

PAPER DETAILS

TITLE: Dogal Polimer Bazli Hidrojellerin Sentezi ve Karakterizasyonu

AUTHORS: Ömer Faruk Güder,Betül Tasdelen,Ugur Akyol

PAGES: 111-119

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3533513>

Araştırma Makalesi

Doğal Polimer Bazlı Hidrojellerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Betül Taşdelen^{1,*}, Ömer Faruk Güder², Uğur Akyol³

¹ Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Çorlu Mühendislik Fakültesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ, Türkiye, 59860

² Biyomedikal Mühendisliği, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye, 34119

¹btasdelen@nku.edu.tr, ²omrfrkgdr@gmail.com, ³uakyol@nku.edu.tr

Geliş: 13.11.2023

Kabul: 21.12.2023

DOI: 10.55581/ejeas.1389940

Öz: Biyomedikal uygulamalarda pek çok kullanımı bulunan yumuşak doku genişleticiler cerrahi uygulamalarda karşımıza çıkmaktadır. Dental implantların osseointegrasyonunun sağlanmasında yumuşak doku genişleticiler önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, kitosan (CS), hyaluronik asit (HA) ve jelatin (GEL) doğal polimerleri kullanılmıştır. CS, CS-HA, CS-GEL, GEL-HA ve CS-HA-GEL hidrojellerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. HAP ile hidrojel sentezinde gama radyasyon kullanılmıştır. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ve Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ile karakterizasyonları yapılmıştır. Dinamik şişme testleri distile suda gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin şişme davranışları ve şişme kinetikleri belirlenmiştir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun ve farklı çapraz bağlayıcıların (glutaraldehit (GA) ve hidroksiapatit (HAP)) şişme davranışına etkisi değerlendirilmiştir. Hidrojellerin difüzyonunda Fickian mekanizması görülmüştür. Sonuçlar, en yüksek kütlece şişmeye ve en uygun şişme profiline sahip hidrofilik yapılı CS-HA-1 hidrojelinin biyomedikal uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılabileceği göstermektedir.

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

Synthesis and Characterization of Natural Polymer Based Hydrogels

Abstract: Soft tissue expanders, which have many uses in biomedical applications, are also encountered in surgical applications. Soft tissue expanders play an important role in ensuring osseointegration of dental implants. In this study, natural polymers chitosan (CS), hyaluronic acid (HA) and gelatin (GEL) were used. Synthesis of CS, CS-HA, CS-GEL, GEL-HA and CS-HA-GEL hydrogels has been performed. Gamma radiation was used in hydrogel synthesis with HAP. They were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Scanning Electron Microscopy (SEM). Dynamic swelling tests were performed in distilled water. Swelling behavior and swelling kinetics of hydrogels were determined. The effect of cross-linker concentration and different cross-linkers (glutaraldehyde (GA) and hydroxyapatite (HAP)) on swelling behavior was evaluated. Fickian mechanism has been observed in the diffusion of hydrogels. The results show that the hydrophilic CS-HA-1 hydrogel with the highest mass swelling and the most suitable swelling profile can be used as a soft tissue expander in biomedical applications.

Keywords: Hydrogel, Natural polymers, Soft tissue expansion, Tissue expander

1. Giriş

Yüksek absorplama ve desorplama yeteneğine sahip hidrojeller, su varlığında suyun büyük bir kısmını ağ yapıları

içerisine alıp şişerken karakteristik olarak suda çözünmezler.

Hidrojellerin ağ yapısı ve hidrofilik fonksiyonel grupları absorplama yeteneğini belirler. Hidrofilik grupların çokça bulunması hidrojellerin şişme karakterini önemli ölçüde

*Sorumlu yazar

E-mail adresi: btasdelen@nku.edu.tr (B. Taşdelen)

arttırır. Fonksiyonel gruplarının ve çapraz bağlarının etkisiyle hidrojel, su içerisinde bir denge hacmine kadar kütsel ve hacimsel artarken şekillerini kaybetmeden karakteristik olarak şişerler. İstenilen özelliklere göre sentezlenebildiklerinden hidrojel, canlı dokulara benzer eşsiz malzemeler arasında yer almaktadır [1,2]. Doğal polimerik hidrojel canlı dokularda toksik etki göstermediklerinden yüksek biyouyumludur. Özellikle biyoteknoloji ve doku mühendisliği alanında doğal polimerik hidrojel önemli malzemeler arasında yer almaktadır [3].

Yumuşak ya da sert dokuların genişlemesi, varoluştan beri devam eden fizyolojik olayların sonucunda meydana gelmektedir. Doku genişletme, dokulardaki eksikliklerin, mevcut dokuyla benzer yapı dokuların, farklı teknik, işlem ve farklı malzemelerin kullanılmasıyla yeni dokuların elde edilerek doku eksikliğinin giderilmesidir [4]. Plastik cerrahi ve dental uygulamalardaki doku kayıplarının giderilmesinde yumuşak dokuların genişletilmesi sıklıkla kullanılmaktadır. Çok sayıda ve çeşitte biyomalzemeler ile istenilen şekil ve boyutta tasarlanabilen hidrojel, yumuşak doku genişletici olarak kullanılmaktadır [5].

Osseointegrasyon, implant ve kemik dokunun birbiriyle entegrasyonudur. Dental implantların başarısı osseointegrasyonun sağlanmasıyla doğrudan ilişkilidir [6]. Greftleme işleminde otojen kemik greftlerinin beslenmesi ve vaskülarizasyonun sağlanması, eksik kemik dokunun tamamlanmasında çok önemlidir. Otojen kemik greftleme tekniğinde kullanılan bu yöntem, gerilim oluşturmada primer kapatılma ve dokudaki mevcut yapının bozulmadan vaskülarizasyonun sağlanmasında yüksek potansiyelli çözüm olarak görülmektedir [7,8].

2. Literatür Özeti

1957 yılında ilk kez travmatik kulak deformitesi hastalarında preauriküler cildin genişletilmesi için balon tekniğini kullanan Neumann, lateks balon ile yumuşak doku genişleticileri kullanan ilk cerrah olmuştur [9].

Austad vd. (1982) silikon balon membranını geçirgen hale getirerek, çevre dokulardan ekstrasellüler sıvıları ozmotik kuvvetlerle içine çekerek kendiliğinden şişen yumuşak doku genişleticileri ortaya koymuşlardır [10].

Downes vd. (1992) biyouyumlu özellikte, ozmotik kuvvetlerle şişen ve genişleyen poli (hidroksietil metakrilat) (pHEMA) hidrojelini doku genişletici olarak kullanmışlardır. Literatürde ilk kez hidrojel doku genişletici olarak kullanılmıştır [11].

Wiese (1993) 2-vinil piroldon-ko-metilmetakrilat hidrojelini kullanarak literatüre yeni bir doku genişletici hidrojel kazandırmıştır. Yaptığı çalışmayla hidrojel doku genişletici olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır [5].

Zeiter vd. (1998) yumuşak doku genişletici destekli greftleme tekniğini endosseous dental implant uygulamasında kullanmışlardır. Yumuşak doku genişleticilerle desteklenen greftleme tekniğinde sürecin kolaylaştığı ve yüksek başarı sağladığı sonucuna ulaşmışlardır [12].

Von See vd. (2010) kemik greftleme uygulamalarında yeni oluşturdukları yumuşak doku genişletici hidrojel

kullanmışlardır. Dokularda açılma, enfeksiyon ya da komplikasyon görülmeden yumuşak dokunun miktarca artışının başarılı şekilde gerçekleştiğini göstermişlerdir. Çalışma sonucunda yumuşak doku genişletici hidrojel doku kullanımının uygulamalardaki pozitif yanlarını ortaya koymuşlardır [8].

Yumuşak doku genişleticilerin biyomedikal uygulamalardaki başarısı dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, biyomedikal uygulamalarda kullanılmakta olan yumuşak doku genişletici hidrojelere alternatif oluşturabilecek, literatürden farklı biyopolimerler ve çapraz bağlayıcıların kullanıldığı yeni yumuşak doku genişletici hidrojel ortaya koymaktır.

Bu amaç doğrultusunda CS, CS-HA, CS-GEL, GEL-HA ve CS-HA-GEL hidrojel sentezlenmiştir. Hidrojel doku karakterizasyonu ve şişme kinetikleri incelenmiştir. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun ve farklı çapraz bağlayıcıların (GA ve HAP) şişme davranışına etkisi incelenmiştir.

3. Materyal ve Yöntem

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar herhangi bir işlem uygulanmadan doğrudan kullanılmıştır. Hidrojel doku sentezinde kullanılan kitosan (CS), hyaluronik asit (HA), jelatin (GEL), glutaraldehit (GA), hidroksiapatit (HAP), N,N'-Metilenbis (Akrilamid) (MBA), potasyum persülfat (KPS) ve asetik asit Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır. Hidrojel doku dinamik şişme testleri distile su içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hidrojel doku Sentezi

Tablo 1. Hidrojel formülasyonu

Hidrojel	CS (g)	HA (g)	GEL (g)	Çapraz Bağlayıcı
CS-1	0.1			GA (%0.6)
CS-2	0.2			GA (%0.4)
CS-HA-1	0.2	0.01		GA (%0.4)
CS-HA-2	0.2	0.01		HAP (0.01g)
CS-GEL	0.2		0.02	GA (%0.4)
GEL-HA		0.02	2.5	MBA/KPS (0.01g)
CS-HA-GEL	0.2	0.01	0.02	GA (%0.4)

Hidrojel doku sentezinde kullanılan polimer çeşitleri, polimer miktarları ve çapraz bağlayıcıları Tablo 1'de verilmiştir.

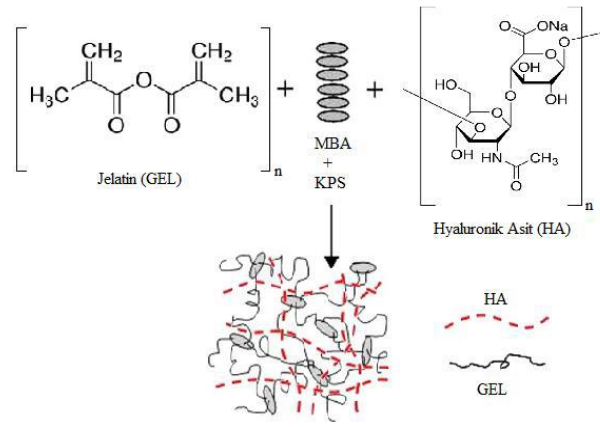
CS-1, CS-2, CS-HA-1, CS-GEL ve CS-HA-GEL -20 °C'de dondurarak jelleştirilmiştir. CS-GEL oda sıcaklığında serbest radikal zincir polimerizasyonu ile jelleştirilmiştir. CS-HA-2, 3 kGy/saat'lik gama radyasyon kaynağı (Co-60) kullanılarak (NORDION, JS9600, IR-185, KANADA) ile 25 kGy'de ışınlanmıştır.

Sentez sonrasında kuru ağırlıklardaki değişimlerden (1) ile hidrojel doku jelleşme yüzdeleri hesaplanmaktadır [15].

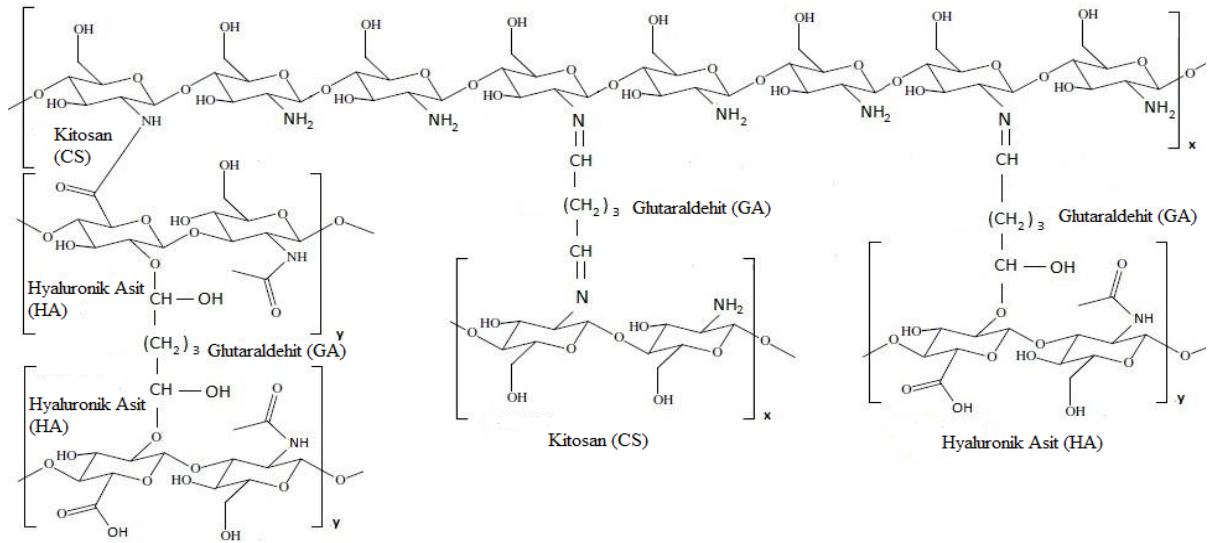
$$\text{Jelleşme (\%)} = \left(\frac{w_2}{w_1} \right) \times 100 \quad (1)$$

Burada w_1 hidrojel doku sentezi sonrasındaki kuru ağırlığı ve w_2 hidrojel doku çözelti içerisinde şişmesinden sonraki kuru ağırlığını göstermektedir [15].

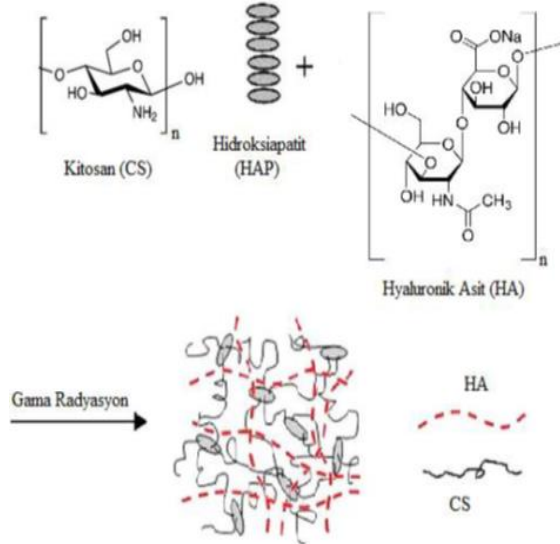
Şekil 1-6'da polimerlerin çapraz bağlayıcılar ile bağlanması ve hidrojel doku oluşum mekanizmaları verilmiştir.



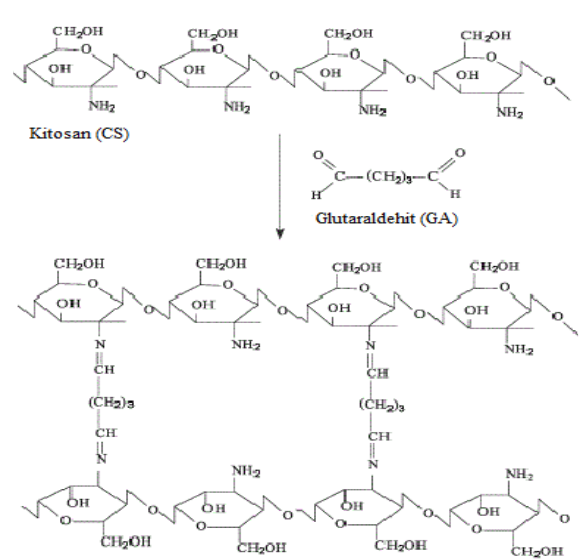
Şekil 1. GEL-HA'nın oluşum mekanizması



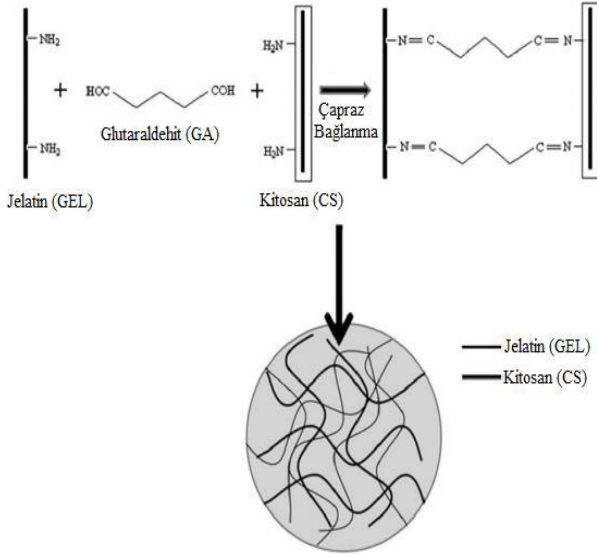
Şekil 2. CS ve HA'nın GA ile çapraz bağlanması



Şekil 3. CS-HA-2'nin oluşum mekanizması



Şekil 4. CS'nin GA ile çapraz bağlanması [16]



Şekil 5. CS-GEL'in oluşum mekanizması [17]

GEL-HA'nın sentezinde çapraz bağlayıcısı olarak 0.01 g MBA kullanılmış ve 0.01 g KPS eklenerek 60°C'de 3 saat polimerize edilmiştir.

3.2. Karakterizasyon

Hidrojellerin molekül yapısı, 400-4000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında (BRUKER, VERTEX 70 ATR, ABD) ile Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) spektrumları alınarak ve yüzey yapıları, taramalı elektron mikroskobu (SEM) (FEİ, QUANTA FEG 250, ABD) ile incelenmiştir.

3.3. Şişme Çalışmaları

Hidrojellerin kütlece yüzde şişme değeri (%S) ve denge durumunda kütlece şişme değeri (%Seq) (2) ve (3) ile hesaplanmaktadır [15].

$$\%S = \frac{(m_t - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (2)$$

$$\%Seq = \frac{(m_{\infty} - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (3)$$

m_0 kuru jel kütle, m_t t zamanında şişmiş jel kütle ve m_{∞} dengede şişmiş hidrojel kütle. Schott'un ikinci derece eşitliği kullanılarak kinetik analiz yapılabilir (4).

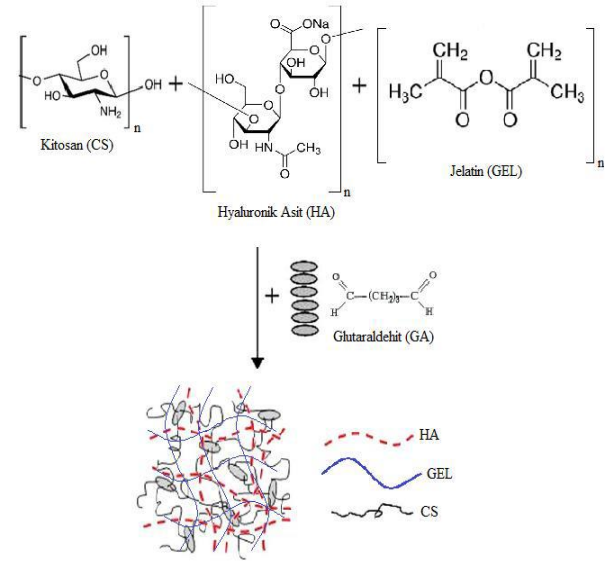
$$\frac{dS}{dt} = k_s (S_{eq} - S)^2 \quad (4)$$

Burada dS/dt şişme hızı, k_s şişme hız sabiti, S_{eq} hidrojel t anından denge durumuna ulaştığındaki şişme derecesi ve S , t anındaki şişme değeridir. Eşitlik 4'teki sınır koşulları $t=0$ için $S=0$ ve $t=t$ de $S=S_{eq}$ olarak matematiksel olarak düzenlenir ve integral alınırsa (5)'e dönüştürülebilir [18].

$$\frac{t}{s} = A + Bt \quad (5)$$

Başlangıçtaki $[(dS/dt)_0]$ şişme hızının tersi $A=1/k_s S_{eq}^2$ ve dengedeki şişmenin tersi olarak da $B=1/S_{eq}$ verilmiştir (5) [19].

Fick kanunu hidrojellerin difüzyon türünün açıklanmasında ve şişme kinetiğinin belirlenmesinde temeldir. Şişebilen polimerlerin şişme kinetiği (6)'da gösterilmiştir [20].



Şekil 6. CS-HA-GEL hidrojelinin oluşum mekanizması

$$F = \frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n \quad (6)$$

Burada k difüzyon sabiti, M_t t anındaki çözücü kütlesi, M_{∞} denge halindeki çözücü kütlesi ve n ise penetrant taşınım mekanizmasını gösteren şişme üstelidir [20].

Eşitlik 6'nın logaritmik temelde yazılmasıyla (7) elde edilir [21].

$$\ln(M_t/M_{\infty}) = \ln k + n \ln t \quad (7)$$

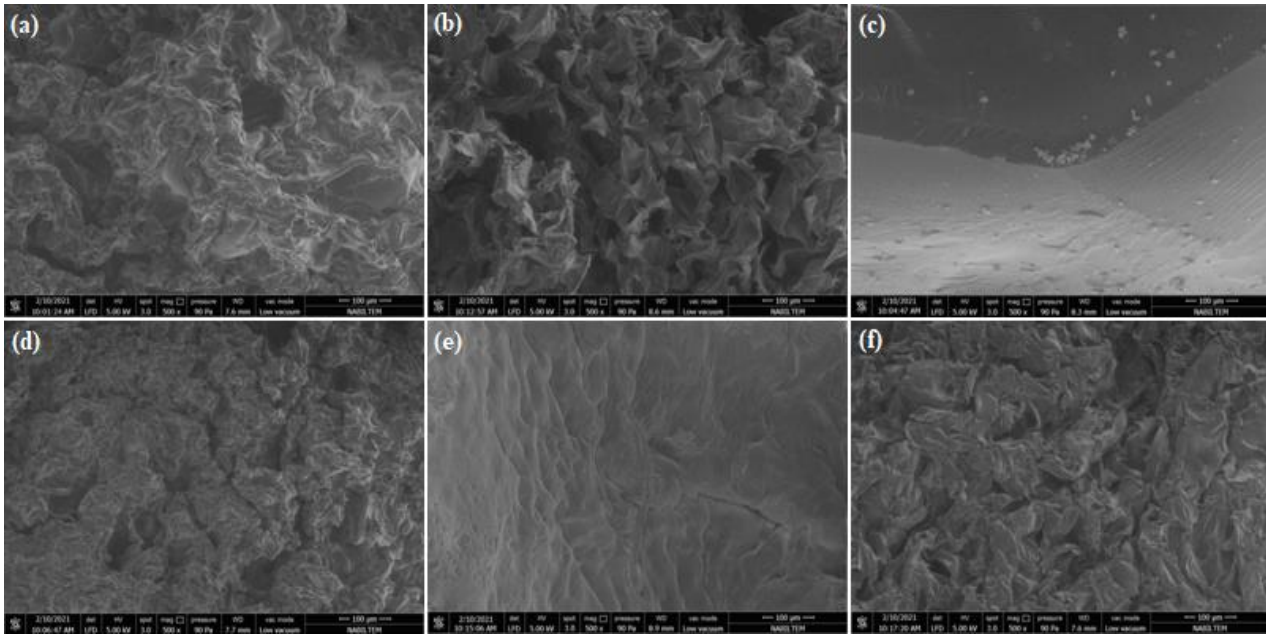
Eşitlik 7 ile t 'ye karşı M_t/M_{∞} 'nin logaritmik eksen grafikleri, k ordinatı kesim noktası ve difüzyon üsteli n ; $\ln F$ ve $\ln t$ doğrusunun eğiminden hesaplanabilmektedir. Difüzyon türü şişebilen sistemlerde, n 'ye bağlı olarak belirlenmektedir [21].

Fick'in II. kanunun düzenlenmesiyle silindirik geometriye sahip yapıların difüzyon katsayısı bulunabilir. Difüzyon katsayısı (D), $\ln F/\ln t$ grafiklerinden hesaplanan difüzyon sabiti k ve difüzyon üsteli n 'nin (8)'de kullanılmasıyla hesaplanır. Burada r , cm cinsinden şişmiş hidrojel yarıçap uzunluğudur [21].

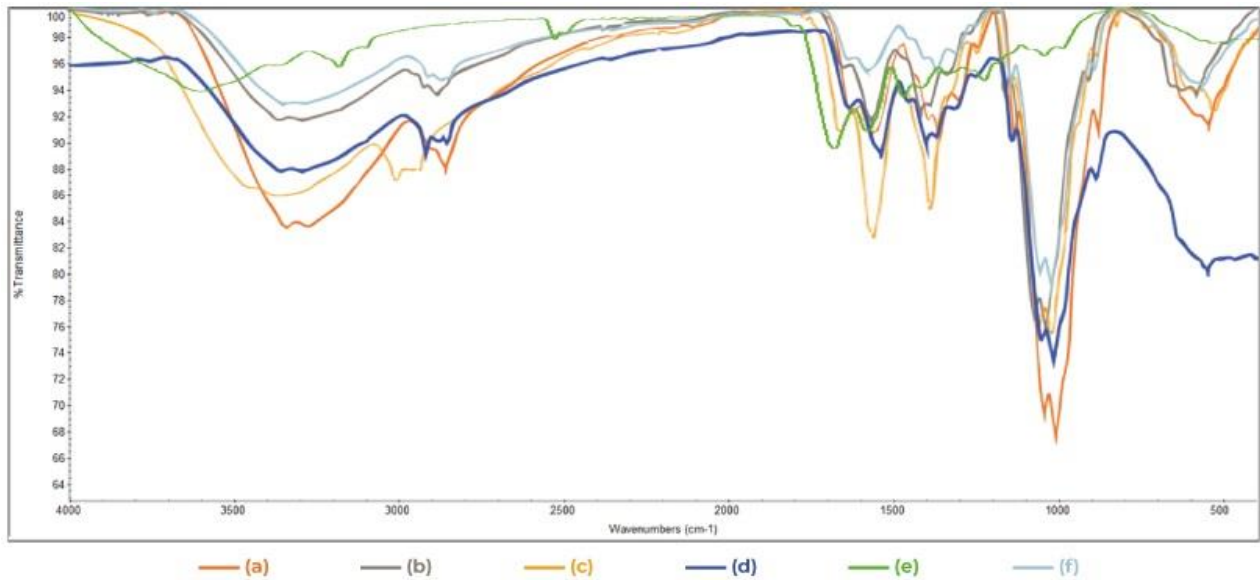
$$D = \pi r^2 \left(\frac{k}{4} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (8)$$

4. Bulgular ve Tartışma

CS-2, CS-HA-1, CS-GEL ve CS-HA-GEL'in pürüzlü yüzey ve gözenekli yapıya CS-HA-2'nin ise pürüzsüz ve düzgün yüzey yapısına sahip olduğu görülmektedir. GEL-HA gözenekli yapıdadır. (Şekil 7). CS-2'de 3353.6 cm⁻¹, CS-HA-1'de 3284.3 cm⁻¹, CS-HA-2'de 3273.4 cm⁻¹, CS-GEL'de 3288.2 cm⁻¹ ve CS-HA-GEL'de 3353.4 cm⁻¹'de yayvan olarak gözlemlenen bant, moleküller arasındaki hidrojen bağları ve hidroksil gruplarının (O-H) etkisiyle gerçekleşmektedir [15]. Polimerlerin temel piklerinden sp^3 hibritleşmesinin gerçekleştiği C-H gerilme titreşim bandı, CS-2'de 2874 cm⁻¹'de, CS-HA-1'de 2874.4 cm⁻¹'de, CS-HA-2'de 2921.2 cm⁻¹ ve 2872.4 cm⁻¹'de, CS-HA-GEL'de 2873.7 cm⁻¹'de görülmüştür (Şekil 8).



Şekil 7. SEM görüntüleri (100µm) a)CS-2 b)CS-HA-1 c)CS-HA-2 d)CS-GEL e)GEL-HA f)CS/HA/GEL



Şekil 8. FT-IR spektrumları a)CS-2 b)CS-HA-1 c)CS-HA-2 d)CS-GEL e)GEL-HA f)CS/HA-GEL

CS-2'de 1582.5 cm^{-1} 'de görülen 'Schiff base' formasyonu yani C=N imin spesifik bandı, kitosan zincirlerindeki amin (-NH₂) grubu ile GA'nın karbonil grubunun (C=O) reaksiyona girdiğini göstermektedir [22]. Reaksiyonun varlığı ve gözlemlenen bant, yapının çapraz bağlandığını kanıtlamaktadır. HA'nın yapısındaki karboksil gruplarının (C=O) gerilme bandı CS-HA-1'de 1556.8 cm^{-1} 'de ve CS-HA-2'de 1541.3 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. CS-GEL'in 1600 cm^{-1} civarındaki tepe noktası C=O eğilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. GEL-HA'da ise 1600 cm^{-1} civarında C=O germe titreşiminin oluşturduğu pik görülmektedir (Şekil 8) [23].

GEL-HA'nın 1615 cm^{-1} ve 1415 cm^{-1} 'deki pikleri, karboksil gruplarının asimetric ve simetric germe titreşimi oluşturmaktadır [24]. GEL bileşenlerinden kaynaklanan CS-GEL'in 1546.3 cm^{-1} 'deki ve GEL-HA'nın 1546.3 cm^{-1} 'deki pikleri, C-N'nin germe titreşimini ve ikincil amid N-H'nin bükülme titreşiminden kaynaklanmaktadır [23]. GEL-HA'nın

1450 cm^{-1} 'deki tepe noktası, C-O esneme bandını göstermektedir [24]. CS-HA-1'de 1405.8 cm^{-1} 'de tepe noktası C-H bükülme bantlarıdır. CS-2'de 1377 cm^{-1} 'deki pik ise O-H gruplarının bükülme pikidir (Şekil 8).

CS hidrojellerinin parmak izi bölgesi olarak bilinen bölgede, CS yapısından kaynaklanan spesifik eter bağı (C-O-C) ve primer alkollerin neden olduğu C-OH bağı sırasıyla, CS-2'de 1150.8 cm^{-1} ve 1061.2 cm^{-1} 'de, CS-HA-1'de 1151.2 cm^{-1} , 1062.5 cm^{-1} 'de ve 1027 cm^{-1} 'de, CS-HA-2'de 1151.8 cm^{-1} ve 1026 cm^{-1} 'de ve CS-HA-GEL'de 1151.2 cm^{-1} 'de ve 1027.9 cm^{-1} 'de görülmüştür. Ayrıca HA'nın etkisiyle GEL-HA'de 1151.2 cm^{-1} ve 1062.5 cm^{-1} arasında C-O-C gerilim bantları oluşmuştur. GEL-HA'nın 1080 cm^{-1} 'deki piki, C-H bükülmenin ester bandını göstermektedir (Şekil 8) [24].

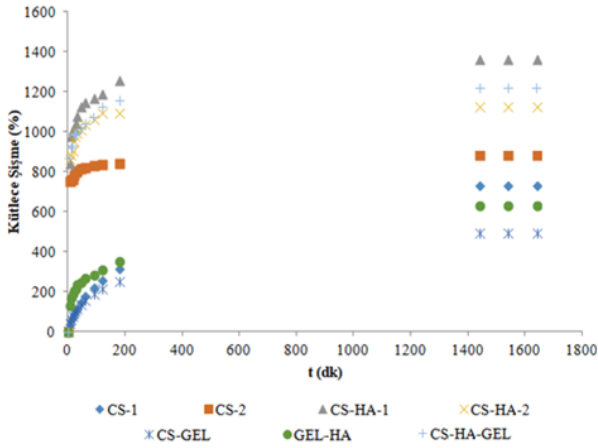
CS-HA-1 ve CS-HA-2 FTIR spektrumları karakteristik olarak benzerlik gösterse de CS-HA-2'nin 600 cm^{-1} 'deki piki HAP'ın hidroksil iyonlarının titreşiminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca CS-HA-2'deki 1026 cm^{-1} ve 558.7 cm^{-1} 'deki pikleri HAP'taki

fosfat eğilme titreşimini ifade etmektedir. 1060 cm^{-1} civarında ve 897 cm^{-1} 'deki tepe noktaları da HAP'taki fosfat titreşimi ve fosfat gerilmesidir. CS-HA-2 FTIR spektrumu üzerinde görülen tüm karakteristik tepe noktaları, CS, HA ve HAP arasında herhangi bir kimyasal reaksiyon oluşmadığını kanıtlamıştır. Ayrıca CS-HA-1'de 880 cm^{-1} civarındaki tepe noktası CS ve HA'nın CHO grupları arasında oluşan reaksiyonu kanıtlamaktadır (Şekil 8).

Şekil 8'deki CS-HA-GEL spektrumu üzerinde CS, HA ve GEL'e ait karakteristik piklerin görülmesi bu hidrojelde üç polimerin varlığını kanıtlamaktadır [25].

Hidrojellerin FTIR spektrumu değerlendirildiğinde, CS-2 ve CS-HA-2'in Taşdelen ve diğerleri, CS-HA-1'in Tomihata ve Ikadan, CS-GEL'in Lv ve diğerleri, GEL-HA'nın Zhang ve diğerleri ve CS-HA-GEL'in Bazmandeh ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle uyumlu olduğu görülmüştür (Şekil 8) [15, 23-26].

Hidrojellerin distile su içerisindeki kütlece şişmeleri (2) ile hesaplanarak Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. Hidrojellerin kütlece şişmeleri

En yüksek kütlece şişme CS-HA-1'de görülmüştür. CS'ye HA eklenmesiyle kütlece şişmenin arttığı saptanmıştır (Şekil 9). Bu durum HA'nın yüksek su tutma yeteneği, yapıya esneklik sağlaması ve gözenek boyutlarını artırmasıyla oluşmaktadır [17]. CS-HA-GEL'nin CS-GEL, GEL-HA ve CS-HA-2'den daha yüksek; CS-HA-1'den daha düşük kütlece şişmeye sahip

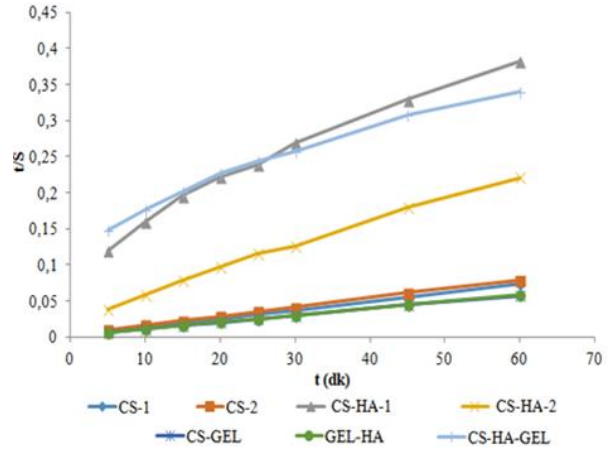
olduğu görülmüştür (Şekil 9).

Kütlece en düşük şişme ise CS-GEL'de gözlemlenmiş ve GEL-HA'nın kütlece şişmesi en düşük olan ikinci hidrojel olduğu belirlenmiştir (Şekil 9). GEL'in kütlece şişmeyi azalttığı saptanmıştır. CS'ye GEL eklendiğinde polimer zincirleri arasında fiziksel dolaşma gerçekleşerek yapının yoğunluğu artmaktadır. Bu yoğunluk artışı da kütlece şişmenin azalmasına sebep olmaktadır [23].

4.1 Şişme Kinetiği

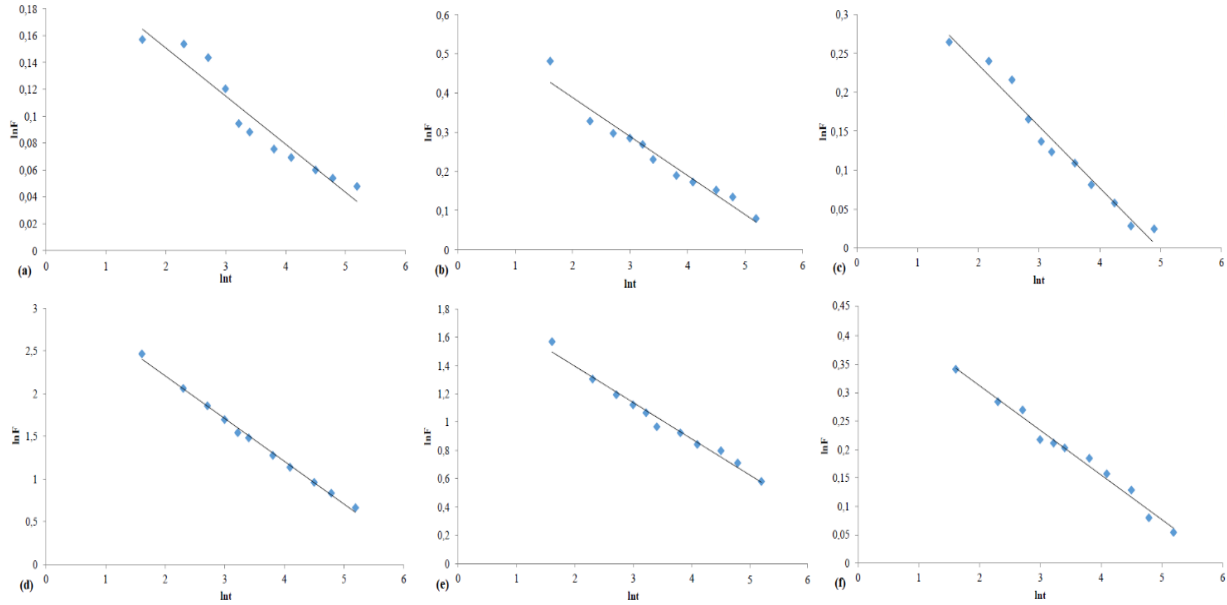
Schott'un hidrojellerin yüksek hacimlerde şişmesini ikinci derece kinetik ile açıklayan model (4) ve (5)'te tanımlanmıştır. Fick Kanunu ise hidrojellerin şişmesini transportun, difüzyonun konsantrasyon gradiente bağlıyla açıklamaktadır. Polimer yapıların difüzyon mekanizmasındaki "güç kanunu modeli" (6)'da verilmiştir [27]. Güç kanunu modelinde (7) kullanılarak difüzyonel üstel n ve k değerleri bulunur ve (8) ile hidrojellerin difüzyonu belirlenir.

Hidrojellerin distile suda dinamik şişme testleriyle kütlece şişmelerinden t/S grafikleri oluşturulmuştur (Şekil 10).



Şekil 10. Hidrojellerin t/S oranlarının zamana göre değişimi

Kütlece şişmeler (7)'de kullanılarak hidrojellerin $\ln F/\ln t$ grafikleri oluşturulmuştur (Şekil 11). t/S grafiklerinin eğimi (5)'te kullanılarak S_{eq} (Teorik) ve k_s değerleri hesaplanmıştır. $\ln F/\ln t$ grafiklerinin eğimleri de (8)'de kullanılarak hidrojellerin difüzyonu belirlenmiştir (Tablo 2).



Şekil 11. Hidrojellerin $\ln F/\ln t$ grafikleri a) CS-2 b) CS-HA-1 c) CS-HA-2 d) CS-GEL e) GEL-HA f) CS-HA-GEL

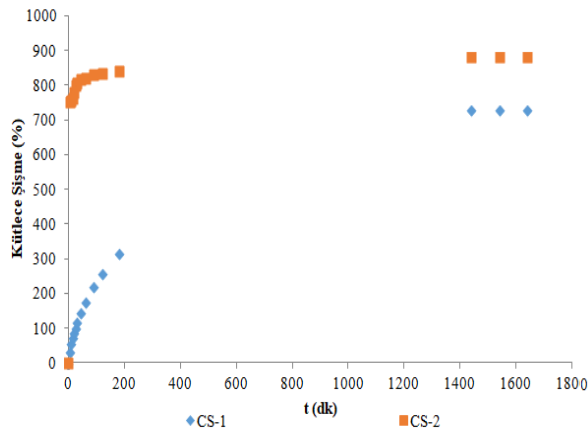
Tablo 2. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri, S_{eq} değerleri ve difüzyonu

Hidrojel	Jelleşme (%)	S_{eq} (Teorik)	S_{eq} (Uygulama)	$k_s \times 100$	$k \times 100$	n	D (cm^2/dk)
CS-1	92	434.8	728.3	0.003	36.8	0.18	4.31×10^{-24}
CS-2	86	833.3	882.1	0.09	80.1	0.04	3.71×10^{-23}
CS-HA-1	87	1250	1363	0.017	55.6	0.09	2.14×10^{-10}
CS-HA-2	91	1111	1124.5	0.027	67.5	0.07	1.60×10^{-12}
CS-GEL	84	303.1	490.8	0.007	4.04	0.49	6.3×10^{-25}
GEL-HA	84	370.4	630.5	0.017	14.8	0.26	2.54×10^{-24}
CS-HA-GEL	87	1111	1223.2	0.021	62.5	0.08	2.39×10^{-12}

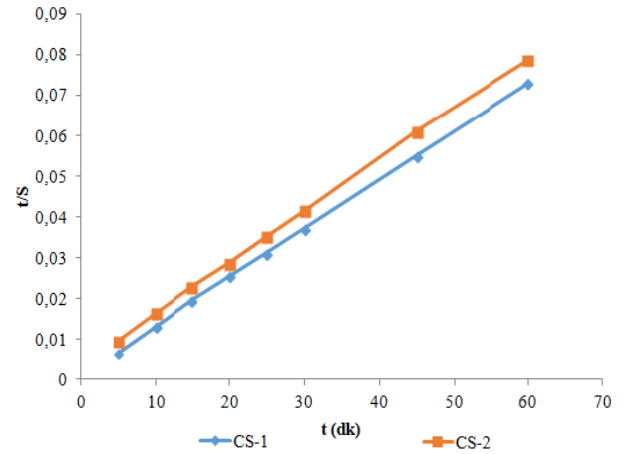
Hidrojellerin şişmesi Schott'un ileri sürdüğü modele ve ikinci dereceden difüzyon kinetiğine uymaktadır (Şekil 10). Hidrojellerin şişmesinin denge anına ulaştığı S_{eq} (Uygulama) ve hesaplanan S_{eq} (Teorik) verileri birbirleriyle uyumludur (Tablo 2).

Hidrojellerin kütlece şişmeleri arttıkça difüzyonlarının da arttığı gözlemlenmiştir. Hidrojellerin n değerleri 0.5'ten küçük olduğundan Fickian difüzyon mekanizması görülmüştür. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri %84 ile %92 arasındadır (Tablo 2).

4.2. Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu Etkisi



Şekil 12. Farklı konsantrasyonda çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS hidrojellerinin kütlece şişmeleri

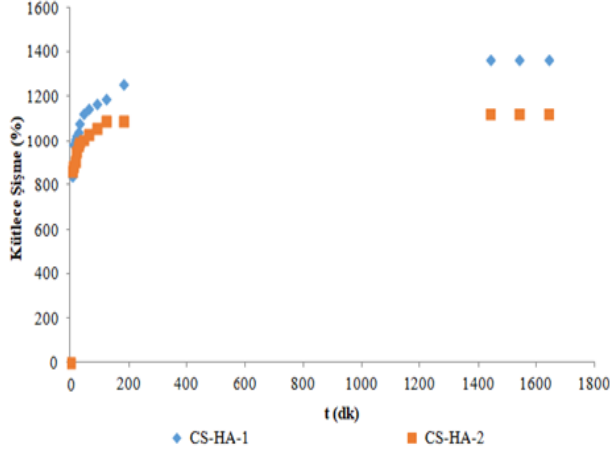


Şekil 13. Farklı konsantrasyonda çapraz bağlayıcı ile sentezlenen CS hidrojellerinin t/S değişimi

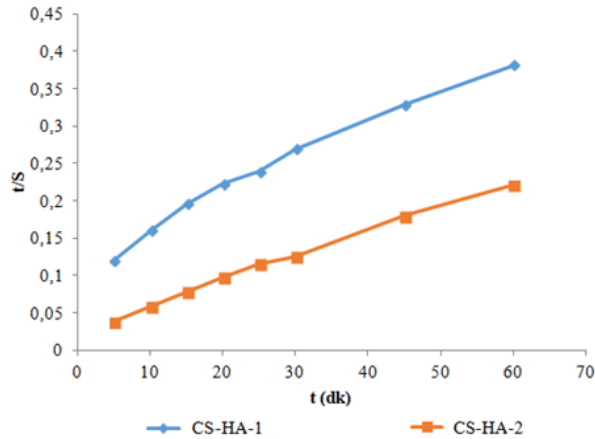
CS-2 (%0.4 GA)'nin CS-1 (%0.6 GA)'e göre daha yüksek kütlece şişme ve t/S oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 12-13). GA derişiminin artmasıyla kütlece şişme azalmakta ve difüzyon hızı yavaşlamaktadır. Çapraz bağlayıcının yüksek derişimde olması polimer zincirlerinin birbirine daha sıkı bağlanmasına ve yapıdaki boşlukların azalmasıyla beraber gözeneklerin daralmasına neden olmaktadır. Bu durum yüksek derişimde kütlece şişmede azalma ve difüzyonda yavaşlama meydana getirmektedir [28].

4.3. Farklı Çapraz Bağlayıcı Etkisi

CS-HA'da çapraz bağlayıcı olarak GA'nın tercih edilmesi HAP'a göre daha yüksek kütlece şişme ve t/S oranı sağlamıştır (Şekil 14-15). HAP, polimer zincirlerini daha sıkı bağladığından daha az miktarda çözücü hidrojel yapısına girebilmektedir. Bu durum HAP'ın çapraz bağlayıcı kullanımında daha düşük ve yavaş kütlece meydana getirmektedir.



Şekil 14. Farklı çapraz bağlayıcılarla sentezlenen CS-HA'ların kütlece şişmeleri



Şekil 15. Farklı çapraz bağlayıcılarla sentezlenen CS-HA'ların t/S değişimi

5. Sonuçlar

Yumuşak doku genişleticiler, klinikte cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır. Yumuşak dokuların genişletilmesindeki üstünlükleri sebebiyle hidrojel sıkça tercih edilmektedir. Biyomedikal alanda yumuşak doku genişleticilerin pek çok kullanımı bulunmaktadır. Özellikle dental implant uygulamalarında osseointegrasyonun sağlanmasında yumuşak doku genişleticiler hayati önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, geliştirilmiş difüzyon ve şişme yeteneğine sahip yeni yumuşak doku genişletici hidrojellerin belirlenmesi amacıyla kitosan (CS), hyaluronik asit (HA) ve jelatin (GEL) biyoyumlu doğal polimerleri kullanılmıştır. Hidrojellerin, karakterizasyonu gerçekleştirilerek distile sudaki şişme kinetikleri incelenmiştir.

CS-1, CS-2, CS-HA-1, CS-GEL ve CS-HA-GEL -20 °C'de dondurarak ve CS-GEL serbest radikal zincir polimerizasyonu ile oda sıcaklığında jelleştirilmiştir. CS-HA-2 gama

radyasyonla ışınlanarak sentezlenmiştir. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri %84-92 arasındadır. FTIR spektroskopisi ve SEM analizleri literatürdeki çalışmalarla uyumludur ve hidrojellerin başarılı şekilde hazırlandığının kanıtıdır.

Çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun artmasıyla kütlece şişmenin ve şişme hızının azaldığı belirlenmiştir. Çapraz bağlayıcının yüksek derişimde olması polimer zincirlerinin birbirine daha sıkı bağlanmasına neden olduğundan hidrojel yüzeyindeki gözenekler daralmakta ve kütlece şişmede azalmaktadır. Çapraz bağlayıcı olarak GA kullanımının HAP'a göre daha fazla ve daha hızlı kütlece şişmeye neden olduğu gözlemlenmiştir. HAP, polimer zincirlerini daha sıkı bağladığından hidrojel içerisine daha az miktarda çözücü molekül girebilmektedir. Bu durum da kütlece daha az ve yavaş şişmeye neden olmaktadır.

CS-HA-1 en yüksek kütlece şişmeye sahiptir. HA'nın yüksek miktarda su tutma kabiliyeti bilinmektedir. CS'ye HA ilave edilmesiyle hidrojel yapısının esnekliği ve gözenek boyutları artmıştır. GA çapraz bağlayıcısı CS ve HA zincirleri arasında ideal bağlanma sağlamıştır. CS'ye HA eklenmesiyle kütlece şişme kabiliyetinde gelişme sağlanmıştır. CS-GEL ise kütlece en düşük şişme göstermiştir. CS'ye GEL eklendiğinde, polimer zincirleri birbirleriyle fiziksel olarak dolaşmaktadır. Bu durum hidrojel yapısının yoğunluğunu arttırdığından kütlece şişme azalmaktadır. GEL'in kütlece şişmeyi düşürdüğü saptanmıştır. Hidrojellerin şişmeleri Schott'un ileri sürdüğü modele ve ikinci dereceden difüzyon kinetiğine uymaktadır. Kütlece şişme yüzdeleri arttıkça difüzyon katsayıları da artmaktadır. Hidrojellerin n değerleri 0.5'ten küçüktür. Fickian difüzyon mekanizması görülmüştür.

Veriler, en yüksek kütlece şişmeye ve en uygun şişme profiline sahip hidrofilik yapıları CS-HA-1 hidrojelinin biyomedikal uygulamalarda yumuşak doku genişletici olarak kullanılabileceği göstermektedir.

Yazar Katkısı

Literatür taraması – Ö.F.G; Araştırma – Ö.F.G; Deneysel performans – Ö.F.G; Yazan – Ö.F.G; İnceleme ve düzenleme – B.T., U. A.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Kaynaklar

- [1] Caló, E. ve Khutoryanskiy, V.V., "Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products", *European polymer journal*, 65., 252-267, 2015.
- [2] Zohouriaan-Mehr, M. ve Kabiri, K., "Superabsorbent Polymer Materials: A Review", *Iranian polymer journal*, 17(6), 451-447, 2008.
- [3] Yang, J.M., Olanrele, O.S., Zhang, X., Hsu, C.C., "Fabrication of Hydrogel Materials for Biomedical Applications", *Advances in experimental medicine and biology*, 1077., 197-224, 2018.
- [4] Küçükkurt, S. ve Alpaslan, G., "Yumuşak Doku Genişletici Materyaller ve Oral & Maksillofasiyal Cerrahide

Kullanımları", *Atatürk üniversitesi diş hekimliği fakültesi dergisi*, 26(4), 0-0, 2016.

[5] Wiese, K.G., "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, 1993.

[6] Pikos, M.A., "Block Autografts for Localized Ridge Augmentation: Part II. The Posterior Mandible", *Implant dentistry*, 9(1), 67-75, 2000.

[7] Kaner, D. ve Friedmann, A., "Soft Tissue Expansion with Self-Filling Osmotic Tissue Expanders Before Vertical Ridge Aaugmentation: A Proof of Principle Study", *Journal of clinical periodontology*, 38(1), 95-101, 2011.

[8] Von See, C., Gellrich, N.C., Jachmann, U., Laschke, M.W., Bormann, K.H., Rücker, M., "Bone Augmentation After Soft-Tissue Expansion Using Hydrogel Expanders: Effects on Microcirculation and Osseointegration", *Clinical oral implants research*, 21(8), 842-847, 2010.

[9] Neumann, C.G., "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, 1957.

[10] Austad, E.D. ve Rose, G.L., "A Self-Inflating Tissue Expander", *Plastic and reconstructive surgery*, 70(5), 588-594, 1982.

[11] Downes, R., Lavin, M., Collin, R., "Hydrophilic Expanders for the Congenital Anophthalmic Socket", *Advances in ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 9, 57-61, 1992.

[12] Zeiter, D.J., Ries, W.L., Weir, T.L., Mishkin, D.J., Sanders, J.J., "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, 1998.

[13] Miranda, D.G., Malmonge, S.M., Campos, D.M., Attik, N.G., Grosogeat, B., Gritsch, K., "A Chitosan-Hyaluronic Acid Hydrogel Scaffold for Periodontal Tissue Engineering", *Journal of biomedical materials research, part B: applied biomaterials*, 104(8), 1691-1702, 2016.

[14] Ahmadian, E., Eftekhari, A., Dizaj, S.M., Sharifi, S., Mokhtarpour, M., Nasibova, A.N., Khalilov, R., Samiei, M., "The Effect of Hyaluronic Acid Hydrogels on Dental Pulp Stem Cells Behavior", *International journal of biological macromolecules*, 140, 245-254, 2019.

[15] Taşdelen, B., Erdoğan, S., Bekar, B., "Radiation Synthesis and Characterization of Chitosan/Hyaluronic Acid/Hydroxyapatite Hydrogels: Drug Uptake and Drug Delivery Systems", *Materials today: proceedings*, 5(8), 15990-15997, 2018.

[16] Gonçalves, V.L., Laranjeira, M.C.M., Fávère, V.T., Pedrosa, R.C., "Effect of Crosslinking Agents on Chitosan Microspheres in Controlled Release of Diclofenac Sodium", *Polímeros: ciência e tecnologia*, 15(1), 6-12, 2005.

[17] Kathuria, N., Tripathi, A., Kar, K.K., Kumar, A., "Synthesis and Characterization of Elastic and Macroporous Chitosan-Gelatin Cryogels for Tissue Engineering", *Acta biomaterialia*, 5(1), 406-418, 2009.

[18] Peniche, C., Cohen, M.E., Vazquez, B., Roman, J.S., "Water Sorption of Flexible Networks Based on 2-Hydroxyethyl Methacrylate-Triethylenglycol Dimethacrylate Copolymers", *Polymer*, 38(24), 5977-5982, 1997.

[19] Azizian S., "Kinetic Models of Sorption: A Theoretical Analysis", *Journal of colloid and interface science*, 276(1), 47-52, 2004.

[20] Peppas, N.A. ve Franson, N.M., "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, 1983.

[21] Dengre, R., Bajpai, M., Bajpai, S.K., "Release of Vitamin B12 from poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-Crosslinked Polyacrylamide Hydrogels: A Kinetic Study", *Journal of applied polymer science*, 76, 1706-1714, 2000.

[22] Drury, J.L., ve Mooney, D.J., "Hydrogels for Tissue Engineering: Scaffold Design Variables and Applications", *Biomaterials*, 24(24), 4337-4351, 2003.

[23] Lv, B., Bu, X., Da, Y., Duan, P., Wang, H., Ren, J., Ma, J., "Gelatin/PAM Double Network Hydrogels with Super-Compressibility", *Polymer*, 210(23), 123021, 2020.

[24] Zhang, F., He, C., Cao, L., Feng, W., Wang, H., Mo, X., Wang, J., "Fabrication of Gelatin-Hyaluronic Acid Hybrid Scaffolds with Tunable Porous Structures for Soft Tissue Engineering", *International journal of biological macromolecules*, 48(3), 474-481, 2011.

[25] Bazmandeh, A.Z., Mirzaei, E., Fadaie, M., Shirian, S., Ghasemi, Y., "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, 2020.

[26] Tomihata, K. ve Ikada, Y., "Crosslinking of Hyaluronic Acid with Glutaraldehyde", *Journal of polymer science, part A: polymer chemistry*, 35(16), 3553-3559, 1997.

[27] Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., Vasheghani-Farahani, E., "Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review", *Iranian polymer journal*, 19(5), 375-398, 2010.

[28] Doğu, Y. ve Okay, O., "Swelling-Deswelling Kinetics of poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels Formed in PEG Solutions", *Journal of applied polymer science*, 99(1), 37-44, 2006.