



**DENTAL UYGULAMALARDA YUMUŞAK
DOKU GENİŞLETİCİ HİDROJELLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME
KİNETİĞİ**

Ömer Faruk GÜDER

Yüksek Lisans Tezi

**Makine Mühendisliği Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Uğur AKYOL
İkinci Danışman: Prof. Dr. Betül TAŞDELEN**

2021

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DENTAL UYGULAMALARDA YUMUŞAK DOKU GENİŞLETİCİ
HİDROJELLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME
KİNETİĞİ**

Ömer Faruk GÜDER

MAKİNE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Uğur AKYOL
İKİNCİ DANIŞMAN: Prof. Dr. Betül TAŞDELEN

TEKİRDAĞ-2021

Her hakkı saklıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DENTAL UYGULAMALARDA YUMUŞAK DOKU GENİŞLETİCİ HİDROJELLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME KİNETİĞİ

Ömer Faruk GÜDER

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Makine Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Uğur AKYOL

İkinci Danışman: Prof. Dr. Betül TAŞDELEN

Hidrojeller, su absorplama ve desorplama yeteneğine sahip hidrofilik homopolimer veya kopolimerlerden meydana gelen çapraz bağlanmış üç boyutlu ağ yapılarıdır. Doğal veya sentetik polimerlerden ya da her ikisinin belirli bir oranda kombinasyonuyla sentezlenebilirler. Doğal polimer bazlı hidrojeller canlı dokularda toksik etki göstermediklerinden yüksek biyoyumludur. Hidrojeller su içerisinde karakteristik özelliklerine bağlı olarak belirli bir denge hacmine kadar şekillerini koruyarak şişerler. Yumuşak doku genişletme, doku eksikliklerinin giderilmesinde uygulanan bölgedeki sağlıklı komşu dokuların farklı teknik ve yöntemlerle tedavide kullanılmasıdır. Bu çalışmada, dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılması planlanan kitosan, kitosan-hyaluronik asit, kitosan-jelatin, jelatin-hyaluronik asit ve kitosan/hyaluronik asit/jelatin hidrojellerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilerek şişme davranışları ve şişme kinetikleri incelenmiştir. Kitosan hidrojellerinin sentezinde %0.4'lük ve %0.6'lık konsantrasyonlara sahip farklı glutaraldehit (GA) çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kullanılmıştır. Farklı çapraz bağlayıcılar (glutaraldehit ve hidroksiapatit) kullanılarak kitosan-hyaluronik asit hidrojelleri sentezlenmiştir. Hidroksiapatitin çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı sentez gama radyasyon sentezi ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen hidrojellere distile su içerisinde dinamik şişme testleri uygulanarak şişme davranışları ve şişme kinetiği incelenmiştir. Yumuşak doku genişletici olarak kullanılması ön görülen hidrojellerin 5-Fluorourasil antikanser ilacında şişme davranışları incelenmiş ve ilaç emilimleri belirlenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin karakterizasyonu Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) ile yapılmış ve yüzey morfolojileri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda, dengede %1363 kütlece şişme oranıyla en uygun şişme profili glutaraldehit çapraz bağlayıcı kullanılarak sentezlenen kitosan-ko-hyaluronik asit (GA) hidrojelinde görülmüştür. Dental uygulamalardaki yumuşak doku genişletici olarak, hidrofilik yapısı nedeni ile en yüksek derecede şişme kapasitesi ve ilaç emilimi nedeniyle kitosan-ko-hyaluronik asit (GA) hidrojelinin kullanabileceği öngörülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hidrojel, Yumuşak doku, Doku genişlemesi, Doku genişletici

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND SWELLING KINETICS OF SOFT TISSUE EXPANDER HYDROGELS IN DENTAL APPLICATIONS

Ömer Faruk GÜDER

Tekirdağ Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mechanical Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Uğur AKYOL

Co-supervisor: Prof. Dr. Betül TAŞDELEN

Hydrogels are cross-linked three-dimensional network structures consisting of hydrophilic homopolymer or copolymers capable of absorbing and desorbing water. They can be synthesized from natural or synthetic polymers or a combination of both in a certain ratio. Natural polymer-based hydrogels are highly biocompatible as they do not show toxic effects on living tissues. Hydrogels swell in water, keeping their shape up to a certain equilibrium volume, depending on their characteristic features. Soft tissue expansion is the use of healthy neighboring tissues in the area applied in the treatment of tissue deficiencies with different techniques and methods. In this study, the swelling behavior and swelling kinetics of chitosan, chitosan-hyaluronic acid, chitosan-gelatin, gelatin-hyaluronic acid and chitosan/hyaluronic acid/gelatin hydrogels planned to be used as soft tissue expanders in dental applications were investigated. Different glutaraldehyde (GA) crosslinker concentrations with 0.4% and 0.6% concentrations were used in the synthesis of chitosan hydrogels. Chitosan-hyaluronic acid hydrogels were synthesized using different crosslinkers (glutaraldehyde and hydroxyapatite). The synthesis in which hydroxyapatite was used as a crosslinker was carried out by gamma radiation synthesis. Swelling behavior and swelling kinetics were investigated by applying dynamic swelling tests in distilled water to the synthesized hydrogels. The swelling behavior of the hydrogels, which are intended to be used as a soft tissue expander, in 5-Fluorouracil anticancer drug was examined and drug absorptions were determined. The characterization of the synthesized hydrogels was done by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) and their surface morphologies were examined by Scanning Electron Microscopy (SEM). As a result of the study, the most suitable swelling profile with a mass swelling ratio of 1363% at equilibrium was observed in the chitosan-co-hyaluronic acid (GA) hydrogel synthesized using glutaraldehyde crosslinker. It is predicted that chitosan-co-hyaluronic acid (GA) hydrogel can be used as a soft tissue expander in dental applications due to its hydrophilic structure, due to its highest swelling capacity and drug absorption.

Key words: Hydrogel, Soft tissue, Tissue expansion, Tissue expander

2021, 118 pages

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGE DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
TEŞEKKÜR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı ve Kapsamı	3
1.2. Hidrojeller	4
1.3. Doğal Polimer Bazlı Hidrojeller	8
1.3.1. Kitosan	8
1.3.2. Hyaluronik Asit	10
1.3.3. Jelatin	11
1.4. Hidrojellerin Sınıflandırılması	12
1.4.1. Homopolimer Hidrojeller	13
1.4.2. Kopolimer Hidrojeller	13
1.4.3. İç İç Geçmiş Polimerik Ağ Yapılı Hidrojeller (IPN)	14
1.5. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Metotlar	15
1.5.1. Çözelti Polimerizasyonu	15
1.5.2. Süspansiyon Polimerizasyonu	16
1.5.3. Gama Radyasyon Polimerizasyonu	17
1.6. Hidrojellerin Şişme Davranışları	18
1.6.1. Dinamik Şişme Testleri	21
1.6.2. Hidrojellerin Şişme Kinetiği	22
1.7. Doku Genişlemesi	25
1.7.1. Yumuşak Doku Genişleticiler	26
2. KAYNAK ÖZETLERİ	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM	35
3.1. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasallar	35
3.1.1. Kitosan (CS)	35
3.1.2. Hyaluronik Asit (HA)	36

3.1.3. Jelatin (GEL)	36
3.1.4. Glutaraldehit (GA).....	37
3.1.5. Hidroksiapatit (HAP)	37
3.1.6. N,N'-Metilenbis (akrilamid) (MBA).....	38
3.1.7. Potasyum Persülfat (KPS).....	38
3.1.8. Asetik Asit.....	39
3.1.9. 5-Fluorourasil (5-FU).....	39
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	40
3.3. Deneysel Çalışmalar	40
3.3.1. Farklı Glutaraldehit (GA) Konsantrasyonlarında Kitosan Hidrojelleri Sentezi	41
3.3.2. Farklı Çapraz Bağlayıcılarla Kitosan-ko-Hyaluronik Asit Hidrojelleri Sentezi ...	44
3.3.3. Kitosan-ko-Jelatin (CS-ko-GEL) Hidrojelinin Sentezi.....	47
3.3.4. Jelatin-ko-Hyaluronik Asit (GEL-ko-HA) Hidrojelinin Sentezi.....	49
3.3.5. Kitosan/Hyaluronik Asit/Jelatin (CS/HA/GEL) Hidrojelinin Sentezi.....	50
3.4. Hidrojellerin Karakterizasyonu	53
3.4.1. FT-IR Analizi	53
3.4.2. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) Analizi.....	53
3.4.3. Hidrojellerin Şişme Çalışmaları	54
3.4.4. Hidrojellere İlaç Yüklemesi	55
3.4.5. UV-Vis Spektrofotometre Analizi.....	55
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	56
4.1. Sentezlenen Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri	56
4.2. Sentezlenen Hidrojellerin FT-IR Analizi.....	57
4.3. Sentezlenen Hidrojellerin SEM Analizi	62
4.4. Hidrojellerin Şişme Davranışları.....	65
4.4.1. Farklı Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Şişme Davranışına Etkisi	67
4.4.2. Farklı Çapraz Bağlayıcının Şişme Davranışına Etkisi.....	68
4.4.3. İlaç Çözeltisinde ve Saf Distile Suda Bekletilen Hidrojellerin Şişme Davranışının Karşılaştırılması.....	69
4.5. Hidrojellerin Şişme Kinetiğinin İncelenmesi.....	73
4.5.1. Farklı Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Etkisi.....	82
4.5.2. Farklı Çapraz Bağlayıcının Etkisi.....	83
4.5.3. İlaç Çözeltisinde ve Saf Distile Suda Bekletilen Hidrojellerin Karşılaştırılması..	84
4.6. Hidrojellerin İlaç Emilimi.....	88

4.6.1. Kalibrasyon Setinin Hazırlanması	89
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	91
KAYNAKLAR	93
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri	56
Çizelge 4.2. Distile su içerisindeki hidrojellerin difüzyonu	77
Çizelge 4.3. İlaç çözeltisi içerisindeki hidrojellerin difüzyonu	80
Çizelge 4.4. Hidrojellerin distile su içerisindeki S_{eq} değerlerinin karşılaştırılması.....	82
Çizelge 4.5. Hidrojellerin distile su içerisindeki k_s değerleri	82
Çizelge 4.6. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki S_{eq} değerlerinin karşılaştırılması	85
Çizelge 4.7. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki k_s değerleri	86
Çizelge 4.8. Hidrojellerin 5-FU ilaç emilimi	90



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1. Şişme ve büzülme durumlarında hidrojel yapısındaki değişimin şematik yapısı	5
Şekil 1.2. Hidrojellerin su absorplarken yapısında meydana gelen değişim.....	6
Şekil 1.3. Hidrojelden Kserojele olan dönüşüm	6
Şekil 1.4. Kitosanın kimyasal yapısı.....	8
Şekil 1.5. Streptococcus equi'den elde edilmiş hyaluronik asit sodyum tuzu kimyasal yapısı	10
Şekil 1.6. Jelatinin kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.7. Hidrojellerin farklı çeşitlerde sınıflandırılması.....	13
Şekil 1.8. Şişmiş bir hidrojel içerisinde suyun bulunma durumları.....	19
Şekil 1.9. Hidrojellerin termodinamik açıdan farklı çözücülerdeki şişme davranışları.....	20
Şekil 3.1. Kitosanın kimyasal yapısı.....	35
Şekil 3.2. Streptococcus equi'den elde edilmiş hyaluronik asit sodyum tuzu kimyasal yapısı	36
Şekil 3.3. Jelatin tip A kimyasal yapısı	36
Şekil 3.4. Glutaraldehit kimyasal yapısı	37
Şekil 3.5. N,N'-Metilenbis (akrilamid) kimyasal yapısı.....	38
Şekil 3.6. Potasyum persülfat kimyasal yapısı	38
Şekil 3.7. Asetik asit kimyasal yapısı	39
Şekil 3.8. 5-Fluorourasil (5-FU) kimyasal yapısı	39
Şekil 3.9. Hidrojellerin oluşum aşamaları a) monomerler ile başlangıç b) dallanmaların oluşumu ve lineer büyüme c) jelleşme aşaması d) jelleşmiş polimer	41
Şekil 3.10. Kitosanın glutaraldehit ile çapraz bağlanması	42
Şekil 3.11. Kuruma sırasında CS-1 hidroجلي.....	43
Şekil 3.12. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin sentezi.....	45
Şekil 3.13. Kuruma öncesi CS-ko-HA (GA ile) hidroجلي.....	46
Şekil 3.14. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin oluşum mekanizması.....	47
Şekil 3.15. Kitosan ve jelatin polimerlerinin glutaraldehit ile çapraz bağlanmasının şematik gösterimi.....	48
Şekil 3.16. Kuruma sırasında CS-ko-GEL hidroجلي	49
Şekil 3.17. GEL-ko-HA hidrojelinin oluşum mekanizması.....	50
Şekil 3.18. CS/HA/GEL hidrojelinin oluşum mekanizması.....	52
Şekil 3.19. Kurumuş hidrojel örnekleri.....	52
Şekil 3.20. Cam tüpler içerisindeki hidrojeller B1) CS-2 hidroجلي B2) CS-ko-GEL hidroجلي B3) CS-ko-HA (GA ile) hidroجلي B4) CS/HA/GEL hidroجلي.....	53

Şekil 3.21. Hidrojellere dinamik şişme testlerinin uygulaması.....	54
Şekil 4.1. CS-2 hidrojelinin FT-IR spektrumu	57
Şekil 4.2. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin FT-IR spekturumu.....	58
Şekil 4.3 CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin FT-IR spektrumu	59
Şekil 4.4. CS-ko-GEL hidrojelinin FT-IR spektrumu	60
Şekil 4.5. GEL-ko-HA hidrojelinin FT-IR spektrumu.....	60
Şekil 4.6. CS/HA/GEL hidrojelinin FT-IR spektrumu	61
Şekil 4.7. CS-2 hidrojelinin SEM analizi.....	62
Şekil 4.8. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin SEM analizi	63
Şekil 4.9. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin SEM analizi	63
Şekil 4.10. CS-ko-GEL hidrojelinin SEM analizi	64
Şekil 4.11. GEL-ko-HA hidrojelinin SEM analizi	64
Şekil 4.12. CS/HA/GEL hidrojelinin SEM Analizi.....	65
Şekil 4.13. Hidrojellerin distile su içerisinde kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi	656
Şekil 4.14. Farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kullanılarak sentezlenen kitosan hidrojellerinin zamana göre kütlece şişmesi	68
Şekil 4.15. Farklı çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin zamana göre kütlece şişmesi.....	69
Şekil 4.16. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisinde kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi	70
Şekil 4.17. CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi	71
Şekil 4.18. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi.....	72
Şekil 4.19. CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi.....	72
Şekil 4.20. CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi.....	73
Şekil 4.21. CS-2 hidrojelinin lnF/lnI grafiği.....	73
Şekil 4.22. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin lnF/lnI grafiği.....	75
Şekil 4.23. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin lnF/lnI grafiği.....	75
Şekil 4.24. CS-ko-GEL hidrojelinin lnF/lnI grafiği.....	76
Şekil 4.25. GEL-ko-HA hidrojelinin lnF/lnI grafiği.....	76
Şekil 4.26. CS/HA/GEL hidrojelinin lnF/lnI grafiği.....	77
Şekil 4.27. CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki lnF/lnI grafiği	78
Şekil 4.28. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki lnF/lnI grafiği.....	79

Şekil 4.29. CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği.....	79
Şekil 4.30. CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği	80
Şekil 4.31. Hidrojellerin distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi.....	81
Şekil 4.32. Farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kullanılarak sentezlenen kitosan hidrojellerinin t/S oranlarının zamana göre değişimi.....	83
Şekil 4.33. Farklı çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin t/S oranlarının zamana göre değişimi.....	84
Şekil 4.34. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi	84
Şekil 4.35. CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi	86
Şekil 4.36. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi.....	87
Şekil 4.37. CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi.....	87
Şekil 4.38. CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi.....	88
Şekil 4.39. Kalibrasyon eğrisi	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
°C	: Derece celcius
µm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
cP	: Centipoise
D	: Difüzyon katsayısı
Da	: Dalton
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kıızılötesi Spektroskopisi
g	: Gram
GA	: Glutaraldehit
HAP	: Hidroksiapatit
IPN	: İç içe geçmiş polimerik ağ yapı
k	: Ampirik hız sabiti
kGy	: İyonlaştırıcı radyasyonun maddenin birim kütleinde soğurduğu enerji
k _s	: Şişme hız sabiti
L	: Litre
M _∞	: Hidrojel içerisine dengede (t=∞) absorplanan veya desorplanan kütle
M _t	: Hidrojel içerisine t anında absorplanan veya desorplanan kütle
n	: Difüzyonel üstel
PAA	: Poli(akrilik asit)
PAAm	: Poli(akrilamid)
ppm	: Milyonda bir kısım
r	: Silindirik yapıdaki şişmiş hidrojin yarıçap uzunluğu
S	: Kütlece şişme (%)
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
S _{eq}	: Denge anındaki şişme
t	: Zaman
w	: Ağırlık

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca fikirleri ve önerileriyle yolumu aydınlatan, bilgi ve deneyimiyle rehber olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Uğur AKYOL (Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi/Makine Mühendisliği) başta olmak üzere; güveni, bilgi ve deneyimiyle desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Betül TAŞDELEN'e (Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi/Biyomedikal Mühendisliği), teknik ve akademik anlamda her türlü desteği sağlamaktan çekinmeyen parçası bulunduğum Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi ailesine ve maddi ve manevi destekleriyle her an yanımda olan aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran, 2021

Ömer Faruk GÜDER

1. GİRİŞ

Modern dünyanın vazgeçilmezleri arasında yer alan polimerler, insan yaşamının her alanında kolaylaştırıcı etkileriyle öne çıkmakla beraber tarihin her döneminde araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Günümüzde polimerlerin kolaylaştırıcı etkilerinin artan önemi ve gelişen polimer teknolojisi sayesinde jellere olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Su içeren jeller olarak da bilinen hidrojeller, özellikle son yıllarda üstün özellikleriyle öne çıkan suda çözünmezlik ve hidrofilik özellikleriyle karakterize edilen polimerlerdir (Devine ve Higginbotham, 2003; Drury ve Mooney, 2003; Sivashanmugam vd., 2015).

Hidrojeller, su varlığında suyun büyük bir kısmını yapıları içerisine alarak şişme gösterirken suda çözünmeyen karakteristiğe sahip, fiziksel ve kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrofilik polimerlerden meydana gelen üç boyutlu ağ yapılarıdır. Bir polimerin hidrojel olarak anılabilmesi için, yapısı içerisindeki ana veya yan zincirlerinde karboksil, hidroksil, karbonil, amid ya da amin gibi hidrojen bağı oluşturabilen suyu seven (hidrofilik) grupların varlığından söz etmek gerekir. Hidrojeller sentetik ya da doğal polimerler kullanılarak sentezlenebilirler. Ağ şeklindeki zincir yapılarında bulunan fiziksel ve kimyasal çapraz bağların varlığı sebebiyle hidrojeller suda çözünmezler. Hidrojellerin yapıları içerisine yüksek miktarda su absorplama yetenekleri, ağ yapıları ve hidrofilik fonksiyonel grupların polimer iskeleti üzerindeki varlığından kaynaklanmaktadır. Hidrofilik grupların sayıca fazlalığı çapraz bağlı polimerin daha çok şişmesini sağlar (Caló ve Khutoryanskiy, 2015; Zohouriaan-Mehr ve Kabiri, 2008).

Yüksek su tutma kapasitelerine sahip olan hidrojeller, su içerisinde karakteristik olarak, fonksiyonel grup ve çapraz bağların etkisiyle kütle ve hacim artışı göstererek belirli bir denge hacmine kadar şekillerini kaybetmeden şişerler. Hidrojellerin yüksek su tutma karakteristiği, istenilen özelliklere göre sentezlenebilmeleri, akıllı jeller olarak anılması ve canlı dokularla benzerlik gösteren kauçuksu yumuşak yapıları ile eşsiz malzemeler olarak görülmektedir. Canlı dokularda yüksek biyouyumlulukları sebebiyle tıbbi alanda özellikle biyoteknoloji ve doku mühendisliği uygulamalarında sıklıkla kullanılan önemli malzemeler haline gelmiştir (Caló ve Khutoryanskiy, 2015; Zohouriaan-Mehr ve Kabiri, 2008). Hidrojeller, biyosensörler, kontak lens, enzim immobilizasyonu, yapay kas, deri ve kalp materyallerinin oluşumu, kontrollü ilaç salım uygulamaları ve doku iskeletlerinin oluşturulması gibi pek çok uygulama alanına sahiptir (Peppas ve Wright, 1998).

Polimerik jellerin uygulamalardaki kullanımından kaynaklanan sorunlar ve kısıtlamalar, bu yönde yeni jellerin geliştirilmesi düşüncesini tetiklemiş ve yeni arayışlarına sebep olmuştur (Kumar vd., 2010). Hidrojeller sentetik ya da doğal polimerler ya da her ikisinin belirli bir kombinasyonda kullanılmasıyla sentezlenebilmektedir. Hidrojellerin polimeri çapraz bağlayıcılarının miktar veya tür bakımından ayarlanmasıyla modifiye edilebilmektedir. Doğal polimerler kullanılarak sentezlenen hidrojeller, canlı dokuyla yüksek biyouyumluluk sağlarken zayıf mekanik özellik gösterir. Bu sebeple kolay şekilde hasar almaya açıktır (Yang vd., 2018).

Doğal polimerler arasında yer alan kitosan, kitinin deasetillenmiş türevi olarak dünyada selülozdan sonra en çok bulunan polisakkarittir (Suh ve Matthew, 2000). Antibakteriyel özelliği ve canlı dokularda toksik etkiye sahip olmayan kitosan, biyouyumlu ve biyobozunur yapısıyla doku mühendisliğinde ve özellikle doku iskeleleri için eşsiz bir biyopolimer olarak anılmaktadır (Croisier ve Jérôme, 2013). Kitosanın kullanımı sınırlı olmakla beraber çapraz bağlanmayla ve çeşitli kimyasal modifikasyonlarla mekanik özellikleri, hücreler arası uyumu gibi özellikleri geliştirilebilir (Miranda vd., 2016).

Hyaluronik asit, vücudun her dokusunda bulunarak belirli hayati aktivitelerde yer alan doğal bir polimerdir. Dokular arası madde geçişi, hücre hareketi, dokuların nemlenmesi ve hidrasyonu, hücre bölünmesi ve hücre farklılaşmasında kullanılmaktadır. Hyaluronik asit, diğer polimerler kombine edildiğinde çok daha fazla su tutma kapasitesine ulaşabilmektedir (Collins ve Birkinshaw, 2013). Biyoaktif özelliğe sahip hyaluronik asit, immünojenik ve trombojenik olmamakla birlikte canlı dokulara yüksek biyouyumluluk gösterir ve yüksek su afinitesine sahiptir (Rice, 1998).

Kitosan ve hyaluronik asit gibi biyouyumlu özellikte ve toksik olmayan yapısıyla jelatin, temel protein olan doğal bir polimerdir (Lu vd., 2017; Qiao vd., 2017). Jelatin, immünojenik ve antijenik olmadığı gibi hidrojel sentezinde birçok biyopolimere göre çok daha kolay jelleşebilme gösterdiğinden uygulamalarda sıklıkla tercih edilmektedir (Curcio vd., 2010). Jelatin çoklu uygulamalarda özel ilgi görmekle birlikte içerisinde yer alan fonksiyonel grupların uygun modifiyesi ve kolaylıkla çapraz bağlanabilme yeteneğiyle uygulamalarda görülen dezavantajları giderilebilmektedir (Bigi vd., 2002; Singh vd., 2002).

Doku genişlemesi, canlılığın varoluşundan bugüne süregelen fizyolojik olaylar bütünüdür (Alpay, 1993). Yumuşak ya da sert dokulardaki doku eksikliklerinin, mevcut

dokuyla benzer yapıya sahip ancak farklı malzemelerin, farklı teknik ve işlemlerle değerlendirildiği ve fazladan yeni dokuların oluşturulmasıyla mevcut doku eksikliklerinin giderildiği işlemler bütününe doku genişletme denir (Küçükkurt ve Alpaslan, 2016).

Yumuşak dokuların genişletilmesi, sağlık alanında sıklıkla kullanılmakla birlikte özellikle plastik cerrahide ve dental uygulamalarda doku kayıplarının giderilmesinde kullanılmaktadır (Lee, 2008). Yumuşak doku genişletici olarak hidrojellerin kullanımı, çok sayıda ve çeşitli biyomalzemelerin kullanılmasıyla istenilen boyutlarda ve istenilen şekillerde eşsiz hidrojellerin konfigürasyonuna dayanmaktadır. (Wiese, 1993).

Dental implant uygulamalarının başarılı şekilde sonuçlanabilmesi osseointegrasyonun sağlanmasıyla mümkün olmaktadır (Pikos, 2000). Greftleme tekniğinde, otojen kemik greftlerinin beslenmesi ve vaskülarizasyonun sağlanması uygulamanın başarılı sonuçlanması açısından çok önemlidir. Doku geriliminin belirli bir düzeyde sabit tutulmasıyla yeni hücrelerin oluşmasına imkan sağlayan yumuşak doku genişletici olarak hidrojeller, dental uygulamalarda özellikle otojen kemik greftleme tekniğinde, primer kapatılmanın gerilim oluşturmadan sağlanmasında, mevcut vaskülarizasyonun bozulmamasında ve vaskülarizasyonun sağlanmasında yüksek potansiyele sahip olası çözüm olarak görülmektedir (Kaner ve Friedmann, 2010; Von See vd., 2010).

1.1. Tezin Amacı ve Kapsamı

Yumuşak doku genişletici malzemelerin son yıllardaki mevcut gelişmeleri incelendiğinde, genel tıp ve diş hekimliği uygulamalarındaki başarısı dikkat çekici olup göz ardı edilemeyecek kadar çoktur. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde dental alanda uluslararası çalışmalar dahil çok kısıtlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Biyouyumlu doğal polimerlerden olan kitosan, hyaluronik asit ve jelatin içeren hidrojellerin, dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanımının bulunmaması bu yüksek lisans tezinin yenilikçi yönlerini oluşturmaktadır.

Bu yüksek lisans tezinin amacı; dental uygulamalarda kullanılmakta olan mevcut yumuşak doku genişletici hidrojellere alternatif oluşturabilecek, literatüden farklı biyopolimerler ve çapraz bağlayıcıların kullanıldığı yeni yumuşak doku genişletici hidrojeller ortaya koymaktır. Bu amaç doğrultusunda dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılacak kitosan, kitosan/hyaluronik asit, kitosan/jelatin, jelatin/hyaluronik asit ve

kitosan/hyaluronik asit/jelatin hidrojjellerinin sentezi gerçekleştirilerek, yeni hidrojjellerin karakterizasyonu ve şişme kinetikleri incelenmiştir.

Tez alışması kapsamında; sentezlenen yeni hidrojjellerin, farklı çapraz bağlayıcı konsatrasyonu ve farklı çapraz bağlayıcılar kullanılarak elde edilmesinin şişme davranışına etkisi incelenmiş ve şişme kinetikleri araştırılmıştır. Hidrojjellerin stn özellikleri sayesinde ilaç salımında kullanımının oldukça yaygın olduğu görülmektedir. Bu sebeple dental uygulamalarda ilaç salımı gerektiren uygulamalarda, sentezlenen hidrojjellerin kullanımını araştırmak amacıyla, Fluorourasil (5-FU) antikanser ilacı içerisinde hidrojjellerin dinamik şişme deneyleri gerçekleştirilmiş, şişme davranışları incelenmiş ve şişme kinetikleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, hidrojjellerin distile su içerisindeki şişme davranışları ve şişme kinetikleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hidrojjellerin Fluorourasil (5-FU) ilacı içerisindeki ilaç emilimi UV-Vis spektrofotometre ile incelenmiştir.

Çalışma sonucunda sağlık alanındaki sorunlara üzüm oluşturmak, yeni formülasyonlu hidrojjellerin ilk defa diş hekimliği uygulamalarında kullanılmasıyla uluslararası platformda ülkemizin ileri atılması hedeflenmiştir. Tez ıktısının akademik ve klinik olarak değerlendirilmesiyle katma değeri yüksek ticari ürüne dönüştürülebilmesi hedeflenmektedir. Dışa bağımlılığın yüksek olduğu ve yüksek maliyetlerle dikkat çeken diş hekimliği alanının yerli üretim ile desteklenerek ülke ekonomisine katkı sağlanması ve bu doğrultudaki diğer yeni çalışmalara ışık olması hedeflenmektedir.

1.2. Hidrojjeller

Hidrojjeller, üç boyutlu ve gözenekli ağ yapıya sahip çapraz bağlı hidrofilik polimerlerdir (Jeong vd., 2002). Çapraz bağlanmış bu makromoleküler ağ yapısı, termodinamik açıdan biyolojik sıvılarda ve suda yüksek uyum sağladığından kolayca şişebilir (Shin vd., 2002). Su varlığında şişme karakteristiğini yapısında bulunan hidrofilik fonksiyonel gruplardan temel alır. İçeriğinde bulunan Van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları sebebiyle su içerisinde znmezler (Gümüşderelioğlu, 2002).

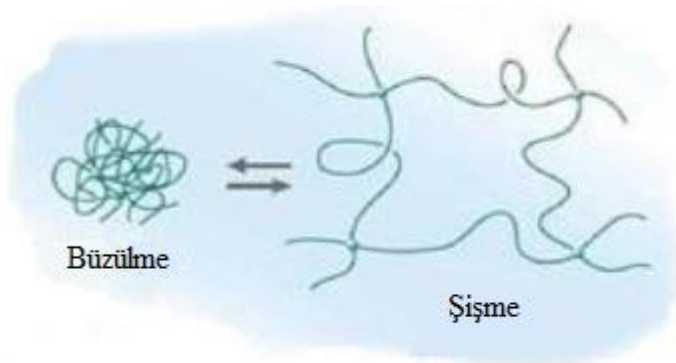
Hidrojjellerin şişme miktarları polimer zincirlerin hidrofilikliğine ve çapraz bağ yoğunluğuna bağlıdır. Yapısında bulunan hidrofilik gruplardaki artış su tutma kapasitesiyle doğru orantılı şekilde artmaktayken çapraz bağlanma yoğunluğunda görülecek artışlarla bu kapasite azalmaktadır (Pal vd., 2009). Hidrojjeller kendi kütlesi kadar su içerebilmekte ve

genellikle %20-100 katı kadar su içeriğine sahip olabilmekle birlikte bir hidrojin süper adsorplayıcı olarak anılması için hidrojin sahip olduğu mevcut su içeriği kütlesinin hidrojel kütlesinden %100 kat ya da daha fazla miktarlarda olması gerekmektedir (Mahdavinia vd., 2004). Şişme ve büzülme durumlarında hidrojel yapısında meydana gelen değişimin şematik gösterimi Şekil 1.1’de verilmiştir.

Hidrojellerin diğer çevresel etki kaynaklı uyarıcılarla da büzülme ve şişme davranışları tetiklenebilir. Elektromanyetik radyasyon altındaki değişimlerde, iyonik güçle bağlı değişimler, pH veya çözücü yapısındaki değişiklikler, ışık ve sıcaklık değişimlerinde hidrojeller buldukları konumu ve durumu hissederek şişme oranlarında değişiklik göstererek cevap oluştururlar. Dış çevredeki değişimlere duyarlı bu hidrojellere uyarı-cevap hidrojelleri denmektedir (Peppas vd., 2000).

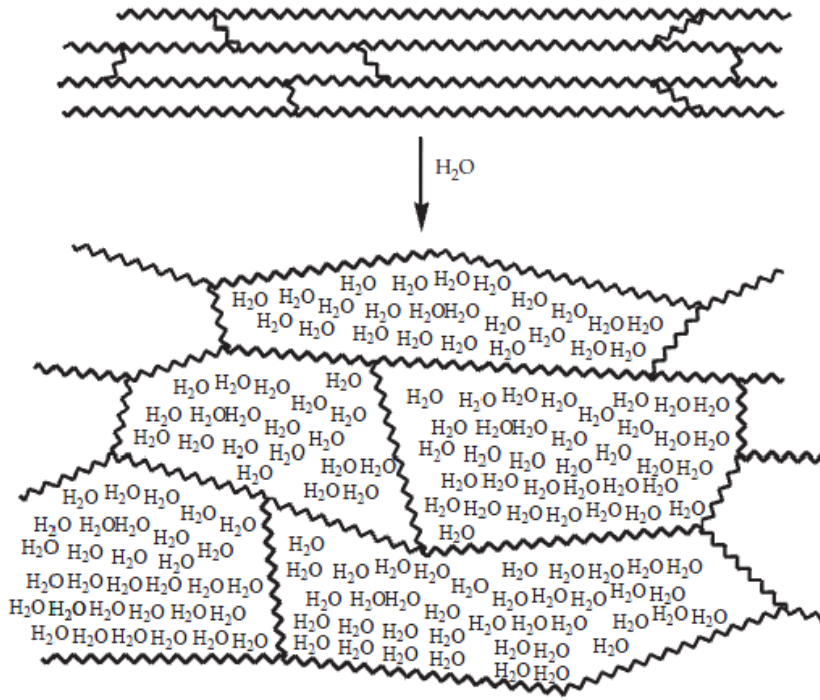
Hidrojellerin fiziksel özellikleri olan şişme oranları ve mekanik dayanımları gibi özellikleri çapraz bağlanmanın yoğunluğuyla kolayca modifiye edilebilirken, hidrojellerin su varlığında su absorplama hızı, suyun difüzyonuyla sınırlandırılmıştır. Bu sınırlama küçük boyutta tercih edilen hidrojellerde hızlı şişme görülmesine neden olmaktadır (Hong vd., 2008; Nam vd., 2004).

Hidrojel kopolimerleri vücut sıcaklığındaki uygulamalarında parçalanmadan önce jelleşmekte ve parçalandıktan sonra da biyolojik olarak çözünmektedir. Canlı dokuya esneklik ve yumuşaklık gibi özellikleriyle yüksek benzerliği ve zengin yüksek su içeriğiyle hidrojeller vitro ve in vivo gibi dokuların hazırlanmasında destek madde olarak görev üstlenmektedir. Ayrıca oksijen geçirgenliği açısından hidrojeller yüksek verimlidir (Wang vd., 2010).



Şekil 1.1. Şişme ve büzülme durumlarında hidrojel yapısındaki değişimin şematik yapısı (Kutlusoy, 2016)

Hidrojellerin su absorplarken yapılarında meydana gelen değişim Şekil 1.2’de verilmiştir.



Şekil 1.2. Hidrojellerin su absorplarken yapısında meydana gelen değişim (Garner, 2000)

Hidrojeller temel olarak sentetik ya da doğal polimerlerden ya da her ikisinin belirli oranda kombinasyonundan meydana gelmektedir. Hidrojellerin polimeri çapraz bağlayıcılarının miktar veya tür bakımından ayarlanmasıyla modifiye edilebilir. Doğal polimerlerden elde edilen hidrojeller, canlı dokuya yüksek biyouyumluluk sağlarken zayıf mekanik özellik göstererek kolay şekilde hasar almaya açıktırlar (Yang vd., 2018).

Hidrojellerin jel yapısındaki su kurutma işlemiyle yapı içerisinde buharlaştırılarak ayrılır. Su ayrılırken yüzey gerilimi sebebiyle yüzeyde büzüşme gözlemlenir. Kurutma işlemi uygulandıktan sonra hidrojel, kuru jel ya da kserojel olarak tanımlanır (Park, 1993). Şekil 1.3’te hidrojelden kserojеле olan dönüşüm şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.3 Hidrojelden Kserojеле olan dönüşüm (Efe, 2010)

İlaç etkin maddesinin sadece belirlenen hedef organ ya da bölgeye belirli bir hızda ve istenen miktarda salımı kullanıcının ayarladığı sistem kontrolüyle gerçekleştirebilen uygulamalara kontrollü ilaç salım sistemleri denir (Ganji, 2009). Geleneksel olarak uygulanan ilaçların konvansiyonel yollarla uygulanması yerine son yıllarda tüm dünyada ilaç verilmesinin ve yeterli etkin doz uygulanmasının kontrol edilme isteği, polimerlerin bu alanda kullanılmasıyla gelişmiş ve kontrollü ilaç salım sistemlerini içeren bu yeni teknolojiye ilgi oldukça artmıştır (Kumari vd., 2019; Mu vd., 2020).

Etkin doz avantajının yanında gelişen bu teknik ve teknoloji temel olarak geleneksel yolların haricinde kontrollü ilaç salım ile sürekli ve az miktarlarda ilacın uygulanmasıyla sistematik uygulamadan kaynaklı zararlı toksik yan etkilerin ortadan kaldırılmasını içermektedir. Ayrıca in vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanmasını önlemektedir (Kumari vd., 2019; Mu vd., 2020). Hidrojelli sistemlerle uygulanan ilacın plazma düzeyi tedavi süresince istenilen süre ve tedavi düzeyinde sabit olarak seyretmektedir ve konvansiyonel uygulamalara kıyasla sıklıkla gerçekleşen toksik etkiler en aza inmektedir (Ganji, 2009).

Gelişen teknoloji sayesinde hidrojelli sistemlerle doku yenileme uygulamaları biyomedikal alanda önem kazanmıştır. Biyoaktif bileşiklerin uygun şartlar altında uygun yolla ve uygun zamanda uygulanmasıyla fonksiyonel dokuların yenilenmesi veya iyileştirilmesi gerçekleştirilebilir (Niu vd., 2019).

Dental uygulamalarda polimerler, fonksiyonel diş tedavisi yöntemlerinde ve dişsizlik tedavisinde estetik amaçlı kullanımıyla biyomedikal alanda hızla gelişen bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır (Kaigler vd., 2001). Dental uygulamalarda temelde doğal ve sentetik olarak iki temel polimerik malzeme türü kullanılmaktadır. Kitosan, kolajen, glikozaminoglikanlar, elastin, kitosan-ko-hiyaluronik asit ve aljinat doğal polimerik malzemelere örnek olarak verilebilirken; poliglikolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA) veya poli (laktik-koglikolik) asit (PLGA) kopolimeri bu alandaki sentetik polimerlere örnek olarak gösterilebilir (Galler vd., 2011).

Diş hekimliği alanında toksik etki göstermeyen biyouyumlu biyomalzemeler kullanılmalıdır (Amiryaghoubi, 2020). Dental doku mühendisliği ve doku rejenarasyonunda kullanılan hidrojeller doğal polimerlerden elde edilir (Deng vd., 2017). Hidrojel yapı iskeleleri doku mühendisliğinde, hücre farklılaşmasını, hücre anjiyogenezini, hücre göçünü ve

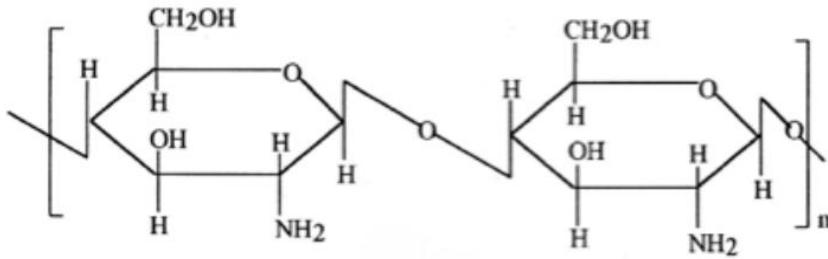
inflamasyon tepkilerini düzenlemek amacıyla kullanılır. Yüksek derecede biyouyumluluk ve toksik etki yaratmadan bozunmasıyla hidrojel yapı iskeleleri doku mühendisliği çalışmalarında ideal iskele malzemeleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Mitrousis vd., 2018; Tsou vd., 2016).

Literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde, hidrojellerin dental uygulamalarda dentin/pulpa hasarında toksik etki göstermeyen ve biyouyumlu doku iskeleleri oluşturarak kök hücre tedavisine ve iyileşme sürecine destek verdiği görülmektedir (Ahmadian vd., 2019).

1.3. Doğal Polimer Bazlı Hidrojeller

1.3.1. Kitosan

Temel kaynağı genellikle yengeç ve karides gibi kabukluların dış iskeleti kitinden saflaştırılan kitosan, doğrusal bir polisakkarit ve doğal bir biyomalzemedir. Biyouyumlu ve antibakteriyel olan kitosan, N-asetillukozamin ve glukozamin ko-polimer birimlerden oluşur. Kitosan genellikle osteokondüktif özellikleri indüklemek amacıyla farklı biyoaktif matrislerle birleştirilerek doku mühendisliği başta olmak üzere biyomühendislik, biyomedikal mühendislik alanlarında ve tıpta kullanılmaktadır (Baysal vd., 2013; Husain vd., 2017). Şekil 1.4'te kitosanın kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 1.4. Kitosanın kimyasal yapısı (Kumar, 2000)

Kitosan pek çok alanda kullanılıyor olsa da medikal anlamda Japonya gibi Asya ülkelerinde 1960'ların ortalarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Kitosan medikal anlamda cerrahi dikiş ipliklerinden sargı bezi yapımına, tümör inhibitörü kullanımından kontakt lens yapımı ve uygulamalarına kadar geniş bir alanda kullanılmakta olup özellikle antibakteriyel ve antifungal özellikleri sebebiyle diş hekimliğinde ve dental uygulamalarda tercih edilen bir biyomalzeme olarak öne çıkmaktadır (Akkurt, 2012).

Kitosan çalışmalarının oldukça çok olmasının temel sebebi canlı dokulardaki biyoçözünürlüğü ve yüksek biyouyumluluğu olmasına karşın kullanımı sınırlıdır (Bae vd., 2006). Çeşitli kimyasal modifikasyonlar ve çapraz bağlanmayla kitosanın, biyolojik açıdan parçalanabilme kabiliyeti, mekanik özellikleri, hücre afinitesi ve hücreler arası uyumu geliştirilerek sınırlı kullanım alanı aşılabilir (Miranda vd., 2016).

Kitosan, hayvan dokularında biyolojik açıdan yüksek biyouyumluluk göstermesinin yanı sıra mükemmel derecede antimikrobiyal madde olarak görev alır (Miranda vd., 2016). Tüm bu özelliklerinin yanında kitosan ayrıca analjezik, fungistatik ve hemostatik özelliktedir (Elçi, 2019). Bu sebeple dental uygulamalarda ve özellikle implante edilebilir biyomalzemelerin geliştirilmesinde uyarlanarak kullanılabilir. Tüm bu özellikleriyle beraber yüksek biyouyumluluğu altında diğer malzemelerle kompleks şekilde kullanılabilmesi ve biyoaktivitesiyle kitosan, dental uygulamalarda yeni ortaya çıkan ve potansiyel olarak görülen bir biyomalzeme olarak kabul edilmektedir (Miranda vd., 2016).

Dental uygulamalarda oral mukazayla yakın teması koruyan kitosan bazlı kompozitler mekanik özellikleriyle beraber temastaki uygun süre ve sürekli ilaç salım sağlayabilme karakteristiğiyle hedef bölge üzerinde yerel ilaç salım sistemi uyarlamak üzere de kullanılır. Patolojik bölgelerde aktif ilaç salımını başlatmak üzere kitosan mikroküreleri üretilmiştir (Abdel vd., 2014).

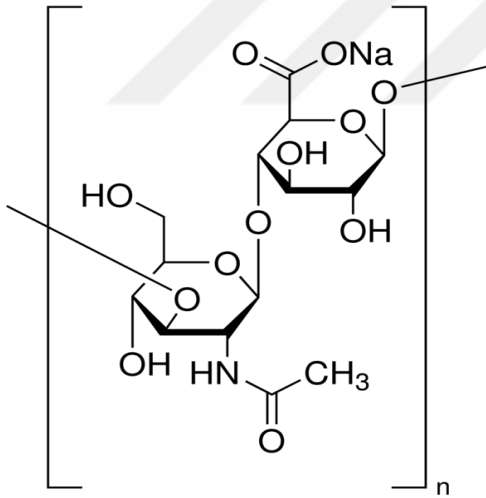
Diş macunlarının ve ağız ortamında antibakteriyel amaçlı kullanılan ilaçların temeli kitosan/hidroksiapatit karışımına dayanmaktadır (Zhu vd., 2016). Kitosan diş dokusu açısından incelendiğinde, doku kaybını azaltan ve florür içermeyen yapısıyla ticari olarak bulunan kitosan diş macunlarında da bulunmaktadır (Ganss vd., 2011). Bunların yanı sıra kitosan, S. Mutans, Actinobacillus actinemycetecomitans ve P. Gingivalis gibi bilinen belirli dental plak patojenlerinin inhibisyonuna sebebiyet vererek in vitro olarak plak kontrolünde etkili bir elaman olarak kullanıma imkan sağlamaktadır (Zhu vd., 2016).

Kitosanın dental uygulamalarda kullanımı yalnızca bunlarla da sınırlı değildir. Diş implantlarının kaplanmasında mekanik, biyolojik ve morfolojik faktörler dikkate alındığında kemik ve yüzey ara yüzünde olumlu etkisi bulunmaktadır (Luo vd., 2015). Periodontal doku rejenerasyonunda kitosan uygun bir matris kabul edilmekte ve özellikle kompozit membranların üretilmesinde biyoaktif cam nanopartiküller gibi malzemelerle birleştirilerek maksimum verim altında kullanılmasına imkan sağlamaktadır (Oliveira vd., 2006).

1.3.2. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit disakkarit, N-asetil-D-glukozamin ve D-glukuronik asit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir (Heldin, 2005). İmmünojenik ve trombojenik olmayan hyaluronik asit, canlı dokularla biyolojik olarak uyum gösterir ve canlı dokularda kolaylıkla parçalanabilir. Bunların yanında hyaluronik asit, biyoaktif olmakla birlikte yüksek su afinitesine sahiptir (Rice, 1998).

Hyaluronik asitin son yıllarda tercih edilmesine neden olan pek çok avantajı bulunmaktadır (Ahmadian vd., 2019). Hyaluronik asit morfolojik organizasyonun sürdürülmesinde rol oynadığı gibi inflamasyon aracı olarak kullanılır (Turley vd., 2002). Morfogenez, sinyal yollarının aktive edilmesi, yara onarımı ve ekorganizasyon işlemlerinin kontrolüne ve düzenlenmesine imkan veren hyaluronik asit, hyalüronidaz enziminin aktivitesiyle ilişkili olarak doku yarı ömrü saatten güne kadar olan geniş bir skalada değişim göstermektedir (Ahmadian vd., 2019). Şekil 1.5'te hyaluronik asitin kimyasal gösterimi verilmiştir.



Şekil 1.5. Streptococcus equi'den elde edilmiş hyaluronik asit sodyum tuzu kimyasal yapısı ("Sigma-Aldrich 53747 Ürün Kataloğu", 2021)

Hyaluronik asit hidrojellerinin dezavantajı olarak görülen zayıf mekanik mukavemeti ve hızlı in vivo bozunması, hidrojel içerisinde yapılacak çeşitli uygun yapısal ve kimyasal modifikasyonlarla giderilerek uygulamalarda maksimum verimle kullanılacak biyoyumlu ve toksik etki göstermeyen doku genişleticiler geliştirilmesi mümkündür (Ahmadian vd., 2019). Hyaluronik asit, dental uygulamalarda diş dokusu iskelelerini oluşturan hidrojelleri üretmede yaygın kullanılan doğal bir malzemedir (Almeida vd., 2018; Silva vd., 2018).

Kitosan ve hyaluronik asit hidrojellerinin diş dokusundaki iskele uygulamaları, hücre yanıtını kontrol etmede ve buradan hareketle geliştirilecek doku mühendisliği ürün ve malzemelerinin yapımında temel teşkil eder (Hemshekhar vd., 2016). Kitosan ve hyaluronik asit hidrojelleri dental doku rejenerasyonunda etkili bir destek sağladığı gibi periodontal doku uygulamalarında oluşabilecek komplikasyonları önler (Deng vd., 2017). Kitosan ve hyaluronik asitten elde edilen hidrojeller dental uygulamalarda diş eti, osteoblastlar, sementoblastlar ve periodontal fibroblast hücrelerinin desteklenmesinde iskele malzemesi olarak kullanılır (Orellana vd., 2018).

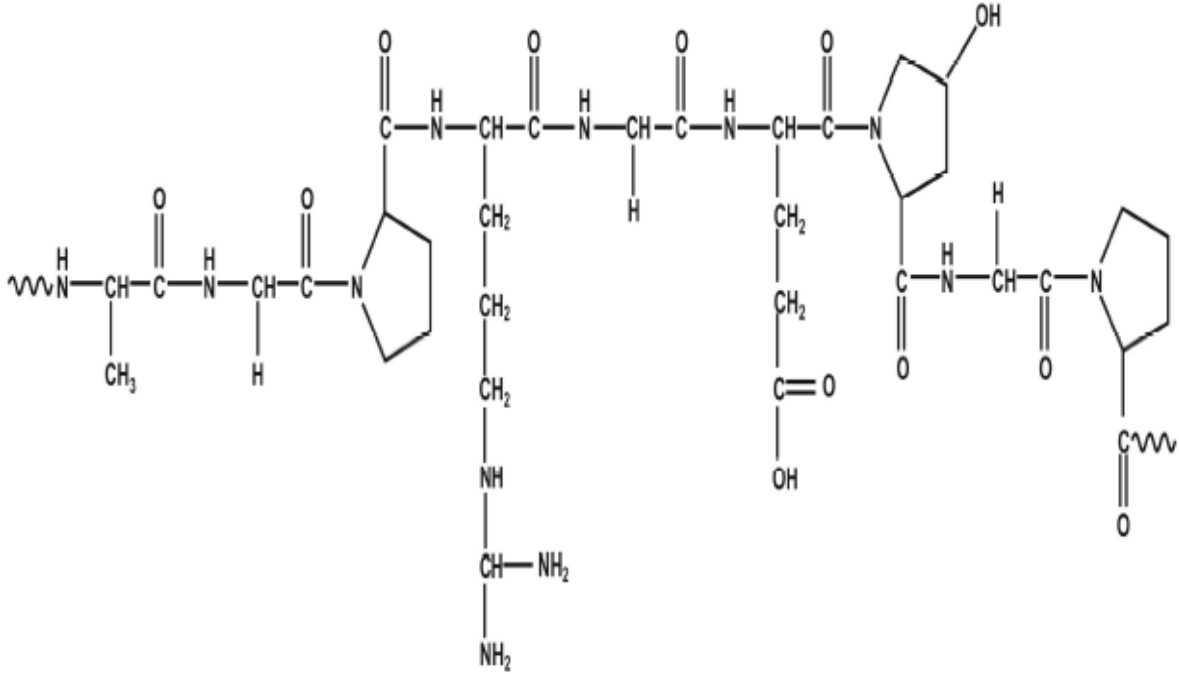
1.3.3. Jelatin

Jelatin, granül ya da toz halinde bulunabilen çoğunlukla renksiz veya hafif solmuş sarı rengiyle dikkat çeken bir biyopolimerdir (Singh vd., 2002). Kitosan ve hyaluronik asit gibi biyoyumlu özellikte ve toksik olmayan yapısıyla jelatin, temeli protein olan ve hayvansal kemik, bağ doku ve derinin temel bileşeni lifli protein kollajenin hidrolizinden elde edilebildiği gibi balık yüzgeçlerinden de özel tekniklerle elde edilebilmektedir. Jelatin biyopolimerinin yapısal olarak yaklaşık %90'ı proteindir ve bu protein temel olarak prolin, glisin ve 4-hidroksiprolin aminoasitlerinden oluşur. Yapının geriye kalan kısmı mineral, su ve tuzlardan meydana gelmektedir (Lu vd., 2017; Qiao vd., 2017).

İmmunojenik ve antijenik olmayan jelatin, hidrojel hazırlamada birçok biyopolimere göre kolay jelleşebilme yeteneğinden dolayı sıklıkla tercih edilmektedir (Curcio vd., 2010). Jelatinin elde edildiği kaynağa ve kaynağın kollajen yapısına göre jelleşme karakteristiği değişmektedir. Jelatin içeriğindeki hidroksiprolin ve prolin miktarları jelatinin jelleşmesinde doğrudan etkili ve belirleyici unsurdur. Jelatin konsantrasyonunun düşük olması durumunda jelleşme gecikmektedir. Bunların yanında molekül şekli ve büyüklüğü de jelatinin jelleşmesi üzerinde etkilidir. Jelatin jelleri pH 4 ile 10 aralığı dışında inhibe olmakla birlikte bu aralık içerisinde pH'dan bağımsızdır (Ledward, 2000).

Jelatinin biyomedikal alanda başarılı bir biyomalzeme olmasıyla pek çok avantajı bulunmasına rağmen uygulamalarda kullanımını kısıtlayan düşük mekanik özelliği dezavantaj oluşturmaktadır. İçeriğindeki çok sayıda bulunan fonksiyonel grupların uygun şekilde modifiyesi ve kolaylıkla çapraz bağlanabilme yeteneğiyle mevcut bulunan tüm dezavantajları giderilebilir (Bigi vd., 2002; Singh vd., 2002). Bu sebeptendir ki, çoklu biyomedikal uygulamalarda jelatin biyopolimeri özel ilgi görmektedir (Favatela vd., 2020). Jelatinin

kitosanla beraber kullanımı hidrojenlerin mekanik ve fiziksel özelliklerin iyileştirilmesini sağlayarak uygulamalardaki başarıya olumlu katkı sağlamaktadır (Lu vd., 2017; Qiao vd., 2017). Şekil 1.6’da jelatinin kimyasal yapısı verilmiştir.



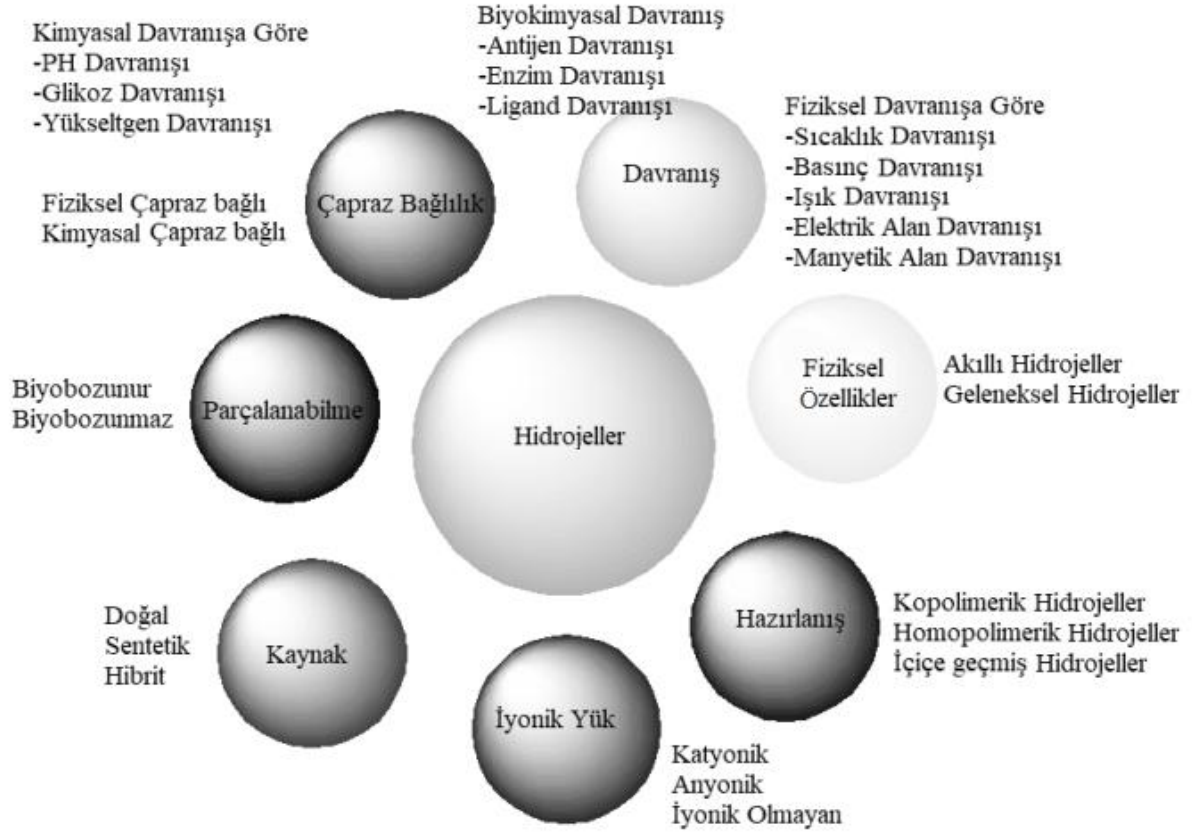
Şekil 1.6. Jelatinin kimyasal yapısı (Akalm, 2011)

1.4. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojenler sentezlendikleri polimerlere bağlı olarak, polimerlerin, iyonik yükleri, fiziksel yapıları, çapraz bağları ve hazırlanış yöntemlerine göre pek çok farklı şekilde sınıflandırılabilirler (Peppas vd., 2000; Swami, 2004). Şekil 1.7’de hidrojenlerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Hidrojenler hazırlanış yöntemlerine göre değerlendirildiklerinde homopolimer hidrojenler, kopolimer hidrojenler ve iç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojenler (çoklu polimer hidrojenler) olmak üzere sınıflandırılmaları mümkündür (Deghiedy, 2010; Efe, 2010).

Tek türde hidrofilik monomerden homopolimer hidrojenler, en az bir tanesi hidrofilik yapıda birden fazla monomerin çapraz bağlanmasıyla kopolimer hidrojenler ve üç veya daha fazla monomerin bir araya getirilmesiyle de çoklu polimer hidrojenler oluşturulur (Park vd., 1993; Swami, 2004; Uysal, 2001).



Şekil 1.7. Hidrojellerin farklı çeşitlerde sınıflandırılması (Gölen, 2020)

1.4.1. Homopolimer Hidrojeller

Tek türde hidrofilik monomerden meydana gelen hidrojeller, homopolimer hidrojeller olarak anılmaktadır (Swami, 2004). Homopolimerler, polimerizasyon tekniği ve meydana geldiği monomerin karakteristiği sebebiyle çapraz bağlı iskelet yapısında bulunabilirler (Ahmed, 2015). Homopolimerle örnek olarak saf haldeki polivinil klorür, polistiren ve polietilen polimerleri gösterilebilir (Efe, 2010). Homopolimer hidrojeller, kontrollü ilaç salım uygulamalarında ve yumuşak kontak lenslerin üretiminde kullanılmaktadır (Hoffman, 2002).

1.4.2. Kopolimer Hidrojeller

Polimerlerin sentezinde birden fazla çeşit monomerin kullanımı tercih edilebilir (Saçak, 2005). Polimer ağının zinciri boyunca blok şekilde, rastgele veya alternatif bir düzende sıralanmış en az bir tanesi hidrofilik yapıda olan iki veya daha çok farklı monomer türünün çapraz bağlanmasıyla kopolimer hidrojeller oluşturulur (Ahmed, 2015; Park vd., 1993). Buradaki çapraz bağlanma iyonik ya da kovalent şekilde gerçekleşebilir (Park vd.,

1993). Genellikle suda çözünmeyen iyonik ya da kovalent olarak çapraz bağlı ağ yapılarından oluşurlar (Deghiedy, 2010).

1.4.3. İç İçe Geçmiş Polimerik Ağ Yapılı Hidrojeller (IPN)

Üç veya daha fazla monomerin bir araya getirilmesiyle ise çoklu polimer hidrojeller oluşturulur (Uysal, 2001). Hidrojel sınıfları içerisinde büyük bir öneme sahip IPN hidrojelleri, iki bağımsız çapraz bağlı doğal ya da sentetik polimerin bir ağ yapısında bulunmasıdır (Ahmed, 2015). En az biri diğerinin var olması durumunda sentezlenebilen ve çapraz bağlanmış iki polimerik örgünün fiziksel birleşimiyle IPN tarzında hidrojeller oluşturulur (Zhang ve Peppas, 2000).

Yarı-IPN tipi hidrojeller de ise hidrojeli oluşturan polimerlerden biri çapraz bağlı iken diğer polimer çapraz bağ içermez (Park vd., 1993). IPN hidrojellerini meydana getiren polimerler arasında kimyasal bağ yoktur. Bu sebeple hidrojeli meydana getiren her iki bileşen ayrı ayrı kendi karakteristik özelliklerini koruyarak istenen şartlardaki yapı oluşumu gerçekleştirebilir. Ayrıca IPN hidrojelleri yapısında hidrofobik ikinci bir polimerin var olması durumunda mekanik dayanıklılık açısından güçlendirilmiş olur (Park vd., 1993; Swami, 2004).

IPN tipi hidrojeller, birbirinden farklı yapıda iki ya da daha çok polimerin kimyasal ve fiziksel birleşimiyle uygun modifikasyonlar sağlanarak, spesifik uygulamalarda aranan özelliklerin sağlanmasında uygulama kolaylığıyla öne çıkarlar. Ağ yapıların iç içe geçmesiyle IPN yapıda birleştirilen polimerlerin, birleştirildiği yöntem ve seçilen polimerlerin karakteristik özelliklerine bağlı olarak oluşturulan yapıda esneklik, yanmaya karşı direnç, değişik hava şartlarına dayanıklılık, kimyasal direnç ve işlemede kolaylık gibi fiziksel özellikler istenilen uygulama koşullarına göre istenilen ölçüde konfigüre edilerek kazandırılabilir (Kazancıoğlu, 2001).

Biyobozunur yapıya sahip, biyomedikal ve farmasötik alanda pek çok uygulamada kullanımıyla bilinen, daha güçlü mekanik dayanım özellikleriyle dikkat çeken ve akıllı jel özellikleriyle çevresindeki değişen koşullara oluşturduğu cevaplar sayesinde IPN ve yarı-IPN'lerin önemi her geçen gün artmaktadır. Akıllı jel formunda, biyomedikal uygulamalarda kullanılan örneğin sıcaklık artışına bağlı olarak şişme gösteren sıcaklığa duyarlı hidrojeller, PAA ve PAAM kullanılarak sentezlenebilir. Hidrojinin sıcaklık değişimine verdiği bu cevap

temelde sıcaklık değişimine bağlı olarak hidrojel yapısında bulunan hidrojen bağlarının fermuar gibi açılıp kapanması hareketinin sonucu olarak gerçekleşir (Demirtaş, 2007).

IPN tipi hidrojellerin farklı sektörlerde farklı şekillerde kullanılmakla birlikte ses titreşim sönümlenmesi, seçici geçirgen zarların oluşturulması, basınca duyarlı kaplama ve yapıştırıcıların tasarlanmasıyla öne çıkarak dental anlamda yapay diş yapımında ve dolgu bileşiklerinin oluşturulmasında karşımıza çıkmaktadır (Demirci, 2003).

1.5. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Metotlar

1.5.1. Çözelti Polimerizasyonu

Hidrojeller sıklıkla, polimerizasyonun başlangıcında ortamda başlatıcı, uygun çözücü ve monomerin bulunduğu çözelti polimerizasyonu yöntemiyle hazırlanmaktadır (Saçak, 2005). Çözelti polimerizasyonunda monomerler, reaksiyona katılmayan inert çözücü içerisine polimer hale getirilir (Gölen, 2020). Polimerizasyon prosesi seyreltici faz ya da uygun çözücü içerisinde gerçekleşir. Polimerizasyon sırasında çoğu kez monomer de seyreltici davranış gösterir. Bu davranışı sebebiyle monomer sıcaklık kontrolüne katkı sağlar (Saçak, 2005). Bu yöntemde çözücünün etkisiyle polimerizasyonun gerçekleştiği ortam daha seyrek bir hal alır. Seyreltilen ortam sebebiyle kolay karıştırma sağlanırken viskozite düşer. Ancak polimerleşme ortamında etkin ve homojen ısı transferi sağlanabilmesiyle avantaj oluşturur (Gölen, 2020).

Çözelti polimerizasyonunda çözücünün etkisiyle polimerizasyon yavaş şekilde ilerlerken polimerleşme boyunca çözücüye zincir aktarımı gerçekleşir. Bu sebeple ürünün moleköl ağırlığında düşüş gözlemlenir. Polimerizasyon tamamlandıktan sonra çözücünün ortamdaki uzaklaştırılması gerekmektedir. Polimerizasyon sonucunda çözücü ve polimerleşen ürün aynı ortamda bulunduğundan çözücünün ürünlerden ayrılması ekstra işlem gerektirdiğinden emek ve maliyet harcamaya sebebiyet vermektedir. Bu sebeple polimerizasyon başlamadan önce çözücü, kaynama noktası dikkate alınarak belirlenmelidir (Saçak, 1998, 2005).

Çözelti polimerizasyonunda, polimerizasyon ekzotermik gerçekleştiğinden polimerizasyonun sıcaklığını dağıtmak amacıyla belirlenen polimerlerin kalınlığı ince seçilmelidir. Aksi takdirde sıcaklığın homojen dağılmamasından kaynaklı yer yer opaklıklar görülebilmektedir. Polimerizasyonda oksijen varlığında serbest radikal polimerizasyonun yavaşlaması amacıyla monomer karışımı, azot gazıyla degaz edilir (Efe, 2010).

Homojen çözelti polimerizasyonu, çözücünün başlatıcı ve monomeri birlikte çözmesiyle homojen bir ortamda başlayan polimerizasyonun, yine homojen ortam içerisinde ilerlemesi ve sonlanması prosesine dayanır. Eğer çözücü polimeri çözmeyp sadece monomeri çözerse ortamda tanecik ya da toz halinde çözünmemiş polimerler bulunacağından homojen bir görüntü oluşması beklenmez. Bu şekilde sonlanan ve çözücünün sadece monomeri çözdüğü çözelti polimerizasyonlarında homojen görüntü sağlanamaması sebebiyle heterojen çözelti polimerizasyonu olarak anılırlar (Saçak, 1998, 2005).

Günümüzde yaygın pek çok yöntemde kullanılmakta olan ancak özellikle ilaç salım teknikleri ve implant uygulamalarıyla göze çarpan hidrojel levha ve silindirler, çözelti polimerizasyon yöntemiyle üretilmektedir. Hidrojel silindir veya levhaların, oral dozaj formunda kullanılmaları granül halinde olmalarını ya da istenilen boyutlarda hazırlanmaları için partikül büyüklüğüne göre parçalanmalarını gerektirmektedir. Bu uygulama sonucunda elde edilen hidrojeller, kullanım olarak kolaylık sağlamakla birlikte düzensizlik ve şekil olarak değerlendirildiğinde estetik görünmeyebilmektedir (Efe, 2010).

1.5.2. Süspansiyon Polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonunda monomer, genellikle su olacak şekilde tercih edilen uygun dağıtma ortamında proses edilerek süspansiyon hale dönüştürülür. Sürekli karıştırılan ortam içerisinde, dağılmış monomer damlalarının içerisinde başlatıcı çözünmüş olarak bulunmakta ve proses boyunca karıştırılmaya devam edilerek süspansiyonun sürekliliği sağlanmaktadır (Pişkin, 1987). Monomerle karışmayan sıvı ortam içerisinde, monomerin ortamda dağılıp asılı tutulmasını temel alan süspansiyon polimerizasyonu, en çok tercih edilen sulu faz içerisinde 0,01-0,5 cm çapında damlacıklar halinde dağılmasıyla oluşur (Saçak, 1998).

Süspansiyonun kararlılığının sağlanması emülsifiye edicilerin ve süspansiyon stabilizörlerinin dağıtma ortamında çözülerek prosese katılmasıyla gerçekleşir (Pişkin, 1987). Genellikle jelatin, kalsiyum, baryum, alüminyum hidroksit gibi suda çözülmeyen inorganik bileşikler stabilizatör olarak süspansiyon polimerizasyonunda kullanılmaktadır. İşlem sırasında kullanılan kimyasallar monomerlerin üzerini kaplayarak saklamaktadır. Ancak ürün kirliliğinin önüne geçilebilmesi için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu tür durumlarda taneciklerin kümeleşerek bloklaştığı gözlemlenebilmektedir (Saçak, 1998).

Monomer damlacıklarının büyük küresel polimer taneciklere dönüşmesi polimerizasyonun gerçekleştiği sistemin ve bulunduğu ortamın programlanmış uygun ısıtma yöntemlerinin kullanılmasıyla sağlanır. Tüm proses boyunca sürekli karıştırma zorunluluğunun yanında yıkama, kurutma ve süzme gibi ek işlemler gerektirir. İyi bir karışma sağlandığı ve ortamın viskozitesinin düşük olması sebebiyle yüksek düzeyde sıcaklık kontrolüyle avantaj sağlanır. Ancak süspansiyonun stabilizasyonunu sağlayan stabilizörler ve prosese katılan pek çok katkı maddesi ürün yüzeyine absorbe olarak ürün kirliliğine sebebiyet vermektedir (Pişkin, 1987). Kesikli üretime daha yatkın olan bu teknik, polimerlerden stabilizörlerin ve suyun uzaklaştırılmasının yanında kurutma gibi ekstra maliyet ve zaman gerektiren işlemler sebebiyle dezavantaj oluşturmaktadır (Saçak, 1998).

1.5.3. Gama Radyasyon Polimerizasyonu

Canlı dokularda ve biyolojik etkileşimin gerçekleştiği ortamlarda kullanılan polimerler son yıllarda oldukça saf ürün eldesinin sağlandığı γ -ışınlarının kullanıldığı radyasyon polimerizasyon yöntemiyle sentezlenebilmektedir (El-Mohdy ve Safrany, 2008). Hemen hemen her sıcaklıkta basit ve tek basamaklı bir proses olarak gerçekleşen radyasyon polimerizasyonu hidrojel üretiminde büyük avantajlar sağlar (Taşdelen vd., 2018).

Polimerik hidrojellerin, çapraz bağlanma, polimerizasyon ve zincir reaksiyonları gama ışınları ya da X ışınları gibi iyonlaştırıcı radyasyonlarla başlatılır. Radyasyona maruz bırakılarak istenilen özellikler doğrultusunda polimerik hidrojellerin kimyasal ya da fiziksel özellikleri modifiye edilebilir (Deghiedy, 2010). Işınlama dozunun kontrolüyle çapraz bağlanmadaki değişiklikler sağlanarak polimerizasyon kontrol edilebilir (Taşdelen vd., 2018). Jel verimi arttırılmak istenirse ışınlama dozu arttırılarak daha yüksek jel verimi sağlanabilir (Elçi, 2019).

Bu teknik doğrultusunda gama radyasyonla, saf ürün sentezi tek bir basamakla sağlanırken radyasyonla sterilizasyon aynı anda gerçekleştirilebilir (Taşdelen vd., 2018). Süreç kontrolünde hem tekrarlanabilirlik hem de kolaylık açısından kolaylık sağladığı gibi kimyasal jelleştirmede çapraz bağlayıcı ve başlatıcı gibi olası zararlı etkileri olan ve uzaklaştırılması gerekirken zorlanılan kimyasallara gerek duyulmadığı bir proses sağlar (Elçi, 2019). Ayrıca reaksiyonların sonucunda istenilen polimerizasyonun istenilen özelliklerin sağlanarak üretilmesiyle ticari anlamda ürün kalitesi, faydası ve fiyatı arttırılabilir (Deghiedy, 2010).

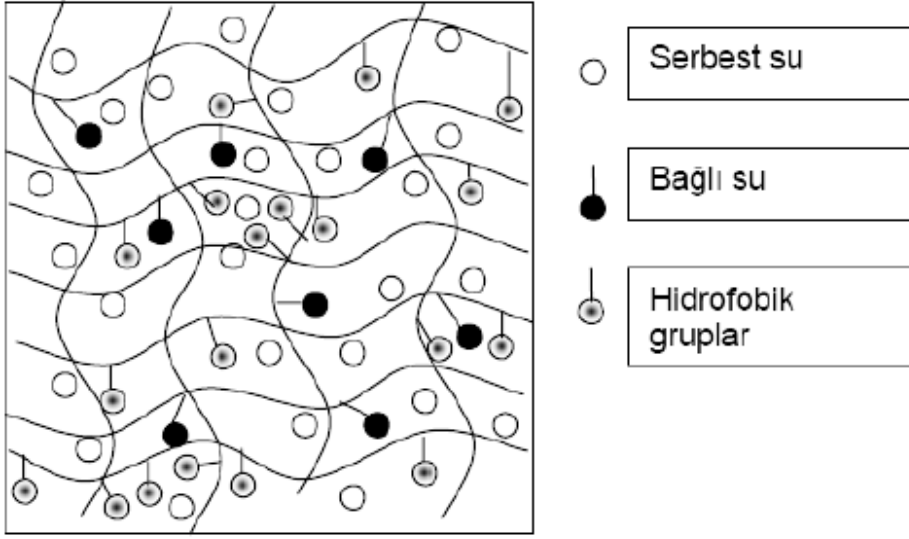
1.6. Hidrojellerin Şişme Davranışları

Yapısal olarak küçük moleküllerden meydana gelen bir sıvının polimer yapısındaki değişim ve bu değişimin polimer tarafından soğurulmasını içeren prosese şişme denir. Şişme prosesinde polimer moleküller, yapısal olarak çok büyük olduğundan temelde tek yönlü bir karışma ortaya çıkararak proses gerçekleşir (Özgündüz, 2006). Büyük moleküllerin hareketliliği yapısal anlamda düşük iken küçük moleküllü sıvıların hareketliliğinin fazla olması sebebiyle makromoleküllerin çözücü fazına geçişinde zorlanma meydana gelir. Bu durumda çözünmeden kalan polimerler yüksek düzeyde sıvıyı içerilerine alarak şişme gösterirler (Sezgin, 2007).

Terim olarak, su varlığında şişme ve yokluğunda büzüşme göstermesi temeline dayanan hidrojeller, su ya da vücut sıvıları gibi çözeltilerde gösterdiği şişme tepkisinin sonucu şişmiş olan jeli tanımlamaktadır (Efe, 2010). Saf halde bulunan küçük moleküllü sıvı tabakası ile küçük moleküllü sıvının polimerdeki çözeltisi şişmiş polimer, başlangıçta birlikte bulunmaktadır. Küçük moleküllere sahip sıvının polimer zincirleri birbirlerinden uzaklaşırken çözücü molekülleri polimer içerisine difüzyonlanmaktadır. Bu durumda daha seyrek yapıdaki bir çözelti tabakasıyla daha derişik durumda olan çözelti tabakalarının bir arada olduğu gözlemlenir. Bir süre sonra gözlem tekrarlandığında, derişimleri birbirine eşit olan iki tabaka gözlemlenmekte ve tek fazlı homojen bir sistem oluşmuş durumdadır. En büyük şişme değeri, hidrojele giren çözücü hızının hidrojelden salınım hızına eşit olması durumunda oluşan dengeyle gerçekleşir (Basan, 2001).

Kuru halde bulunan hidrojel içerisine su absorblayınca, jel yapı içerisindeki en polar hidrofilik gruplar su molekülleri tarafından hidrate edilirken ağ yapı şişmeye başlamaktadır. Şişme devam ederken su molekülleriyle etkileşim gösteren hidrofobik gruplar açıkta kalır. Bağlı su molekülleriyle hidrofobik ve polar gruplar etkileştikten sonra hidrojel yapısındaki ağ örgüsü zincirlerinin sonsuz seyreltikliğe doğru gerçekleşen ozmotik itici kuvveti sebebiyle jel ekstra olarak absorblama göstermektedir. Ancak ortaya çıkan bu ilave şişme durumu, kovalent veya fiziksel olarak bağlanmış çapraz bağlardan oluşan elastik ağ yapının gösterdiği geri çekme kuvveti sebebiyle engellenerek, hidrojelin şişme açısından denge durumuna ulaşması sağlanır. Jel yapısına bağlı toplam su moleküllerine ek olarak ilave absorblanan su, ağ yapıdaki zincirler arası boşlukları, makrogözenekleri ya da daha büyük gözeneklerle merkezi boşluğu doldurduğu varsayılırken kütle suyu ya da serbest su olarak adlandırılmaktadır (Hoffman, 2002).

Şişmiş halde bulunan bir hidrojelin yapısında suyun bulunabildiği durumlar Şekil 1.8’de gösterilmiştir.



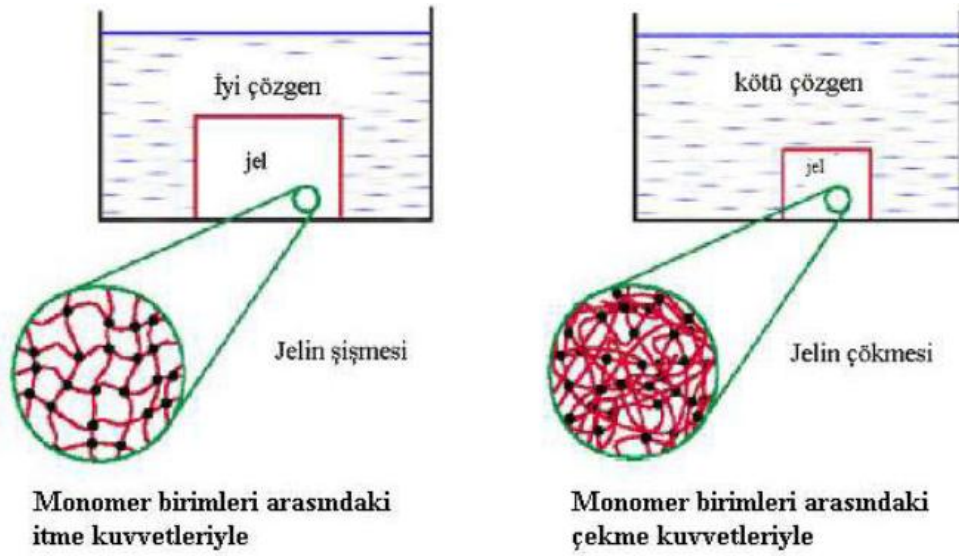
Şekil 1.8. Şişmiş bir hidrojel içerisinde suyun bulunma durumları (Özgündüz, 2006)

Hidrojellerin şişme özellikleri, ağ yapının elastikliği, yapı içerisindeki çapraz bağlanma derecesi, yapıyı meydana getiren $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$ ya da $-CONH_2$ gibi hidrofobik fonksiyonel grupların bulunup bulunmaması ve polimerin gözenekli yapısıyla doğrudan ilişkilidir. Bunların yanında hidrojel meydana getiren polimerden kaynaklı karakteristiği ve fiziksel özellikleri, yapı içerisindeki itme ve çekme kuvvetleriyle beraber iyonik etkileşimleri, denge durumuyla çözücü ilişkileri de hidrojellerin şişme özelliklerini etkilediği gibi şişme oranları üzerinde de etki gösterir (Dorkoosh vd., 2000). Ancak hidrojel ağ yapısında şişme prosesi devam ettikçe, ağ zincirleri ve çapraz bağlarda bozunma meydana gelmesi durumunda hidrojel oluşturulan bileşime bağlı olarak bileşim karakteristiğine uygun bir hızda bozunma ve çözünme de gerçekleşir (Hoffman, 2002).

Şişme sınırlı ya da sınırsız olarak gerçekleşebilir. Sınırsız şişme kendiliğinden çözeltiliye dönüşme durumudur ve bu çözünme olarak adlandırılır (Özgündüz, 2006). Ancak bilindiği üzere hidrojeller sürekli şişme gösteremezler. Ağ yapı içerisinde yapının genleşmesini dengeleyen elastik kuvvet, ozmotik kuvvete karşı tepki oluşturmaktadır. Elastik ve ozmotik kuvvetlerin eşit olduğu anda hidrojel şişme açısından dengeye gelmekte ve bu nokta denge şişme noktası olarak adlandırılmaktadır (Ganji vd., 2010).

Hidrojellerin termodinamik açıdan uyum sağladığı çözeltiler içerisinde üstün şişme göstermeleri hidrojelleri üstün kılan özellikleri arasında yer almaktadır (Sop, 2013). Şekil

1.9’da termodinamik olarak farklı kalitedeki çözücüler içerisinde hidrojellerin gösterdikleri şişme davranışları verilmiştir.



Şekil 1.9. Hidrojellerin termodinamik açıdan farklı çözücülerdeki şişme davranışları (Sop, 2013)

Hidrojelleri meydana getiren polimer veya polimerlerin çözücüyle etkileşiminin kontrolüyle ve polimerik ağ yapısındaki modifikasyonlar ile hidrojellerin dinamik şişme davranışları istenilen şekilde uyarlanarak kontrol edilebilmektedir (Tan, 2008). Şişme prosesinde hidrojel polimerinin, polimerik ağlarının çözünmesine gerek duyulmadan yüksek düzeylerde sıvı absorplayabilmesi çapraz bağlanma sayısı ile artırılabilir (Küçüktepe, 2006). Saatlerden günlere kadar uzanan sürelerle absorpsiyon yapan, ağ yapısındaki zincirlerinde düşük elastiklik ve rijit kristal yapıları nedeniyle yavaş şişme gösteren alışlagelmiş hidrojel, bu özelliği sebebiyle bazı uygulamalarda tercih sebebiyken hızlı şişmenin istendiği uygulamalarda yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple hidrojellerin eşsiz özellikleri ve uyarlanabilir yapısı sayesinde çok hızlı şişme göstererek kısa sürelerle yüksek su absorblayan yeni nesil hidrojel geliştirilmiştir (Dorkoosh vd., 2000).

Hidrojeller sentezlikten sonra, kuru ağırlıkları alınarak jelleşme yüzdeleri hesaplanır. Sentez sonrası ilk kuru ağırlığı ve 48 saat süreyle distile su içerisinde ekstraksiyonu sağlamak için bekletildikten sonra alınan kuru ağırlığını temel alan ve kuru ağırlığındaki değişimlerden hareketle Eşitlik 1.1’de verilen denklem ile hidrojellerin jelleşme yüzdeleri hesaplanmaktadır (Razzak vd., 2001).

$$Jelleşme (\%) = \left(\frac{w_2}{w_1} \right) \times 100 \quad (1.1)$$

Eşitlik 1.1’de w_1 değeri hidrojinin sentezi sonrasında kurutulmasının ardından alınan kuru ağırlığı ve w_2 değeri hidrojinin çözelti içerisinde bekletilerek şişmesinin sağlanmasının ardından kurutma prosesi uygulanarak alınan kuru ağırlığını ifade etmektedir (Taşdelen vd., 2018).

Hidrojellerinin karakterizasyonunun belirlenmesinde temel oluşturan yöntem hidrojellerin şişme davranışlarının değerlendirilmesidir. Hidrojellerin şişme davranışları, dinamik şişme testlerinin uygulanmasıyla ve bu testler sonucunda elde edilen verilerin şişme kinetiğine uygun modellerle matematiksel olarak hesaplanması sonucunda belirlenir (Sop, 2013).

1.6.1. Dinamik Şişme Testleri

Denge şişmesine yaklaşım hızı, çözücü ilerleme hızı ve çözücünün absorpsiyon hızıyla birlikte tüm bunları kontrol altında tutan transport mekanizması, polimerlerin dinamik şişme özelliklerini oluşturur. Birim zaman içerisinde alınan çözücüü ifade eden çözücü absorpsiyon hızı, polimerin denge şişme derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Çapraz bağlanma oranının, ağ yapının, hidrofilisitenin ve fonksiyonel grupların iyonlaşma derecelerinin birer fonksiyonu olarak polimer örnekler içerisindeki denge su içerikleri ortaya çıkar. Her biri şişme kapasitesi üzerinde etkilidir (Bajpai ve Singh, 2006).

Çapraz bağlara sahip ağ yapılı polimerler, uygun çözümü ortamında, ağ yapı içerisine çözücünün girmesiyle şişme gösterir. Şişme belirli bir zaman geçtikten sonra hidrojel yapıya giren ve çıkan çözücünün hızlarının eşit olduğu anda denge durumuna ulaşır ve en büyük şişme bu durumda görülür (Kundakçı vd., 2011; Özker, 2019).

Hidrojellerin dinamik şişme testleri, miktarı belirlenmiş sulu çözelti içerisine hidrojel örnekleri daldırılarak bekletilirken belirli zaman aralıklarıyla sistematik olarak çözücü içerisinden çıkarılıp tartılma işlemine dayanır. Burada tartılma öncesinde hidrojel örnekleri üzerinde bulunan suyun hafifçe silinerek alınması oldukça önemlidir. Tartım sonuçları kontrol edilirken belirli zaman aralığından sonra sabit tartımlar alınmaya başlanır. Bu noktaya ulaşan hidrojel örnekleri denge durumuna ulaşmıştır ve en yüksek şişme değerini gösterdiğinden tartım sonlandırılır. Polimerlerin kütlece yüzde şişmeleri, kuru haldeki ağırlıkları dikkate alınarak Eşitlik 1.2’den hareketle hesaplanmaktadır (Sop, 2013).

$$\text{Kütlece Şişme (\%)} = \frac{(m_t - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (1.2)$$

Denklem üzerinde verilen m_0 kuru polimerin başlangıçtaki kütlesi ve bu polimerin t süre sonra şişmiş haldeki kütlesi m_t olarak verilmiştir (Sop, 2013). Polimerlerin denge halindeki kütlece şişme yüzdesi Eşitlik 1.3 kullanılarak hesaplanmaktadır (Saraydın vd., 2004).

$$\text{Dengede Kütlece Şişme (\%)} = \frac{(m_\infty - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (1.3)$$

Denklemden verilen m_∞ dengedeki polimerin kütlesi ve m_0 kuru polimerin başlangıçtaki kütlesini ifade etmektedir (Saraydın vd., 2004). Eşitlik 1.4'den hareketle ise hidrojellerin kütlece şişme oranı (q_w) hesaplanır (Sop, 2013).

$$q_w = \frac{\text{Çözültideki hidrojinin kütlesi}}{\text{Kuru hidrojinin kütlesi}} \quad (1.4)$$

Hacim şişme oranı (q_v) ise Eşitlik 1.5'de verildiği şekliyle hesaplanmaktadır (Sop, 2013).

$$q_v = 1 + \frac{(q_w - 1)\rho_{\text{polimer}}}{\rho_{\text{çözücü}}} \quad (1.5)$$

1.6.2. Hidrojellerin Şişme Kinetiği

Hidrojellerin difüzyon mekanizmasının veya difüzyon türünün ve şişme kinetiğinin incelenmesine başlamadan önce hidrojellerin şişme eğrileri oluşturulmalıdır. Çözücü ortamında bırakılan hidrojinin, yapısına çözücü olarak hacimsel ya da kütleli olarak zamanla gösterdiği artışın değerlendirilmesiyle şişme eğrileri oluşturulur (İzol, 2006). Dinamik şişme testleri sonucu elde edilen verilerden hareketle oluşturulan şişme eğrileri kullanılarak kinetik modeller ışığında şişme davranışlarının analizi gerçekleştirilmek üzere Eşitlik 1.6'da verilen Schott'un ikinci derece eşitliği kullanılarak kinetik analiz basit bir şekilde yapılabilir (Özker, 2019; Sop, 2013).

$$\frac{dS}{dt} = k_s (S_{eq} - S) \quad (1.6)$$

Eşitlik 1.6'da verilen dS/dt şişme hızını gösterirken, k_s şişme hız sabiti ve S_{eq} hidrojinin t 'den dengeye ulaştığı andaki şişme derecesini ve S ; t anındaki şişme değerini ifade

etmektedir. Eşitlik 1.5'e başlangıç sınır şartları $t=0$ için $S=0$ ve $t=t$ de $S=S_{eq}$ sınır koşullarında matematiksel olarak düzenlenip integral alınarak Eşitlik 1.7'de verilen hale dönüştürülür (Azizian, 2004; Özker, 2019; Peniche vd., 1997; Sop, 2013).

$$\frac{t}{s} = A + Bt \quad (1.7)$$

Eşitlik 1.7'de başlangıçtaki $[(dS/dt)_0]$ şişme hızının tersi $A=1/k_s S_{eq}^2$ ve en büyük şişme değeri ya da dengedeki şişmenin tersi olarak da $B=1/S_{eq}$ verilmiştir. Burada k_s ifadesi ise şişme hız sabitini göstermektedir (Azizian, 2004; Peniche vd., 1997; Üzüm ve Karadağ, 2011).

Eşitlik 1.7'de verilen denklem şişme hızının aslında zamanın bir fonksiyonu olduğunu işaret etmektedir. Denklem üzerinde gösterilen Schott'un A ve B sabitleri, çapraz bağlanma derecesi, esneklik/sertlik, hidrofobik ve hidrofilik dengesiyle belirlenmektedir. Bu denklemden hareketle t/S 'ye t grafiği çizdirildiğinde doğrusal bir eğri oluşur. Eğrinin kesim noktası ve eğimi değerlendirilerek şişme hız sabiti, başlangıç şişme hızı ve teorik olarak hesaplanmış denge şişme değeri bulunabilir (Sop, 2013).

Su ya başka bir sıvının yapı içerisindeki makromoleküler zincirler arasında bulunan boşluklara taşınımı difüzyon prosesini ifade eder (Odabaş vd., 2011). Çözücü ve polimer arasındaki etkileşim çözücünün difüzyonunu belirler. Polimer ağ yapının fiziksel özellikleriyle çözücünün difüzyonu direkt olarak ilişki gösterir (Masaro ve Zhu, 1999). Transport, şişme gösterebilen sistemlerde "Fick Kanunu" ile ifade edilen difüzyonun konsantrasyon gradientine bağlı olarak tanımlanmaktadır. Çözücü ilerleme hızı, hidrojel içerisindeki şişmemiş camsı bölümü dıştaki şişmiş kauçuk kısımdan ayırarak transport mekanizmasının karakterizasyonunda ve kontrollü ilaç salım uygulamalarında kullanılır (İmren, 2003).

Fick kanunu hidrojel ve yarı-IPN yapıların difüzyon mekanizmasına dayalı difüzyon türünün açıklanmasında ve şişme kinetiğinin belirlenmesinde temel olarak kullanılmaktadır. Gevşeme ve difüzyonun birbirine karşı önemini ifade eden difüzyon mekanizması ve adsorpsiyon verilerinin güç kanuna uyumunun analiziyle şişme özelliği gösteren polimerlerin şişme kinetiği Eşitlik 1.8'de gösterilmiştir (Ende ve Peppas, 1996, 1997; Ganji vd., 2010; Peppas ve Franson, 1983).

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1.8)$$

Eşitlik 1.8’de F hidrojelin t anında aldığı çözücü miktarının, denge halinde aldığı çözücü miktarına oranını ifade ederek şişme kesrini gösterir. Burada k, difüzyon sabitini; M_t , t anında hidrojel içerisinde bulunan çözücü kütleini; M_∞ denge halinde hidrojel tarafından absorplanan çözücü kütleini ve n ise penetrant taşınım mekanizmasını gösteren şişme üstelini ifade etmektedir (Özker, 2019; Sop, 2013). Eşitlik 1.8 polimer sistemler üzerindeki viskoelastik gevşeme ve Fick difüzyonunun ortak etkisi dikkate alınarak oluşturulmuştur. Bu eşitliği logaritmik temelde yazarak Eşitlik 1.9 oluşturulur (Sop, 2013).

$$\ln(M_t / M_\infty) = \ln k + n \ln t \quad (1.9)$$

Eşitlik 1.9’dan hareketle t’ye karşı M_t/M_∞ değerlerinin logaritmik eksenlerde oluşturulan grafikleriyle, k ve n değerleri sırasıyla ordinatı kesim noktasından ve doğrunun oluşturduğu eğimden hesaplanabilmektedir. Eşitlik 1.9 farklı maddelerin desorpsiyon hızları ve absorpsiyon hızlarının karşılaştırılmasında kullanılmaktadır. Ancak denklemin kullanılmasında, k değerinin n değerine bağlılığı temel anlamda zorluk oluşturmaktadır. Bundan dolayı direkt olarak k değerlerinin karşılaştırılması sadece aynı n değerine sahip maddeler için geçerlidir (Bajpai ve Singh, 2006; Gökçe, 1994).

Difüzyon türü, difüzyon üsteli olan n parametresinin bilinmesine bağlı olarak şişebilen sistemler üzerinde belirlenebilmektedir (Sop, 2013). Hidrojeldeki çözücü kütleinin %60’nın ($F < 0,60$) hidrojel içerisine girmesine kadar geçen zaman aralığında ve henüz şişme açısından denge görülmeyen bölgede n, $\ln F$ ve $\ln t$ doğrusunun eğiminden bulunabilirken doğrunun kesim noktası k değerini ifade etmektedir (Bayraktar, 2013; Özker, 2019).

Difüzyon katsayısı, şişme kinetiğinin analizinde önemli parametreler arasında yer almaktadır. Hidrojellere dinamik şişme testleri uygulanıp şişme ve difüzyon ile ilgili parametreler hesaplanarak şişme kinetiğinde kullanılmasıyla şişme karakterizasyonu belirlenir. Fick’in II. kanunun düzenlenmesinden hareketle silindirik geometriye sahip yapıların difüzyon katsayısı Eşitlik 1.10 ile hesaplanabilir (Dengre vd., 2000; Ganji vd., 2010; Üzümlü ve Karadağ, 2011).

$$D = \pi r^2 \left(\frac{k}{4} \right)^{1/n} \quad (1.10)$$

Eşitlik 1.10'da D ifadesi difüzyon katsayısı olup, $\ln F - \ln t$ grafiklerinden hareketle hesaplanan difüzyon sabiti k ve difüzyon üsteli n'nin denklem üzerinde kullanılıp hesaplanmasıyla elde edilir. Burada verilen r değeri cm cinsinden şişmiş hidrojelin yarıçap uzunluğunu ifade etmektedir (Dengre vd., 2000; Ganji vd., 2010; Üzüm ve Karadağ, 2011).

1.7. Doku Genişlemesi

Canlılığın var olduğu günden beri süregelen ve tamamen fizyolojik olaylar bütünü oluşan doku genişlemesi, canlı dokularının gerilim ve basınç uyarılarına karşı verdiği tepkileri temel almaktadır. Bu uyarılar altında canlı dokular kitlelerini arttırır, boylarını uzatır ya da yüzey alanlarını genişletir. Canlı dokuların tamamında kemik, cilt veya diğer dokuların büyümesini sağlamak amacıyla doku genişletme tekniği kullanılır (Alpay, 1993).

Yumuşak ya da sert dokuların doku eksikliklerinin, mevcut dokuya benzer yapıda ancak farklı malzeme, teknik ve işlemlerle yeniden elde edilmiş fazladan yeni dokunun oluşturulmasıyla giderilmesi işlemine doku genişletme denir. Canlı dokularda gerçekleştirilen doku genişletme işlemi, sert dokularda farklı teknik ve yöntemlerle uygulanırken mukoza ve cilt gibi yumuşak dokularda yumuşak doku genişletici malzemeler kullanılarak proses edilmektedir (Küçükkurt ve Alpaslan, 2016).

Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında doku genişletme teknikleri, daha kısa operasyon süresi altında basit cerrahi işlemle uygulanabilirken minimal yara izi bırakma, kullanılan donörden kaynaklı hastalık riskinin bulunmaması, yeni oluşan dokuların benzerlik, duyu ve renk bakımından yüksek uyum sağlaması ve mevcut uygulamalara kıyasla daha hızlı iyileşme süreci içermesi gibi pek çok önemli avantajlar sağlamaktadır (Serel vd., 2004).

Doku genişletme yöntemi, ameliyat ve yara izlerinin giderilmesi, yanık ve kellik tedavilerinde, meme rekonstrüksiyonunda olmak üzere geniş ölçekte özellikle plastik cerrahi uygulamalarında sıklıkla kullanılan tekniklerdendir. Ayrıca doku genişletme yöntemi intraoral uygulamalarda da kullanılmaktadır (Alpay, 1993; Şirinoğlu vd., 2011).

Dental hastalıklar incelendiğinde yaygın olarak görülen diş çürüğü ve endodontik kök kanal tedavisi uygulamaları göze çarpmaktadır. Diş çürüğü oluşumu engellenmeyip erken tedaviyle çürük oluşumu devam ederse diş kayıplarıyla sonuçlanabilecek ciddi sonuçlar doğurur. Yine benzer bir şekilde hasar görmüş, çürük tedavi yöntemleriyle eski haline dönemeyecek şekilde çürümüş ya da enfekte olmuş dişin, bulaşıcılığının engellenmesi ve

mevcut ağrıların yok edilmesi amacıyla diş pulpasının temizlenip inert biyomalzemelerle değiştirilmesine endodontik kök kanal tedavisi denir. Bazı durumlarda enfeksiyonun kök kanal sisteminde tekrardan başlamasıyla tedavi başarısız sayılabilir ve endodontik kök kanal tedavisi yeniden uygulanabilir. Bu sebeple kaybedilen dokunun işlevselliğini geri getirmek ve mevcut doğal dental pulpa dokusuna yakın ve etkin alternatif malzemelerin uygulanmasında doku genişletici hidrojellerin önemi net bir şekilde görülmektedir (Ahmadian vd., 2019).

Dental implant uygulamalarının başarılı şekilde sonuçlanabilmesi osseointegrasyonun sağlanmasıyla mümkün olmaktadır (Pikos, 2000). Greftleme tekniklerinde doku genişleticilerin kullanılması, otojen kemik greftlerinin beslenmesi, vaskülarizasyonun sağlanmasıyla ve uygulama sonrası doku geriliminin belirli bir düzeyde sabit tutulmasıyla işlem sağlanan bölgede mevcut dokuyla uyumlu ve benzer sağlıklı yeni dokuların oluşmasıyla doku genişleme sağlanır (Von See vd., 2010).

1.7.1. Yumuşak Doku Genişleticiler

Yumuşak dokuların genişletilmesi işlemi sağlık alanında özellikle plastik cerrahide kullanılmakla birlikte farklı alanlardaki uygulamalarda da doku kayıplarının giderilmesinde kullanılmaktadır. Uygulanan bölgedeki sağlıklı komşu dokuların tedavide kullanılması temeline dayanan yumuşak doku genişletme tekniği, travma veya tümör sonrasında oluşan doku kaybının sağlıklı yeni dokular oluşturularak giderilmesidir. Yumuşak dokuların genişletilmesinde ozmotik basınçla kendiliğinden şişebilen hidrojel ve derialtına yerleştirilerek şişirilebilen balon genişleticiler olmak üzere iki yöntem günümüzde kullanılmaktadır (Lee, 2008).

Derialtına uygulanan şişirilebilir yumuşak doku genişleticiler farklı boyutlarda, dışarıdan ya da içeriden veya genişleticiyle bütünleşik olarak ya da uzaktan enjeksiyon portuna sahip olacak şekilde çok çeşitli olarak tasarlanabilmekte ve bu sebeple şekil olarak farklılık gösterebilmektedirler. Ancak derialtına yerleştirilen bu genişleticiler cerrahi operasyon boyunca tekrar tekrar şişirilmesi ve boşaltılması gerekliliği sebebiyle zaman alan ve oldukça emek gerektiren bir proses gerektirmektedir. Doku genişleticinin proses sonucunda vücuda yerleştirilmiş olarak kalacağı düşünüldüğünde işlem boyunca enjektörlerle defalarca temas etmiş olması enfeksiyon açısından risk oluşturmaktadır. Kapalı sistem olarak nitelendirilen içten portlu genişleticilerin kullanımının mevcut dezavantajları giderebilmekte ve enfeksiyon riskini azaltabilmektedir. Ancak yine de sızıntı oluşturabilme tehlikesi, doku

nekrozuna sebebiyet verme, enjeksiyon sebebiyle ağrılarda artış görülmesi ve tüm bunların yanında düzenli kontrol gerektiriyor oluşuyla derialtı şişirilebilir yumuşak doku genişleticilerin kullanımı halen pek çok dezavantaj içermektedir (Şirinoğlu vd., 2011).

Hedef dokuda istenilen doku genişlemesinin, ideal koşullarda ve doku üzerinde olumsuz etki oluşturmadan gerçekleşmesi yumuşak doku genişleticilerin uygulanan bölgede en küçük insizyon açılarak yerleştirilmesini gerektirmektedir (Şirinoğlu vd., 2011). Bu sebeple yumuşak doku genişletme amaçlı hidrojjelerin tercih edilmesi, hidrojjelerin eşsiz özelliklerinin başında yer alan çeşitli biyomalzemelerle istenilen boyutlarda ve istenilen şekillere sahip eşsiz hidrojjelerin konfigüre edilebilmesine dayanmaktadır (Wiese, 1993).

Doku genişletici hidrojjelerin dezavantajları yok denecek kadar az sayıdadır. Hidrojelli doku genişletme uygulamalarında, şişirme prosesi için düzenli doktor kontrolüne gerek duyulmaz ve kısa sürelerle indirgenilmiş genişleme süresiyle başarılı uygulamalar sağlanır (Salah vd., 2007). Hidrojellerin yumuşak doku genişletici olarak kullanımındaki diğer avantajlar ise düşük ancak sürekli bir ozmotik basınç altında etkili bir şişme sağlayarak güvenli uygulama sağlamaları, doku nekrozu riskini azaltırken farklı çeşit ve büyüklüklerde tasarlanabildiğinden uygulama kolaylığı sağlamalarıdır (Wiese, 1993).

Yumuşak doku genişleticiler farklı alanlarda farklı zamanlarda kullanılmış olsa da literatür incelendiğinde oral bölgedeki kullanımı 1980’li yılların sonlarından 1990’lı yılların ortalarına kadar artarak devam eden çalışmalarda görülmektedir. 80’li yıllardaki ilk çalışmalarda atrofik mandibular bölgelerin subperiostal veya preprotetik implant uygulamalarında implant öncesi grafitleme çalışmaları görülmektedir. 90’lı yılların ortalarından günümüze uzanan süreçte ise doku genişlemesinin yönünün tam ayarlanamaması ve genişlemenin kontrol edilememesi gibi klinik eksiklik ve gelişime ihtiyaç duyulmasından dolayı istenilen başarıya ulaşamadığı düşünüldüğünden çalışmaların azaldığı görülmektedir (Küçükkurt ve Alpaslan, 2016).

Dental implantların başarılı uygulamaları için en temel unsurlardan biri osseointegrasyonun sağlanmasıdır. Osseointegrasyon yeterli kemik miktarının ve kemik kalitesinin var olduğu durumlarda sağlanabilmektedir. Diş kökünü saran ve yerine sabitleyen alveolar kemik, çeşitli travmalar veya diş çekimi gibi işlemler sonucu atrofiye uğrayabilir. Bu tür durumların görüldüğü uygulamalarda bölgedeki kısmi kemik kaybı, kemik greftleme teknik ve yöntemleriyle giderilebilmektedir. Kemik greftleme teknikleri pek çok standart

içeriyor olmakla birlikte başarılı bir uygulamada otojen kemik greftleri altın standart olarak değerlendirilmektedir (Pikos, 2000).

Otojen kemik greftleri, alındıkları bölgeden ayrıldıklarında vasküler yapılarından da uzaklaşmış olurlar. İhtiyaçları olan beslenme ve yeterli oksijeni kan yoluyla aldıklarından uygulandıkları bölgede vaskülarizasyonları oldukça önemlidir. Kendi vaskülarizasyonlarının sağlandığı süreçte bu ihtiyaçlarını etraflarını çevreleyen komşu yumuşak dokulardan karşılarlar. Başarılı bir uygulamada otojen kemik greftlerinin beslenmesi ve yeterli oksijen desteğinin sağlanması için greftleme işleme sonrası çevre yumuşak dokunun stabilitesi, yeterli miktarda bulunması ve greftlerle bağlantısının sağlanması hayati önem taşımaktadır (Von See vd., 2010). Buna karşın uygulama gerçekleştirilen bölgedeki dokuların hareketlenmesiyle meydana gelen gerilmeler ve bölgenin primer kapatılma gerekliliği vaskülarizasyonun sağlanmasında olumsuz etki oluşturmaktadır (Kaner ve Friedmann, 2010).

Doku geriliminin belirli bir düzeyde sabit tutulmasıyla yeni hücrelerin oluşmasına imkan sağlayan yumuşak doku genişleticiler, uygulama sonrasında çıkarılırsalar dahi doku üzerindeki gerilim kısa sürede eski yüksek seviyelerine dönmeyeceği için pek çok uygulamada kullanılmakta ve dental uygulamalarda özellikle otojen kemik greftleme tekniğinde, mevcut vaskülarizasyonun bozulmamasında, vaskülarizasyonun sağlanmasında ve primer kapatılmanın gerilim oluşturmada sağlanmasında yüksek potansiyele sahip olası çözüm olarak değerlendirilmektedir (Kaner ve Friedmann, 2010; Von See vd., 2010).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Yumuşak dokuların genişletilmesi fikri, 1957 yılında Neumann'ın yaptığı çalışmalar ile birlikte balon tekniği yöntemini travmatik kulak şekil bozukluğu uygulamasında lateks balon yardımıyla preauriküler cildin genişletilmesinde kullanmasıyla gündeme gelmiştir. Neumann (1957) yapmış olduğu çalışmada travmatik kulak deformitesine sahip hastalar üzerinde bu yöntemle yumuşak doku genişletici olarak lateks balon kullanmış ve bunu preauriküler cildin genişletilmesinde kullanan ilk cerrah olmuştur.

Austad vd. (1982) yaptıkları çalışmada yumuşak dokular üzerindeki doku genişleticiler üzerine çalışmış ve bu doğrultuda silikon balon membranını geçirgen hale getirerek, çevre dokulardan ekstrasellüler sıvıları ozmotik kuvvetlerle kendi içine çekerek kendiliğinden şişme gerçekleştiren yumuşak doku genişleticileri ortaya koymuşlardır. Çalışma ışığında literatürde yumuşak doku genişleticiler adına çok önemli bir gelişmeye imza atmışlardır.

Radovan (1984) yaptığı çalışmada doku genişletmek amacıyla silikon bir balon kullanmış ve dokunun altına yerleştirdiği bu silikon balona bağlantı tüpünü silikondan uzakta ve cilt dışında olacak şekilde çıkararak doku genişleticilerin kullanılmasında yeni bir teknik ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda tekniğin üstünlüklerinden bahsedilirken doku genişletme süresini uzattığı, uygulamada doku nekrozu, hematoma veya enfeksiyon gibi sorunlarla karşılaşıldığını göstermişlerdir.

Downes vd. (1992) yaptıkları çalışmada poli (hidroksietil metakrilat) (pHEMA) hidrojelini doku genişletici olarak kullanmışlardır. Biyouyumlu özelliğiyle öne çıkan, ozmotik kuvvetlerle şişen ve genişleyen bu hidrojelini doku genişletici olarak kullanılmasıyla literatürde ilk kez hidrojeller doku genişletici olarak kullanılmıştır.

Wiese (1993) doku genişleticileri araştırırken silikon balon içeriğindeki sıvıları kullanmak yerine 2-vinil pirolidon-ko-metilmetakrilat hidrojelini kullanarak yeni doku genişletici materyaller geliştirmiştir. Çalışmaları sonucunda literatüre yeni formülasyona sahip ozmotik basınç altında kendiliğinden şişebilen hidrojelleri temel alan mevcut yumuşak doku genişleticilere göre daha katı bir yapıya sahip yeni yumuşak doku genişletici kazandırmış ve hidrojellerin doku genişletici olarak kullanılabilceğini deneysel olarak onaylamıştır. Wiese'in geliştirdiği yeni yumuşak doku genişletici materyalin temelindeki

hidrojel karakterinin etkisiyle, içeriğinde bulunan maddelerin materyal zarara uğrasa bile dokularda çözünmemesi, dokulara zarar vermeyen yeni bir materyalin hidrojelle kazandırıldığını göstermiştir.

Zeiter vd. (1998) yaptıkları çalışmada yumuşak doku genişletici destekli greftleme tekniğini endosseous dental implant uygulamasında kullanmışlardır. Şişirilmeden dokuya yerleştirilen yumuşak doku genişleticiler önce üç gün şişirilmemiş sonrasında üçer günlük periyotlarla istenilen düzeye kadar şişirilmiştir. Uygulama sonrası doku üzerinde komplikasyon gerçekleşmeden istenilen doku genişlemesinin sağlanmasıyla yeterli düzeyde kemik genişliği elde edilerek başarılı bir implant uygulaması sağlanmıştır. Diğer tekniklerin uygulamalarında ihtiyaç duyulabilen ilave bağ dokusu ihtiyacı yumuşak doku genişleticilerin kullanıldığı uygulamalarda gerek duyulmazken greftlerin beslenmesinin ve canlı kalmasının sağlanarak korunduğu ve tüm bu olumlu etkilerinin yanında greft rezorpsiyonunun azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak dental uygulamalarda bu tekniğin yumuşak doku genişleticilerle desteklenmesiyle prosesin kolaylaştırıldığı ve yüksek başarılı uygulamaların sağlandığı sonucuna ulaşmışlardır.

Oliveira vd. (2006) periodontal dokuların rejenerasyonunda uygun bir matris olan kitosanı biyoaktif cam nanopartiküllerle birleştirerek rejenerasyonda kullanılacak kompozit membranları üretmeyi amaçlamışlardır. Kitosan/hidroksiapatit kompoziti katmanlanarak hızlı prototipleme sistemi altında değerlendirmişler ve katman katman detaylıca incelemişlerdir. Çalışma sonucunda kitosan ve hidroksiapatitden oluşan iki katmanlı yapı iskelelerinin hücre işlevine uygun şekilde, çeşitli boyutlara sahip, hastaya ve yaralanmalara özel tasarım ve kontrollü mimaride tasarlanabilmeleri avantajları altında kemik ve özellikle osteokondrol kusurların giderildiği doku mühendisliği uygulamalarında biyolojik açıdan uyumluluğuyla rahatlıkla kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Kaner ve Friedmann (2010) yaptıkları çalışmada on iki denek hasta üzerinde yumuşak doku genişleticilerden faydalanarak implant uygulamaları gerçekleştirmişlerdir. Periost kaldırılmadan 0.35 ml son boyuta sahip yumuşak doku genişleticiler altı ile sekiz hafta kadar uygulandıktan sonra otojen greftler kollajen membran ile örülecek şekilde greftleme işlemi tamamlanmıştır. İmplantların yerleştirilmesi, greftleme işleminin ardından yaklaşık dört ile altı ay sonrasında gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle implant uygulamaları yirmi dört farklı bölgede tamamlanan on iki hastanın on tanesinde başarı sağlanmış, iki hastada ise enfeksiyon görüldüğünden yumuşak doku genişletici uygulaması başarısızlık göstermiştir. Ancak

iyileşme süreci sonrası aynı prosesi daha ufak boyutlu yumuşak doku genişleticilerle tekrarlamışlar ve bu iki hasta üzerinde de sonucun başarılı olduğunu kaydetmişlerdir. Araştırma sonucunda literatürdeki verileri kullanarak benzer greftleme tekniklerinde yumuşak doku genişleticilerin kullanılmadığı uygulamalarda kemik artışının, yumuşak doku genişleticilerle desteklenen greftleme tekniğinin kullanıldığı uygulamalara göre karşılaştırıldıklarında daha az miktarda kemik artışının gerçekleştiğini göstermişlerdir.

Von See vd. (2010) yaptıkları çalışmada on altı Lewis ratlarından rastgele iki grup olarak inceledikleri flepin vaskülarizasyonunun bozulmamasını yumuşak doku genişletici destekli ve yumuşak doku genişletici kullanılmadığı otojen kemik greftleme uygulamalarında karşılaştırmışlardır. Araştırmalar sonucundan yumuşak doku genişleticilerin kullanıldığı uygulamalarda vaskülarizasyon yoğunluğunun fazla olduğunun ve implant işlemi tamamlandığındaki histolojik inceleme sonucunda yumuşak doku genişleticilerin kullanıldığı uygulamalarda osseointegrasyonun başarılı şekilde gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Yumuşak doku genişleticinin kullanılmadığı uygulamalarda ise osseointegrasyonu sağlanmış greft ile kemik arasında bağ dokuları ve granülasyon olduğu kaydedilmiştir.

Von See vd. (2010) yaptıkları bir başka çalışmada kendi kendine şişebilen hidrojelleri kullanarak yeni bir yumuşak doku genişletici oluşturmuşlar ve kemik greftleme uygulamalarında kullanmışlardır. Hastaya yerleştirildikten yirmi bir gün sonra dört kat büyüme gösteren yumuşak doku genişleticiler ilgili bölgeden çıkarılarak greftleme işlemi yapılmıştır. Uygulama sonucunda dokularda açılma görülmediği gibi enfeksiyon ya da komplikasyon oluşmadan greftleme öncesi uygun yumuşak dokunun miktarda artışının yumuşak doku genişleticilerle başarılı şekilde gerçekleşmesiyle prosesin başarılı tamamlandığını bu sebeple yumuşak doku genişletici hidrojellerin kullanımının tercih edilebileceğini söylemişlerdir.

Uijlenbroek vd. (2011) yaptıkları çalışmada yirmi sekiz keçi çenesi üzerinde yumuşak doku genişleticilerin dokudaki histolojik etkilerini ve biyouyumluluğunu incelemişlerdir. Keçiler üzerinde uygulama sonrasında yumuşak doku genişleticilerin kullanımıyla bölge üzerinde komplikasyon gelişmeksizin kontrol grubuyla hiçbir fark ortaya çıkmadan ve kemik üzerinde rezorpsiyon görülmeden dokuların genişlediğini göstermişlerdir. Keçiler üzerinde rezorpsiyona yol açmayan yumuşak doku genişleticilerin, keçi yumuşak doku yapısının insanlara göre daha sert ve kalın yapıda olduğu göz önünde bulundurularak insanlar üzerinde

uygulanmasında hiçbir sorun teşkil etmediğini ifade etmişlerdir. Ayrıca flep kaldırma işleminin uygulanmasını klinikteki avantajlara dikkat çekerek önermişlerdir.

Hoffman (2012) yaptığı çalışmada hidrojellerin sentezindeki içerik yapısını, su emmedeki hidrojel karakterini ve hidrojellerin şişmiş matrislerindeki çözünenlerin etkisini araştırmıştır. Araştırmasında hidrojellerin doku mühendisliğindeki birçok öneminin yanı sıra biyomedikal uygulamalarda teşhis ve tedavi açısından en önemli özelliklerden biri olan ilaç ve hücre taşıyıcıları kullanımından bahsetmiştir. Bu bağlamda hidrojellerin doku mühendisliğindeki önemli avantaj ve dezavantajlarından bahsederek pratik ve etkili kullanımının bir getirisi olarak gelecekte birçok uygulamada yaygınlaşacağını öngörmüştür.

Sop (2013) yaptığı çalışmada mevcut uygulamalardan daha yüksek biyoyumluluğa sahip polimerlerden, süre olarak daha yavaş ancak kapasite olarak daha yüksek kapasitede şişebilen ve en küçük ebatlarında şekillendirilebilen hidrojelleri deneysel olarak tasarlayıp üretmiştir. Sonuç olarak ürettiği hidrojellerin yara iyileşme döneminde doku iyileşmesine zaman tanıyan mevcut hidrojellerden daha küçük boyutta, yavaş ancak yüksek kapasitede şişebilen yumuşak doku genişletici olarak kullanılabilmesini ortaya koymuştur.

Ruan vd. (2014) yaptıkları çalışmada uygun kitosan konsantrasyonuna sahip hidrojellerle amelojenin taşınarak hizalanmış kristal yapı üzerindeki etkisini araştırmışlar ve kristal yapıyı canlandırmada bu hidrojelleri kullanmışlardır. Kitosan/amelojen hidrojellerinin yüzeysel mine onarımında ümit veren bir malzeme olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Zafar vd. (2015) ağız doku mühendisliği çalışmalarında yumuşak ve sert dokuların yenilenmesindeki gelişmeler ışığında kök hücre onarımı tekniğinin kitosan aracılı gerçekleştirildiğinde önemli taşıyıcı görevini üstlendiğini bulmuşlardır. Doku mühendisliğinde umut dolu gelişmelerin özellikle dental alandaki çalışmaları olumlu yönde etkileyeceğini ifade etmişlerdir.

Miranda vd. (2016) kitosan ve hyaluronik asit kullanarak ürettikleri hidrojellerin periodontal doku mühendisliğindeki kullanılabilirliğini deneysel olarak araştırmışlardır. Kitosan/hyaluronik asit hidrojellerinin periodontal doku mühendisliğinde sementoblastları, osteoblastları ve periodontal fibroblast hücrelerini desteklemek amacıyla iskelelerin oluşturulmasında kullanılacakları sonucuna varmışlardır. Kitosan bazlı membranların dental anlamda umut vericiliğine dikkat çekerken klinik anlamdaki veri eksikliğini işaret ederek araştırma eksikliklerinin olduğunu gözler önüne sermişlerdir.

Qasim vd. (2017) yaptıkları çalışmada kitosan/hidroksiapatit membranlarını periodontal rejenerasyonda kullanılmak üzere çekirdek katman destekleme malzemesi olarak kullanmak amacıyla üretmişlerdir. Mekanik açıdan güçlü, gözenekli ve biyouyumluğu yüksek olması beklenen bu membranları asetik asit ve askorbik asit çözücülerinde çözerek proses oluşturmuşlar ve dondurarak jelleştirme tekniğini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda özellikle doku ve implant arayüzünde rahatlıkla kullanılabileceği keşfedilen kitosan/hidroksiapatit membranlarının, kitosan omurgayla matris üzerinde eşsiz şekilde kristalleşmiş biyoseramik katman oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Taşdelen vd. (2018) yaptıkları çalışmada kitosan/hyaluronik asit/hidroksiapatit hidrojellerini gama ışınlarıyla sentezleyerek bir antikanser ilacı olan 5-Fluorourasil'in bu hidrojeller üzerinde şişme, ilaç salım kinetiği ve alım davranışlarını araştırmışlardır. Kitosan hidrojellerine, hyaluronik asit ve hidroksiapatit katkısıyla oluşturulan yeni hidrojellerin şişme oranlarında yüksek oranda artış olduğu ve bu şişmenin kullanılmasıyla ilaç alım ve salım yeteneklerinin geliştirildiğini göstermişlerdir.

Ahmadian vd. (2019) yaptıkları çalışmada hyaluronik asit hidrojellerinin rejeneratif tıpta ve dental uygulamalarda kullanımını kapsamlıca araştırmışlardır. Doku genişletici olarak kullanımında hyaluronik asit hidrojeller, yapısal ve kimyasal olarak modifiye edilerek zayıf mekanik mukavemet ve hızlı in vivo bozunması gibi dezavantaj olarak görülen özelliklerinin giderilebileceğini bulmuşlardır. Mevcut gelişmelerden hareketle doku mühendisliği ve hücre terapisi uygulamalarında hyaluronik asit hidrojellerinin önemli bir yere sahip biyomalzeme olduğunu onaylamışlardır.

Abbas vd. (2020) yaptıkları çalışmada diş canlılığının sağlanmasında önemli bir yere sahip dentin/pulpa kompleksini rejeneratif endodontik yöntemlerle tekrardan oluşturmak ve mevcut durumu iyileştirmek amacıyla hidrojel yapı iskelelerinin kullanımını araştırmışlardır. Kitosan, jelatin, hyaluronik asit gibi doğal polimerlerden elde ettikleri hidrojellerin, dentin pulpa kompleksinin rejenerasyonunda özellikle kök/progenitör hücrelerle birlikte uygulanıldığında olumlu sonuçlar kaydetmişlerdir. Hidrojellerin dentin/pulpa kompleksi rejenerasyonunda rahatlıkla kullanılabilecek ideal yapı iskelelerini oluşturduğu bir kez daha göstermişlerdir.

Bender vd. (2020) sıcaklığa duyarlı hidrojellere yeni ve etkili ilaçlar yükleyerek gerçekleştirdikleri çalışmada periodontal dokularda anestezi ve antibiyotik ilaç

kombinasyonuna dayanan güvenli ilaç yükleme düzeylerini belirlemişlerdir. Periodontal dokulardaki ağrıyı tedavi ederken mikrobiyal kontaminasyonu önleyen ve aynı zamanda enfeksiyon belirtilerini ve komplikasyonlarını hafifletme potansiyeline sahip bu hidrojellerle mevcut tedavilerde iyileşmeye neden olacağını göstermişlerdir.

Favatela vd. (2020) yaptıkları çalışmada biyouyumlu jelatin bazlı üretilen hidrojelleri dental uygulamalarda bukkal tedaviler için terapötik ajan modeli olarak alınan lidokaini, potansiyel uygulamaları açısından deneysel olarak araştırmışlardır. Lidokain salım mekanizması ve kinetiğinin hidrojel yapısına güçlü bağlılığı başarılı sonuçlar göstermiştir. Çalışma sonucunda jelatinin, lidokain yüklü hidrojellerle dental uygulamalardaki anestezinin kapsamlı kullanımı en aza indirerek lokal anestezide bukkal yamaların üretiminde potansiyel hammadde olarak kullanılabilceğini göstermişlerdir.

Kang vd. (2020) yaptıkları çalışmada dental uygulamalarda kemik rejenerasyonu ve dişsiz bölgenin korunmasında hemostaz için kemik-diş birliğini sağlayan ve diş kayıplarında bu birliğin ikamesini sağlayacak doku iskelelerinin tıpa amaçlı kullanımı araştırmışlardır. Hyaluronik asit ve jelatinden ürettikleri hidrojelleri deney tavşanlarının femur kusurları üzerinde uyguladıklarında, kemik oluşumunun üç ay sonrasında dahi doku çökmesi göstermeden osteositler yoluyla gerçekleştiğini göstermişlerdir. Geliştirilen iskele tapalarının dental uygulamalarda kullanımının hastalar ve hekimler için umut vadettiğini ileri sürmüşlerdir.

Shen vd. (2020) yaptıkları çalışmada denek fareler üzerinde dental pulpa kök hücre kaynaklı eksozomlar ve kitosan bazlı hidrojellerin periodontiti tedavisindeki kullanımını deneysel olarak araştırmışlardır. Deney sonucunda periodontitisli farelere uygulanan kitosan hidrojellerinin ve dental pulpa kök hücre kaynaklı eksozomların periodontal ve alveolar kemik epitelinin iyileşmesinde prosese olumlu katkılarıyla süreci hızlandırabildiğini göstermişlerdir.

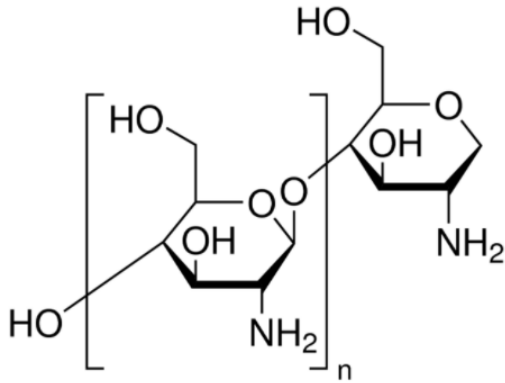
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasallar

Tez konusu kapsamında hidrojellerin sentezinde Kitosan (CS), Hyaluronik Asit (HA) ve Jelatin (GEL) doğal polimerleri kullanılmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak Glutaraldehit (GA), Hidroksiapatit (HAP), N,N'-Metilenbis (Akrilamid) (MBA) ve Potasyum Persülfat (KPS) kullanılmıştır. Çözücü olarak ise Asetik Asit ve taze olarak elde edilmiş saf su (distile su) kullanılmıştır.

Hidrojellerin şişme davranışlarının distile su içerisinde incelenmesinin yanı sıra ilaç salım kinetiğinin araştırılması amacıyla Fluorourasil (5-FU) antikanser ilacı içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testleriyle hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki şişme davranışları da incelenmiştir. Çalışmalar boyunca kullanılan tüm kimyasallar uygun saklama koşullarında saklanmış ve analitik kaliteye sahiptir.

3.1.1. Kitosan (CS)



Şekil 3.1. Kitosanın kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich 448869 Ürün Kataloğu”, 2021)

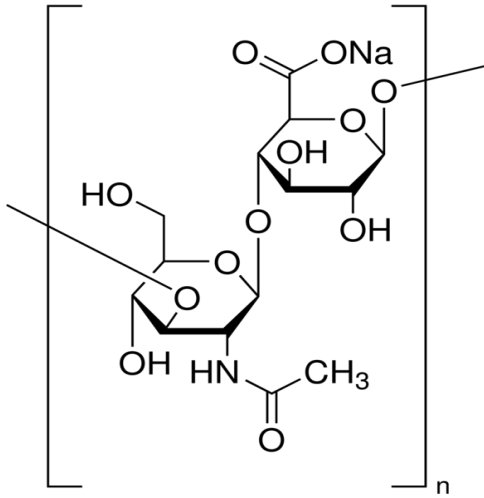
Şekil 3.1’de kitosanın kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 9012-76-4 CAS numarasına sahip 448869 ürün kodlu Kitosan (CS) herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: Düşük molekül ağırlığı

Deasetilasyon Derecesi: % 75-85

Viskozite: 20-300 cP (% 1 asetik asit çözeltisi içinde 25 °C’de)

3.1.2. Hyaluronik Asit (HA)



Şekil 3.2. Streptococcus equi'den elde edilmiş hyaluronik asit sodyum tuzu kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich 53747 Ürün Kataloğu”, 2021)

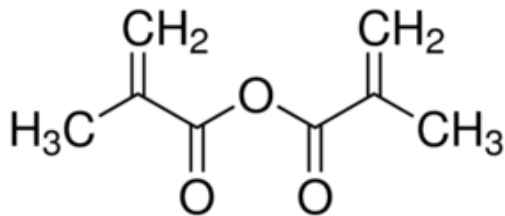
Şekil 3.2’de hyaluronik asitin kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 9067-32-7 CAS numarasına sahip 53747 ürün kodlu Hyaluronik Asit (HA) Sodyum Tuzu (from Streptococcus equi) herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır. Temin edilen bakteriyel hyaluronik asit, Poly(β -glucuronic acid-[1 \rightarrow 3]- β -N-acetylglucosamine-[1 \rightarrow 4]) olarak da adlandırılmaktadır.

Molekül Ağırlığı: Yüksek molekül ağırlığı

Form: Toz veya kristal

Çözünürlük: H₂O: 5 mg/mL, berrak, renksiz

3.1.3. Jelatin (GEL)



Şekil 3.3. Jelatin tip A kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich G1890 Ürün Kataloğu”, 2021)

Şekil 3.3’te jelatin tip A’nın kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 9000-70-8 CAS numarasına sahip G1890 ürün kodlu Jelatin (GEL) (Type A, from porcine skin, 300 g Bloom) herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır. Temin

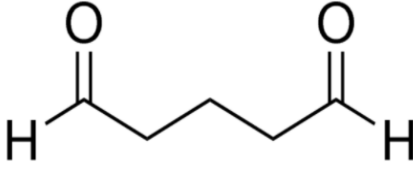
edilen jelatin, domuz derisinden elde edilmiş olup Tip A asitle kürlenmiş dokudan elde edildiğini göstermektedir. Bloom jelometresi ile belirlenen bloom sayısı, konsantrasyonu bilinen bir çözeltiden oluşan jelin gücünün ifadesi olup temin edilen ürünün jel dayanımı yaklaşık 300'dür.

Ortalama Molekül Ağırlığı: 50.000-100.000 Da

Form: Toz

Çözünürlük: H₂O: 50 mg/mL, berrak ile opak, hafif sarı

3.1.4. Glutaraldehit (GA)



Şekil 3.4. Glutaraldehit kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich G5882 Ürün Kataloğu”, 2021)

Şekil 3.4’te glutaraldehitin kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 111-30-8 CAS numarasına sahip G5882 ürün kodlu Glutaraldehit (GA) çözeltisi farklı oranlarda seyreltilerek kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 100.12 g/mol

Kapalı Formülü: OHC(CH₂)₃CHO

Konsantrasyonu: Suda % 25’lik

3.1.5. Hidroksiapatit (HAP)

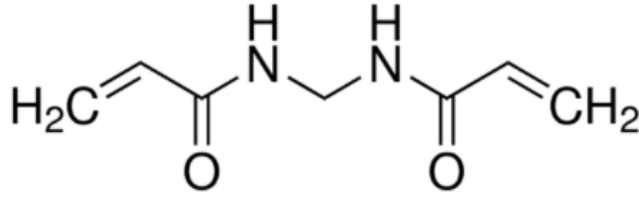
Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 12167-74-7 CAS numarasına sahip 289396 ürün kodlu Hidroksiapatit (HAP) herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 502.31 g/mol

Kapalı Formülü: [Ca₅(OH)(PO₄)₃]_x

Form: Toz

3.1.6. N,N'-Metilenbis (akrilamid) (MBA)



Şekil 3.5. N,N'-Metilenbis (akrilamid) kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich 146072 Ürün Kataloğu”, 2021)

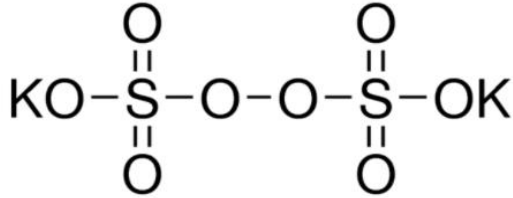
Şekil 3.5’te N,N'-Metilenbis’in (akrilamid) kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 110-26-9 CAS numarasına sahip 146072 ürün kodlu N,N'-Metilenbis (akrilamid) (MBA) herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 154.17 g/mol

Kapalı Formülü: (H₂C=CHCONH)₂CH₂

Analiz: % 99

3.1.7. Potasyum Persülfat (KPS)



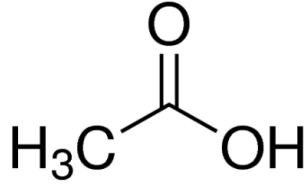
Şekil 3.6. Potasyum persülfat kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich 379824 Ürün Kataloğu”, 2021)

Şekil 3.6’da Potasyum persülfat’ın (KPS) kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 7727-21-21-1 CAS numarasına sahip 379824 ürün kodlu Potasyum Persülfat (KPS) herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 270.32 g/mol

Kapalı Formülü: K₂S₂O₈

3.1.8. Asetik Asit



Şekil 3.7. Asetik asit kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich 695092 Ürün Kataloğu”, 2021)

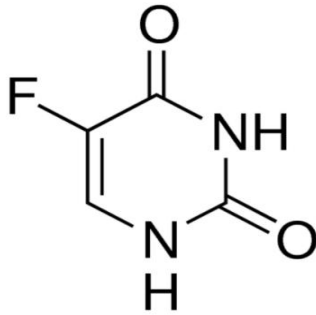
Şekil 3.7’de Asetik asitin kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 64-19-7 CAS numarasına sahip 695092 ürün kodlu Asetik Asit çözeltisi farklı oranlarda seyreltilerek kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 60.05 g/mol

Kapalı Formülü: CH₃CO₂H

Safılık (%): 99.7

3.1.9. 5-Fluorourasil (5-FU)



Şekil 3.8. 5-Fluorourasil (5-FU) kimyasal yapısı (“Sigma-Aldrich F6627 Ürün Kataloğu”, 2021)

Şekil 3.8’de 5-Fluorourasil’in (5-FU) kimyasal yapısı verilmiştir. Sigma-Aldrich firmasından temin edilen 51-21-8 CAS numarasını sahip F6627 ürün kodlu 5-Fluorourasil (5-FU) antikanser ilacı herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 130.08 g/mol

Kapalı Formülü: C₄H₃FN₂O₂

Form/Renk: Toz/Beyaz

3.2. Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalar boyunca hidrojellerin sentezinde cam tüp, parafilm ve cam beherler başta olmak üzere kullanılan tüm laboratuvar malzemeleri ISOLAB firmasından temin edilmiştir. Hidrojellerin sentezinin gerçekleştirilmesinde analitik hassas terazi (OHAUS, PA423, ABD), ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (ISOLAB, 61301001, ALMANYA) ve saf su eldesinde distile su cihazı kullanılmıştır.

Çapraz bağlayıcı olarak hidroksiapatit (HAP) kullanılarak sentezlenen kitosan-ko-hyaluronik asit hidrojel, 3 kGy/saat ışınlama dozuna sahip gama radyasyon kaynağı (Co-60) kullanılarak (NORDION, JS9600, IR-185, KANADA) ışınlama cihazı ile GAMMAPAK Sterilizasyon San. ve Tic. A.Ş. (Çerkezköy/Tekirdağ) tesislerinde ışınlanarak sentezlenmiştir.

Sentezlenen hidrojellerinin karakterizasyonu ve şişme kinetiğinin belirlenmesi amacıyla Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) (BRUKER, VERTEX 70 ATR, ABD) cihazıyla ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (FEI, QUANTA FEG 250, ABD) cihazıyla Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı NABİLTEM'de analiz gerçekleştirilmiştir. UV-Vis Spektroskopisi ise (PG Instruments, T60, UK) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

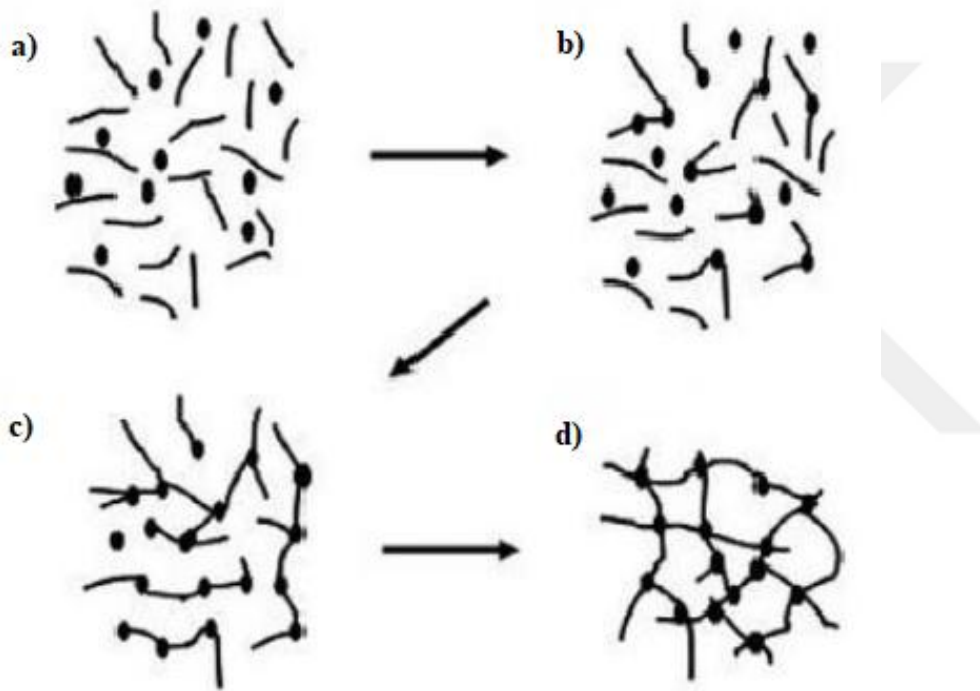
3.3. Deneysel Çalışmalar

Tez çalışması kapsamında dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılacak hidrojel, sırasıyla, kitosan (CS) hidrojelleri %0.6'lık ve %0.4'lük konsantrasyonlara sahip glutaraldehit (GA) çözeltisinin çapraz bağlayıcı olarak kullanımıyla, kitosan-ko-hyaluronik asit (CS-ko-HA) hidrojelleri %0.4'lük glutaraldehit (GA) ve 0.01 g hidroksiapatit (HAP) çapraz bağlayıcıları kullanılarak, kitosan-ko-jelatin (CS-ko-GEL) hidrojel, %0.4'lük glutaraldehit (GA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak, jelatin-ko-hyaluronik asit (GEL-ko-HA) hidrojel, N,N'-Metilenbis (akrilamid) (MBA) ve potasyum persülfat (KPS) çapraz bağlayıcıları kullanılarak ve kitosan/hyaluronik asit/jelatin (CS/HA/GEL) hidrojel, %0.4'lük glutaraldehit (GA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenmiştir.

CS-1 ve CS-2 hidrojelleri, CS-ko-HA (GA ile) hidrojel, CS-ko-GEL hidrojel ve CS/HA/GEL hidrojelinin sentezinde cam tüp içerisine alınan çözeltiler, -20 °C'de derin dondurucuda soğutarak/dondurarak jelleştirme tekniğiyle jelleştirilerek sentezlenmiştir. CS-ko-GEL hidrojelinin sentezinde kullanılan çapraz bağlayıcılar nedeniyle oda sıcaklığında

bekletilerek jelleştirilmiştir. CS-ko-HA hidrojelini ise hidroksiapatit (HAP) çapraz bağlayıcısı kullanılarak gama radyasyonu ile ışınlatma altında sentezlenmiştir.

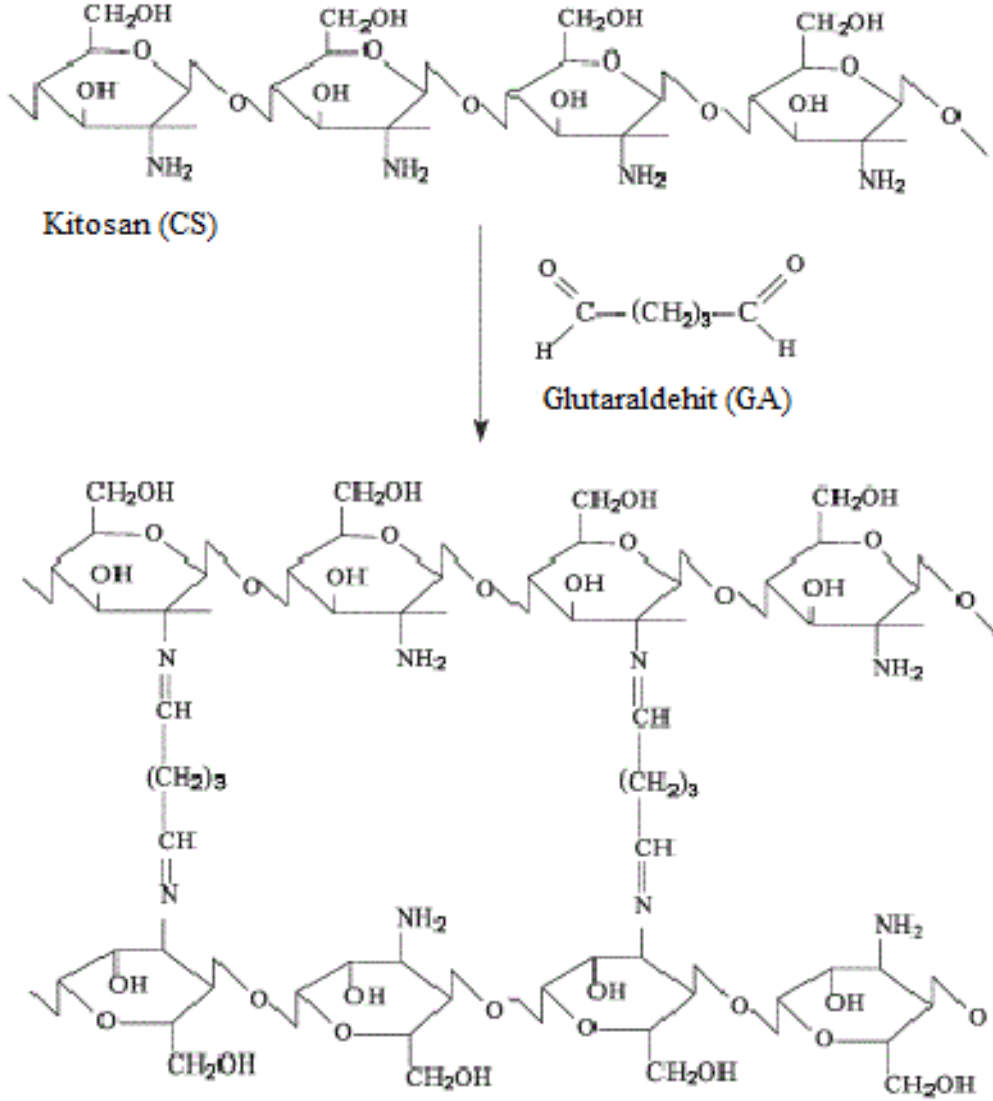
Sentezlenen hidrojellerin distile su içerisindeki şişme davranışları dinamik şişme testleriyle araştırılmıştır. Şişme profilleri dikkate alınarak dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılması öngörülen hidrojellerin, hedef bölgeye ilaç salımının araştırılması amacıyla 5-Fluorourasil (5-FU) antikanser ilacıyla ilaç yüklenmesi gerçekleştirilmiş ve hazırlanan ilaç çözelti içerisinde gerçekleştirilen şişme testleriyle değerlendirilmiştir. Şekil 3.9’da hidrojinin oluşum aşamaları şemasal olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.9. Hidrojellerin oluşum aşamaları (Sop, 2013) a) monomerler ile başlangıç b) dallanmaların oluşumu ve lineer büyüme c) jelleşme aşaması d) jelleşmiş polimer

3.3.1. Farklı Glutaraldehit (GA) Konsantrasyonlarında Kitosan Hidrojelleri Sentezi

Kitosan hidrojellerinin sentezinde, temin edilen glutaraldehit, asetik asit ile seyreltilerek farklı konsantrasyonlarda glutaraldehit çapraz bağlayıcı çözeltileri hazırlanmıştır. Hidrojel sentezi sırasında kitosan ile glutaraldehitin çapraz bağlanması Şekil 3.10’da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.10. Kitosanın glutaraldehit ile çapraz bağlanması (Kutlusoy, 2016)

Sentez öncesinde kitosan çözeltisi hazırlamak amacıyla %1'lik seyreltik asetik asit çözeltisi hazırlanmıştır. 0.1091 g tartılan kitosan, içerisinde 10 mL %1'lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak kitosan çözeltisi oluşturulmuştur. Karıştırılma esnasında kitosan çözeltisinin köpürtülmemesine dikkat edilmiştir. Temin edilen %25'lik glutaraldehit, asetik asit ile seyreltilerek ağırlıkça %0.6'lık glutaraldehit çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen kitosan çözeltisi içerisinde 2.5 mL %0.6'lık glutaraldehit çözeltisi çapraz bağlayıcı olarak eklenmiş ve ekleme yapılırken kitosan çözeltisi köpürtülmemeye dikkat edilerek 10 dakika süreyle tekrar karıştırılmıştır. Viskoz halde bulunan kitosan çözeltisi, 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmış ve tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmıştır. Cam tüp, -20 °C'de derindondurucu içerisinde 24 saat

bekletilerek dondurarak jelleştirme tekniği uygulanmıştır. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde CS-1 hidrojel elde edilmiştir.

Sentezlenen CS-1 hidrojel, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.0247 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyle saf destile suda bekletilen kitosan hidrojelinin, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.0227 g tartılmıştır. CS-1 hidrojelinin kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %91.9 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 3.11’de CS-1 hidrojelinin sentezi tamamlandıktan sonra kuruma sırasında silindirik çubuk formundaki görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3.11. Kuruma sırasında CS-1 hidrojel

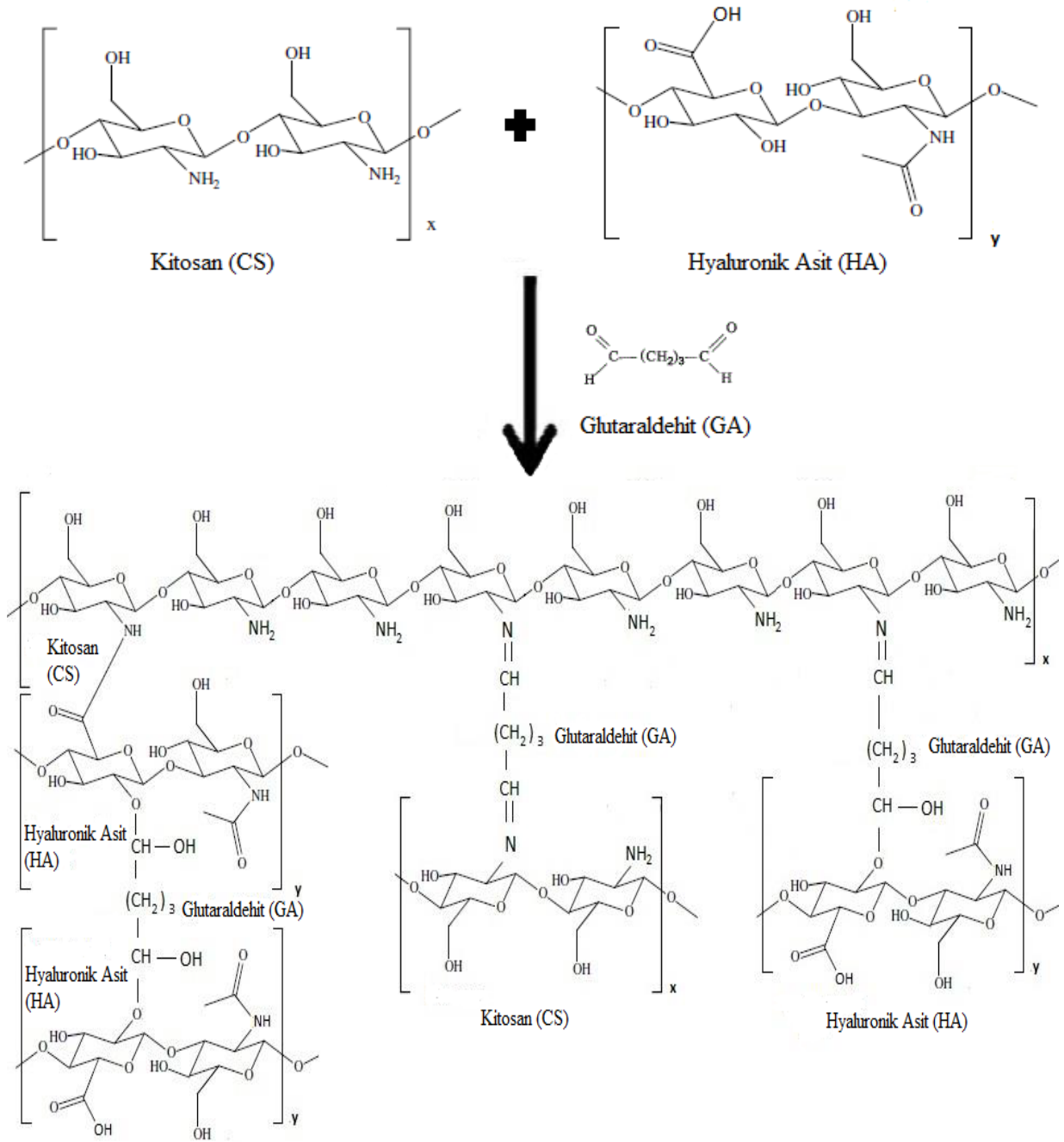
Daha önceden hazırlanan %1’lik seyreltik asetik asit çözeltisi kitosan çözeltisi hazırlamak amacıyla kullanılmıştır. 0.2038 g tartılan kitosan, içerisinde 10 mL %1’lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak kitosan çözeltisi oluşturulmuştur. Karıştırılma esnasında kitosan çözeltisinin köpürtülmemesine dikkat edilmiştir. Temin edilen %25’lik glutaraldehit, asetik asit ile seyreltilerek ağırlıkça %0.4’lük glutaraldehit çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen kitosan çözeltisi içerisine 2.5 mL %0.4’lük glutaraldehit çözeltisi çapraz bağlayıcı olarak eklenmiş ve ekleme yapılırken kitosan çözeltisi köpürtülmemeye dikkat edilerek 10 dakika süreyle tekrar karıştırılmıştır. Viskoz halde bulunan kitosan

çözeltisi, 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmış ve tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmıştır. Cam tüp, -20 °C’de derindondurucu içerisinde 24 saat bekletilerek dondurarak jelleştirme tekniği uygulanmıştır. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde CS-2 hidrojel elde edilmiştir.

Sentezlenen CS-2 hidrojel, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.0579 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyle saf destile suda bekletilen kitosan hidrojelinin, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.0499 g tartılmıştır. CS-2 hidrojelinin kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %86.18 olarak hesaplanmıştır.

3.3.2. Farklı Çapraz Bağlayıcılarla Kitosan-ko-Hyaluronik Asit Hidrojelleri Sentezi

Kitosan ve hyaluronik asit çözeltileri hazırlamak amacıyla %1’lik seyreltik asetik asit çözeltisi hazırlanmıştır. 0.2038 g tartılan kitosan, içerisinde 10 mL %1’lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak kitosan çözeltisi oluşturulmuştur. Karıştırılma esnasında kitosan çözeltisinin köpürtülmemesine dikkat edilmiştir. Diğer yandan da 0.0137 g tartılan hyaluronik asit, içerisinde 4 mL %1’lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak hyaluronik asit çözeltisi oluşturulmuştur. Hyaluronik asit çözeltisinin tamamı kitosan çözeltisinin içerisine dikkatlice aktarılmış ve köpürtülmemeye dikkat edilerek homojen görüntü elde edilinceye kadar karıştırılmıştır. Temin edilen %25’lik glutaraldehit, asetik asit ile seyreltilerek ağırlıkça %0.4’lük glutaraldehit çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen çözelti içerisine 2.5 mL %0.4’lük glutaraldehit çözeltisi çapraz bağlayıcı olarak eklenmiş ve ekleme yapılırken çözeltisi köpürtülmemeye dikkat edilerek 10 dakika süreyle tekrar karıştırılmıştır. Viskoz halde bulunan kitosan-ko-hyaluronik asit çözeltisi, 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmış ve tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmıştır. Cam tüp, -20 °C’de derindondurucu içerisinde 24 saat bekletilerek dondurarak jelleştirme tekniği uygulanmıştır. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde CS-ko-HA (GA ile) hidrojel elde edilmiştir. Şekil 3.12’de kitosan ve hyaluronik asitin glutaraldehit ile çapraz bağlanmasıyla CS-ko-HA hidrojelinin sentezi gösterilmiştir.



Şekil 3.12. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin sentezi (Kutlusoy, 2016)

Sentezlenen CS-ko-HA (GA ile) hidrojel, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.0636 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyle saf destile suda bekletilen CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.0553 g tartılmıştır. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %86.94 olarak hesaplanmıştır.

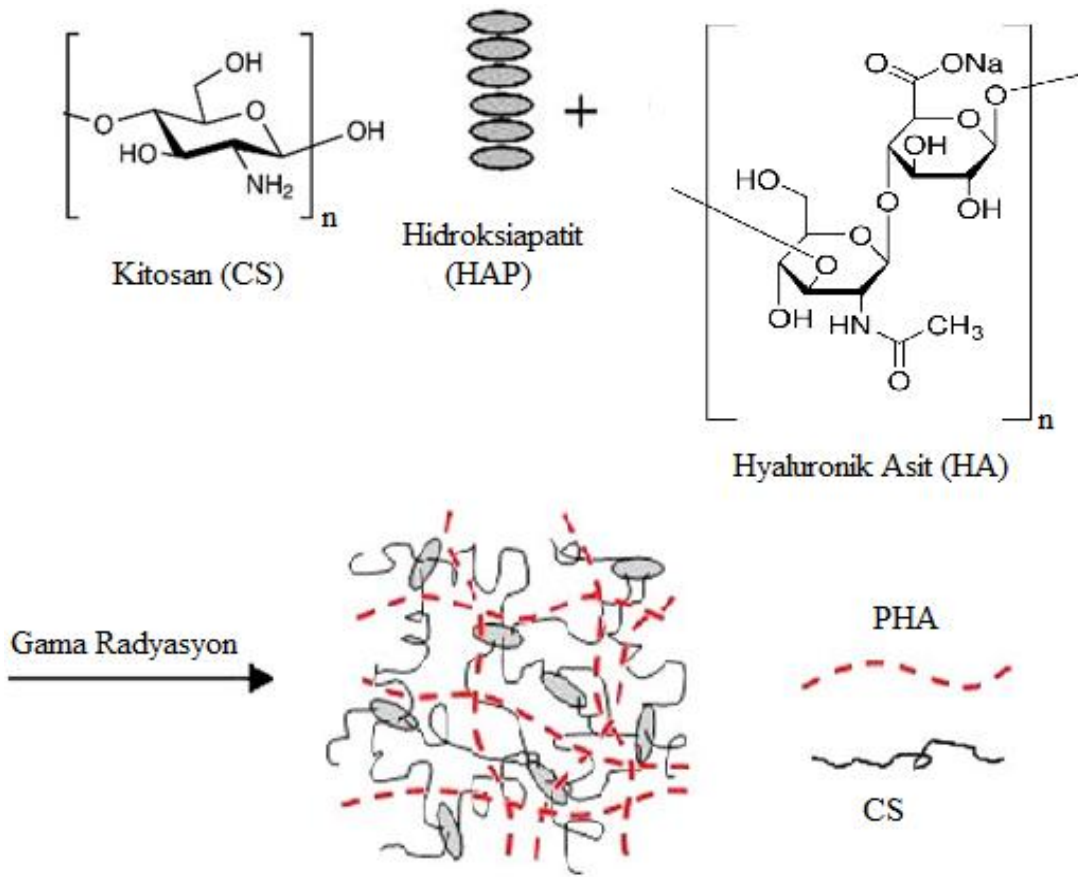
Şekil 3.13’de CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin sentezi sonrası cam tüp kırılarak elde edilen silindirik çubuk formunda ve parçalar halinde kuruma öncesi görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3.13. Kuruma öncesi CS-ko-HA (GA ile) hidrojeli

Daha önceden hazırlanan %1’lik seyreltik asetik asit çözeltisi kitosan ve hyaluronik asit çözeltileri hazırlamak amacıyla kullanılmıştır. 0.2038 g tartılan kitosan, içerisinde 10 mL %1’lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak kitosan çözeltisi oluşturulmuştur. Karıştırılma esnasında kitosan çözeltisinin köpürtülmemesine dikkat edilmiştir. Diğer yandan da 0.0137 g tartılan hyaluronik asit, içerisinde 4 mL %1’lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak hyaluronik asit çözeltisi oluşturulmuştur. Hyaluronik asit çözeltisinin tamamı kitosan çözeltisinin içerisine dikkatlice aktarılmış ve köpürtülmemeye dikkat edilerek homojen görüntü elde edilinceye kadar karıştırılmıştır. Elde edilen çözeltiliye 0.01 g hidroksiapatit çapraz bağlayıcı olarak eklenmiş ve 10 dakika süreyle karıştırılmaya devam edilmiştir. Viskoz halde bulunan kitosan-ko-hyaluronik asit çözeltisi, 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmış ve tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmıştır. Cam tüp içerisindeki hidrojel, 3 kGy/saat ışınlama dozuna sahip gama radyasyon kaynağı kullanılarak GAMMAPAK Sterilizasyon tesislerinde 25 kGy’de ışınlanarak sentezlenmiştir. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde CS-ko-HA (HAP ile) hidrojeli elde edilmiştir. Şekil 3.14’de CS-ko-HA hidrojelinin hidroksiapatit ile gama radyasyon altında oluşum mekanizması şemasal olarak verilmiştir.

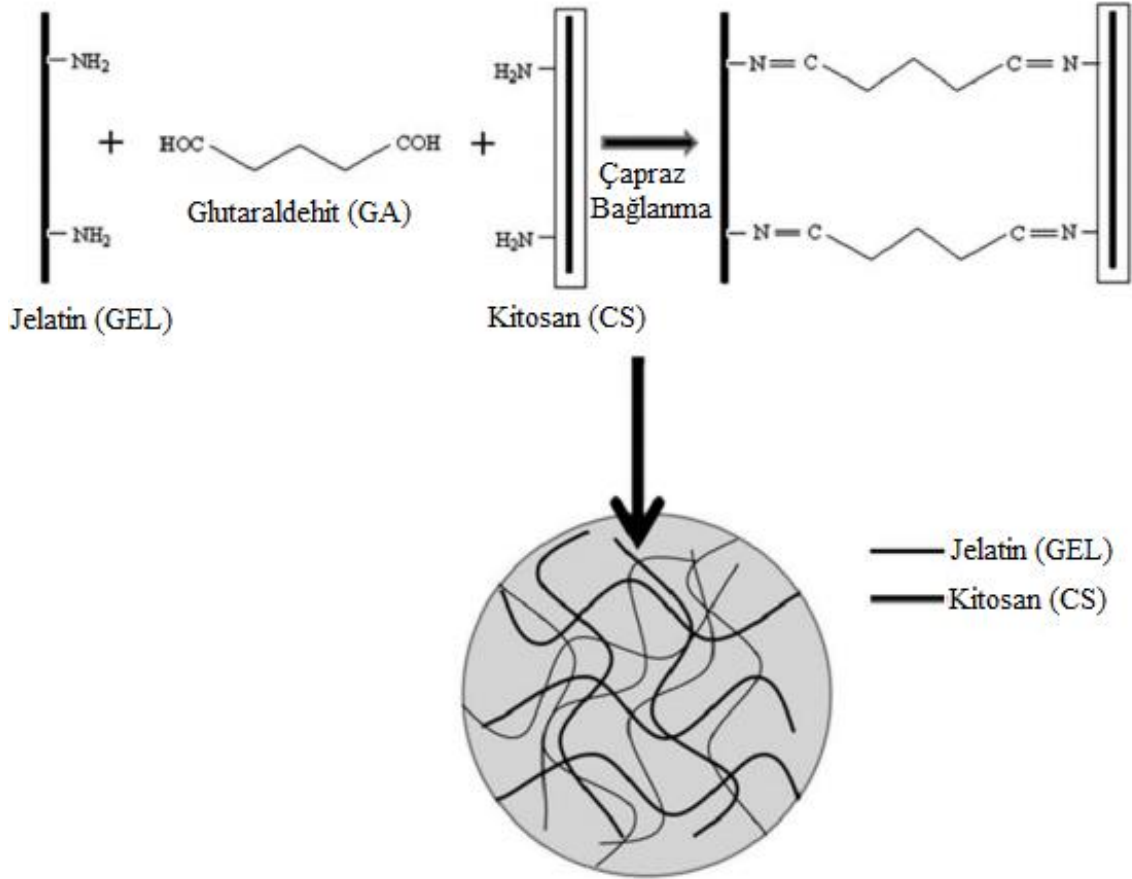
Sentezlenen CS-ko-HA (HAP ile) hidrojel, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.0792 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyle saf destile suda bekletilen CS-ko-HA (HAP ile) hidrojel, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.0721 g tartılmıştır. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %91.03 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.14. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin oluşum mekanizması

3.3.3. Kitosan-ko-Jelatin (CS-ko-GEL) Hidrojelinin Sentezi

CS-ko-GEL hidrojelinin sentezinde kitosan ve jelatin polimerlerinin glutaraldehit ile çapraz bağlanması Şekil 3.15’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.15. Kitosan ve jelatin polimerlerinin glutaraldehit ile çapraz bağlanmasının şematik gösterimi (Kathuria vd., 2009)

Kitosan çözeltisi hazırlamak amacıyla %1'lik seyreltik asetik asit çözeltisi hazırlanmıştır. 0.2038 g tartılan kitosan, içerisinde 10 mL %1'lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak kitosan çözeltisi oluşturulmuştur. Karıştırılma esnasında kitosan çözeltisinin köpürtülmemesine dikkat edilmiştir. Elde edilen kitosan çözeltisi üzerine 0.0212 g jelatin eklenerek homojen görüntü elde edilinceye kadar karıştırılmıştır. Temin edilen %25'lik glutaraldehit, asetik asit ile seyreltilerek ağırlıkça %0.4'lük glutaraldehit çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen çözelti içerisine 2.5 mL %0.4'lük glutaraldehit çözeltisi çapraz bağlayıcı olarak eklenmiş ve ekleme yapılırken çözeltisi köpürtülmemeye dikkat edilerek 10 dakika süreyle tekrar karıştırılmıştır. Viskoz halde bulunan kitosan-ko-jelatin çözeltisi, 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmış ve tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmıştır. Cam tüp, -20 °C'de derindondurucu içerisinde 24 saat bekletilerek dondurarak jelleştirme tekniği uygulanmıştır. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde CS-ko-GEL hidrojel

elde edilmiştir. Şekil 3.16'da CS-ko-GEL hidrojelinin kuruma sırasındaki görüntüsü verilmiştir.

Sentezlenen CS-ko-GEL hidrojeli, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.1361 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyle saf destile suda bekletilen CS-ko-GEL hidrojeli, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.1146 g tartılmıştır. CS-ko-GEL hidrojelinin kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %84.2 olarak hesaplanmıştır.



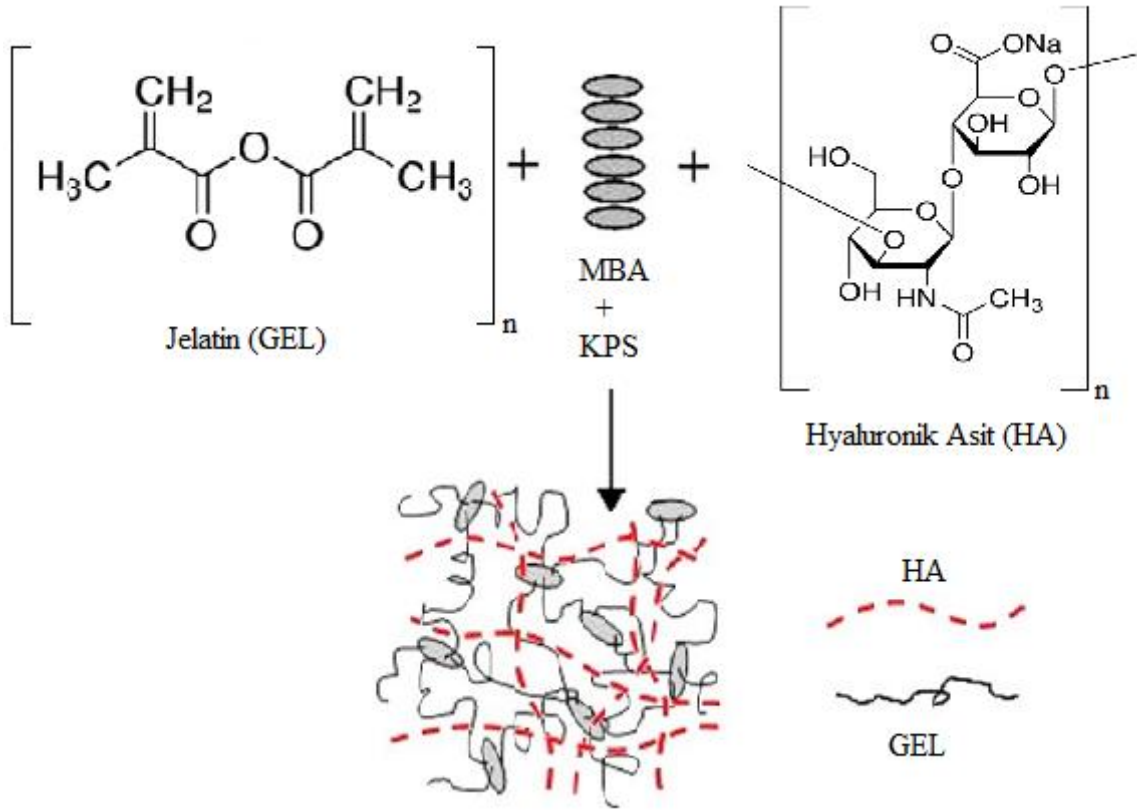
Şekil 3.16. Kuruma sırasında CS-ko-GEL hidrojeli

3.3.4. Jelatin-ko-Hyaluronik Asit (GEL-ko-HA) Hidrojelinin Sentezi

Jelatin çözeltisinin hazırlanması amacıyla saf distile su kullanılmıştır. 2.539 g tartılan jelatin, içerisinde 50 mL distile su bulunan cam beherde 45 °C sıcaklıkta ısıtıcıly manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyle karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak jelatin çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen jelatin çözeltisi üzerine 0.022 g hyaluronik asit eklenerek homojen görüntü elde edilinceye kadar 45 °C sıcaklıkta çözeltinin köpürmemesine dikkat edilerek karıştırılmaya devam edilmiştir. Çözünme sağlandıktan sonra çözeltiliye 0.01 g MBA çapraz bağlayıcı eklenerek çözeltinin jelleşmesi sağlanmıştır. Viskoz halde bulunan jelatin-ko-hyaluronik asit çözeltisi oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmıştır. Soğumanın gerçekleşmesinin ardından cam tüp içerisine 0.01 g KPS eklenerek jelatin/hyaluronik asit kompozit hidrojelini oluşturmak için 60 °C'de 3

saat polimerize edilmiştir. Cam tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmış ve oda sıcaklığında bekletilerek sentez tamamlanmıştır. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde GEL-ko-HA hidrojelini elde edilmiştir. Şekil 3.17’de GEL-ko-HA hidrojelinin oluşum mekanizması verilmiştir.

Sentezlenen GEL-ko-HA hidrojelini, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.4309 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyle saf destile suda bekletilen GEL-ko-HA hidrojelini, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.3642 g tartılmıştır. GEL-ko-HA hidrojelini kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %84.52 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.17. GEL-ko-HA hidrojelini oluşum mekanizması

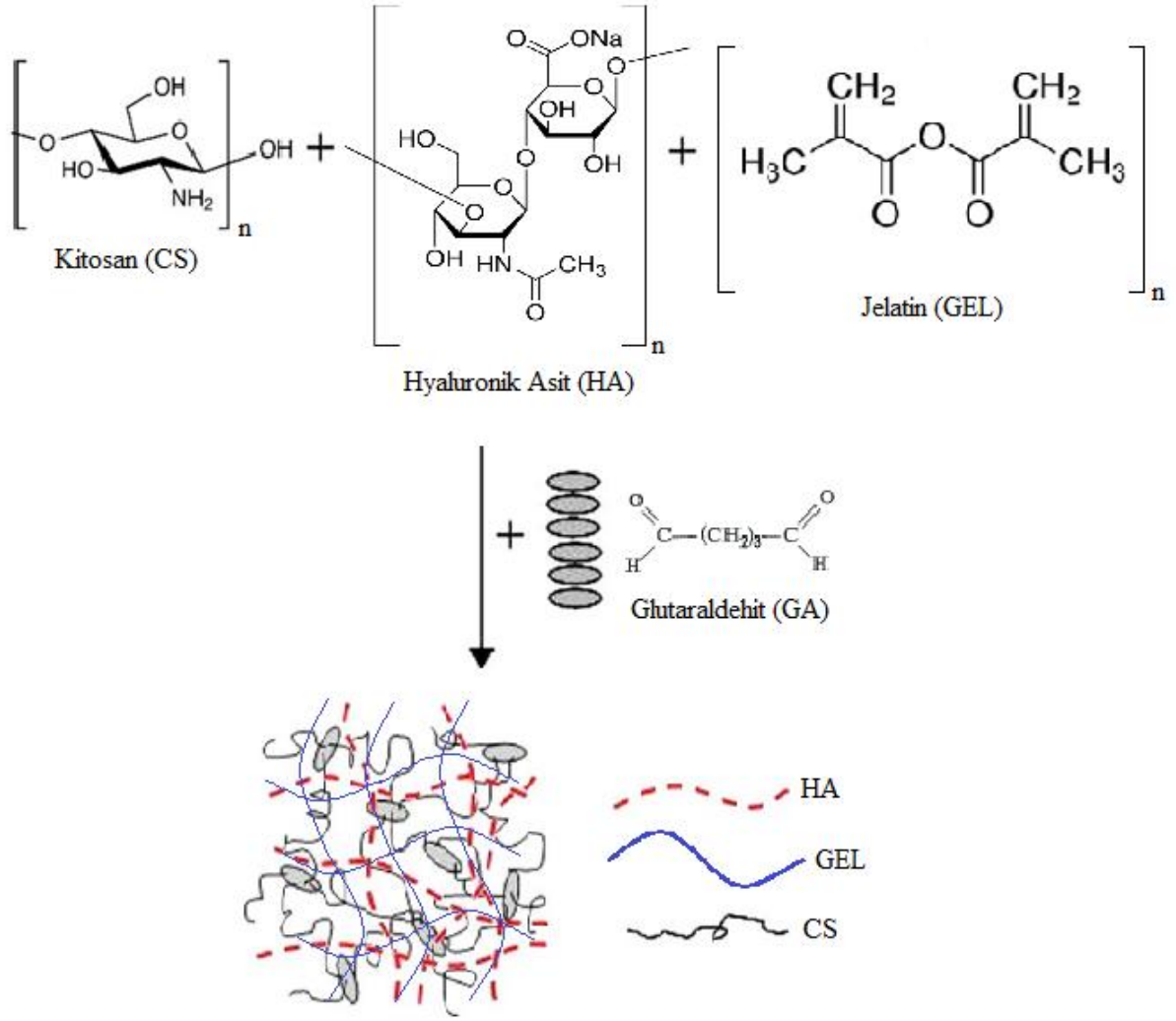
3.3.5. Kitosan/Hyaluronik Asit/Jelatin (CS/HA/GEL) Hidrojelini Sentezi

Kitosan ve hyaluronik asit çözeltilerini hazırlamak amacıyla %1’lik seyreltik asetik asit çözeltisi hazırlanmıştır. 0.2038 g tartılan kitosan, içerisinde 10 mL %1’lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika

süreyile karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak kitosan çözeltisi oluşturulmuştur. Karıştırılma esnasında kitosan çözeltisinin köpürtülmemesine dikkat edilmiştir. Diğer yandan da 0.0137 g tartılan hyaluronik asit, içerisinde 4 mL %1'lik asetik asit çözeltisi hazırlanmış olan cam beherde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 10 dakika süreyile karıştırılmış ve çözünmesi sağlanarak hyaluronik asit çözeltisi oluşturulmuştur. Hyaluronik asit çözeltisinin tamamı kitosan çözeltisinin içerisine dikkatlice aktarılmış ve köpürtülmemeye dikkat edilerek homojen görüntü elde edilinceye kadar karıştırılmıştır. Elde edilen çözeltiliye 0.0212 g jelatin eklenerek bir süre daha karıştırılmıştır. Temin edilen %25'lik glutaraldehit, asetik asit ile seyreltilerek ağırlıkça %0.4'lük glutaraldehit çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen çözelti içerisine 2.5 mL %0.4'lük glutaraldehit çözeltisi çapraz bağlayıcı olarak eklenmiş ve ekleme yapılırken çözelti köpürtülmemeye dikkat edilerek 10 dakika süreyile tekrar karıştırılmıştır. Viskoz halde bulunan kitosan/hyaluronik asit/jelatin çözeltisi, 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine aktarılmış ve tüpün ağız kısmı parafilm ile kapatılmıştır. Cam tüp, -20 °C'de derindondurucu içerisnde 24 saat bekletilerek dondurarak jelleştirme tekniği uygulanmıştır. Sentez sonrasında cam tüpün kırılmasıyla silindirik çubuk formundaki parçalar halinde CS/HA/GEL hidrojelini elde edilmiştir.

Sentezlenen CS/HA/GEL hidrojelini, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Hidrojel parçalarının kuruması tamamlandıktan sonra dış yüzeylerinde cam parçası kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenmiş ve kuru ağırlığı 0.0512 g olarak tartılmıştır. Daha sonra distile su ile ekstraksiyonu sağlamak için 48 saat süreyile saf destile suda bekletilen CS/HA/GEL hidrojelini, tekrardan oda sıcaklığında kuruması sağlanmış ve ikinci kuru ağırlığı 0.0445 g tartılmıştır. CS/HA/GEL hidrojelini kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdesi %86.91 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 3.18'de kitosan, hyaluronik asit ve jelatin polimerlerinin glutaraldehit ile çapraz bağlanarak oluşturduğu CS/HA/GEL hidrojelini oluşum mekanizması verilmiştir.



Şekil 3.18. CS/HA/GEL hidrojelinin oluşum mekanizması

Şekil 3.19’da hidrojel örneklerinin kurumuş haldeki görüntüleri ve Şekil 3.20’de sentezlenen hidrojel örneklerinin, ağzı parafilm ile kapatılarak 10 cm uzunluk ve 5 mm iç çapa sahip cam tüpler içerisinde derin dondurucuda bekletildikten sonraki görüntüsü verilmiştir



Şekil 3.19. Kurumuş hidrojel örnekleri



Şekil 3.20. Cam tüpler içerisindeki hidrojeller B1) CS-2 hidrojeli B2) CS-ko-GEL hidrojeli B3) CS-ko-HA (GA ile) hidrojeli B4) CS/HA/GEL hidrojeli

3.4. Hidrojellerin Karakterizasyonu

Çalışma kapsamında sentezlenen hidrojellerin karakteristik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla hidrojellerin FT-IR ve SEM analizleri, şişme çalışmaları ve Fluorourasil (5-FU) ilacının yüklenmesinin ardından UV-Vis Spektrofotometre ile analizi gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. FT-IR Analizi

Sentezlenen hidrojellerin molekül yapısı $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) (BRUKER, VERTEX 70 ATR, ABD) ile Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı NABİLTEM'de incelenerek elde edilmiş ve ardından literatürdeki örneklerle karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

3.4.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

Sentezlenen polimerik hidrojellerden alınan örneklerin yüzey yapısı, taramalı elektron mikroskobu (SEM) (FEI, QUANTA FEG 250, ABD) ile Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı NABİLTEM'de alınan yüzey morfoloji fotoğraflarıyla incelenmiştir.

3.4.3. Hidrojellerin Şişme Çalışmaları

Hidrojellerin dinamik şişme testleri laboratuvar koşullarında oda sıcaklığında distile su içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerden benzer boyutlarda alınan örneklerin, kuru ağırlıkları kaydedilerek içerisinde distile su bulunan beherler içerisine daldırılmış ve 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 ve 1440. dakikalarda çıkarılıp yüzeylerindeki fazla su temizlenerek alınan ölçümler ile dinamik şişme testleri gerçekleştirilmiştir.

Hidrojellerin ölçüm alınan zaman aralıklarında gerçekleşen kütlece şişme yüzdeleri hesaplanarak kaydedilmiştir. Dinamik şişme deneylerinin gerçekleştirilmesinin ardından uygun şişme profiline sahip hidrojellerin değerlendirilmesiyle dental uygulamalarda kullanılacak en uygun yumuşak doku genişleticinin belirlenmesi amacıyla diğer karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Dinamik şişme testlerinin tekrarlı şekilde uygulanmasıyla hidrojellerin kütlece şişmeleriyle ilgili ayrıntılı sonuçlara ulaşılırken kütlece şişmenin denge durumundaki değerlerine ulaşılmıştır. Hidrojel örneklerinin 1440. dakikadan sonra dengeye ulaştığı görülmektedir. Bu durum denge halinden sonra alınan kontrol ölçümleriyle teyit edilmiştir. Şekil 3.21'de hidrojel örneklerinin dinamik şişme testleri gerçekleştirilirken alınan görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3.21. Hidrojellere dinamik şişme testlerinin uygulaması

Dinamik şişme testleri hidrojel örnekleri sabit bir tartım değerine ulaşınca kadar devam etmektedir. Dinamik şişme testlerinin uygulanması sırasında hidrojellerin tartımında en önemli faktörlerden biri jel üzerindeki fazla suyun, jel su konsantrasyonunu etkilemeden

nazikçe temizlenerek kurulanmasıdır. Çalışmalar boyunca, tüm hassas noktalara özen gösterilerek veriler elde edilmiştir.

3.4.4. Hidrojellere İlaç Yükleme

Fluorourasil, kanser tedavisinde kullanılan antikanser ilacı olarak 5-FU ya da FU adlarıyla da anılmaktadır. Çoğunlukla mide, kolon ve cilt kanserlerinde, radyoterapi ve diğer kanser ilaçları ile kombine edilerek kullanılan kemoterapi ilacı olarak kullanılmaktadır (Olukman vd., 2012). Yan etkilerinin azaltılması ve tedavi ediciliğinin maksimum düzeye getirilmesi amacıyla 5-FU salımı kontrollü olarak, sentetik ya da doğal polimerlerin kullanıldığı enkapsülasyon uygulanması çalışmaları yapılmaktadır (Erdöl, 2018).

Sentezlenen hidrojellerin distile su içerisinde dinamik şişme testleri gerçekleştirildikten sonra dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılması öngörülen CS-2, CS-ko-HA (GA ile), CS-ko-GEL ve CS/HA/GEL hidrojellerine Fluorourasil (5-FU) ilacı içerisinde dinamik şişme testleri uygulanmıştır.

100 mL distile su içerisinde 0.1021 g Fluorourasil (5-FU) oda sıcaklığında karıştırılarak çözündürülmüştür. Oluşturulan stok çözelti içerisinde eşit miktarlarda Fluorourasil (5-FU) çözeltisi beherler içerisinde konularak kuru ağırlıkları kaydedilmiş CS-2, CS-ko-HA (GA ile), CS-ko-GEL, CS/HA/GEL hidrojel örnekleri, eşit ilaç çözelti içerisinde bekletilerek şişmeleri sağlanmıştır. Hidrojellerin şişmesi devam ederken 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 ve 1440. dakikalarda hidrojel örnekleri çözelti içerisinde çıkarılıp yüzeylerindeki fazla çözelti jel çözelti konsantrasyonuna zarar vermeyecek şekilde temizlenerek nazikçe kurulanmıştır.

Ayrıca hedef bölgeye ilaç salımının araştırılması amacıyla hazırlanan ilaç çözeltileri içerisinde bekletilen hidrojel örneklerinin absorpsiyonları UV-Vis spektrofotometre ile ölçülmüştür.

3.4.5. UV-Vis Spektrofotometre Analizi

İlaç yüklemesi gerçekleştirilen hidrojel örneklerinin absorpsiyonunun belirlenmesi amacıyla UV-Vis Spektroskopisi (PG Instruments, T60, UK) ile 200-400 nm dalga boyu aralığında ölçümler gerçekleştirilerek analiz edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri

Hidrojellerin sentezinin ardından alınan ilk kuru ağırlıkları ve 48 saat distile su içerisinde bekletilerek ekstraksiyonları sağlandıktan sonra alınan ikinci kuru ağırlıklarından hareketle Eşitlik 1.1 kullanılarak jelleşme yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri

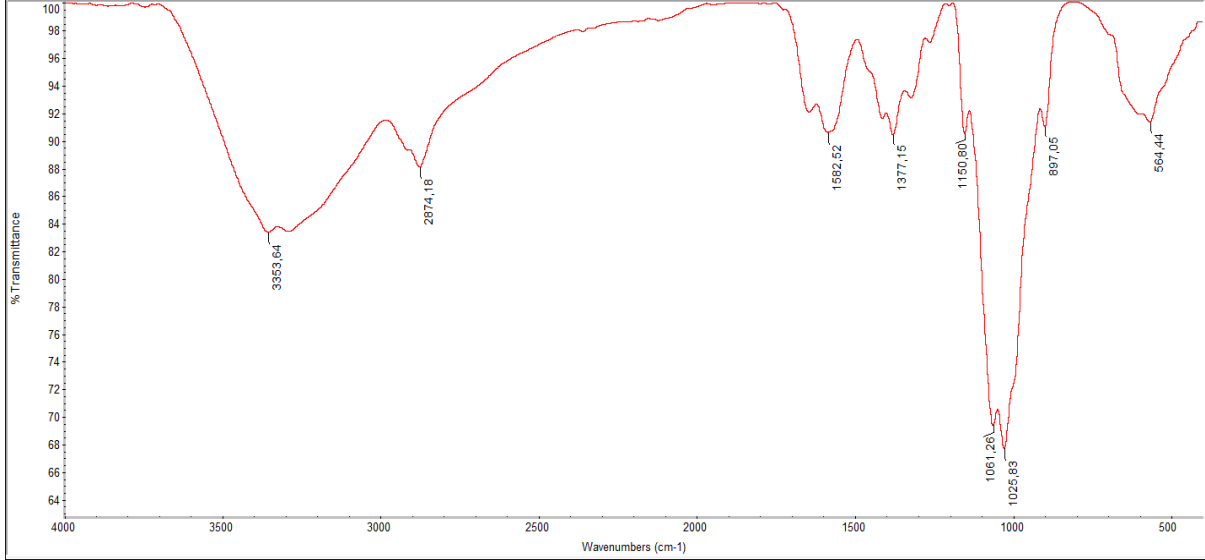
Hidrojel Adı	Jelleşme (%)
CS-1 Hidrojeli	91.9
CS-2 Hidrojeli	86.18
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	86.94
CS-ko-HA (HAP ile) Hidrojeli	91.03
CS-ko-GEL Hidrojeli	84.2
GEL-ko-HA Hidrojeli	84.52
CS/HA/GEL Hidrojeli	86.91

Çizelge 4.1’den elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, en yüksek jelleşme yüzdesinin CS-1 hidrojelinde ve en düşük jelleşme yüzdesinin CS-ko-GEL hidrojelinde olduğu saptanmıştır. CS-1 ve CS-2 hidrojellerinin sentezinde sırasıyla %0.6’lık ve %0.4’lük glutaraldehit çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlardan hareketle çapraz bağlayıcı derişimi arttıkça jelleşmenin arttığı görülmektedir. Bu durum daha derişik çapraz bağlayıcı çözeltisi kullanımının polimer zincirlerinde daha çok noktanın bir araya getirilmesiyle daha fazla zincirin hidrojel yapısına katılmasının sonucu yüksek jelleşmenin sağlanması olarak ifade edilebilir.

Farklı çapraz bağlayıcılar kullanılarak sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin jelleşme yüzdeleri değerlendirildiğinde, hidroksiapatit çapraz bağlayıcısının kullanıldığı hidrojelin glutaraldehit çapraz bağlayıcı kullanılarak sentezlenmiş hidrojelden daha yüksek oranda jelleştiği saptanmıştır. Bu durum hidroksiapatitin çapraz bağlayıcı etkisinin gama

radasyonun polimerizasyondaki üstünlükleriyle bir arada değerlendirilmesinden kaynaklanan yüksek jel verimi olarak ifade edilebilir.

4.2. Sentezlenen Hidrojellerin FT-IR Analizi



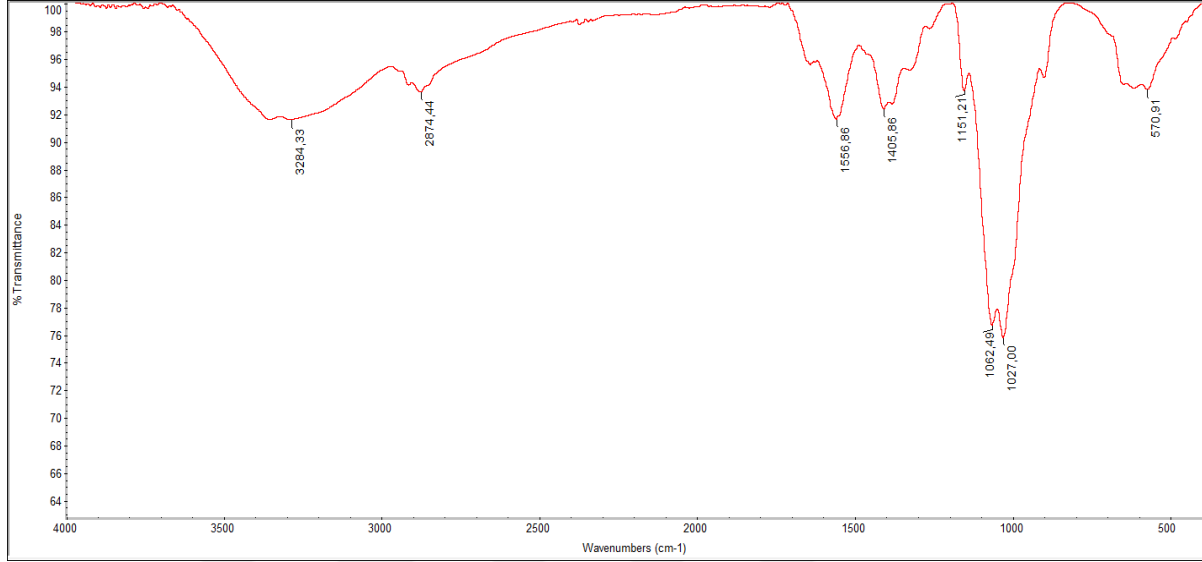
Şekil 4.1. CS-2 hidrojelinin FT-IR spektrumu

%0.4'lük glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen CS-2 hidrojelinin Şekil 4.1'de verilen FT-IR spektrumunda, 3353.64 cm^{-1} 'de yayvan olarak gözlemlenen bant, moleküller arasında gerçekleşen hidrojen bağları ve hidroksil gruplarının (O-H) etkisiyle gerçekleşir (Dhawade ve Jagtap, 2012; Taşdelen vd., 2018). C-H gerilme titreşim bandı olarak bilinen ve sp^3 hibritleşmesinin gerçekleştiği, 2874.18 cm^{-1} 'de kaydedilen pik, polimerin ana iskeletinde görülen temel pikler arasında yer almaktadır.

Spektrum üzerinde 1582.52 cm^{-1} 'de gözlemlenen spesifik bant C=N imin bandı olarak adlandırılır. 'Schiff base' formasyonu olarak bilinen bu bant, kitosan zincirlerindeki amin ($-\text{NH}_2$) grubu ile glutaraldehitin sahip olduğu karbonil grubunun (C=O) reaksiyona girdiğini göstermektedir (Drury ve Mooney, 2003). Burada gerçekleşen bant ve reaksiyonun varlığı yapının çapraz bağlandığını da ifade etmektedir.

Spektrumda 1317 cm^{-1} civarlarında kaydedilen pik O-H gruplarının bükülme pikini ifade etmektedir. Parmak izi bölgesi olarak bilinen bölgede, kitosanın yapısından kaynaklı ve spesifik olan eter bağı (C-O-C) 1150.80 cm^{-1} 'de kaydedilirken, yapıda bulunan primer alkollerin sebep olduğu C-OH bağı 1061.26 cm^{-1} 'de gözlemlenen gerilme bandını oluşturmaktadır.

CS-2 hidrojelinin FT-IR sonuçları literatürde yer alan Kutlusoy'un yaptığı ve Taşdelen ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur (Kutlusoy, 2016; Taşdelen vd., 2018).

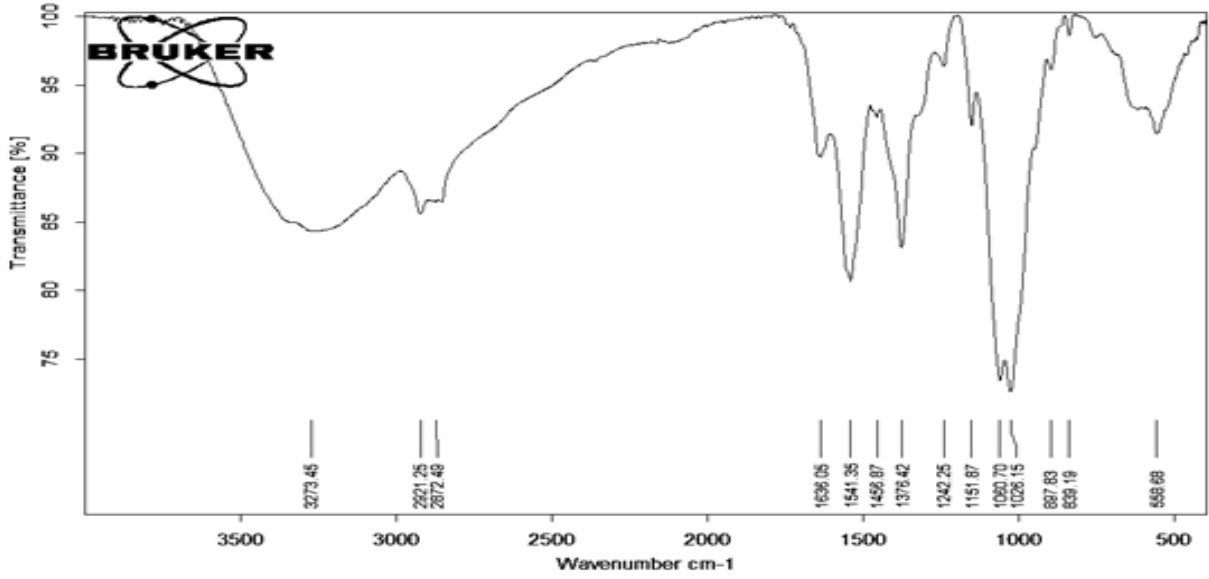


Şekil 4.2. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin FT-IR spektrumu

CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin FT-IR spektrumunun verildiği Şekil 4.2 incelendiğinde, 3284.33 cm^{-1} moleküller arası hidrojen bağlarından ve hidroksil gruplarından kaynaklanan yayvan şekle sahip bir pik gözlemlenmiştir. Polimer ana iskeleti üzerinde sp^3 hibritleşmesi yapan C-H grubu gerilme bandı 2874.44 cm^{-1} 'de ve hyaluronik asitin yapısında bulunan karboksil gruplarının (C=O) oluşturduğu gerilme bandı 1556.86 cm^{-1} 'de görülmektedir.

Spektrum üzerinde 1405.86 cm^{-1} 'de gözlemlenen tepe noktası C-H grubu bükülme bantlarını ifade etmektedir. FT-IR spektrumunda 1151.21 cm^{-1} ve 1062.49 cm^{-1} arasında spesifik bant olarak değerlendirilen eter köprüleri (C-O-C) ve birincil alkollerden (C-OH) gelen 1027 cm^{-1} 'de gözlemlenen karakteristik eter tepe noktası görülmektedir. Ayrıca 880 cm^{-1} civarından gözlemlenen tepe noktası kitosan ve hyaluronik asitin CHO grupları arasında reaksiyon meydana geldiğini kanıtlar niteliktedir.

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde Tomihata ve Ikadan'ın yapmış olduğu ve Kutlusoy tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, kitosan ve hyaluronik asitin glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen hidrojeller için değerlendirildiğinde benzer FT-IR sonuçları elde ettikleri görülmektedir (Kutlusoy, 2016; Tomihata ve Ikada, 1997).

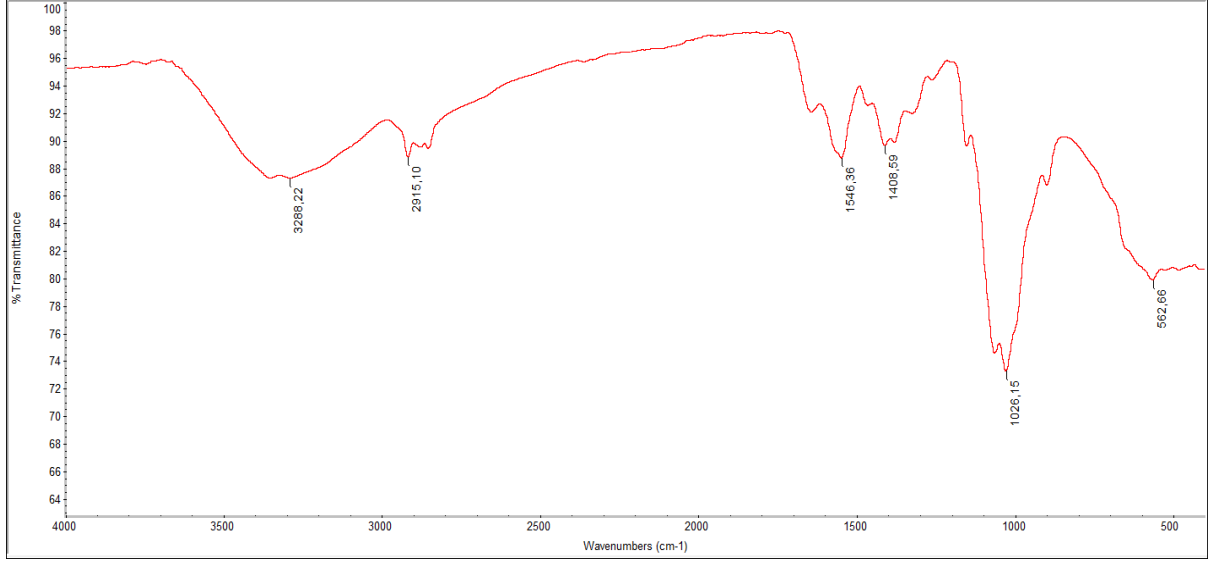


Şekil 4.3 CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin FT-IR spektrumu

Şekil 4.3’de verilen CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin FT-IR spektrumu incelendiğinde moleküller arasında gerçekleşen hidrojen bağları ve hidroksil gruplarından kaynaklanan yayvan şekle sahip karakteristik pik 3273.45 cm^{-1} ’de gözlemlenmiştir. Polimer ana iskeleti üzerinde sp^3 hibritleştirilmiş C-H germe titreşim bandı, 2921.25 cm^{-1} ve 2872.49 cm^{-1} ’de gözlemlenen iki pikte açıkça görülmektedir.

Kitosan ve hyaluronik asitle oluşturulan hidrojellerin FT-IR spektrumları karakteristik olarak benzerlik gösterse de hidroksiapatitin çapraz bağlayıcı olarak kullanımının etkisi, spektrum üzerinde 600 cm^{-1} civarında gözlemlenen tepe noktasının hidroksiapatitte bulunan hidroksil iyonlarının titreşiminden kaynaklandığının gözlemlenmesiyle farklar oluşturmaktadır. 1026.15 cm^{-1} ve 558.68 cm^{-1} ’de gözlemlenen karakteristik bantlar ise hidroksiapatitte fosfat eğilme titreşimini ifade etmektedir. 1060 cm^{-1} civarında ve 897 cm^{-1} ’de gözlenen tepe noktaları da hidroksiapatitteki fosfat titreşimini ve fosfat gerilmesini göstermektedir.

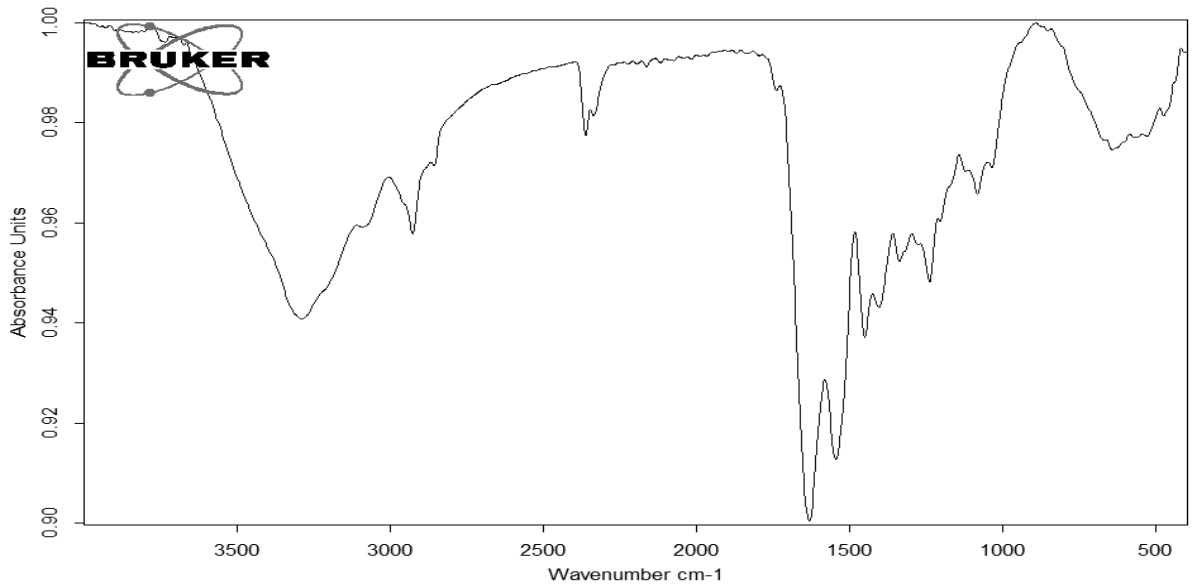
Hidroksiapatitle oluşturulan CS-ko-HA hidrojelinin spektrumu üzerinde görülmekte olan tüm karakteristik tepe noktaları, kitosan/hyaluronik asit ve hidroksiapatit arasında herhangi bir kimyasal reaksiyon oluşmadığını kanıtlamıştır. Elde edilen sonuçların, Taşdelen ve diğerlerinin yaptıkları çalışmadan elde ettikleri FT-IR verileri ve sonuçları ile karşılaştırıldığında uyumlu olduğu görülmektedir (Taşdelen vd., 2018).



Şekil 4.4. CS-ko-GEL hidrojelinin FT-IR spektrumu

CS-ko-GEL hidrojelinin Şekil 4.4 verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3288.22 cm^{-1} 'de gözlemlenen yayvan karakteristik bant moleküller arası hidrojen bağları ve hidroksil gruplarından meydana gelmiştir. Spektrum üzerinde 1546.36 cm^{-1} 'de gözlemlenen tepe noktası, jelatin bileşenlerinden kaynaklanan C-N'nin germe titreşimini ve ikincil amid N-H'nin bükülme titreşimini ifade etmektedir. Ayrıca 1600 cm^{-1} civarından meydana gelen tepe noktası C=O eğilme titreşiminden kaynaklanan bir tepe noktasıdır (Lv vd., 2020).

Elde edilen FT-IR sonuçları literatürde Lv ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar uyum göstermektedir (Lv vd., 2020).

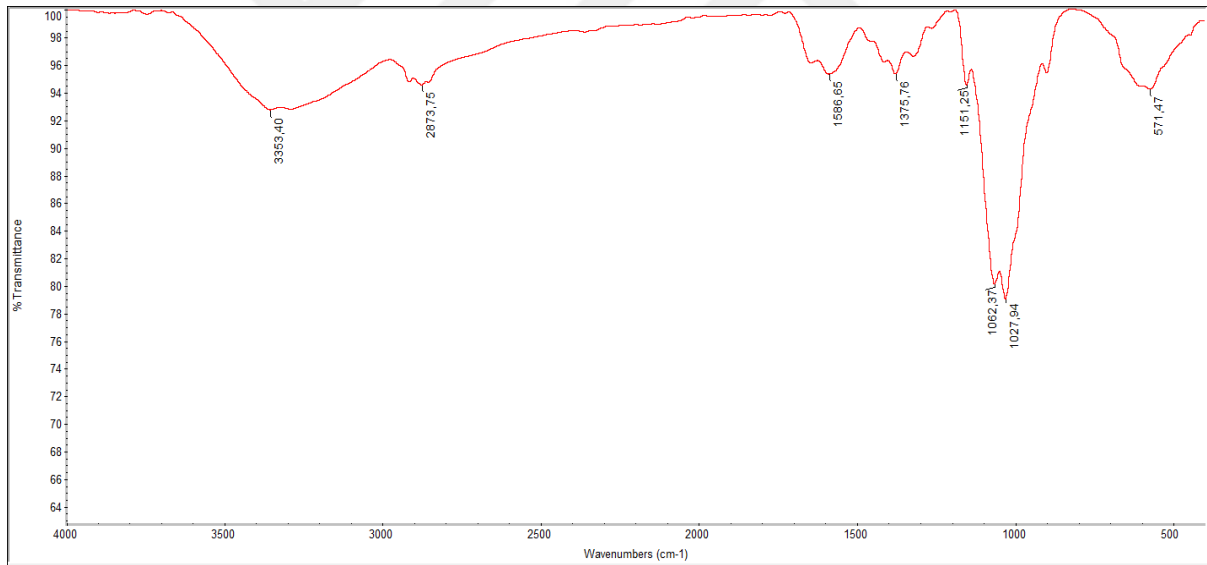


Şekil 4.5. GEL-ko-HA hidrojelinin FT-IR spektrumu

Şekil 4.5'te verilen GEL-ko-HA hidrojelinin FT-IR spektrumu incelendiğinde, jelatinden kaynaklanan karakteristik pikler sırasıyla 1600 cm^{-1} civarında C=O germe titreşimini ifade eden pik ve 1546.36 cm^{-1} 'de gözlemlenen N-H bükülme titreşimini ifade ederek ikincil amide karşılık gelen pik görülmektedir. (Lv vd., 2020). Ayrıca spektrum üzerinde 1450 cm^{-1} civarında ve 1080 cm^{-1} 'deki tepe noktaları, sırasıyla C-O esneme ve C-H bükülmenin ester bandını ifade etmektedir (Zhang vd., 2011).

Hyaluronik asitin etkisiyle oluşan 1151.21 cm^{-1} ve 1062.49 cm^{-1} arasındaki bant C-O-C geriliminden kaynaklanmaktadır. Spektrum üzerinde 1415 cm^{-1} ve 1615 cm^{-1} 'deki gözlemlenen pikler, karboksil gruplarının asimetrik ve simetrik germe titreşim bantlarından kaynaklanmaktadır (Zhang vd., 2011).

Elde edilen FT-IR sonuçları literatürde Yin ve diğerleri tarafından ve Zhang ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilerle uyumludur (Yin vd., 2019; Zhang vd., 2011).



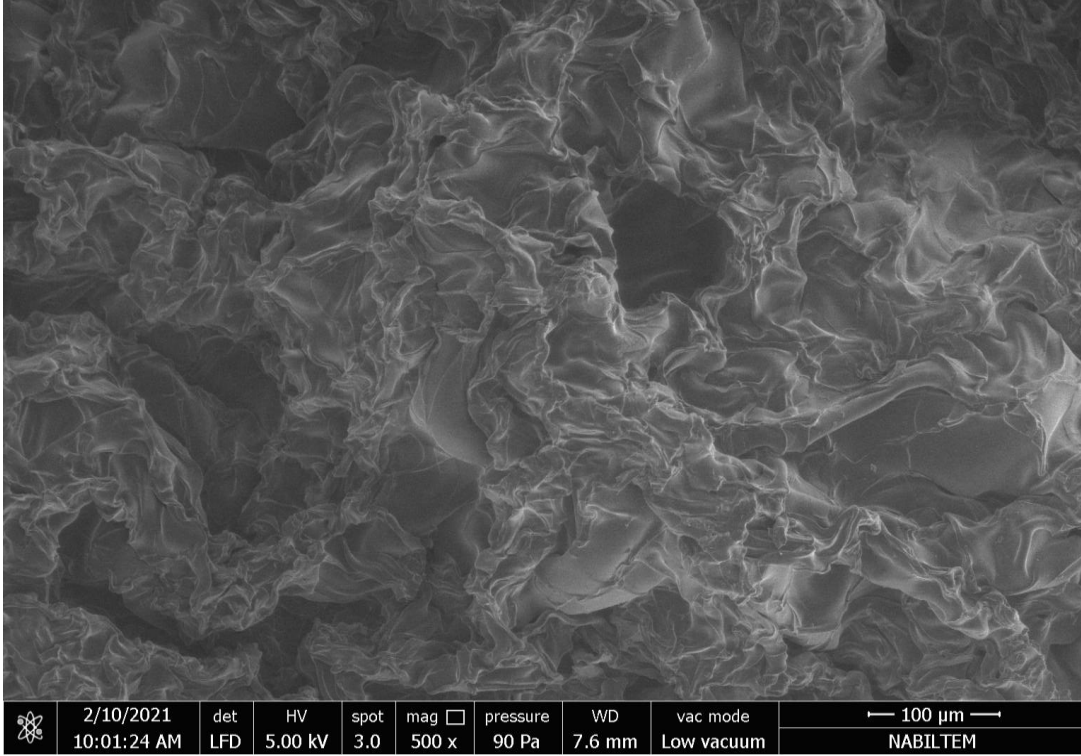
Şekil 4.6. CS/HA/GEL hidrojelinin FT-IR spektrumu

Şekil 4.6'da CS/HA/GEL hidrojelinin FT-IR spektrumu verilmiştir. Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.4'de verilen spektrumlar değerlendirildiğinde kitosan, hyaluronik asit ve jelatine ait karakteristik pikler Şekil 4.6 üzerinde de açıkça görülmektedir. Karakteristik piklerin varlığı bu hidrojelde üç polimerin varlığına kanıttır.

Elde edilen FT-IR sonuçları literatürde Bazmandeh ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur (Bazmandeh vd., 2020).

4.3. Sentezlenen Hidrojellerin SEM Analizi

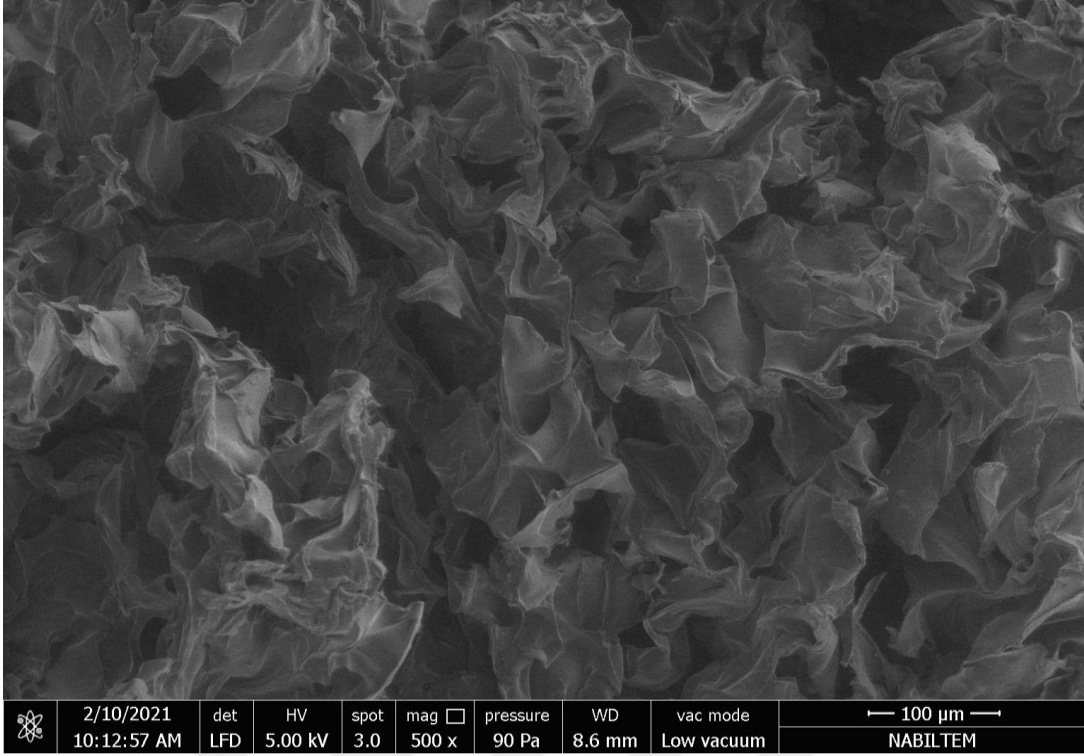
Sentezlenen hidrojellerden alınan örnekler, taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak analiz edilmiş ve hidrojellerin yüzey özellikleri belirlenmiştir. Hidrojellerin SEM analizinde 100 µm dalga boyunda kaydedilen ölçümler, CS-2, CS-ko-HA (GA ile), CS-ko-HA (HAP ile), CS-ko-GEL, GEL-ko-HA ve CS/HA/GEL hidrojelleri için sırasıyla verilmiştir.



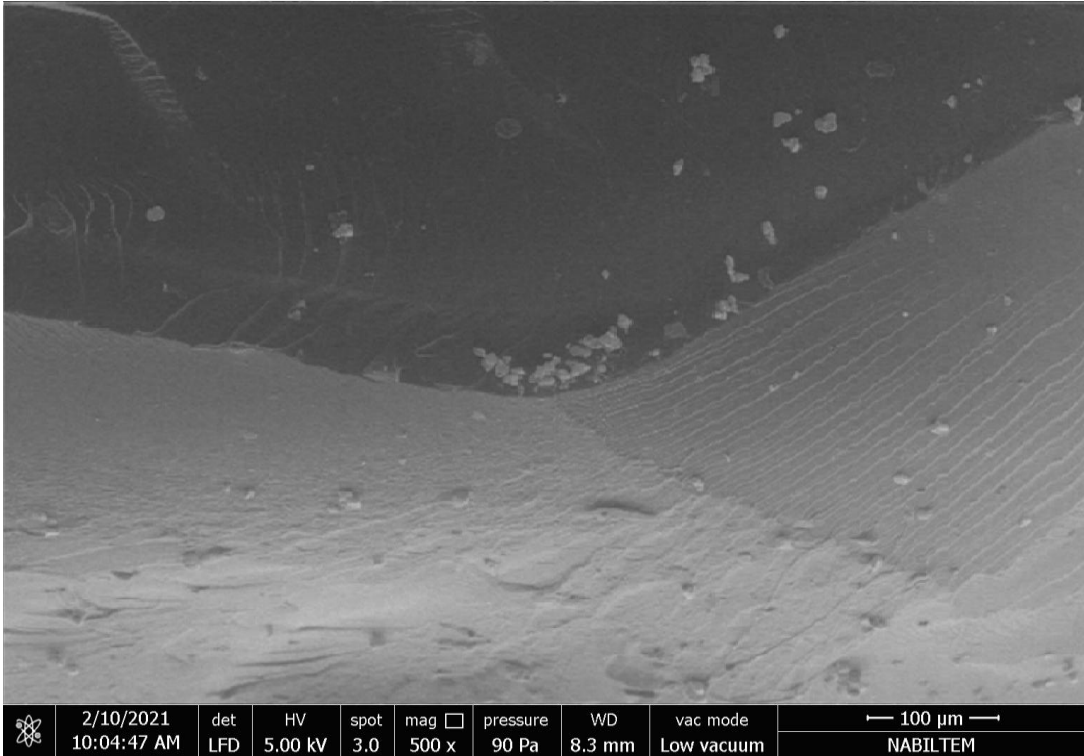
Şekil 4.7. CS-2 hidrojelinin SEM analizi

Şekil 4.7’de CS-2 hidrojelinin yüzey morfolojisi verilmiştir. Şekil 4.7’deki SEM analizi değerlendirildiğinde, CS-2 hidrojelinin pürüzlü yüzey ve gözenekli yapıya sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Şekil 4.8’de CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ve Şekil 4.9’da CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin SEM analizi sonucu elde edilen yüzey morfolojileri verilmiştir.

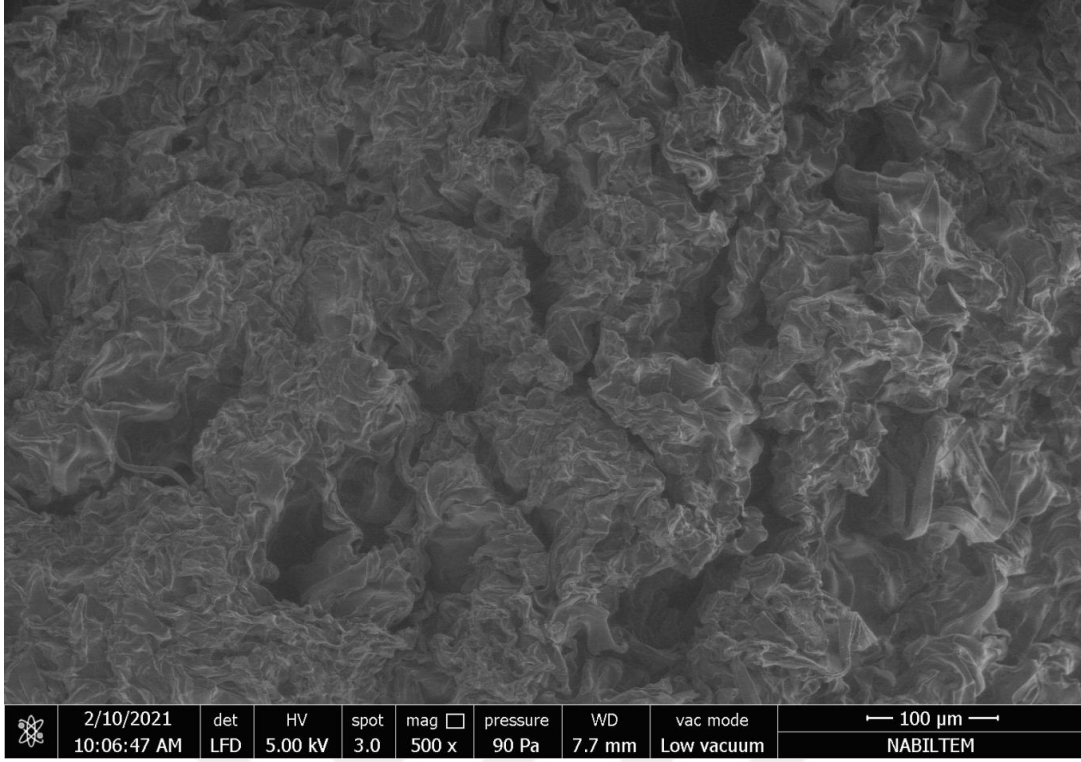


Şekil 4.8. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin SEM analizi

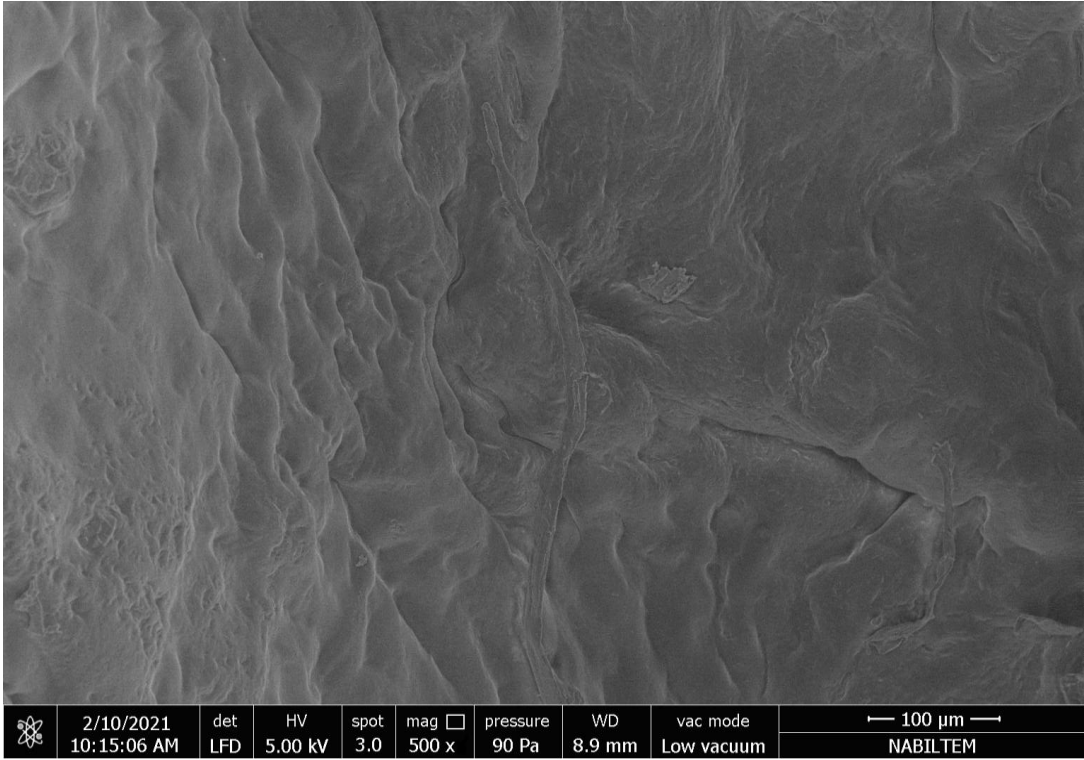


Şekil 4.9. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin SEM analizi

Şekil 4.10'da CS-ko-GEL hidrojelinin ve Şekil 4.11'de GEL-ko-HA hidrojelinin SEM analizi sonucu elde edilen yüzey morfolojileri verilmiştir.

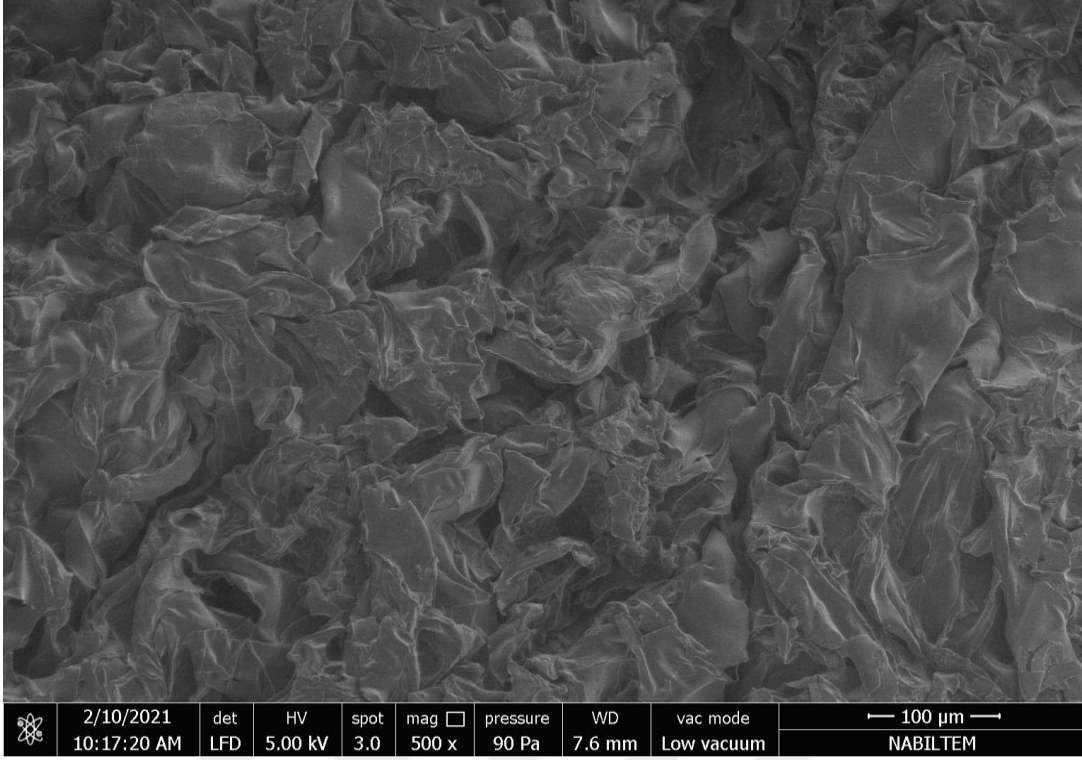


Şekil 4.10. CS-ko-GEL hidrojelinin SEM analizi



Şekil 4.11. GEL-ko-HA hidrojelinin SEM analizi

Şekil 4.12’de CS/HA/GEL hidrojelinin SEM analizi sonucu elde edilen yüzey morfolojileri verilmiştir.



Şekil 4.12. CS/HA/GEL hidrojelinin SEM Analizi

Hidrojellerin SEM analizleri değerlendirildiğinde, CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin pürüzlü yüzey ve gözenekli yapıya sahip olduğu Şekil 4.8’de gözlemlenmiştir. Şekil 4.9’da CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin pürüzsüz ve düzgün yüzey yapısı görülmektedir. Şekil 4.10’da verilen CS-ko-GEL hidrojelinin SEM analizinde, hidrojel pürüzlü yüzey ve gözenekli yapıya sahip olduğu saptanmıştır. Şekil 4.11’de GEL-ko-HA hidrojelinin gözenekli yapıya ve Şekil 4.12’de ise CS/HA/GEL hidrojelinin pürüzlü ve gözenekli yapıya sahip olduğu gözlemlenmiştir.

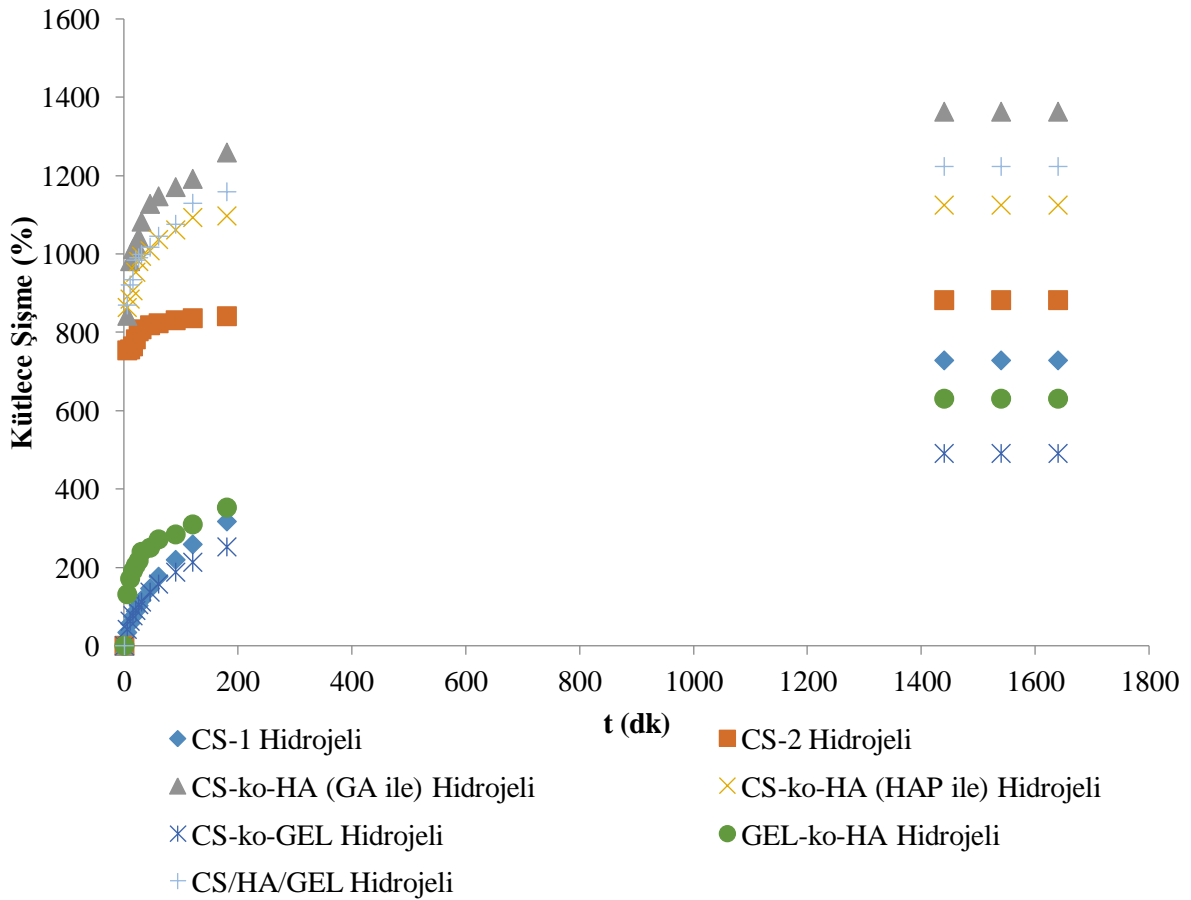
4.4. Hidrojellerin Şişme Davranışları

Sentezlenen hidrojellere, distile su içerisinde ve Fluorourasil (5-FU) ilaç çözeltisi içerisinde dinamik şişme testleri uygulanmıştır. Dinamik şişme testlerinden elde edilen veriler Eşitlik 1.2 kullanılarak hesaplanmış ve hidrojellerin zamana bağlı kütlece şişmeleri (%) elde edilmiştir. Hidrojellerin distile su içerisindeki zamana bağlı olarak kütlece şişme (%) değişimleri Şekil 4.13’te verilmiştir.

Sentezlenen hidrojeller doğal polimerler olan kitosan, hyaluronik asit ve jelatin kopolimerlerinden meydana gelmektedir. Polimerlerin yapılarından dolayı yüksek miktarda su tutma kapasitelerine sahip hidrojeller elde edilmiştir. Yapılarında hidroksil grupları ve amin

bulunduran kitosan ve hyaluronik asit, yüksek hidrojen bağı yapma kabiliyetlerinden dolayı yüksek miktarlarda su tutabilmektedirler (Kathuria vd., 2009). Jelatinin yan zincirlerinde çok sayıda fonksiyonel grup bulundurması ve bunların kolaylıkla modifiye edilerek mekanik özelliklerini iyileştirilebilir kılması uygulamalardaki dezavantajların giderilmesini sağlar bu sebeple çoklu uygulamalarda tercih edilmektedir (Bigi vd., 2002; Lu vd., 2017; Qiao vd., 2017; Singh vd., 2002).

Çözücü molekülleri hızlıca polimer zincirleri arasına girerek burada bir etkileşim meydana getirir. Polimer zincirleri arasındaki etkileşim ile molekül gruplarının birbirini itmesi gerçekleşir. Moleküllerin birbirinden uzaklaşması sonucunda da şişme değerleri artar (Akalin, 2011). Şekil 4.13'te görüldüğü gibi tüm hidrojellerin kütlece şişmeleri zamanla birlikte artmış, maksimum kütlece şişme değerine ulaşmış ve 1440. dakikada şişme denge değerine ulaşarak sabit kalmıştır. Hidrojellerin şişme denge değerleri daha sonra alınan kontrol ölçümleriyle doğrulanmıştır. Hidrojellerin kütlece şişmesinin sabit kaldığı bu denge değeri, şişme kinetiklerinin araştırılmasında S_{eq} uygulama verileri olarak alınmış ve teorik hesaplamalarla karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.13. Hidrojellerin distile su içerisinde kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi

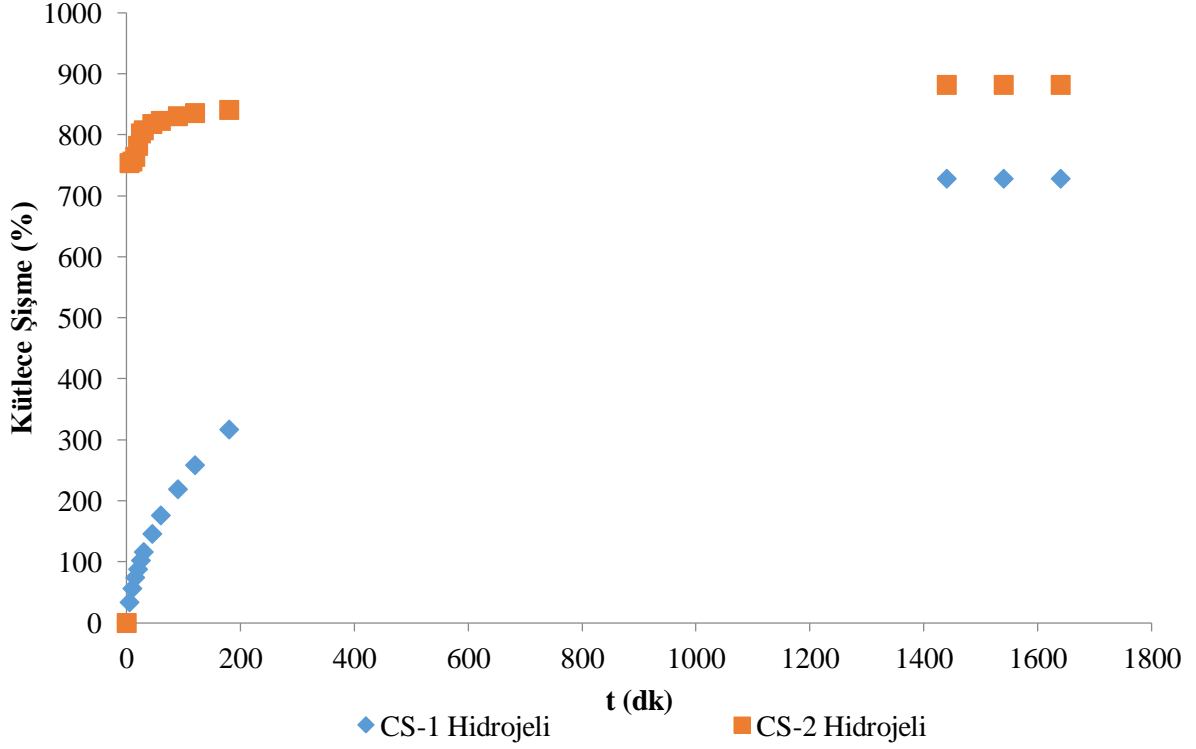
Şekil 4.13’de kütlece şişmenin en yüksek CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinde olduğu görülmektedir. Kitosana hyaluronik asit eklenerek oluşturulan her iki kopolimerik hidrojelde de kütlece şişmenin arttığı saptanmıştır. Bu durumun hyaluronik asitin ilave edilmesiyle yapının gözenek boyutlarının artması ve esneklik sağlamasıyla beraber hyaluronik asitin yüksek miktarlarda su tutma kabiliyetiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (Kathuria, 2009).

CS/HA/GEL hidrojelinin kütlece şişme yüzdesinin, CS-ko-GEL ve GEL-ko-HA hidrojellerinden yüksek olduğu ancak CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinde düşük olduğu saptanmıştır.

En düşük kütlece şişme CS-ko-GEL hidrojelinde gözlemlenirken GEL-ko-HA hidrojeli de düşük kütlece şişmesiyle CS-ko-GEL hidrojelindekinden sonra gelmektedir. Jelatinin kütlece şişmeyi azalttığı saptanmıştır. Kitosana jelatin ilave edilmesiyle, polimer zincirleri birbirleriyle fiziksel dolaşma göstererek hidrojel yapısının yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır. Yoğunluk artışı sonucunda kütlece şişmede düşüş görülmüştür (Lv vd., 2020).

4.4.1. Farklı Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Şişme Davranışına Etkisi

CS-1 ve CS-2 hidrojelleri sırasıyla %0.6’lık ve %0.4’lük konsantrasyonlara sahip glutaraldehit çözeltisi çapraz bağlayıcı olarak kullanılmasıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen kitosan hidrojellerinin distile su içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinden elde edilen verileri Eşitlik 1.2’de kullanılarak zamana bağlı kütlece şişmeleri (%) elde edilmiştir. Kitosan hidrojellerin distile su içerisindeki zamana bağlı olarak kütlece şişme (%) değişimleri Şekil 4.14’te verilmiştir.

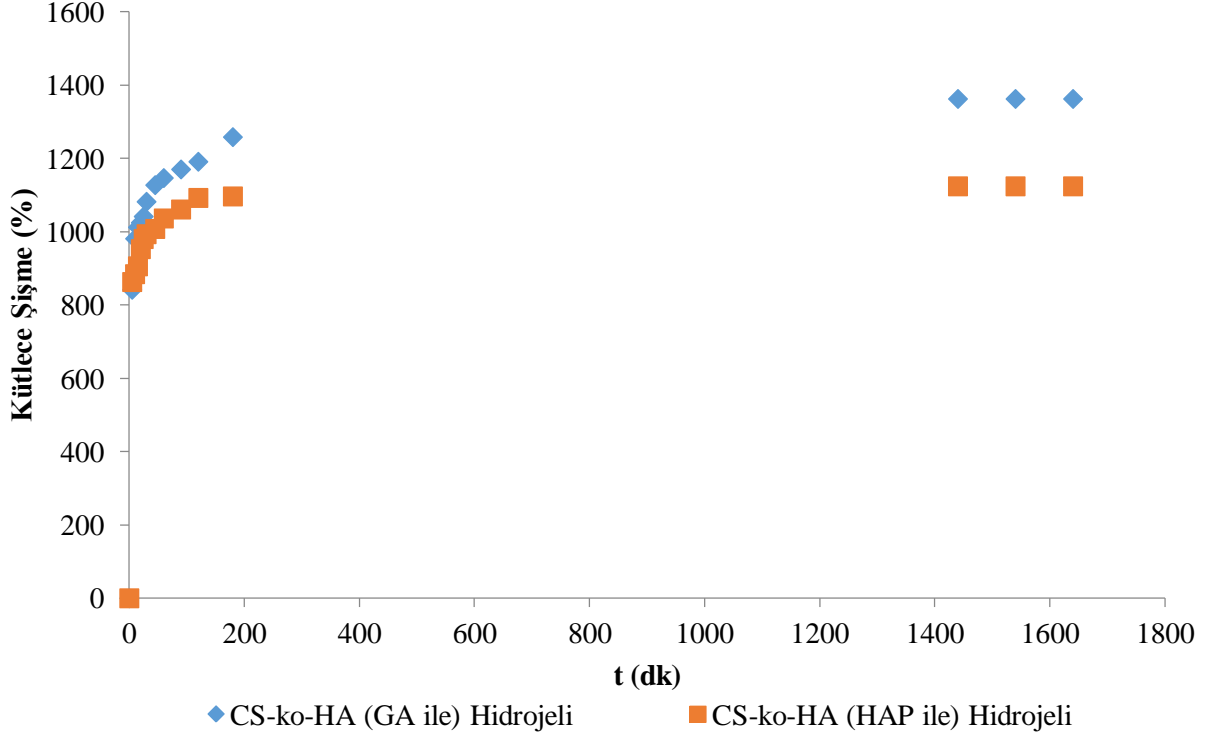


Şekil 4.14. Farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kullanılarak sentezlenen kitosan hidrojellerinin zamana göre kütlece şişmesi

Şekil 4.14 incelendiğinde, kitosanın farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda en yüksek kütlece şişmenin %0.4'lük glutaraldehit çözeltisiyle sentezlenen CS-2 hidrojelinde gözlemlenmiştir. Glutaraldehit derişiminin artması ile kütlece şişme değerlerinin azaldığı saptanmıştır. Bu durum yüksek derişime sahip çapraz bağlayıcı kullanıldığında polimer zincirlerinin birbirine daha sıkı bağlanmasıyla ve bu sıkı bağlanmayla birlikte hidrojel üzerindeki gözeneklerin daralması sonucu kütlece şişmenin azalmasıyla açıklanabilir.

4.4.2. Farklı Çapraz Bağlayıcının Şişme Davranışına Etkisi

CS-ko-HA hidrojelinin glutaraldehit ve hidroksiapatit çapraz bağlayıcıları ayrı ayrı kullanılarak hidrojeller sentezlenmiştir. Hidroksiapatitin çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı hidrojel sentezinde gama radyasyon kullanılmıştır. Sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin distile su içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinden elde edilen verileri Eşitlik 1.2'de kullanılarak zamana bağlı kütlece şişmeleri (%) elde edilmiştir. CS-ko-HA hidrojellerin distile su içerisindeki zamana bağlı olarak kütlece şişme (%) değişimleri Şekil 4.15'te verilmiştir.



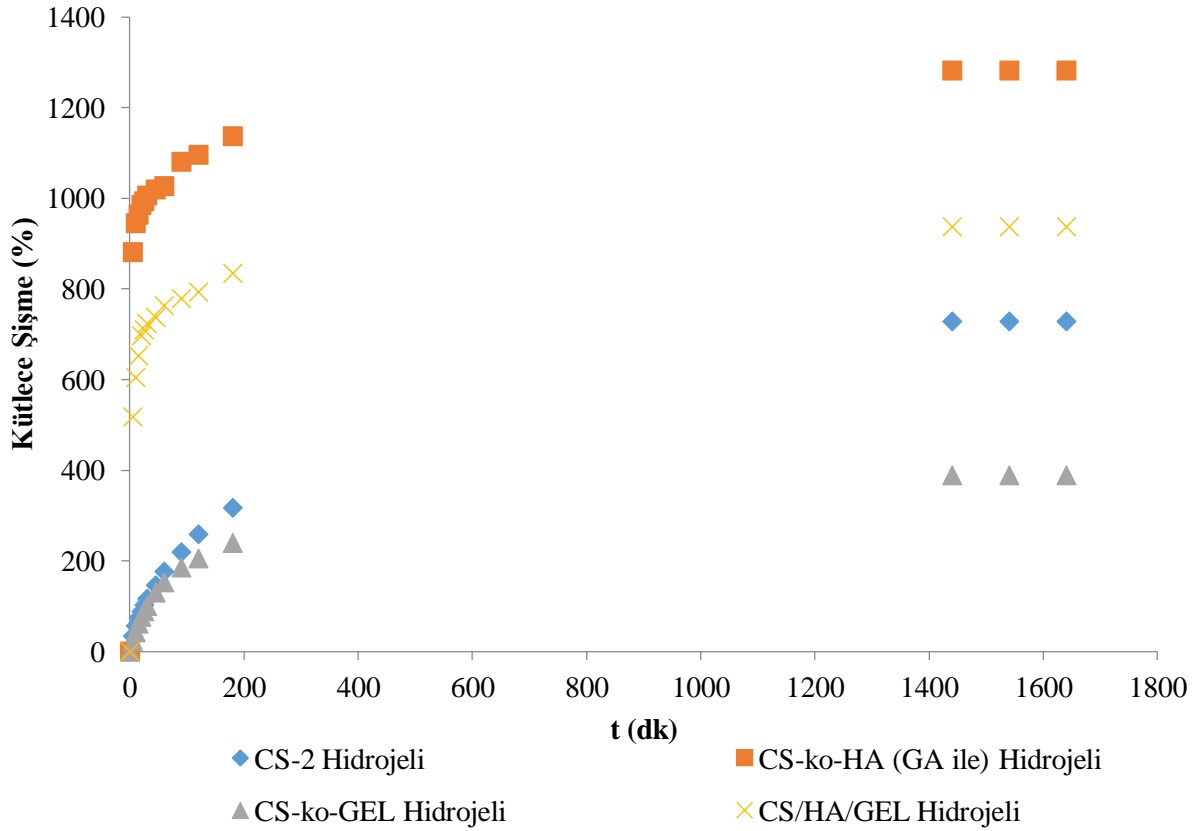
Şekil 4.15. Farklı çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin zamana göre kütlece şişmesi

Şekil 4.15 incelendiğinde, CS-ko-HA hidrojellerinden glutaraldehit çapraz bağlayıcı kullanılarak sentezlenen hidrojinin, hidroksiapatit çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen hidrojeline göre kütlece daha fazla kütlece şişme gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu durum hidroksiapatitin polimer zincirlerini daha sıkı bağlaması sonucu daha az çözücü molekülün hidrojel içerisine girmesiyle daha düşük kütlece şişme meydana getirmesiyle açıklanabilir.

4.4.3. İlaç Çözeltisinde ve Saf Distile Suda Bekletilen Hidrojellerin Şişme Davranışının Karşılaştırılması

Sentezlenen hidrojeller içerisinde dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılması öngörülen CS-2, CS-ko-HA (GA ile), CS-ko-GEL ve CS/HA/GEL hidrojellerinin Fluorourasil (5-FU) ilacı çözeltisi içerisinde dinamik şişme testleri gerçekleştirilmiştir. Dinamik şişme testlerinden elde edilen veriler Eşitlik 1.2 kullanılarak hesaplanmış ve hidrojellerin zamana bağlı kütlece şişmeleri (%) elde edilmiştir. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisinde zamana bağlı olarak kütlece şişme (%) değişimleri Şekil 4.16'da verilmiştir. Şekil 4.16 üzerinde hidrojellerin kütlece şişmeleri zamanla birlikte artmış,

maksimum kütlece şişme değerine ulaşmış ve 1440. dakikada şişme denge değerine ulaşarak sabit kaldığı gözlemlenmiştir.



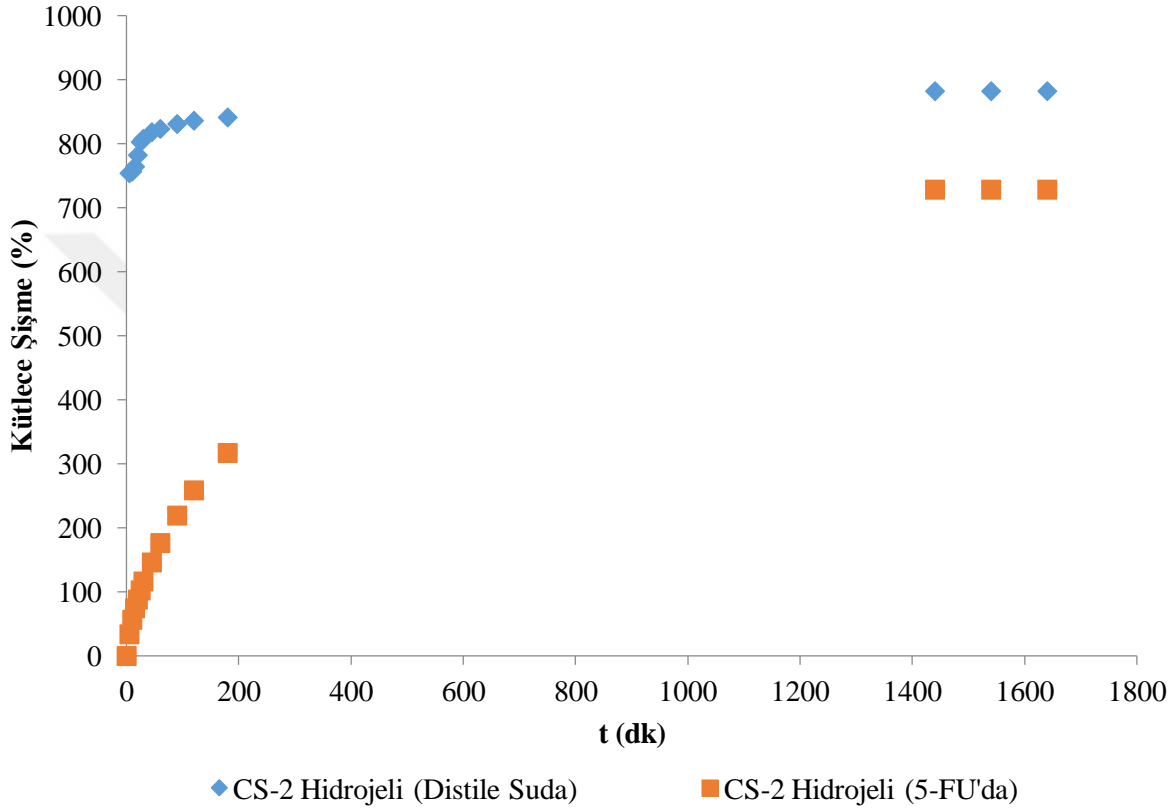
Şekil 4.16. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisinde kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi

Şekil 4.16 incelendiğinde, CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisinde en yüksek kütlece şişme yüzdesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Hyaluronik asitin yüksek su tutma kapasitesinin Fluorourasilin hidrojel içerisine yüklenmesinde etkili olduğu saptanmıştır.

CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki zamana bağlı kütlece şişmesinin CS-2 hidrojelinden yüksek olduğu ancak CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinden daha düşük kütlece şişmeye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

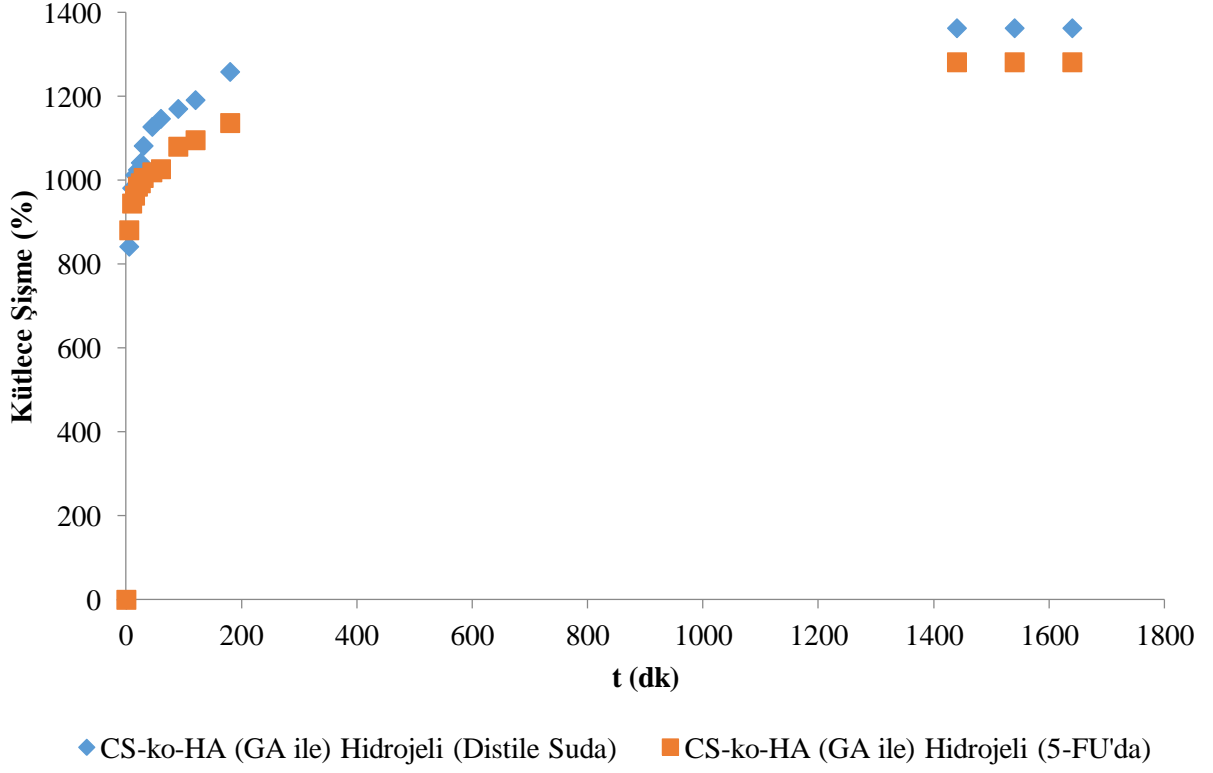
CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisinde en düşük kütlece şişmeye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Kitosana jelatin ilave edilmesiyle, polimer zincirleri birbirleriyle fiziksel dolaşma göstererek hidrojel yapısının yoğunluğunun arttırmaktadır. Bu yoğunluk artışı sonucunda kütlece şişmede düşüş görülmektedir (Lv vd., 2020). Distile su içerisinde de aynı durumun gerçekleşmesi jelatinin kütlece şişmeyi düşürdüğünü bir kez daha göstermektedir.

Fluorourasil (5-FU) ilaç çözeltisi içerisinde dinamik şişme testleri uygulanan hidrojellerden elde edilen veriler ile bu hidrojellerin distile su içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinden elde edilen verileri, Eşitlik 1.2’de kullanılarak hidrojellerin zamana bağlı kütlece şişmeleri (%) karşılaştırmalı olarak elde edilmiştir. Şekil 4.17’de CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi verilmiştir.

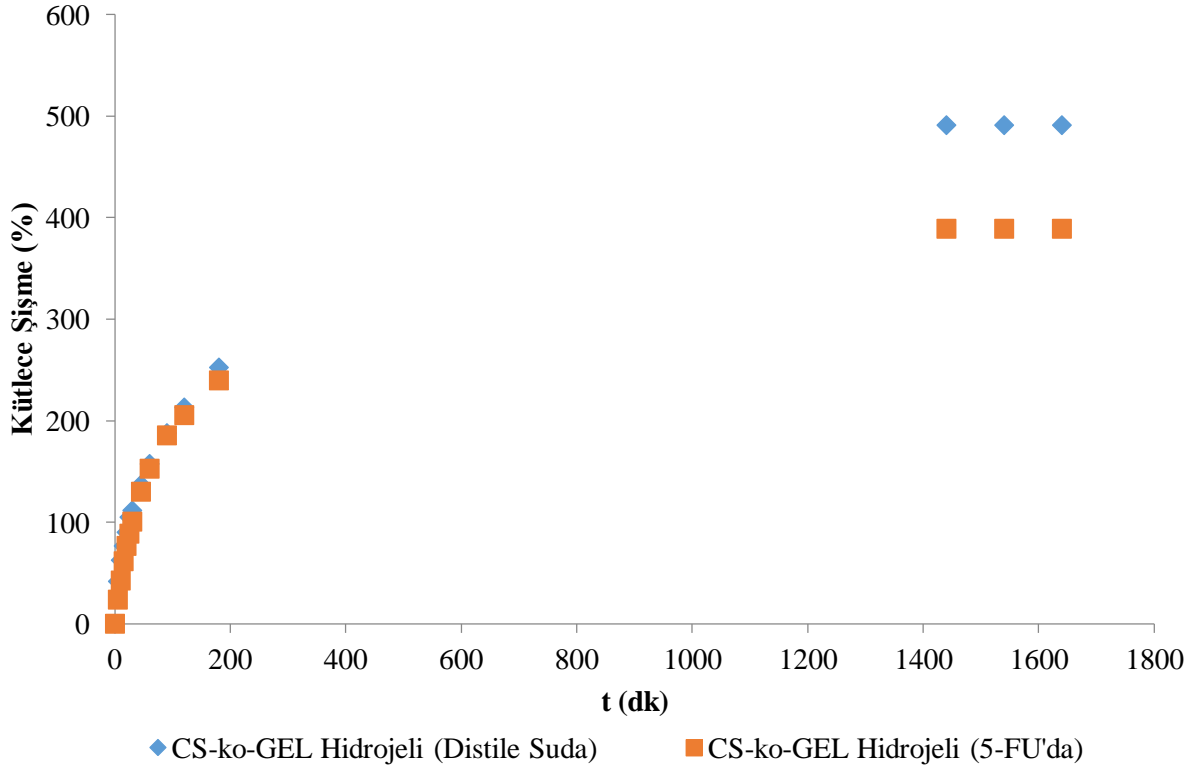


Şekil 4.17. CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi

Şekil 4.18’de CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ve Şekil 4.19’da CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi verilmiştir.

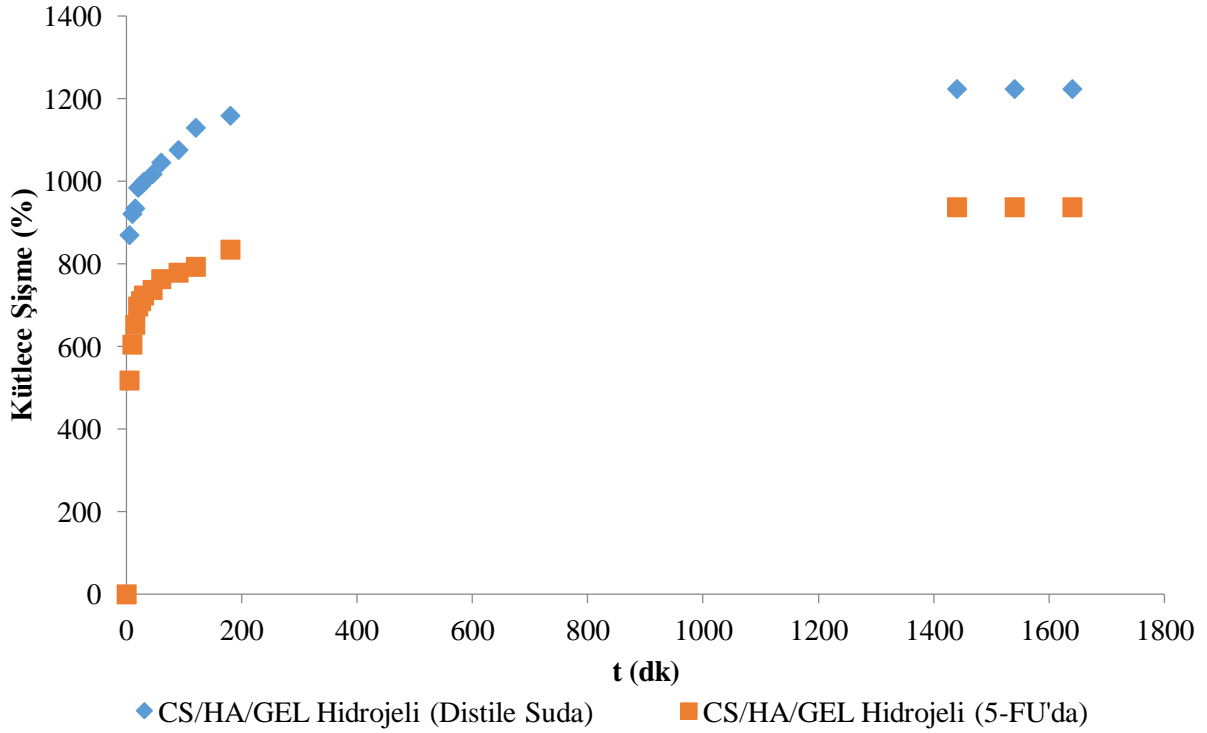


Şekil 4.18. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.19. CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi

Şekil 4.20’de CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi verilmiştir.



Şekil 4.20. CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki kütle şişmelerinin zamana göre değişimi

Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19 ve Şekil 4.20’de elde edilen grafikler değerlendirildiğinde, hidrojellerin distile su içerisinde ilaç çözeltisine göre daha yüksek kütlece şişme gösterdikleri görülmüştür. İlaç çözeltisinin molekül kütlesi distile suya göre daha yüksektir. Çözücünün molekül kütlesinin artmasıyla polimer içerisine çözücü girişi zorlaşır. Polimer içerisine daha az çözücü molekülün girmesi sonucunda hidrojellerin kütlece şişmeleri düşmektedir.

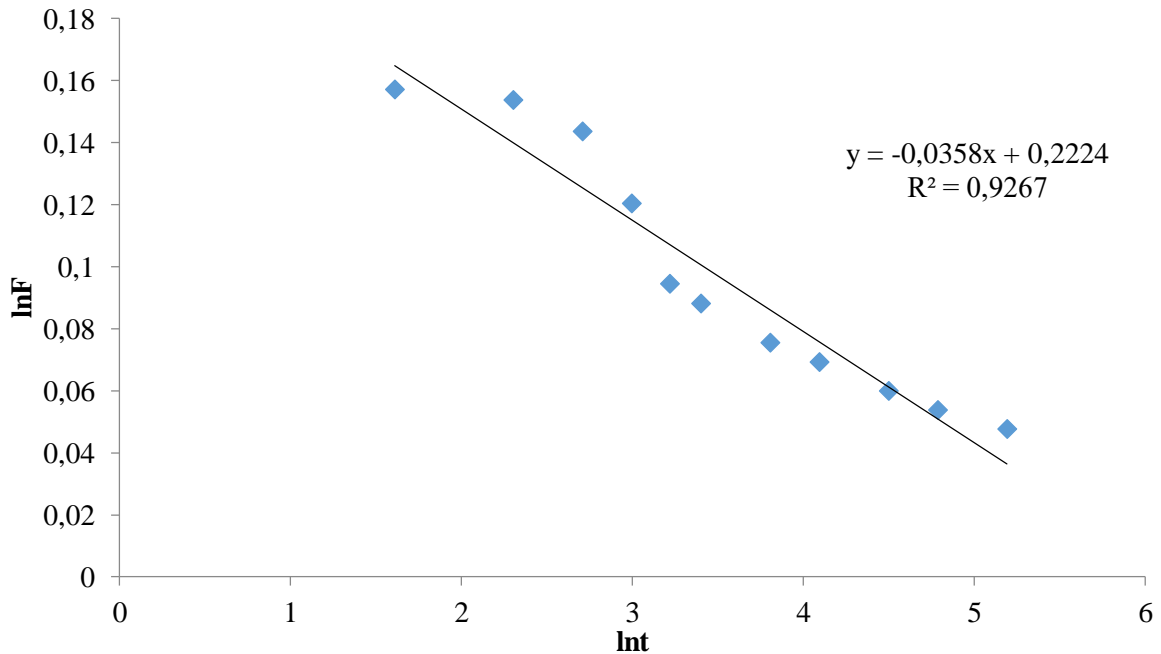
4.5. Hidrojellerin Şişme Kinetiğinin İncelenmesi

Polimerlerin şişmesi, çözücü moleküllerin polimer zincirleri arasına girerek gösterdikleri etkileşim sonucu meydana gelir (Akalin, 2011). Polimerlerin sahip olduğu dinamik şişme özellikleri, çözücü ilerleme hızını kontrol altında bulunduran transport mekanizması, şişme açısından denge haline yaklaşım hızını ve çözücünün absorpsiyon hızını ifade etmektedir. Denge anına ulaşan hidrojelin içerisine aldığı su miktarı, denge şişme oranıyla ifade edilir. Hidrojellerin denge şişme oranı, hidrofilisite, çagraz bağlanma oranı, ağ

yapı ve fonksiyonel grupların iyonlaşma derecesinin bir fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Birim zamanda yapı içerisine alınan çözücü ise çözücü absorpsiyon hızı olarak tanımlanır. Çözücü absorpsiyon hızı polimerin denge şişme derecesiyle doğrudan bağıntılıdır (Ruiz, Mantecón ve Cádiz, 2001).

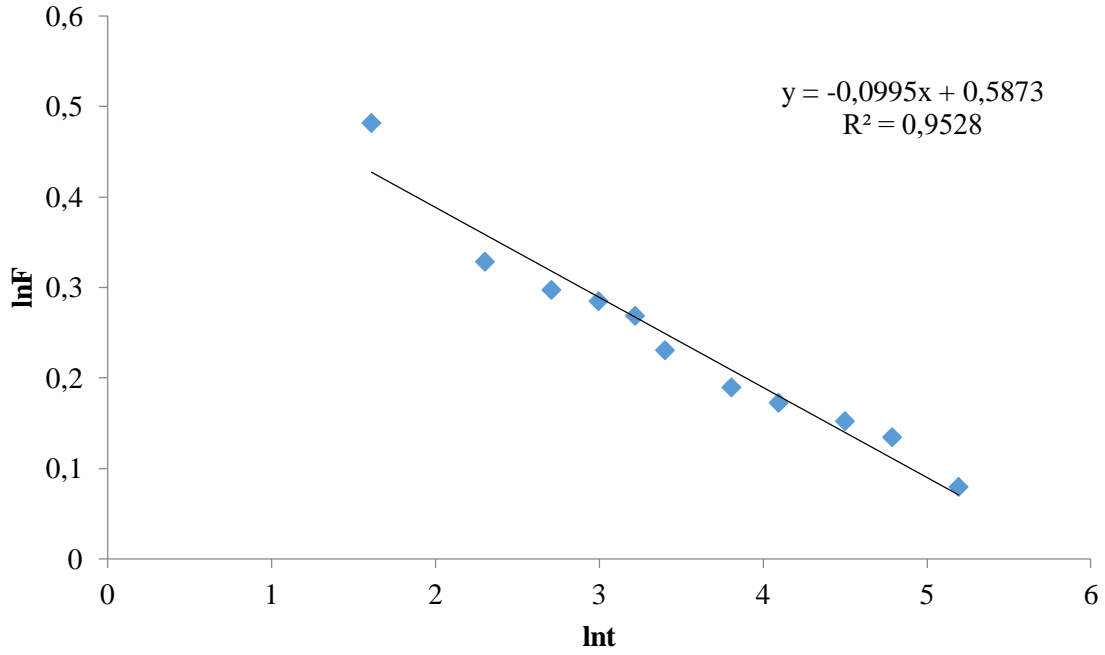
Hidrojellerin şişme kinetiğinin tanımlanmasında pek çok çeşitli matematiksel model ileri sürülmüştür (Ganji vd., 2010). Hidrojellerin dinamik şişme davranışlarını belirlemek amacıyla sıklıkla “yatışkın olmayan durum difüzyon modeli” tercih edilir. Hidrojelin şişmesi sırasında hacminde çok büyük değişimlerin gözlemlenmediği durumlarda tercih edilen bu model, değişimin küçük gerçekleştiği durumlarda hacmin sabit olduğu varsayılarak yürütülür. Bu sebeple hacim açısından yüksek hacim değişikliği görülen hidrojellerde kullanılmaz. Yüksek hacimlerde gerçekleşen hidrojellerin şişmesini ikinci derece kinetik ile tanımlayan Schott’un ileri sürdüğü model Eşitlik 1.7’de verilmiştir (İmren, 2003).

Hidrojellerin şişme kinetiğinin araştırılması amacıyla, distile su içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinde elde verileri Eşitlik 1.9 kullanılarak hesaplanmış ve $\ln F/\ln t$ grafikleri oluşturulmuştur. Elde edilen grafiklerin eğimleri Eşitlik 1.9’da kullanılarak difüzyonun temel parametreleri olan k ve n değerleri elde edilmiş ve Eşitlik 1.10 yardımıyla hidrojellerin difüzyon katsayıları hesaplanmıştır. Şekil 4.21’de CS-2 hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği verilmiştir.

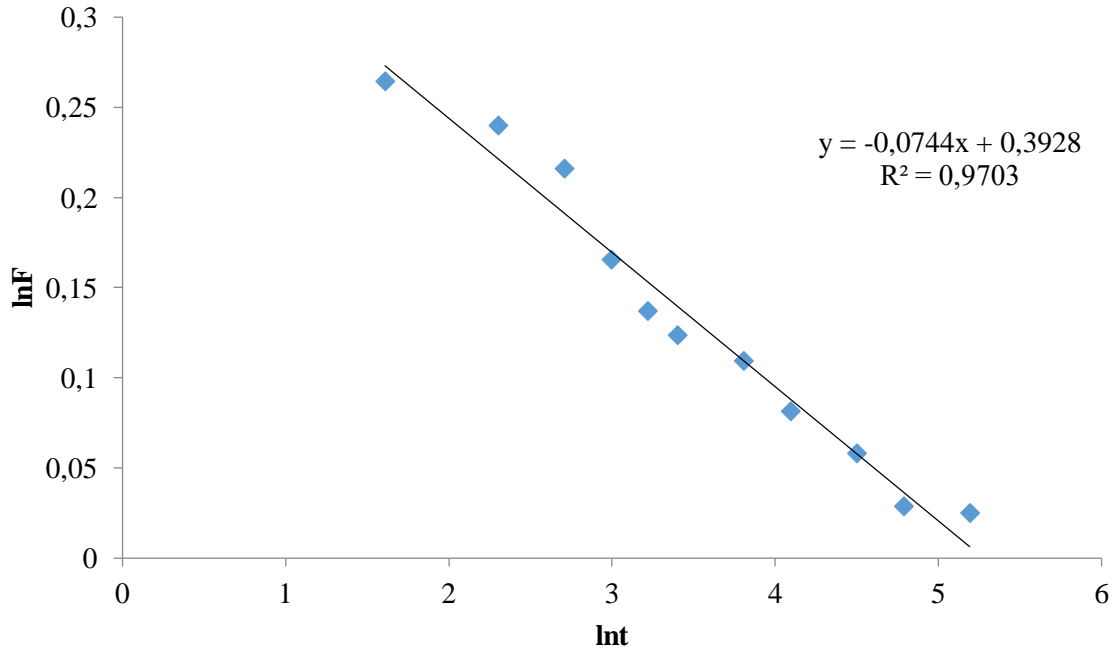


Şekil 4.21. CS-2 hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği

Şekil 4.22'de CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ve Şekil 4.23'te CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği verilmiştir

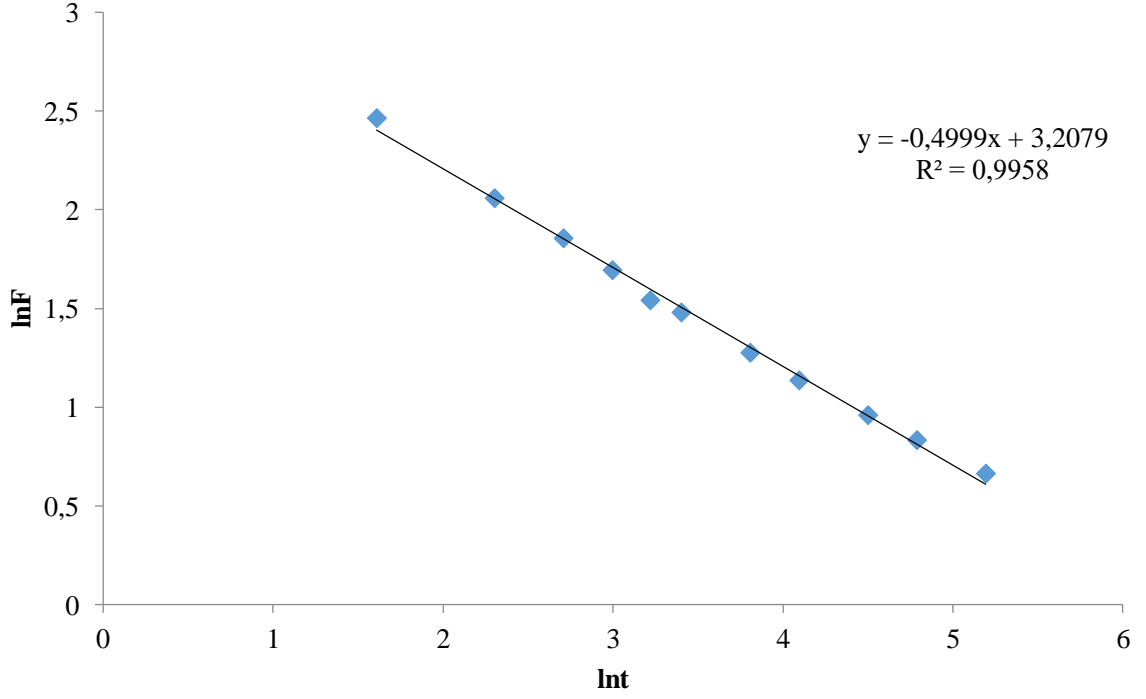


Şekil 4.22. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği

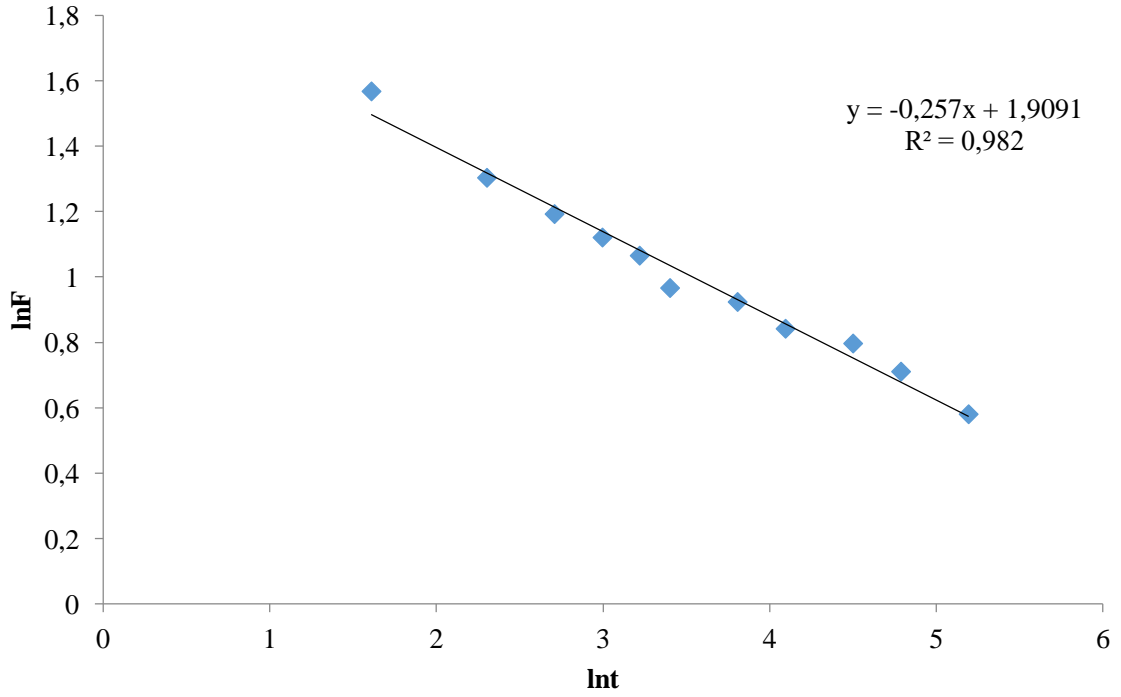


Şekil 4.23. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği

Şekil 4.24'te CS-ko-GEL hidrojelinin ve Şekil 4.25'te GEL-ko-HA hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği verilmiştir.

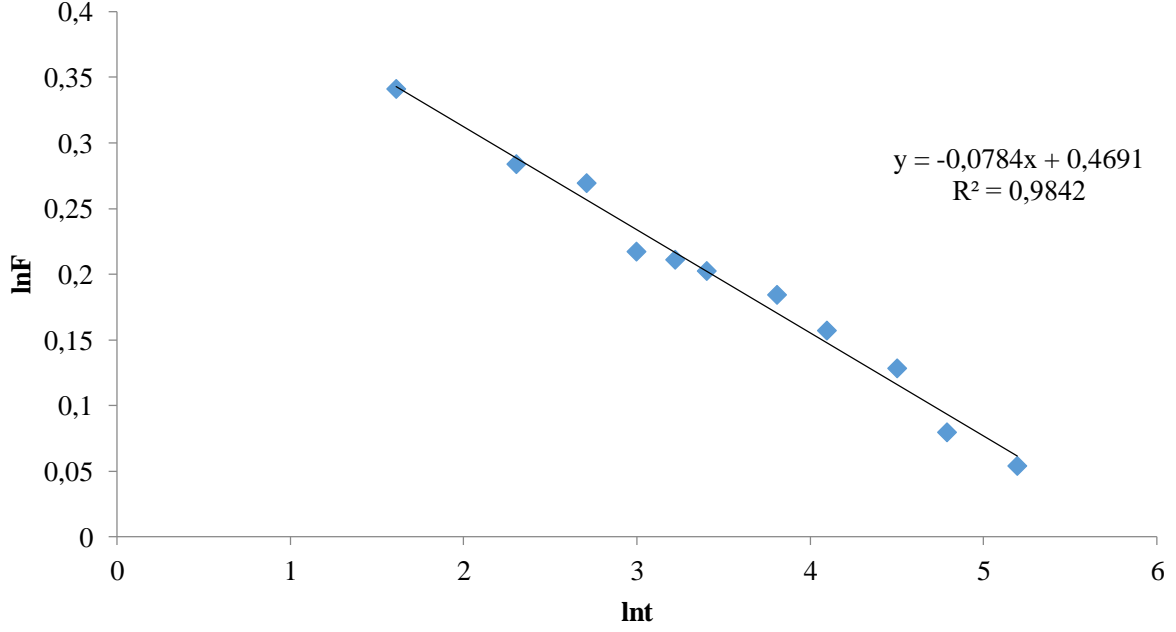


Şekil 4.24. CS-ko-GEL hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği



Şekil 4.25. GEL-ko-HA hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği

Şekil 4.26'da CS/HA/GEL hidrojelinin $\ln F/\ln t$ grafiği verilmiştir.



Şekil 4.26. CS/HA/GEL hidrojelinin lnF/ln t grafiği

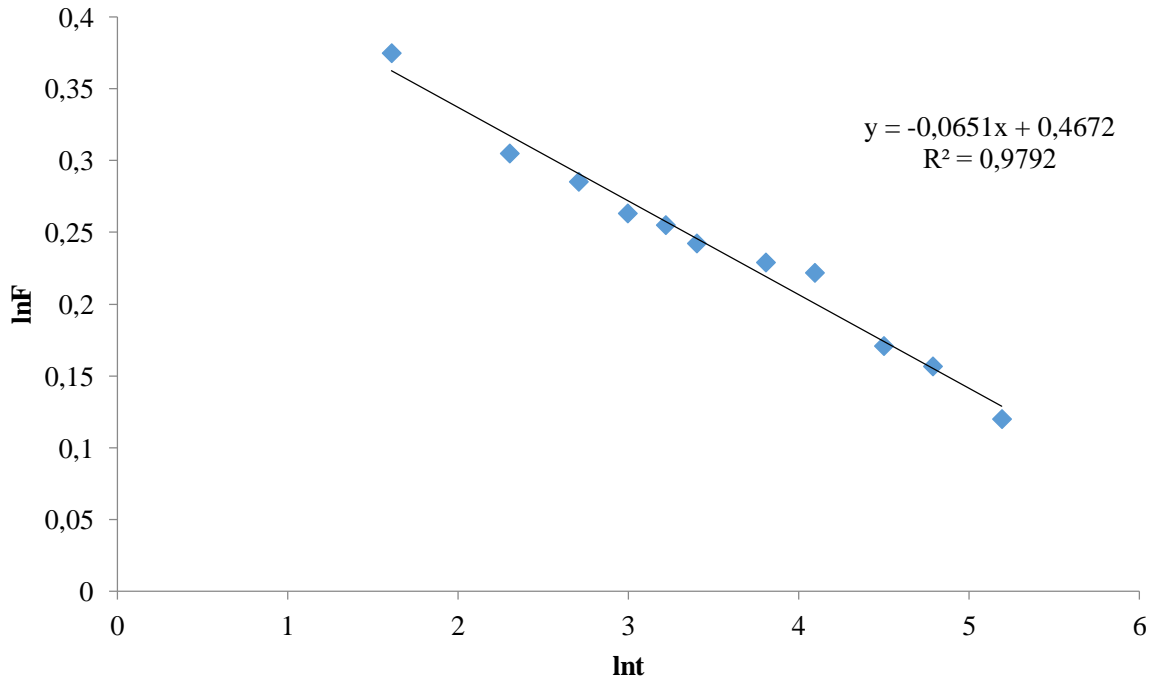
Hidrojellerin şişmesi, Fick kanunu olarak bilinen ve transportun, difüzyonun konsantrasyon gradiyentine bağlıyla ifade edilir (Gökçe, 1994). Polimer yapıların difüzyon mekanizmasının tanımlanmasında kullanışlı ve basit yapısıyla tercih edilen “güç kanunu modeli” Eşitlik 1.8’de verilen şekliyle kullanılmaktadır (Ganji vd., 2010). Bu modelin bir sonraki adımı Eşitlik 1.9 yardımıyla difüzyonel üstel n değeri ve k belirlenerek hidrojellerin difüzyona karar verilmektedir. Şekil 4.21, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.25 ve Şekil 4.26’da verilen doğruların eğimleri kullanılarak Eşitlik 1.9’dan hareketle k ve n değerleri hesaplanmış ve bu değerler Eşitlik 1.10 üzerinde kullanılarak hidrojellerin difüzyonu Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Distile su içerisindeki hidrojellerin difüzyonu

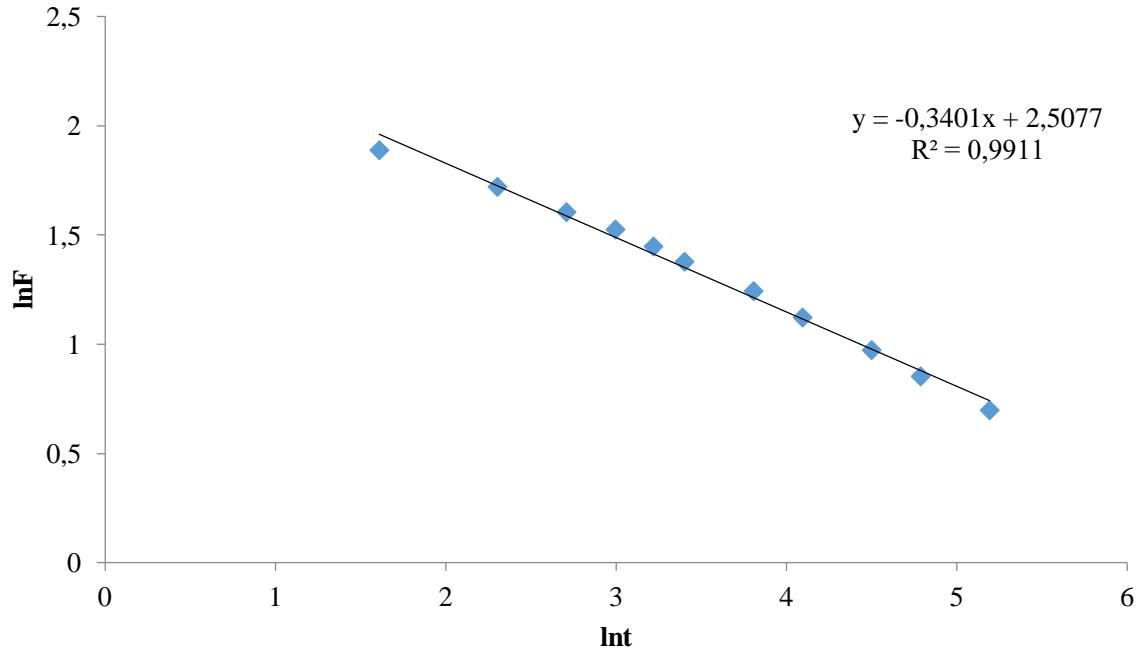
Hidrojel Adı	kx100	n	D (cm ² /dk)
CS-2 Hidrojeli	80.06	0.0358	3.71x10 ⁻²³
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	55.6	0.0995	2.14x10 ⁻¹⁰
CS-ko-HA (HAP ile) Hidrojeli	67.5	0.0744	1.60x10 ⁻¹²
CS-ko-GEL Hidrojeli	4.04	0.4999	6.3x10 ⁻²⁵
GEL-ko-HA Hidrojeli	14.8	0.257	2.54x10 ⁻²⁴
CS/HA/GEL Hidrojeli	62.5	0.0784	2.39x10 ⁻¹²

Çizelge 4.2’de görüldüğü gibi hidrojellerin kütlece şişme yüzdeleri arttıkça difüzyon katsayıları da artmaktadır. Hidrojellerin Çizelge 4.2’de verilen n değerleri 0.5’ten küçük olduğu için sentezlenen hidrojellerde distile su içerisinde Fickian difüzyon mekanizması görülmüştür.

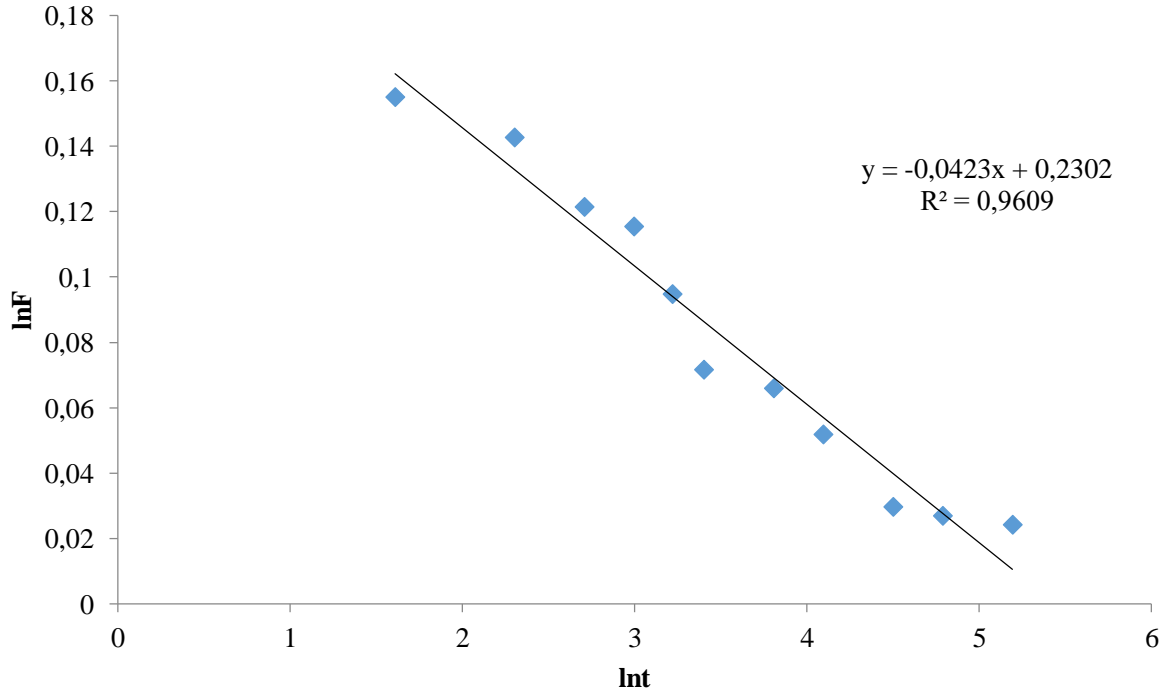
Hidrojellerin, Fluorourasil (5-FU) antikanser ilacı içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinde elde verileri, Eşitlik 1.9 kullanılarak hesaplanmış ve $\ln F/\ln t$ grafikleri oluşturulmuştur. Elde edilen grafiklerin eğimleri Eşitlik 1.9 kullanılarak difüzyonunun temel parametreleri olan k ve n değerleri elde edilmiş ve Eşitlik 1.10 yardımıyla hidrojellerin difüzyon katsayıları hesaplanmıştır. Şekil 4.27’de CS-2 hidrojelinin, Şekil 4.28’de CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ve Şekil 4.29’da CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği verilmiştir.



Şekil 4.27. CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği

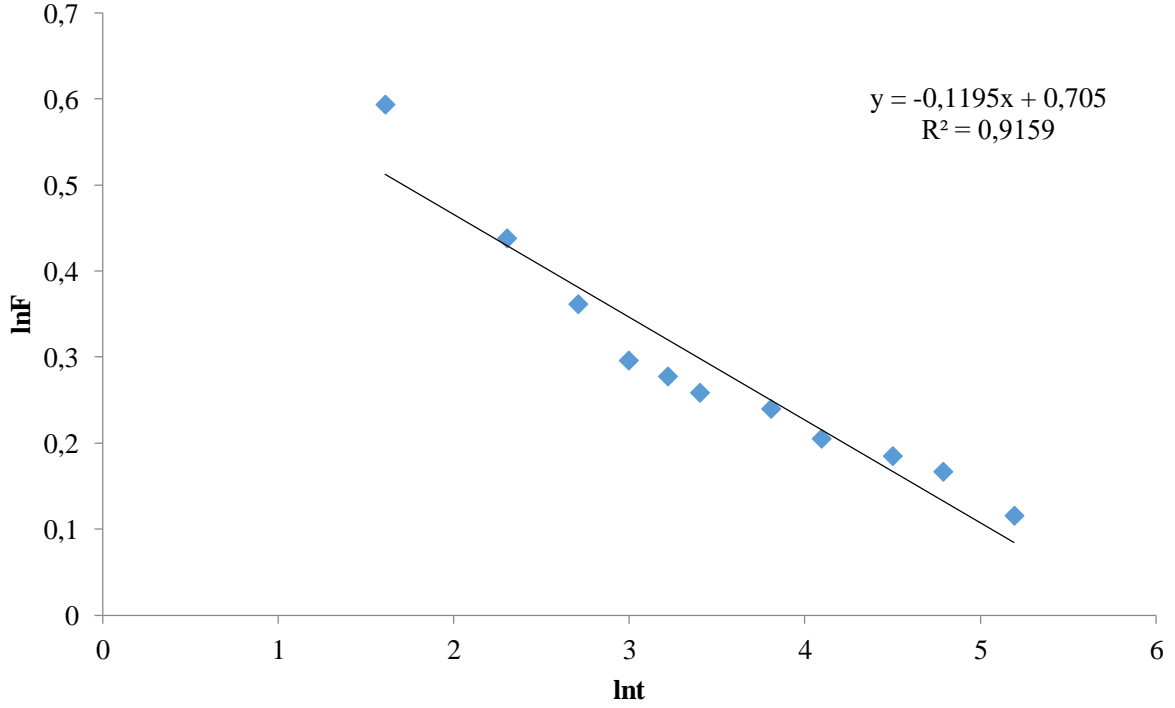


Şekil 4.28. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği



Şekil 4.29. CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği

Şekil 4.30'da CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği verilmiştir.



Şekil 4.30. CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi içerisindeki $\ln F/\ln t$ grafiği

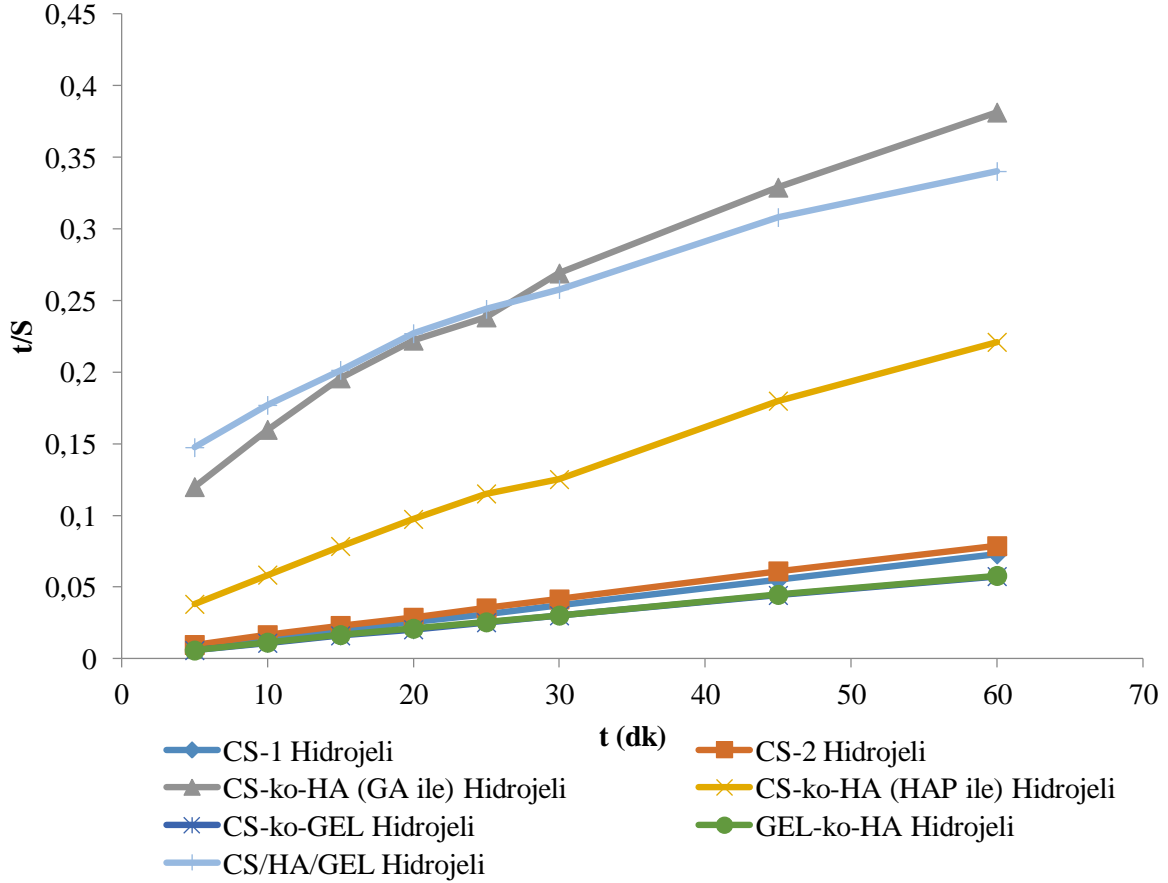
Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29 Şekil 4.30’da verilen doğruların eğimleri kullanılarak Eşitlik 1.9’dan hareketle k ve n değerleri hesaplanmış ve bu değerler Eşitlik 1.10 üzerinde kullanılarak hidrojellerin difüzyonu Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.3. İlaç çözeltisi içerisindeki hidrojellerin difüzyonu

Hidrojel Adı	$k \times 100$	n	D (cm^2/dk)
CS-2 Hidrojeli	62.7	0.0651	1.06×10^{-14}
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	8.15	0.3401	5.24×10^{-6}
CS-ko-GEL Hidrojeli	79.4	0.0423	8.38×10^{-20}
CS/HA/GEL Hidrojeli	49.4	0.1195	3.32×10^{-9}

Çizelge 4.3’te görüldüğü gibi hidrojellerin kütlece şişme yüzdeleri arttıkça difüzyon katsayıları da artmaktadır. Hidrojellerin Çizelge 4.3’te verilen n değerleri 0.5’ten küçük olduğu için sentezlenen hidrojellerde ilaç çözeltisi içerisinde Fickian difüzyon mekanizması görülmüştür.

Hidrojellerin distile su içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinden elde edilen verilerinin Eşitlik 1.2 yardımıyla elde edilen kütlece şişme yüzdelерinin zamana göre değişiminin yorumlanmasıyla t/S oranları hesaplanmıştır. Şekil 4.31’de hidrojellerin distile su içerisinde t/S oranlarının zamana göre değişimi verilmiştir.



Şekil 4.31. Hidrojellerin distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi

Elde edilen veriler ışığında sentezlenen hidrojellerin Schott’un ileri sürdüğü model ile uyumlu olduğu ve hidrojellerin distile su içerisinde şişmelerinin ikinci dereceden difüzyon kinetiğine uyduğu görülmektedir.

Hidrojellerden distile su içerisinde kütlece şişmelerinden elde edilen t/S grafiklerinin eğimi Eşitlik 1.7’de verildiği şekliyle kullanılarak S_{eq} (Teorik) ve k_s değerleri hesaplanmıştır. Distile su içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinde hidrojellerin denge anına ulaştığı S_{eq} (Uygulama) verileriyle birlikte S_{eq} (Teorik) verileri Çizelge 4.4’te ve hidrojellerin distile su içerisindeki k_s sabitleri Çizelge 4.5’te verilmiştir.

Çizelge 4.4. Hidrojellerin distile su içerisindeki S_{eq} değerlerinin karşılaştırılması

Hidrojel Adı	S_{eq} (Teorik)	S_{eq} (Uygulama)
CS-1 Hidrojeli	434.8	728.3
CS-2 Hidrojeli	833.3	882.1
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	1250	1363
CS-ko-HA (HAP ile) Hidrojeli	1111.1	1124.5
CS-ko-GEL Hidrojeli	303.1	490.8
GEL-ko-HA Hidrojeli	370.4	630.5
CS/HA/GEL Hidrojeli	1111.1	1223.2

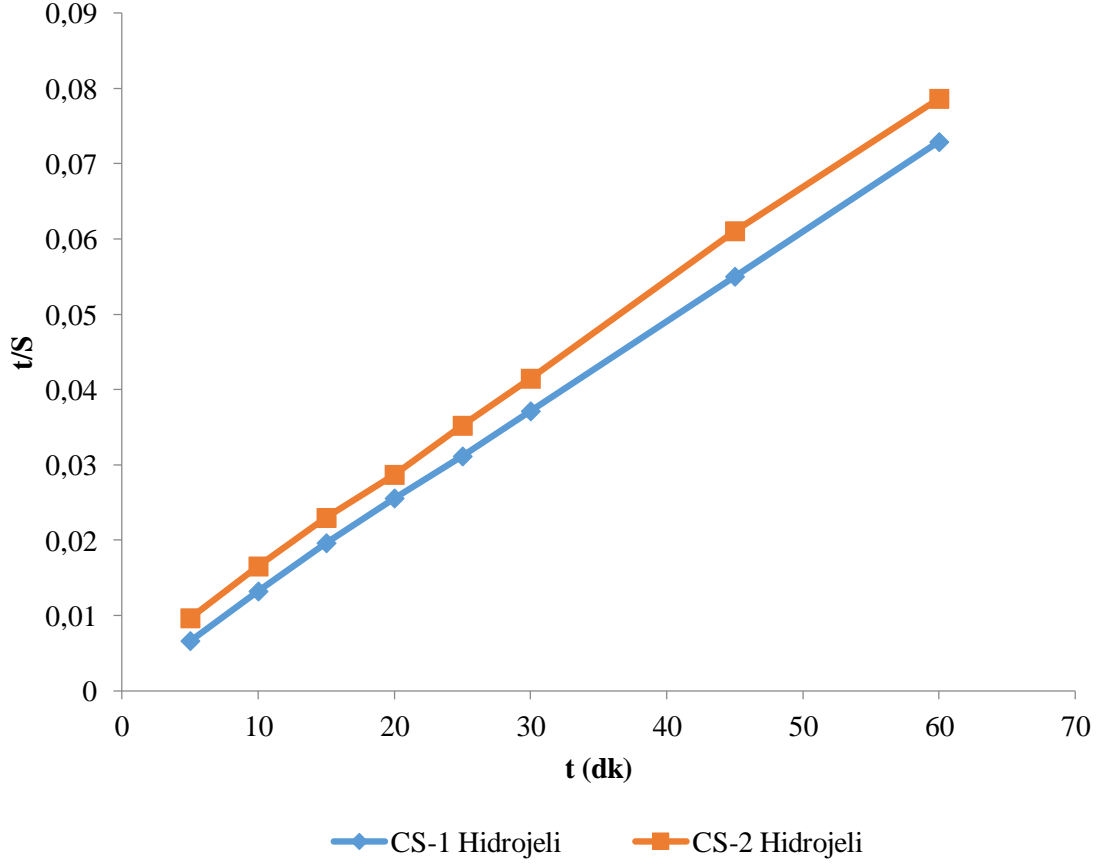
Çizelge 4.4'te görüldüğü gibi S_{eq} (Teorik) ve S_{eq} (Uygulama) verileri birbirleriyle uyumludur.

Çizelge 4.5. Hidrojellerin distile su içerisindeki k_s değerleri

Hidrojel Adı	$k_s \times 100$
CS-1 Hidrojeli	0.003
CS-2 Hidrojeli	0.09
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	0.017
CS-ko-HA (HAP ile) Hidrojeli	0.027
CS-ko-GEL Hidrojeli	0.007
GEL-ko-HA Hidrojeli	0.017
CS/HA/GEL Hidrojeli	0.021

4.5.1. Farklı Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonunun Etkisi

Şekil 4.32'de farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kullanılarak sentezlenen kitosan hidrojellerinin distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi verilmiştir.

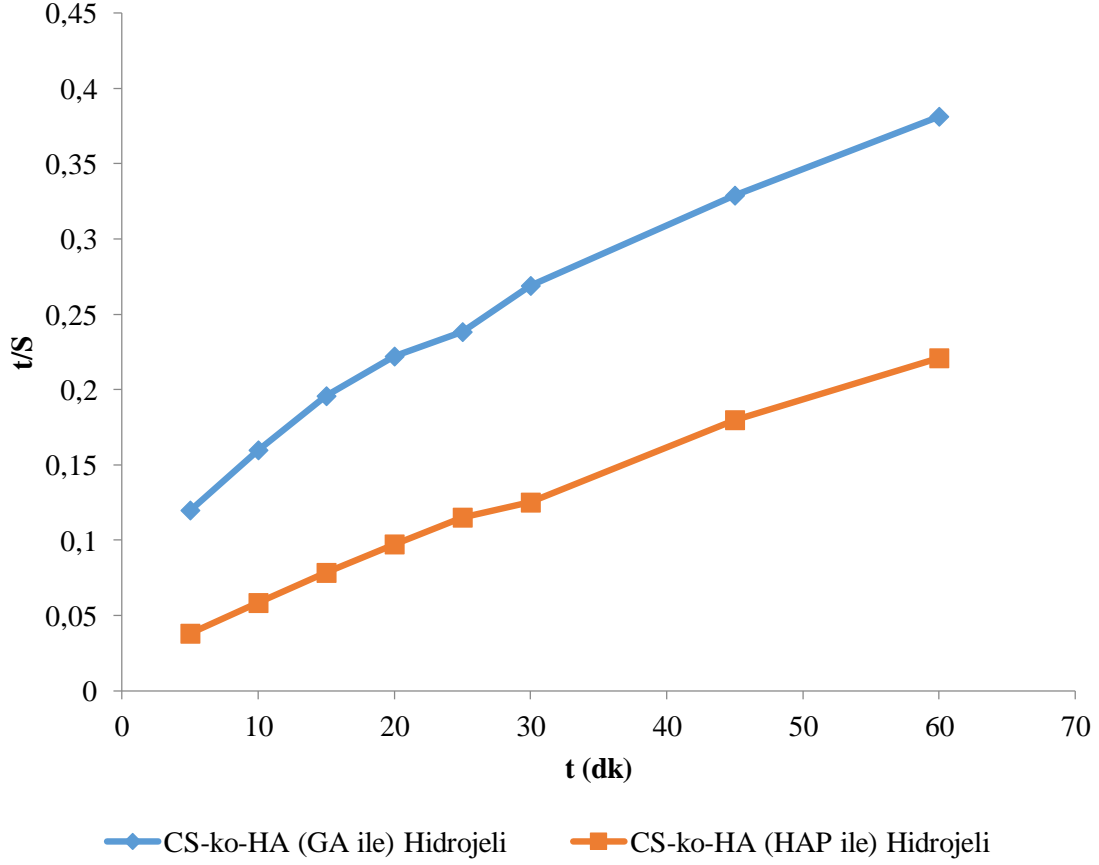


Şekil 4.32. Farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonu kullanılarak sentezlenen kitosan hidrojellerinin t/S oranlarının zamana göre değişimi

Şekil 4.32 incelendiğinde, %0.4'lük glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen CS-2 hidrojelinin, %0.6'lık glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen CS-1 hidrojelinin daha yüksek t/S oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Çapraz bağlayıcı miktarı arttığında hidrojel yapısındaki boşluklar azaldığından hidrojel içerisine su moleküllerinin difüzyon hızı yavaşlamaktadır (Doğu ve Okay, 2005). Düşük çapraz bağlayıcı derişime sahip hidrojelin daha hızlı kütlece şişme gösterdiği saptanmıştır.

4.5.2. Farklı Çapraz Bağlayıcının Etkisi

Şekil 4.33'te farklı çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi verilmiştir.

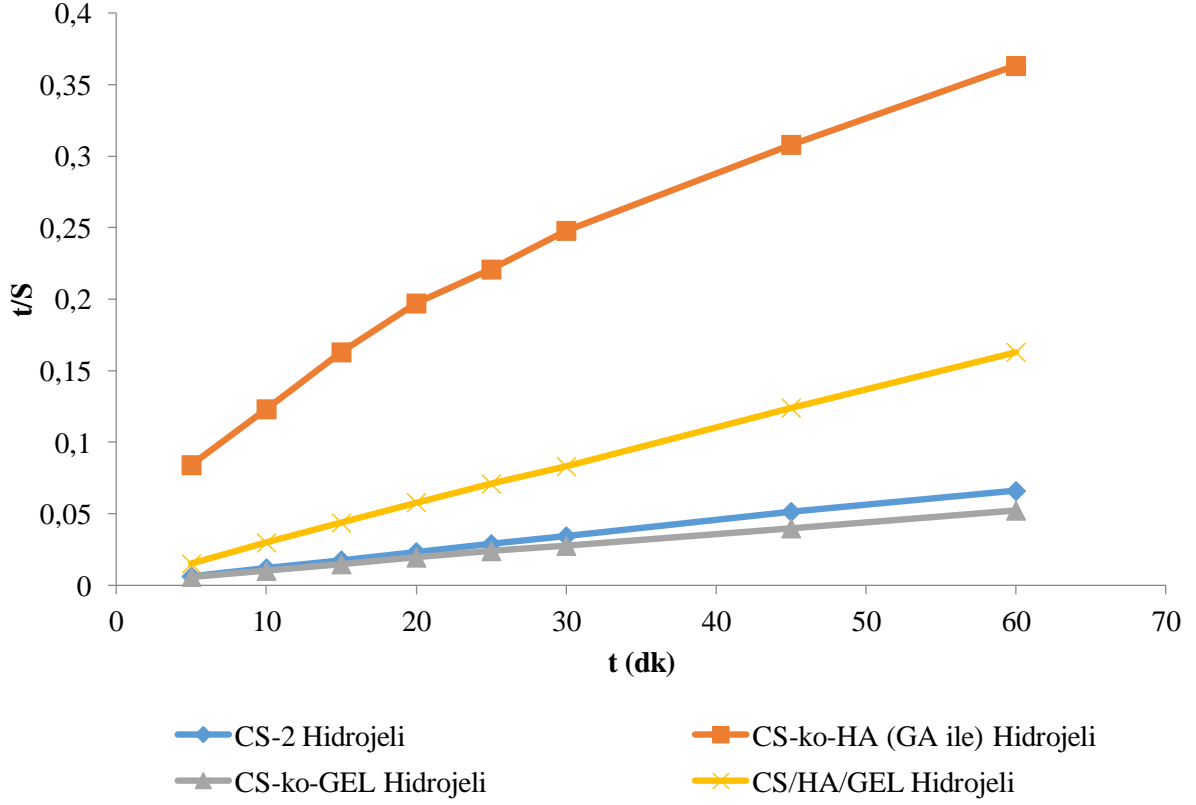


Şekil 4.33. Farklı çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS-ko-HA hidrojellerinin t/S oranlarının zamana göre değişimi

Şekil 4.33 incelendiğinde, CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin CS-ko-HA (HAP ile) hidrojelinden daha yüksek t/S oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Hidroksiapatitin polimer zincirlerini daha sıkı bağlaması sonucunda daha yavaş şişmeye neden olduğu saptanmıştır.

4.5.3. İlaç Çözeltisinde ve Saf Distile Suda Bekletilen Hidrojellerin Karşılaştırılması

Şekil 4.34'te hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki t/S oranının zamana göre değişimi verilmiştir.



Şekil 4.34. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi

Elde edilen veriler ışığında sentezlenen hidrojellerin Schott'un ileri sürdüğü model ile uyumlu olduğu ve hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisinde şişmelerinin ikinci dereceden difüzyon kinetiğine uyduğu görülmektedir.

Hidrojellerden Fluorourasil (5-FU) içerisinde kütlece şişmelerinden elde edilen t/S grafiklerinin eğimi Eşitlik 1.7'de kullanılarak S_{eq} (Teorik) ve k_s değerleri hesaplanmıştır. İlaç çözeltisi içerisinde gerçekleştirilen dinamik şişme testlerinde hidrojellerin denge anına ulaştığı S_{eq} (Uygulama) verileriyle birlikte S_{eq} (Teorik) verileri Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki S_{eq} değerlerinin karşılaştırılması

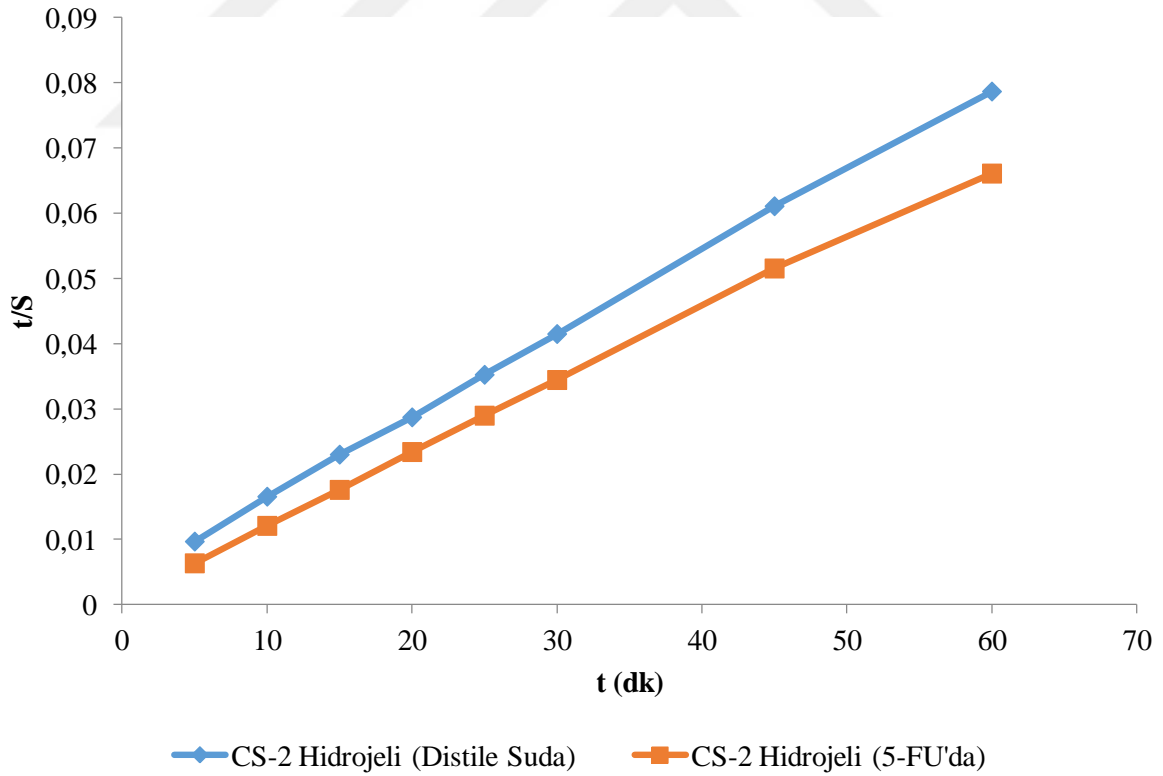
Hidrojel Adı	S_{eq} (Teorik)	S_{eq} (Uygulama)
CS-2 Hidrojeli	434.8	728.3
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	1111.1	1281.9
CS-ko-GEL Hidrojeli	322.6	388.9
CS/HA/GEL Hidrojeli	833.3	937

Çizelge 4.6’da görüldüğü gibi S_{eq} (Teorik) ve S_{eq} (Uygulama) verileri birbirleriyle uyumludur. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki k_s değerleri Çizelge 4.7’de verilmiştir.

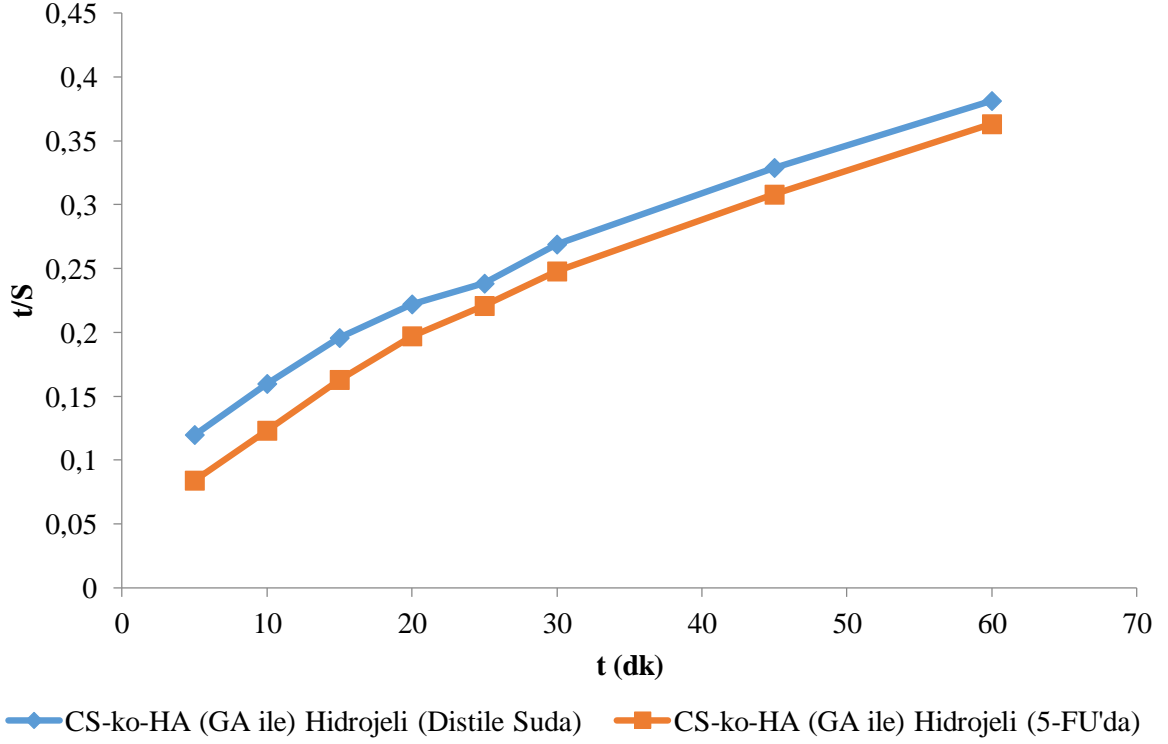
Çizelge 4.7. Hidrojellerin ilaç çözeltisi içerisindeki k_s değerleri

Hidrojel Adı	$k_s \times 100$
CS-2 Hidrojeli	0.09
CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	0.025
CS-ko-GEL Hidrojeli	0.005
CS/HA/GEL Hidrojeli	0.025

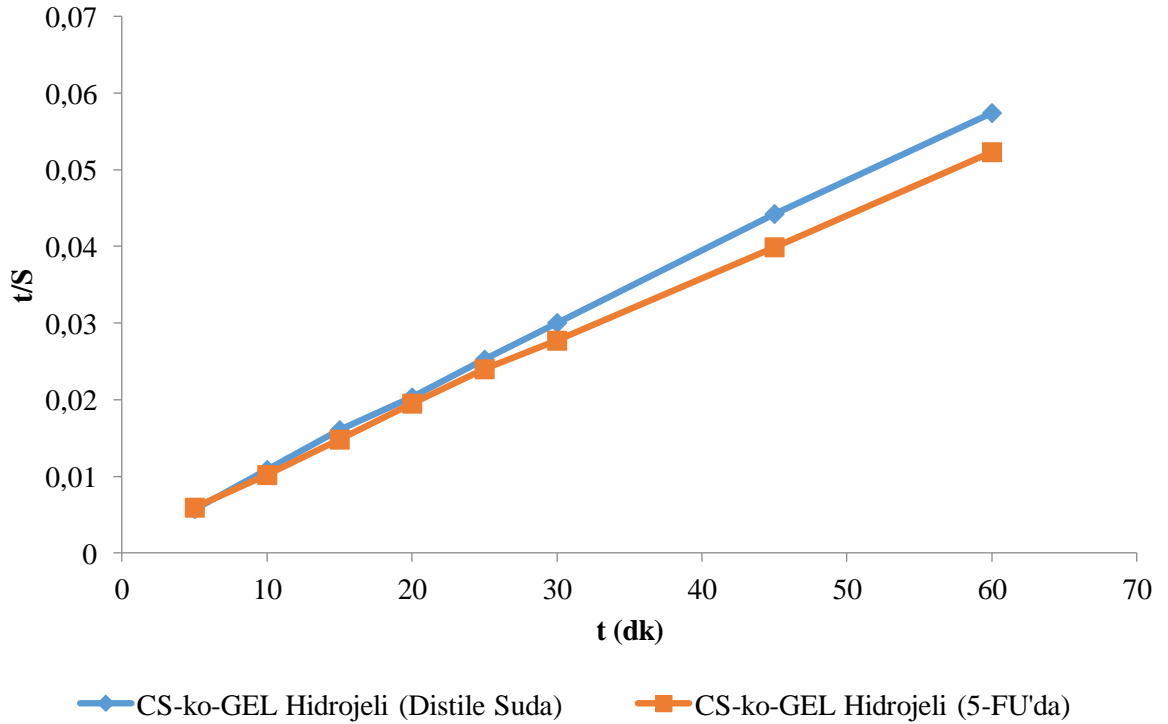
Şekil 4.35’te CS-2 hidrojelinin, Şekil 4.36’da CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ve Şekil 4.37’de CS-ko-GEL ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi verilmiştir.



Şekil 4.35. CS-2 hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi

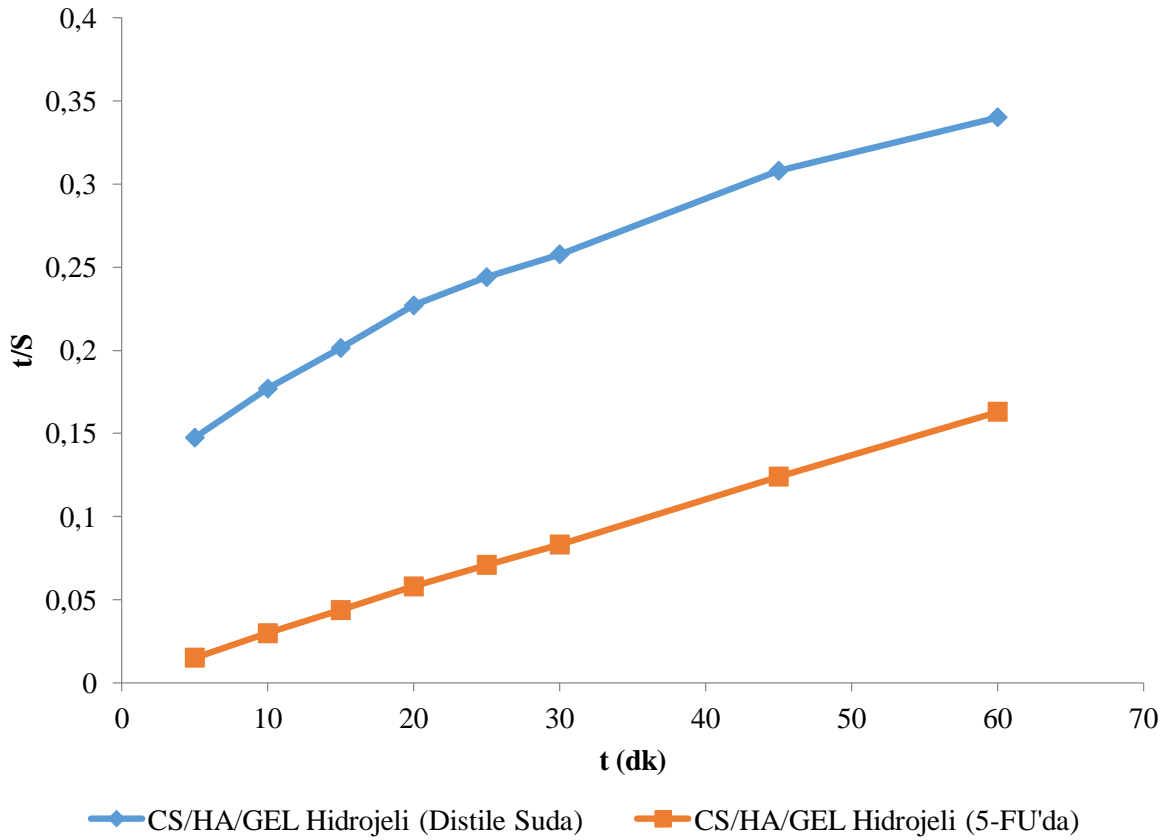


Şekil 4.36. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi



Şekil 4.37. CS-ko-GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi

Şekil 4.38’de CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi verilmiştir.



Şekil 4.38. CS/HA/GEL hidrojelinin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranlarının zamana göre değişimi

Şekil 4.35, Şekil 4.36, Şekil 4.37 ve Şekil 4.38’de verilen hidrojellerin ilaç çözeltisi ve distile su içerisindeki t/S oranları karşılaştırıldığında distile su içerisinde daha hızlı şiştikleri gözlemlenmiştir. Fluorourasil’in distile suya göre daha yüksek molekül kütlesine sahip olması polimer zincirleri içerisine daha az miktarda ilaç çözeltisi girmesine neden olur. Polimer içerisine daha az çözücü molekülün girmesi sonucunda hidrojellerin kütlece şişmeleri düşerken şişme hızları da düşmektedir.

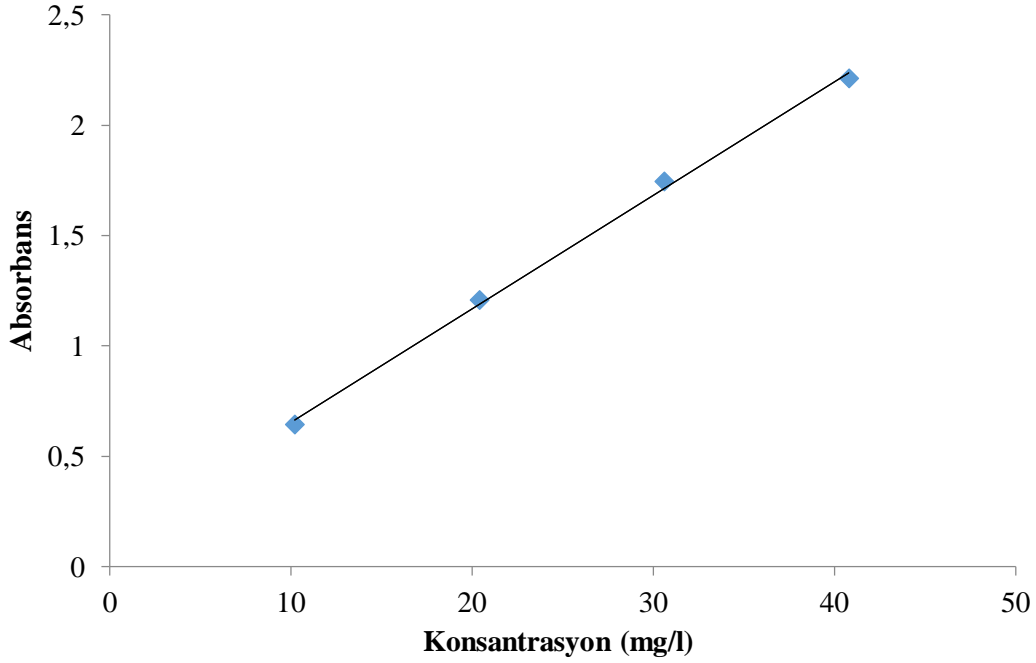
4.6. Hidrojellerin İlaç Emilimi

Hidrojellerin ilaç emiliminin araştırılması amacıyla, kalibrasyon seti hazırlanmış ve kalibrasyon eğrisinin elde edilmesinin ardından alınan hidrojel örnekleri, 3 mL ve 50 ppm derişimde hazırlanan 5-FU çözeltileri içerisinde bekletilmiştir. İlaç absorpsiyonunun belirlenmesi amacıyla 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda UV-Vis. spektrofotometre ile alınan

ölçümlerle ilaç konsantrasyonları ölçülerek kaydedilmiştir. Elde edilen ilaç konsantrasyonlarındaki değişimlerden hareketle hidrojellerin ilaç emilimi belirlenmiştir.

4.6.1. Kalibrasyon Setinin Hazırlanması

Fluorourasil (5-FU) stok çözeltisi hazırlandıktan sonra stok çözelti seyreltilerek farklı konsantrasyonlara sahip standart çözeltiler oluşturulmuştur. Hazırlanan çözeltiler UV-Vis spektrofotometre ile ölçülmüş ve koordinat düzlemi üzerinde ölçülen absorbans değerlerinin karşılık geldiği konsantrasyonlarla kesim noktaları birleştirilerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Şekil 4.39'da kalibrasyon eğrisi ve Çizelge 4.8'de hidrojellerin 5-FU ilaç emilimi verilmiştir.



Şekil 4.39. Kalibrasyon eğrisi

Çizelge 4.8. Hidrojellerin 5-FU ilaç emilimi

t(dk)	Hidrojel Adı			
	CS-2 Hidrojeli	CS-ko-HA (GA ile) Hidrojeli	CS-ko-GEL Hidrojeli	CS/HA/GEL Hidrojeli
30	0.57 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.85 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.02 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.36 mg(5-FU)/g(kurujel)
60	0.61 mg(5-FU)/g(kurujel)	1.03 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.19 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.43 mg(5-FU)/g(kurujel)
90	0.67 mg(5-FU)/g(kurujel)	1.06 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.21 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.46 mg(5-FU)/g(kurujel)
120	0.82 mg(5-FU)/g(kurujel)	1.18 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.23 mg(5-FU)/g(kurujel)	0.47 mg(5-FU)/g(kurujel)

Çizelge 4.8'deki hidrojellerin ilaç emilimi incelendiğinde, CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin en yüksek ilaç emilimine sahip olduğu ve en düşük ilaç emiliminin CS-ko-GEL hidrojeline gerçekleştiği gözlemlenmiştir. CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin kütlece şişme yüzdesi daha yüksek olduğu için daha fazla ilaç molekülleri hidrojelin gözenekleri içine girmiştir. Bu nedenle ilaç emiliminin arttığı saptanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yumuşak doku genişleticilerin kullanımı klinikte cerrahi uygulamalarda karşımıza çıkmaktadır. Hidrojeller, yumuşak dokuların genişletilmesinde uygulamalardaki üstünlükleri nedeniyle tercih edilmektedir. Dental uygulamalarda yumuşak doku genişleticilerin birçok kullanımı olmakla beraber özellikle dental implant uygulamalarında osseointegrasyonun sağlanmasıyla başarılı sonuçların ortaya konmasında hayati öneme sahiptir. Bu tez çalışmasında, kitosan, hyaluronik asit ve jelatin biyouyumlu doğal polimerleri kullanılarak dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici hidrojellerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda sentezlenen hidrojellerin şişme kinetiği incelenmiştir. Kitosan, hyaluronik asit ve jelatin içeren hidrojellerin dental uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanımının bulunmaması bu yüksek lisans tezinin yenilikçi yönüdür.

CS-1, CS-2, CS-ko-HA (GA ile), CS-ko-GEL ve CS/HA/GEL hidrojellerinin sentezinde -20 °C'de derin dondurucuda soğutarak/dondurarak jelleştirme tekniği kullanılmış olup CS-ko-GEL hidrojeli ise serbest radikal zincir polimerizasyon ile oda sıcaklığında jelleştirilmiştir. CS-ko-HA (HAP ile) hidrojeli gama radyasyonla ışınlama altında sentezlenmiştir. Tüm sentezlenen hidrojellerin jelleşme yüzdeleri %84-92 arasında bulunmuştur. Hidrojellerin karakterizasyonunun belirlenmesi amacıyla, FT-IR ve SEM analizleri yapılarak distile su içerisinde ve Fluorourasil (5-FU) içerisinde dinamik şişme testleri gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin sentezinde farklı polimerler (kitosan, hyaluronik asit ve jelatin), farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve farklı çapraz bağlayıcılar (GA ve HAP) kullanılarak hidrojellerin şişme davranışına etkisi incelenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin dental uygulamalarda dokunun en zayıf olduğu yara iyileşmesini sağlayacak model ilaç 5-FU ile yüklenerek, ilaç çözeltisi içerisindeki şişme davranışları ve şişme kinetiği incelenerek değerlendirilmiştir. Hidrojellerin ilaç emilimleri belirlenmiştir.

Hidrojellerin kütlece şişme yüzdeleri değerlendirildiğinde, çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun artmasıyla kütle şişme yüzdelerinin azaldığı saptanmıştır. Bu durum yüksek derişime sahip çapraz bağlayıcı kullanıldığında polimer zincirlerinin birbirine daha sıkı bağlanmasıyla hidrojel üzerindeki gözeneklerin daralması sonucu kütlece şişmenin azalmasıyla açıklanabilir. CS-ko-HA hidrojellerinden GA çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen hidrojelinin, HAP çapraz bağlayıcısı kullanılarak sentezlenen hidrojeline göre kütlece daha fazla şişme gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu durum ise HAP'ın polimer

zincirlerini daha sıkı bağlaması sonucu daha az çözücü molekülün hidrojel içerisine girdiğini göstermektedir. FT-IR ve SEM sonuçları literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Hidrojellerin distile su içerisindeki şişme davranışları değerlendirildiğinde, kitosan üzerine hyaluronik asit eklenerek oluşturulan (CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinde kütlece şişmenin en yüksek olduğu görülmüştür. Hyaluronik asitin ilave edilmesiyle yapının gözenek boyutlarının artması ve esneklik sağlamasıyla beraber hyaluronik asitin yüksek miktarlarda su tutma kabiliyetiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. En düşük kütlece şişme CS-ko-GEL hidrojelinde görülmüştür. Bu sonuçlara göre, jelatinin kütlece şişmeyi azalttığı saptanmıştır. Kitosana jelatin ilave edilmesiyle, polimer zincirleri birbirleriyle fiziksel dolaşma göstererek hidrojel yapısının yoğunluğunun artmasına neden olduğu ve yoğunluk artışı sonucunda kütlece şişmenin azaldığı görülmüştür.

Sentezlenen hidrojellerin distile su içerisinde ilaç çözeltisine göre daha yüksek kütlece şişme gösterdikleri görülmüştür. İlaç çözeltisinin molekül kütlesi distile suya göre daha yüksektir. Çözücünün molekül kütlesinin artmasıyla polimer içerisine çözücü girişi zorlaşır. Polimer içerisine daha az çözücü molekülün girmesi sonucunda hidrojellerin kütlece şişmeleri düşmektedir. Elde edilen tüm bulgular sonucunda, hidrojellerin distile su ve ilaç çözeltisi içerisinde Schott'un ileri sürdüğü model ile uyumlu olduğu ve şişmelerinin ikinci dereceden difüzyon kinetiğine uyduğu görülmüştür. Hidrojellerin şişmesi, Fick kanunu olarak bilinen ve transportun, difüzyonun konsantrasyon gradiyentine bağlıyla ifade edilir. Hem distile suda hem de ilaç çözeltisi içinde hidrojellerin kütlece şişme yüzdeleri arttıkça difüzyon katsayıları da artmaktadır. Hidrojellerin grafiklerde elde edilen n değerleri 0.5'ten küçük olduğu için sentezlenen hidrojellerde distile su ve ilaç çözeltisi içerisinde Fickian difüzyon mekanizması görülmüştür.

Sunulan tez çalışması kapsamında, sentezlenen tüm hidrojeller, gerekli klinik araştırmalarda değerlendirildikten sonra, hidrofilik yapısı nedeni ile en yüksek derecede şişme kapasitesi ve en yüksek ilaç emilimi olan CS-ko-HA (GA ile) hidrojelinin dental uygulamalardaki yumuşak doku genişletici olarak kullanabileceği öngörülmüştür. Son olarak, tez çalışmamın devamı niteliğinde gelecekte, sentezlenen hidrojellerin in-vitro ortamında mikrobiyal aktivite testlerinin insan vücudu ile uyumluluğunun belirlenmesi için sitotoksikite testi uygulanmasının yapılması düşünülmektedir. Aynı zamanda bu hidrojellerde dokunun en zayıf olduğu yara iyileşmesini sağlayacak ilaçları emiliminin yüksek olduğu saptandığından kontrollü ilaç salım çalışmalarının yapılması da planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbass, M., El-Rashidy, A. A., Sadek, K. M., Moshy, S. E., Radwan, I. A., Rady, D., Dörfer, C. E., & Fawzy El-Sayed, K. M. (2020). Hydrogels and Dentin-Pulp Complex Regeneration: From the Benchtop to Clinical Translation. *Polymers*, 12(12), 2935.
- Abdel Mouez, M., Zaki, N. M., Mansour, S., & Geneidi, A. S. (2014). Bioavailability enhancement of verapamil HCl via intranasal chitosan microspheres. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 51, 59–66.
- Ahmadian, E., Eftekhari, A., Dizaj, S. M., Sharifi, S., Mokhtarpour, M., Nasibova, A. N., Khalilov, R., & Samiei, M. (2019). The effect of hyaluronic acid hydrogels on dental pulp stem cells behavior. *International journal of biological macromolecules*, 140, 245–254.
- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121.
- Akalın, O. G. (2011). Jelatin Hidrojellerinin Sentezlenmesi, Şişme/Bozunma Davranışlarının İncelenmesi ve Uygun İmmobilize Lipaz-Jelatin Hidrojel Sisteminin Oluşturulması (Yüksek Lisans Tezi), Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Akkurt, M. D. (2012). Kitin, Kitosan ve Diş Hekimliğindeki Kullanım Alanları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 6(2), 1206-1211.
- Almeida, L., Babo, P. S., Silva, C. R., Rodrigues, M. T., Hebling, J., Reis, R. L., & Gomes, M. E. (2018). Hyaluronic acid hydrogels incorporating platelet lysate enhance human pulp cell proliferation and differentiation. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 29(6), 88.
- Alpay, U. C. (1993). Doku Genişleticilerin Klinik Kullanımı (Uzmanlık Tezi), Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Amiryaghoubi, N., Noroozi Pesyan, N., Fathi, M., & Omid, Y. (2020). Injectable thermosensitive hybrid hydrogel containing graphene oxide and chitosan as dental pulp stem cells scaffold for bone tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, 162, 1338–1357.
- Austad, E. D., & Rose, G. L. (1982). A self-inflating tissue expander. *Plastic and reconstructive surgery*, 70(5), 588–594.

- Azizian S. (2004). Kinetic models of sorption: a theoretical analysis. *Journal of colloid and interface science*, 276(1), 47–52.
- Bae, K., Jun, E. J., Lee, S. M., Paik, D. I., & Kim, J. B. (2006). Effect of water-soluble reduced chitosan on *Streptococcus mutans*, plaque regrowth and biofilm vitality. *Clinical oral investigations*, 10(2), 102–107.
- Bajpai, S. K., & Singh, S. (2006). Analysis of swelling behavior of poly(methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake. *Reactive and Functional Polymers*, 66(4), 431–440.
- Basan, S. (2001). *Polimer kimyası, Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları No:8, Sivas, s. 367.*
- Bayraktar İ. (2013). *Manyetik Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi), Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.*
- Baysal, K., Aroguz, A. Z., Adiguzel, Z., & Baysal, B. M. (2013). Chitosan/alginate crosslinked hydrogels: preparation, characterization and application for cell growth purposes. *International journal of biological macromolecules*, 59, 342–348.
- Bazmandeh, A. Z., Mirzaei, E., Fadaie, M., Shirian, S., & Ghasemi, Y. (2020). Dual spinneret electrospun nanofibrous/gel structure of chitosan-gelatin/chitosan-hyaluronic acid as a wound dressing: In-vitro and in-vivo studies. *International journal of biological macromolecules*, 162, 359–373.
- Bender, L., Boostrom, H. M., Varricchio, C., Zuanon, M., Celiksoy, V., Sloan, A., Cowpe, J., & Heard, C. M. (2020). A novel dual action monolithic thermosetting hydrogel loaded with lidocaine and metronidazole as a potential treatment for alveolar osteitis. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 149, 85–94.
- Bigi, A., Cojazzi, G., Panzavolta, S., Roveri, N., & Rubini, K. (2002). Stabilization of gelatin films by crosslinking with genipin. *Biomaterials*, 23(24), 4827–4832.
- Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252–267.
- Collins, M. N., & Birkinshaw, C. (2013). Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review. *Carbohydrate polymers*, 92(2), 1262–1279.

- Croisier, F., & Jérôme, C. (2013). Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *European Polymer Journal*, 49(4), 780–792.
- Curcio, M., Gianfranco Spizzirri, U., Iemma, F., Puoci, F., Cirillo, G., Parisi, O. I., & Picci, N. (2010). Grafted thermo-responsive gelatin microspheres as delivery systems in triggered drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(1), 48–55.
- Deghiedy, N. M. A. (2010). Synthesis and Characterization of Superabsorbent Hydrogels Based on Natural Polymers Using Ionizing Radiations (M.Sc. Thesis), Faculty of Science Al-Azhar University, Egypt.
- Demirci, R. (2003). UV Işınları ile Sertleşebilen Akrilat/Vinil Eter Bazlı İç İç Girmiş Polimerik Ağ Yapıların (IPN) Sentezi ve Karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi), Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Demirtaş, T. T. (2007). Süpergözenekli, IPN/yarı-IPN Hidrojellerin Sentezi ve Hücre Kültürlerinde Kullanımı (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Deng, Y., Ren, J., Chen, G., Li, G., Wu, X., Wang, G., Gu, G., & Li, J. (2017). Injectable in situ cross-linking chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for abdominal tissue regeneration. *Scientific reports*, 7(1), 2699.
- Dengre, R., Bajpai, M., & Bajpai, S. K. (2000). Release of vitamin B12 from poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-crosslinked polyacrylamide hydrogels: A kinetic study. *Journal of Applied Polymer Science*, 76: 1706-1714.
- Devine, D. M., & Higginbotham, C. L. (2003). The synthesis of a physically crosslinked NVP based hydrogel. *Polymer*, 44(26), 7851–7860.
- Dhawade, P. P., & Jagtap, R. N. (2012). Characterization of the glass transition temperature of chitosan and its oligomers by temperature modulated differential scanning calorimetry. *Adv Appl Sci Res*, 3(3), 1372.
- Doğu, Y., & Okay, O. (2005). Swelling-deswelling kinetics of poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels formed in PEG solutions. *Journal of Applied Polymer Science*, 99(1), 37–44.
- Dorkoosh, F. A., Brussee, J., Verhoef, J. C., Borchard, G., Rafiee-Tehrani, M., & Junginger, H. E. (2000). Preparation and NMR characterization of superporous hydrogels (SPH) and SPH composites. *Polymer*, 41(23), 8213-8220.

- Downes, R., Lavin, M., & Collin, R. (1992). Hydrophilic expanders for the congenital anophthalmic socket. *Advances in ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 9, 57–61.
- Drury, J. L., & Mooney, D. J. (2003). Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*, 24(24), 4337–4351.
- Efe, H. (2010). 4-Akrilomorfolin Esaslı Hidrojellerin Sentezi ve İlaç Salım Kinetiğinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi), Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Elçi, S. D. (2019). Kitosan Türevlerini İçeren Hidrojellerin ve Çözeltilerin Hemostatik Özelliklerinin Değerlendirilmesi (Doktora Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- El-Mohdy, A. H. L. & Safrany, A. (2008). Preparation of fast response superabsorbent hydrogels by radiation polymerization and crosslinking of N-isopropylacrylamide in solution. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(3), 273–279.
- Ende, M. T. A., & Peppas, N. A. (1996). Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. I. Polymer characterization. *Journal of Applied Polymer Science*, 59(4), 673–685.
- Ende, M. T. A., & Peppas, N. A. (1997). Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. II. Diffusion and release studies. *Journal of Controlled Release*, 48(1), 47–56.
- Erdöl Aydın, N. (2018). Hidroksiapatit-Jelatin ve Hidroksiapatit-Kitosan Biyokompozitlerin Yapay Vücut Sıvısı Ortamında Üretimi Sırasında 5-FU İlacının Yüklenmesi ve İlaç Salım Çalışmaları. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11 (3) , 587-605.
- Favatela, F., Horst, M. F., Bracone, M., Gonzalez, J., Alvarez, V., & Lassalle, V. (2020). Gelatin/Cellulose nanowhiskers hydrogels intended for the administration of drugs in dental treatments: Study of lidocaine as model case. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101886.
- Galler, K. M., & D'Souza, R. N. (2011). Tissue engineering approaches for regenerative dentistry. *Regenerative medicine*, 6(1), 111–124.
- Ganji, F., & Vasheghani-Farahani, E. (2009). Hydrogels in controlled drug delivery systems, *Iranian Polymer Journal*, 18(1 (103)), 63-88.

- Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., & Vasheghani-Farahani, E. (2010). Theoretical description of hydrogel swelling: a review, *Iranian Polymer Journal*, 19 (5), 375-398.
- Ganss, C., Lussi, A., Grunau, O., Klimek, J., & Schlueter, N. (2011). Conventional and anti-erosion fluoride toothpastes: effect on enamel erosion and erosion-abrasion. *Caries research*, 45(6), 581–589.
- Garner, C. M. (2000). The synthesis of a super absorbent polymer. *Modular Laboratory Program in Chemistry*, Baylor University, 739.
- Gökçe M. (1994). Hidrofilik Jellere Biyomoleküllerin İmmobilizasyonu ve Oftamolojideki Uygulamaları (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Gölen İ. (2020). Çapraz Bağlı Akrilamid-Maleik Anhidrit Kopolimerlerinin Sentezi, Yapısal Analizleri ve Hidrojel Özelliklerinin Araştırılması (Doktora Tezi), Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Gümüşderelioğlu, M. (2002). Biyomalzemeler. *Bilim ve Teknik Dergisi*, Yeni Ufuklara Doğru eki, 416.
- Heldin, P. (2005). *Chemistry and Biology of Hyaluronan*. Edited by Hari G. Garg and Charles A. Hales. *ChemBioChem*, 6(7), 1288–1289.
- Hemshekhar, M., Thushara, R. M., Chandranayaka, S., Sherman, L. S., Kemparaju, K., & Girish, K. S. (2016). Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative medicine. *International journal of biological macromolecules*, 86, 917–928.
- Hoffman A. S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 3–12.
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18-23.
- Hong, W., Zhao, X., & Suo, Z. (2008). Drying-induced bifurcation in a hydrogel-actuated nanostructure. *Journal of Applied Physics*, 104(8), 084905.
- Husain, S., Al-Samadani, K. H., Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., Zohaib, S., & Qasim, S. B. (2017). Chitosan Biomaterials for Current and Potential Dental Applications. *Materials (Basel, Switzerland)*, 10(6), 602.

- İmren, D. (2003). pH-Duyarlı ve/veya Biyobozunur Dekstran Hidrojeller: Sentez, Karakterizasyon ve Kolona-Özgül İlaç Salımı (Doktora Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- İzol, D. (2006). Hidrofobik Özellikli poli[2-(diethylamino)ethylmetakriat-ko-n-vinil-2-Pirolidon/Oktadesil Akrilat Hidrojellerinin Sentezi ve Yüzey Aktif Madde Adsorpsiyonunda Kullanımı (Yüksek Lisans Tezi), Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Jeong, B., Kim, S. W., & Bae, Y. H. (2002). Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 37–51.
- Kaigler, D., & Mooney, D. (2001). Tissue engineering's impact on dentistry. *Journal of dental education*, 65(5), 456–462.
- Kaner, D., & Friedmann, A. (2010). Soft tissue expansion with self-filling osmotic tissue expanders before vertical ridge augmentation: a proof of principle study. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(1), 95–101.
- Kang, H.-J., Park, S.-S., Saleh, T., Ahn, K.-M., & Lee, B.-T. (2020). In vitro and in vivo Evaluation of Ca/P-Hyaluronic Acid/Gelatin Based Novel Dental Plugs for One-Step Socket Preservation. *Materials & Design*, 108891.
- Kathuria, N., Tripathi, A., Kar, K. K., & Kumar, A. (2009). Synthesis and characterization of elastic and macroporous chitosan-gelatin cryogels for tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 5(1), 406–418.
- Kazancıoğlu E. (2001). Tegomer H-Si 2111-Ce(IV) Redoks Çifti ile Başlatılmış NIPAAm Jelleri ve PNIPAAm/PVSi 2250 Semi IPN'leri (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kumar, A., Mishra, R., Reinwald, Y., & Bhat, S. (2010). Cryogels: Freezing unveiled by thawing. *Materials Today*, 13(11), 42–44.
- Kumar, M. N. V. R. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46(1), 1–27.
- Kumari, P. V. K., Rao, Y. S., & Akhila, S. (2019). Role of nanocomposites in drug delivery. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 8(3), 094–103.

- Kundakçı, S., Ögüt, H. G., Üzüm, Ö. B., & Karadağ, E. (2011). Equilibrium Swelling Characterization and Dye Uptake Studies of Acrylamide-co-Methylenesuccinic Acid Hydrogels and Semi-IPNs with PEG. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 50(9), 947–956.
- Kutlusoy, T. (2016). Kitosan-ko-Hyaluronik Asit Kriyojellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi), Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Küçük Kurt, S., & Alpaslan, G. (2016). Yumuşak Doku Genişletici Materyaller ve Oral & Maksillofasiyal Cerrahinde Kullanımları, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 26 (4).
- Küçüktepe, S. (2006). İki Basamaklı Polimerizasyon Yöntemiyle Makrogözenekli poli [2-(diethylamino) etilmetakrilat-ko-n,n-dimetilakrilamid] Hidrojellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi), Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ledward, D. A. (2000). Gelatin. In: G.O. Phillips & P.A. Williams (Eds). *Handbook of Hydrocolloids*, Cambridge, Woodhead, 67–86.
- Lee, J. (2008). Development of an anisotropic swelling hydrogel for tissue expansion: Control over the degree, rate and direction of hydrogel swelling. (Doctor of Philosophy Thesis), Georgia Institute of Technology, Georgia.
- Lu, Z., Gao, J., He, Q., Wu, J., Liang, D., Yang, H., & Chen, R. (2017). Enhanced Antibacterial and Wound Healing Activities Of Microporous Chitosan-Ag/ZnO Composite Dressing. *Carbohydrate polymers*, 156, 460–469.
- Luo, Y., Teng, Z., Li, Y., & Wang, Q. (2015). Solid lipid nanoparticles for oral drug delivery: chitosan coating improves stability, controlled delivery, mucoadhesion and cellular uptake. *Carbohydrate polymers*, 122, 221–229.
- Lv, B., Bu, X., Da, Y., Duan, P., Wang, H., Ren, J., & Ma, J. (2020). Gelatin/PAM double network hydrogels with super-compressibility. *Polymer*, 123021.
- Mahdavinia, G., Pourjavadi, A., Hosseinzadeh, H., & Zohuriaan, M.. (2004). Modified chitosan 4. Superabsorbent hydrogels from poly(acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt- and pH-responsiveness properties. *European Polymer Journal*, 40(7), 1399–1407.

- Masaro, L., & Zhu, X. (1999). Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids. *Progress in Polymer Science*, 24(5), 731–775.
- Miranda, D. G., Malmonge, S. M., Campos, D. M., Attik, N. G., Grosgeat, B., & Gritsch, K. (2016). A chitosan-hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 104(8), 1691–1702.
- Mitrousis, N., Fokina, A. & Shoichet, M. S. (2018). Biomaterials for cell transplantation. *Nature Reviews Materials*, 3, 441–456.
- Mu, W., Chu, Q., Liu, Y., & Zhang, N. (2020). A Review on Nano-Based Drug Delivery System for Cancer Chemoimmunotherapy. *Nano-Micro Letters*, 12(1).
- Nam, K., Watanabe, J., & Ishihara, K. (2004). Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers. *International journal of pharmaceutics*, 275(1-2), 259–269.
- Neumann C. G. (1957). The expansion of an area of skin by progressive distention of a subcutaneous balloon; use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear. *Plastic and reconstructive surgery* (1946), 19(2), 124–130.
- Niu, H., Li, X., Li, H., Fan, Z., Ma, J., & Guan, J. (2019). Thermosensitive, fast gelling, photoluminescent, highly flexible, and degradable hydrogels for stem cell delivery. *Acta biomaterialia*, 83, 96–108.
- Odabaş, S. Ç., Özevci, G., Coşkun, B., Ayhan, F., Ayhan, H., & Akpolat, O. (2011, Şubat 2-4). Fotoçaprazbağlı hema hidrojellerin dinamik şişme davranışının modellenmesi. *Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri, İnönü Üniversitesi, Malatya*.
- Oliveira, J. M., Rodrigues, M. T., Silva, S. S., Malafaya, P. B., Gomes, M. E., Viegas, C. A., Dias, I. R., Azevedo, J. T., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2006). Novel hydroxyapatite/chitosan bilayered scaffold for osteochondral tissue-engineering applications: Scaffold design and its performance when seeded with goat bone marrow stromal cells. *Biomaterials*, 27(36), 6123–6137.
- Olukman, M., Şanlı, O., & Solak, E. K. (2012). Release of Anticancer Drug 5-Fluorouracil from Different Ionically Crosslinked Alginate Beads. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 3, 469-479.

- Orellana, S. L., Giacaman, A., Vidal, A., Morales, C., Oyarzun-Ampuero, F., Lisoni, J. G., ... Moreno-Villoslada, I. (2018). Chitosan/chondroitin sulfate aerogels with high polymeric electroneutralization degree: formation and mechanical properties. *Pure and Applied Chemistry*, 90(5), 901–911.
- Özgündüz, H. İ. (2006). *Akrilik Asit-Akrilamid-Poli (Vinil Alkol) İçeren Yarı-ıpn Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri ve Lipaz Salım Davranışları (Yüksek Lisans Tezi)*, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Özker, M. (2019). *Seryumun Pomza Bazlı İnorganik ve Organik Kompozitler ile Adsorpsiyonu (Yüksek Lisans Tezi)*, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Pal, K., Banthia, A. K., & Majumdar, D. K. (2009). Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications. *Designed Monomers and Polymers*, 12(3), 197–220.
- Park, H., Park, K., & Shalaby, W. S. (1993). Biodegradable hydrogels for drug delivery. *Technomic Publishing Co. Inc.* 1-12, 35-66.
- Peniche, C., Cohen, M. E., Vazquez, B., & Roman, J. S. (1997). Water sorption of flexible networks based on 2-hydroxyethyl methacrylate-triethylenglycol dimethacrylate copolymers. *Polymer*, 38(24): 5977-5982.
- Peppas, N. A., & Franson, N. M. (1983). The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 21(6), 983–997.
- Peppas, N. A., & Wright, S. L. (1998). Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid). *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 46(1), 15–29.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 50(1), 27–46.
- Pikos M. A. (2000). Block autografts for localized ridge augmentation: Part II. The posterior mandible. *Implant dentistry*, 9(1), 67–75.
- Pişkin, E. (1987). *Polimer Teknolojisine Giriş, İnkilap Kitabevi, İstanbul*.

- Qasim, S. B., Najeeb, S., Delaine-Smith, R. M., Rawlinson, A., & Ur Rehman, I. (2017). Potential of electrospun chitosan fibers as a surface layer in functionally graded GTR membrane for periodontal regeneration. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*, 33(1), 71–83.
- Qiao, C., Ma, X., Zhang, J., & Yao, J. (2017). Molecular Interactions In Gelatin/Chitosan Composite Films. *Food chemistry*, 235, 45–50.
- Radovan C. (1984). Tissue expansion in soft-tissue reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 74(4), 482–492.
- Razzak, M. T., Darwis, D., Zainuddin, & Sukirno. (2001). Irradiation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone blended hydrogel for wound dressing. *Radiation Physics and Chemistry*, 62(1), 107–113.
- Rice, K. G. (1998). *The Chemistry, Biology, and Medical Applications of Hyaluronan and Its Derivatives* Edited by TC Laurent. Portland Press, London, UK.
- Ruan, Q., Siddiqah, N., Li, X., Nutt, S., & Moradian-Oldak, J. (2014). Amelogenin-chitosan matrix for human enamel regrowth: effects of viscosity and supersaturation degree. *Connective tissue research*, 55 Suppl 1(0 1), 150–154.
- Ruiz, J., Mantecón, A., & Cádiz, V. (2001). Synthesis and properties of hydrogels from poly (vinyl alcohol) and ethylenediaminetetraacetic dianhydride. *Polymer*, 42(15), 6347–6354.
- Saçak, M. (1998). *Polimer Kimyası*, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Saçak, M. (2005). *Polimer Teknolojisi*, Baran Ofset, Ankara.
- Salah, M., Usama, K., Shehata, I. & El-Seady A. (2007). The Evaluation of the Tissue Expansion Technique in the last twenty years. *Egypt J Plast Reconstr Surg*, 31(2), 227-235.
- Saraydın, D., Karadag, E., Işıkver, Y., Şahiner, N., & Güven, O. (2004). The Influence of Preparation Methods on the Swelling and Network Properties of Acrylamide Hydrogels with Crosslinkers. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 41(4), 419–431.
- Serel, S., Şen, Z., Kaya, B., Emiroğlu, M. & Zeki, C. (2004). İmplantlar ve doku genişleticiler ile meme rekonstrüksiyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 57 (3), 167-173.
- Sezgin, O. (2007). *Metakrilamid Tabanlı Hidrojel Matrislerin Sentez ve Karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi)*, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

- Shen, Z., Kuang, S., Zhang, Y., Yang, M., Qin, W., Shi, X., & Lin, Z. (2020). Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism. *Bioactive materials*, 5(4), 1113–1126.
- Shin, M. S., Kim, S. J., Kim, I. Y., Kim, N. G., Song, C. G., & Kim, S. I. (2002). Swollen behavior of crosslinked network hydrogels based on poly(vinyl alcohol) and polydimethylsiloxane. *Journal of Applied Polymer Science*, 85(5), 957-964.
- Sigma-Aldrich 146072 Ürün Kataloğu. (2021). N,N'-Methylenebis(acrylamide). Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/146072?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich 289396 Ürün Kataloğu. (2021). Hydroxyapatite. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/289396?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich 379824 Ürün Kataloğu. (2021). Potassium persulfate. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/379824?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich 448869 Ürün Kataloğu. (2021). Chitosan low molecular weight. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448869?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich 53747 Ürün Kataloğu. (2021). Hyaluronic acid sodium salt from *Streptococcus equi*. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/53747?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich 695092 Ürün Kataloğu. (2021). Acetic acid. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/695092?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich F6627 Ürün Kataloğu. (2021). 5-Fluorouracil. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/f6627?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich G1890 Ürün Kataloğu. (2021). Gelatin from porcine skin. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/g1890?lang=en®ion=TR>
- Sigma-Aldrich G5882 Ürün Kataloğu. (2021). Glutaraldehyde solution. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/g5882?lang=en®ion=TR>
- Silva, C. R., Babo, P. S., Gulino, M., Costa, L., Oliveira, J. M., Silva-Correia, J., Domingues, R., Reis, R. L., & Gomes, M. E. (2018). Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration. *Acta biomaterialia*, 77, 155–171.

- Singh, S., Rao, K. V., Venugopal, K., & Manikandan, R. (2002). Alteration in Dissolution Characteristics of Gelatin-Containing Formulations A Review of the Problem, Test Methods, and Solutions. *Pharmaceutical technology*, 26, 36-58.
- Sivashanmugam, A., Arun Kumar, R., Vishnu Priya, M., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2015). An overview of injectable polymeric hydrogels for tissue engineering. *European Polymer Journal*, 72, 543–565.
- Sop, E. S. (2013). *Doku Genişletme Amaçlı Hidrojel Sentezi, Karakterizasyonu ve Şişme Kinetiği (Yüksek Lisans Tezi)*, Hacettepe Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Suh, J. K., & Matthew, H. W. (2000). Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials*, 21(24), 2589–2598.
- Swami, S. N. (2004). *Radiation Synthesis of Polymeric Hydrogels for Swelling-Controlled Drug Release Studies (Doctor of Philosophy Thesis)*, University of Western Sydney New South Wales, Australia.
- Şirinoğlu, H., Ersoy, B., & Tezel, E. (2011). Doku Genişletici Uygulamaları İçin Yeni ve Pratik Bir Yöntem. *Türk Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 19 (1) , 51-52.
- Tan, N. (2008). *Kitosan-Poli(Akrilik Asit)-Poli(Akrilamit) İçeren IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Davranışları ve Yara İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi)*, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Taşdelen, B., Erdoğan, S., & Bekar, B. (2018). Radiation Synthesis and Characterization of Chitosan/Hyaluronic Acid/Hydroxyapatite Hydrogels: Drug Uptake and Drug Delivery Systems. *Materials Today: Proceedings*, 5(8), 15990–15997.
- Tomihata, K., & Ikada, Y. (1997). Crosslinking of hyaluronic acid with glutaraldehyde. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 35(16), 3553-3559.
- Tsou, Y. H., Khoneisser, J., Huang, P. C., & Xu, X. (2016). Hydrogel as a bioactive material to regulate stem cell fate. *Bioactive materials*, 1(1), 39–55.
- Turley, E. A., Noble, P. W., & Bourguignon, L. Y. (2002). Signaling properties of hyaluronan receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 277(7), 4589-4592.

- Uijlenbroek, H. J. J., Liu, Y., He, J. F., Visscher, C., van Waas, M. A. J., & Wismeyer, D. (2010). Expanding Soft Tissue with Osmed® Tissue Expanders in The Goat Maxilla. *Clinical Oral Implants Research*, 22(1), 121–128.
- Uysal, İ. (2001). Poli(vinil eter) Bazlı Ampifilik Hidrojellerin Sentezi ve Kontrollü İlaç Salım Uygulamaları (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Üzüm, Ö. B., & Karadağ, E. (2006). Synthetic polymeric absorbent for dye based on chemically crosslinked acrylamide/mesaconic acid hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 101(1), 405–413.
- Üzüm, Ö. B., & Karadağ, E. (2011). Dye Sorption and Water Uptake Properties of Crosslinked Acrylamide/Sodium Methacrylate Copolymers and Semi-Interpenetrating Polymer Networks Composed of PEG. *Separation Science and Technology*, 46(3), 489–499.
- Von See, C., Gellrich, N. C., Jachmann, U., Laschke, M. W., Bormann, K. H., & Rücker, M. (2010). Bone augmentation after soft-tissue expansion using hydrogel expanders: effects on microcirculation and osseointegration. *Clinical oral implants research*, 21(8), 842–847.
- Von See, C., Rücker, M., Bormann, K.-H., & Gellrich, N.-C. (2010). Using a novel self-inflating hydrogel expander for intraoral gingival tissue expansion prior to bone augmentation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(4), e5–e6.
- Wang, F., Li, Z., Khan, M., Tamama, K., Kuppusamy, P., Wagner, W. R., Sen, C. K., & Guan, J. (2010). Injectable, rapid gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers. *Acta biomaterialia*, 6(6), 1978–1991.
- Wiese K. G. (1993). Osmotically induced tissue expansion with hydrogels: a new dimension in tissue expansion? A preliminary report. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 21(7), 309–313.
- Yang, J. M., Olanrele, O. S., Zhang, X., & Hsu, C. C. (2018). Fabrication of Hydrogel Materials for Biomedical Applications. *Advances in experimental medicine and biology*, 1077, 197–224.

- Yin, F., Lin, L., & Zhan, S. (2019). Preparation and properties of cellulose nanocrystals, gelatin, hyaluronic acid composite hydrogel as wound dressing. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*, 30(3), 190–201.
- Zafar, M. S., Khurshid, Z., & Almas, K. (2015). Oral tissue engineering progress and challenges. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(6), 387–397.
- Zeiter, D. J., Ries, W. L., Weir, T. L., Mishkin, D. J., & Sanders, J. J. (1998). The use of a soft tissue expander in an alveolar bone ridge augmentation for implant placement. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 18(4), 403–409.
- Zhang, F., He, C., Cao, L., Feng, W., Wang, H., Mo, X., & Wang, J. (2011). Fabrication of gelatin-hyaluronic acid hybrid scaffolds with tunable porous structures for soft tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, 48(3), 474–481.
- Zhang, J. & Peppas, N. A. (2000). Synthesis and Characterization of pH- and Temperature-Sensitive Poly(methacrylic acid)/Poly(N-isopropylacrylamide) Interpenetrating Polymeric Networks. *Macromolecules*, 33(1), 102–107.
- Zhu, K. Y., Merzendorfer, H., Zhang, W., Zhang, J., & Muthukrishnan, S. (2016). Biosynthesis, Turnover, and Functions of Chitin in Insects. *Annual review of entomology*, 61, 177–196.
- Zohouriaan-Mehr, M., & Kabiri, K. (2008). Superabsorbent polymer materials: A review. *Iranian Polymer Journal*, 17(6), 451-447.