

# Kitosanın fizikokimyasal özellikleri ve sağlık alanındaki uygulamaları

Ece ÖZDEMİR BABAVATAN<sup>1</sup>

Merve ATAMAN<sup>2\*</sup>

Geliş tarihi / *Received*: 10.12.2024

Düzeltilerek geliş tarihi / *Received in revised form*: 15.12.2024

Kabul tarihi / *Accepted*: 15.12.2024

DOI: 10.17932/IAU.ABMYOD.2006.005/abmyod\_v19i70005

## Öz

*Kitosan, yüksek kalitede bir yardımcı madde olarak birçok karaktere sahip olan polimerlerden biridir. Yüksek oranda kitin içeren kabuklu yan ürünlerinden kitin veya kitosan hazırlanmasına ilişkin mevcut çalışmalar; kitosan üretimi için endüstriyel hammadde olarak umut verici sonuçlar göstermiştir. Kaynağın düşük maliyeti endüstriyel ölçekte kitin üretimi için ekonomik olarak uygulanabilir bir kaynak olarak kullanılmasını göstermektedir. Kitosan ve türevleri tıp, eczacılık, biyoteknoloji, endüstri, tarım ve ticari araştırmalar gibi çeşitli alanlarda geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Kitosan biyoyumluluğu, biyobozunurluğu, toksik olmaması, doğal kökeni ve biyolojik makromoleküllere benzerliği ile tıbbi ve endüstriyel uygulamalarda geniş yer bulmaktadır. Kitosanın yaygın olarak yer aldığı uygulamalar; oral, bukkal, nazal, transdermal, parenteral, vajinal, servikal, intrauterin ve rektal gibi çeşitli dozaj formları için farklı ilaç taşıyıcı sistemleri planlanması, gen terapisi, yara iyileşmesi ve yanıklar, doku mühendisliği, dermatoloji, oftalmoloji, diş hekimliği, biyosensörler ve biyo-görüntüleme, immobilize enzimler ve veterinerlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, kitosanın bazı tıbbi uygulamaları üzerinde durulmuştur.*

**Anahtar Kelimeler:** *Kitosan, Deasetilasyon, Ekstraksiyon, Sağlık uygulamaları*

<sup>1</sup> İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ecebabavatan@aydin.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-2583-2896>

<sup>2\*</sup> İstanbul Aydın Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, merveataman@aydin.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-1648-6896>

## **Physicochemical properties of chitosan and health applications**

### **Abstract**

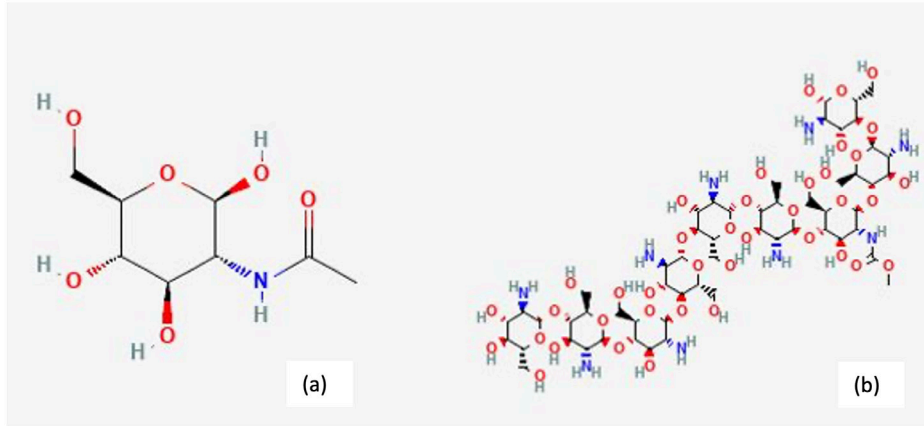
*Chitosan is one of the polymers with many characteristics as a high-quality excipient. Current studies on the preparation of chitin or chitosan from shellfish by-products with high chitin content have shown promising results as industrial raw materials for chitosan production. The low cost of the resource suggests its use as an economically viable source for chitin production on an industrial scale. Chitosan and its derivatives have a wide range of applications in various fields such as medicine, pharmacy, biotechnology, industry, agriculture, and commercial research. Chitosan is widely used in medical and industrial applications due to its biocompatibility, biodegradability, non-toxicity, natural origin, and similarity to biological macromolecules. The applications in which chitosan is widely used include planning different drug delivery systems for various dosage forms such as oral, buccal, nasal, transdermal, parenteral, vaginal, cervical, intrauterine, and rectal; gene therapy; wound healing and burns; tissue engineering; dermatology; ophthalmology; dentistry; biosensors and bioimaging; immobilized enzymes; and veterinary medicine. In this study, some medical applications of chitosan were emphasized.*

**Keywords:** *Chitosan, Deacetylation, Extraction, Health applications*

### **Giriş**

Kitin (chitin), kelimesi Yunanca "chiton" yani zırh, zarf veya kaplama kelimesinden gelmektedir. Glukozamin birimlerinden oluşan bir polisakkarit olan kitin böcek ve kabuklu deniz canlılarının dış iskeletinde ve mantarların hücre duvarlarında bulunan sert bir biyopolimerdir. Chitosan (kitosan) ise genellikle kabuklu deniz canlılarından elde edilen kitinin N-deasetilasyonu ile üretilmektedir (Pérez, 2016). Selülozdan sonra dünyada ikinci en bol bulunan biyopolimer olan kitosan ( $\beta$ -1,4-D-glukozamin), 2-amino-2-deoksi-D-glukopiranoz birimlerinin tekrarlanan birimlerinden ve 2-asetamido-2-deoksi-D-glukopiranoz birimlerinden oluşmaktadır (Negm ve ark., 2020). Kitinin aksine, kitosan birçok inorganik ve organik asidin sulu çözeltilerinde kolayca çözünür ve yapısında bulunan düzenli serbest birincil amino grupları sayesinde biyokimyasal aktivitesi oldukça yüksektir. Ek olarak, non toksik, inert,

biyoyumlu, biyobozunur, bakteriyostatik özelliklere sahip bir kopolimer olduğundan antimikrobialler, biyomedikal malzemeler, kozmetikler, gıda katkı maddeleri, ayırıcılar, kanalizasyon bertarafı, tarımsal malzemeler vb. gibi endüstriyel ürünlerin üretiminde sıklıkla kullanılmaktadır (Avcı ve Mehmetoğlu, 2022; Ogawa ve ark., 2004; Pal ve ark., 2021; Patrulea ve ark., 2015; Yıldız ve Yangılar, 2014). Kullanılacak uygulamaya bağlı olarak kitosan; toz, pul, lif, film/membran, jel boncuk, kompozit, reçine gibi formlarda üretilmekte ve nanopartikül ve nanofiber gibi nano boyutlara dönüştürülebilmektedir (Pal ve ark., 2021). Şekil 1’de kitin (N-Asetil-beta-D-glukozamin) ( $C_8H_{15}NO_6$ ) ve kitosanın ( $C_{56}H_{103}N_9O_{39}$ ) molekül yapıları verilmiştir (URL 1-URL 2).



**Şekil 1:** Kitin (a) ve kitosan (b)

N-asetile edilmiş tekrarlayan birimlerin mol kesri asetilasyon derecesi (DA) olarak tanımlanırken, polisakkaritlerdeki  $\beta$ -1,4-D-glukozaminin tekrarlayan birimlerinin yüzdesi deasetilasyon derecesi (DD) olarak tanımlanır ve ikisi arasındaki bağıntı  $DA = \%100 - DD$  olarak ifade edilmektedir. Kitin ve kitosan arasındaki DD değerlerinin sınırı konusunda henüz net bir fikir birliği bulunmasa da bu oran genellikle %40 ile %75 arasındadır ve çoğu ticari kitosan %70 ile %90 arasında DD değerlerine sahip olduğu bilinmektedir. Yüksek DD oranı, yüksek amino grubu konsantrasyonunun fazlalığını işaret etmektedir, bu da kitosanın biyolojik etkilerinin ve suda çözünürlüğünün daha iyi olması anlamını taşımaktadır. Daha güçlü biyolojik etkilere ve ayrıca artan suda çözünürlüğe sahip olmasını sağlayan DD oranı, kitosan için önemli bir parametredir. Buna ek olarak molekül ağırlığı (Mw) da kitosanın biyolojik aktivitesini etkileyen önemli bir parametredir. Genellikle düşük molekül ağırlığı kesme değerine

(MWCO) sahip kitosanın yüksek MWCO değerine sahip olanlara göre daha yüksek biyoaktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük molekül ağırlığının biyolojik aktivite için en önemli etkisi suda çözünürlüğü etkilemesidir. Kitosanın Mw'si 30 kDa'nın üzerinde olduğunda, kitosanı suda çözmek için amino grubunun asit tarafından protonlanması gerekir. Protonlanma için en iyi ajan asetik asit olmasına rağmen, fosforik asit hariç olmak üzere HCl, laktik asit, sitrik asit ve pirüvik asit gibi insan vücudunda doğal olarak bulunan diğer birçok asit kullanılabilir (Kou ve ark., 2021). Kitosan monomerinde bulunan amino ve hidroksil grupları sayesinde demineralizasyon derecesini bozmadan kimyasal modifikasyonlarla türevlerinin oluşturulması mümkündür ve bu sayede metal iyonları yada diğer organik bileşikler ile etkileşimi mümkün kılarak ilaç taşıyıcı sistemleri gibi uygulamalar için özelliklerinin iyileştirilmesi sağlanabilir (substitue, çapraz bağlı, karboksilik asit, iyonik kitosan türevleri ve spesifik moleküle bağlı kitosan gibi) (Negm ve ark., 2020).

### **Kitosanın tarihçesi**

Kitosanın tarihi, özellikle biyomoleküller ve polimer kimyasının gelişimiyle yakından ilişkilidir. Tıp, eczacılık, gıda, atık su arıtma, biyoteknoloji, kozmetik, tekstil, ziraat gibi sektörlerde sıklıkla kullanım alanı bulan kitosan ilk kez 1811 yılında Henri Braconnot tarafından keşfedilmiştir (Avcı ve Mehmetoğlu, 2022; Pal ve ark., 2021; Patrulea ve ark., 2015; Yıldız ve Yangilar, 2014). Braconnot tarafından mantarların hücre duvarlarında bulunan bu madde tanımlandıktan sonra 1859 yılında, kitosan ilk kez kitinin alkali hidrolizi ile elde edilmiştir. 1903'te Fischer ve Leuchs tarafından D-glukozamin sentezinin ardından 1929 yılında kitinaz ile kitin Karrer tarafından ayrıştırılmıştır. Glukozaminin mutlak konfigürasyonunun 1939 yılında Haworth tarafından belirlenmesine karşılık glukozamin ve N-asetil-D-glukozaminin yara iyileşme süreçlerini hızlandırdığı bilgisi ancak 1970 yılında Prudden'in çalışmasıyla ortaya çıkarılmıştır (Patrulea ve ark., 2015). 1930'larda gıda koruma ve tarım alanlarında kullanılmaya başlanan kitosan 1980'lerde ve 1990'larda antibakteriyel özelliği ve biyoyumluluğu yönünden yara iyileşme ürünleri ve ilaç taşıyıcı sistemler için biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere cazip bir ürün haline gelmiştir. Günümüzde kitosan gıda endüstrisinde, su arıtımında, tarımda ve ilaç geliştirme süreçlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, çevre dostu bir malzeme olarak sürdürülebilirlik çalışmaları içerisinde önemli bir yer tutmaktadır (Rinaudo, 2006; Gökçe, 2008; Pérez, 2016).

### **Kitosanın önemi**

Kitosan, biyoyuymurluğu ve biyobozunabilirliği sayesinde tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Antibakteriyel, hemostatik ve mukoadhezif gibi özellikleriyle yara iyileşmesi, hücre büyümesini teşvik etmesi ve enfeksiyon riskini azaltması özellikleriyle doku mühendisliği ve ilaç taşıyıcı sistemleri gibi biyomedikal alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Kimyasal Karsinogenez Araştırma Bilgi Sistemi'ne göre mutajenik etkisi olmaması sayesinde kitosan biyomedikal uygulama için bir adaydır (Patrulea ve ark., 2015). Kitosanın antimikrobiyal özelliği sayesinde gıdanın raf ömrünü uzatma ve besin değerini korumak üzerine gıda koruma ve gıda ambalaj uygulamalarında yer bulduğu bilinmektedir. Su kaynaklarının temizlenmesi için çevre dostu bir alternatif sunan kitosan, adsorban özelliği sayesinde su arıtma işlemlerinde, özellikle ağır metal ve organik kirleticilerin giderilmesinde modifikasyonlarıyla kullanılmaktadır. Kitosan, tarımda bitki büyümesini teşvik eden ve patojenlere karşı koruma sağlayan doğal bir pestisit olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bitki kök gelişimini destekleyen organik bir gübre niteliği taşımaktadır. Kitosan, biyolojik kaynaklardan elde edilmesi nedeniyle plastiğe alternatif olarak çevre dostu bir malzeme olarak öne çıkmaktadır. Nemlendirici, yaşlanma karşıtı ve cilt yenileyici ürünlerde de kitosan kullanımı yaygınlaşmıştır. Sonuç olarak kitosan sağlık, gıda, çevre ve tarım alanlarında önemli uygulamalara sahiptir. Bu bahsedilen çok yönlü özellikleri sayesinde kitosanın araştırılması ve geliştirilmesi, sürdürülebilir ve yenilikçi çözümler sunma potansiyelini artırmaktadır (Abdullah ve ark., 2024; Haider ve ark., 2024; Metin ve Baygar, 2018; Mohan ve ark., 2024; Pal ve ark., 2021; Pérez, 2016; Rinaudo, 2006; Studzińska-Sroka ve ark., 2024; Wrońska ve ark., 2023).

Nükleofilik saldırı yoluyla reaksiyona girmeye yatkın glukopiranoz halkalarına bağlı serbest asetamid grupları ve hidroksil fonksiyonları içeren polikasyonik bir polimer olan kitosan, bu özelliği sayesinde serbest amino gruplarının seçici modifikasyonuna uğratılabilir. Bu sayede çok çeşitli kitosan türevleri elde edilebilmektedir. Trimetil kitosan (TMC), N,N-karboksimetil kitosan (CMC) ve o-karboksimetil-N,N,N-trimetil kitosan (CMTMC) türevleri özellikle yara iyileşmesinde öncül kitosan türevlerini oluşturmaktadır. Her ne kadar *in vitro* toksisitesi umut vadeci de olsa kitosanın insan deneklerinde *in vivo* toksisite çalışmaları kısıtlıdır. Uzun süren kitosan uygulamalarında deneklerin %2,6-5,4'ünde mide bulantısı semptomları ve kabızlık görülmüştür (Patrulea ve ark., 2015).

### **Küresel kitosan pazarı**

Kabuklulardan her yıl yaklaşık olarak  $10^{12}$ - $10^{14}$  ton kitosan üretilmektedir. 2017 yılında kitin ve türevlerinin küresel pazarı 2.900 milyon ABD doları olarak değerlendirilmiş, Bileşik Yıllık Büyüme Oranı (CAGR) %14,8 olarak belirlenmiştir. 2024 yılına kadar 63 milyar ABD dolarına ulaşması beklenmektedir (Joseph ve ark., 2021). Chinova Bioworks, Heppe Medical Chitosan GmbH, Golden-Shell Biochemical ve G.T.C. Bio-corporation gibi makul sayıda şirket, gıda, ilaç, tıbbi, tekstil ve atık arıtma için geniş bir ürün yelpazesi üretmekte olup, chitosan'ı karides kabuğundan elde etmektedir ve bu, toplam pazarın neredeyse %80' ini oluşturmaktadır (Philibert, ve ark., 2017).

Kitosan pazarının 2024'te 400 milyon ABD dolarına ulaşması beklenmektedir (Kurtuluş ve Vardar, 2020). Farmasötik ve biyotıp alanlarındaki uygulamaların genişletilmesi, sürdürülebilir ve biyolojik olarak parçalanabilen malzemelere olan talebin artması, su arıtma teknolojilerindeki ilerlemeler ve küresel ısınma nedeniyle yaklaşık %2032 oranında güçlü bir bileşik yıllık büyüme oranı (CAGR) beklenmektedir. Uygulama bazında kitosan pazarında en büyük paya sahip su arıtma sektörüdür. Asya-Pasifik bölgesi, kitosan üretimi ve tüketiminde lider konumundadır. Özellikle Çin, Japonya ve Hindistan gibi ülkeler pazarda büyük rol oynamaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sürdürülebilir ürünlere yönelik artan talep nedeniyle büyüme potansiyeli sunmaktadır (URL 2- URL 3).

### **Kitosan kaynakları**

Kitosan doğada çeşitli organizmalardan elde edilebilen bir biyopolimerdir. Genellikle yengeç, karides, istakoz gibi kabuklu deniz hayvanlarının dış iskeletlerinden elde edilen kitosanın balık pullarından, deniz diatomlarından, mercan yosunlarından, yumuşakçalardan, deniz yosunlarından, mikroalglerden, mantarlardan, böceklerden ve maya hücre duvarlarından da elde edilebildiği bilinmektedir (Saravanan ve ark., 2023; Iber ve ark., 2022; Rinaudo, 2006; Thambiliyagodage ve ark., 2023).

Mantar biyokütleleri diğer bir kitin kaynağıdır. Ucuz biyolojik atık olan mantar biyokütlesinin katma değer yüksek kitosan üretimi için kullanılıyor olması hem çevre açısından hem de maliyet açısından önemlidir (Huq ve ark., 2022). Kitosan üretimi için kullanılan mikrobiyal hücre kültürlerinden elde edilen ürün *Aspergillus niger* kültür ortamına ilave edilmekte ve

böylece kitinin deasetilasyonu meydana gelmektedir. 96 saatlik inkübasyon süresi sonunda kitosan eldesi gerçekleşmektedir. Deniz kabuklularının deproteinizasyonu için papain, pepsin, tripsin, proteinaz ve bakteriyel proteinaz kullanılmaktadır (Kuzgun, 2013).

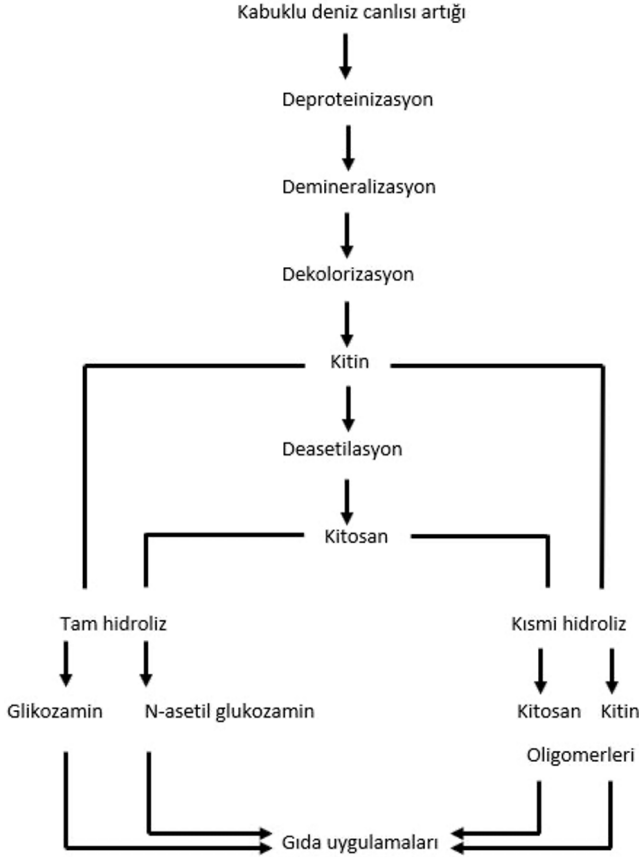
Her bir organizmanın kitin içeriği farklı yüzdece ağırlığa sahip olmakla beraber kabuklu deniz hayvanlarının yan ürünleri hem kitosan miktarı hem de elde edilen kitosanın içeriği açısından değerlidir. Ayrıca kabuklu deniz hayvanlarının tüketilmeyen kısımlarının atık değerlendirmesi ile maliyet avantajı ve çevre kirliliğinin önüne geçmesi açısından kullanımı önem arz etmektedir. Kabuklu deniz hayvanlarının tüketilmeyen kabuk kısımları toplam kütlenin yaklaşık %40-50'sini oluşturmaktadır ve bu atıklar denize döküldüğünde kıyı bölgelerinde önemli bir kirlenici rolü üstlenmektedir. Kabuklu deniz hayvanları yaklaşık %30 kitin içerirken *Nephrops sp.* ve *Homarus sp.* gibi bazı istakoz cinslerinde kabuk ağırlıkça %60 - %75 kitin içeriğinden oluşur ve bu bilinen kitin içeren türler arasında en üst seviyedir (Kou ve ark., 2021).

Kabuklu deniz ürünlerinin atıklarından kitosanın eldesi her ne kadar ekonomik ve çevresel anlamda değerli de olsa funguslardan üretimi gerek demineralizasyon işlemi gerektirmemesi, gerek homojen yapıda hammadde kullanılıyor olması, gerekse yıl boyunca üretilebilirliği düşünüldüğünde daha avantajlıdır (Yildiz ve Yangilar, 2014).

### **Kabuklu deniz canlılarından kitosan üretimi**

Mevsime ve türlere göre değişiklik göstermekle birlikte deniz kabukluları %30–40 protein, %30-50 kalsiyum karbonat ve %20–30 kitin içermektedir (Kuzgun, 2013). Kitosanın kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarından eldesi ve kalsiyum karbonat ile proteini ayırıştırmak için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Biyolojik yöntem, iyonik sıvıların kullanımı (iyonik fonksiyonel gruplara sahip sıvı organik bileşikler), bilyalı öğütme yöntemi gibi mevcut sürdürülebilir yöntemler, zararlı kimyasalların (NaOH gibi) kullanımını azaltmak ve süreçteki verimi artırmak için alternatifir (Pal ve ark., 2021). Şekil 2’de kabuklu deniz canlılarının artıklarından kitin ve kitosan eldesi basamakları gösterilmiştir (Yildiz ve Yangilar, 2014).





**Şekil 2:** Kabuklu deniz canlılarının atıklarından kitin ve kitosan eldesi

Kitosanın endüstriyel ölçekte üretimi iki farklı yolla gerçekleştirilmektedir: Kimyasal yöntemler ve biyolojik yöntemler. İki yöntem arasındaki temel farklar, kullanılan asit ve bazların konsantrasyonları ve hacimleri, kullanılan enzim türü, reaksiyon sıcaklığı, işlem süresi ve açığa çıkan kitin verimidir (Saravanan ve ark., 2023). Kimyasal metotta kitin izolasyonu için kabuktaki diğer maddelerin uzaklaştırılması gerekmektedir. Kabuklulardan kimyasal yöntemle kitin eldesi için sırasıyla kabukların ayıklanması, deminerlizasyon, deproteinizasyon ve dekolorizasyon aşamaları gerçekleştirilmektedir (Kuzgun, 2013). Gerek toksisite gerekse dekalsifikasyon açısından deminerlizasyon aşamasında HCl'ye alternatif olarak sitrik asitten ziyade asetik asidin kullanımının daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Deminerlizasyon reaksiyonunun verimliliğini artırmak, nihai ürünün miktar ve kalitesin artırmaktadır. Bu nedenle bu



proseste hem daha yüksek asit konsantrasyonları hem de daha düşük kabuk-asit oranları kullanarak ya reaksiyonun demineralizasyon yönünde ilerlemesini teşvik etmek ya da demineralizasyon reaksiyonunun süresin artırmak gerekmektedir ki bu dekalsifikasyonda ihmal edilebilir bir artış sağlamakta ve ayrıca kitin bozulmasına neden olmaktadır. Deproteinizasyon aşamasında NaOH, NaClO, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S, CaHSO<sub>3</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>'ün hepsinin kabuklu deniz hayvanlarından kitosan eldesinde kullanıldığı bildirilmiş olsa da özellikle endüstriyel ölçekli üretim için bu bazların kullanımı çevresel etkileri, protein yapısının bozulmasına neden olması gibi nedenlerle uygun değildir. Tüm bunlara rağmen KOH sulu çözeltisinin %40-%60 (w/v) konsantrasyonlarının deasetilasyon için etkili bir kimyasal madde olduğu; bununla birlikte, KOH konsantrasyonunun %60'tan daha yüksek değerlere çıkarılmasının DD'deki artışa fazla çok az katkıda bulunmadığı, ancak elde edilen kitosanın Mw'sinin azalmasını sağladığı bildirilmiştir (Kou ve ark., 2021).

Dekolorizasyon aşamasında aseton (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O) ve sodyum hipoklorit (NaOCl) kullanılarak renk giderimi kimyasal olarak gerçekleştirilmektedir. Aseton ile muamele edilen kitin santrifüj edildikten sonra süzülür ve kurutulur. Katı kütle NaOCl ile muamele edilip santrifüjlendikten sonra kitinde renk giderimi gerçekleşir (Saravanan ve ark., 2023).

Kabuklu deniz hayvanlarının yan ürünlerinden kimyasal yolla kitosan eldesinin son aşaması olan deasetilasyon reaksiyonu homojen ve heterojen yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yaklaşık 100 °C'de 1-12 saat boyunca %40-50 (w/v) NaOH veya KOH kullanılarak gerçekleşen heterojen yöntemde %85-%99 DD'ye sahip suda çözünmeyen kitosan elde edilirken %40-%50 NaOH kullanan homojen yöntem, ortam sıcaklığında serbest amin formunda suda çözünen kitosan elde edilmektedir. Ancak endüstride çözünmez formda kitosanın reaksiyon ortamından eldesinin daha kolay olması nedeniyle ikinci yöntem tercih edilmemektedir. Deasetilasyon aşamasındaki reaksiyon sıcaklığının artırılması DD'yi artırırken Mw'yi azaltmaktadır. Heterojen yöntemde deasetilasyonun reaksiyonun ilk bir saati içinde gerçekleştiği (%68 DD), iki saatlik sürenin sonunda ise (%78 DD) hızlı deasetilasyon sonucu açığa çıkan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ün ortamdaki alkali çözeltinin viskozitesini artırarak kitine OH<sup>-</sup> difüzyonunu engellediği ve kitin parçacıklarının gözenekleri dışında OH<sup>-</sup> saldırısı meydana gelerek hidrolizle kitin zincirinde bozulmaların oluştuğu bildirilmiştir. Bu eğilim,

deasetilasyon için KOH kullanıldığında da gözlemlenmektedir. Kitin-baz oranı ve atmosferin kitin üretimi üzerine etkisi henüz netlik kazanmamış konular arasındadır. Bununla beraber mikrodalga ile ısıtma reaksiyon süresin azaltabilir veya radyasyon kullanımı reaksiyon verimini artırabilir fakat ürün Mw'sinde önemli azalmalara yol açacaktır (Kou ve ark., 2021). Biyolojik yöntemle kitosan eldesi enzimatik metotlar ve fermantasyon metotları olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilmektedir. Enzimatik yöntemde demineralizasyon aşaması kimyasal yöntemlerde olduğu gibi asit kullanılarak gerçekleştirilmesine rağmen deproteinizasyon ve deasetilasyon aşamalarında enzimler kullanılmaktadır ve daha ılıman sıcaklık koşullarında reaksiyon gerçekleştirilmektedir (25-59°C). Enzimatik deproteinizasyon ve deasetilasyon için genellikle mikroorganizmalardan veya balık bağırsaklarından elde edilen özütler kullanılmaktadır. Genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar da bu reaksiyonlar için enzim kaynağı olarak kullanılabilir. Enzimatik yöntem reaksiyonları, kimyasal yöntemlere göre ılıman koşullarda devam ediyor olsa da operasyonel maliyetin yüksek olması, deproteinizasyon sonrası %10'luk protein kalıntısı, düşük reaksiyon verimi, ürün rafinasyonu için enzimatik reaksiyonlar sonucu bir kimyasal reaksiyon döngüsüne daha tabi tutulması gerekliliği gibi pek çok dezavantajı bulunmaktadır. Kitosan üretimi her ne kadar enzimatik yöntemle gerçekleştiriliyor da olsa düşük reaksiyon veriminin önüne geçmek için enzimatik deasetilasyon ve demineralizasyon yerine çeşitli kimyasalların kullanılıyor olması uygulanan prosedürü biyolojik ve kimyasal yöntemlerin kombine bir metodu olarak kabul etme gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (Kou ve ark., 2021).

Enzimatik yöntemlerin belirtilen kısıtlılıklarından ötürü kitosan üretiminde biyolojik yöntemlerden fermantasyon metodu kullanılmaktadır. Fermantasyon yönteminde kullanılan mikrobiyal suşlar laktik asit veya diğer organik asitleri salgılıyorsa buna laktik asit fermantasyonu ismi verilmektedir. Fermantatif yöntemlerde ortaya çıkan uzun fermantasyon süresi ve laktik asit fermantasyonuna ait yan ürünlerin reaksiyon ortamından uzaklaştırılmasıyla ilgili çeşitli zorluklar nedeniyle yedi günden daha kısa süren fermantasyon yöntemleri ile kimyasal yöntemler karşılaştırılınca kısa işlem süreleri, basit üretim süreçleri, orta-düşük Mw ve yüksek DD'li kitosan eldesi kimyasal yöntemlerin göze çarpan avantajları olmaktadır. Tüm bunlara rağmen kimyasal yöntemlerde kullanılan HCl ve NaOH gibi toksik ve aşındırıcı kimyasallar, yeniden kullanım ve geri dönüşümü kolay olmayan kimyasal yan ürünlerin varlığı kimyasal yöntemlerin

dezavantajlarını oluşturmaktadır (Kou ve ark., 2021). Kitinin fiziksel-kimyasal özelliklerini olumsuz etkileyen çevre dostu olmayan bir posese sahip olması ve uygulama maliyetine rağmen, kısa işleme süresi kimyasal ekstraksiyon hala ticari olarak en yaygın kullanılan yöntemdir (Hamed ve ark., 2016). Kimyasal kitin saflaştırmasının bir diğer dezavantajı çıkarılan proteinlerin ve minerallerin, insan gıdaları ve hayvan yemleri için potansiyel olarak değerli takviyeler olmalarına rağmen, artık bu uygulamalar için uygun olmayacak kadar hasar görmüş olmalarıdır. Fermantatif yöntemin bir diğer dezavantajı ise kullanılan suşların bazı ülkeler için lojistik, biyogüvenlik ve bunlarla beraber maliyet sorununu doğurmasıdır. Buna rağmen yüksek mekanik özelliklere sahip olmasını sağlayan yüksek Mw'li kitosanın eldesi için biyolojik yöntemler kimyasal yöntemlerin önüne geçmektedir. NaOH'a alternatif olarak KOH kullanıldığında endüstriyel ölçekte daha güçlü biyoaktivitelere sahip (yani daha düşük MW ve daha yüksek DD değeri) kitosan elde edilebilmekte, ayrıca yüksek Na konsantrasyonlarına maruz kalmadan daha çevreci yöntemlerle üretimin gerçekleştirilmesi ve mikrodalga veya ultrason teknolojilerinden de faydalanılarak endüstriyel ölçekli üretim için reaksiyon süresi avantajı sağlanmaktadır. Bu avantajlar sayesinde kimyasal yöntemler biyolojik yöntemlerin birkaç adım önüne geçmektedir (Kou ve ark., 2021).

### **Kitosanın uygulama alanları**

Kitosan, gıda, tıp, ilaç, tarım, endüstri ve çevre kirliliğinin korunmasına kadar geniş bir uygulama alanına sahip çok çeşitli ürünlerin üretimi amaçlı çok yönlü bir hammadde olarak ortaya çıkmaktadır. Gıda sanayinde antioksidan ve besin takviyesi, emülsifiye edici, koyulaştırıcı, stabilize edici ajan, paketleme materyali, enzim immobilizasyonu, atık su arıtımında flokülantlar ve metaller için şelatlama ajanı, tarım sanayinde biyopestisit, sağlık alanında antikoagülan, yara örtüsü, ilaç dağıtım sistemleri ve gen terapisi gibi birçok alanda geniş bir uygulama alanına sahiptir (Harish Prashanth ve Tharanathan, 2007; Negrea ve ark., 2015). Kitosana polielektrolit, antimikrobiyal, antioksidan, jel oluşturma, biyouyumluluk, metal şelatlama ve kolay işlenebilirlik gibi birçok fonksiyonel özellik kazandıran reaktif amino ve hidroksil gruplarıdır (Kaya ve ark., 2015). Kitin ve kitosanın farklı alanlardaki başlıca uygulamaları Tablo 1'de verilmiştir (Ahsan ve ark., 2018).

**Tablo 1: Kitosanın kullanım alanları**

Uygulama Alanı	Uygulamalar
Biyomedikal ve Farmasötik Uygulamalar	Antioksidan Antimikrobiyal ajan İlaç taşıyıcı sistemler Gen terapisi Rejeneratif teknoloji/doku mühendisliği Yara yönetimi Enzim taşıyıcı
Sağlık ürünleri	Antimikrobiyal, antifungal, UV emici yeteneklerine sahip formülasyonlar dahil olmak üzere çeşitli kozmetik formülasyonları
Gıda	Gıda ambalaj Yenilebilir kaplamalar Kıvam arttırıcı ve stabilize edici ajanlar Gıda koruma ajanları
Tarım	Çeşitli bitki patojenlerine karşı antimikrobiyal koruma Bitki verimliliği
Endüstriyel uygulamalar	Fonksiyonel materyaller Elektrolit Fotoğrafçılık
İnşaat sektörü	Ahşap yapıştırıcı, mantar ilacı
Atık arıtma	Şelatlama maddesi

### **Sağlık alanında kitosan uygulamaları**

Kitosan farmasötik uygulamalarda 1980'lerin sonunda ortaya çıkmaya başlamıştır (Morin-Crini ve ark., 2019). Bu alanda, kitosan ve türevleri başlıca ilaç formülasyonlarında ve ilaç taşıyıcı sistemlerde yardımcı maddeler olarak araştırılmıştır (Rajinikanth B ve ark., 2024). Kitosan toksik olmaması, insan vücudunda biyolojik olarak parçalanabilmesi, biyoyoumluluğu, bağışıklık sistemini uyarma, antikanser, antibakteriyel etkiler, yara iyileşmesi, hücre kültüründe hemostatik aktivite, ilaç taşıyıcı sistemler ve doku mühendisliğinde uygulamasının kolaylığı ve düşük maliyetli kullanımı gibi özellikler göstermektedir (Dash ve ark., 2011). Kontrollü ilaç salımı, mukoadezif özelliğe sahip *in situ* jel sistemleri, transfeksiyon artırıcı özellikleri (örneğin, deoksiribonükleik asit ve ribonükleik asit bazlı ilaçların kitosan ile stabil kompleksler oluşturması) ve permeasyon artırıcı kabiliyeti kitosanın farmasötik alanda kullanılan

başlıca özellikleridir (Bernkop-Schnürch ve Dünnhaupt, 2012). Ayrıca, kitosanın farklı formlarda ve türevlerde bulunabilmesi ve alınma yollarının çeşitliliği uygulamanın genişlemesine ve toksisitenin azalmasına katkıda bulunmuştur. Örneğin, çözeltiler, tabletler veya kapsüllerin ağızdan, vajinal, oküler ve nazal yoldan alınabilmesi gibi (Ali ve Ahmed, 2018).

### **İlaç taşıyıcı sistemler**

İlaçların vücutta doğru dozajda, doğru yere ve doğru zamanda verilmesini sağlamak sağlık hizmetlerinin önemli bir parçasıdır. İlacın yan etkileri azaltırken güvenliliği ve etkinliğini belirlemek ilaç taşıyıcı sistemlerinin amacıdır (Adepu ve Ramakrishna, 2021). Bu sistemlerde lipozomlar, nanopartiküller ve miseller olmak üzere çeşitli taşıyıcı yöntemler kullanılarak doğrudan hasta hücrelere ve dokulara verilen ilaçlar hedeflenir ve böylece sağlıklı hücrelere verilen zararın en aza indirilmiş olur (Haider ve ark., 2024). Kitosan türevleri, hedefe yönelik ilaç taşıyıcı sistemler olarak potansiyel uygulamalara sahiptir. Kitin mukoadesif özellik gösteren uygulamalar için film, jel veya toz formunda yardımcı madde ve ilaç taşıyıcısı olarak kullanılır. Özellikle, kitooligosakkaritler (COS) ve türevleri ilaç taşıyıcı sistemi aracılığıyla kolit, periodontal hastalıklar, hepatit ve gastrit gibi hastalıklar olmak üzere çeşitli kronik iltihap rahatsızlıkları önleyebilen veya tedavi edebilen ve potansiyel adaylardır (Philibert ve ark., 2017).

### **Yara iyileşmesi**

Kitosan biyomedikal malzemeler için yaygın bir kaplama malzemesi olarak kullanılır ve yara iyileşmesinde hızlandırıcı bir etkiye sahiptir. Kitosan varlığında, trombositlerin plazma ve hücre dışı matris proteinleri tarafından yapışmasının teşvik edilmesi, yara iyileşmesi üzerinde önemli bir olumlu etkiye sahiptir. Kitosan bazlı yara örtüleri, nemi koruyarak, hücre göçünü teşvik ederek ve inflamasyonu azaltarak yara iyileşmesi için ideal bir atmosfer oluşturmaktadır (Rajinikanth B ve ark., 2024).

### **Antibakteriyel etkisi**

Kitosan, farklı mekanizmalarla birçok bakteri, mantar ve mayanın çoğalmasını engelleyebilir (Ke ve ark., 2021). En temel etki mekanizması, kitosanın  $NH_3^+$  bölgeleri (pozitif yüklü) ile mikrobiyal hücrelerin membranları (negatif yüklü) arasındaki elektrostatik etkileşimleri içerir. Bu etkileşim sonucunda mikrobiyal hücrenin geçirgenliği değişerek hücre içi maddenin salınmasına neden olur (Tsai ve Su, 1999). Kitosanın

mikrobiyal enzimlere ve nükleotidlere bağlanması nedeniyle *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'un hücre yapılarını bozduğu gösterilmiştir (Chung ve Chen, 2008). Kitosan, polikasyonik formda hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterir. Hücre membran yapısına bağlı olarak farklı şekilde etki eder. Gram negatif bakterilerde kitosan, yüzeylerinde bulunan lipopolisakkaritler ve proteinler gibi anyonik yapılarla etkileşime girer (Nikaido ve Vaara, 1985). Gram-pozitif bakterilerde ise kitosan negatif yüklü peptidoglikan ve teikoik asitlerden oluşan hücre duvarı tabakasıyla doğrudan etkileşime girer (Hosseinnejad ve Jafari, 2016). Kitosanın hangi bakteri üzerinde daha etkili olduğuna dair bir kanıt bildirilmemiştir. Yapılan bazı çalışmalar Gram-negatif bakteriler üzerinde daha güçlü bir bakterisidal etki tanımlarken, bazı çalışmalar ise Gram-pozitif bakteriler üzerinde daha güçlü bir aktivite gösterdiğini öne sürmektedir (Guarnieri ve ark., 2022).

### **Gen terapisi**

Gen terapisi ile hastalıkların tedavi edilmesinde immunojenite ve toksisite büyük bir endişe yaratmaktadır. Bu iki durum kapsamlı ve etkili viral sistemin uygun şekilde kullanılması yönünde yol alınmasını desteklemektedir. Bununla birlikte, gen taşıyıcı sistemin iletimini sağlamak için viral bir vektör yerine viral olmayan vektör kullanımı umut verici bir rol oynamaktadır. Kitosan gibi katyonik polimer DNA'nın kompleks bir formunu oluşturabilir ve viral olmayan bir gen terapisi için güvenli ve uygulanabilir bir vektördür. Kitosan, pozitif bir yüke sahip olduğu için negatif yüklü DNA'yı bağlayabilir ve DNA'yı nükleaz bozunmasından koruyabilir (Mansouri ve ark., 2004). Kitosan ayrıca CRISPR/Cas9 sistemi dağıtımında karboksimetil kitosan ve polietilen glikol (PEG) kitosan olarak kullanılmaktadır. Tüm bunlarla birlikte kitosan gen terapi sistemlerinin daha da geliştirilmesinde büyük umut vaat eden bir faktöre sahiptir (Al ve ark., 2021).

### **Aşılarda adjuvan olarak**

Aşılar da hem sentetik hem de doğal polimerler aşı adjuvanı olarak işlev görebilmektedir. Poliamidler ve polyesterler sentetik adjuvanlar iken kitosan, aljinik asit, kolajen ve dekstran doğal adjuvanlardır. Kitosan yüksek yoğunluklu pozitif yüke sahip olmasından ötürü mukoadesif yapıya sahip biyouyumlu bir polimerdir. Bu özelliğinden dolayı kitosan bazlı nanopartiküller bir adjuvan olarak ve birçok bulaşıcı hastalık patojeninin ana giriş yolu olan mukozal, nazal ve oral yollar vasıtasıyla

uygulanabilmektedir. Bu yollarla verilen kitosan tabanlı aşuların, mukozal epitele, dendritik hücrelere ve makrofajlara mukoadezif yol ile antijenlerin taşınması sayesinde immünojeniteyi artırması beklenmektedir (Li ve ark., 2013; Iwasaki ve Omer, 2020). Antijen yüklü kitosan ve türevlerinin nanopartiküllerinin (NP'ler) hücresele ve humoral yanıtları indüklediği gösterilmiştir. Kitosanın fizikokimyasal özelliklerindeki çok fonksiyonluğ u antijene özgü taşıyıcı sistemleri tasarlamak iyi bir alt yapı oluşturmaktadır (Dmour ve Islam, 2022). Kitinden türetilmiş doğal bir polimer olan kitosanın kendine özgü mukoadezif özelliği, biyouyumluluğ u, biyolojik olarak parçalanabilirliğı ve mevcut aşı adjuvanlarına kıyasla daha az toksik özellikleri kitosanın aşılarda adjuvan olarak kullanılmasında umut vericidir.

### **Doku mühendisliğı**

Doku mühendisliğı hücrelerin, yapay malzemeler ve uygun biyokimyasal değışkenlerle bir araya getirilerek biyolojik işlevleri iyileştirme veya değıştirme sürecidir. Kısmi veya tam doku değışimi veya onarımı kas, kemik, kan damarları, deri, mesane ve kıkırdak dahil olmak üzere çeşitli dokulara uygulanabilir. Kitosan bazlı biyomateryaller biyolojik olarak parçalanabilir, toksik olmayan ve biyouyumlu özellikleri nedeniyle doku mühendisliğinde umut verici bir potansiyel göstermiştir. Bu malzemeler, doğal matrise benzer bir morfolojiye sahip olmasıyla, restore edilen dokulara uygun bir fonksiyon sağlayarak uygun mekanik ve yapısal nitelikler kazandırır (Ahsan ve ark., 2018).

### **Sonuç**

Kitosanın bilim dünyasındaki popülerliğinin ardında yatan önemli nedenler vardır. Bunlardan biri kitosan moleküllerinin biyolojik makromoleküller ile benzerlik göstermesidir. Buna ek olarak biyolojik özelliklerinin benzersizliğinin yanı sıra farklı kitosan formlarının mevcudiyeti ve modifikasyon olasılığı çeşitli alanlarda yeni bilimsel ufuklar açmaktadır. Muazzam uygulamalarına rağmen, katı haldeki zayıf difüzyonu, kitosani adsorpsiyonun kinetik davranışı açısından zayıf hale getiren bazı sınırlamalara sahip kılmaktadır. Kitosan ve karboksil ile amin grubunun varlığı sayesinde oluşturulan modifikasyonları; artan dünya nüfusu ile muhtemel salgın hastalıklar, çevre kirliliğı, savaşlar, doğal kaynakların yetersizliğı ve bu kaynaklardan sağlıklı gıda temini ile sürdürülebilir tarım uygulamalarının güçlüğü gibi nedenlerle farklı araştırma alanlarında kullanılmak üzere mükemmel bir malzemedir.



Bu çalışmada kitosanın tıp alanında, özellikle de insan sağlığı ile doğrudan temas halinde olan farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda kullanımına ilişkin bilgiler verilmiş, farklı biyolojik özelliklerine dayalı olarak kitosanın çeşitli farmasötik ve biyomedikal faydalarından bahsedilmiştir.

### **Çıkar çatışması beyanı**

Makalemiz ile ilgili herhangi bir kurum, kuruluş, kişi veya yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### **Kaynaklar**

Abdullah, N. H., Borhan, A., Saadon, S. Z. A. H. (2024). Biosorption of wastewater pollutants by chitosan-based porous carbons: A sustainable approach for advanced wastewater treatment. *Bioresource Technology Reports*, 25, 101705. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2023.101705>

Adepu, Shivakalyani, and Seeram Ramakrishna. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules* 26(19). doi: 10.3390/molecules26195905.

Ahsan, Saad M., Mathai Thomas, Kranthi K. Reddy, Sujata Gopal Sooraparaju, Amit Asthana, and Ira Bhatnagar. (2018). Chitosan as Biomaterial in Drug Delivery and Tissue Engineering. *International Journal of Biological Macromolecules* 110:97–109. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.140.

Reshad, R. A. I., Jishan, T. A., Chowdhury, N. N. (2021). Chitosan and its broad applications: A brief review. *Available at SSRN 3842055*.

Ali, A., & Ahmed, S. (2018). A Review on Chitosan and Its Nanocomposites in Drug Delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 109:273–86. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.078.

Avcı, R., Mehmetoğlu, A. Ç. (2022). Characteristics of Chitosan from *Aspergillus niger* Micelles Produced in Waste Tea Extract. *Akademik Gıda*, 20(4), 386–397. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.1224354>

Bernkop-Schnürch, A., Dünnhaupt, S. (2012). Chitosan-Based Drug Delivery Systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81(3):463–69. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007.

Chung, Y. C., Chen, C. Y. (2008). Antibacterial Characteristics and Activity

of Acid-Soluble Chitosan. *Bioresource Technology* 99(8):2806–14. doi: 10.1016/j.biortech.2007.06.044.

Dash, M., F. Chiellini, R. M. Ottenbrite, and E. Chiellini. (2011). Chitosan - A Versatile Semi-Synthetic Polymer in Biomedical Applications. *Progress in Polymer Science (Oxford)* 36(8):981–1014. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001.

Dmour, I., Islam, N. (2022). Recent Advances on Chitosan as an Adjuvant for Vaccine Delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 200 (September 2021):498–519. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.129.

Gökçe, Y. (2008). *Kitosan nanoparçacıklarının sentezi*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Guarnieri, A., Triunfo, M., Scieuzo, C., Ianniciello, D., Tafi, E., Hahn, T., ... & Falabella, P. (2022). Antimicrobial Properties of Chitosan from Different Developmental Stages of the Bioconverter Insect *Hermetia Illucens*. *Scientific Reports* 12(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-022-12150-3.

Haider, A., Khan, S., Iqbal, D. N., Shrahili, M., Haider, S., Mohammad, K., Mohammad, A., Rizwan, M., Kanwal, Q., & Mustafa, G. (2024). Advances in chitosan-based drug delivery systems: A comprehensive review for therapeutic applications. *European Polymer Journal*, 210 (February), 112983. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.112983>

Hamed, I., Özogul, F., & Regenstein, J. M. (2016). Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. *Trends in Food Science and Technology*, 48, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.11.007>

Harish Prashanth, K. V., and R. N. Tharanathan. (2007). Chitin/Chitosan: Modifications and Their Unlimited Application Potential-an Overview. *Trends in Food Science and Technology* 18(3):117–31. doi: 10.1016/j.tifs.2006.10.022.

Hosseinnejad, M., Jafari, S. M. (2016). Evaluation of Different Factors Affecting Antimicrobial Properties of Chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules* 85:467–75. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.022.

Huq, T., Khan, A., Brown, D., Dhayagude, N., He, Z., Ni, Y. (2022). Sources, production and commercial applications of fungal chitosan: A review. *Journal of Bioresources and Bioproducts*, 7(2), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.jobab.2022.01.002>

Iber, B. T., Kasan, N. A., Torsabo, D., Omuwa, J. W. (2022). A review of various sources of chitin and chitosan in nature. *Journal of Renewable Materials*, 10(4), 1097–1123. <https://doi.org/10.32604/JRM.2022.018142>

Iwasaki, A. and Omer, S. B. (2020). Why and How Vaccines Work, *Cell*, 183(2), pp. 290–295. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.040.

Joseph, S.M., Krishnamoorthy, S., Paranthaman, R., Moses, J.A., Anandharamakrishnan, C. (2021). A review on source-specific chemistry, functionality, and applications of chitin and chitosan. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 2, 100036.

Kaya, M., Lelešius, E., Nagrockaitė, R., Sargin, I., Arslan, G., Mol, A., ... & Bitim, B. (2015) (2015). Differentiations of Chitin Content and Surface Morphologies of Chitins Extracted from Male and Female Grasshopper Species. *PLoS ONE* 10(1). doi: 10.1371/journal.pone.0115531.

Ke, C. L., Deng, F. S., Chuang, C. Y., Lin, C. H. (2021). Antimicrobial Actions and Applications of Chitosan. *Polymers* 13(6). doi: 10.3390/polym13060904.

Kou, S. (Gabriel), Peters, L. M., & Mucalo, M. R. (2021). Chitosan: A review of sources and preparation methods. ” *International Journal of Biological Macromolecules*, 169, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.005>

Kurtuluş, G. and Vardar, F. (2020). Kitosanın Özellikleri, Uygulama Alanları, Bitki Sistemlerine Etkileri. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 32(3), pp. 258–269. doi: 10.7240/jeps.635430.

Kuzgun, N. K. (2013). *Kitosan Üretimi ve Özellikleri İle Kitosanın Kullanım Alanları*. 6(2), 16–21.

Li, X., Min, M., Du, N., Gu, Y., Hode, T., Naylor, M., ... & Chen, W. R. (2013). Chitin, Chitosan, and Glycated Chitosan Regulate Immune Responses: The Novel Adjuvants for Cancer Vaccine. *Clinical and*

*Developmental Immunology* 2013. doi: 10.1155/2013/387023.

Mansouri, S., Lavigne, P., Corsi, K., Benderdour, M., Beaumont, E., & Fernandes, J. C. (2004). Chitosan-DNA Nanoparticles as Non-Viral Vectors in Gene Therapy: Strategies to Improve Transfection Efficacy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57(1):1–8. doi: 10.1016/S0939-6411(03)00155-3.

Metin, C., Baygar, T. (2018). Denizel Kaynaklardan Elde Edilen Biyoaktif Maddeler ve Kozmetik Alanında Kullanımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi*, 14(4), 339–350. <https://doi.org/10.22392/egirdir.399363>

Mohan, K., Kandasamy, S., Rajarajeswaran, J., Sundaram, T., Bjeljic, M., Surendran, R. P., & Ganesan, A. R. (2024). Chitosan-based insecticide formulations for insect pest control management: A review of current trends and challenges. *International Journal of Biological Macromolecules*, 280(P2), 135937. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135937>

Morin-Crini, N., Lichtfouse, E., Torri, G., & Crini, G. (2019). Applications of Chitosan in Food, Pharmaceuticals, Medicine, Cosmetics, Agriculture, Textiles, Pulp and Paper, Biotechnology, and Environmental Chemistry. *Environmental Chemistry Letters* 17(4):1667–92. doi: 10.1007/s10311-019-00904-x.

Negm, N. A., Hefni, H. H. H., Abd-Elaal, A. A. A., Badr, E. A., & Abou Kana, M. T. H. (2020). Advancement on modification of chitosan biopolymer and its potential applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 152, 681–702. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.196>

Negrea, P., A. Caunii, I. Sarac, and M. Butnariu. (2015). The Study of Infrared Spectrum of Chitin and Chitosan Extract as Potential Sources of Biomass. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 10(4):1129–38.

Nikaido, H., Vaara, M. (1985). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiological Reviews*, 49(1), pp. 1–32. doi: 10.1128/mmbr.49.1.1-32.1985.

Ogawa, K., Yui, T., Okuyama, K. (2004). Three D structures of chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 34(1–2), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2003.11.002>

Pal, P., Pal, A., Nakashima, K., Yadav, B. K. (2021). Applications of chitosan in environmental remediation: A review. In *Chemosphere* (Vol. 266). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128934>

Patrulea, V., Ostafe, V., Borchard, G., Jordan, O. (2015). Chitosan as a starting material for wound healing applications. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Vol. 97, pp. 417–426). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.08.004>

Pérez, M. R., S. (2016). From chitin to chitosan. *Chitosan-Based Hydrogels: Functions and Applications*, 1–37. <https://doi.org/10.1201/b11048-2>

Philibert, T., Lee, B. H., & Fabien, N. (2017). Current Status and New Perspectives on Chitin and Chitosan as Functional Biopolymers. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 181(4):1314–37. doi: 10.1007/s12010-016-2286-2.

Rajkumar, D. S. R., Keerthika, K., Vijayaragavan, V. (2024). Chitosan-Based Biomaterial in Wound Healing: A Review.” *Cureus* 16(2). doi: 10.7759/cureus.55193.

Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 31(7), pp. 603–632. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001.

Saravanan, A., Kumar, P. S., Yuvaraj, D., Jeevanantham, S., Aishwaria, P., Gnanasri, P. B., Gopinath, M., & Rangasamy, G. (2023). A review on extraction of polysaccharides from crustacean wastes and their environmental applications. *Environmental Research*, 221(November 2022), 115306. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115306>

Studzińska-Sroka, E., Paczkowska-Walendowska, M., Erdem, C., Paluszczak, J., Kleszcz, R., Hoszman-Kulisz, M., Cielecka-Piontek, J. (2024). Anti-Aging Properties of Chitosan-Based Hydrogels Rich in Bilberry Fruit Extract. *Antioxidants*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/antiox13010105>

Thambiliyagodage, C., Jayanetti, M., Mendis, A., & Ekanayake, G. (2023). Recent Advances in Chitosan-Based Applications—A Review. *Materials* 2023, 16(5), 2073; <https://doi.org/10.3390/ma16052073>

Tsai, G. J., Su, W. H. (1999). Antibacterial Activity of Shrimp Chitosan against *Escherichia coli*. *Journal of Food Protection* 62(3):239–43. doi: 10.4315/0362-028X-62.3.239.

Wrońska, N., Katir, N., Nowak-Lange, M., El Kadib, A., Lisowska, K. (2023). Biodegradable Chitosan-Based Films as an Alternative to Plastic Packaging. *Foods*, 12(18), 1–12. <https://doi.org/10.3390/foods12183519>

Yıldız, P. O., & Yangılar, F. (2014). Gıda endüstrisinde kitosanın kullanımı. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 30(3), 198-206.

### **İnternet Kaynakları**

URL 1- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24139>,  
Erişim tarihi: 09.12.2024.

URL 2- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71853>,  
Erişim tarihi: 09.12.2024.

URL 3- <https://univdatos.com/tr/rapor/kitosan-pazar%C4%B1/>,  
Erişim tarihi: 09.11.2024.

URL 4-<https://www.infinitevdataexpert.com/tr/industry-report/chitosan-market#sample>, Erişim tarihi: 09.11.2024.