türbidimetrik ölçümler, yapının suda iyi çözündüğünü göstermiştir. Yapının yüzey analizini TEM ile yapmışlardır. Yapının HTCC ile kıyaslandığında daha yüksek antibakteriyel özellik gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.23).

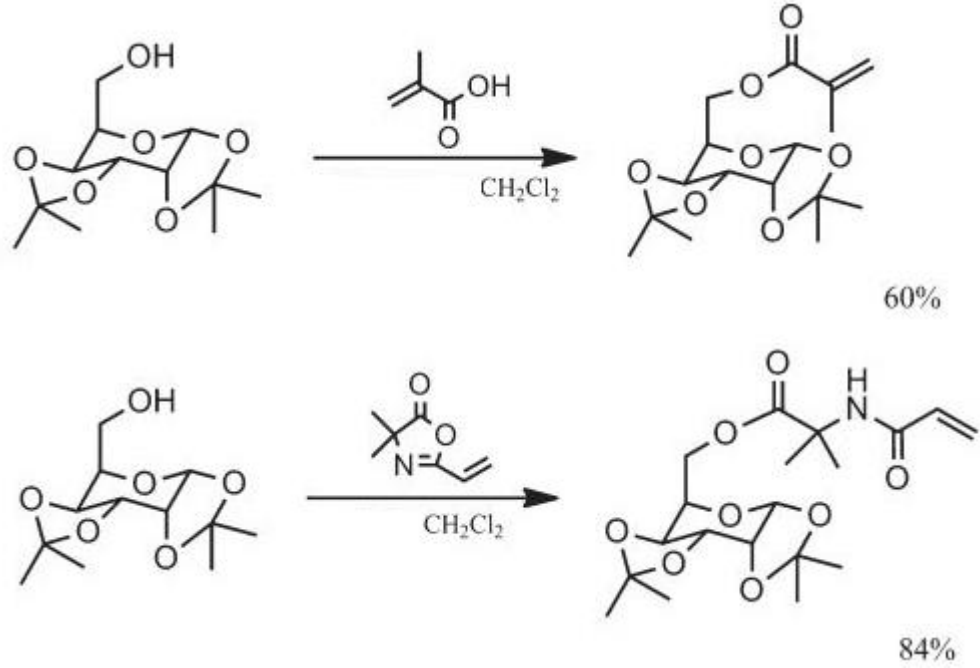


Şekil 2.23. Suda çözünebilen kuaternize kitosan PAMAM (CM-HTCC/PAMAM).

Wei ve ark., (2012) Suda çözünebilir hiperdallı glikopolimerleri, RAFT polimerleşmesi ile sentezlemişlerdir. İki yeni RAFT inimerleri, 2- (metakriloksi) etil 4 siyano- 4- (fenil karbotiyonil tiyo) pentonat ve 2- (3- (benzil fenil karbotiyonil tiyo) propanoksi) etilakrilat, sentezleyerek hiperdallı glikopolimerlerin sentezinde kullanmışlardır. İki galaktoz bazlı, sakkarit monomerleri olan 6-o-metakriloil1,2;3,4-di-O- isopropiliden- D- galaktopiranoz (proGal-M) ve 6-o-(2'-akrilamido-2'- metil propanoat)- 1,2;3,4-di-O- isopropiliden- D - galaktopiranoz (pro Gal-A) kullanmışlardır. Hiperdallı poli(proGal-M) doğrusal poli(pro Gal-A) ve hiperdallı poli(proGal-A) sentezlemişler ve polimerleşme kinetiklerini belirleyerek karşılaştırmışlardır. Dallı glikopolimerlerin polisakkaritlere benzediği sonucuna varmışlardır. Sentez ürünlerin yapı aydınlatmasında, GPC, MS, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ kullanmışlardır (Şekil 2.24-25).



Şekil 2.24. RAFT inimer polimerleşmesinin sentez yolu.



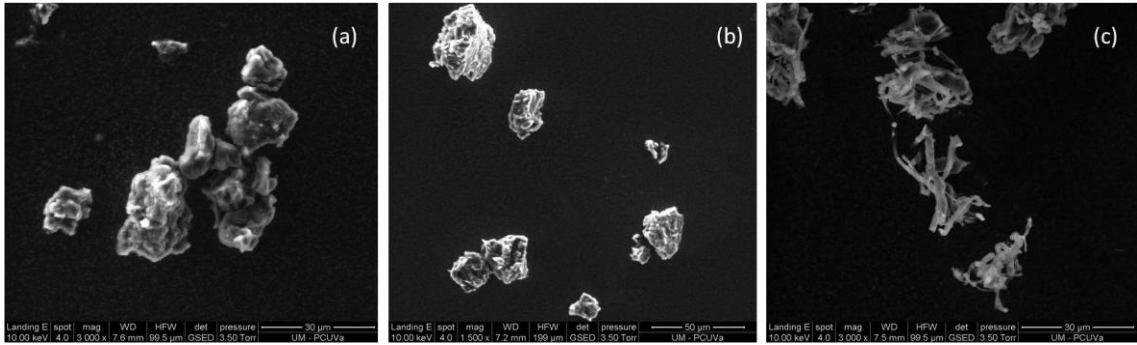
Şekil 2.25. Glikan monomerleri proGal-M (3) ve proGal-A (4) için sentez yolları.

Liu ve ark., (2012) hazır aldıkları, farklı jenerasyonlu (G1-G5) PAMAM dendrimerlerini hidrazidleyerek, PAMAM-hidrazid yapılarını oluşturmuşlardır. Hidrazid ve indirgen glikanlar arasındaki kolay reaksiyondan faydalanarak, PAMAM-Hidrazid yapılarını ayrı ayrı glukoz, mannoz, galaktoz, *N*-asetilglukozamin ve laktoz sakkarit molekülleri ile modifiye etmişlerdir. Sakkarit ile konjuge ettikleri ürünlerin, biyolojik fonksiyonlarını ve potansiyel kullanımlarını araştırmak için, farklı glikodendrimerlerin lektin proteini ve HepG2 hücreleri yükleme kapasitelerini araştırmışlardır. En iyi yükleme kapasitesinin *N*-asetilglukozamin ile modifiye edilmiş glikodendrimer olduğunu belirtmişlerdir.

Wu ve ark., (2012) kimyasal yapısı birbirine benzeyen timol ve karvakrol sıvı-sıvı dispersiyon yöntemi ile zein nano parçacıkları içine kapsüllenmiştir. Üç farklı pH'nın nano parçacıkların yapısına, morfolojisine, antibakteriyel ve antioksidan özelliğine etkisini araştırmışlardır. Bütün nanoparçacıkları suda iyice disperse edilmiştir. Liyofilizasyondan sonra, yapıların asidik ortamda film formuna gelebildiği, bazik ve nötral ortamda nano parçacık olarak kaldığı belirlenmiştir. Antioksidan özelliği 2,2 di fenil-1-pikril hidrazil ve demir iyonu sayım yöntemi ile araştırılmıştır. Partikül boyutu ve morfolojisi SEM tekniği ile araştırılırken, zein, esansiyel yağ ve nano parçacıkların

kimyasal yapısındaki değişimler FTIR tekniği ile araştırılmıştır. Çalışma sonuçları, kullanılan esansiyel yağların kapsüllenmesinin gıda korumasında etkili bir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Varona ve ark., (2013) çalışmalarında lavanta esansiyel yağını molekül ağırlığı 4000 g/mol olan poli-(ϵ -kaprolakton) içinde hapsetmişlerdir. Lavanta esansiyel yağının bileşiminin GC-MS ile linalool/n-heksenal ve linalil acetat-/ n-heksenal olduğunu bildirmişlerdir. Mikrokapsüllerin lazer difraksiyon yöntemi ile boyut büyüklüğü ve SEM cihazı ile yüzey morfolojisini araştırmışlardır. 100-700 μm büyüklükte olan mikrokapsüllerin küresel yapıda olduğunu bildirmişlerdir. Kapsülasyon etkisinin yağ-poli-(ϵ -kaprolakton) bileşimi ile doğrusal arttığını göstermişlerdir (Şekil 2.26).

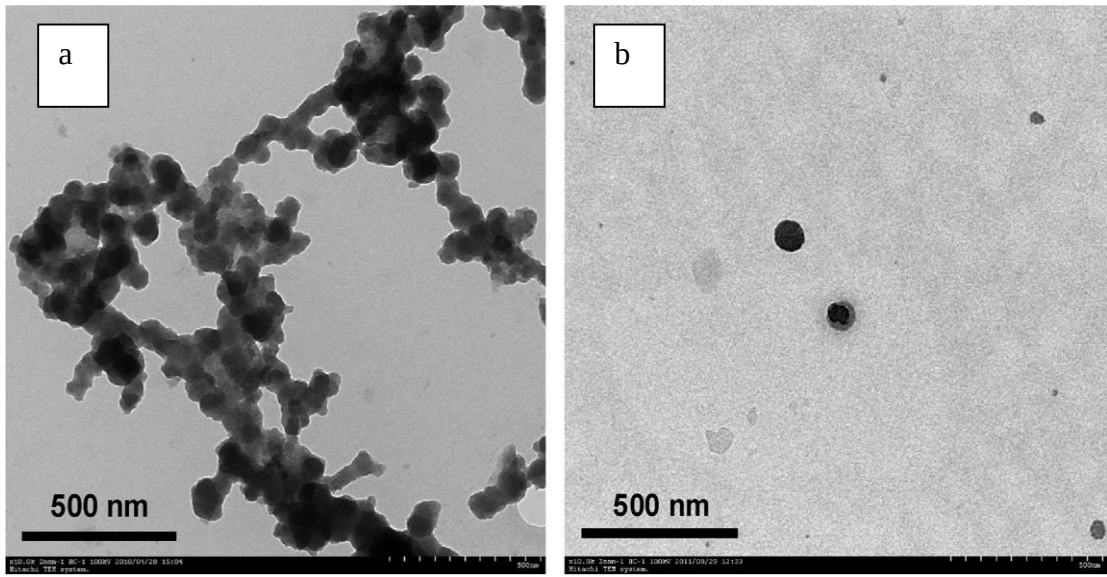


Şekil 2.26. Farklı yağ-poli(ϵ -kaprolakton) bileşimi sonucu oluşan yapıların SEM görüntüleri.

Ciobanu ve ark., (2013) bu çalışmada buhar fazı ekstraksiyon yöntemi ile aromatik bileşiklerinin siklodekstrin polimerlerinden salınımı incelenmiştir. *Mentha piperita* esansiyel yağı sokshlet ekstraksiyonu ile elde edilmiş ve başlıca bileşik tanımlanması GC-MS ile belirlenmiştir. Başlıca bileşenleri mentol, menton, pulegon ve oksliptol olarak bildirilmiştir. Farklı siklodekstrinlerin ve siklodekstrin polimerlerinin katı fazda ve sulu çözelti ortamında kompleks yapma yetenekleri ve tutma özellikleri araştırılmıştır. Siklodekstrin türevlerinin aromatik bileşiklerin kontrollü salım profili, β -siklodekstrin profili ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, *Mentha piperita* esansiyel yağının gıda ve aromaterapi uygulamaları için kontrollü salınım yöntemi ile kullanılabilişliğini göstermiştir.

Woranuch ve Yoksan, (2013) bu çalışmada emülsiyon-iyonik çapraz bağlanma yöntemiyle çapraz bağlanan kitosan nanoparçacıkları içinde kapsüllenen eugenolün

termal dengesini iyileştirilmiştir. Yükleme kapasitesine eugenolün başlangıç derişiminin etkisi ve kullanılan tripolifosfat derişiminin etkisi araştırılmıştır. Eugenol yüklemesinin morfoloji ve kitosan nano parçacıkları üzerinde yüzey değişimi TEM ile incelenmiştir. Yağ yüklenmiş parçacıklar FTIR, TGA/DTG, DLS ve zeta potansiyel ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Sonuçlar, eugenol yüklü nano parçacıkların gıda paketlemelerini de içeren biyoaktif plastikleri de içeren çeşitli termal süreçlerde antioksidan olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Eugenol yüklenmiş farklı derişimde tripolifosfat ile hazırlanan kitosan nanoparçacıklarının TEM görüntüleri (a) %5 (b) %1 derişim.

Janaszewska ve ark., (2013) çalışmalarında G4 PAMAM dendrimerlerinin yüzeylerindeki toksiteyi azaltmak için; 4-karbometoksiprolidon ile modifiye ederek; PAMAM-pirolidon yapılarını oluşturmuşlardır. Yapıların sitotoksik aktivitelerini ölçmüşlerdir. PAMAM-pirolidon yapılarının en az şekilde sitotoksik olduğunu ifade etmişlerdir.

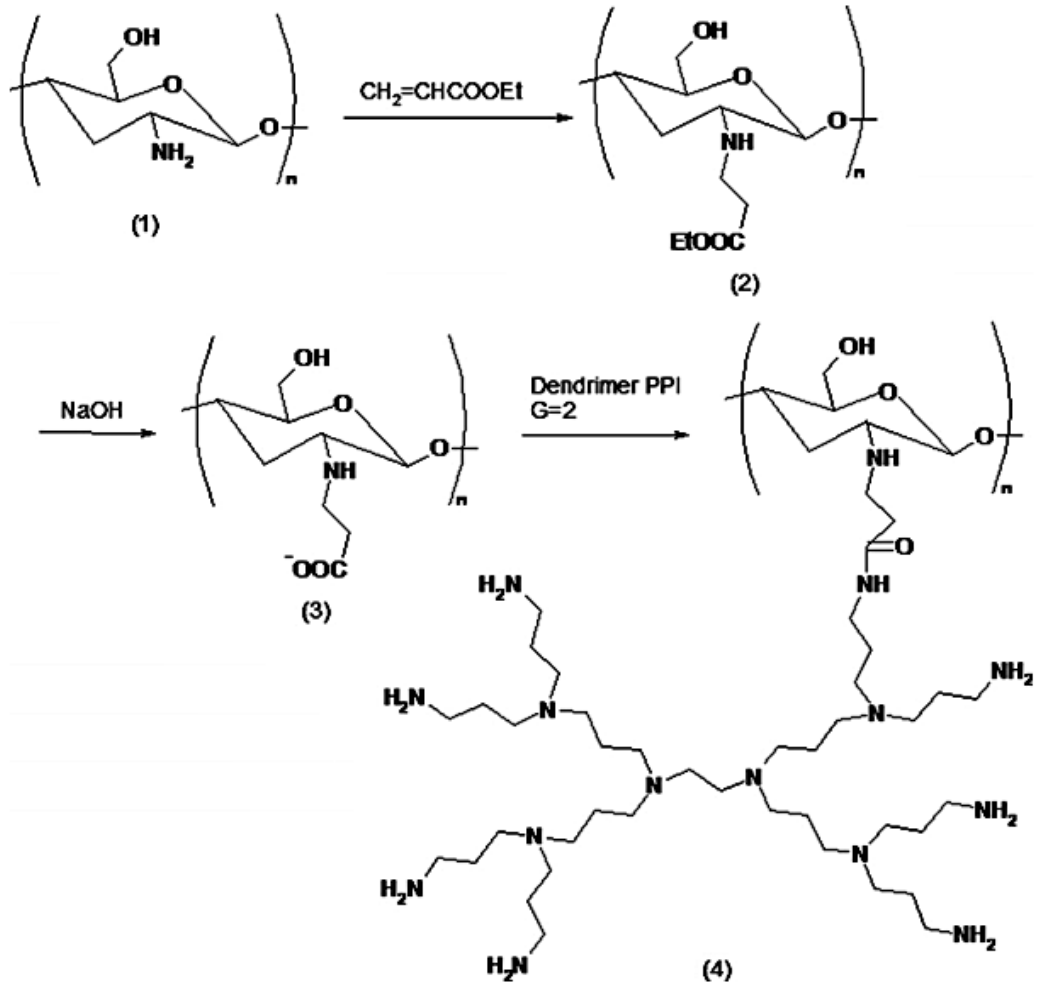
Ribeiro ve ark., (2013) çalışmalarında *Eucalyptus staigeriana* esansiyel yağının bileşimini GC-MS ile belirlemişlerdir. Başlıca bileşenleri %72,9 limonen, %9,5 cineol, % 4,6 0-cimen olarak bulmuşlardır. Esansiyel yağı ve tween 80 2:1 oranında karıştırarak %4 kitosan çözeltisine ekleyerek karıştırmışlar ve 10 dakika içinde yağ kapsüllenmiş kitosan jel formunda elde etmişlerdir. *Eucalyptus staigeriana* yağının kimyasal bileşimi

ve kitosan matriksinden salınım profilini pH 1, 2 ve 7’de araştırmışlardır. *Eucalyptus staigeriana* kapsüllemiş çapraz bağlı kitosan yapısının *in vivo* ve *in vitro* (bağırsak solucanlarına karşı aktivitelerini (antelmintik) kanıtlamışlardır (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. *Eucalyptus staigeriana* bitkisi.

Sadeghi-Kiakhani ve ark., (2013) biyouyumlu absorban olarak kitosan-PPI (CS-PPI) glikodendrimerini sentezlemişlerdir. Yapıyı FTIR ve NMR ile aydınlatmışlardır. Sonuç olarak kimyasal bağlanmanın modifiye edilmiş kitosanın karboksil grubu ile PPI dendrimerinin NH_2 grupları arasında gerçekleştiğini kanıtlamışlardır. Yüzey morfolojisini SEM ile incelemişlerdir. Biyouyumlu dendritik yapının reaktif siyah (RB5) ve reaktif kırmızı (RR198) boyar maddelerini model boya olarak kullanarak sudan reaktif tekstil boyar maddelerinin ayrılmasında kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Adsorpsiyona pH’ın, derişimin, etkileşme zamanının ve sıcaklığın etkisini incelemişlerdir. Adsorpsiyon sonuçlarına göre, dendritik yapının ayırma performansını %97-99 olarak ve adsorpsiyonun Langmuir izotermine uygun olduğunu bildirmişlerdir. Adsorpsiyon kapasitesini, RB5 için 625,0 mg/g ve RR198 için 588,2 mg/g olarak vermişlerdir (Şekil 2.29).



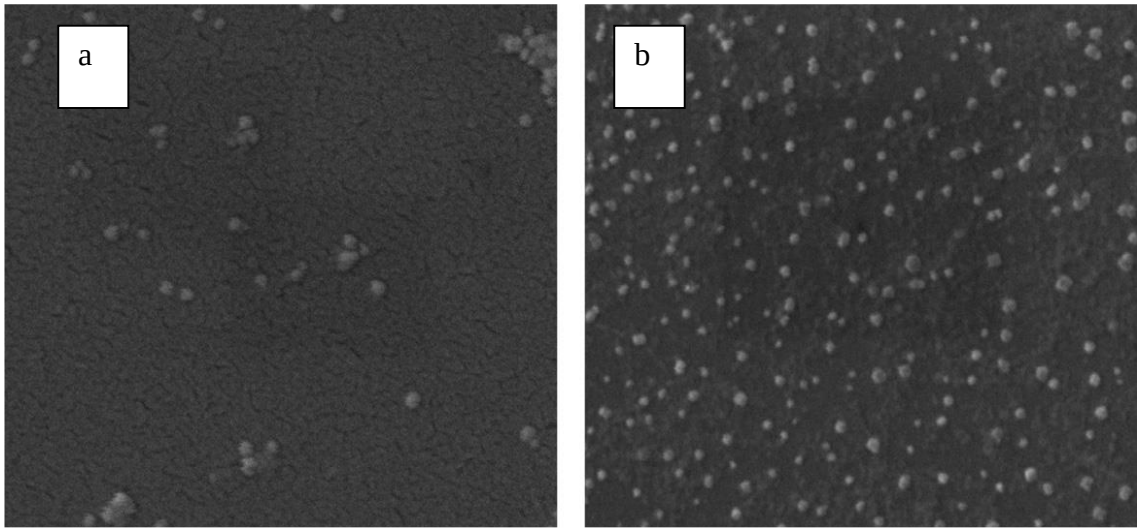
Şekil 2.29. CS-PPI glikodendrimerinin sentez tepkimesi.

Banerjee ve ark., (2013) çalışmalarında *Zanthoxylum limonella* yağı yüklenmiş karbohidrat polimeri-protein blendlerinden oluşan mikrokapsüller, emülsiyon çözücü uzaklaştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. Deney sonuçları, iç sulu alginat faz hacmi, dış sulu jelatin faz hacmi ve dış sulu jelatin faz hacmindeki sürfaktan derişiminin mikrokapsül özellikleri için oldukça önemli olduğunu göstermiştir. FTIR sonuçlarıyla kapsüllenen yağ ve karbohidrat polimeri-protein molekülleri ile arasındaki kimyasal etkileşim kanıtlanmıştır. DSC tekniği, mikrokapsül içindeki yağın antioksidan özelliğini göstermiştir. Yağ yüklenmiş mikrokapsüllerin düzgün ve küresel şekilde olduğu SEM analizi ile kanıtlanmıştır. *Zanthoxylum limonella* yağının mikrokapsüllerden salım profili UV-Vis ile araştırılmıştır.

Wang ve grubu, (2013) perilen bisimid türevi, α -D-mannoz ile fonksiyonelleşmiş yeni bir glikodendrimer türü sentezlemiştir. Sentezledikleri yapıyı NMR spektroskopisi

ile karakterize etmişlerdir. Konkavalin A karbohidrat-lektin etkileşimlerini incelemek ve mannoz kalıntıları ile seçici bağlanmayı açıklamak için sıkça kullanılan model lektin türüdür. Glikodendrimerin Kon A ile etkileşimini ve inhibitör etkisini CD spektra, türbidimetrik ölçümler ve enzim bağlı lektin ölçümleri ile belirlemişlerdir.

Hosseini ve ark., (2013) çalışmalarında oreganol esansiyel yağının kitosan nanoparçacıkları ile kapsüllenmesini suda yağ emülsiyonu, ardından kitosanın sodyum trifenilfosfatla iyonik jelleşmesi ile olmak üzere iki adımda gerçekleştirmişlerdir. Kapsülasyonun gerçekleştiğini FTIR, UV-Vis spektroskopisi, TGA ve XRD yöntemleri ile ispatlamışlardır. Elde edilen nano yapıların düzenli dağılımda, küresel şekilde olduğunu ve 40-80 nm boyutlarında olduğunu SEM ve AFM teknikleri ile ortaya koymuşlardır. TGA tekniği ile başlangıç kitosan miktarı 0,1-0,8 g iken kapsülasyon etkisini %21-47 ve yükleme kapasitesini %3-8 olarak belirlemişlerdir. Aynı zamanda salım karakteristiğini de araştırmışlardır (Şekil 2.30).



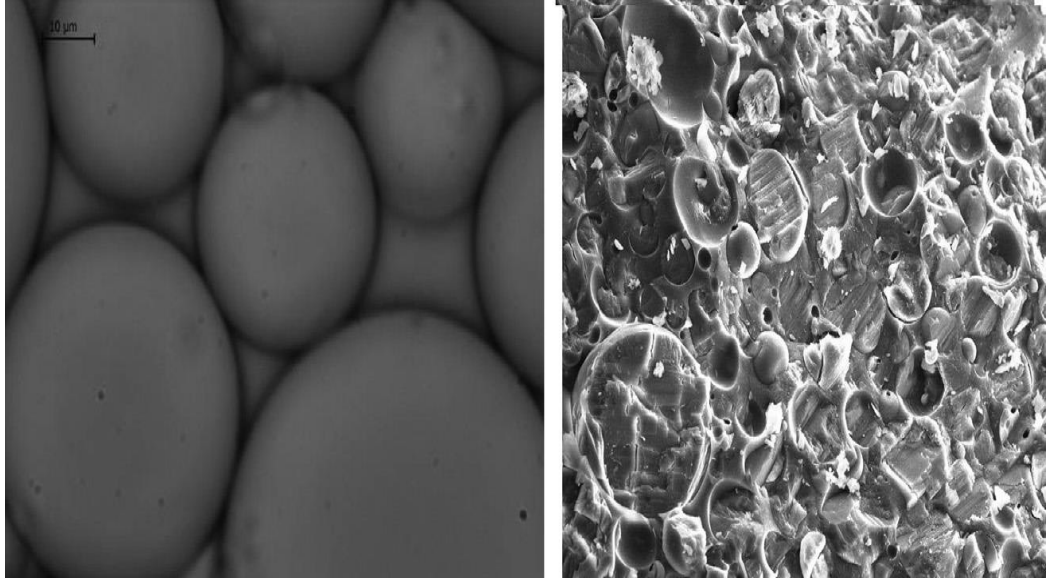
Şekil 2.30. SEM fotoğrafları. Kitosan nano yapısı (500 nm) (a) ve oreganol yağı yüklenmiş kitosan nano yapısı (1 μ m) (b).

Leng ve ark., (2013) PAMAM parçalarını içeren yeni kitosan türevlerini (CS-PAMAM) sentezlemiş ve FTIR, NMR ile karakterize etmişlerdir. Dendritik yapıların morfolojik özellikleri, boyut büyüklüğü ve zeta potansiyelini araştırmışlardır. Daha sonra, CS-PAMAM tarafından kapsüllenen antikanser ilaç metotreksak yapılarını hidrofobik-hidrofilik etkileşimden faydalanarak hazırlamışlardır. Dendritik yapının ilaç salımının pH'dan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. CS-PAMAM yapısının hücreler üzerindeki

düşük toksisiteden dolayı ilaç salınımında rahatlıkla kullanılabileceğini söylemişlerdir. Sonuç olarak dendritik yapının, suda çözünmeyen ilaçların taşınmasında kullanıma uygun olduğunu vurgulamışlardır.

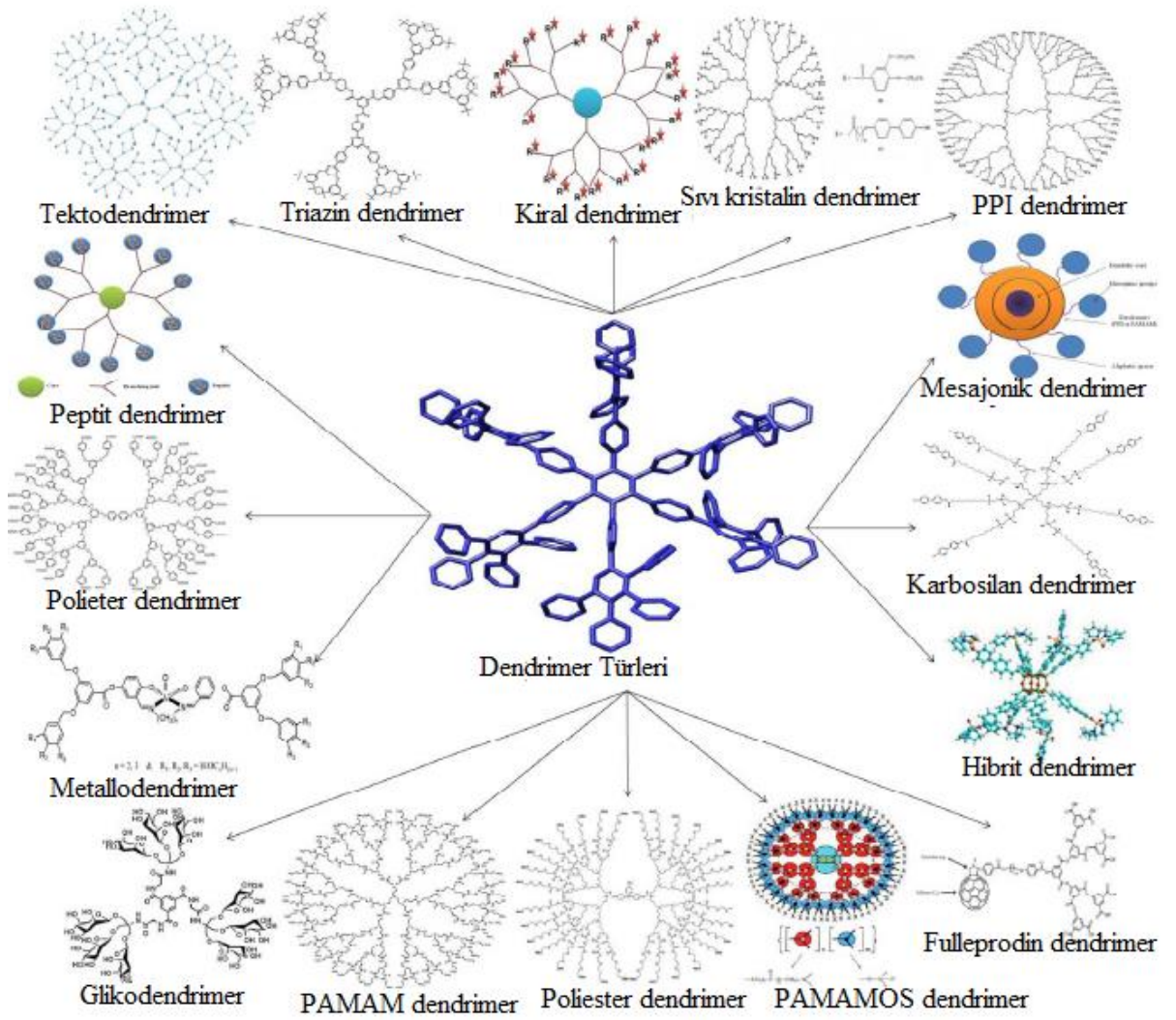
Fernandes ve ark., (2014) çalışmalarında, sprey kurutma ile kurutulan biberiye uçucu yağının farklı taşıyıcılar ile taşınmasının etkisini araştırmışlardır. Duvar materyali olarak, arap zımkı, inulin, maltodekstrin ve modifiye edilmiş nişastayı ayrı ayrı ve kısmen modifiye ederek kullanmışlardır. Kapsülasyonu emülsiyon yöntemi ardından sprey kurutma yöntemi ile sağlamışlardır. Kapsüllerin nem içeriğini, ıslanabilirliğini, çözünürlüğünü, yağ içeriğini, camsı geçiş sıcaklığını ve yüzey morfolojisini incelemişlerdir. İnulin varlığının, partiküllerin ıslanabilirliğini iyileştirdiğini, fakat enkapsülasyon etkisini azalttığını vurgulamışlardır. Sonuç olarak, gıda üretimi için alternatif kapsülleyici materyaller önerdiklerini göstermişlerdir.

Martins ve ark., (2014) mikrokapsüllemenin kozmetik ve/veya farmosetik endüstrisinde kullanımının artması fikrinden yola çıkarak, biyobozunur polimer olan poli(laktik asit) kullanarak koaservasyon yöntemi ile kekik yağının mikrokapsülasyonunu incelemişlerdir. Mikrokapsüllerin morfolojisini optik mikroskop ve kriyo-SEM ile belirlemişlerdir. Mikrokapsülasyon etkisini ve salım profilini araştırmışlardır. Sonuç olarak mikrokapsülasyon etkisinin çekirdeğin kimyasal yapısına, matriksin özelliğine, kullanılan sürfaktanın hidrofobik karakterine ve seçilen mikrokapsülasyon tekniğine bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Kekik yağının başlıca polar bileşeni olan timol molekülünün poli(laktik asit) mikrokapsüllerinden salınımı difüzyon mekanizmasına göre gerçekleştiğini vurgulamışlardır (Şekil 2.31).



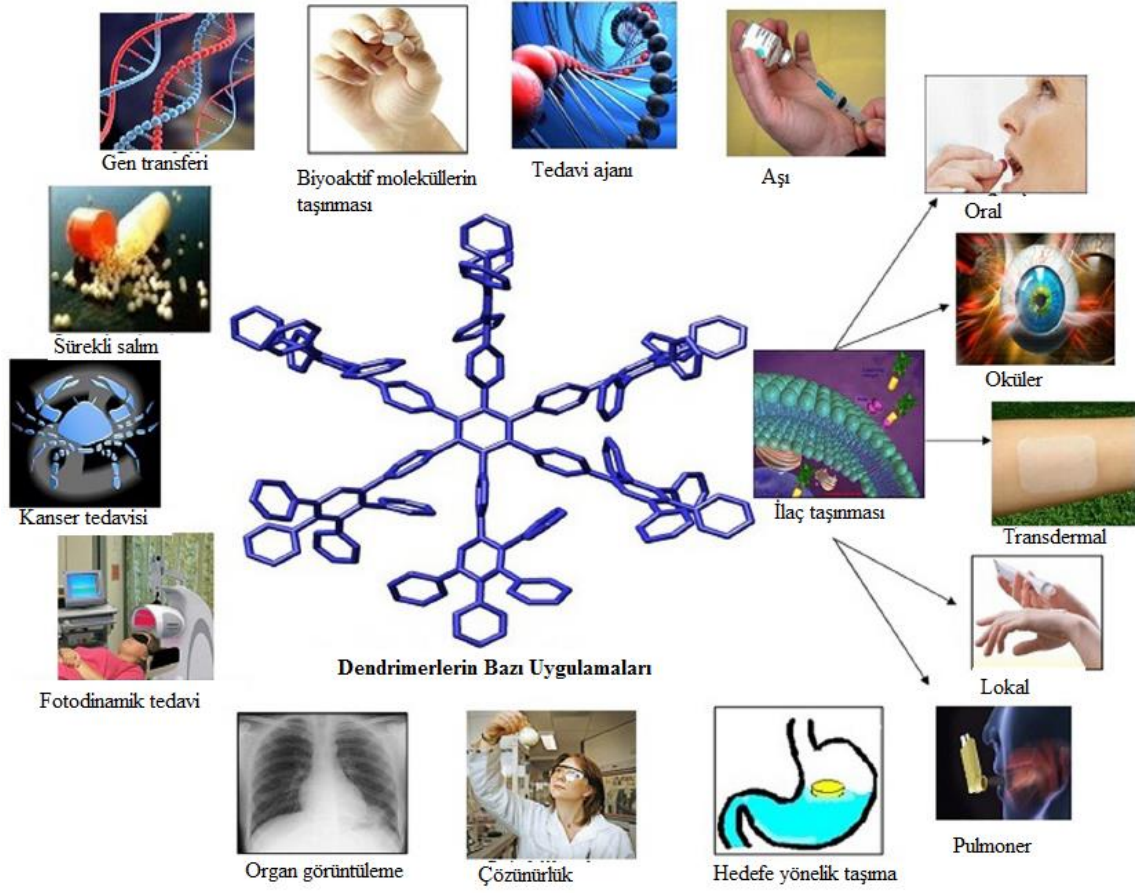
Şekil 2.31. Kekik yağı ile poli(laktik asit) kapsüllerinin optik mikroskop ve kriyo-SEM görüntüleri.

Kesharwani ve ark., (2014) dendritik yapıların gelişmesinin sentetik kimya ve karakterizasyon tekniklerindeki son gelişmelerden dolayı çok hızlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca dendritik iskeletlerin çeşitliliğini birçok fonksiyonel uç grup ile tanımlamışlardır. Şekil 2.32’de farklı yapıdaki dendrimerler özetlenmiştir.



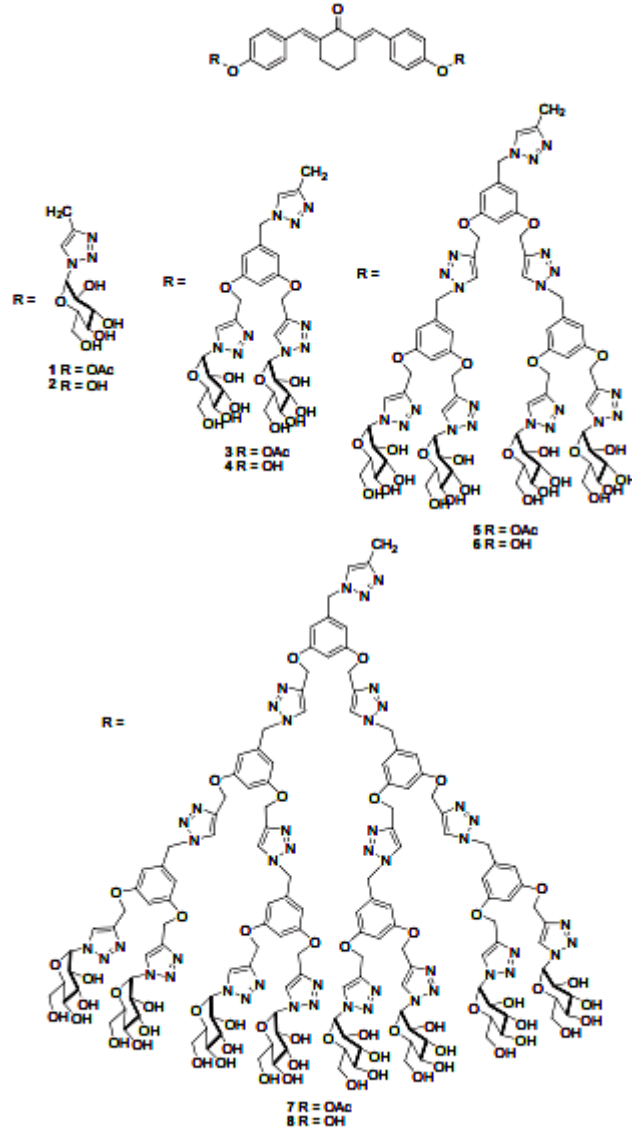
Şekil 2.32. Bazı dendrimer türleri.

Üç boyutlu yapıdaki dendrimerlerin, iç çekirdek, iç dal grupları ve yüzey grupları nedeniyle çok fonksiyonlu uç gruplar, paralel olmayan moleküler tekdüzelik ve değişik iç dallar gibi eşsiz özelliklere sahip olduklarını vurgulamışlardır. Bu özelliklerden dolayı, dendritik yapıların farmakolojik uygulamalardan iyileştirici ve biyomedikal uygulamalara kadar birçok alanda kullanıldıklarını belirtmişlerdir. Şekil 2.33’de dendrimerlerin uygulama alanlarından bazıları özetlenmiştir.



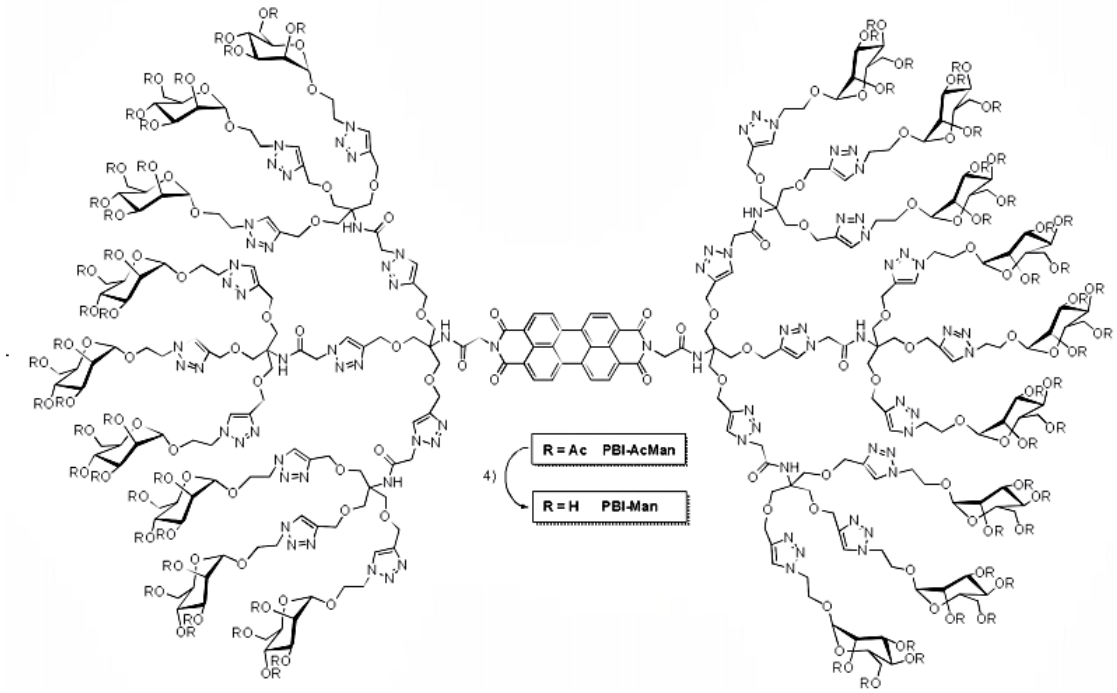
Şekil 2.33. Dendrimerlerin bazı uygulamaları.

Rajakumar ve ark., (2014) klik kimya uygulamalarını kullanarak α -D-glikopiranozid ve triazol köprülerini içeren yeni bir glikodendrimer türü iskeleti sentezlemişlerdir. Sentezledikleri glikozit yapıyı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MALDI-TOF ile karakterize etmişlerdir. Dendritik yapının sitotoksit araştırmalarını yapmışlardır. Kalp hücrelerini glikodendrimer varlığında ve yokluğunda normal ve yüksel seviyede glikoza maruz bırakmışlardır. Bu çalışmada, antidiyabetik ve kardiyo tedavilerinde yüksek seviyede glikozdan gelen toksisiteye karşı glikodendrimerin koruyucu olduğunu vurgulamışlardır (Şekil 2.34).



Şekil 2.34. Sentezlenen glikodendrimlerin yapısı.

Wang ve ark., (2014) yüksek floresan kuantum verimiyle perilen bisimid tabanlı suda çözünebilen floresan glikodendrimersentezlemiştir (Şekil 2.35). Glikodendrimersentezini tert-bütoksi karbonil koruyucu grubu uzaklaştırdıktan sonra, homojen THF/su içinde sodyum askorbat ve CuSO₄ varlığında standart Cu(I) koşullarında, tripropargilat bileşiğinin trivalen glikozit azit bileşiği ile kapanma tepkimesi ile konvergent uygulamanın bir türü olarak gerçekleştirmişlerdir. Optik özellikleri, UV-Vis ve floresan spektroskopisi kullanarak belirlemiştir. Eş odaklı Lazer Tarama Mikroskopisi ile yapının makrofaj hücreleri ile bağlanma özelliğini belirlemiştir.



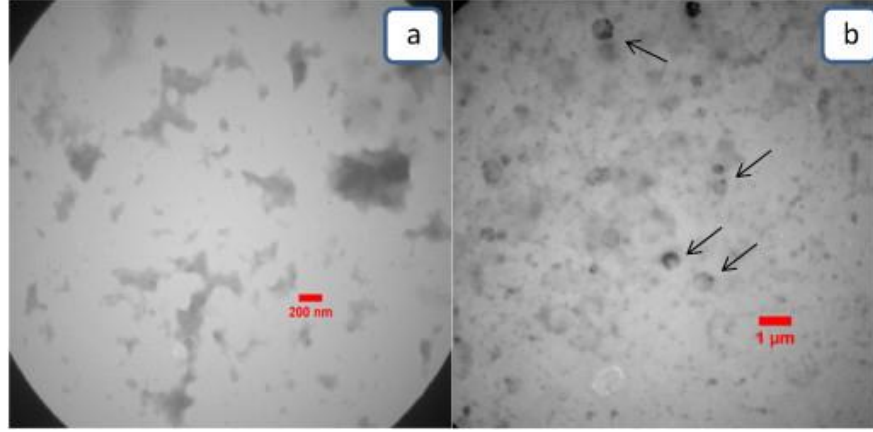
Şekil 2.35. Sentezlenen glikodendrimerlerin yapısı.

Khalili ve ark., (2015) kitosan- benzoik asitten sentezledikleri nanojellere kekik yağı yükleyerek antifungal etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla ilk olarak kitosan ve benzoik asitten nanojel sentezlemiş ve yapı aydınlatması için spektrometrik (FTIR), mikroskopik (SEM ve TEM) yöntemlerini kullanmışlardır. *In vivo* denemeler ile yağ kapsüllemiş nanojellerin *Aspergillus flavus* küfünün üremesini önlediğini yani oldukça iyi antifungal etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Yang ve ark., (2015) Terpinen-4-ol/ β -cyclodextrin kompleks molekülünü oluşturarak, oluşan yapıyı FTIR, UV-Vis, XRD, TG ve $^1\text{H-NMR}$ ile karakterize ederek özelliklerini bildirmişlerdir. Oluşan yapıyı liyofilizasyon yöntemi ile katı forma dönüştürerek kullanım kolaylığı sağlamışlardır. Yükleme kapasitesini ve kapsülasyon etkisini %11,68 ve % 97,82 olarak hesaplamışlardır. Kompleks yapıdan farklı sıcaklıklarda (40, 60, 80 ve 100 °C) salınım kinetiğini incelemişlerdir. Salım kinetiğinin sıcaklık ile arttığını rapor etmişlerdir. Kompleks yapının *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E.coli* bakterilerine karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Mohammadi ve ark., (2015) kitosana *Zataria multiflora* esansiyel yağını (ZEO) yükleyerek, elde ettikleri nanoparçacıkların özelliklerini incelemişlerdir. İyonik jelleşme tekniği ile hazırladıkları nanoyapıların, TEM analizi sonucunda 125-175 nm boyutlara

sahip olduğunu bildirmişlerdir. UV-Vis tekniğini kullanarak yükleme kapasitesi ve ilaç kapsülasyonunu hesaplamışlardır. Esansiyel yağ yüklenmiş nanoparçacıkların, gri küf mantarı olarak bilinen *Botrytis cinerea Pers.* mantarına karşı etkisini araştırmışlardır. Yüklü parçacıklardan ZEO molekülünün *in vitro* salınım kinetiğinin Fick kinetiğine göre olduğu sonucuna varmışlardır (Şekil 2.36).

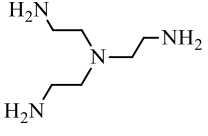
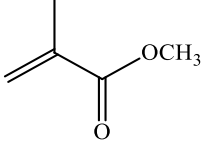
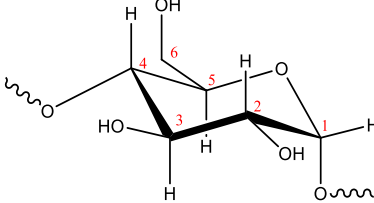
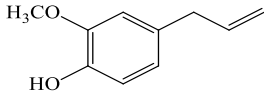
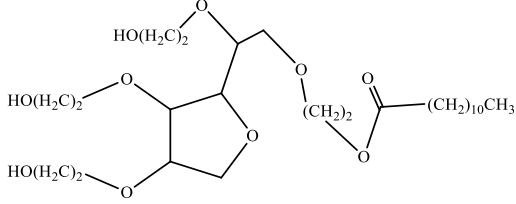
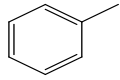
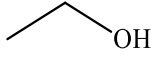


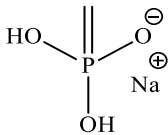
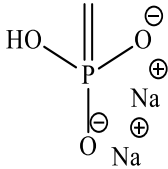
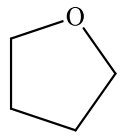
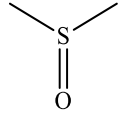
Şekil 2.36. TEM görüntüleri; kitosan (a) ve ZEO yüklü kitosan (b).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

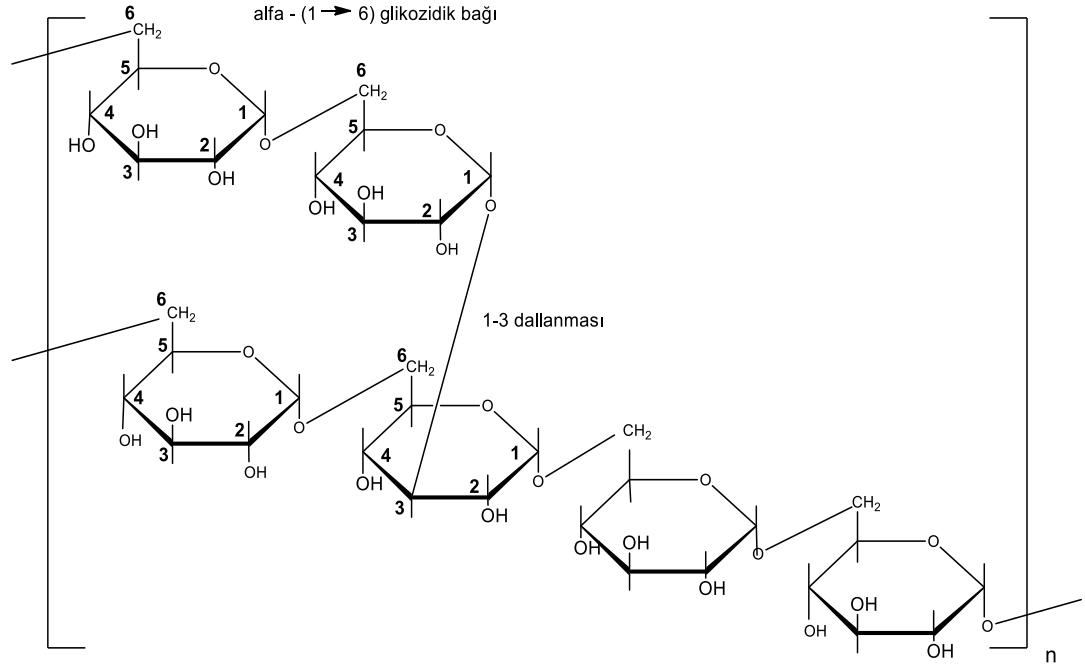
Kimyasal Adı	Yapısı	Marka
tris(2-aminoetil)amin		Sigma-Aldrich
Metil metakrilat		Merck
Hidrazin hidrat (%85) (v/v)	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich
Dekstran (M_w : 9000-11000 g/mol)		Sigma-Aldrich
Eugenol (esansiyel yağ)		BioAust
tween 20 (polioksietilen20 sorbitan monolorat)		Merck
Müller Hinton Agar	---	Sigma-Aldrich
Selüloz membran (MWCO 1000)	---	Sigma-Aldrich
Metanol	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	Merck
Toluen		Merck
Etanol		Merck

NaH ₂ PO ₄		Merck
Na ₂ HPO ₄		Merck
HCl	H—Cl	Merck
THF		Sigma-Aldrich
DMSO		Sigma-Aldrich

3.1.1.1. Dekstran

Dekstran mikrobiyolojik sentez ile elde edilen polisakkaritlerin yaygın kullanılan bir adıdır. Doğada bol miktarda bulunan biyobozunur, inert ve toksik olmayan, bir glikoz monomerlerinin α -1,6 (bazı durumlarda α -1,2; α -1,3; α -1,4) glikozit bağlarıyla oluşturdukları polimerlerdir (Gladysheva ve ark., 2001). Üç hidroksil grubu ile hidrojen akseptör eterik oksijen, hidrojen donör ve akseptör hidroksil gruplarına sahiptir. Su ile ve genel olarak polar çözücülerle H-bağı yapabilmektedir (Schainka ve Smit, 2007) (Şekil 3.1).

Dekstran su ve elektrolit çözeltilerinde kararlı olarak çözünebilir. pH çözünürlük üzerine etki etmez. Aynı zamanda gliserol, etilen glikol, formamid, metil sülfid gibi diğer çözücülerde de çözünebilme özelliğine sahiptir. Dekstran metanol, etanol gibi monohidrik alkollerde ve aseton, 2-propanon gibi pek çok ketonda çözünmez. Doğal bir polisakkarit olması nedeniyle viskozitesi, pH ya da tuz derişiminden etkilenmez. Kuru olarak depolandığında 5 yıldan daha uzun süre kararlılığını korur. Dekstran hava ile temas ettiğinde yavaşça nem çeker. Dekstran çözeltileri otoklavlanabilir. Bu çözeltiler uzun yıllar sabit sıcaklıkta ve pH 6-7'de saklanabilirler.

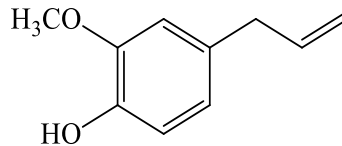


Şekil 3.1. Dekstran.

3.1.1.2. Eugenol

Eugenol fenil propen ($C_{10}H_{12}O_2$), kimyasal bileşik sınıfına ait, bir fenil propanoittir. Açık sarı renğinde yağmsı bir sıvıdır. Karanfil, defne yaprağı, hindistan cevizi, tarçın, fesleğen gibi bitkilerden ekstrakte edilir. Karanfilin karakteristik kokusuna sahiptir. İsmi, karanfil bitkisinin sistematik isminden *Eugenia aromaticum* ya da *Eugenia caryophyllata*'dan gelmektedir. Eugenol, karanfil yağının %75-90'lık kısmını oluştururken, karanfil kokusunun başlıca bileşenidir.

Eugenol zayıf asidik karakterde, suda az çözünen ama organik çözücülerde çözünebilen uçucu fenolik bir bileşiktir. Alkol, kloroform, eter, glasiyel asetik asit ile kolayca karışabilir ve sulu sodyum hidroksit çözeltisinde çözünür (Barceloux, 2008).



Şekil 3.2. Eugenol (4-alil-2-metoksi-fenol).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Marka/Model
Isıtcılı magnetik karıştırıcı	VELP-Scientifica
Vakum etüvü	Nüve
pH metre	HI-9321 Processor pHmeter
FTIR	Perkin Elmer Spectrum One ATR
¹ H-NMR	Avance III HD/ Ascend™ 600 ULH
¹³ C-NMR	Avance III HD/ Ascend™ 600 ULH
Seyreltik Çözelti Viskozimetresi	Fungilab
Elementel Analiz	Thermo Scientific Flash 2000
GPC	Malvern/ VISCOTEK 270max
XRD	Rigaku Smart Lab
SEM	Jeol 5500 / Oxford Inca-X
DSC	Mettler Toledo/DSC 1 STARe System
TGA	Mettler Toledo/TGA 1 Stare System
Çift Işınlı UV-Visible Spektrofotometre	Thermo Scientific Evolution 160
Santrifüj	Hettich Rotofix 32a
İnkübatör	Nüve
Liyofilizatör	Labconco

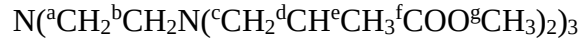
3.2.Yöntem

3.2.1. Dendritik Poliaminlerin Sentezi

3.2.1.1.Hekzametil 3,3',3'',3''',3''''',3'''''-(2,2',2''-nitritotris(etan-2,1-dil) tris (azanetril)) heksakis(2-metilpropanoat) Sentezi (C1)

0,219 g tris(2-aminoetil)amin'in 25 mL metanol içindeki çözeltisi 0,968 g metil metakrilatın 25 mL metanol içindeki çözeltisine bir saat sürede tamamlanacak şekilde damla damla eklenmiştir. Bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 gün boyunca karıştırılmıştır. Ürün, dietil eter ile iki kez yıkandıktan sonra, koyu sarı çözeltinin çözücüsü ve fazla metil metakrilat 45 °C'de evaporatör ile buharlaştırılmış ve

sonra vakum etüvünde kurutulmuştur (Esfand ve Tomalia, 2001; Kim ve ark., 2011; Shah ve ark., 2013). Elde edilen ürünün yapı analizi, elementel analiz, FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile yapılmıştır.



Verim: % 64,5

¹H-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 1,17 (18H, e); 2,53 (6H, b); 2,86 (6H, a); 3,4 (6H, d); 3,68 (18H, g); 2,66 (12H, c)

¹³C-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 15,36 (e); 39,87 (d); 47,47 (a,b); 52,75 (g); 176,21 (f), 51,55 (c)

FTIR (cm⁻¹): 2949 (*ν*CH₂), 2880 (*ν*CH₂), 2817 (*ν*CH₂), 1729 (*ν*C=O ester), 1360 (*ν*CHCH₃), 1256 (*ν* C-O-C).

3.2.1.2. 3,3',3'',3''',3''''',3'''''-(2,2',2''-nitritoltris(etane-2,1-dil)tris(azanetril))

heksakis (N-(2-(bis(2-aminoetil) amino)etil)-2-metilpropanamid) Sentezi (C2)

C1 maddesinin (0,217 g) 20 mL metanoldeki çözeltisi 0,58 g tris(2-aminoetil)amin'in 20 mL metanol içindeki çözeltisine damla damla eklenmiştir. Buz banyosunda iki saat karıştırıldıktan sonra, oda sıcaklığında 7 gün boyunca karıştırılmıştır. Koyu sarı çözeltinin çözücüsü uçurularak, aşırı tris(2-aminoetil)amin toluen-metanol azeotropik karışımı (9:1) ile ayrılmıştır. Elde edilen faz metanol ile yıkanarak fazla toluen ayrılmıştır. Ürün, dietil eter ile iki kez yıkandıktan sonra, çözücü 45 °C'de evaporatör ile buharlaştırılmış ve sonra vakum etüvünde kurutulmuştur (Esfand ve Tomalia, 2001; Kim ve ark., 2011; Shah ve ark., 2013). Elde edilen ürünün yapı analizi, FTIR, elementel analiz, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile yapılmıştır.



Verim: %71,16

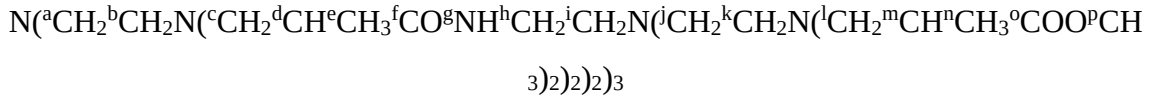
¹H-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ:1,19 (18H, e); 2,50 (6H, b); 2,76 (16H, c); 2,78 (6H, d); 7,31 (6H, g); 2,49 (12H, h); 4,43 (12H, i); 2,51 (24H, j); 2,53 (24H, k); 5,71 (24H, l).

¹³C-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 47,4 (a,b); 53,4 (c); 39,54 (d); 16,11 (e); 175,69 (f); 78,79 (h); 57,36 (i); 53,46 (j); 37,40 (k)

FTIR (cm⁻¹): 3351 (νNH₂), 3277 (νNH), 2921 (νCH₂), 2849 (νCH₂), 2804 (νCH₂), 1654 (νC=O amid), 1559 (δNH, νC-N), 1350 (νCHCH₃), 1037 (νC-N-C).

3.2.1.3.C2'nin Metil Esteri Sentezi (C3)

C2 maddesinin (0,296 g) 25 mL metanol içindeki çözeltisi 0,568 g metil metakrilatın 25 mL metanol içindeki çözeltisine bir saat sürede tamamlanacak şekilde damla damla eklenmiştir. Buz banyosunda 1 saat ve sonra oda sıcaklığında 5 gün boyunca karıştırılmıştır. Ürün, dietil eter ile iki kez yıkandıktan sonra, koyu sarı-kahve çözeltinin çözücüsü ve fazla metil metakrilat 45 °C'de evaporatör ile buharlaştırılmış ve sonra vakum etüvünde kurutulmuştur. (Esfand ve Tomalia, 2001; Kim ve ark., 2011; Shah ve ark., 2013). Elde edilen ürünün yapı analizi, FTIR, elementel analiz, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile yapılmıştır.



Verim: %63,85

¹H-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 3,63 (24H, p); 1,18 (120H e,n); 7,3 (6H, g); 2,52-2,54 (a,b); 2,58- 2,83 (c,d); 3,4 (j,k).

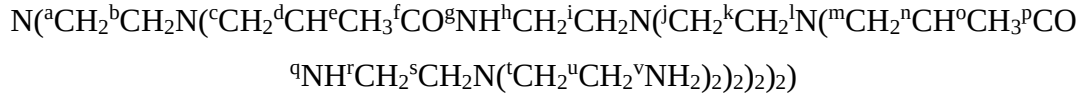
¹³C-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ:52,75 (p); 176,29 (o,f); 36,95 (d,m); 15,86 (e,n); 51,61 (l); 52,4 (j); 54,27 (h)

FTIR (cm⁻¹): 3299 (νNH), 2949 (νCH₂), 2876 (νCH₂), 2817 (νCH₂), 1729 (νC=O ester), 1655 (νC=O amid), 1553 (δNH, νC-N), 1456 (δNH, νC-N), 1356 (νCHCH₃), 1257 (ν C-O-C.)

3.2.1.4.C3'ün Poliamin İskeleti Sentezi (C4)

C3 maddesinin (0,344 g) 20 mL metanoldeki çözeltisi 0,71 g tris(2-aminoetil)amin'in 20 mL metanol içindeki çözeltisine damla damla eklenmiştir. Buz banyosunda iki saat karıştırıldıktan sonra, oda sıcaklığında 7 gün karıştırılmıştır. Koyu sarı çözeltinin çözücüsü 45 °C'de evaporatör ile buharlaştırılmış ve sonra vakum etüvünde kurutulmuştur. Aşırı tris(2-aminoetil)amin toluen-metanol azeotropik karışımı (9:1) ile ayrılmıştır. Elde edilen faz metanol ile yıkanarak fazla toluen ayrılmıştır. Ürün, dietil eter ile iki kez yıkandıktan sonra, çözücüsü evaporatör ile buharlaştırılmış ve sonra

vakum etüvünde kurutulmuştur. (Esfand ve Tomalia, 2001; Kim ve ark., 2011; Shah ve ark., 2013). Elde edilen viskoz sarı-kahve ürünün yapı analizi, FTIR, elementel analiz, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile yapılmıştır.



Verim: %76,53

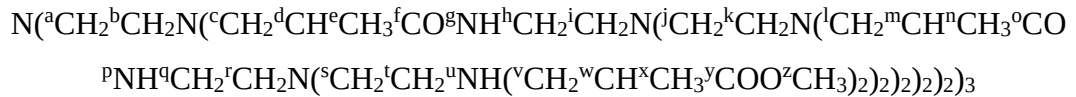
^1H -NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 5,71 (v); 8,3 (g,p); 0,97 (e,n); 2,89 (d,m); 3,1 (a,b); 2,51 (j,k); 2,49 (p,s); 2,38 (u,t)

^{13}C -NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 15, 86 (e,n); 174, 93 (f,o); 39,47 (d,m); 56,9 (h,i); 48,5 (a,b); 47,15 (k,j); 41,34 (c,l); 36,95 (u,t).

FTIR (cm^{-1}): 3349 (νNH_2), 3269 (νNH) 2935 (νCH_2), 2811 (νCH_2), 1628 ($\nu\text{C=O}$ amid), 1574 (δNH , $\nu\text{C-N}$), 1484(δNH , $\nu\text{C-N}$), 1388 (νCHCH_3), 1037 ($\nu\text{C-N-C}$).

3.2.1.5.Dendritik Poliaminin Metil Esteri Sentezi (C5)

C4 maddesinin (0,31 g) 25 mL metanol içindeki çözeltisi 0,586 g metil metakrilatın 25 mL metanol içindeki çözeltisine bir saat sürede tamamlanacak şekilde damla damla eklenmiştir. Bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 gün boyunca karıştırılmıştır. Ürün, dietil eter ile iki kez yıkandıktan sonra, koyu sarı-kahve çözeltinin çözücüsü ve fazla metil metakrilat 45 °C’de evaporatör ile buharlaştırıldıktan sonra vakum etüvünde kurutulmuştur. (Esfand ve Tomalia, 2001; Kim ve ark., 2011; Shah ve ark., 2013). Elde edilen ürünün yapı analizi, FTIR, elementel analiz, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile yapılmıştır.



Verim: %63,03

^1H -NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 3,68 (z); 7,3 (g,p); 1,18 (e,n,w); 3,4 (a,b); 2,91 (c,l,v); 2,61 (r,s); 2,49 (t,u).

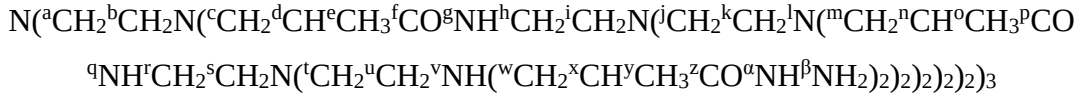
^{13}C -NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 176, 24 (f,o,x); 15,29 (d,n,w); 37,43 (z); 39,79 (e,n,y); 57,4 (a,b); 52,77 (c,l,u); 51,57 (h,i); 51,54 (p,r); 49, 81 (s,t).

FTIR (cm⁻¹): 3299 (νNH) 2948 (νCH₂), 2880 (νCH₂), 2815 (νCH₂), 1729 (νC=O ester), 1651 (νC=O amid), 1547 (δNH, νC-N), 1456 (δNH, νC-N) 1358 (νCHCH₃), 1256 (ν C-O-C.)

3.2.2. Glikodendrimerin Sentezi

3.2.2.1. Poliamin-Hidrazin (PAH) Bileşiğinin Sentezi (C6)

Sentezlenen metil ester grubu ile sonlanmış, C5 maddesinin hidrazid ile sonlanmış formu sentezlenmiştir. C5 maddesinin (2,27 g) 30 mL metanoldeki çözeltisi, %85'lik hidrazin hidrat (1:1 v/v) çözeltisine 30 dakikada damla damla eklenmiş ve 24 saat, 120 °C'de geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Fazla çözücü ve hidrazin hidrat evaporatör ile 60 °C'de uzaklaştırıldıktan sonra vakum etüvünde kurutulmuştur (Liu ve ark., 2012; Zhu ve ark., 2010). Poliamin-hidrazid (PAH) ürününün yapısı FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elementel analiz ve GPC ile aydınlatılmıştır.



Verim: % 82,1

¹H-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,3 (α); 2,3 (β); (yeni eklenen hidrazid protonları)

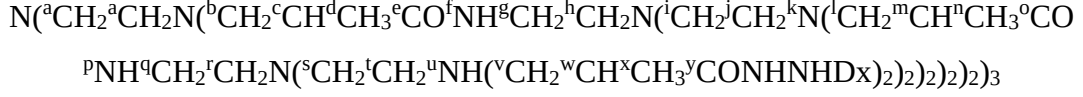
¹³C-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 179 (z)

FTIR (cm⁻¹): 3377 (νNH₂), 3195 (νNH) 2965 (νCH₂), 2931 (νCH₂), 2826 (νCH₂), 1626 (νC=O amid), 1546 (δNH, νC-N), 1457(δNH, νC-N), 1372 (νCHCH₃), 1050 (νC-N-C).

3.2.2.2. Dendritik Poliamin Dekstran (DPADx) Yapısının Sentezi (C7)

DPADx yapısının sentezi için Liu ve ark., 2010; Godula ve Bertozzi, 2010; tarafından kullanılan yöntemler modifiye edilmiştir. Poliamin iskeletinin dekstran ile konjugasyonu için, PAH bileşiğinin pH5 sodyum fosfat tamponunda çözülüp ortama dekstran (Mw 9000-10000 g/mol) eklenerek elde edilen karışım geri soğutucu altında 36 saat karıştırılmıştır. Fazla çözücü evaporatör ile 60 °C'de bekletilerek buharlaştırıldıktan sonra vakum etüvünde kurutulmuştur. Ürün, selüloz membran (MWCO 1000) kullanılarak, deiyonize saf su kullanılarak saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış yoğun açık sarı çözelti liyofilize edilerek kurutulmuştur. Elde edilen açık sarı katı ürünün yapı

aydınlatması FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, XRD, elementel analiz, GPC, DSC, SEM teknikleri, çözünürlük denemeleri ve sudaki çözeltisinin viskozite ölçümü ile yapılmıştır.



Verim: %79,18

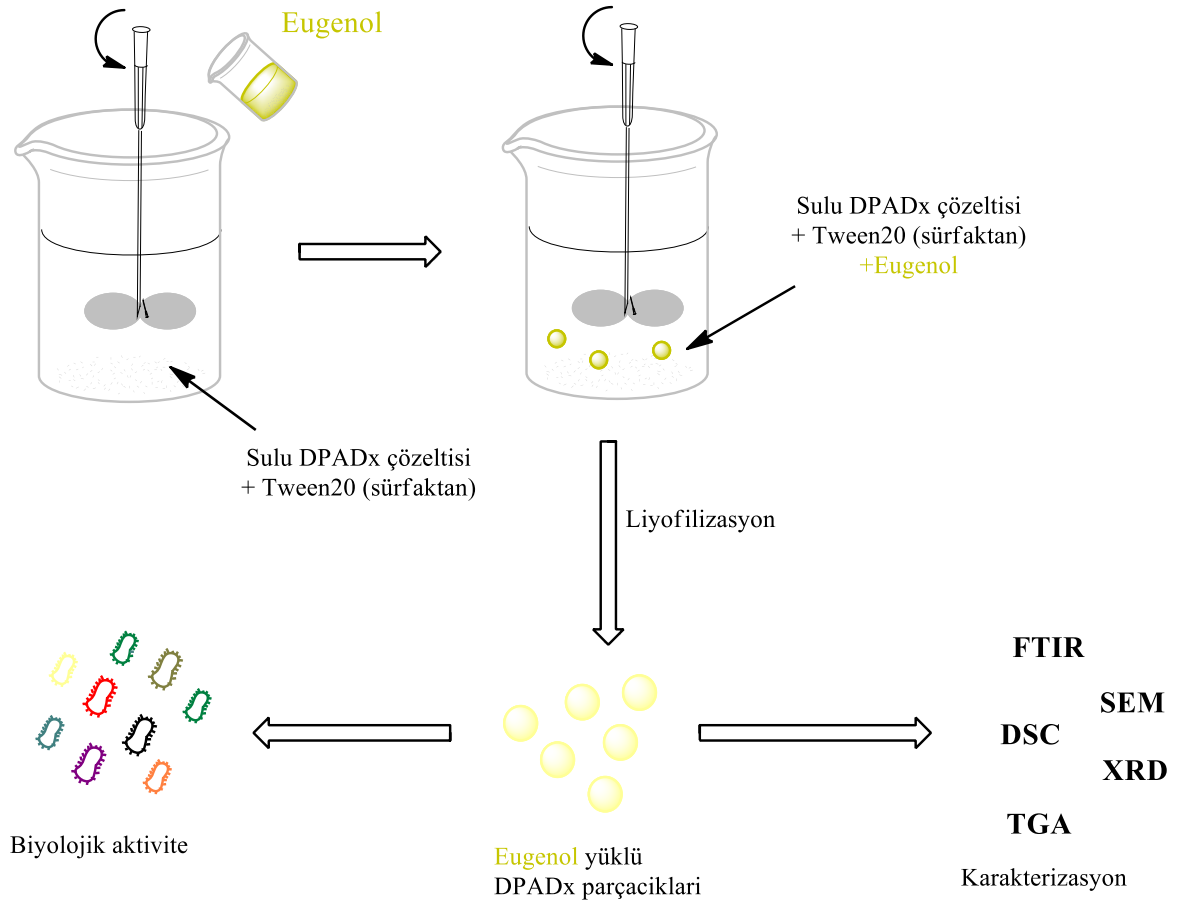
¹H-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 3,1 (dekstran C4); 3,2 (dekstran C2); 3,6 (dekstran C3); 3,7 (dekstran C5); 3,9 (dekstran C6); 4,6 (dekstran C1, anomerik karbon protonu)

¹³C-NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 66 (dekstran C6); 70 (dekstran C5); 71 (dekstran C3); 72 (dekstran C2); 73 (dekstran C4); 98 (dekstran C1, anomerik karbon); 175 (-CON-, amid)

FTIR (cm⁻¹): 3265 (νNH), 3193 (νOH), 3022 (νOH) 2961 (νCH₂), 2931 (νCH₂), 2823 (νCH₂), 1637 (νC=O amid), 1543 (δNH, νC-N), 1456 (δNH, νC-N), 1368 (νCHCH₃), 1266 (karbohidratlarda OH deformasyon piki), 1114 (C-O, C4 karbonuna ait), 1044 (α (1-6) glikozit bağları etrafında zincir gerilmesi,) 916 (ν α-glikozit bağı).

3.2.3. DPADx'e Eugenol Yüklenmesi

DPADx'e esansiyel yağ eugenol yüklenmesi için öncelikle DPADx'in suda %5'lik çözeltisi hazırlanmıştır. Çözelti ikiye bölünmüş ve 0,05 mL tween 20 (%0,002 v/v) ve 0,16 mL eugenol (4-alil-2-metoksi fenol) eklenerek vortekslenmiştir. Başlangıçta açık sarı renkli olan çözeltinin renginin önce turuncuya, daha sonra bulanık sarıya döndüğü gözlenmiştir (Şekil 3.3). İkinci tüpe 0,05 mL tween 20 eklenerek vortekslenmiş ve kontrol örneği olarak kullanılmıştır. Elde edilen çözelti liyofilizatör ile kurutularak gerekli analizlerin yapılması için buzdolabında bekletilmiştir.



Şekil 3.3. DPADx'e eugenol yüklenmesinin şematik gösterimi.

3.2.4. Eugenol Yüklü DPADx'in Karakterizasyonu

DPADx yapısına emülsiyon yöntemi ile eugenol yüklenmiş ve elde edilen yeni ürün karakterize edilmiştir. Eugenol yüklenmiş DPADx, UV-Vis, FTIR, DSC, TGA, XRD ve SEM analizleri ile karakterize edilmiştir.

3.2.4.1. UV-Vis Analizi ile Standart Doğrusu Çizimi

0,05 mL tween 20 içeren eugenol yağının metanolde stok çözeltisi hazırlanmış ve Çift Işınlı UV-Vis Spektrofotometre (THERMO SCIENTIFIC Evolution 160) ile 200-600 nm aralığında tarama yapılmış ve çalışılacak dalga boyu 426 nm olarak belirlenmiştir. Elde edilen absorbans değerleri, derişime karşı grafiğe geçirilerek standart doğrusu çizilmiş ve absorbansı derişime bağlayan doğru denklemi bulunmuştur.

3.2.4.2. Yükleme Verimi Hesabı

Yükleme verimi (% verim), dondurularak kurutulan yükleme karışımının ağırlığının, teorik olarak toplam (yağ+DPADx) ağırlığa oranlanması ile hesaplanmıştır (Eşitlik 3.1) (Banerjee ve ark., 2012).

$$\% \text{ verim} = \frac{\text{Elde edilen yükleme karışımının ağırlığı (g)}}{\text{toplam ağırlık (yağ + DPADx)(g)}} * 100 \quad (3.1)$$

3.2.4.3. Yükleme Etkisi ve Yükleme Kapasitesi Hesabı

DPADx'in (0,263 g) eugenolü yükleme etkisini hesaplamak için 0,4 mL yükleme çözeltisi 20 mL 2M HCl çözeltisi ile karıştırılmıştır. Elde edilen çözelti 95 °C'de 30 dakika kaynatıldıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutulmuştur. 4 mL etanol eklendikten sonra oluşan bulanık çözelti santrifüj cihazı ile 3500 RPM'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen açık sarı berrak çözeltinin UV-Vis Spektrofotometresi ile 426 nm'de absorbansı ölçülerek yüklenen gerçek yağ derişimi hesaplanmıştır. DPADx'e teorik olarak yüklenen yağ miktarı da hesaba katılarak yükleme etkisi ve yükleme kapasitesi Eşitlik 3.2 ve 3.3 kullanılarak hesaplanmıştır (Woranuch ve Yoksan, 2013).

$$\text{yükleme etkisi} = \frac{\text{yüklenen eugenol ağırlığı (mg)}}{\text{başlangıçtaki eugenol ağırlığı (mg)}} * 100 \quad (3.2)$$

$$\text{yükleme kapasitesi} = \frac{\text{yüklenen eugenol miktarı}}{\text{DPADx ağırlığı}} * 100 \quad (3.3)$$

3.2.5. Yapı Analizleri

3.2.5.1. FTIR Analizleri

Sentezlenen bütün yapıların FTIR spektrumları Perkin Elmer Spectrum One ATR model (4000-600 cm⁻¹) cihazı ile alınmıştır.

Ayrıca, kontrol yapısının (eugenol içermeyen yükleme karışımı), eugenol esansiyel yağının ve eugenol yüklenen DPADx yapısının FTIR spektrumları alınmıştır.

Kontrol yapısının FTIR (cm⁻¹) fonksiyonel grup ve dalga boyları: 3265 (νNH), 3193 (νOH), 3022 (νOH) 2961 (νCH₂), 2931 (νCH₂), 2823 (νCH₂), 1637 (νC=O amid), 1543

(δ NH, ν C-N), 1456(δ NH, ν C-N), 1368 (ν CHCH₃), 1266 (karbohidratlarda OH deformasyon piki), 1114 (C-O, C4 karbonuna ait), 1044 (α (1-6) glikozit bağları etrafında zincir gerilmesi,) 916 (ν α -glikozit bağı).

Eugenol'ün FTIR (cm⁻¹) fonksiyonel grup ve dalga boyları: 3444 (fenol), 3080 (sp² vinil), 1615-1468 (aromatik halka), 1269 (aromatik vinil), 1121 (ν OCH₃), 795 (aromatik halka meta yönlenmiş grup), 743 (aromatik halka orto yönlenmiş grup)

Eugenol yüklenen DPADx'in FTIR (cm⁻¹) fonksiyonel grup ve dalga boyları: 3545-3444 ((ν NH), (ν OH)), 3080 (sp² vinil), 2961 (ν CH₂), 2871 (ν CH₂), 1723(ν C=O amid), 1609-1468 (aromatik halka), 1366 (ν CHCH₃), 1269 (aromatik vinil), 1120 (ν OCH₃), 1038 (α , (1-6) glikozit bağları etrafında zincir gerilmesi), 916 (ν , α -glikozit bağı), 794 (aromatik halka meta yönlenmiş grup), 743 ((aromatik halka orto yönlenmiş grup)

3.2.5.2. ¹H-NMR Analizleri

Sentezlenen tüm yapıların ¹H-NMR analizi 600 MHz'de 25 °C çözücü DMSO kullanılarak Avance III HD/ Ascend™ 600 ULH cihazı ile yapılmıştır.

3.2.5.3. ¹³C-NMR Analizleri

Sentezlenen tüm yapıların ¹³C-NMR analizi 600 MHz'de 25 °C çözücü DMSO kullanılarak Avance III HD/ Ascend™ 600 ULH cihazı ile yapılmıştır.

3.2.5.4. GPC Ölçümleri

Dx ve DPADx'in ağırlıkça ortalama molekül ağırlıkları (M_w); hidrodinamik hacim (Rh); polidisperslik indisi (PI) olarak adlandırılan moleküler ağırlığı dağılımı (M_w/M_n), dakikada 1 mL akış hızı [(LS: Işık saçılım - RALS: right angle, LALS: low angle), RI (Kırılma indisi), UV (Mor Ötesi), $[\eta]$ (intrinsik viskozite) dedektörleri olmak üzere 4 adet dedektör kullanılarak GPC (Malvern/ VISCOTEK 270max) ile belirlenmiştir.

3.2.5.5. Elementel Analizler

Sentezlenen tüm yapıların, teorik olarak hesaplanan ve THERMO SCIENTIFIC Flash 2000 elementel analiz cihazı ile ölçülen C, H ve N atom yüzdeleri karşılaştırılmıştır.

3.2.5.6. Çözünürlük Testi

Dx ve DPADx'in çeşitli çözücülerde (su protik polar; DMSO dipolar aprotik; THF aprotik polar; metanol polar protik) çözünürlükleri incelenmiştir.

3.2.5.7. Viskozite Ölçümleri

3.2.5.7.1. Döner Çözelti Viskozimetresi ile Dinamik Viskozitenin Bulunması

Dx ve DPADx'in 0,015 g/dL derişiminde sudaki çözeltilerinin dinamik (mutlak) viskoziteleri Fungilab Döner Silindir Viskozimetresiyle düşük viskozite adaptörü (LCP uç) kullanılarak 25 °C'de ölçülmüştür. Ölçümler 3 kez tekrarlanmıştır.

3.2.5.7.2. Ubbelohde Viskozimetresi ile İntinsik Viskozitenin Bulunması

Dx ve DPADx'in 0,030 g/dL derişiminde sulu çözeltilerinin akış süreleri Ubbelohde Viskozimetresi kullanılarak 25 °C'de ölçülmüştür. Ölçümler 3 kez tekrarlanmıştır. Solomon Ciuta Eşitliği (Eşitlik 3.4) kullanılarak intrinsik viskoziteleri hesaplanmıştır.

$$[\eta] = \frac{[2(\eta_{sp} - \ln \eta_r)]^{1/2}}{c} = \frac{[2(\eta_r - 1 - \ln \eta_r)]^{1/2}}{c} \quad (3.4)$$

3.2.5.8. XRD Analizleri

Dx, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in X-ışını analizleri Cu αK-beta ışın kaynağı kullanılarak (40kV, 30 mA) ölçüm aralığı $3^\circ \leq 2\theta \leq 90^\circ$, tarama hızı $4^\circ / \text{dk}$ ve örnekleme aralığı $0,02^\circ$ olarak Rigaku Smart Lab marka cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.9. Yüzey Morfolojisi

Dx, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in yüzey morfolojisi JEOL 5500 / OXFORD Inca-X marka taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak belirlenmiş ve SEM mikrografları alınmıştır.

3.2.5.10. DSC Analizleri

Dx, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in ısı özellikleri (Mettler Toledo/DSC 1 STARE System) DSC ile ölçülmüştür. Analizler, -50 °C ile 500 °C sıcaklıkları arasında, ısıtma hızı $10^\circ \text{C} / \text{dk}$ ile dinamik azot atmosferi altında yapılmıştır.

Isı etkisiyle meydana gelen camsı geçiş, erime ya da ısıl bozunma sıcaklıkları belirlenmiştir.

3.2.5.11.TGA Analizleri

METTLER TOLEDO/TGA 1 STARE System, TGA cihazı kullanılarak Dx, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in ağırlığındaki değişim, zamana ve sıcaklığa bağlı olarak incelenmiştir. Analizler, 0 °C ile 700 °C sıcaklıkları arasında ısıtma hızı 10 °C /dk ile dinamik azot atmosferi altında yapıların termal-oksidatif bozunma davranışları tespit edilmiştir.

3.2.6. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

Eugenol esansiyel yağının, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklenen DPADx yapılarının *in vitro* antimikrobiyal etkisi Gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*) bakterilerine karşı test edilmiştir. Antimikrobiyal deneyler MKÜ Veteriner Fakültesi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.2.6.1. Disk Difüzyon Yöntemi

Eugenol esansiyel yağının, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklenen DPADx *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri belirtilen bakteriler kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Test edilen bakterilerin 37 °C'de 24 saat inkübasyonundan sonra Mc farland 0,5'e göre süspansiyonları hazırlanmış ve Müller Hinton Agarın üzerine $\sim 1 \times 10^8$ cfu/mL olacak şekilde yayma plak yöntemi ile yayılmıştır. Agar üzerine 3 adet steril disk yerleştirilmiş ve bu disklere 10 µL esansiyel yağ (eugenol), %50 eugenol/DPADx ve 10 µL DPADx eklenmiştir. Hazırlanan agarlar 37 °C'de 24 saat inkübasyona tabi tutulmuştur ve inkübasyon sonrasında diskler etrafında oluşan alanların ölçülmesiyle antimikrobiyal etkinin varlığı tespit edilmiştir.

3.2.6.2. Agar Dilüsyon Yöntemi

Eugenol esansiyel yağının, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklenen DPADx yapılarının belirtilen bakteri suşlarına yönelik MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmalarda, eugenol derişimi Muller Hinton agar besiyeri içerisinde %4; 2; 1; 0,5 ve 0,25 olacak şekilde seyreltik çözeltilerle hazırlanmıştır. Bakteri süspansiyonları, kökenlerin 24 saatlik kültürlerinden alınmış koloniler Nutrient broth

içinde 37 °C'de 24 saat inkübasyona tabi tutulmuştur, inkübasyon sonrasında 0,5 Mc Farland bulanıklığı kullanılarak her bir agar üzerine $\sim 1-2 \times 10^6$ cfu/ml olacak şekilde ekimleri yapılmıştır. Petriler 18-24 saat arası 37 °C'de inkübe edildikten sonra, üremenin görülmediği en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonu o antimikrobiyal maddenin MİK değeri olarak kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. DPADx Yapısının Sentezi

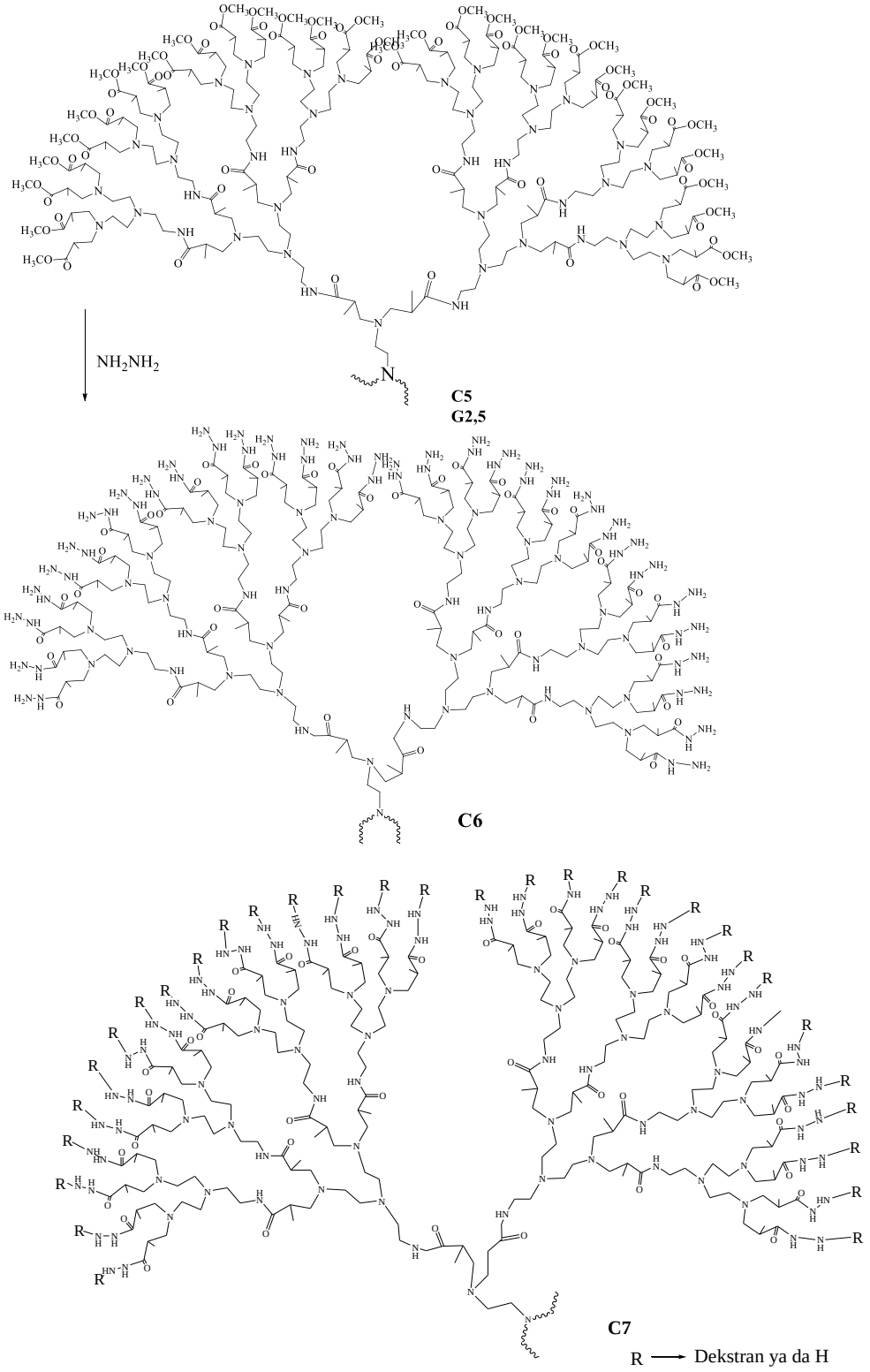
Dekstran zinciri ile konjuge edilmiş 2,5 jenerasyonlu dendritik poliamin bileşiği (DPADx) yedi adımda çözelti fazında, divergent (ayrılan) sentez yöntemiyle sentezlenmiştir. Sentezlenen ürünlerin yapıları Şekil 4.1a ve Şekil 4.1b’de gösterilmiştir.

Başlatıcı çekirdek olarak, daha önce rapor edilen klasik başlatıcıların (etilendiamin, amonyak) tersine Kim ve arkadaşları (2011) tarafından önerilen, yüzeyinde fazlaca aktif grup içeren tris(2-aminoetil)amin bileşiği kullanılmıştır.

Sentezin ilk adımında, tris(2-amino etil)amin ve metil metakrilatın Michael katılması sonunda C1 aminoesteri (G 0,5) elde edilmiştir. İkinci adımda aminoesterin tris(2-amino etil)amin ile amidasyon tepkimesi sonunda C2 (G1) elde edilmiştir. Daha sonra ikinci kez gerçekleşen Michael katılmasıyla C3 (G 1,5) yapısı, ikinci amidasyon tepkimesiyle C4 (G 2) yapısı ve üçüncü Michael katılması sonunda ise C5 (G 2,5) yapısı elde edilmiştir. Tekrar eden üç Michael katılması ve iki amidasyon tepkimesiyle beşinci adım sonunda 2,5 jenerasyonlu metil ester ile sonlanmış bir poliamin polimeri olan dendrimer iskeleti (C5) elde edilmiştir. Sentezin altıncı adımında C5 bileşiği hidrazin monohidrat ile muamele edilerek, yeni bir poliamin hidrazid iskeleti (C6) oluşturulmuştur. Sentezin son adımında C6 yapısı dekstran ile 120 °C’de pH5 tampon ortamında direkt konjugasyona uğratarak fonksiyonelleştirilmiş ve C7 (DPADx) yapısı elde edilmiştir. Sentezlenen ürünler ve içerdikleri uç gruplar Çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Yedi adımda sentezlenen ürünler ve bazı özellikleri.

Kodu	Jenerasyon (G)	Uç Grup	Verim (%)
C1	0,5	-COOCH ₃	64,50
C2	1	-NH ₂	71,16
C3	1,5	-COOCH ₃	63,85
C4	2	-NH ₂	76,53
C5	2,5	-COOCH ₃	63,03
C6	2,5	-NH-NH ₂	82,10
C7	2,5	-Dx	79,18



Şekil 4.1-b. C5-C7 yapılarının sentez şeması.

(Karşılaştırma kolaylığı açısından tek sayfaya sığdırabilmek için her yapının sadece 1/3'i gösterilmiştir).

4.2. DPADx'e Eugenol Yükleneşmesi

Eugenol, antimikrobiyal ve antioksidan özelliğinden dolayı; gıda, ilaçbilim, kozmetik ve aktif paketleme uygulamalarında yaygın olarak kullanılan doğal fenolik bir bileşiktir (Woranuch ve Yoksan; 2013; Yogalakshmi ve ark., 2010; Devi ve ark., 2010). Eugenolün diğereşansiyel yağ bileşikleri gibi, oldukça uçucu, kararsız, ısı, ışık ve oksijen gibi çevresel faktörlerin etkisiyle işleme ve depolama sürecinde kimyasal olarak değışime uğradığı daha önce bildirilmiştir (Mourtzinis ve ark., 2008; Choi ve ark., 2009; Garg ve Singh, 2011).

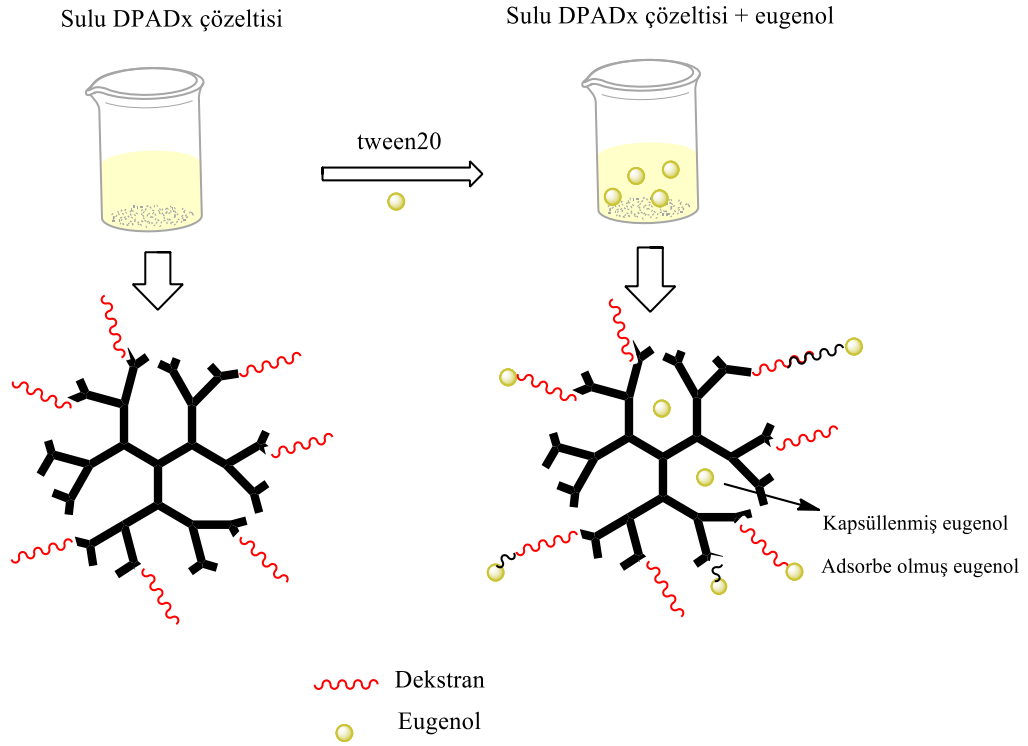
Suda çözünürlük yapının biyolojik aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Eugenol suda hidrofobik özellikte olduğu için, sulu sistemlerde antimikrobiyel aktivitesi de azdır. Suda çözünürlüğü az olan eugenol uçucu yağının, su esaslı gıda, kozmetik ve ilaçbilim uygulamalarında kullanımının arttırılması için farklı formülasyonlar şeklinde kullanıldığı belirtilmiştir. Bunlar sıvı formlar (emülsiyon, miseller, sıvı çözeltileri), yarı sıvı formlar (jeller, lipozomlar) ve katı formlar (mikrokapsüller, mikrokompozitler) şeklindedir. Uçucu yağ molekülünün; kararlılığının iyileştirildiğı, oksidasyona karşı korunduğı, tat bileşeninin maskelendiğı, toksik özelliğinin azaltıldığı, hidrofobik bileşeninin suda çözünür özellik kazandırıldığı ve biyoyararlılığının arttırıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Sowasod ve ark., 2012; Nedoviç ve ark., 2011; Neethirajan ve Jayas 2011).

Sunulan çalışmada, eugenolün dengede emülsiyon taşıma sistemi (sulu DPADx) tarafından hapsedilmesiyle sudaki çözünürlüğünün arttırılması, uçucu bileşenin korunması, biyolojik aktivitesinin belirlenmesi ve etkisinin arttırılması amaçlanmıştır. Bunu gerçekleştirmek için eugenolün polimerik tabanlı DPADx'e yüklemeş yapılmış ve elde edilen yeni yapının kimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesi belirlenmiştir. (Şekil 4.2).

Literatürde eugenol için; siklodekstrin, (Choi ve ark., 2009; Yang ve Song, 2005), siklodekstrin-g-kitosan (Sajomsang ve ark., 2013), katı lipid parçacıklar (Garg ve Singh, 2011), poli(DL-laktit-ko-glikolit) nanoyapıları (Gomes, Moreira, ve Perez, 2011), kitosan nanoyapıları (Chen ve ark, 2009), kitosan hidrojel (Jung, Chung, ve Lee, 2006), polikaprolakton nanokapsülleri (Choi ve ark., 2009), sürfaktan miseller (Edris ve Malone, 2012; Gayinsky ve ark, 2008; Pérez-Coneza ve ark., 2011), jelatin (Kim ve Sharma, 2011), jelatin-sodyum alginat nanokapsülleri (Shinde ve Nagarsenker, 2011), maltodekstrin ve arap zambkı matriksi (Chatterjee ve Bhattacharjee, 2013), liposom (Sebaaly ve ark, 2015) gibi farklı taşıyıcı sistemler önerilmiştir. Bu çalışmada, eugenol

uçucu yağ molekülü için taşıyıcı olarak ilk defa dekstran bazlı bir dendritik molekül kullanılmıştır. Ayrıca, dendritik yapıya yüklenen eugenol molekülünün biyolojik aktivitesi incelenmiştir.

Eugenol yağ molekülünün, kapsüllenmiş şekilde ya da adsorbe olmuş şekilde yüklendiği düşünülmektedir.



Şekil 4.2. Eugenolün DPADx'e yüklenme şekilleri.

4.3.Yapısal Analiz Sonuçları

4.3.1. FTIR Analizleri Sonuçları

Tekrar eden üç Michael katılması ve iki amidasyon tepkimesi ile elde edilen farklı jenerasyondaki poliamin polimerleri (C1, C2, C3, C4 ve C5), poliamin hidrazid iskeleti PAH(C6) ve DPADx(C7) yapıları FTIR analizi ile karakterize edilmiştir. FTIR sonuçları Çizelge 4.2'de özetlenmiştir.

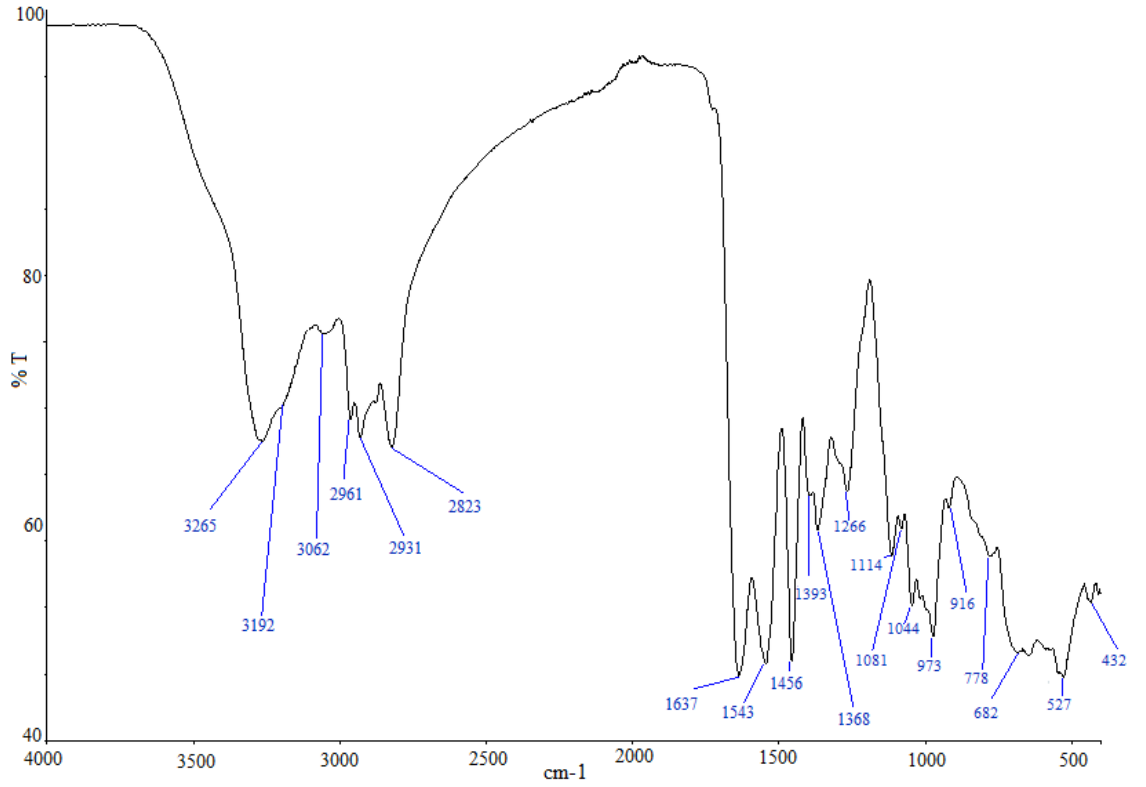
Michael katılması adımımda 1729 cm^{-1} bandı civarında gözlenen kuvvetli bant metil ester varlığını gösterir (Klaykruayat ve ark., 2010; Beezer ve ark., 2003). C1, C3 ve C5 maddelerinin FTIR sonuçlarında gözlenen bu pikin amidasyon basamağından sonra (C2 ve C4) yok olması ve $3000\text{--}3350\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde yoğun olarak NH_2 bandını

oluşturması amidasyon tepkimesinin gerçekleştiğini gösterir. C3 maddesinin sonuçlarında, C2'deki amin gruplarının yoğunluğunun kuvvetli bir şekilde azalması ve metil ester grup yoğunluğunun artması ile yeniden 1729 cm⁻¹ civarında pik gözlenir. (Qu ve ark., 2006). Sonuç olarak -NH₂ grupları -OCH₃ grubuna dönüşmüştür. C4 maddesi sonuçlarında yeniden metil ester pik yoğunluğu azalır ve yerini 1628 cm⁻¹ civarında gözlenen amid pikine bırakır. Aynı zamanda 3349, 3269 ve 3069 cm⁻¹'de kuvvetli birincil ve ikincil amin pikleri gözlenmesi uç gruplardaki metil esterlerin yerini, tris(2-aminoetil)amin grubuna bıraktığını kanıtlar. Son olarak C5 yapısının FTIR spektrumunda yeniden metil ester pik yoğunluğunun artması, C4 yapısına yeniden metil metakrilat katıldığını gösterir (Bakınız, EK 1-5).

Çizelge 4.2. Sentezlenen yapıların FTIR spektrum sonuçları.

Fonksiyonel Grup	Dalga Sayısı, cm ⁻¹						
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
<i>ν</i> NH ₂	-	3351	-	3349	-	3377	-
<i>ν</i> NH	-	3277	3299	3269	3299	3195	3265
<i>ν</i> OH	-	-	-	-	-	-	3193
							3022
<i>ν</i> CH ₂	2949	2921	2949	2935	2942	2965	2961
	2817	2804	2817	2811	2815	2826	2823
							-
<i>ν</i> C=O ester	1729	-	1729	-	1729	-	-
<i>ν</i> C=O amid	-	1654	1655	1628	1651	1626	1637
<i>δ</i> NH, <i>ν</i> C-N	-	1559	1553	1574	1547	1546	1543
<i>ν</i> CHCH ₃	1360	1350	1356	1388	1358	1372	1368
karbohidratlarda OH deformasyon piki	-	-	-	-	-	1266	-
<i>ν</i> C-O-C	1256		1257	-	1256	-	-
C-O, (C4 karbonuna ait)	-		-	-	-	-	1114
<i>α</i> (1-6) glikozit bağları	-		-	-	-	-	1044
etrafında zincir gerilmesi	-		-	-	-	-	916
<i>α</i> -glikozit bağı	-		-	-	-	-	916

Poli-amin hidrazid (C6) yapısının FTIR spektrumunda hidrazin hidrat eklenmesiyle yapıya -NH-NH₂ grubunun katıldığı 3265, 3193, 3052 cm⁻¹ bölgelerinde gözlenen birincil ve ikincil amin pikleri ile kanıtlanmıştır. Yapıdaki yoğun hidrojen bağından dolayı dalga boylarında azalma gözlenmiştir. (Zhu ve ark., 2010). Hidrazid türevlerinde, amid bağına ait spektrum yaklaşık 1650 cm⁻¹ de gözlenmiştir (Zhao ve ark., 2008; Gomes ve ark., 2003). (Bakınız EK 6).



Şekil 4.3. DPADx (C7) yapısının FTIR Spektrumu.

C7 yapısında, dekstranın yapıya katılmasından dolayı 3193-3022 cm^{-1} bölgelerinde karbohidratlara özgü yoğun OH piki gözlenmiştir (Liu ve ark., 2007). 1081 cm^{-1} civarında dekstranın C4 karbonuna ait C-O pikinin, α -(1,6) glikozit bağları etrafında zincir gerilmesinden kaynaklanan 1044 cm^{-1} de gözlenen pik ve α -glikozit bağına ait 916 cm^{-1} de gözlenen pik yapıya dekstranın katıldığını kanıtlar. (Han ve ark., 2014; Siddiqui ve ark., 2014; Purama ve ark., 2009). C-O-C bağı ve glikozidik köprünün varlığını gösteren pik 1114 cm^{-1} de gözlenmiştir (Shingel, 2002), (Şekil 4.3.).

FTIR spektrumlarında, 1654, 1655, 1628, 1651, 1626, 1637 cm^{-1} bölgelerinde gözlenen ve sırasıyla C2, C3, C4, C5, C6 ve C7 bileşiklerine ait olan bantlar N-H bükülmesi/C-N gerilmesi ve C-O gerilmesi amidlere ait karakteristik piklerin varlığını kanıtlamaktadır (Tajabadi ve ark., 2013; Charles ve ark., 2012). Aynı zamanda bütün yapıların spektrumlarında 1368 cm^{-1} civarında metil metakrilata ait metil piki $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ gözlenmiştir (Dong ve Ozaki, 1997).

Eugenol yüklenmiş DPADx yapısının FTIR spektrumunda 3545-3444 cm^{-1} ((νNH), (νOH)), 3080 cm^{-1} (sp^2 vinil), 2961 cm^{-1} (νCH_2), 2871 cm^{-1} (νCH_2), 1723 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$ amid), 1609-1468 cm^{-1} (aromatik halka), 1366 cm^{-1} (νCHCH_3), 1269 cm^{-1}

(aromatik vinil), 1120 cm^{-1} (νOCH_3), 1038 cm^{-1} (α (1-6) glikozit bağları etrafında zincir gerilmesi) 916 cm^{-1} (ν α -glikozit bağı), 794 cm^{-1} (aromatik halka meta yönelmiş grup), 743 cm^{-1} (aromatik halka orto yönelmiş grup) dalga boylarında pikler gözlenmiştir. Yapıda hem dendritik yapıya, hem de eugenole ait karakteristik pikler gözlenmiştir. FTIR sonuçları glikodendritik yapının içinde eugenol uçucu yağının varlığını kanıtlamaktadır (Çizelge 4.3). (Bakınız EK 7-8).

Çizelge 4.3. DPADx, eugenol ve eugenol yüklenmiş yapıların FTIR spektrum sonuçları.

Fonksiyonel Grup	Dalga sayısı, cm^{-1}		
	DPADx	Eugenol	Eugenol Yüklenmiş DPADx
<i>-vOH, vNH</i>	-	-	3545
<i>-fenol</i>	-	3444	3444
<i>-vNH</i>	3265	-	-
<i>-vOH</i>	3193-3022	-	-
<i>-sp² vinil</i>	-	3080	3080
<i>-vCH₂</i>	2961, 2931, 2823	-	2961-2871
<i>-vC=O amid</i>	1637	-	1723
<i>-aromatik halka</i>	-	1615	1609
<i>-δNH, vC-N</i>	1543	-	-
<i>-aromatik halka</i>	-	1468	1468
<i>-δNH, vC-N</i>	1456	-	-
<i>-vCHCH₃</i>	1368	-	1366
<i>-aromatik vinil</i>	-	1269	1269
<i>-Karbohidratlarda OH deformasyon piki</i>	1266	-	-
<i>-vOCH₃</i>	-	1121	1120
<i>-C-O, C4 karbonuna ait</i>	1114	-	-
<i>-α (1-6) Glikozit bağları etrafında zincir gerilmesi</i>	1044	-	1038
<i>-α-Glikozit bağı</i>	916	-	916
<i>-Aromatik halka meta yönelmiş grup</i>	-	795	794
<i>-Aromatik halka orto yönelmiş grup</i>	-	743	743

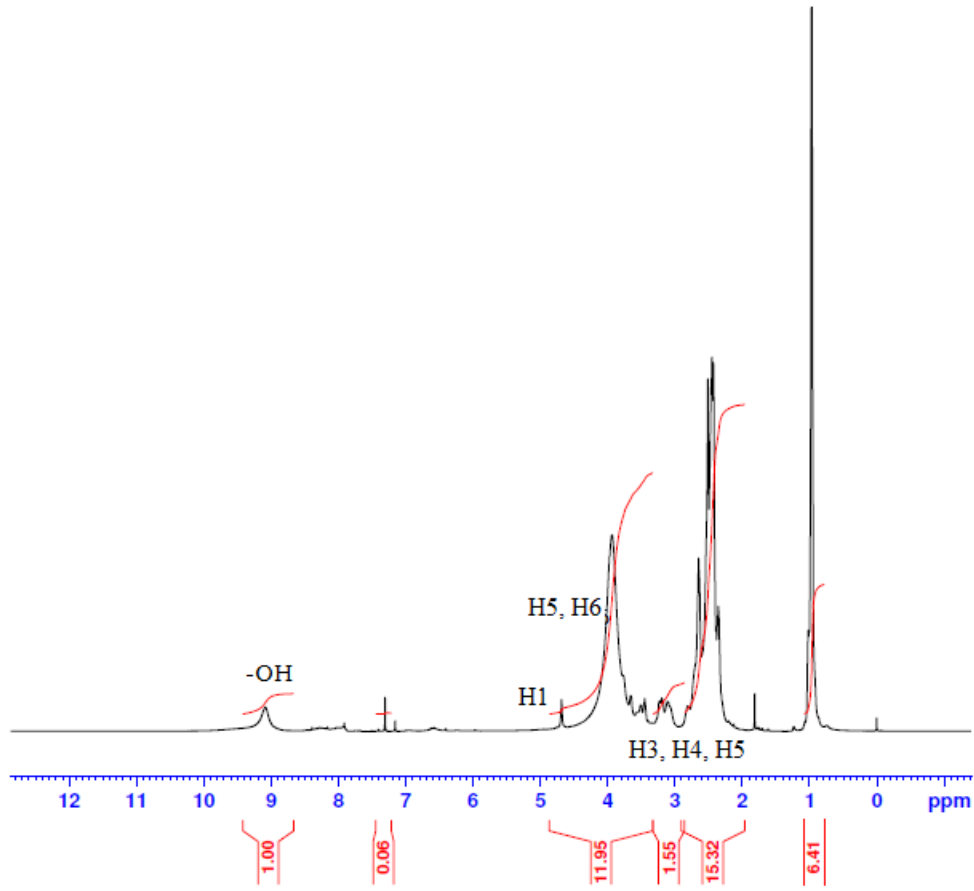
4.3.2. ¹H-NMR Analizleri Sonuçları

Tekrar eden uç Michael katılması (C1, C3 ve C5) ve iki amidasyon tepkimesi ile elde edilen çok dallı poliamin polimerleri (C2 ve C4); poliamin hidrazid iskeleti (C6) ve poliamin hidrazid dekstran (C7) yapısı ¹H-NMR analizi ile karakterize edilmiştir. ¹H-NMR sonuçları FTIR sonuçları ile uyum içindedir.

Ester ile sonlanmış C1, C3 ve C5 yapılarında metil esterine ait -OCH₃ grubunun protonları 3,68 ppm'de gözlenmiştir (Huang ve Su, 2010; Esfand ve Tomalia, 2001). Yapıda amid protonunun olmaması, tris(2-amino etil)aminin aşırı metanol varlığında metil metakrilat ile tepkimesi sonucu tris(2-amino etil)aminin uç gruplarına; metil metakrilatın Michael katılmasına göre katıldığını kanıtlar. C2 ve C4 yapılarında metil ester sinyalinin tamamen kaybolması, metil ester grubu ile tris(2-amino etil)amin arasında oluşan yer değiştirme tepkimesi olduğunu gösterir. Sonuç olarak yapılarda amid bağı oluşmuştur ve amid grubu yaklaşık 7,30 ppm'de gözlenmiştir (Esfand ve Tomalia, 2001). Bütün yapılardaki metil metakrilata ait -CH₃ grubunun protonları yaklaşık 1,18 ppm'de gözlenmiştir (Schmidt-Rohr ve ark., 1994) (Bakınız EK 9-13).

C5 yapısının hidrazin monohidrat ile hidrazinlenmesi sonucu -OCH₃ grubu -NHNH₂ grubu ile yer değiştirmiştir. Yapıda yeniden -NH₂ grubu 7,3 ppm'de gözlenir. (Zhao ve ark., 2008). Ayrıca hidrazid türevleri, $\delta = \sim 8,4$ ppm'de gözlenen pik ile doğrulanmaktadır (Gomes ve ark., 2003). (Bakınız EK 14)

Hidrazinlenmiş poliamin yapısına pH 5 fosfat ortamında düşük molekül ağırlıklı dekstran yapısının katılması ¹H-NMR ile kanıtlanmıştır. Yaklaşık 9 ppm civarında gözlenen yayvan pik dekstrandaki -OH gruplarının yapıya girdiğini gösterir (Charisiadis ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2007). Poliamin-hidrazid-Dx yapısına ait ¹H-NMR spektrumunda dekstrana ait karakteristik protonları görmek mümkündür. Dekstrana ait anomerik karbona bağlı proton 4,6 ppm'de gözlenmiştir. H6, H5, H4, H3 ve H2 protonları ise sırasıyla 3,9; 3,7; 3,1; 3,6 ve 3,2 ppm'de gözlenmiştir (Han ve ark., 2014; Siddiqui ve ark., 2014; Purama ve ark., 2009), (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. DPADx (C7) yapısının ¹H-NMR Spektrumu.

4.3.3. ¹³C-NMR Analiz Sonuçları

Tekrar eden üç Michael katılması (C1, C3, C5) ve iki amidasyon tepkimesi ile elde edilen çok dallı poliamin polimerleri (C2, C4); poliamin hidrazid iskeleti (C6) ve poliamin hidrazid dekstran (C7) yapısı ¹³C-NMR analizi ile karakterize edilmiştir.

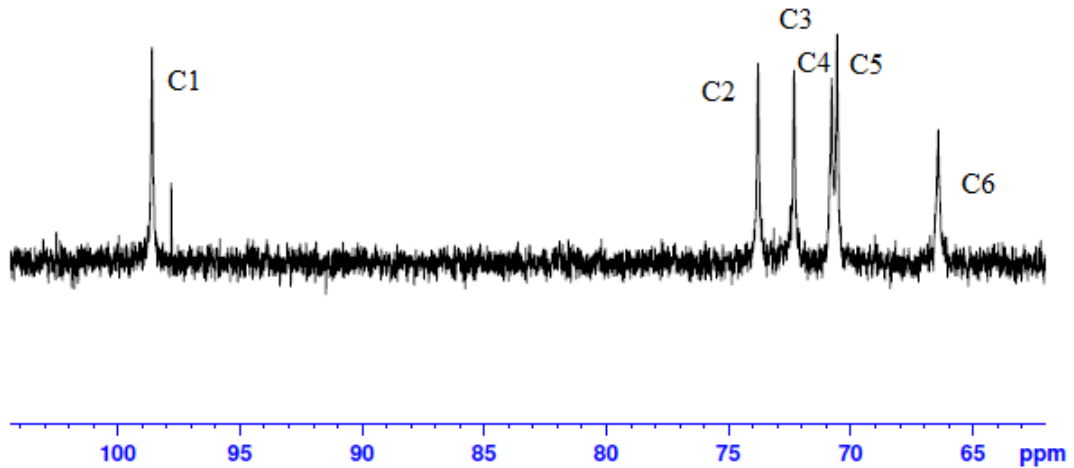
Ester ile sonlanmış C1, C3 ve C5 yapılarında yapılarında (-OCH₃) karbonuna ait pik 52,5 ppm civarında gözlenmiştir. Metakrilatın metili 15,3 ppm'de, metakrilat metiline yakın -CH karbon piki 40 ppm civarında gözlenirken; yapıdaki CH₂'ler 46, 54, 78 ve 80 ppm civarında gözlenmiştir. Yapılardaki karbonil karbonuna ait pikler yaklaşık 176 ppm civarında gözlenmiştir (Beezer ve ark., 2003).

NH₂ grubu ile sonlanan C2 ve C4 yapılarında (-OCH₃) karbonuna ait pik kaybolur ve önceki yapılardan farklı olarak 37,4 ppm civarında gözlenen CH₂ grupları alır. Metil metakrilat metili 16 ppm civarında (Elizalde-Pena ve ark., 2007), komşu -CH karbonu ise 39,5 ppm civarında gözlenmiştir. Yapıdaki -CH₂ grupları 37-78 ppm civarında gözlenir.

Karbonil karbonuna ait pik 175 ppm civarında gözlenmiştir (Esfand ve Tomalia, 2001; Leng ve ark., 2010). (Bakınız EK 15-19).

Ester ile sonlanmış C5 yapısının hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucu elde edilen molekülün ^{13}C -NMR spektrumunda, hidrazid bağından kaynaklanan 179 ppm civarında yeni C=O piki gözlenmesi C6 yapısının sentezlendiğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2008) (Bakınız EK 20).

Hidrazidli yapının pH 5,5 fosfat tamponu ortamında dekstran ile tepkimesi sonucunda, dekstrana ait karakteristik piklerin gözlenmesi yapıya dekstranın girdiğini göstermiştir. C1 anomerik karbonuna ait pik δ 98.6 ppm'de, C6 karbonuna ait pik δ 66.4 ppm'de C2, C3, C4, C5 karbon pikleri de sırasıyla 73,8; 72,3; 70,7; 70,5 ppm de gözlenmiştir. (Han ve ark., 2014; Siddiqui ve ark., 2014; Purama ve ark., 2009), (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. DPADx yapısının (C7) ^{13}C -NMR Spektrumu.

4.3.4. GPC Analiz Sonuçları

Dx ve DPADx yapılarının ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (M_w); hidrodinamik hacim (Rh); polidisperslik indisi (PI) olarak adlandırılan moleküler ağırlığı dağılımı (M_w/M_n) ve Mark-Houwink üsteli (a) değerleri GPC analizi ile belirlenmiştir. 10,2 mg/mL derişimdeki örneklerin sulu çözeltileri 35 °C'de GPC analizi sonuçları Çizelge 4.4.'de verilmiştir.

GPC analizi sonuçlarından, dekstranın M_w değerinin 9061 g/mol, PAH yapısının M_w değerinin 10286 g/mol ve son elde edilen DPADx yapısının M_w değerinin 77539 g/mol

olduğu belirlenmiştir. Yeni glikodendritik yapının ağırlıkça ortama molekül ağırlığında meydana gelen dikkate değer artış, dendritik yapıdaki PAH yapısına dekstranın katıldığını ve sonuç olarak uç gruplarda dekstran içeren glikodendritik yapının sentezlendiğini göstermektedir (Bakınız EK 21-23).

Polidisperslik yorumları, dendrimerlerin yapısal deformasyonları hakkında bilgi verir (Ertürk ve ark., 2014). Sentezlenen dendritik dekstran yapısının PI değerinin, sentezde kullanılan dekstranın PI değerinden (1,343) daha düşük çıkması, dendritik yapının daha monodispers olduğunu göstermektedir. DPADx yapısının PI değerinin 1,281 olarak bulunması, yapının monodisperse yakın olduğunu fakat mükemmel PI değerine ($\approx 1,000$) sahip olmadığını göstermektedir. Bunun nedenini Tao ve Feng (2012), dendrimer ve dendritik fraktalların moleküllerarası etkileşime girmesiyle açıklamaktadır.

Mark-Houwink üsteli (a), belirli bir çözücünde polimer yumağının açılabilirliğini karakterize eder. $a \approx 0$ ise polimer yumağı küre şeklindedir. $a \approx 0,5$ ise teta sıcaklığında bozulmamış küre şeklindedir. $0,5 < a < 1$ ise kısmen açılmış zincir şeklindedir. Elde edilen PAH bileşiğinin a değerinin sıfıra yakın (0,209) çıkması bu bileşiğin küre şeklinde olduğunu gösterir. PAH bileşiğine, dekstranın konjuge olması ile elde edilen DPADx bileşiğinin ise ($a=0,509$) ideal istatistik küre oluşturduğu düşünülmektedir.

Çizelge 4.4. Sulu çözeltide 10,2 mg/mL derişimdeki örneklerin 35° C’de GPC sonuçları.

Örnek	M_w	M_n	M_w/M_n	Rh (nm)	a
Dx	9061	6748	1,343	2,340	0,614
PAH	10286	7873	1,306	1,066	0,209
DPADx	77539	60529	1,281	2,597	0,519

Rh, ışık saçılması ile elde edilen, polimer zincirinin konformasyonuna ve yapısına bağlı olan bir parametredir (Inoue, 2000). Ayrıca Rh değeri, uç gruptaki fonksiyonel grubun polaritesi ile ilgilidir. Dekstran, PAH ve DPADx yapılarının Rh değerleri sırasıyla 2,340; 1,066 ve 2,597 nm şeklindedir. Glikodendritik yapının Rh değerinin diğerlerinden daha yüksek çıkması, yapının polaritesinin diğer bileşiklerden daha çok olduğunu göstermektedir. Dekstranın Rh değerinin (2,340 nm), DPADx yapısının Rh değerinden (2,597nm) daha düşük olması, dekstranın daha yoğun yapıda olduğunu gösterir.

4.3.5. Elementel Analiz Sonuçları

Sentezlenen yapıların, makromoleküler yapısı elementel analiz (C/H/N) oranı (Çizelge 4.5) teorik (ChemDraw) ve deneysel olarak verilmiştir. Elementel analiz sonuçlarından, C/H/N oranının değişmesi sentezlenen yapıların uç gruplarının değiştiğini desteklemektedir. Metil ester grubu ile sonlanmış (C1 ve C3) yapısından tris (2-aminoetil) amin eklenmesiyle amin grubu ile sonlanmış (C2 ve C4) yapılarının sentezlendiği azot yüzdesinin artması ile kanıtlanmıştır.

Çizelge 4.5. Sentezlenen yapıların C/H/N bileşimleri.

Kodu	Kimyasal Formülü		Elementel Analiz		
			C	H	N
C1	C ₃₆ H ₆₆ N ₄ O ₁₂	Teorik	57,89	8,91	7,50
		Deneysel	56,09	8,61	7,92
C2	C ₆₆ H ₁₅₀ N ₂₈ O ₆	Teorik	55,35	10,56	27,39
		Deneysel	54,75	9,79	26,55
C3	C ₁₈₆ H ₃₄₂ N ₂₈ O ₅₄	Teorik	58,25	8,99	10,23
		Deneysel	57,87	8,36	10,73
C4	C ₃₁₂ H ₆₉₀ N ₁₂₄ O ₃₀	Teorik	56,27	10,44	26,08
		Deneysel	56,28	9,12	26,43
*C5	C ₂₆₆ H ₄₉₂ N ₄₂ O ₇₄ x3	Teorik	58,48	9,08	10,77
		Deneysel	57,93	9,04	11,90
*C6	C ₂₃₆ H ₄₉₆ N ₁₀₆ O ₄₂ x3	Teorik	51,62	9,10	27,04
		Deneysel	50,46	9,03	26,49
*C7	C ₄₅₉ H ₈₇₈ N ₁₀₆ O ₂₀₂ x3	Teorik	49,60	7,96	13,36
		Deneysel	48,99	8,41	13,10

*Şekil 4.1-b’de verilen yapılar dendrimerin 1/3’ünü oluşturduğundan kimyasal formüllerin üç ile çarpılması gerektiğini ifade etmektedir.

Azot yüzdesinin artması yapıdaki dallanmanın arttığını ifade eder. Sonuç olarak (C1 ve C3) yapılarındaki –OCH₃ grupları tris(2-aminoetil)amin gruplarıyla amidasyon tepkimesi vermiştir. Bu sonuçlar farklı jenerasyonda poliamin yapılarının sentezlendiğini ve sentezin son adımında, dekstranın başarılı bir şekilde poliamin hidrazid yapısıyla konjuge olduğunu göstermektedir.

Deneysel ve teorik elementel analiz sonuçlarından elde edilen C, H ve N oranlarının hesaplanan değerlerden farklı olmasının nedeni dallanmada meydana gelen artışla

ardarda gerçekleşen Michael katılması ve amidasyon tepkimesinin sterik engel ile dendritik yapıda küçük deformasyonlar oluşturmaktadır (Wang ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2011).

4.3.6. Çözünürlük Testi Sonuçları

Hansen’a göre, polimer-çözücü karışabilirliğinin temel prensibi ‘benzer benzeri çözer’ ilkesidir (Hansen, 1967). Pişkin (1987), bu ilkenin nicel bir ifade olmadığını ve polimerlerin çözünme yada şişmelerini etkileyen nicel parametrelerin deneysel olarak geliştirildiğini ifade etmiştir. Bu parametreler arasında polimer ve çözücü polarlığı, koheziv enerji yoğunluğu ve Hildebrand çözünürlük parametresi, H-bağı, polimerin molekül ağırlığı, polimer istiflenme yoğunluğu, polimerin kristal yapısı ve sıcaklık yer almaktadır.

Çizelge 4.6. Dekstran ve DPADx yapısının çözünürlük testi sonuçları.

	Madde rengi	Çözünürlük* ve Çözelti rengi			
		DMSO (aprotik dipolar)	Su (protik polar)	THF (aprotik polar)	Metanol (protik polar)
Dx	<i>beyaz</i>	Çözünür <i>berrak</i>	Çözünür <i>berrak</i>	Çözünmez	Çözünmez
DPADx	<i>sarı</i>	Çözünür <i>açık sarı</i>	Çözünür <i>açık sarı</i>	Kısmen çözünür <i>açık sarı</i>	Az çözünür <i>açık sarı</i>

*Çözünürlük: 0,1-0,2g/100 mL → kısmen çözünür, < 0,1 g/100 mL → az çözünür.

Dekstran ve DPADx yapısının çeşitli çözücülerdeki çözünürlük testi sonuçları Çizelge 4.6’da özetlenmiştir. Çözünürlük testi için seçilen çözücülerden su protik polar çözücüdür. Protik çözücüler O-H ya da N-H grubu içerdiklerinden çözünen ile oldukça güçlü H bağı yapabilme yeteneğine sahiptirler. (Antoniou ve ark., 2010; Parker, 1969). Dekstran ve DPADx yapıları, su ile güçlü etkileşim yapacak elektron alıcı gruplar içeren hidrofilik monopolar moleküllerdir. Bu açıklamalar ışığı altında örneklerin su içerisinde çözünmesi beklenen bir durumdur. DMSO dipolar aprotik (dielektrik sabiti yüksek, proton alıcı) bir çözücüdür (Parker, 1969). H-bağı alıcı gruplar içerdiğinden dekstran ve DPADx yapıları DMSO içerisinde de çözünmüştür.

Dekstranın polar protik bir çözücü olan suda çözünürken, yine polar protik çözücü olan metanolde çözünmemesi Hansen’in çözünürlük parametresi bileşenleri (sırasıyla

dispersiyon kuvvetleri, polar kuvvetler ve H-bağının etkin olduğu çözünürlük parametresi değerleri; δ_d , δ_p , δ_h) ve Hildebrand çözünürlük parametresi (δ_t) değerleri ile açıklanabilir (Ozdemir C. ve Güner A., 2007). Çizelge 4.7’den karşılaştırıldığında suyun δ_h değerinin, metanolün δ_h değerinden oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Böylece dekstran-su arasında gerçekleşen H-bağı etkileşiminin, dekstran-metanol arasındaki H-bağı etkileşiminden daha çok olduğu söylenebilir. Sunulan tez çalışmasında dekstran uç gruplu dendrimer olan DPADx’in dekstrana göre THF’deki ve metanoldeki çözünürlüğü iyileştirilmiştir.

Dekstran THF ve metanolde hiç çözünmezken, dendritik poliamin yapısına bağlanarak DPADx’i oluşturduğunda; metanoldeki çözünürlüğü $< 0,1$ g/100 mL’ye, THF’deki çözünürlüğü ise 0,1- 0,2g/100 mL’ye arttığı gözlenmiştir. Çözünürlükte meydana gelen bu iyileşmenin, DPADx yapısı ile çözücüler arasında oluşan kovalent olmayan etkileşimler, glikodendritik yapının H-bağı yapma özelliği, elektrostatik etkileşimler ya da hidrofobik etkileşimler sayesinde olduğu düşünülmektedir (Higuchi ve Connors, 1965).

Çizelge 4.7. Dekstran ve seçilen çözücüler için çözünürlük parametresi değerleri.

	Hansen’ın çözünürlük parametresi bileşenleri (MPa) ^{1/2}			Hildebrand çözünürlük parametresi (MPa) ^{1/2}	Dipol moment (D)	Dielektrik sabit (ϵ)
	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t		
DMSO	18,4	16,4	10,2	26,6	3,96	46,7
THF	16,8	5,7	8,0	19,4	1,75	7,5
Metanol	14,7	12,3	22,3	29,7	1,70	33
Su	15,5	16,0	42,2	47,9	1,85	80
Dekstran*	13,2	15,0	24,2	32,05	-	-

*(Güner, 2004)

4.3.7. Viskozite Ölçüm Sonuçları

4.3.7.1.Döner Çözelti Viskozimetresi ile Bulunan Dinamik Viskozite Değerleri

Dekstranın sulu çözeltisinin viskozitesi 2,32 cP iken DPADx yapısının sulu çözeltisinin viskozitesi 2,15 cP olarak bulunmuştur (Çizelge 4.8). Frechet’e göre çözeltide, doğrusal zincirler esnek yumak olarak davranırken, dendritik yapılar sıkıca paketlenmiş kürecik formuna girerler. Bu onların reolojik özelliklerini önemli derecede etkiler. Dendrimer çözeltilerinin viskoziteleri, doğrusal polimerlerin çözeltilerine göre

daha düşük viskoziteye sahiptir (Frechet, 1994). Sonuç olarak, Dendritik yapıya sahip olan DPADx'in sulu çözeltisinin viskozitesinin dekstranın sulu çözeltisinin, viskozitesinden daha düşük çıkması beklenen bir durumdur.

Çizelge 4.8. Dekstran ve DPADx'in sulu çözeltilerinin 25 °C'de ölçülen η ve $[\eta]$ değerleri.

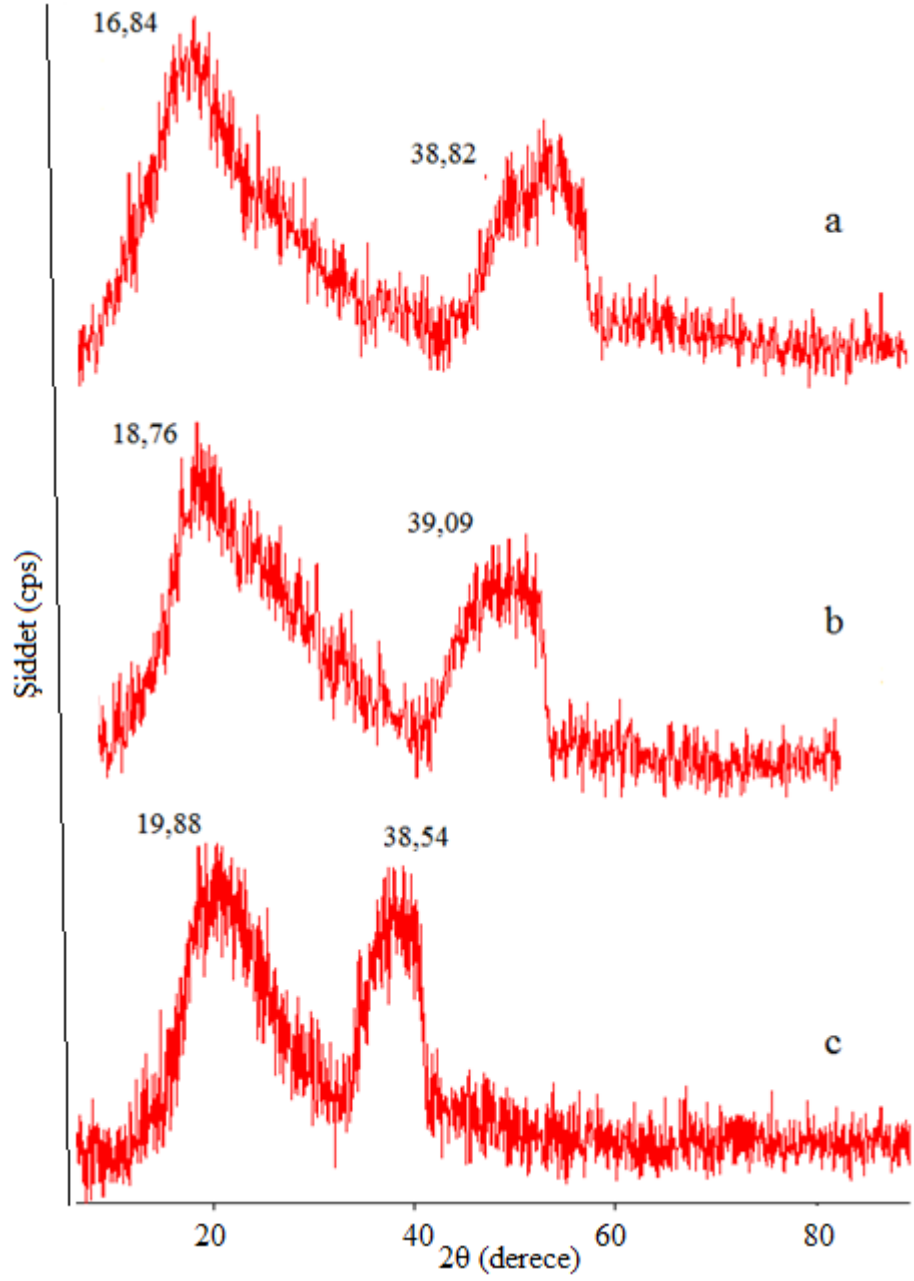
	Dekstranın sulu çözeltisi	DPADx'in sulu çözeltisi
η (cP)	2,32	2,15
$[\eta]$ (dL/g)	4,028	3,084

4.3.7.2. Ubbelohde Viskozimetresi ile Bulunan İntinsik Viskozite Değerleri

Dekstran ve DPADx'in 0,03 g/dL sulu çözeltilerinin 25 °C'deki intrinsik viskoziteleri Solomon-Ciuta eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Dekstranın sulu çözeltisinin $[\eta]$ değeri 4,028 dL/g iken, dendritik yapının $[\eta]$ değeri 3,084 dL/g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.8). Tao ve Feng (2012)'e göre, dendritik yapının yüksek molekül ağırlığına ve düşük $[\eta]$ değerine sahip olması yoğun, küresel şekilde olduğunu göstermektedir. Bu açıklamaya göre, DPADx yapısının yoğun, küresel şekilde olduğu söylenebilir. Dendritik yapıdaki iç çekirdek poliamin yapısındaki hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler zincirin yoğun olmasına ve dolayısıyla $[\eta]$ değerinin dekstranın $[\eta]$ değerinden daha düşük çıkmasına neden olmaktadır (Wen ve ark., 2015).

4.3.8. XRD Analizleri Sonuçları

XRD analizi, doğrusal polimerlerin ve dendritik moleküllerin kristallik yapısını açıklamada kullanılmaktadır. Dendrimerlerin XRD desenleri, amorf doğrusal polimerlerdeki gibi keskin olmayan pikler verirler. Bu dendrimerlerin moleküler diziliminin oldukça düzensiz olmasından kaynaklanmaktadır (John, 2012). Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in XRD kırınım desenleri Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Dekstran (a), DPADx (b) ve eugenol yüklü DPADx (c)'in XRD kırınım desenleri.

Dekstran ve DPADx'in XRD desenleri incelendiğinde kristalin yapıya ait keskin Bragg piklerinin görülmemesi yapıların yarı kristal karakterde olduğunu gösterir. Dekstranın $2\theta=16,84^\circ$ ve $38,82^\circ$ pikler, yapının yarı kristal olduğunu gösterir (Yuan ve ark., 2009). DPADx'in XRD deseninde $2\theta=18,76^\circ$ ve $39,09^\circ$ 'deki pikleri de dekstran ile hemen hemen aynı piklere sahip olduğundan kristallik derecelerinin yaklaşık aynı olduğu söylenebilir.

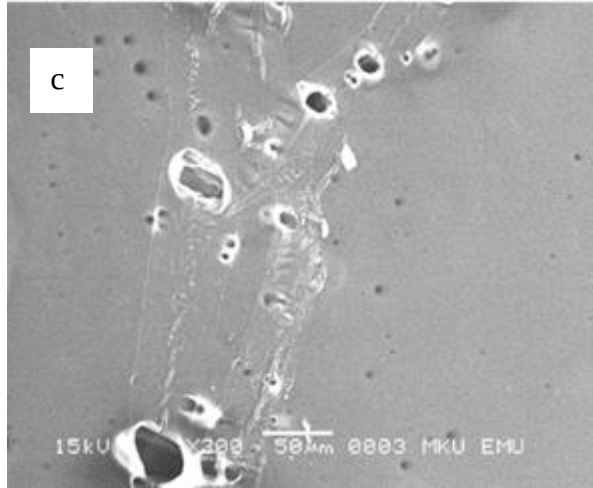
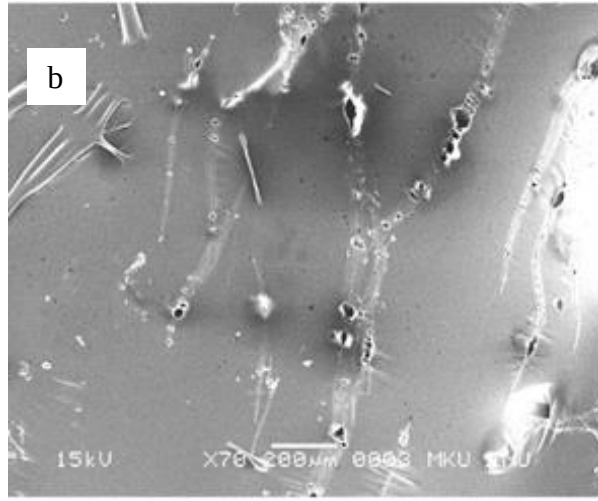
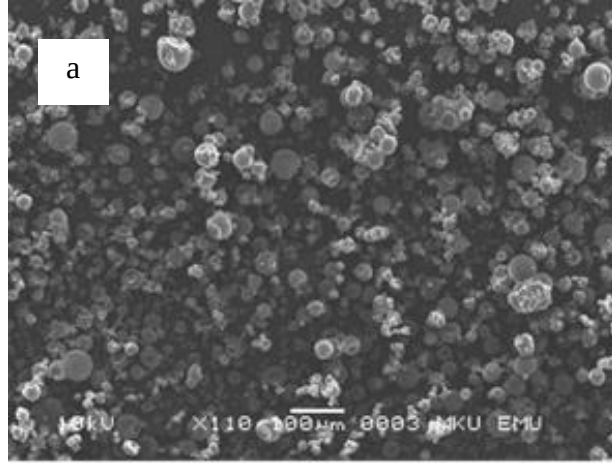
Eugenol yüklü DPADx'in XRD kırınım görüntüsü incelendiğinde, DPADx'in kırınım görüntüsüne benzeyen $2\theta=19,88^\circ$ ve $38,54^\circ$ 'de gözlenen geniş pikler, eugenol yüklenmesinin yapının kristalliliğini fazla etkilemediği düşünülmektedir. Bu sonuçlar, Gajendiran ve arkadaşlarının (2013), sentezledikleri triblok kopolimer PLGA-PEG-PLGA yapısına hidrofilik ilaç izoniyezid, yüklediklerinde buldukları XRD sonuçları ile uyumludur.

4.3.9. Yüzey Morfolojisi

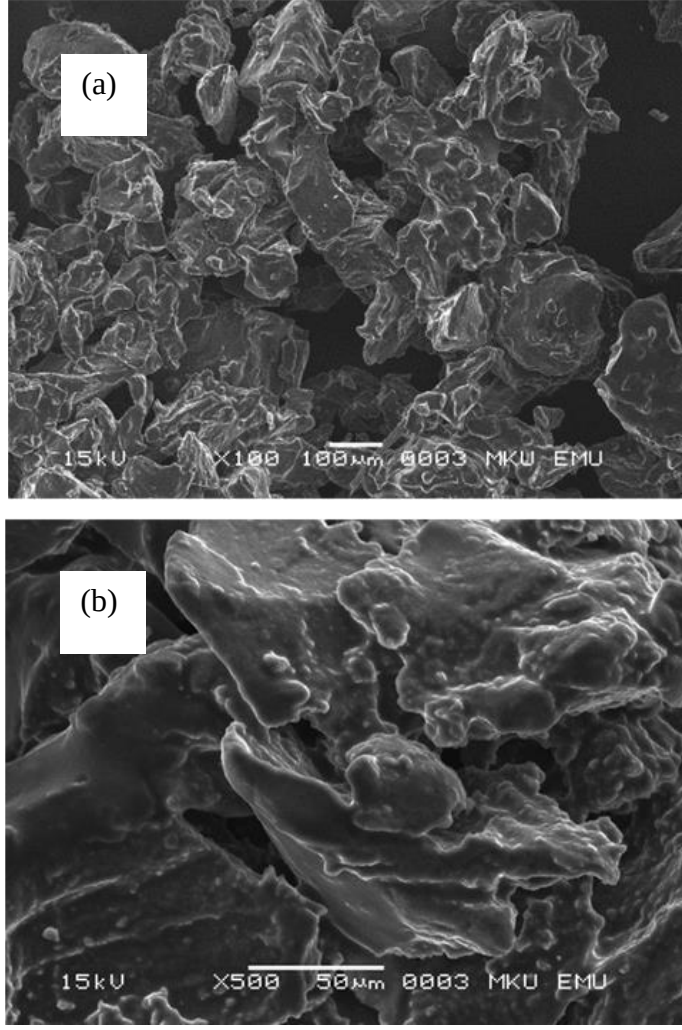
Şekil 4.7'de Dekstran ve DPADx'in SEM görüntüleri verilmiştir. Farklı boyutlardaki SEM fotoğrafları yapının morfolojisi hakkında bilgi vermektedir. Dekstranın SEM görüntüsünde pürüzlü, farklı boyutlarda düzensiz dizilmiş küreciklerin yer aldığı ve yapının polidispers olduğu görülmektedir (Azmeera ve ark., 2012; Hoang ve ark., 2014).

Poliamin ile konjuge olan dekstranın yüzeyinde kısmen değişiklik gözlenmektedir. DPADx yapısının farklı boyutlardaki (x70 ve x100) SEM mikrografları, yapının çeşitli yoğunlukta heterojen yüzeye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca görüntülerde düzensiz dizilen küreciklerin dekstrandandan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Eugenol yüklenen DPADx ve kontrol olarak hazırlanan DPADx'in SEM görüntüleri Şekil 4.8'de verilmiştir. SEM analizi ile yüzey morfolojisi incelenmiş ve eugenol yüklenmesinin gerçekleştiği kanıtlanmıştır. Kontrol maddesinin yüzey görüntüleri incelendiğinde yüzeyin daha sert ve daha pürüzlü olduğu gözlenmiştir. Diğer görüntüde, sulu çözeltide dallı yapıya eugenol molekülünün yüklenmesinden kaynaklanan daha yoğun yağimsı, yumuşak bir görüntü elde edilmiştir (Maji ve ark., 2009; Banerjee ve ark., 2012).



Şekil 4.7. SEM görüntüleri, Dekstran (x110) (a), DPADx (x70) (b) DPADx (x300) (c).

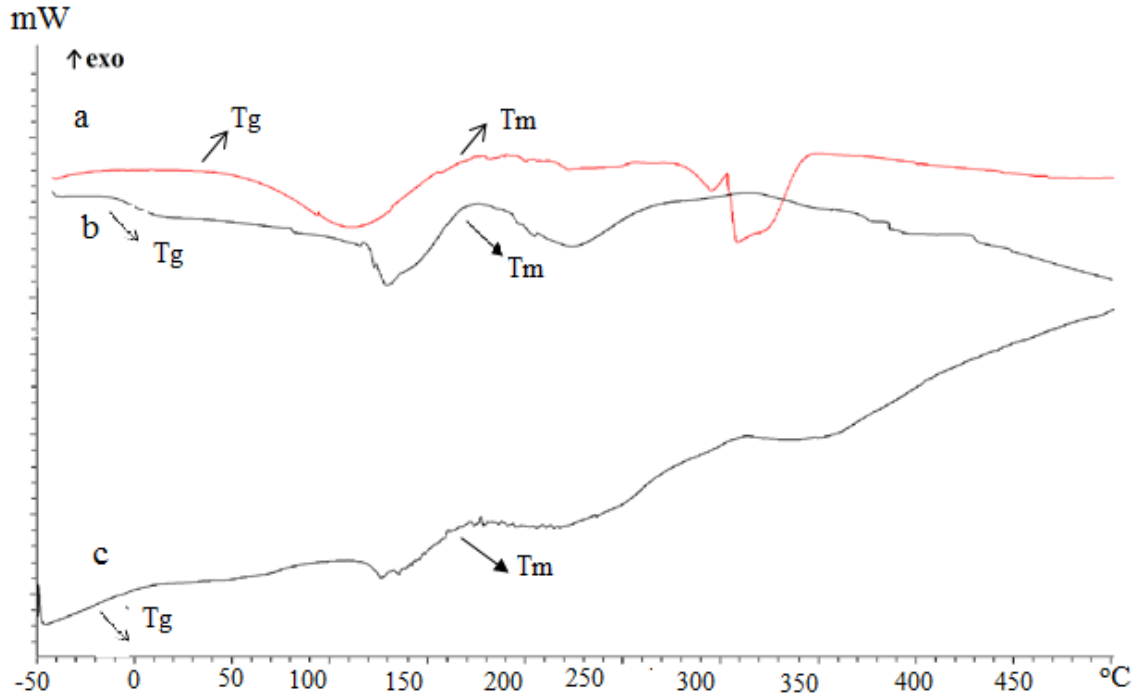


Şekil 4.8. SEM görüntüleri, kontrol olarak hazırlanan DPADx (x100) (a) ve Eugenol yüklenen DPADx (x500) (b).

4.3.10. DSC Analizleri Sonuçları

Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in ısı davranışları DSC analizi ile belirlenmiştir (Şekil 4.9). Örneklerin DSC termogram eğrilerinde, 100 °C civarında gözlenen endotermik pik nemden kaynaklanmaktadır. Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in T_g değerleri sırasıyla 52 °C (Icoz ve ark., 2005), -16 °C ve -20 °C, olarak belirlenmiştir. Dekstran ile modifiye edilmiş poliaminin yapısının daha düşük T_g değerine sahip olması, dallar arasındaki sterik engelden ve zincir etrafındaki serbest hacimin artmasından kaynaklanmaktadır (Surapati ve ark., 2010; Karpagam ve Guhanathan, 2014). Dekstranın DSC eğrisinde 186 °C'de görülen küçük endotermik pik T_m değerini vermektedir. DPADx ve eugenol yüklü DPADx için T_m değerleri sırasıyla 180 °C ve 175 °C olarak tahmin edilmiştir. Bu pikler yapıların kristal bölge içerdiğini göstermektedir.

(Chung ve ark., 2003; Campos ve ark., 2013). Bu sonuçlar XRD sonuçları ile uyum içindedir.



Şekil 4.9. Dekstran (a), DPADx (b) ve eugenol yüklü DPADx (c)'in DSC eğrileri.

Çizelge 4.9. DSC eğrilerinden elde edilen ısı geçiş sıcaklıkları.

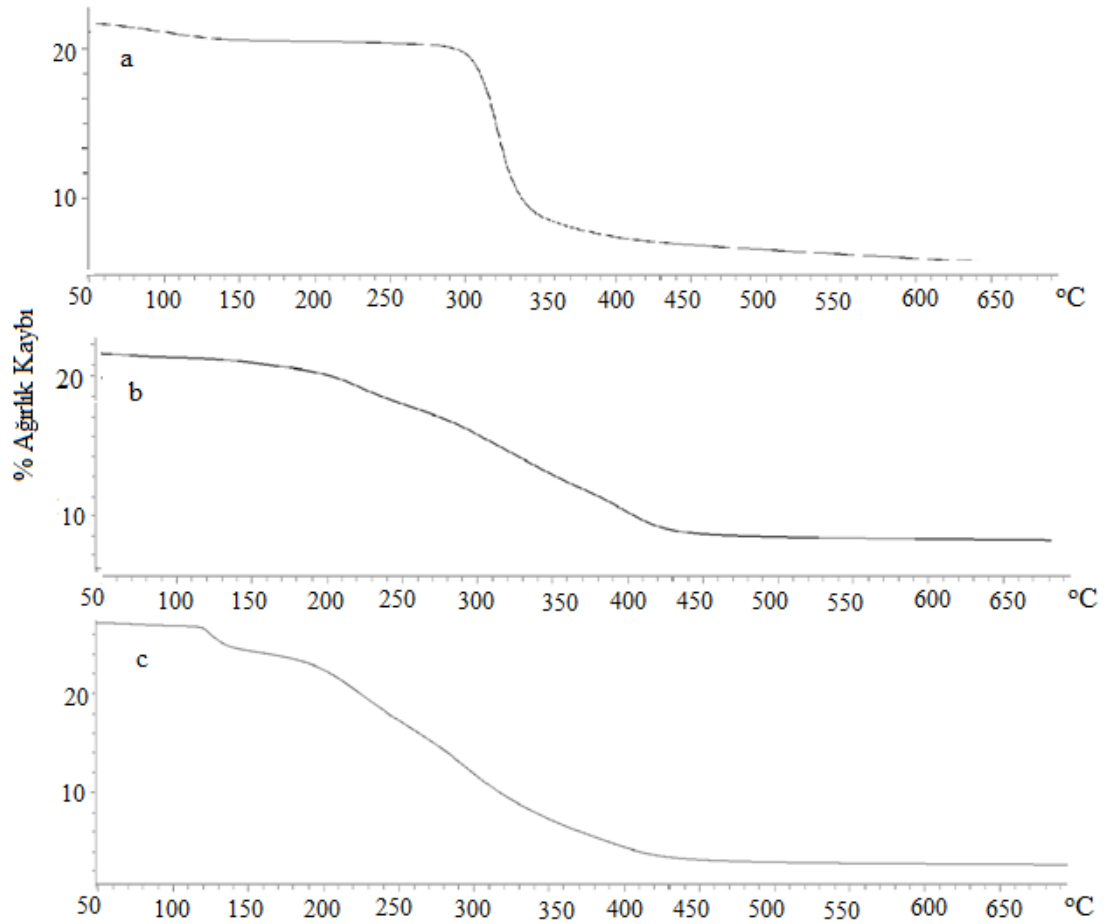
	Td₁	Td₂	Tg	Tm
	(°C)	(°C)	(°C)	(°C)
Dx	283	338	52	186
DPADx	143	203	-16	180
Eugenol yüklü DPADx	135	224	-20	175

Çok dallı olan DPADx'in dekstrana göre sıcaklığa daha az dayanıklı olması beklenen bir durumdur. DPADx'in eugenol ile yüklenmesinin T_g değerini ve bozunmaya başlama sıcaklığını azalttığı gözlenmektedir. Bu düşüş, esansiyel yağın polimer zincirinin segmental hareketini ve polimerdeki serbest hacimi arttıran bir plastikleştirici olarak rol oynadığı sonucunu çıkartmaktadır (Sobral ve ark., 2001). Benzer sonuçlar, Aliheidari ve çalışma arkadaşları (2013), tarafından *Matricaria recutita* esansiyel yağı yüklenen sodyum kaseinat bazlı materyal için bulunan sonuçlarla uyumludur.

Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'ın bozunma sıcaklık aralıkları sırasıyla 283- 338 °C; 143- 203 °C ve 135- 224 °C'dir. DSC eğrilerinden elde edilen ısı geçiş sıcaklıkları Çizelge 4.9'da özetlenmiştir.

4.3.11. TGA Analizleri Sonuçları

Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'ın yapılarının 0-700 °C sıcaklık aralığında N₂ atmosferi altında TGA analizleri yapılmış ve termogramlar Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10. Dekstran (a), DPADx (b) ve eugenol yüklü DPADx (c)'in TGA termogramları.

TGA termogramlarından da görüldüğü gibi, dekstranın tek adımda gerçekleşirken, DPADx'ın iki ve eugenol yüklü yapının termal bozunması üç adımda gerçekleşmiştir. Örneklerde yaklaşık 110 °C sıcaklığında gerçekleşen kütle kaybı, yapıya adsorbe olmuş sudan kaynaklanmaktadır. Dekstran yaklaşık 320 °C'de ağırlığının %92'sini kaybederek tek adımda bozunmuştur. DPADx'ın termogramında yaklaşık

olarak 190-260 °C sıcaklık aralığında meydana gelen ağırlık kaybı, DPADx yapısındaki poliamin yapısının bozunmasını ifade ederken, 280-450 °C sıcaklık aralığında meydana gelen ağırlık kaybı sakkarit halkasının (dekstran) dehidrasyonu ve polimer birimlerinin bozunmasından kaynaklanmaktadır (Peniche ve ark., 1993; da Silva ve ark., 2007; de Oliveira ve ark., 2014).

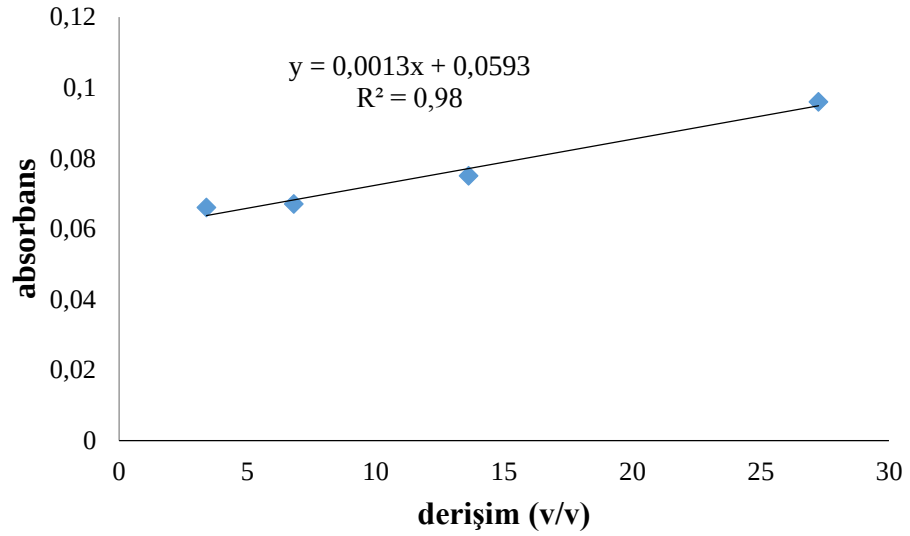
Uçucu yağ yüklü dendritik yapının TGA termogramında, DPADx termogramında gözlenen poliamin ve dekstran birimlerinin bozunması ile birlikte yaklaşık 125-140 °C sıcaklık aralığında meydana gelen ağırlık kaybı yapıya yüklenen eugenol yağ molekülünün diğer esansiyel yağ molekülleri gibi, buharlaşarak tamamen yapıdan ayrıldığını göstermektedir (Paula ve ark., 2011; de Oliveira ve ark., 2014). Dekstran, DPADx ve eugenol yüklü DPADx'in bozunma sıcaklıkları ve % ağırlık kaybı değerleri Çizelge 4.10'de verilmiştir.

Çizelge 4.10. TGA termogramlarından elde edilen bozunma sıcaklıkları ve % ağırlık kaybı değerleri.

	Td₁		Td₂		Td₃	
	Sıcaklık (°C)	Ağırlık Kaybı (%)	Sıcaklık (°C)	Ağırlık Kaybı (%)	Sıcaklık (°C)	Ağırlık Kaybı (%)
Dx	-	-	-	-	320	92
DPADx	-	-	200	315	325	93
Eugenol yüklü DPADx	135	30	210	270	280	89

4.3.12. UV-Vis Analizleri ve Eugenol Yüklü DPADx ile İlgili Hesaplanan Parametreler

UV-Vis analizleri için eugenol yağının metanolde hazırlanan stok çözeltisinden seyreltme yöntemi ile çözeltiler hazırlanmış ve absorbanları okunmuştur. Derişimler, okunan absorbanlara karşı grafiğe geçirilerek standart doğrusu çizilmiş ve absorban ile derişim arasındaki doğru denklemi hesaplanmıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Tween 20 içeren eugenolün metanoldeki çözeltisi için 426 nm’de elde edilen standart doğrusu.

Doğru denklemi: $A = 0,0013c + 0,0593$ ($R^2 = 0,98$) olarak bulunmuştur. Elde edilen bu doğru denkleminde faydalanılarak, Bölüm 3.2.4.2.’de verilen Eşitlik 3.1.’den yükleme verimi, Bölüm 3.2.4.3’de verilen Eşitlik 3.2.’den yükleme etkisi ve Eşitlik 3.3.’ten yükleme kapasitesi hesaplanmıştır (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. DPADx’e eugenol yüklemeyle ilgili hesaplanan parametreler.

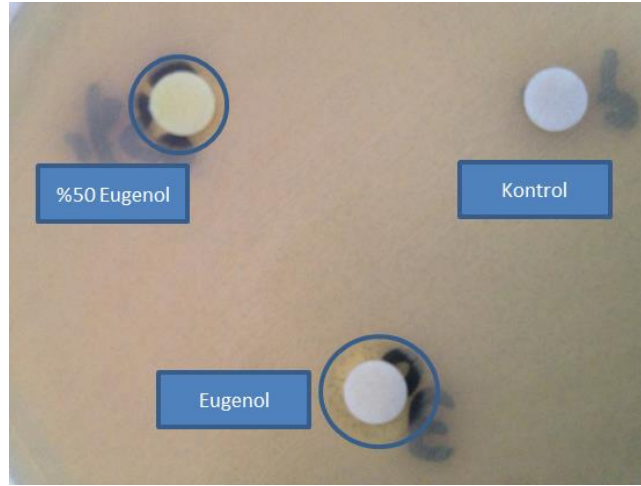
Yükleme etkisi (%)	Yükleme Kapasitesi (%)	Yükleme Verimi (%)
69,9	34,7	84,0

Chen ve grubu (2015), eugenol molekülünü zein/kasein nanokompleksine yüklediklerinde yükleme verimini % 5,5; yükleme etkisini %16 olarak bildirmişlerdir. Woranuch ve Yoksan (2013) ise eugenol yağını kitosana yüklediklerinde yükleme kapasitesini %13; yükleme etkisini de %17 olarak belirtmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, DPADx yapısının eugenol molekülü için bilinen yükleyici materyallere göre daha iyi bir yükleme materyali olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

4.3.13. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

Eugenol esansiyel yağının, sentezlenen DPADx ve eugenol yüklenen DPADx yapılarının *in vitro* antimikrobiyel aktivitesi disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemleri ile, Gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) ve Gram pozitif

(*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus cesseliflour*) bakterilerinin sulu çözeltileri kullanılarak yapılmıştır. Disk difüzyon yöntemi sonucunda DPADx'in yukarıda adı geçen bakterilere karşı herhangi bir etki göstermediği bulunmuştur. Eugenol tek başına Gram pozitif bakterilere etkisiz kalmış Gram negatif bakterilere ise (*Salmonella typhimirium* $7,3 \pm 0,7$ ve *E. Coli* $9,3 \pm 1,3$) aktivite bulunmuştur.



Şekil 4.12. Kontrol (DPADx), eugenol ve %50 eugenol içeren DPADx yapısının disk difüzyon yöntemine *E.coli* bakterisine karşı etkisi (○ üremenin olmadığı bölge).

Agar dilüsyon yöntemi ile incelenen, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimirium*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus cesseliflour* suşlarına yönelik üremenin görülmediği eugenol yüklene DPADx'in MİK değerleri sırasıyla %1; %1; %0,5; %2; %2 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.12). Kontrol olarak DPADx kullanılan agarların tamamında üreme gözlenmiştir.

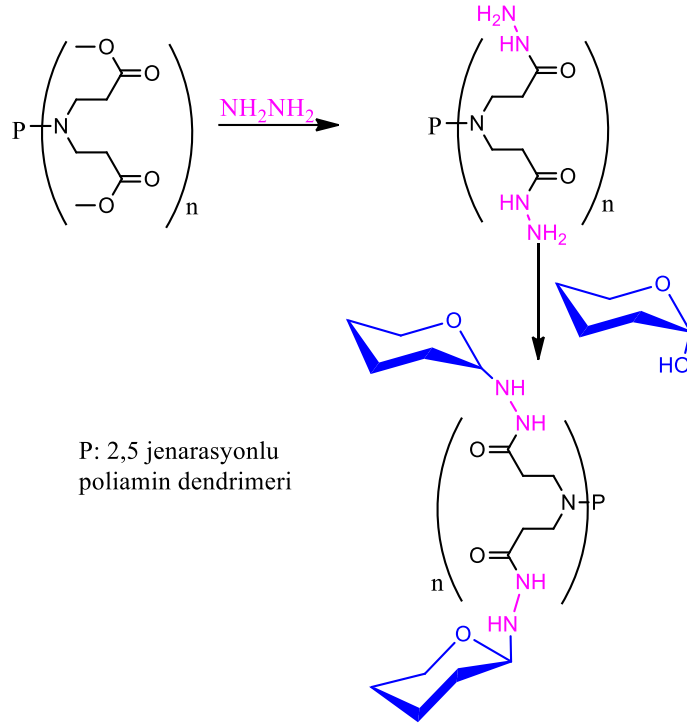
Eugenol'un antimikrobiyal aktivitesinin DPADx ile karıştırıldığında da devam ettiği yapılan dilüsyon çalışmasında gösterilmiştir. Bakterilere karşı gözlenen bu inhibitör etkinin DPADx molekülünden kaynaklanmadığı, Şekil 4.12'de kontrol bölgesinde kalıcı inhibasyon bölgesinin olmamasından ve agar dilüsyon yönteminde kontrol olarak kullanılan DPADx üzerinde üremenin olmasından anlaşılmaktadır. Belirtilen bakterilere karşı etkisi olmayan DPADx molekülünün yapısına, antibakteriyel özelliğe sahip eugenol molekülü yüklendiğinde yapı, antibakteriyel özellik kazanmıştır. Sonuç olarak, DPADx ve eugenol arasında, moleküller arası kurulan H-bağları ile, eugenol DPADx'e yüklenmiş ve elde edilen katı form ile eugenol yağının suda çözünürlüğü, kimyasal kararlılığı, biyoyararlılığının artırıldığı ve kontrollü salınımının iyileştirildiği söylenebilir.

Çizelge 4.12. Kullanılan bakterilere karşı eugenol yüklenen DPADx yapısının
MİK değerleri.

Bakteri Adı	MİK Değeri (%)
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Salmonella typhimurium</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Başlatıcı çekirdek olarak tris(2-aminoetil)amin bileşiği kullanılarak farklı jenerasyonda poliamin yapıları elde edilmiş ve ardından hidrazin monohidrat ile tepkimeye sokulmasıyla poliamin hidrazid iskeleti oluşturulmuştur. Elde edilen 2,5 jenerasyonlu dendrimer iskelete dekstranın bağlanmasıyla suda çözünen dekstranla konjuge edilmiş dendritik poliamin bileşiği (DPADx) sentezlenmiştir. Sentez 7 basamakta gerçekleşmiştir. Sentezin ara basamakları gösterilmeden genel tepkimesi aşağıda verilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1 Hidrazin ile modifiye edilen poliamin yapısı ve dekstran ile glikodendrimer sentezi.

Sentezlenen ürünler ve bazı özellikleri Çizelge 5.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 5.1. Sentezlenen ürünler ve bazı özellikleri.

Kodu	Madde	Jenerasyon (G)	Uç Grup	Verim (%)
C1	tris*+metilmetakrilat	0,5	-OCH ₃	64,50
C2	C1+tris	1	-NH ₂	71,16
C3	C2+metilmetakrilat	1,5	-OCH ₃	63,85

Çizelge 5.1. (Devamı)

C4	C3+tris	2	-NH ₂	76,53
C5	C4+metil metakrilat	2,5	-OCH ₃	63,03
C6	C5+hidrazin hidrat	2,5	-NH-NH ₂	82,1
C7	C6+Dx	2,5	Dx	79,18

*tris: tris(2-aminoetil)amin

2. DPADx'in sentezi sırasında oluşan ara ürünlerin FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile yapı analizi yapılmıştır. Son ürün olan DPADx'in spektrumlarında dekstranın yapıya katıldığını gösteren karakteristik pikler gözlenmiştir. Bu da dekstranın dendritik poliamin yapısı ile konjuge olduğunu kanıtlamaktadır.
3. GPC sonuçlarından dekstranın M_w değerinin 9061 g/mol ve PAH'nın M_w değerinin 10286 g/mol olduğu bulunmuştur. DPADx'in M_w değerinin hem dekstran hem de PAH molekülünden daha yüksek (77539 g/mol) olması dekstranın dendritik yapıya eklendiğini göstermektedir.
4. Sentezlenen yapıların, makromoleküler yapısını anlamak için yapılan elementel analiz (C/H/N) sonuçlarından farklı jenerasyonda poliamin yapılarının sentezlendiği ve son adımda, dekstranın poliamin hidrazid yapısıyla konjuge olduğu anlaşılmaktadır.
5. Dekstran ve DPADx'in çeşitli çözücülerdeki çözünürlükleri araştırılmıştır. Bu sonuçlara göre su ve DMSO'in DPADx için kuvvetli çözücüler iken; THF ve Metanolün' ün zayıf çözücüler olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca dekstran THF ve metanolde çözünmezken, yeni sentezlenen dekstran uç gruplu dendrimer DPADx'in dekstrana göre THF'deki ve metanoldeki çözünürlükleri iyileştirilmiştir.
6. Dekstranın sulu çözeltisinin viskozitesi 2,32 cP, DPADx yapısının sulu çözeltisinin viskozitesi 2,15 cP olarak bulunmuştur. Solomon-Ciuta eşitliği kullanılarak dekstranın sulu çözeltisinin [η] değeri 4,028 dL/g, dendritik yapının [η] değeri 3,084 dL/g olarak hesaplanmıştır.

7. Dekstran ve DPADx'in XRD desenleri incelendiğinde dekstranın poliamin yapısı ile konjugasyonundan sonra, kristal yapısında önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.
8. Dekstranın SEM görüntüsünde pürüzlü, farklı boyutlarda düzensiz dizilmiş kürecikler olduğu ve doğal olarak polidispers olduğu, DPADx'in SEM mikrografında ise, yapının çeşitli yoğunlukta heterojen yüzeye sahip, düzensiz küreciklerden oluştuğu görülmüştür.
9. Dekstran ve DPADx'in T_g değerleri sırasıyla 52 °C ve -16 °C, olarak belirlenmiştir. Yapıların bozunma sıcaklık aralıkları sırasıyla 283-338 °C ve 143-203 °C olarak belirlenmiştir.
10. Dekstranın ısısal bozunması bir adımda gerçekleşirken, DPADx'in ısıl bozunması iki adımda gerçekleşmiştir. Çok dallı DPADx'in doğrusal dekstrana göre sıcaklığa karşı daha az kararlı olduğu gözlenmiştir.
11. Sentezlenen ve karakterize edilen polimerik tabanlı DPADx'e model uçucu yağ olarak seçilen eugenol yüklenmiş ve elde edilen yeni yapının özellikleri araştırılmıştır.
12. Eugenol yüklenen DPADx'in FTIR analizi, glikodendritik yapı içine eugenol uçucu yağının yüklendiğini göstermektedir. Eugenol yüklenmiş DPADx'in XRD, SEM, DSC ve TGA analizleri ile yapı-özellik ilişkisi değerlendirilmiştir.
13. Sentezlenen DPADx ve eugenol yüklenen DPADx'in antimikrobiyal etkisi Gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*) bakterilere karşı test edilmiştir. Bakterilere karşı gözlenen bu inhibitör etkinin DPADx molekülünden kaynaklanmadığı, disk-difüzyon yönteminde kalıcı inhibisyon bölgesinin olmamasından ve agar dilüsyon yönteminde kontrol olarak kullanılan DPADx üzerinde üremenin olmasından anlaşılmaktadır.

14. Eugenol molekülünün, kozmetik ve eczacılık alanında kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Araştırma sonuçları, mevcut haliyle kullanımında güçlükler yaşanan eugenol uçucu yağının, kullanımı daha kolay ve katma değeri daha yüksek, daha kararlı toz formda ürüne dönüştürülebileceğini göstermiştir.
15. Literatürde eugenol uçucu yağı için; katı lipid, polimerik tabanlı ya da sürfaktan olarak bir çok taşıyıcı yapı önerilmiştir. Bu çalışmada, ilk defa dekstran bazlı dendritik yapı eugenol için taşıyıcı materyal olarak kullanılmıştır. Bu sonuçtan yola çıkılarak, dekstran türevlerinin de taşıyıcı olarak kullanılabileceği önerilmektedir.
16. Sentezlenen DPADx yapısının sitotoksik, antioksidan, antikanser ve antiviral özellikleri *in vitro* ve *in vivo* araştırılarak çalışma sağlık alanında geliştirilebilir.
17. Eugenol molekülünün DPADx yapısından salınım kinetiği incelenebilir.
18. DPADx yapısına yüklenerek suda çözünür hale getirilen eugenol, hayvan yemlerine karıştırılarak tedaviye etkileri araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Abreu, F. O., Oliveira, E. F., Paula, H. C., & de Paula, R., 2012. Chitosan/cashew gum nanogels for essential oil encapsulation. **Carbohydrate Polymers**, 89(4), 1277-1282.
- Agarwal, A., Gupta, U., Asthana, A. & Jain, N. K., 2009. Dextran conjugated dendritic nanoconstructs as potential vectors for anti-cancer agent. **Biomaterials**, 30(21), 3588-3596.
- Aliheidari, N., Fazaeli, M., Ahmadi, R., Ghasemlou, M., & Emam-Djomeh, Z. 2013. Comparative evaluation on fatty acid and Matricaria recutita essential oil incorporated into casein-based film. **International Journal of Biological macromolecules**, 56, 69-75.
- Antoniou, E., Buitrago, C., Tsianou, M., & Alexandridis, P., 2010. Solvent effects on polysaccharide conformation. **Carbohydrate Polymers**, 79(2), 380-390.
- Azmeera, V., Adhikary, P., & Krishnamoorthi, S., 2012. Synthesis and Characterization of Graft Copolymer of Dextran and 2-Acrylamido-2-methylpropane Sulphonic Acid. **International Journal of Carbohydrate Chemistry**, 1-7.
- Banerjee, S., Chattopadhyay, P., Ghosh, A., Goyary, D., Karmakar, S., & Veer, V., 2013. Influence of process variables on essential oil microcapsule properties by carbohydrate polymer-protein blends. **Carbohydrate Polymers**, 93(2), 691-697.
- Banerjee, S., Siddiqui, L., Bhattacharya, S. S., Kaity, S., Ghosh, A., Chattopadhyay, P., & Singh, L., 2012. Interpenetrating polymer network (IPN) hydrogel microspheres for oral controlled release application. **International Journal of Biological Macromolecules**, 50(1), 198-206.
- Barceloux D. G., 2008. Medical Toxicology of Natural Substances. Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants and Venomous Animals; **Wiley**: Hoboken, NJ, USA.
- Beezer, A. E., King, A. S. H., Martin, I. K., Mitchel, J. C., Twyman, L. J., & Wain, C. F., 2003. Dendrimers as potential drug carriers; encapsulation of acidic hydrophobes within water soluble PAMAM derivatives. **Tetrahedron**, 59(22), 3873-3880.
- Betancor, L., López-Gallego, F., Hidalgo, A., Alonso-Morales, N., Fuentes, M., Fernández-Lafuente, R., & Guisán, J. M., 2004. Prevention of interfacial inactivation of enzymes by coating the enzyme surface with dextran-aldehyde. **Journal of Biotechnology**, 110(2), 201-207.
- Bielawski, K., Bielawska, A., Muszyńska, A., Popławska, B. & Czarnomysy, R., 2011. Cytotoxic activity of G3 PAMAM-NH₂ dendrimer-chlorambucil conjugate in human breast cancer cells. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 32(3), 364-372.
- Campos, F. D. S., Cassimiro, D. L., Crespi, M. S., Almeida, A. E., & Gremião, M. P. D., 2013. Preparation and characterisation of Dextran-70 hydrogel for controlled release of praziquantel. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 49(1), 75-83.

- Charisiadis, P., Exarchou, V., Troganis, A. N., & Gerothanassis, I. P., 2010. Exploring the “forgotten”-OH NMR spectral region in natural products. **Chemical Communications**, 46(20), 3589-3591.
- Charles, S., Vasanthan, N., Kwon, D., Sekosan, G., & Ghosh, S., 2012. Surface modification of poly (amidoamine)(PAMAM) dendrimer as antimicrobial agents. **Tetrahedron Letters**, 53(49), 6670-6675.
- Chatterjee, D., & Bhattacharjee, P. 2013. Comparative evaluation of the antioxidant efficacy of encapsulated and un-encapsulated eugenol-rich clove extracts in soybean oil: shelf-life and frying stability of soybean oil. **Journal of Food Engineering**, 117(4), 545-550.
- Chen, F., Shi, Z., Neoh, K. G., & Kang, E. T. 2009. Antioxidant and antibacterial activities of eugenol and carvacrol-grafted chitosan nanoparticles. **Biotechnology and Bioengineering**, 104(1), 30-39.
- Chen, H., Zhang, Y., & Zhong, Q. 2015. Physical and antimicrobial properties of spray-dried zein-casein nanocapsules with co-encapsulated eugenol and thymol. **Journal of Food Engineering**, 144, 93-102.
- Choi, M. J., Soottitantawat, A., Nuchuchua, O., Min, S. G., & Ruktanonchai, U. 2009. Physical and light oxidative properties of eugenol encapsulated by molecular inclusion and emulsion-diffusion method. **Food Research International**, 42(1), 148-156.
- Chung, H. J., & Lim, S. T., 2003. Physical aging of glassy normal and waxy rice starches: effect of aging temperature on glass transition and enthalpy relaxation. **Carbohydrate Polymers**, 53(2), 205-211.
- Ciobanu, A., Mallard, I., Landy, D., Brabie, G., Nistor, D., & Fourmentin, S., 2013. Retention of aroma compounds from *Mentha piperita* essential oil by cyclodextrins and crosslinked cyclodextrin polymers. **Food Chemistry**, 138(1), 291-297.
- Ciolkowski, M., Pałecz, B., Appelhans, D., Voit, B., Klajnert, B., & Bryszewska, M. 2012. The influence of maltose modified poly (propylene imine) dendrimers on hen egg white lysozyme structure and thermal stability. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 95, 103-108.
- da Silva, D. A., de Paula, R. C., & Feitosa, J. P., 2007. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, 43(6), 2620-2629.
- Dai, X. H., Zhang, H. D. & Dong, C. M., 2009. Fabrication, biomolecular binding, in vitro drug release behavior of sugar-installed nanoparticles from star poly (ϵ -caprolactone)/glycopolymer biohybrid with a dendrimer core. **Polymer**, 50(19), 4626-4634.
- de Oliveira, E. F., Paula, H. C., & de Paula, R. C., 2014. Alginate/cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 113, 146-151.
- Del Toro-Sánchez, C. L., Ayala-Zavala, J. F., Machi, L., Santacruz, H., Villegas-Ochoa, M. A., Alvarez-Parrilla, E., & González-Aguilar, G. A., 2010. Controlled release of antifungal volatiles of thyme essential oil from β -cyclodextrin capsules. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 67(3-4), 431-441.

- Devi, K. P., Nisha, S. A., Sakthivel, R., & Pandian, S. K., 2010. Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against *Salmonella typhi* by disrupting the cellular membrane. **Journal of Ethnopharmacology**, 130(1), 107-115.
- Dong, J., & Ozaki, Y., 1997. FTIR and FT-Raman studies of partially miscible poly (methyl methacrylate)/poly (4-vinylphenol) blends in solid states. **Macromolecules**, 30(2), 286-292.
- Dubber, M., & Lindhorst, T. K., 1998. Synthesis of octopus glycosides: core molecules for the construction of glycoclusters and carbohydrate-centered dendrimers. **Carbohydrate Research**, 310(1), 35-41.
- Edris, A. E., & Malone, C. F. R. 2012. Preferential solubilization behaviours and stability of some phenolic-bearing essential oils formulated in different microemulsion systems. **International Journal of Cosmetic Science**, 34(5), 441-450.
- Elizalde-Pena, E. A., Flores-Ramirez, N., Luna-Barcenas, G., Vasquez-Garcia, S. R., Arámbula-Villa, G., Garcia-Gaitan, B., Rutiaga-Quiñones J.G. & Gonzalez-Hernandez, J., 2007. Synthesis and characterization of chitosan *g*-glycidyl methacrylate with methyl methacrylate. **European Polymer Journal**, 43(9), 3963-3969.
- Ertürk, A. S., Tülü, M., Bozdoğan, A. E., & Parali, T. 2014. Microwave assisted synthesis of Jeffamine cored PAMAM dendrimers. **European Polymer Journal**, 52, 218-226.
- Esfand, R., & Tomalia, D. A., 2001. Laboratory synthesis of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers. **Dendrimers and Other Dendritic polymers**, 587-604.
- Evren, M. ve Tekgüler, B., 2012. Uçucu yağların antimikrobiyel özellikleri. **Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi**, 09, (3), 28-40
- Fernandes, R. V. D. B., Borges, S. V., & Botrel, D. A., 2014. Gum arabic/starch/maltodextrin/inulin as wall materials on the microencapsulation of rosemary essential oil. **Carbohydrate Polymers**, 101, 524-532.
- Frechet, J. M., 1994. Functional polymers and dendrimers: reactivity, molecular architecture, and interfacial energy. **Science**, 263(5154), 1710-1715.
- Frechet, J.M.J. and D.A. Tomalia, 2001. Introduction, to the Dendritic state: Dendrimers and other Dendritic Polymers. **John Wiley and Sons**, pp: 24-23
- Froehling, P.E. 2001. Dendrimers and dyes. *Dyes and Pigments*. 48 (3), 187-195.
- Garg, A., & Singh, S. 2011. Enhancement in antifungal activity of eugenol in immunosuppressed rats through lipid nanocarriers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 87(2), 280-288.
- Gaysinsky, S., Davidson, P. M., McClements, D. J., & Weiss, J. 2008. Formulation and characterization of phytophenol-carrying antimicrobial microemulsions. **Food Biophysics**, 3(1), 54-65.
- Gladysheva, I. P., Moroz, N.A., Papisova, Larionov, N. I., 2001. Soybean Bowman-Birk Inhibitor Conjugates with Clinical Dextran, **Biochemistry** (Moscow), 66 (4).

- Godula, K., & Bertozzi, C., R., 2010. Synthesis of glycopolymers for microarray applications via ligation of reducing sugars to a poly(acryloyl hydrazide) scaffold. **Journal of American Chemical Society**, 132, 9963-9965.
- Gomes, C., Moreira, R. G., & Castell-Perez, E. 2011. Poly (DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) Nanoparticles with Entrapped trans-Cinnamaldehyde and Eugenol for Antimicrobial Delivery Applications. **Journal of Food Science**, 76(2), 16-24.
- Gomes, D., Pinto, J. C., & Borges, C., 2003. Determination of hydrazide content in poly (oxadiazole-hydrazide) copolymers by NMR and thermal analysis. **Polymer**, 44(20), 6223-6233.
- Güner, A. 2004. The algorithmic calculations of solubility parameter for the determination of interactions in dextran/certain polar solvent systems. **European polymer journal**, 40(7), 1587-1594.
- Han, J., Hang, F., Guo, B., Liu, Z., You, C., & Wu, Z., 2014. Dextran synthesized by *Leuconostoc mesenteroides* BD1710 in tomato juice supplemented with sucrose. **Carbohydrate Polymers**, 112, 556-562.
- Hansen, C. M. 1967. The three-dimensional solubility parameter-key to paint component affinities: solvents, plasticizers, polymers, and resins. II. Dyes, emulsifiers, mutual solubility and compatibility, and pigments. III. Independent calculation of the parameter components. *Journal of paint technology*, 39(511), 505-510.
- He, H., Li, Y., Jia, X. R., Du, J., Ying, X., Lu, W. L. & Wei, Y., 2011. PEGylated Poly (amidoamine) dendrimer-based dual-targeting carrier for treating brain tumors. **Biomaterials**, 32(2), 478-487.
- Higuchi, T., & Connors, K. A., 1965. Phase-solubility techniques. **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, 4(2), 117-212.
- Hoang, K. V., Borteh, H. M., Rajaram, M. V., Peine, K. J., Curry, H., Collier, M. A., Homsy M. L., Bachelder, E. M., Gunn, J. S., Schlesinger, L, S., & Ainslie, K. M., 2014. Acetalated dextran encapsulated AR-12 as a host-directed therapy to control *Salmonella* infection. **International Journal of Pharmaceutics**, 477(1), 334-343.
- Holister P., Vas C.R., Harper T. 2003. Dendrimers. **Technology White Papers**, 6. (www.sps.aero/Key_ComSpace_Articles/TSA001_Dendrimers_White%20Paper.pdf erişim tarihi: 30.1.2015)
- Hong, K. ve Park, S., 1999. Preparation of polyurea microcapsules with different composition ratios: structures and thermal properties. **Materials Science and Engineering (A272)**, 418-421.
- Hosseini, S. F., Zandi, M., Rezaei, M., & Farahmandghavi, F., 2013. Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: Preparation, characterization and in vitro release study. **Carbohydrate polymers**, 95(1), 50-56.
- Huang, C. Y., & Su, Y. O., 2010. Spectral and redox properties of zinc porphyrin core dendrimers with triaryl amines as dendron. **Dalton Transactions**, 39(35), 8306-8312.

- Icoz, D. Z., Moraru, C. I., & Kokini, J. L., 2005. Polymer–polymer interactions in dextran systems using thermal analysis. **Carbohydrate Polymers**, 62(2), 120-129.
- Imae, T. & Hamaguchi, S. I., 2012. Network of sodium hyaluronate with nano-knots junction of poly(amido amine) dendrimer. **Carbohydrate Polymers**, 88(1), 352-360.
- Inoue, K. 2000. Functional dendrimers, hyperbranched and star polymers. **Progress in Polymer Science**, 25(4), 453-571.
- Jain, S., Kaur, A., Puri, R., Utreja, P., Jain, A., Bhide, M. & Khanduja, K. L., 2010. Poly propyl ether imine (PETIM) dendrimer: A novel non-toxic dendrimer for sustained drug delivery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 45(11), 4997-5005.
- Janaszewska, A., Ciolkowski, M., Wróbel, D., Petersen, J. F., Ficker, M., Christensen, J. B. & Klajnert, B., 2013. Modified PAMAM dendrimer with 4-carbomethoxypyrrolidone surface groups reveals negligible toxicity against three rodent cell-lines. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**. 9(4), 461-464.
- John W. Nicholson. 2012. The chemistry of polymers. **Royal Society of Chemistry**. p-144
- Jung, B. O., Chung, S. J., & Lee, S. B. 2006. Preparation and characterization of eugenol-grafted chitosan hydrogels and their antioxidant activities. **Journal of Applied Polymer Science**, 99(6), 3500-3506.
- Karpagam, S., & Guhanathan, S., 2014. Phosphorus based indole and imidazole functionalized hyperbranched polyester as antimicrobial surface coating materials. **Progress in Organic Coatings**, 77(11), 1901-1910.
- Kesharwani, P., Jain, K., & Jain, N. K., 2014. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. **Progress in Polymer Science**, 39(2), 268-307.
- Khalili, S. T., Mohsenifar, A., Beyki, M., Zhavah, S., Rahmani-Cherati, T., Abdollahi, A., Bayat, M. & Tabatabaei, M., 2015. Encapsulation of Thyme essential oils in chitosan-benzoic acid nanogel with enhanced antimicrobial activity against *Aspergillus flavus*. **LWT-Food Science and Technology**, 60(1), 502-508.
- Kim, C., Shah, B. P., Subramaniam, P., & Lee, K. B., 2011. Synergistic induction of apoptosis in brain cancer cells by targeted codelivery of siRNA and anticancer drugs. **Molecular Pharmaceutics**, 8(5), 1955-1961.
- Kim, J. R., & Sharma, S. 2011. Acaricidal activities of clove bud oil and red thyme oil using microencapsulation against HDMs. **Journal of Microencapsulation**, 28(1), 82-91.
- Klajnert B, Bryszewska M., 2001. Dendrimers: properties and applications. **ActaBiochimica Polonica**, 48(1):199-208
- Klaykruayat, B., Siralertmukul, K., & Srikulkit, K., 2010. Chemical modification of chitosan with cationic hyperbranched dendritic polyamidoamine and its antimicrobial activity on cotton fabric. **Carbohydrate Polymers**, 80(1), 197-207.
- Leite A, Lima E O., Souza, Ma Diniz, Nogueira Isac A Medeiros., 2007. Inhibitory effect of β -pinene, α -pinene and eugenol on the growth of potential infectious endocarditis

- causing Gram-positive bacteria. **Brazilian Journal of Pharmacological Sciences**, 43, 121–126.
- Leng, Z. H., Zhuang, Q. F., Li, Y. C., He, Z., Chen, Z., Huang, S. P., Jia, H. Y., Zhou, J. W., Liu, Y. & Du, L. B., 2013. Polyamidoamine dendrimer conjugated chitosan nanoparticles for the delivery of methotrexate. **Carbohydrate Polymers**, 98(1), 1173-1178.
- Liu, C., Lin, Q., Gao, Y., Ye, L., Xing, Y., & Xi, T., 2007. Characterization and antitumor activity of a polysaccharide from *Strongylocentrotus nudus* eggs. **Carbohydrate Polymers**, 67(3), 313-318.
- Liu, X., Liu, J., & Luo, Y., 2012. Facile glycosylation of dendrimers for eliciting specific cell–material interactions. **Polymer Chemistry**, 3(2), 310-313
- Liu, Y., Zhao, G., Zhao, M., Ren, J., & Yang, B. 2012. Improvement of functional properties of peanut protein isolate by conjugation with dextran through Maillard reaction. **Food chemistry**, 131(3), 901-906.
- Maji, T. K., & Hussain, M. R., 2009. Microencapsulation of Zanthoxylum limonella oil (ZLO) in genipin crosslinked chitosan–gelatin complex for mosquito repellent application. **Journal of Applied Polymer Science**, 111(2), 779-785.
- Martins, I. M., Barreiro, M. F., Coelho, M., & Rodrigues, A. E., 2014. Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carriers for cosmetic applications. **Chemical Engineering Journal**, 245, 191-200.
- Martins, I. M., Rodrigues, S. N., Barreiro, M. F., & Rodrigues, A. E., 2011. Release of thyme oil from polylactide microcapsules. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 50(24), 13752-13761.
- Mintzer, M. A., & Grinstaff, M. W., 2011. Biomedical applications of dendrimers: a tutorial. **Chemical Society Reviews**, 40(1), 173-190.
- Mohammadi A., Hashemi M., Hosseini S. M., 2015. Nanoencapsulation of Zataria multiflora essential oil preparation and characterization with enhanced antifungal activity for controlling Botrytis cinerea, the causal agent of gray mould disease. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, 28, 73-80.
- Moon S.E, Kim H.-Y, Cha J.-D., 2011. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. **Achieve of Oral Biology**. 56, 907–916.
- Mourtzinou, I., Kalogeropoulos, N., Papadakis, S. E., Konstantinou, K., & Karathanos, V. T., 2008. Encapsulation of Nutraceutical Monoterpenes in β -Cyclodextrin and Modified Starch. **Journal of Food Science**, 73(1), 89-94.
- Namırtı, O., & Rıza, A. T. A. V. (2011). Tekstilde Yeni Bir Konsept Olan Dendrimerlerin Tarihçesi, Sınıflandırılması, Molekül Yapısı ve Özellikleri. **Pamukkale University Journal of Engineering Sciences**, 17(2), 109-115.
- Neethirajan, S., & Jayas, D. S., 2011. Nanotechnology for the food and bioprocessing industries. **Food and Bioprocess Technology**, 4(1), 39-47.
- Nerio, L. S., Olivero-Verbel, J., & Stashenko, E., 2010. Repellent activity of essential oils: a review. **Bioresource Technology**, 101(1), 372-378.

- Newkome, G. R., Moorefield, C. N., & Vögtle, F., 2004. Chiral Dendritic Macromolecules. **Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives**, 183-200.
- Newkome, G.R, Yao Z.Q., Baker, G.R. ve Gupta, V.K. 1985. Micelles .1. Cascade molecules - A new approach to micelles - A[27] – Arborol, **Journal Of Organic Chemistry**. 50 (11), 2003-2004.
- Övez, B. & Yüksel, M., 2002. Parfümlerin çapraz bağlı mikrokapsüllerden yavaş salgılanmaları. **Ekoloji Çevre Dergisi**, 43, 2002, 26-29
- Özdemir C. & Güner A., 2007. Solubility profiles of poly(ethylene glycol)/solvent systems, I: Qualitative comparison of solubility parameter approaches. **European Polymer Journal**, 43, 3068-3093.
- Parker, A. J. 1969. Protic-dipolar aprotic solvent effects on rates of bimolecular reactions. **Chemical Reviews**, 69(1), 1-32.
- Paula, H. C., Sombra, F. M., de Freitas Cavalcante, R., Abreu, F. O., & de Paula, R. C., 2011. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with Lippia sidoides essential oil. **Materials Science and Engineering: C**, 31(2), 173-178.
- Pavlov, G., Korneeva, E., Jumel, K., Harding, S., Meijer, E. W., Peerlings, H. W. I. & Nepogodiev, S., 1999. Hydrodynamic properties of carbohydrate-coated dendrimers. **Carbohydrate Polymers**, 38(3), 195-202.
- Peniche, C., Zaldívar, D., Bulay, A., & San Román, J., 1993. Study of the thermal degradation of poly (furfuryl methacrylate) by thermogravimetry. **Polymer Degradation and Stability**, 40(3), 287-295.
- Pérez-Conesa, D., Cao, J., Chen, L., McLandsborough, L., & Weiss, J. 2011. Inactivation of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157: H7 biofilms by micelle-encapsulated eugenol and carvacrol. **Journal of Food Protection®**, 74(1), 55-62.
- Pişkin, E. 1987. Polimer teknolojisine giriş. **İnkılap Kitabevi**. 211s
- Purama, R. K., Goswami, P., Khan, A. T., & Goyal, A., 2009. Structural analysis and properties of dextran produced by *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-640. **Carbohydrate Polymers**, 76(1), 30-35.
- Qu, R., Niu, Y., Sun, C., Ji, C., Wang, C., & Cheng, G., 2006. Syntheses, characterization, and adsorption properties for metal ions of silica-gel functionalized by ester-and amino-terminated dendrimer-like polyamidoamine polymer. **Microporous and Mesoporous Materials**, 97(1), 58-65.
- Rajakumar, P., Anandhan, R., Vadla, G. P., & Vellaichamy, E., 2014. Synthesis and cardio protective biological applications of glucodendrimers by H9C2 cell studies. **Carbohydrate Polymers**, 99, 403-414.
- Ribeiro, M. P., Morgado, P. I., Miguel, S. P., Coutinho, P., & Correia, I. J. 2013. Dextran-based hydrogel containing chitosan microparticles loaded with growth factors to be used in wound healing. **Materials Science and Engineering: C**, 33(5), 2958-2966.
- Ribeiro, W. L. C., Macedo, I. T. F., dos Santos, J. M. L., de Oliveira, E. F., Camurça-Vasconcelos, A. L. F., de Paula, H. C. B., & Bevilaqua, C. M. L., 2013. Activity of

- chitosan-encapsulated *Eucalyptus staigeriana* essential oil on *Haemonchus contortus*. **Experimental Parasitology**, 135(1), 24-29.
- Roscade, G., Sancaktaroğlu, E. ve Massafra, M.R. 2007. "Dendrimer finishing effect measurement on textile surfaces", Workshop Nanometrology 2007, **National Institute of Metrological Research (INRIM)**, Torino, Italy
- Sadeghi-Kiakhani, M., Arami, M., & Gharanjig, K., 2013. Dye removal from colored-textile wastewater using chitosan-PPI dendrimer hybrid as a biopolymer: Optimization, kinetic, and isotherm studies. **Journal of Applied Polymer Science**, 127(4), 2607-2619.
- Sajomsang, W., Nuchuchua, O., Saesoo, S., Gonil, P., Chaleawlert-umpon, S., Pimpha, N., Sramalai I., Soottitantawat, A., Puttipipatkachorn, S. & Ruktanonchai, U. R. 2013. A comparison of spacer on water-soluble cyclodextrin grafted chitosan inclusion complex as carrier of eugenol to mucosae. **Carbohydrate Polymers**, 92(1), 321-327.
- Sarkar, A., Kaganove, S. N., Dvornic, P. R., & Satoh, P. S. 2005. Colorimetric biosensors based on polydiacetylene (PDA) and polyamidoamine (PAMAM) dendrimers. **Polymer News**, 30(12), 370-377.
- Sashiwa, H., Shigemasa, Y. & Roy, R., 2002. Chemical modification of chitosan 11: chitosan–dendrimer hybrid as a tree like molecule. **Carbohydrate Polymers**, 49(2), 195-205.
- Schainka, H.M. ve Smit, J.A.M., 2007. Protein–polysaccharide interactions: The determination of the osmotic second virial coefficients in aqueous solutions of *b*-lactoglobulin and dextran, **Food Hydrocolloids**, 21, 1389–1396.
- Schmidt-Rohr, K., Kulik, A. S., Beckham, H. W., Ohlemacher, A., Pawelzik, U., Boeffel, C., & Spiess, H. W. 1994. Molecular Nature of the. beta. Relaxation in Poly(methyl methacrylate) Investigated by Multidimensional NMR. **Macromolecules**, 27(17), 4733-4745.
- Seah, N., Santacroce, P. V., & Basu, A., 2009. Probing the Lactose· GM3 Carbohydrate–Carbohydrate Interaction with Glycodendrimers. **Organic Letters**, 11(3), 559-562.
- Sebaaly, C., Jraij, A., Fessi, H., Charcosset, C., & Greige-Gerges, H. 2015. Preparation and characterization of clove essential oil-loaded liposomes. **Food Chemistry**. 178, 52–62
- Shah, S., Solanki, A., Sasmal, P. K., & Lee, K. B., 2013. Single Vehicular Delivery of siRNA and Small Molecules to Control Stem Cell Differentiation. **Journal of the American Chemical Society**, 135(42), 15682-15685.
- Shaunak, S., Thomas, S., Gianasi, E., Godwin, A., Jones, E., Teo, I., Mireskandari, K., Luthert, P., Duncan, R., Patterson, S., Khaw, P. & Brocchini, S. 2004. Polyvalent dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation. **Nature Biotechnology**, 22(8), 977-984.
- Shigemasa, Y., Sashiwa, H. & Roy, R. 2002. Chemical modification of chitosan. Part 9: Reaction of *N*-carboxyethylchitosan methyl ester with diamines of acetal ending PAMAM dendrimers. **Carbohydrate Polymers**, 47(2), 201-208.

- Shinde, U., & Nagarsenker, M. 2011. Microencapsulation of eugenol by gelatin-sodium alginate complex coacervation. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 73(3), 311.
- Shingel, K. I., 2002. Determination of structural peculiarities of dextran, pullulan and γ -irradiated pullulan by Fourier-transform IR spectroscopy. **Carbohydrate Research**, 337(16), 1445-1451.
- Shrivastava, P. K., Singh, R. & Shrivastava, S. K., 2010. Polyamidoamine dendrimer and dextran conjugates: preparation, characterization, and in vitro and in vivo evaluation. **Chemical Papers**, 64(5), 592-601.
- Siddiqui, N. N., Aman, A., Silipo, A., Qader, S. A. U., & Molinaro, A., 2014. Structural analysis and characterization of dextran produced by wild and mutant strains of *Leuconostoc mesenteroides*. **Carbohydrate Polymers**, 99, 331-338.
- Sobral, P. D. A., Menegalli, F. C., Hubinger, M. D., & Roques, M. A., 2001. Mechanical, water vapor barrier and thermal properties of gelatin based edible films. **Food Hydrocolloids**, 15(4), 423-432.
- Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Kulkarni, A. R., & Rudzinski, W. E., 2001. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, 70(1), 1-20.
- Sowasod, N., Nakagawa, K., Tanthapanichakoon, W., & Charinpanitkul, T., 2012. Development of encapsulation technique for curcumin loaded O/W emulsion using chitosan based cryotropic gelation. **Materials Science and Engineering: C**, 32(4), 790-798.
- Surapati, M., Seino, M., Hayakawa, T., & Kakimoto, M. A., 2010. Synthesis of hyperbranched-linear star block copolymers by atom transfer radical polymerization of styrene using hyperbranched poly (siloxysilane)(HBPS) macroinitiator. **European Polymer Journal**, 46(2), 217-225.
- Tajabadi, M., Khosroshahi, M. E., & Bonakdar, S., 2013. An efficient method of SPION synthesis coated with third generation PAMAM dendrimer. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, 431, 18-26.
- Tao, Y., & Feng, D., 2012. Dilute solution and rheological properties of hyperbranched polysaccharide from *Pleurotus tuber-regium* sclerotia. **Food Hydrocolloids**, 28(1), 151-158.
- Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., ... & Smith, P. 1985. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. **Polymer Journal**, 17(1), 117-132.
- Touaibia, M., Wellens, A., Shiao, T. C., Wang, Q., Sirois, S., Bouckaert, J., & Roy, R., 2007. Mannosylated G (0) dendrimers with nanomolar affinities to *Escherichia coli* FimH. **ChemMedChem**, 2(8), 1190-1201.
- Turnbull, W. B., & Stoddart, J. F., 2002. Design and synthesis of glycodendrimers. **Reviews in Molecular Biotechnology**, 90(3), 231-255.
- Turnbull, W. B., Kalovidouris, S. A., & Stoddart, J. F., 2002. Large Oligosaccharide-Based Glycodendrimers. **Chemistry-A European Journal**, 8(13), 2988-3000.

- Varona, S., Martín, Á., Cocero, M. J., & Duarte, C. M., 2013. Encapsulation of Lavandin Essential Oil in Poly-(ϵ -caprolactones) by PGSS Process. **Chemical Engineering & Technology**, 36(7), 1187-1192.
- Vögtle, F., Buhleier, E. W., & Wehner, W. 1978. Cascade and Nonskid-Chain-Like Syntheses of Molecular Cavity Topologies. **Synthesis**, 2, 155-158.
- Vögtle, F., Richardt, G., & Werner, N. 2009. Dendrimer Chemistry: Concepts. Synthesis, Properties, Applications, **Wiley**, Weinheim, Germany 24-36.
- Wang, J., Sun, K., Hao, W., Du, Y., & Pan, C., 2014. Structure and properties research on montmorillonite modified by flame-retardant dendrimer. **Applied Clay Science**, 90, 109-121.
- Wang, J., Zheng, W. ve Song, Q., 2009. Preparation and characterization of natural fragrant microcapsules, **Journal of Fibre Bioengineering and Informatics**, 1, 293-300
- Wang, K. R., An, H. W., Rong, R. X., Cao, Z. R., & Li, X. L., 2014. Synthesis of Biocompatible Glycodendrimer based on Fluorescent Perylene Bisimides and Its Bioimaging. **Macromolecular Rapid Communications**, 35(7), 727-734.
- Wang, K. R., Wang, Y. Q., Li, J., An, H. W., Zhang, L. P., Zhang, J. C., & Li, X. L., 2013. Synthesis of perylene bisimide-centered glycodendrimer and its interactions with concanavalin A. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 23(2), 480-483.
- Wei, Z., Hao, X., Gan, Z. & Hughes, T. C., 2012. One-pot synthesis of hyperbranched glycopolymers by RAFT polymerization. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, 50(12), 2378-2388.
- Wen, Y., Tan, Z., Sun, F., Sheng, L., Zhang, X., & Yao, F., 2012. Synthesis and characterization of quaternized carboxymethyl chitosan/poly (amidoamine) dendrimer core-shell nanoparticles. **Materials Science and Engineering: C**, 32(7), 2026-2036.
- Wen, Y., Yao, F., Sun, F., Tan, Z., Tian, L., Xie, L., & Song, Q., 2015. Antibacterial action mode of quaternized carboxymethyl chitosan/poly (amidoamine) dendrimer core-shell nanoparticles against *Escherichia coli* correlated with molecular chain conformation. **Materials Science and Engineering: C**. 48, 220–227
- Woller, E. K., Walter, E. D., Morgan, J. R., Singel, D. J., & Cloninger, M. J., 2003. Altering the strength of lectin binding interactions and controlling the amount of lectin clustering using mannose/hydroxyl-functionalized dendrimers. **Journal of the American Chemical Society**, 125(29), 8820-8826.
- Woranuch, S., & Yoksan, R., 2013. Eugenol-loaded chitosan nanoparticles: I. Thermal stability improvement of eugenol through encapsulation. **Carbohydrate Polymers**, 96(2), 578-585.
- Wu, Y., Luo, Y., & Wang, Q., 2012. Antioxidant and antimicrobial properties of essential oils encapsulated in zein nanoparticles prepared by liquid-liquid dispersion method. **LWT-Food Science and Technology**, 48(2), 283-290.

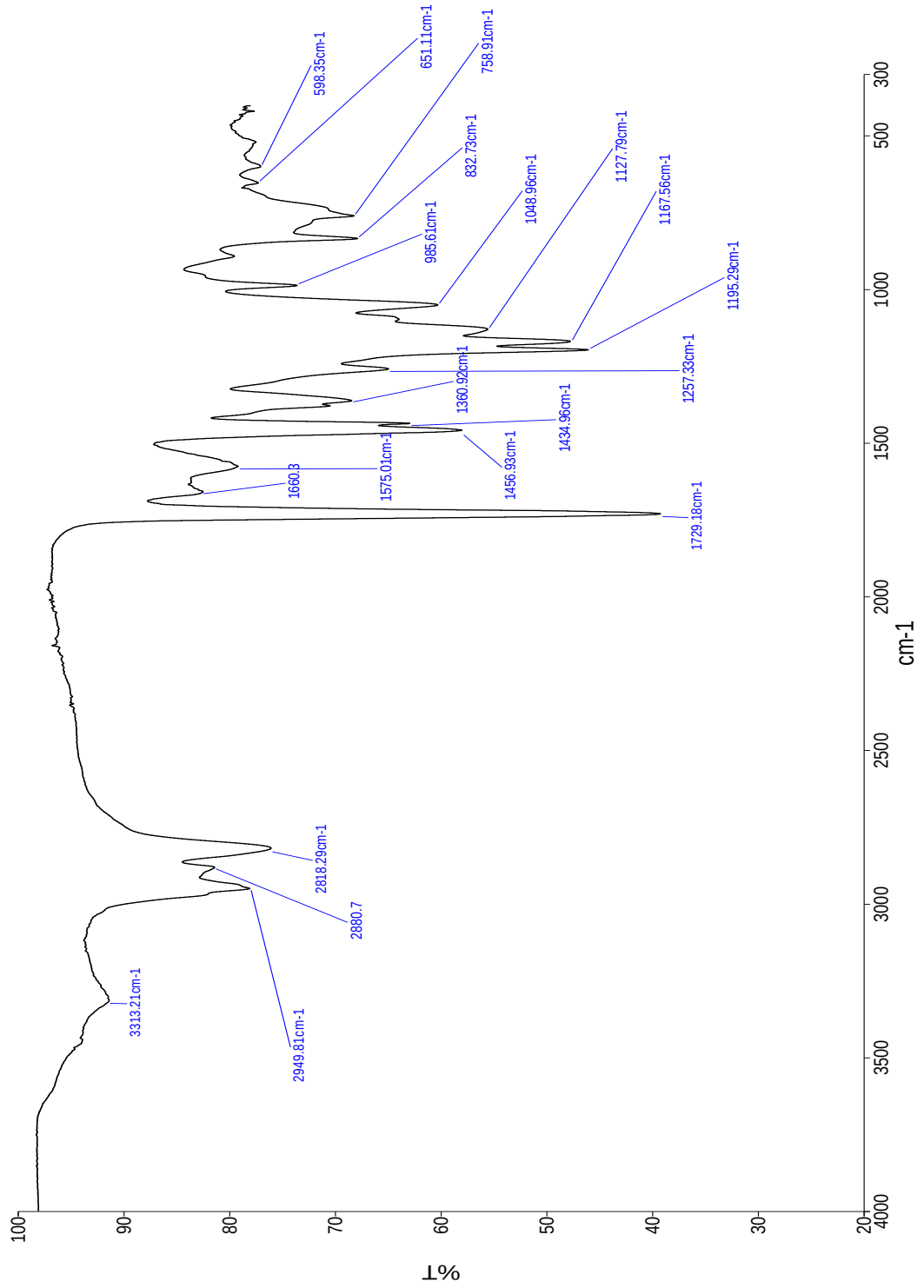
- Yang, Y., & Song, L. X. 2005. Study on the inclusion compounds of eugenol with α -, β -, γ -and heptakis (2, 6-di-O-methyl)- β -cyclodextrins. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 53(1-2), 27-33.
- Yang, Z., Xiao, Z., & Ji, H. 2015. Solid inclusion complex of terpinen-4-ol/ β -cyclodextrin: kinetic release, mechanism and its antibacterial activity. **Flavour and Fragrance Journal**, 30, 179-187.
- Yogalakshmi, B., Viswanathan, P., & Anuradha, C. V., 2010. Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats. **Toxicology**, 268(3), 204-212.
- Yuan, W., Geng, Y., Wu, F., Liu, Y., Guo, M., Zhao, H., & Jin, T., 2009. Preparation of polysaccharide glassy microparticles with stabilization of proteins. **International Journal of Pharmaceutics**, 366(1), 154-159.
- Zhang, C., Su, P., Umar Farooq, M., Yang, Y., Gao, X., & Hongjun, E., 2010. Synthesis of polyamidoamine dendrimer-grafted silica with microwave assisted protocol. **Reactive and Functional Polymers**, 70(2), 129-133.
- Zhang, J., Shan, D., & Mu, S., 2007. A promising copolymer of aniline and m-aminophenol: Chemical preparation, novel electric properties and characterization. **Polymer**, 48(5), 1269-1275.
- Zhang, Y., Thomas, T. P., Lee, K. H., Li, M., Zong, H., Desai, A. M., Kotlyar, A., Huang, B., Holl, M., M. B. & Baker Jr, J. R., 2011. Polyvalent saccharide-functionalized generation 3 poly (amidoamine) dendrimer–methotrexate conjugate as a potential anticancer agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 19(8), 2557-2564.
- Zhao, D., Ong, S. M., Yue, Z., Jiang, Z., Toh, Y. C., Khan, M., Shi, J., Tan, C., H., Chen, J., P. & Yu, H., 2008. Dendrimer hydrazides as multivalent transient inter-cellular linkers. **Biomaterials**, 29(27), 3693-3702.
- Zhu, L., Shi, Y., Tu, C., Wang, R., Pang, Y., Qiu, F., Zhu, X., Yan., D., He, L. & Zhu, B., 2010. Construction and application of a pH-sensitive nanoreactor via a double-hydrophilic multiarm hyperbranched polymer. **Langmuir**, 26(11), 8875-8881.
- [<https://scifinder.cas.org>]. Erişim Tarihi: 20.03.2015.

ÖZGEÇMİŞ

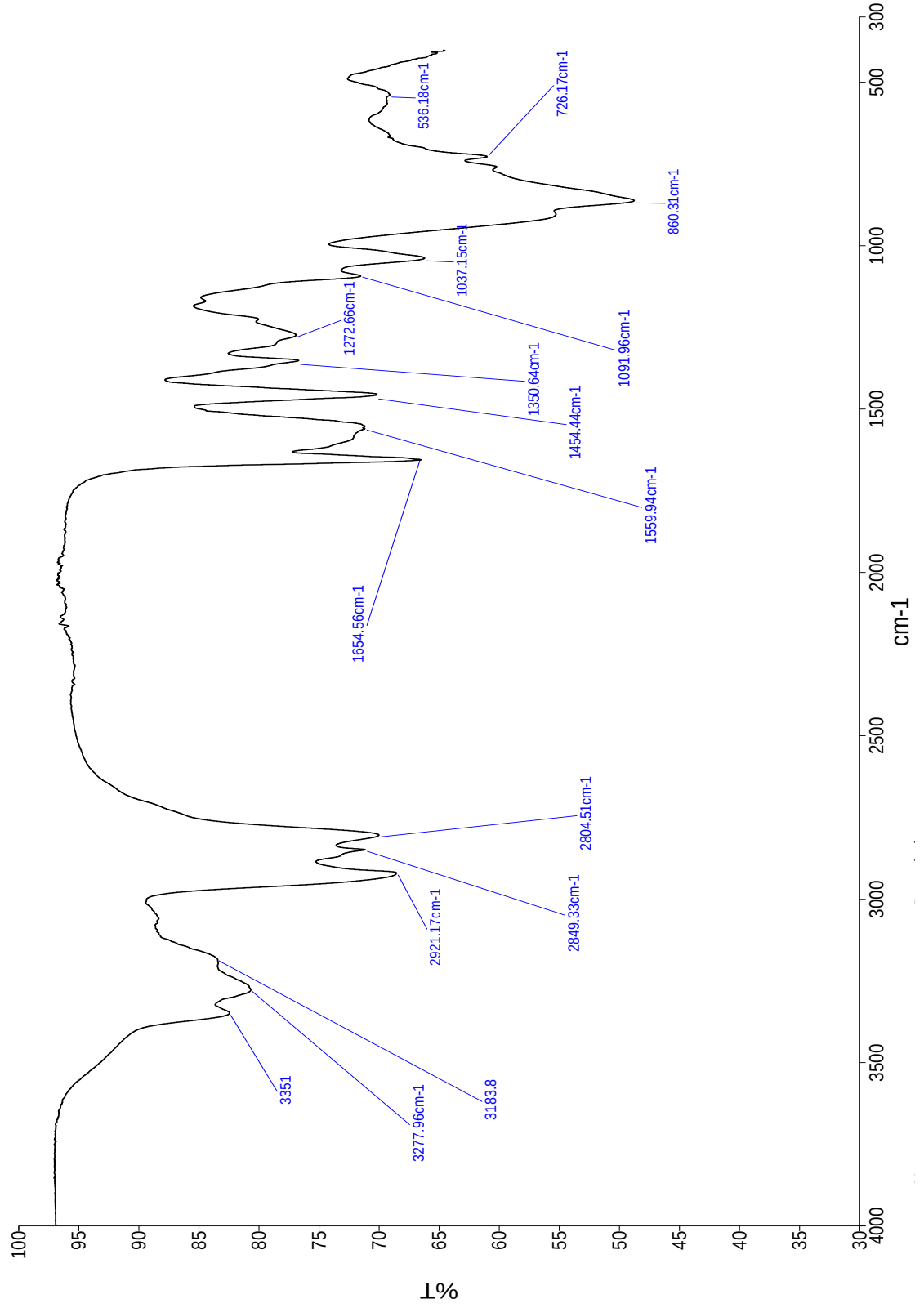
1987 yılında Antakya’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Antakya’da tamamladı. 2004 yılında girdiği Mustafa Kemal Üniversitesi Kimya Bölümünden 2008 yılında mezun oldu. 2008’de Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Doktora öğrenimine başladı.

EKLER

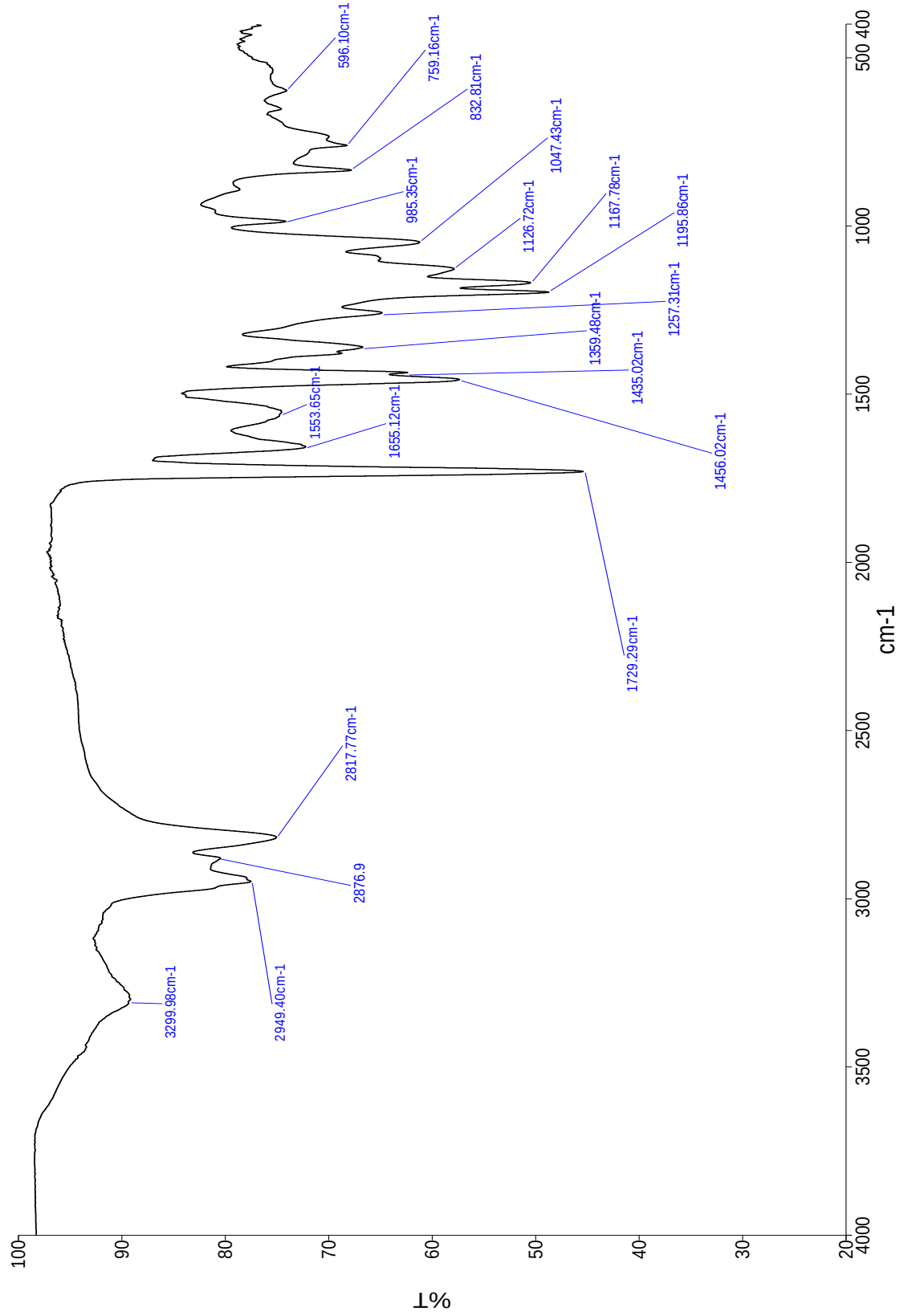
EK 1. C1 Yapısının FTIR Spektrumu



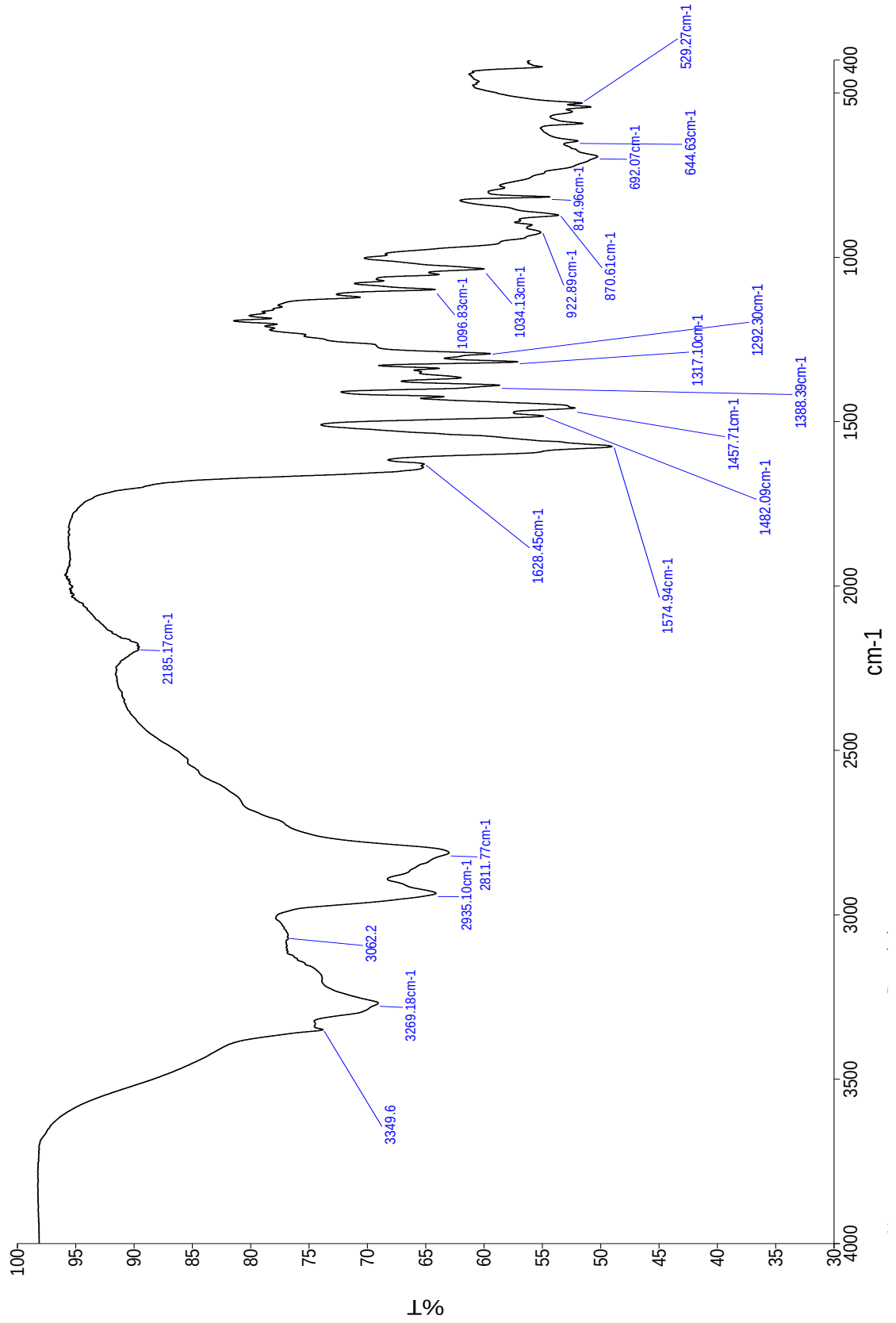
EK 2. C2 Yapısının FTIR Spektrumu.



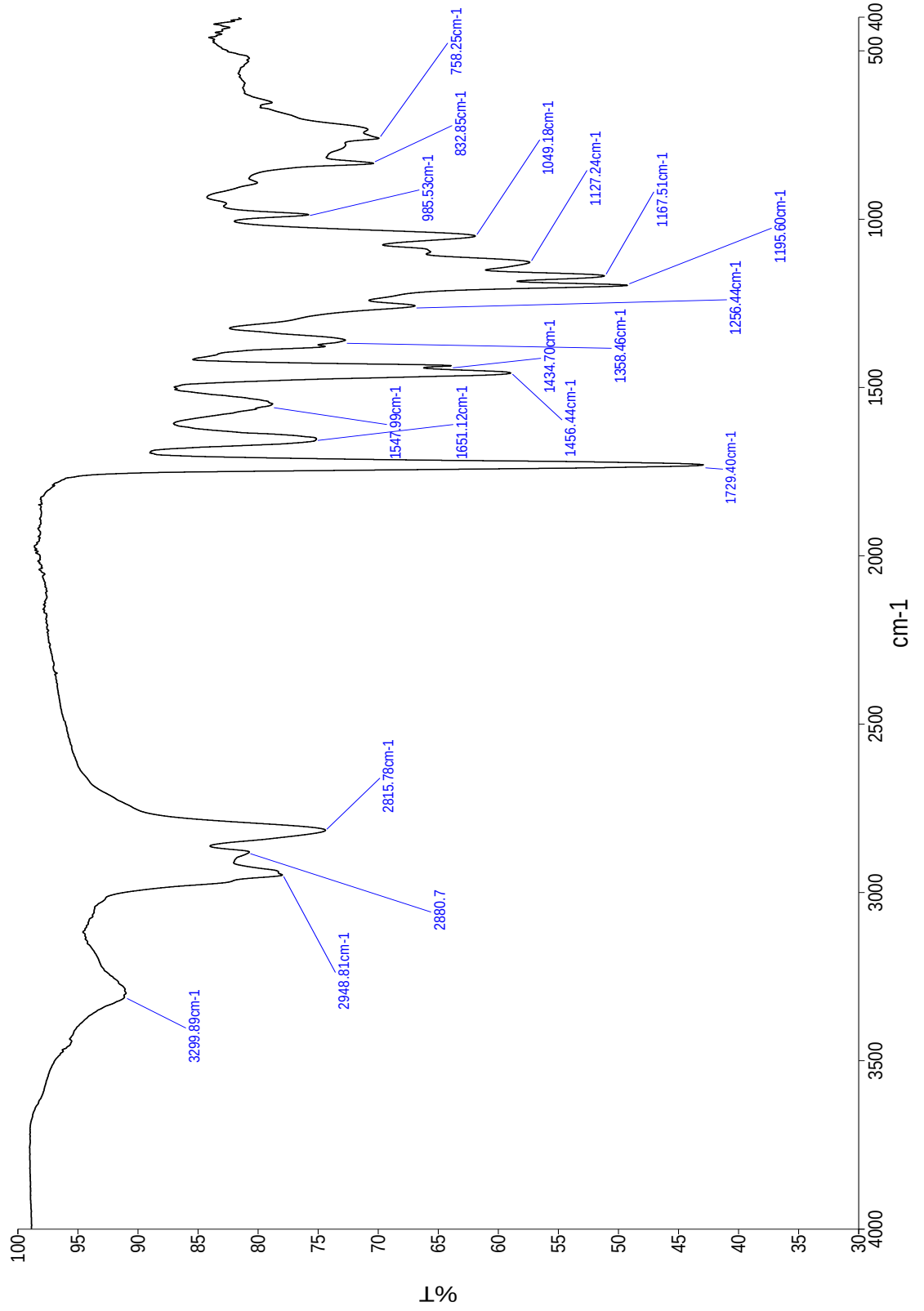
EK 3. C3 Yapısının FTIR Spektrumu.



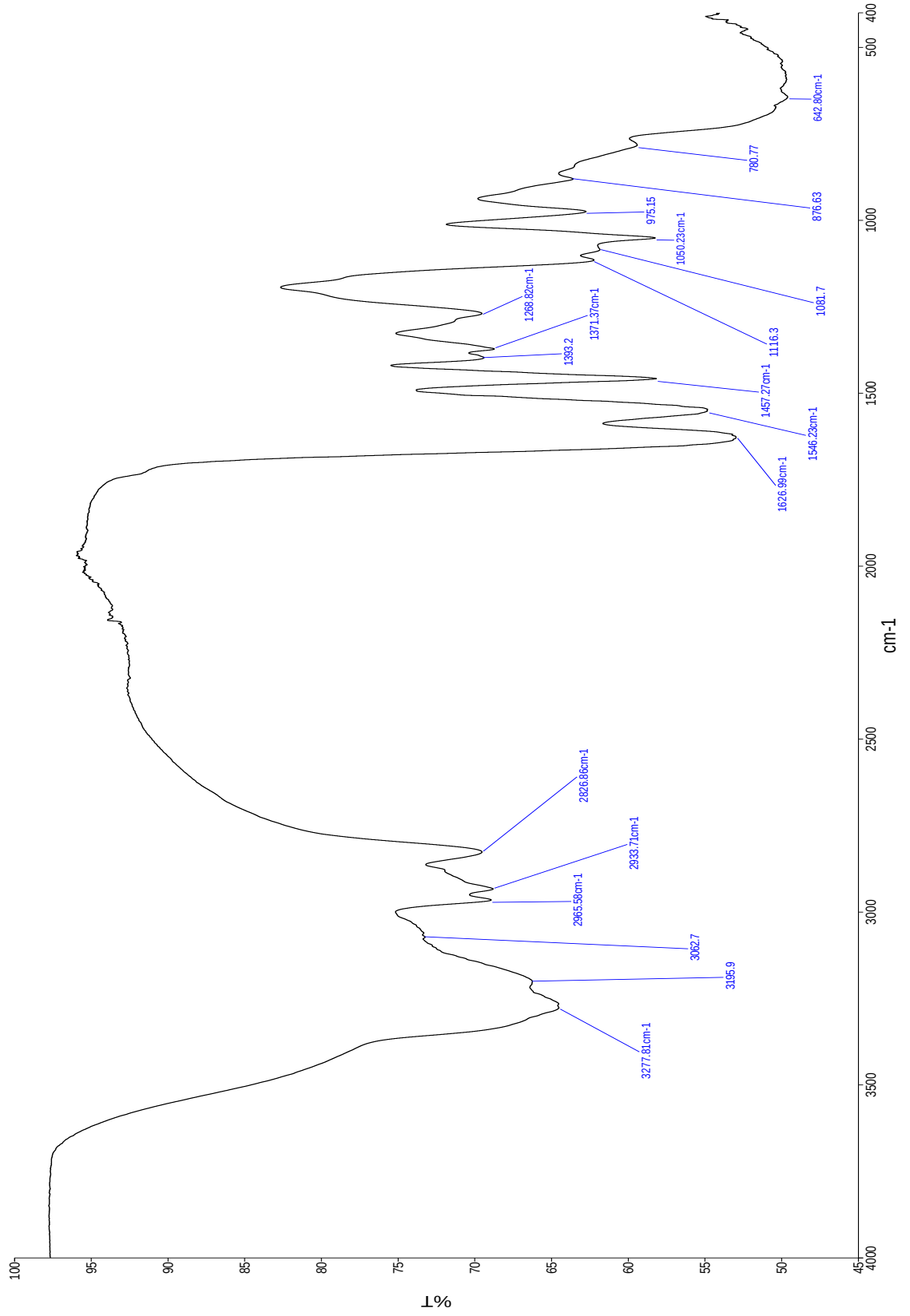
EK 4. C4 Yapısının FTIR Spektrumu.



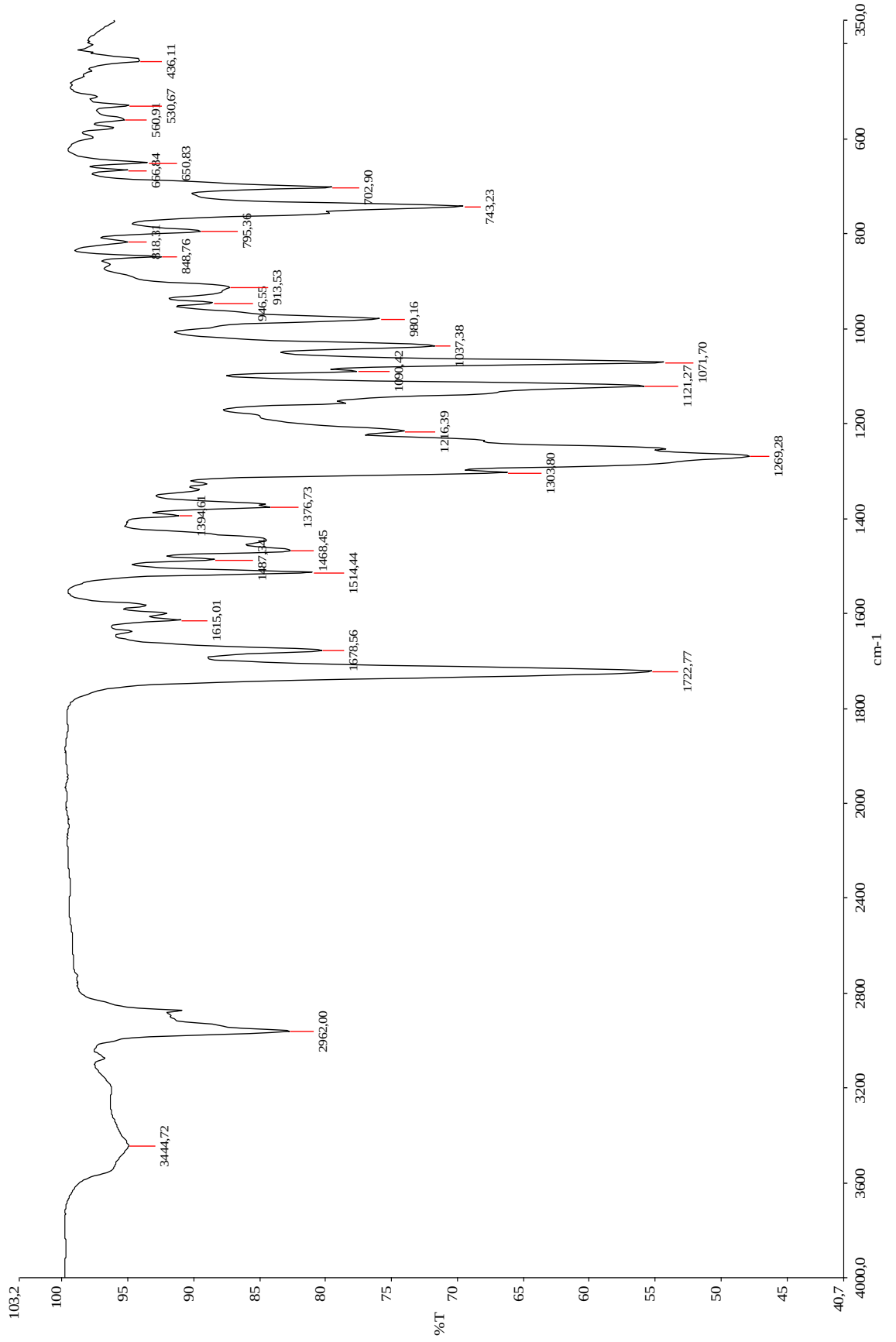
EK 5. C5 Yapısının FTIR Spektrumu.



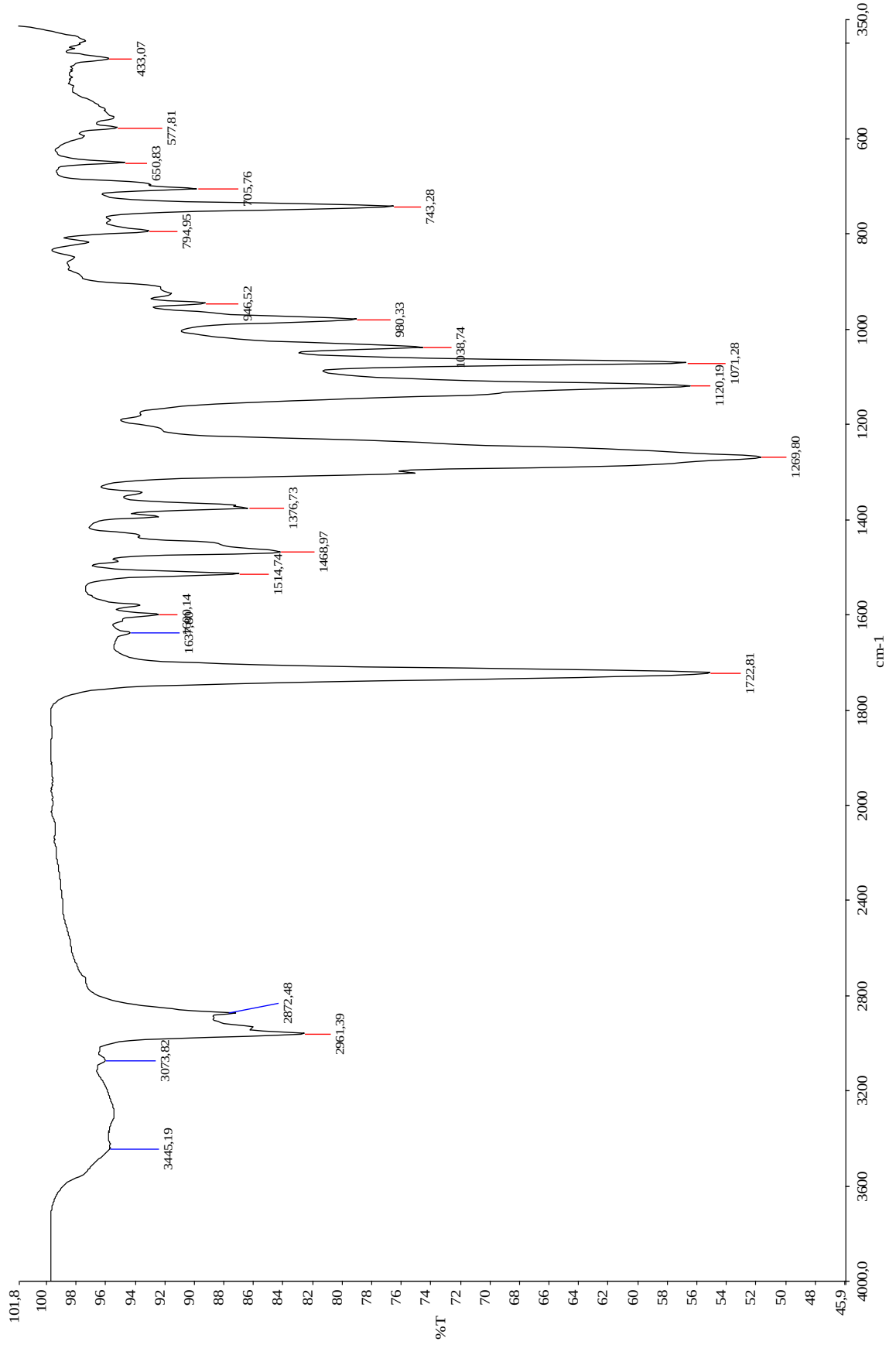
EK 6. C6 Yapısının FTIR Spektrumu.



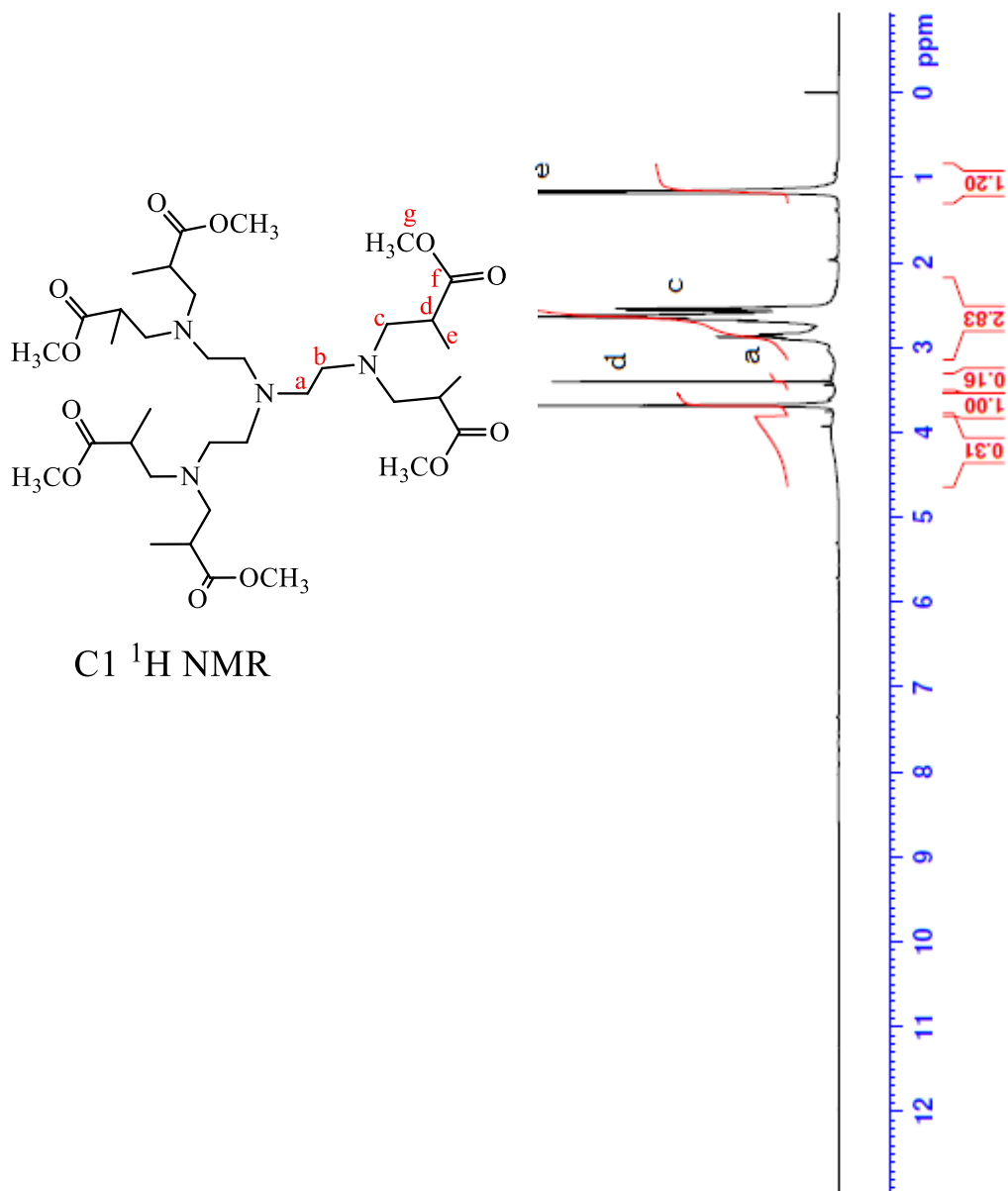
EK 7. Eugenol Yapısının FTIR Spektrumu.



EK 8. Eugenol Yüklü DPADx Yapısının FTIR Spektrumu.

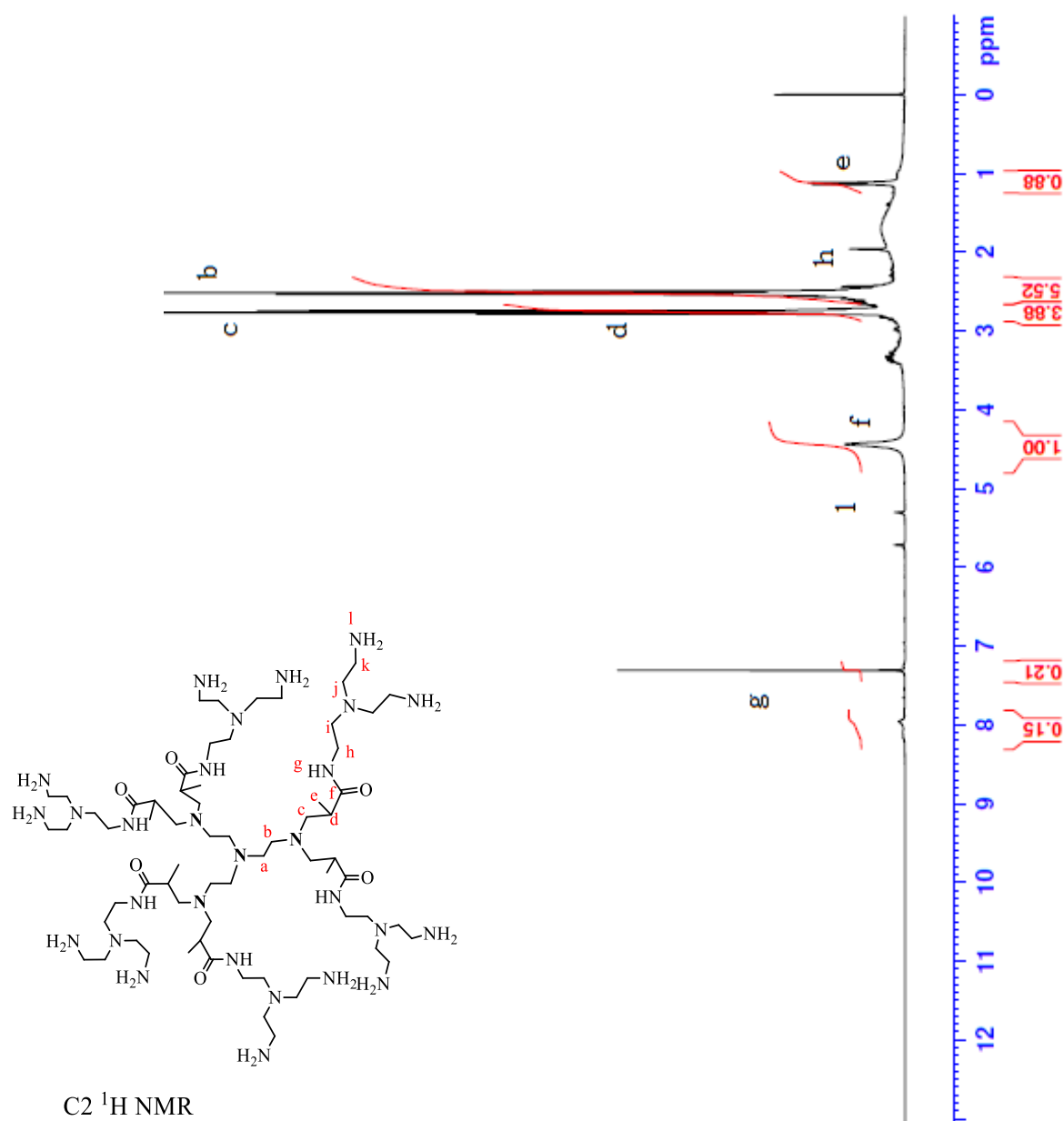


EK9. C1 Yapısının ^1H -NMR Spektrumu.

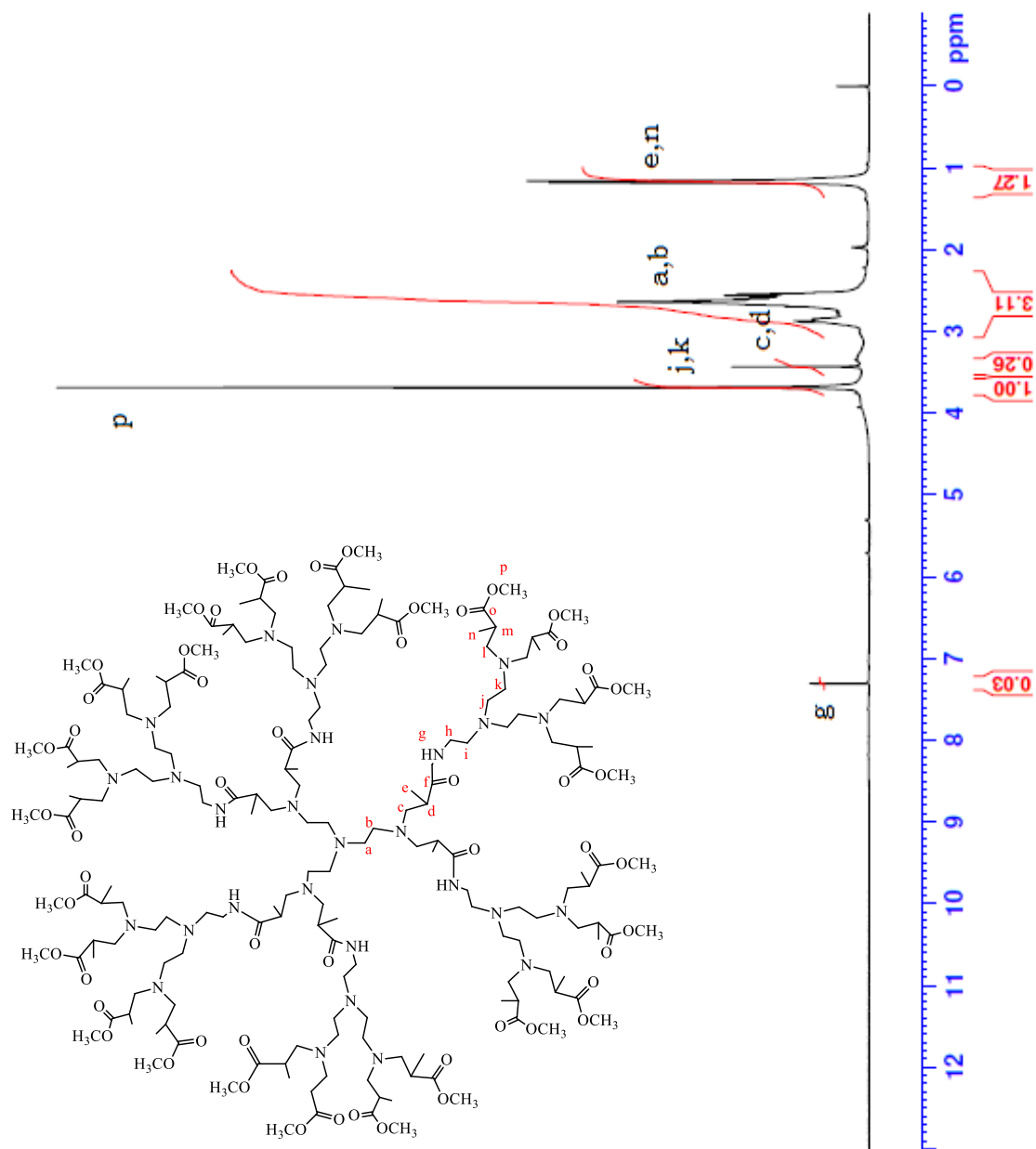


C1 ^1H NMR

EK 10. C2 Yapısının ^1H -NMR Spektrumu.

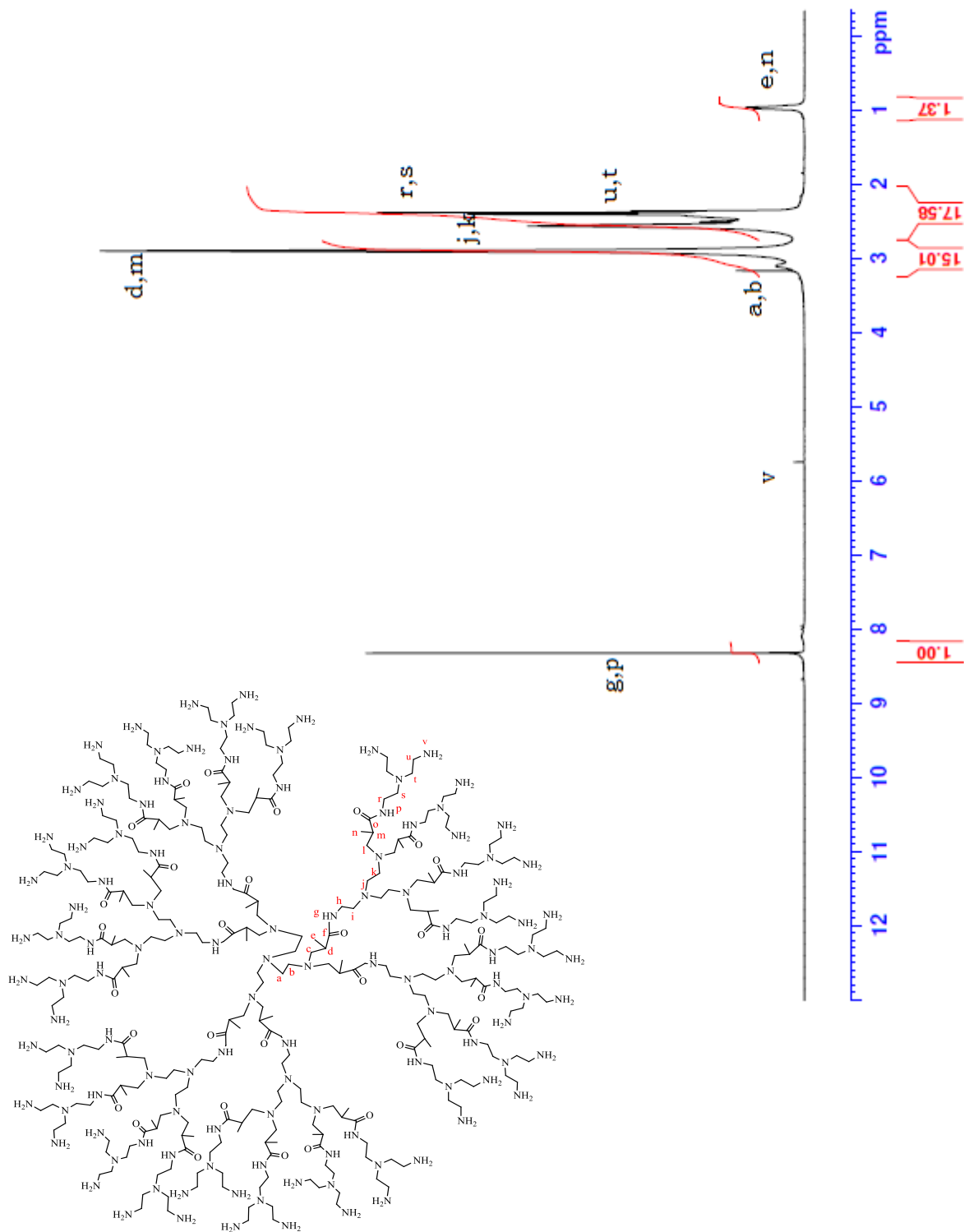


EK 11. C3 Yapısının ^1H -NMR Spektrumu.



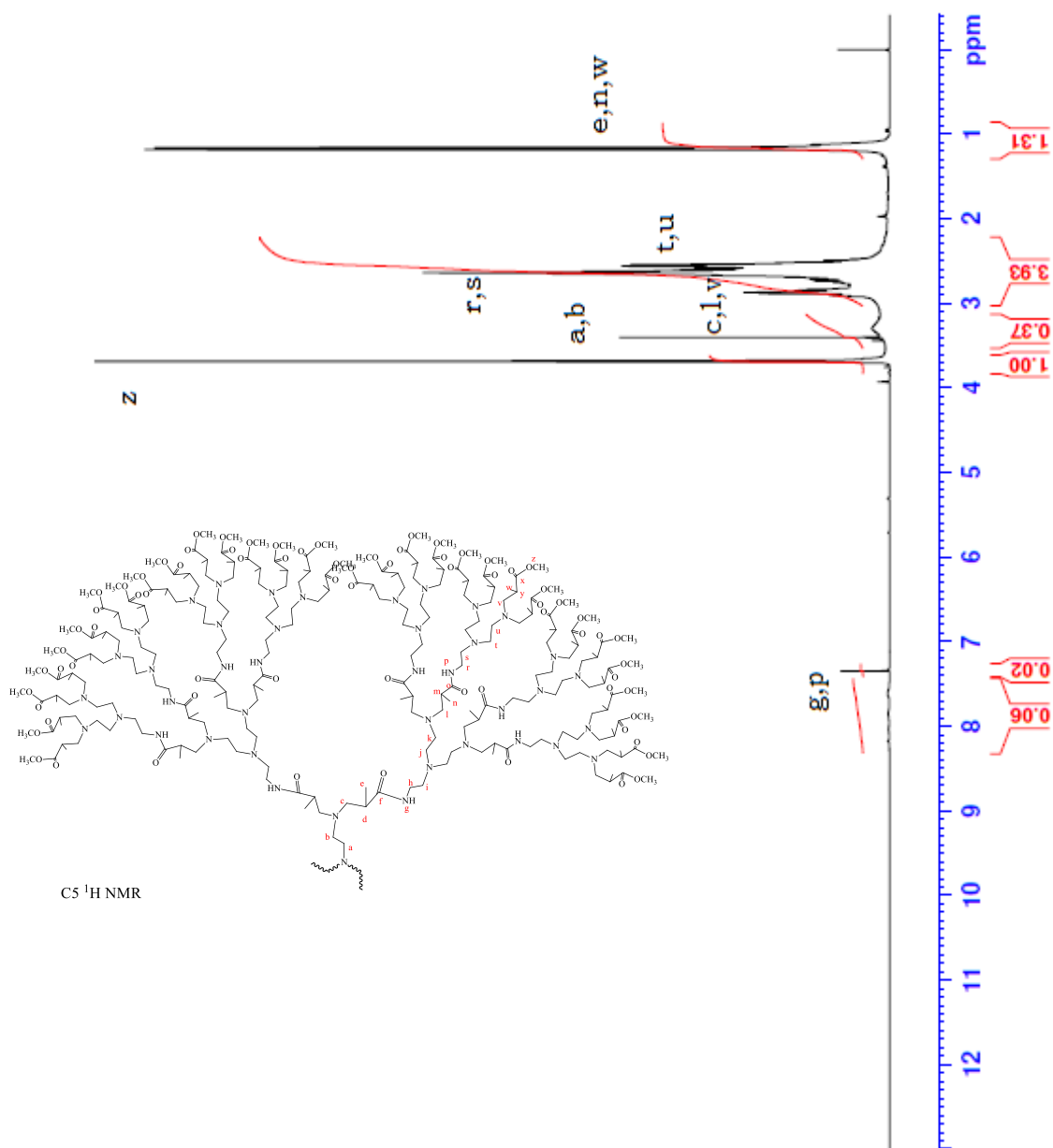
C3 ^1H NMR

EK 12. C4 Yapısının ^1H -NMR Spektrumu.

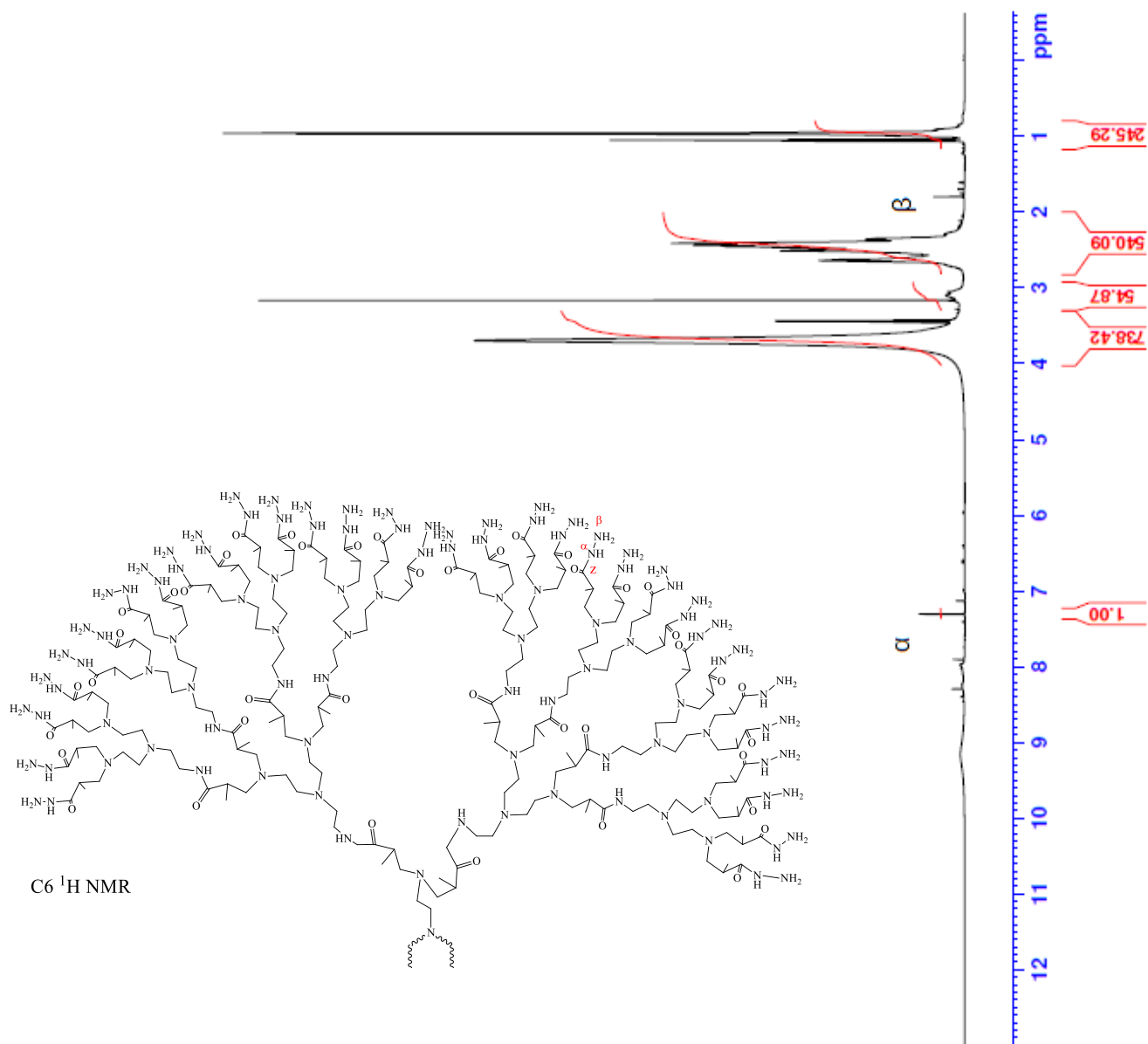


C4 ^1H NMR

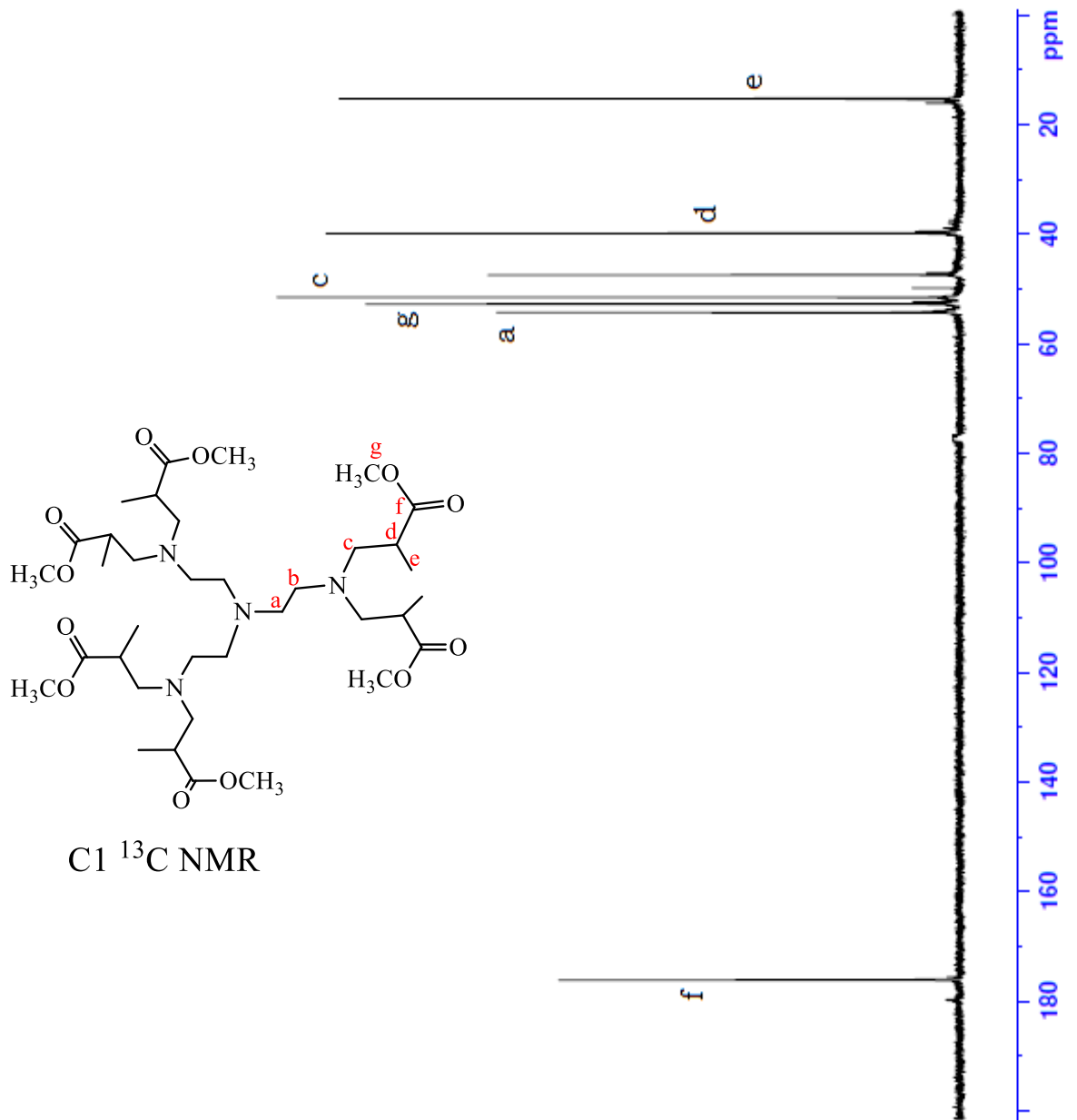
EK 13. C5 Yapısının ^1H -NMR Spektrumu.



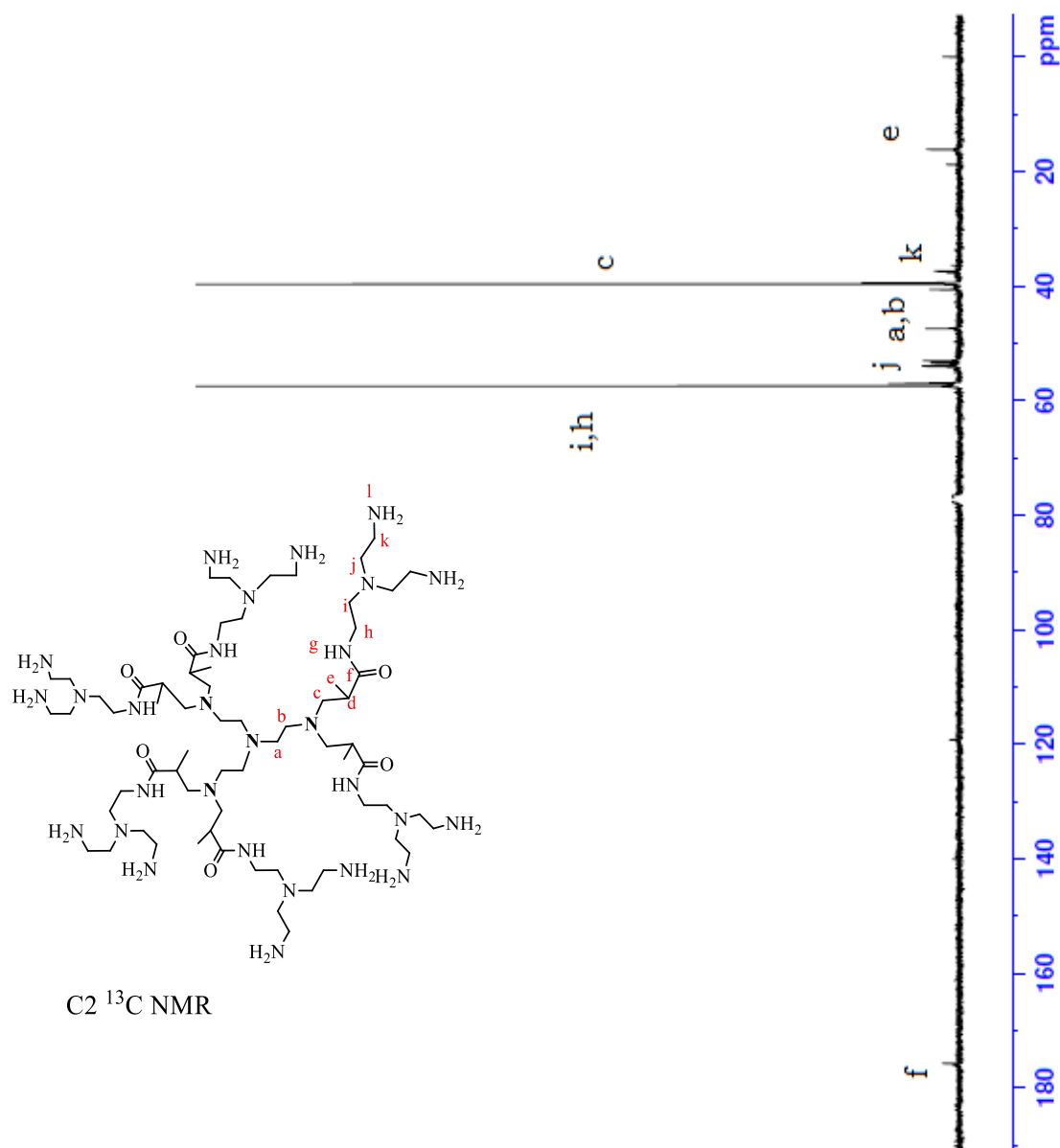
EK 14. C6 Yapısının ^1H -NMR Spektrumu.



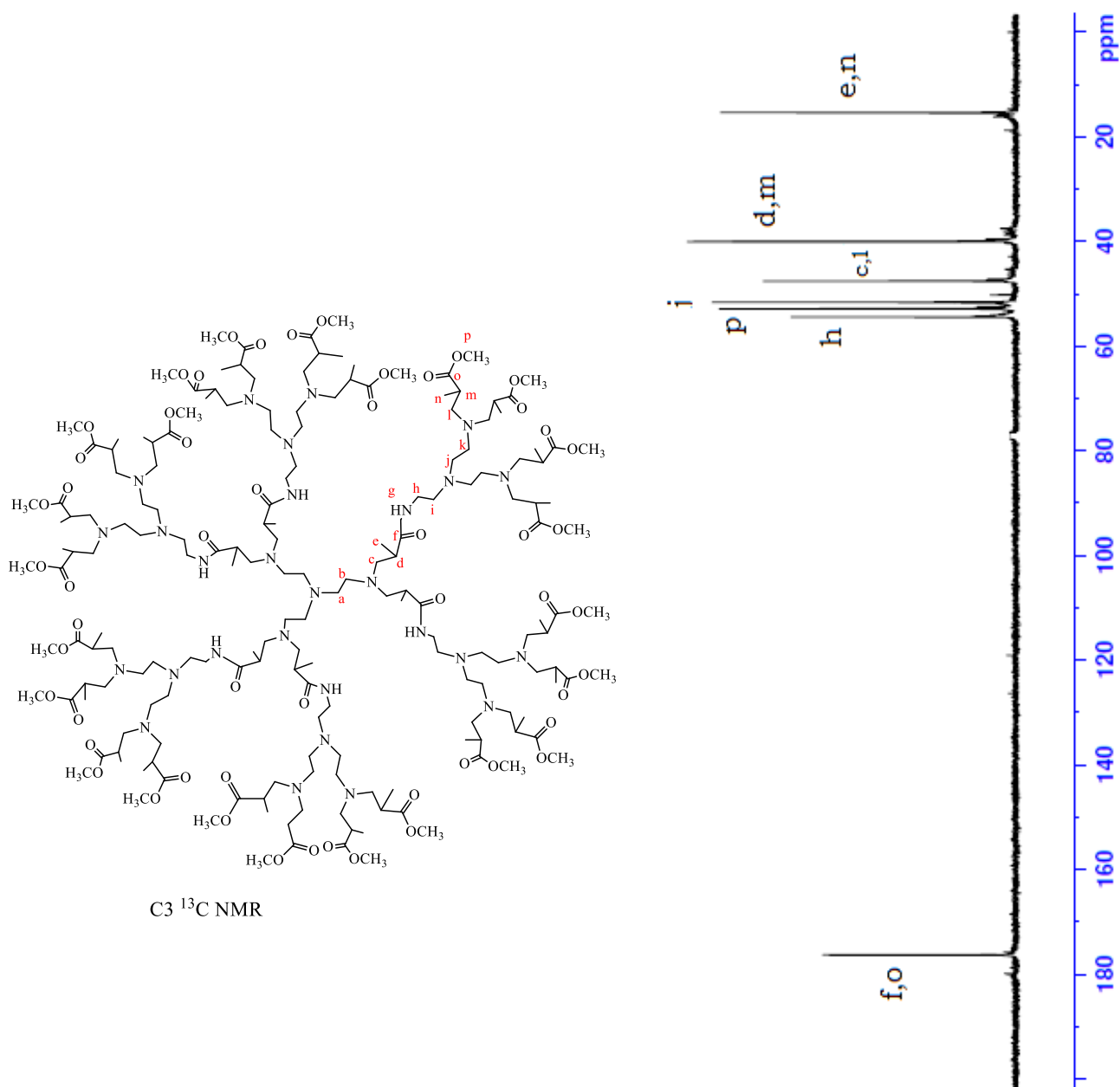
EK 15. C1 Yapısının ^{13}C -NMR Spektrumu.



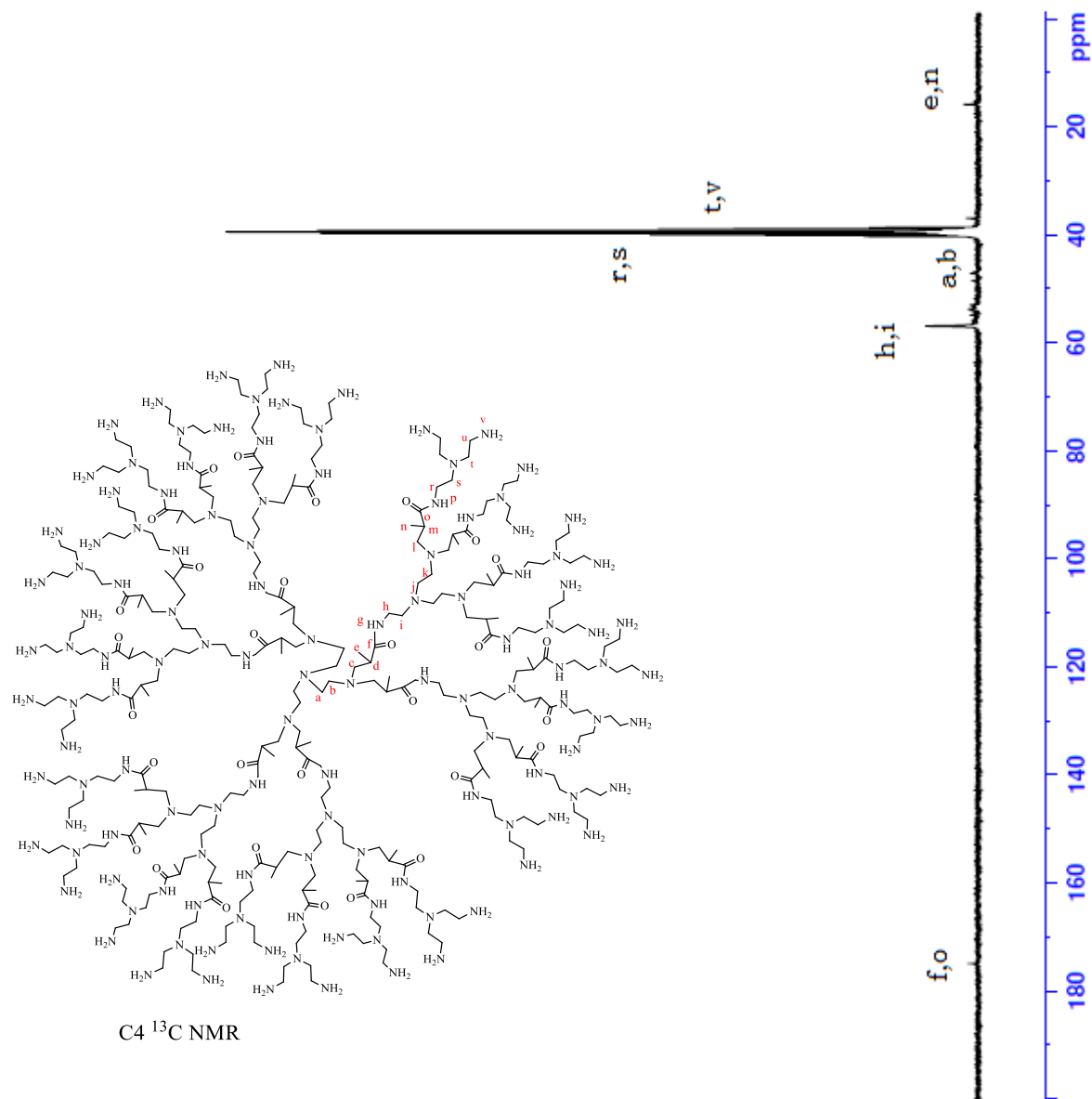
EK 16. C2 Yapısının ^{13}C -NMR Spektrumu.



EK 17. C3 Yapısının ^{13}C -NMR Spektrumu.

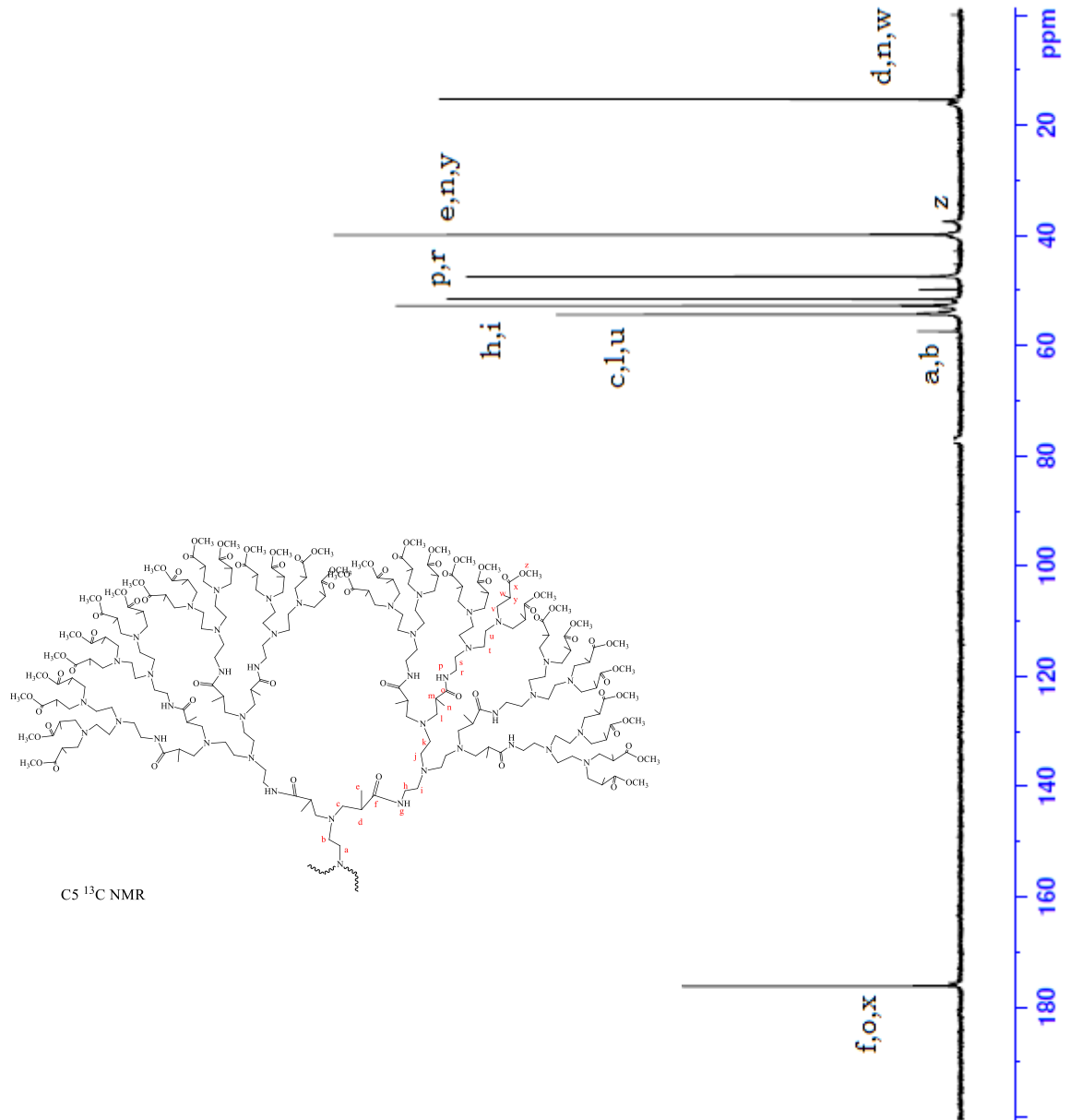


EK 18. C4 Yapısının ^{13}C -NMR Spektrumu.

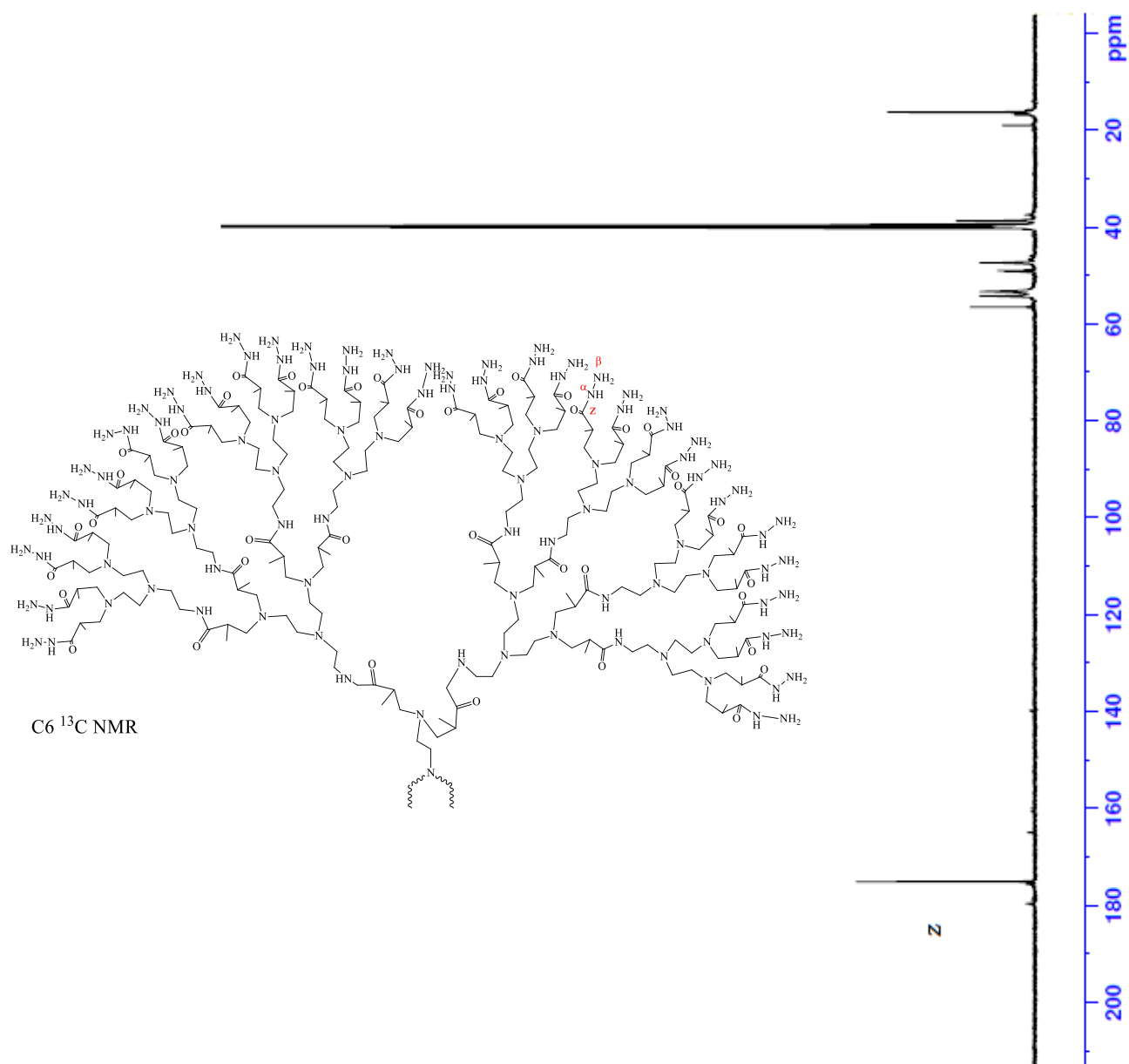


C4 ^{13}C NMR

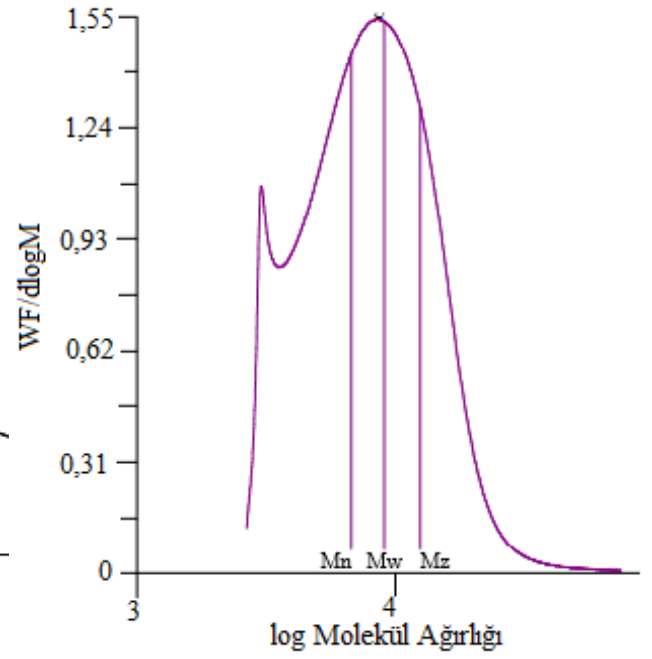
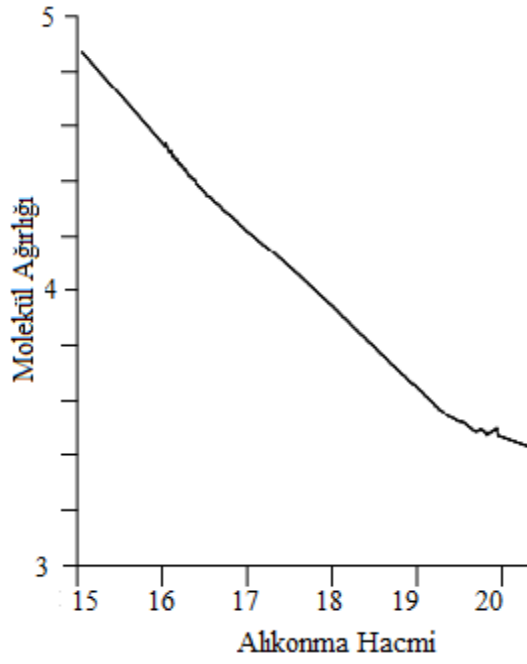
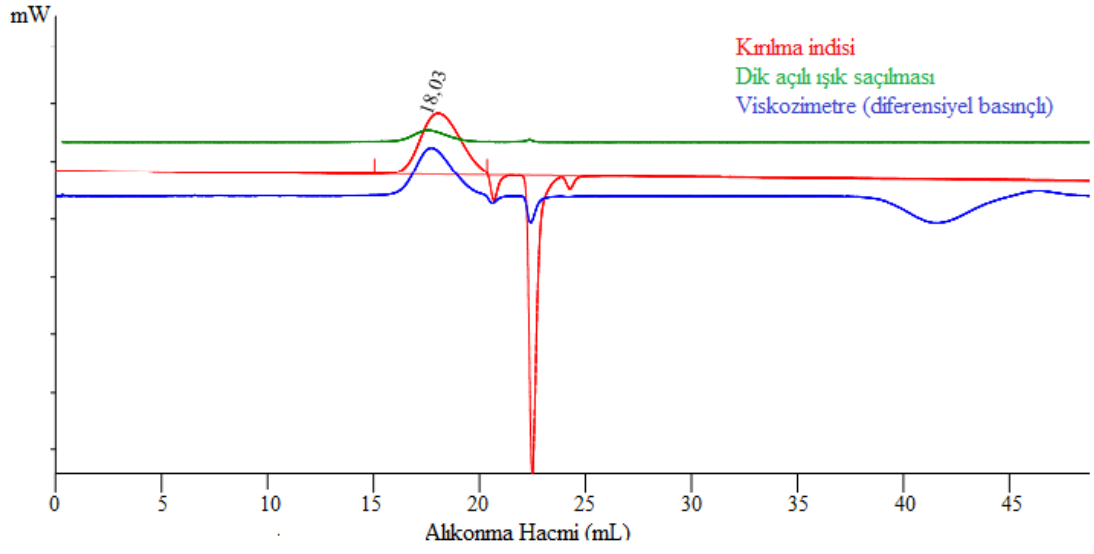
EK 19. C5 Yapısının ^{13}C -NMR Spektrumu.



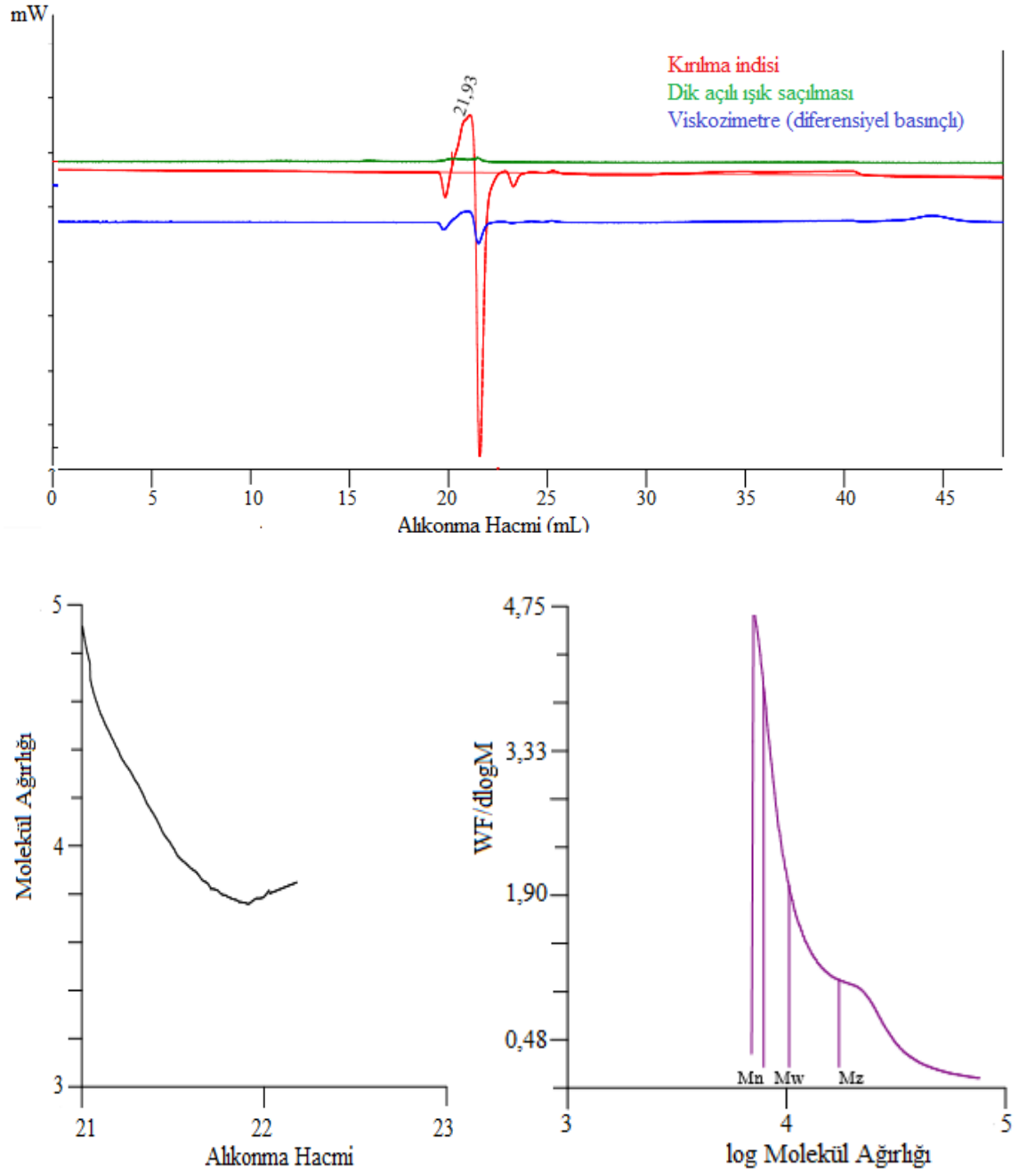
EK 20. C6 Yapısının ^{13}C -NMR Spektrumu.



EK 21. Dekstranın GPC Analizi Sonuçları.



EK 22. PAH Yapısının GPC Analizi Sonuçları.



EK 23. DPADx Yapısının GPC Analizi Sonuçları.

