

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**BOR İÇEREN N-SÜKSİNİL KİTOSAN (NSC)/DİALDEHİTKARBOKSİMETİL
SELÜLOZ (DCMC) HİDROJELLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Sayed Rohullah POYA
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2025

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**BOR İÇEREN N-SÜKSİNİL KİTOSAN (NSC)/DİALDEHİTKARBOKSİMETİL
SELÜLOZ (DCMC) HİDROJELLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Sayed Rohullah POYA
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2025

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BOR İÇEREN N-SÜKSİNİL KİTOSAN (NSC)/DİALDEHİTKARBOKSİMETİL
SELÜLOZ (DCMC) HİDROJELLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Sayed Rohullah POYA

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)

122S702nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

HAZİRAN 2025

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BOR İÇEREN N-SÜKSİNİL KİTOSAN (NSC)/DİALDEHİTKARBOKSİMETİL
SELÜLOZ (DCMC) HİDROJELLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Sayed Rohullah POYA

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 07/07/2025 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ (Danışman)

Doç. Dr. ÖMER KESMEZ

Dr. Öğr. Üyesi. Gül Merve GENÇER

ÖZET

BOR İÇEREN N-SÜKSİNİL KITOSAN (NSC)/DİALDEHİTKARBOKSİMETİL SELÜLOZ (DCMC) HİDROJELLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Sayed Rohullah POYA

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Seda DEMİREL TOPEL

Haziran 2025; 70 sayfa

Kök kanal tedavisi sırasında yaşanan temel sorunlardan biri, diş kanalındaki bakteriyel enfeksiyonlardır ve bu enfeksiyonları tedavi seansları arasında yok etmek için etkili antibakteriyel ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, bor bileşikleri içeren, modifiye edilmiş doğal polimerler olan kitosan (CS) ve karboksimetilselüloz (CMC) bazlı yeni bir hidrojel sentezlemek ve kök kanal tedavisinde antibakteriyel bir ajan olarak potansiyelini değerlendirmektir. Bu bağlamda, kitosan (CS) ilk olarak N-süksinil kitosana (NSC) ve CMC de dialdehit karboksimetilselüloza (DCMC) modifiye edilmiştir. NSC'nin süstitüsyon derecesi (SD) ninhidrin yöntemiyle, DCMC'nin oksidasyon derecesi (OD) ise hidroksilamin hidroklorür kullanılarak titrasyon yöntemiyle belirlenmiştir. Ayrıca, CMC'nin DCMC'ye başarılı bir şekilde dönüştürüldüğü Tollens reaktifi kullanılarak tespit edilmiştir. Daha sonra, DCMC ve NSC çapraz bağlanarak hidrojel hazırlanmıştır. Ardından hidrojel üzerine boraks (BX), sodyum oktaborat (SOB) ve borik asit (BA) gibi çeşitli bor bileşikler yüklenmiştir. Modifiye edilmiş polimerlerin ve DCMC/NSC hidrojelinin kimyasal yapısı fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) ile tespit edilmiştir. Ayrıca, yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile ve termal stabilitesi termogravimetrik analiz (TGA) ile incelenmiştir. Bor bileşiklerinin pH 7.4'te zamana bağlı olarak salınımı incelenmiş olup şırınga edilebilirliği belirli bir kuvvet altında araştırılmıştır. Daha sonra, *E. faecalis* bakterilere karşı antibakteriyel özellikleri araştırılmış ve diş kanalına penetrasyon kabiliyeti incelenmiştir. Sonuçlarda, CS ve CMC polimerlerinin başarılı bir şekilde modifiye edildiğini ve DCMC/NSC hidrojel oluşturduğunu gösterilmiştir. SEM görüntüleri, hidrojin uygun gözenekli bir yapıya sahip olduğunu göstermiş ve bu boşluklar ilaç yüklü hidrojellerde gözlenmemiştir. Bor içeren hidrojeller *E. faecalis*'e karşı etkin antibakteriyel aktivite göstermiştir. Öte yandan, sentezlenen hidrojellerin iyi penetrasyon kabiliyetine sahip olup diş kanalına da nüfuz edebilmektedir. Bu bulgular, etkin antibakteriyel özellik ve biyouyumluluk potansiyeli sayesinde, bor içeren DCMC/NSC hidrojellerinin diş kanal tedavisi seanslarında kullanılmak üzere umut verici bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Antibakteriyel, Dialdehit karboksimetilselüloz (DCMC), Hidrojel, Kontrollü İlaç Salımı, Kanal Tedavisi, N-süksinil kitosan (NSC)

JÜRİ:

Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ

Doç. Dr. ÖMER KESMEZ

Dr. Öğr. Üyesi. Gül Merve GENÇER



ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BORON-CONTAINING N-SUCCINYL CHITOSAN (NSC)/DIALDEHYDECARBOXYMETHYL CELLULOSE (DCMC) HYDROGELS

Sayed Rohullah POYA

Master's thesis in Chemistry Department

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Nadir KİRAZ

Second Supervisor: Asst. Prof. Dr. Seda DEMİREL TOPEL

June 2025; 70 pages

Bacterial infections of the tooth canal are one of the main problems during root canal treatment and effective antibacterial agents are needed to eliminate these infections between treatment sessions. The aim of this thesis is synthesize of a new hydrogel, based on modified natural polymers, chitosan (CS) and carboxymethylcellulose (CMC), containing boron compounds and evaluate its potential as an antibacterial agent in root canal treatment. In this context, firstly, chitosan (CS) was modified to N-succinyl chitosan (NSC) and CMC was modified to dialdehyde carboxymethylcellulose (DCMC). The degree of substitution (SD) of NSC was determined by ninhydrin method and the degree of oxidation (OD) of DCMC was determined by titration method using hydroxylamine hydrochloride. Furthermore, the successful conversion of CMC to DCMC was also demonstrated by Tollen's reagent. Then, the hydrogel was prepared by crosslinking DCMC and NSC. Afterwards, various boron compounds such as borax (BX), sodium octaborate (SOB) and boric acid (BA) were loaded onto the hydrogel. The chemical structure of the modified polymers and DCMC/NSC hydrogel was determined by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and nuclear magnetic resonance (NMR). Furthermore, the surface morphology was investigated by scanning electron microscopy (SEM) and thermal stability was investigated by thermogravimetric analysis (TGA). The time-dependent release of boron compounds at pH 7.4 was studied and the syringeability was investigated under a specific force. Then, the antibacterial properties of hidrojel was studied against *E. feacalis* bacteria and its penetration ability into the tooth canal was also investigated. The results showed that CS and CMC polymers were successfully modified and formed DCMC/NSC hydrogel. SEM images showed that the hydrogel had a favorable porous structure and these voids were not observed in the drug-loaded hydrogels. The boron-containing hydrogel showed significant antibacterial activity against *E. feacalis*. On the other hand, the synthesized hydrogel could penetrate into the dental canal. These findings suggest that due to its good antibacterial properties and biocompatibility potential, boron-containing DCMC/NSC hydrogel may be a suitable agent to be used between dental canal treatment sessions.

KEYWORDS: Antibacterial, Canal Treatment, Controlled Drug Release, Dialdehyde carboxymethylcellulose (DCMC), Hydrogel, N-succinyl chitosan (NSC)

COMMITTEE:

Asst. Prof. Dr. Nadir KİRAZ

Assoc. Prof. Dr. Ömer KESMEZ

Asst. Prof. Dr. Gül Merve GENÇER



ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, diş hekimliğinde tedavi amaçlı kullanılacak antibakteriyel özelliğe sahip yeni bir hidrojel sentezi ve geliştirilmesine odaklanmaktadır. Araştırmada, antibakteriyel ve dezenfektan özellikleriyle bilinen bor bileşiklerinden faydalanarak diş kanalında oluşan bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele etmeyi amaçlayan etkili bir çözüm sunulmaya çalışılmıştır. Hidrojel sentezinde kullanılan polimerler, biyouyumlu ve güvenilir malzemeler olan dialdehitkarboksimetil selüloz ve N-süksinil kitosan olup, bor bileşiklerinin katkılanmasıyla hidrojel antibakteriyel özelliklerinin iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

Endodontik tedavi sırasında diş kanallarının dezenfeksiyonda, özellikle dişleri *Enterococcus faecalis* bakterisinden arındırma sürecinde diş hekimlerinin karşılaştığı zorluklar, tez çalışmasının bor içeren hidrojel sentezi olarak seçilmesinde etkili olmuştur.

Bu çalışma, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ'ın rehberliği ve desteği sayesinde başarıyla sonuçlanmaktadır. Sayın Hocam sadece kimya ve biyomalzemeler konusundaki bilgi ve uzmanlığıyla değil, aynı zamanda araştırma sürecinin her aşamasında sağladığı sürekli destek ve motivasyon ile bana büyük katkı sağlamıştır. Bunun yanı sıra, tıbbi ve diş hekimliği alanlarında çalışan uzmanlardan oluşan bir ekip, hidrojel sentezinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi sürecinde yakın iş birliği ve fikir alışverişi yaparak önemli katkılarda bulunmuşlardır. Her birine ayrı ayrı teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu) tarafından desteklenen 122S702 numaralı ve "Bor İçerikli Enjekte Edilebilir Antibakteriyel Hidrojellerin Geliştirilmesi ve Endodontik Tedavide Kanal İçerisi Medikament Olarak Kullanımının İncelenmesi" başlıklı proje kapsamında yapıldığından TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubuna içtenlikle teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca burs sağladığı için YTB'ye (Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı) içtenlikle teşekkür eder, minnettarlığımı sunarım.

Ayrıca bu çalışma boyunca yanımda olan ve bana destek veren Dr. Öğr. Üyesi Seda DEMİREL TOPEL hocama katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Numunelerin FTIR analizleri konusunda destek sağlayan Prof. Dr. Meltem ASİLTÜRK ERSOY hocama, hidrojellerin antibakteriyel özelliklerinin belirlenmesinde katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Rasih FELEK hocama ve hidrojellerin dişlere penetrasyon özelliklerinin belirlenmesine katkıda bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Deniz YANIK'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım. Laboratuvarındaki deneysel çalışmalarında bana yardım eden Prof. Dr. Önder TOPEL hocama da ayrıca teşekkür ederim. Bununla birlikte, laboratuvar sürecinde birlikte çalıştığımız sevgili arkadaşlarım Muhammad Arsyik KURNIAWAN ve Burcu Dilşad KARAKUŞ'a destekleri için kalbimden teşekkür ederim.

Son olarak, bu uzun yolda her zaman yanımda olan ve bana bilimsel, manevi ve mali destek sağlayan tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve aileme içten teşekkürlerimi sunarım. Bu araştırmanın, diş hekimliği alanında tedavi yöntemlerini iyileştirmeye ve ağız sağlığını artırmaya yönelik etkili bir adım olmasını diliyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
AKADEMİK BEYAN	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Hidrojeller	1
1.1.1. Hidrojellerin özellikleri.....	1
1.1.2. Hidrojellerin hazırlanma yöntemleri	5
1.1.3. Hidrojellerin kullanım alanları.....	9
1.1.4. Hidrojellerin sınıflandırılması.....	10
1.2. Kitosan ve Kitosan Bazlı Hidrojeller	11
1.2.1. Kitosan	11
1.2.2. Kitosan bazlı hidrojeller	13
1.3. Karboksimetil selüloz (CMC) ve Karboksimetil selüloz Bazlı Hidrojeller	13
1.3.1. Karboksimetil selüloz (CMC).....	13
1.3.2. Karboksimetil selüloz bazlı hidrojeller	14
1.4. Karboksimetil selüloz/Kitosan Hidrojelleri	15
1.5. Bor Kimyası ve Türevleri.....	15
1.5.1. Bor bileşikleri ve onların antibakteriyel özellikleri	16
1.6. Diş Tedavilerinde Hidrojellerin Kullanımı	17
1.6.1. Kanal tedavisi.....	17
1.6.2. Kök kanal tedavisi sırasında kullanılan geleneksel dezenfektanlar	18
1.6.3. Diş tedavilerinde hidrojellerin kullanımı	20
2. KAYNAK TARAMASI	22
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1 Materyal	24
3.2. Kullanılan Cihazlar	24
3.3. Metot	24
3.3.1. Dialdehit karboksimetil selülozun (DCMC) sentezi	25
3.3.2. DCMC'nin karakterizasyonu	26
3.3.3. N-süksinil kitosanın (NSC) sentezi	28
3.3.4. N-süksinil kitosanın karakterizasyonu	29

3.3.5. N-süksinil kitosan(NSC)/dialdehitkarboksimetil selüloz(DCMC) hidrojelin sentezi.....	30
3.3.6. DCMC/NSC hidrojelin karakterizasyonu	32
3.3.7. Bor içeren hidrojellerin (B- DCMC/NSC) sentezi.....	34
3.3.8. B- DCMC/NSC hidrojellerin karakterizasyonu	35
3.3.9. Hidrojellerin antibakteriyel özelliklerinin incelenmesi.....	37
3.3.10. Hidrojellerin dentin penetrasyonunun incelenmesi.....	37
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	39
4.1. Dialdehit karboksimetil selülozun (DCMC) Sentezi ve Karakterizasyonu	39
4.1.1. DCMC bileşiğinin oksidasyon derecesinin (OD) belirlenmesi.....	43
4.2. N-süksinil kitosanın (NSC) Sentezi ve Karakterizasyonu	44
4.2.1. NSC'nin sübstitüsyon derecesinin (SD) belirlenmesi.....	48
4.3. DCMC/NSC Hidrojelin Sentezi ve Karakterizasyonu	49
4.4. Bor İçeren Hidrojellerin Sentezi (B- DCMC/NSC) ve Karakterizasyonu	56
4.5. Hidrojellerin Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi	61
4.6. Hidrojellerin Dentin Penetrasyonunun İncelenmesi	62
5. SONUÇLAR	63
6. KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bor içeren N-süksinil kitosan (NSC)/dialdehitkarboksimetil selüloz (DCMC) hidrojellerinin sentezi ve karakterizasyonu” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

10/07/2025

Sayed Rohullah POYA



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	: Yüzde
°C	: Selsiyus derecesi
cm ⁻¹	: Dalga sayısı
cP	: Milipoise
Da	: Dalton
g	: Gram
Hz	: Hertz
K	: Kelvin
M	: Molarite
ml	: Mili Litre
nm	: Nano metre
Pa	: Paskal
Pa.s	: Pascal.saniye
Pb	: Kurşun
ppm	: Milyonda bir parça
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
μ	: Mikro

Kısaltmalar

AFM	: Atomik kuvvet mikroskobu
BA	: Borik Asit
BHI	: Brain Heart İnfüzyon
BX	: Boraks
C	: Konsantrasyon
CD	: Karbon noktalar
CHS	: Klorheksidin
CMC	: Karboksimetil selüloz
CS	: Kitosan

CUR	: Hidrofobik ilaç kurkumin
DCMC	: Dialdehit karboksimetil selüloz
DCMC/NSC	: Dialdehit karboksimetil selüloz / N-süksinil kitosan hidrojel
DD	: Deasetilasyon derecesi
DMA	: Dimetil akrilamid
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
EDTA	: Etilen diamintetraasetik asit
EG	: Etilen glikol
FA	: Fumarik asit
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HA	: Hiyalüronik asit
HAHC	: Hidroksilamin hidroklorür
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HPMA	: N-2-hidroksipropil metakrilamid
HRP	: Horseradish Peroxidase
HTCC	: N-(2-hidroksil) propil-3-trimetil amonyum kitosan klorür
ICO-OES	: Endüktif olarak eşleştirilmiş plazma – optik emisyon spektrometrisi
Mw	: Moleküler ağırlığı
NH	: Ninhidrin
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NPs	: Nanopartikülleri
NSC	: N-süksinil kitosan
OD	: Oksidasyon derecesi
OS	: Oksitlenmiş selüloz
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PDT	: Fotodinamik terapi
PEGDA	: Poli(etilen glikol) diakrilat
pH	: Bir çözeltinin asitlik derecesi
PHEMA	: Poli-hidroksietil metakrilat

pKa	: Asit ayrışma sabitinin negatif logaritması
pKb	: Baz ayrışma sabitinin negatif logaritması
PTT	: Foto termal terapi
PVA	: Polivinil alkol
SA	: Süksinik anhidrit
SD	: Sübstitüsyon derecesi
SDF	: Gümüş diamin florür
SDM	: Metakril sülfadimetoksin
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SOB	: Sodyum oktaborat
TGA	: Termogravimetrik analizi
THPC	: Tetrakis (hidroksimetil) fosfonyum klorür
TMC	: N-trimetil kitosan
UV	: Ultraviyole ışını
V	: Hacim
YE	: Yükleme etkinlik
YK	: Yükleme kapasite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Hidrojellerin şişme özelliği üzerine çapraz bağlanmaya katılan grupların oranının etkisi.....	2
Şekil 1.2. a) Hidrojel zincirlerindeki bazı asidik ve bazik grupların pH'a bağlı olarak iyonlaşması ve şişmeyi etkilemesi; b) pH'a duyarlı hidrojin şişmesi ve ilacın serbest bırakılma mekanizması	3
Şekil 1.3. Hidrojel malzemelerinin mekanik özelliklerini ölçme yöntemleri; a) çekme testi; b ve c) basma testi; d ise girinti testi	4
Şekil 1.4. Hidrojellerin muhtemel bağ kopma noktalarına göre biyobozunurluğu	5
Şekil 1.5. Hidrojen bağı yoluyla fiziksel hidrojel oluşumu	6
Şekil 1.6. İyonik etkileşim ile hidrojellerin oluşumu; kırmızı noktalar kalsiyum iyonları, siyah hatları ise aljinat polimeri.....	6
Şekil 1.7. Kırmızı zincirleri hidrofobik ve mavi zincirleri ise hidrofilik polimerlerini göstermektedir.....	7
Şekil 1.8. Setreokompleksasyon yoluyla hidrojellerin oluşumu; hatlar PEG gibi polimerler olup zikzak çizgiler ise L ve D laktidleri anlatır	7
Şekil 1.9. a) Kolajen ve glutaraldehit arasında Schiff bazı yoluyla çapraz bağı; b) PEG ile modifiye edilmiş lamininin UV varlığında PEG'yi çapraz bağlayıcı olarak kullanılarak PEG-laminin hidrojinin oluşumu	8
Şekil 1.10. Sodyum aljinatın oksidasyon basamakları ve Schiff bazı yoluyla dialdehit sodyum aljinat-kitosan hidrojinin oluşumu.....	8
Şekil 1.11. Irgacure foto-başlatıcının UV ışınların altında aktifleşmesi ve PEGDA üzerine etkisi	9
Şekil 1.12. Enzimatik çapraz bağlanma yoluyla fenollenmiş poli (etilen glikol) hidrojel oluşumunun mekanizması	9
Şekil 1.13. Kitin ve kitosanın kaynakları ve kullanım alanları.....	12
Şekil 1.14. Selüloz ve karboksimetil selülozun yapısı arasındaki farklılığı	14
Şekil 1.15. Karboksimetil selüloz ve kitosan arasında iyonik bağ yoluyla hidrojel oluşumu	15
Şekil 1.16. Dişin temel anatomik bölümleri.	18
Şekil 3.1. Bor türevleri içeren DCMC/NSC hidrojellerinin sentezi ve uygulanması.	25
Şekil 3.2. Karboksimetil selüloz (CMC) bileşiğinden, dialdehit karboksimetil selüloz (DCMC) sentezine ait deneysel basamakları.	26
Şekil 3.3. Kitosanın süksinik anhidrit ile modifikasyonu sonucu N-süksinil kitosan bileşiğinin sentez aşamaları.....	29
Şekil 3.4. a) Hidrojel oluşumunun reaksiyonu; b) Sentezlenen hidrojinin modellenmesi; mavi polimer DCMC'yi, haki renkli polimer kitosanı ve kırmızı ile gösterilen bağlar ise Schiff bazlarını göstermektedir.	31

Şekil 3.5. a) Farklı DCMC:NSC oranlarda sentezlenmiş hidrojelleri; b) kurutulmuş hidrojin şişme özelliklerinin ölçülmesi amacıyla suya yerleştirilmesi.....	33
Şekil 3.6. Sentezlenen hidrojellerin enjekte edilebilirliği.....	34
Şekil 3.7. a) SOB içeren hidrojeller; B) BX içeren hidrojeller; C) (SOB+BX+BA) içeren hidrojeller; d) BA içeren hidrojeller.....	35
Şekil 3.8. Bor içeren DCMC/NSC hidrojellerine bor yüklenmesinin ardından fazla borun uzaklaştırılması.	36
Şekil 4.1. a) CMC:NaIO ₄ arasındaki farklı oranlarda sentezlenmiş DCMC; b) DCMC sentezinde uygulanmış karanlık ortamı; c) Karanlık olmayan bir ortamda sentezlenmiş DCMC; d) Sentezlenmiş saf DCMC.	39
Şekil 4.2. a) NaIO ₄ kalıntısı içeren DCMC'nin; b) NaIO ₄ fazlası içeren çözeltinin rengi.....	40
Şekil 4.3. Gümüş aynasının oluşumu.....	40
Şekil 4.4. FTIR spektrumları a) CMC; b) DCMC; ve c) farklı CMC:NaIO ₄ oranları ile hazırlanan DCMC.	41
Şekil 4.5. DCMC'nin termogram ve diferansiyel termogram grafikleri.	42
Şekil 4.6. DCMC'nin ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O, δ: 4.62 ppm solvent piki, 600 MHz) 43	
Şekil 4.7. a) HAHC ve DCMC arasındaki reaksiyona bağlı renk değişimi; b) DCMC ve HAHC etkileşim sonucundan çıkan serbest HCl'in titrasyonu.	44
Şekil 4.8. a) etüvde kurutma ile bozulmuş NSC; b) etanol ile yıkanmış ve vakumlu desikatörde kurutulmuş NSC	45
Şekil 4.9. a) CS bileşiğinin FTIR spektrumu; b) NSC bileşiğinin FTIR spektrumu	46
Şekil 4.10. NSC'nin termogram ve diferansiyel termogram grafikleri.	47
Şekil 4.11. NSC'nin ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O, δ: 4.62 ppm solvent piki, 600 MHz)..	47
Şekil 4.12. a) Farklı oranlarına sahip NSC; b) Ninhidrin ile NSC ve kitosan örneklerin renk oluşumu; c) kalibrasyon eğrisi.....	48
Şekil 4.13. a) Farklı OD'ni sahip olan DCMC polimerleri ile hazırlanan NCS/DCMC hidrojelleri; b) CMC:NaIO ₄ (1:4) oranını ile hazırlanan DCMC'nin kullanıldığı %5'lik hidrojin görüntüsü.	50
Şekil 4.14. Farklı ağırlık oranına (1:0.5, 1:1.0, 1: 2.0) sahip DCMC/NSC hidrojelleri .	51
Şekil 4.15. Farklı DCMC:NSC oranına sahip hidrojellerin zamana göre şişme yüzdeleri.	52
Şekil 4.16. a) DCMC/NSC hidrojin FTIR spektrumu; b) (DCMC/NSC, DCMC ve NSC)'nin FTIR spektrumları.	53
Şekil 4.17. DCMC/NSC'nin termogram ve diferansiyel termogram grafikleri.....	54
Şekil 4.18. DCMC/NSC'nin ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O, δ: 4.62 ppm solvent piki, 600 MHz)	54
Şekil 4.19. Bor içeriksiz hidrojin SEM görüntüleri.	55

Şekil 4.20. DCMC/NSC hidrojelinin pH, 7.4'te zamana karşı % bozunması	56
Şekil 4.21. BX-DCMC/NSC hidrojellerinin a) 40 µm scale bar kullanılarak SEM görüntüleri; b) 20 µm scale bar kullanılarak borun dağılımı.	57
Şekil 4.22. SOB-DCMC/NSC hidrojellerinin a) 2 µm scale bar kullanılarak SEM görüntüleri; b) 20 µm scale bar kullanılarak borun dağılımı.	57
Şekil 4.23. a) BA içeren hidrojelın şırınga edilebilirliğı; b) BX içeren hidrojelın şırınga edilebilirliğı; c) SOB içeren hidrojelın şırınga edilebilirliğı.	58
Şekil 4.24. Hafif asidik ve bazık ortamda farklı hidrojellerin çökmesi.	59
Şekil 4.25. Hidrojellerin salım grafikleri a) BA; b) BX; c) SOB; d) BA+BX+SOB. e) bor içeren tüm hidrojellerin karşılaştırması.	60
Şekil 4.26. Ağırlıkça %8 oranında bor türevleri içeren hidrojellerin antibakteriyel aktiviteleri.	61
Şekil 4.27. Sentezlenen hidrojellerin dentin tabakası üzerine nüfuz derinliğinin karşılaştırılması	62

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Hidrojellerin ölçüm faktörlerine göre sınıflandırılması (Vasile vd. 2020).	11
Çizelge 1.2. Bor elementin fiziksel ve kimyasal özellikleri.	16
Çizelge 3.1. Şişme özelliklerinin ölçülmesi için kullanılan farklı DCMC ve NSC oranlarına göre hazırlanan hidrojel örnekleri.	33
Çizelge 4.1. DCMC'nin oksidasyon derecesinin belirlenmesi için harcanan NaOH miktarları	43
Çizelge 4.2. CMC:NaIO ₄ oranından sentezlenen DCMC polimerlerinin oksidasyon derecesi.....	44
Çizelge 4.3. Sentezlenen NSC'lerin Sübstitüsyon derecesi.....	49
Çizelge 4.4. Farklı konsantrasyonlardaki NSC'nin çözünme süreleri.	49
Çizelge 4.5. Farklı konsantrasyonlardaki DCMC'nin çözünme süreleri.....	50
Çizelge 4.6. Farklı süreler sonunda hidrojellerin ölçülen ağırlığı	51
Çizelge 4.7. Farklı derişimlerde hazırlanan DCMC/NSC hidrojellerin viskozite değerler.....	55
Çizelge 4.8. Jelden salınan bor miktarlarının ICP-OES ile belirlenmesi.....	58
Çizelge 4.9. Bor içeren hidrojellerin yükleme etkinliği ve yükleme kapasitesi..	58

1. GİRİŞ

Kanal tedavisi, dişin iç kısmındaki iltihaplı veya enfekte pulpanın çıkarılması ve dikkatlice dezenfekte edildikten sonra doldurulması prosedürüdür (Amerikan Endodontistler Derneği (AAE) 2025). Geleneksel temizleme yöntemleri çoğunlukla kimyasal çözeltiler ile yapılmaktadır. Ancak bu tür çözeltiler zamanla dişin yapısını bozabilmekte veya dişin çevre dokularına zarar verebilmektedir. Bu durum ağız ortamına uygun ve aynı zamanda etkili antibakteriyel özelliklere sahip yeni malzemelere olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Bu tez çalışmasında, iki farklı polimer zincirinden oluşan ve içerisine bor bileşikler eklenerek antibakteriyel özelliği güçlendirilen yeni bir hidrojel geliştirilmiş ve elde edilen hidrojin diş kanal tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

1.1. Hidrojeller

Hidrojeller, hidrofilik yapıya sahip olan büyük miktarda suyu emebilen çapraz bağlı bir polimer sınıfıdır. Bu malzemeler, şişmiş haldeyken orta-yüksek fiziksel, kimyasal ve mekanik dayanıklılık sunmaktadır (Omidian ve Park 2010).

Hidrojeller, 1954 yılında Wichterle ve Lim tarafından ilk sentetik hidrojin geliştirilmesiyle dikkat çekmeye başlamıştır (Varaprasad vd. 2017). Fakat bu çalışmada tarif edilen yapı inorganik tuzlardan yapılmış bir koloidal jel olup bugünkü hidrojel tanımına uymamaktadır. Bilimsel metinlerde tarif edilen ilk çapraz bağlı ağ yapısına sahip hidrojel, 1960 yılında geliştirilen poli-hidroksietil metakrilat (PHEMA)'tır. Bu madde, insan dokusuyla sürekli temas halinde olan uygulamalarda kullanılması amacıyla tasarlanmış olup hastanın vücudu içinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ilk hidrojeldir (Chirani vd. 2015).

1.1.1. Hidrojellerin özellikleri

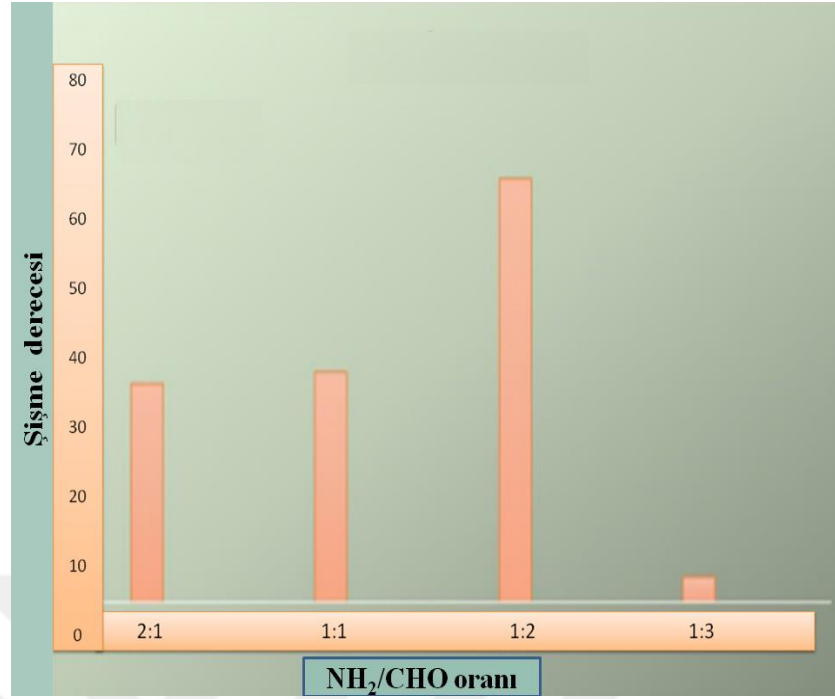
Birçok amaç için sentezlenen hidrojellerin aşağıda verilen 3 temel özelliği oldukça önemlidir.

1. Şişme özellikleri.
2. Mekanik özellikleri.
3. Biyolojik özellikler.

1.1.1.1. Hidrojellerin şişme özellikleri

Çapraz bağlı hidrojeller farklı derecelerde şişmektedirler ancak su veya bir çözücüde çözünmez. Hidrojelleri karakterize etmek için şişme derecesi belirlemek oldukça önemli olup bu özellik çapraz bağ yoğunluğu, kimyasal grupların varlığı ve polimer-çözücü etkileşimi gibi birçok parametreye bağlıdır (Yang 2012).

Hidrojeller hazırlanırken kullanılan polimerdeki çapraz bağlanmaya katılacak grupların sayısı ve oranı şişme özelliğini oldukça etkileyen parametrelerden biridir. Örneğin, bir hidrojin hazırlanmasında çapraz bağlanmayı oluşturan gruplar amin ($-NH_2$) ve aldehit ($-CHO$) olduğunda, bunların arasındaki oran hidrojin şişme özelliğini de değiştirir. Bu durum Şekil 1.1'de gösterilmiştir (Chamkouri vd. 2021)



Şekil 1.1. Hidrojellerin şişme özelliği üzerine çapraz bağlanmaya katılan grupların oranının etkisi (Chamkouri vd. 2021).

Hidrojellerin şişmesinde rol oynayan bir başka faktör de ortamın pH'sıdır. Çözeltinin pH'sının değişmesiyle şişme özellikleri değişen hidrojellere “*pH'a duyarlı hidrojeller*” denmektedir. Ortamın pH değerinin hidrojel zincirlerindeki asidik veya bazik fonksiyonel grupların pKa ve pKb değerlerini etkilemesinden kaynaklı olarak şişme özelliği değişmektedir.

Örneğin, karboksilik asit (–COOH) grupları içeren hidrojellerde, eğer ortamın pH değeri asidik grubun pKa değerinden yüksekse, bu gruplar iyonize olur. Bunun sonucunda:

- ✓ Hidrojelin hidrofilik özelliği (su çekme yeteneği) artar.
- ✓ Polimer zincirlerindeki negatif yük miktarı artar.
- ✓ Elektrostatik itme kuvveti artarak hidrojel ağının şişmesine neden olur.

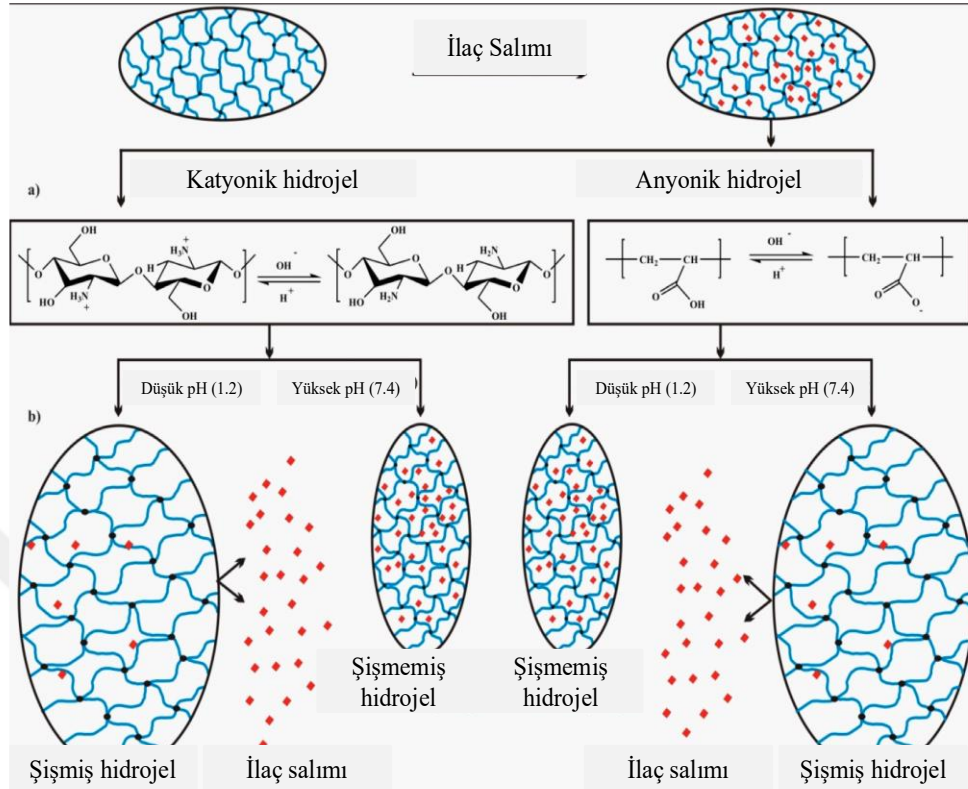
Tersine, eğer ortamın pH değeri pKa'dan düşükse, asidik gruplar kendi halinde kalır ve hidrojelin şişmesi azalır.

Fakat amino (–NH₂) grupları içeren hidrojellerde, ortamın pH değeri pKb'den düşükse, bu bazik gruplar proton alarak iyonize olur. Bunun sonucunda:

- ✓ Polimerin hidrofilliği artar.
- ✓ Polimer zincirlerindeki pozitif yük miktarı artar.
- ✓ Elektrostatik itme kuvveti yükselerek hidrojelin şişmesine neden olur.

Tersi halde, eğer ortamın pH değeri pKb'den yüksekse, bazik grupların iyonizasyonu azalır ve hidrojelin şişmesi düşer.

Şekil 1.2’de hidrojellerin şişmesinin pH bağımlılığını ve asidik/bazik grupların iyonizasyonunu göstermektedir (Rizwan vd. 2017).



Şekil 1.2. a) Hidrojel zincirlerindeki bazı asidik ve bazik grupların pH'a bağlı olarak iyonlaşması ve şişmeyi etkilemesi, b) pH'a duyarlı hidrojelin şişmesi ve ilacın serbest bırakılma mekanizması (Rizwan vd. 2017).

1.1.1.2. Hidrojelin mekanik özellikleri

Hidrojellerin mekanik özellikleri, tıbbi uygulamalarda özellikle doku mühendislik tasarımı için önemli parametrelerden biridir. Doku mühendisliğinde, iskelelerin makroskobik ve mikroskobik ölçeklerdeki mekanik özellikleri, hücre davranışını düzenlenmektedir (Chamkouri vd. 2021).

Hidrojeller yüksek su içerdiği için, elastik modülü kilo Paskal (kPa) seviyesinde olup, mühendislik malzemeleriyle kıyaslandığında zayıf mekanik özellikler gösterdiği için biyomedikal uygulamaları sınırlıdır (Oyen 2014).

Hidrojellerin mekanik karakterizasyonu: Hidrojellerin mekanik özelliklerini belirlemede polimer malzemelerdeki gibi karakterizasyon teknikleri kullanılmaktadır ve bunlardan en sık kullanılan test yöntemleri aşağıda sunulmaktadır.

- A. Çekme ve basma testi
- B. Girinti Testi

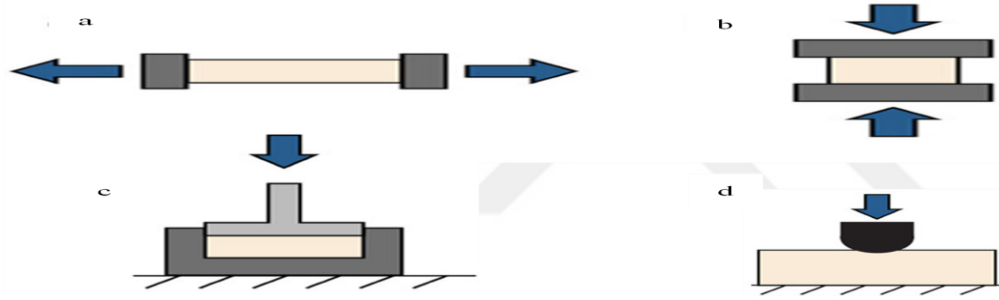
Çekme ve basma testleri: Ünlversal test cihazı, çekme ve basınç uygulayarak malzemelerin mekanik özelliklerini ölçmek için kullanılan bir cihazdır. Bu cihazlar genellikle tek yönde kuvvet uygular, ancak çift yönlü modeller de mevcuttur. Bu

makinelerdeki hareket hidrolik, elektromekanik veya ses bobini sistemleri ile yapılabilmektedir.

Çekme testi için, özellikle hidrojeller gibi yumuşak ve sulu numuneleri ölçüldüğünde, numunenin düzgün bir şekilde tutulması önemlidir. Bu işlem karton, bant veya sıvı yapıştırıcı kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 1.3.a). Sıkıştırma testinde, numune iki plaka arasında sıkıştırılabilmekte veya bir kap içine konulup gözenekli bir plaka ile sıkıştırılabilmektedir (Şekil 1.3.b ve c).

Bu cihazlar, büyük mühendislik modellerinden küçük laboratuvar numunelerine kadar çeşitli boyutlarda mevcuttur. Hidrojeller gibi yumuşak malzemeleri test etmek için genellikle 5 ila 10 Newton kapasiteli sensörler kullanılmaktadır.

Girinti testi: Girinti testinde, bir prob malzemenin yüzeyine yaklaştırılmakta ve girintinin derinliğini ve uygulanan yükü kaydetmek için basınç uygulanmaktadır (Şekil 1.3. d). Bu yöntem, özellikle hazırlanması zor olan hidrojeller gibi malzemelerin mekanik özelliklerini ölçmek için kullanılmaktadır. Test için gereken numune miktarının düşük olması nedeniyle, bu test, malzemeleri çeşitli ölçeklerde incelemek için nano girinti test cihazları veya atomik kuvvet mikroskopları (AFM) kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir (Oyen, 2014).



Şekil 1.3. Hidrojel malzemelerinin mekanik özelliklerini ölçme yöntemleri; a) çekme testi; b ve c) basma testi; d) ise girinti testi (Oyen 2014).

1.1.1.3. Hidrojelin biyolojik özellikleri

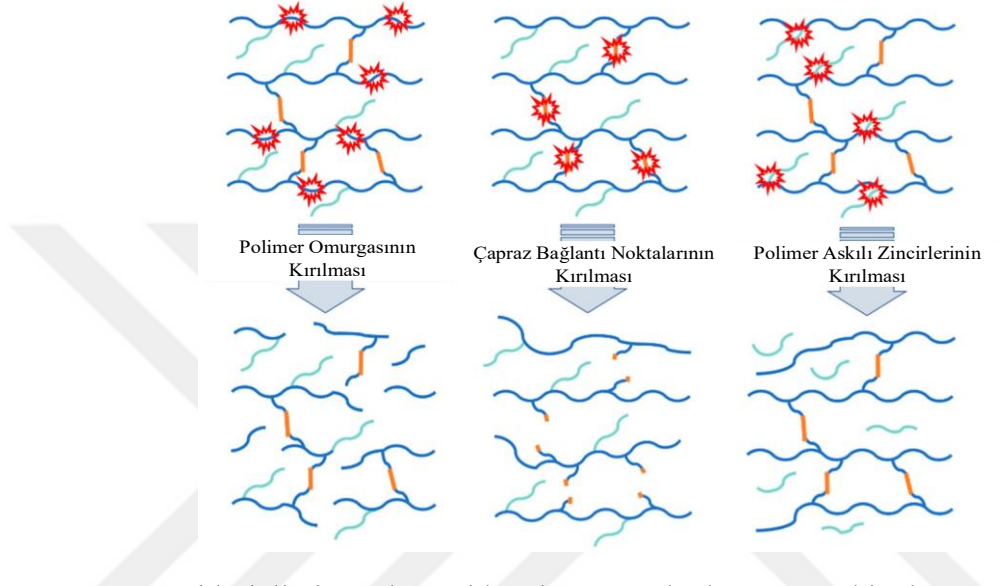
Hidrojeller üç boyutlu yapıları, yüksek su içerikleri ve hücre ile uyumlu olduklarından dolayı biyomedikal alanlarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Hidrojellerin biyolojik uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılabilmesi sebebiyle biyolojik özelliklerinin incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Hidrojellerin biyolojik özellikleri aşağıda verilen başlıklar altında incelenmektedir.

A. Hidrojellerin biyoyumluluğu

Hidrojellerin biyoyumluluğu, istenmeyen reaksiyonlara neden olmadan biyolojik sistemlerle etkileşime girebilme kabiliyetlerini ifade etmektedir. Biyoyumlu hidrojeller; hücre yapışmasını, göçünü ve farklılaşmasını destekleyen bir ortam sağladıkları için kemik dokusu mühendisliğinde büyük önem taşımaktadır. Kolajen ve kitosan gibi doğal malzemelerden elde edilen hidrojeller, doğal biyolojik aktiviteleri nedeniyle sentetik muadillerine kıyasla daha iyi biyoyumluluk özelliklerini göstermektedir (Xue vd. 2021).

B. Hidrojellerin biyobozunurluğu

Hidrojellerin biyobozunurluğu, ilaç salımında büyük önem taşıyan özelliklerden biridir. Hidrojellerin ilaç salımında kullanılabilmesi için, insan vücudunda veya fizyolojik ortamda toksik olmaması ve bozunabilmesi gerekmektedir. Nispeten daha düşük viskoziteye sahip hidrojeller biyobozunur özelliklere sahip olup, farklı faktörlere bağlı olarak bozmaktadırlar. Kitosan, aljinat, jelatin ve hiyalüronik asitten oluşan hidrojeller bu özelliklere sahiptir ve hidrojellerin biyobozunurluğu, Şekil 1.4'te gösterilmiştir (Li vd. 2012).



Şekil 1.4. Hidrojellerin muhtemel bağ kopma noktalarına göre biyobozunurluğu (Garcia vd. 2024).

C. Antibakteriyel özellikleri

Hidrojellerin antibakteriyel özellikleri iki noktadan değerlendirilebilmektedir. İlk olarak, hidrojel oluşturulan polimerlerin kimyasal yapısı olabilir; örneğin, kitosan (katyonik bir polimer olduğundan) veya dialdehit karboksimetil selüloz (aldehit gruplarının varlığı nedeniyle) antibakteriyel özelliklere sahiptir. Öte yandan hidrojeller ağır metaller veya antibakteriyel ajanlar ile birleşebilmekte ve güçlü antioksidan özellikler oluşturabilmektedir (Yang vd. 2018).

1.1.2. Hidrojellerin hazırlanma yöntemleri

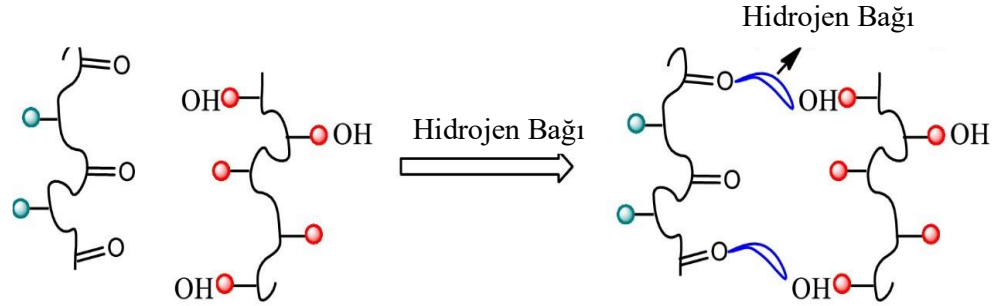
Hidrojeller fiziksel veya kimyasal çapraz bağlanmayla oluşturulmaktadır. Kimyasal yöntemde hidrojel yapısında kovalent bağ bulunurken, fiziksel yöntemde hidrojel yapısı fiziksel etkileşim sayesinde oluşup hidrojin çözünmesini engellenmektedir (Akhtar vd. 2015). Aşağıda hidrojellerin oluşturulmasında kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler açıklanmaktadır.

1.1.2.1. Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller

Koşulların değiştirilmesiyle (pH, sıcaklık, iki bileşenin karışımı veya iyon konsantrasyonu) sıvı fazın jel fazına dönüştürülmesi sonucu oluşan hidrojeller fiziksel hidrojeller olarak adlandırılmaktadır. Bunların en önemli avantajı, sentez sırasında çapraz

bağlayıcı ajanların kullanılmamasıdır (Cid vd. 2022). Hidrojellerin oluşmasına neden olan fiziksel etkileşimler aşağıda açıklanmaktadır.

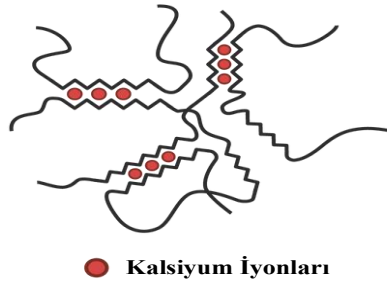
Hidrojen bağları: Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerin sentezinde kullanılan yöntemlerden biri hidrojen bağları olup, düzgün geometrik yapıya sahip polimerlerde oluşmaktadır (Şekil 1.5). Bu hidrojeller şırınga edilebilir ancak basınç altında çöktüklerinden genellikle derialtı kullanımı için uygun olamamaktadırlar.



Şekil 1.5. Hidrojen bağı yoluyla fiziksel hidrojel oluşumu (Abdul Munim ve Raza 2019).

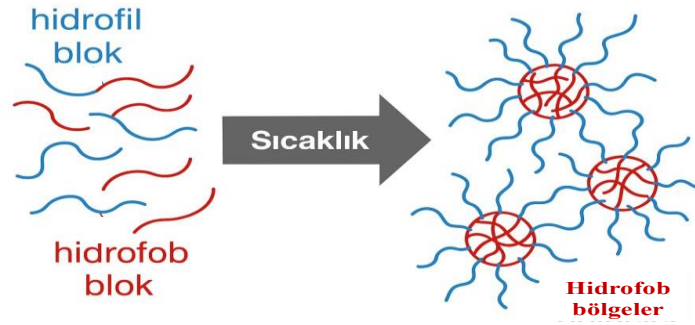
İyonik etkileşimler: Bu yöntem, üç boyutlu yapılar oluşturmak için yüklü polimer parçaları arasındaki iyonik bağları kullanmaktadır. Bu bağlar pH değiştirilerek kırılmakta ve ilaç iletiminde kullanılabilir.

Örneğin, aljinat hidrojeller sodyum aljinat ve kalsiyum klorürün birleştirilmesiyle oluşturulmaktadır ve bu hidrojel pH değişiklikleri gibi farklı koşullar altında ilaç salımı yapabilmektedir (Şekil 1.6).



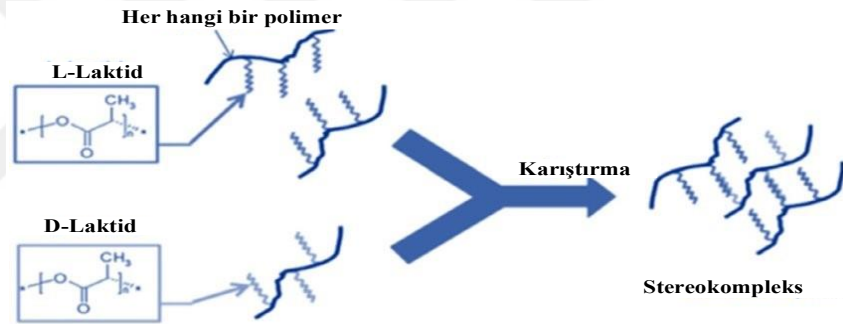
Şekil 1.6. İyonik etkileşim ile hidrojellerin oluşumu; kırmızı noktalar kalsiyum iyonları, siyah hatları ise aljinat polimeri (<https://theory.labster.com/ionic-crosslinking>).

Hidrofobik etkileşimler: Polimerlerdeki hidrofobik etkileşimler, bir polimerin hidrofobik kısımlarının su varlığında birbirine bağlanma işlemidir. Bu tür polimerler, sıcaklık değiştiğinde sıvıdan jele dönüşen hidrojeller oluşturmaktadırlar. Bu tür hidrojelleri oluşturmak için, hidrofobik bir polimer hidrofilik bir polimer ile birleştirilerek sıcaklığa karşı duyarlı bir hidrojel oluştururlar. Düşük sıcaklıklarda malzeme suda çözünmekte, ancak sıcaklık yükseltildiğinde hidrofobik bölümler birbirleri ile etkileşerek bir jel oluşturmaktadır. (Hoare ve Kohane 2008).



Şekil 1.7. Kırmızı zincirleri hidrofobik ve mavi zincirleri ise hidrofilik polimerlerini göstermektedir (Hoare ve Kohane 2008).

Stereo-kompleksler: Stereokompleksasyon, farklı konfigürasyonlara sahip polimerlerin orijinal polimerlerden daha iyi fiziksel özelliklere sahip bir polimer oluşturmak üzere birbirine bağlandığı bir yöntemdir. L ve D tipi laktidler arasındaki güçlü bağ bir stereokompleks oluşturup bu kompleks polilaktik aside (PLA) kıyasla yüksek erime noktasına (230°C), daha yüksek kararlılığa ve daha yüksek mekanik özelliklere sahiptir (Şekil 1.8). Bu kompleksler polietilenglikol gibi polimerleriyle bağlanıp hidrojeller oluşturmaktadırlar (Abdul Munim ve Raza 2019).

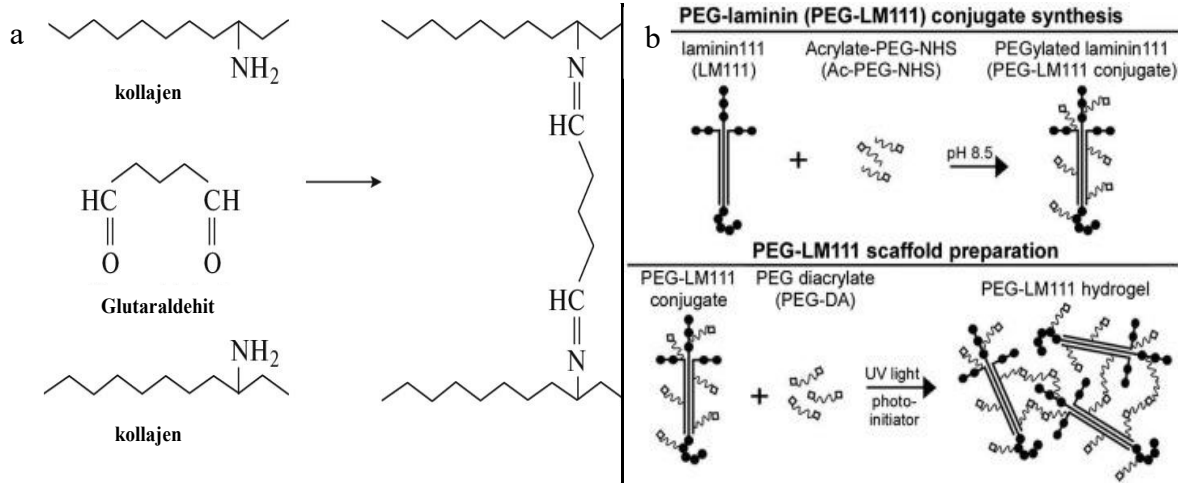


Şekil 1.8. Stereokompleksasyon yoluyla hidrojellerin oluşumu; hatlar PEG gibi polimerler olup zikzak çizgiler ise L ve D laktidleri anlatır (Abdul Munim ve Raza 2019).

1.1.2.2. Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller

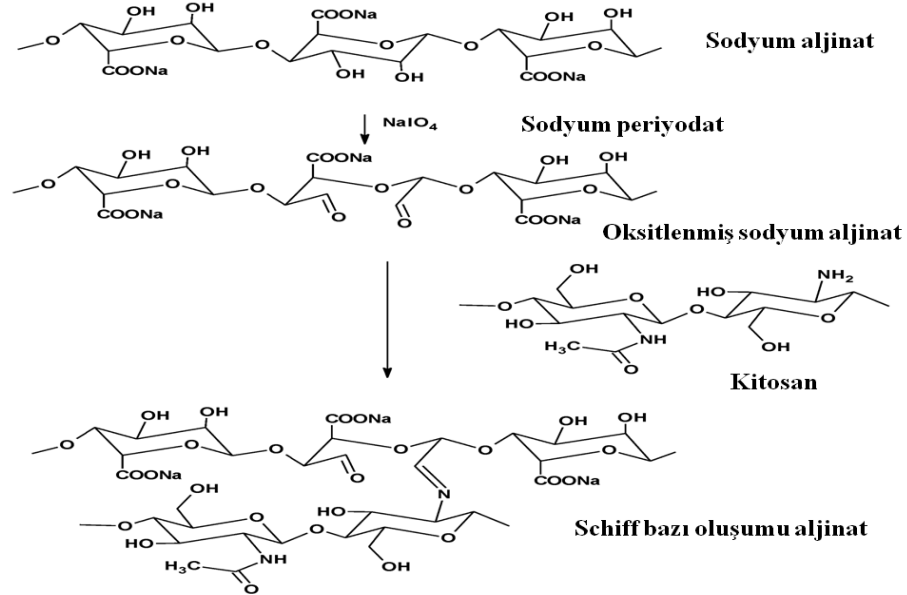
Kimyasal çapraz bağlanma ile elde edilen hidrojellere termoset hidrojeller veya kalıcı hidrojeller denir (Song vd. 2022). Genel olarak, kimyasal çapraz bağlı hidrojel oluşturmak için dört tür bağlama yöntemi bulunmaktadır (George vd. 2019). Hidrojellerin sentezinde kullanılan kimyasal çapraz bağlama yöntemleri aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Çapraz bağlayıcı moleküller: Polimer zincirleri doğrudan (örneğin amin ve aldehit gruplarını içeren polimerler) veya çapraz bağlayıcı moleküller kullanılarak birbirine bağlanabilmektedir. Çapraz bağlamanın en basit şekli aldehit ve amin grupları arasında gerçekleşip, bir Schiff bazı oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Örneğin kolajen molekülleri glutaraldehit yardımıyla birbirlerine bağlanıp kimyasal çapraz bağlı hidrojel oluştururlar (Şekil 1.9.a), aynı şekilde laminin hidrojelini oluşturmak için PEG'ya çapraz bağlayıcı olarak ihtiyacı vardır (Şekil 1.9.b).



Şekil 1.9. a) Kolajen ve glutaraldehit arasında Schiff bazı yoluyla çapraz bağı (Nashchekina vd. 2020); b) PEG ile modifiye edilmiş lamininin UV varlığında PEG’yi çapraz bağlayıcı olarak kullanılarak PEG-laminin hidrojelin oluşumu (Francisco vd. 2014).

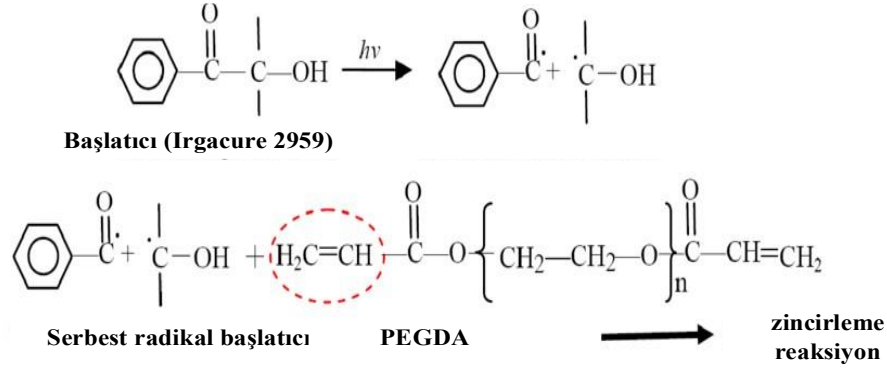
Polimer-polimer zincir etkileşimi: Polimer-polimer zincirleri oluşturmak için, önceden polimerlere uygun koşullar altında aktif fonksiyonel gruplar bağlanır. Daha sonra bu fonksiyonel gruplar arasında gerçekleşen reaksiyon ile zincirler birbirine bağlanıp hidrojelleri oluşturmaktadırlar. Bu yöntemin dezavantajı, polimer zincirlerinin bağlanmadan önce önemli ölçüde modifikasyonun gerektirmesidir (George vd. 2019). Örneğin, bir araştırmada sodyum aljinat çapraz bağlar oluşturmak amacıyla öncelikle dialdehit sodyum aljinat bileşiğine modifiye edilmiş ve ardından kimyasal çapraz bağlama yoluyla kitosan ile birleştirilmiştir (Sideek vd. 2024).



Şekil 1.10. Sodyum aljinatın oksidasyon basamakları ve Schiff bazı yoluyla dialdehit sodyum aljinat-kitosan hidrojelin oluşumu (Sideek vd. 2024).

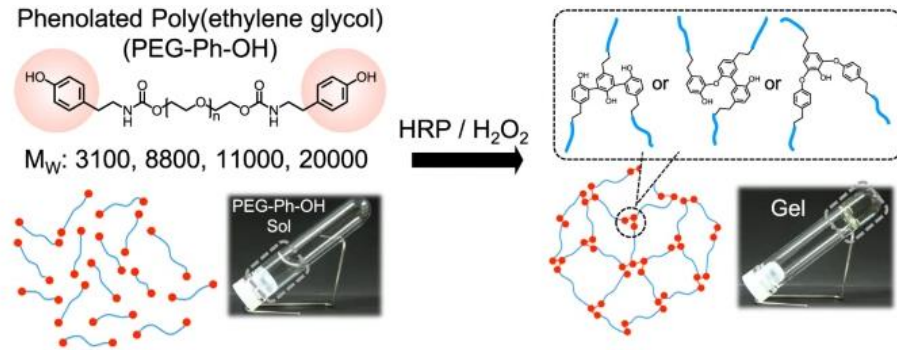
Foto-çapraz bağlama: Bu yöntemde ışığa duyarlı gruplar içeren polimerler belirli dalga

boyuna sahip ışık varlığında çapraz bağlanıp hidrojelleri oluşturmaktadır. Ancak bu yöntemin dezavantajı, ek bir fotosensitizer gerektirmesi ve uzun süreli ışınlamaya ihtiyaç duymasındır, bu da yerel toksisiteye neden olabilmektedir (George vd. 2019). Örneğin poli(etilen glikol) diakrilat (PEGDA), hidrojel oluşturmak üzere UV radyasyonu varlığında foto başlatıcı Irgacure 2959 ile çapraz bağlanıp hidrojel oluşturmaktadır (Wang vd. 2011).



Şekil 1.11. Irgacure foto-başlatıcının UV ışınların altında aktifleşmesi ve PEGDA üzerine etkisi (Wang vd. 2011).

Enzimatik çapraz bağlama: Enzimatik çapraz bağlama, transglutaminaz ve peroksidaz gibi enzimlerin polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlama reaksiyonlarını katalize etmesiyle gerçekleşmektedir. Bu yöntem kararlı, toksik olmayan ve hızlı jelleşen hidrojeller oluşturmak için kullanılmaktadır. Örneğin, HRP (Horseradish peroxidase) enzimi varlığında fenol içeren polietilen glikolün fenol yoluyla çapraz bağlanmasıyla oluşturulan bir hidrojel bu yönetime örnektir (Wakabayashi vd. 2020).



Şekil 1.12. Enzimatik çapraz bağlanma yoluyla fenollenmiş poli (etilen glikol) hidrojel oluşumunun mekanizması (Wakabayashi vd. 2020).

1.1.3. Hidrojellerin kullanım alanları

Hidrojeller, tıp, biyomedikal, tarım, çevre koruma ve kozmetik gibi birçok farklı alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu tez kapsamında tüm kullanım alanlarını detaylıca ele almak mümkün olmayacağından, aşağıda yalnızca öne çıkan bazı uygulamalarına kısaca değinilecektir.

Tıp ve biyomedikal: Hidrojeller tıp alanının altında; üç boyutlu hücre kültürlerinde, yara pansumanlarında, ilaç salınımı ve taşıma sistemlerinde kullanılmaktadır.

Hidrojeller, hücre kültüründe biyolojik mikro çevreyi taklit ederek özellikle kök hücreleri ve kanser hücreleri modellemek amacıyla ideal bir ortam sunar. Kolajen, hiyalüronik asit, PVA ve HA-PEG gibi türler bu amaç için yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Ayrıca, hidrojeller kontrollü ilaç salımı için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, pH duyarlı bir hidrojel, asidik bir ortamda (pH = 1.2) jel formundayken nötr bir ortamda (pH=7.4) çözünmektedir. Bu özellik, ilaçların belli bir pH'ta serbest bırakılmasına sebep olmaktadır. Ayrıca, sıcaklığa duyarlı hidrojel sistemleri de önemli bir uygulama alanına sahiptir. Örneğin, N-2-hidroksipropil metakrilamid (HPMA) den oluşan bir hidrojel, 4 °C'de sıvı formdayken, 30 °C'de hidrojel formuna dönüşmektedir. Bu sistem, ilacın eklem bölgesinde 30 günden fazla bir süre kalmasını ve yavaş bir şekilde salımını sağlamaktadır. Bunun yanı sıra hidrojeller, yara örtüsü olarak da kullanılmakta, yaraların nemli kalmasını sağlayarak iyileşme sürecini hızlandırmakta ve enfeksiyon riskini azaltmaktalar. Örneğin, kolajen-hiyalüronik asit hidrojel, yaraların doğal iyileşme sürecini desteklerken, E. coli ve Staphylococcus aureus'un büyümesini engellemektedir (Ho vd. 2022).

Tarım: Hidrojeller toprak ile karıştırıldığı zaman, suyla temas ettiklerinde jele benzer bir yapı oluşturarak uzun süre boyunca suyu tutup yavaş yavaş serbest bırakabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde, bitkilere toprakta sürekli ve dengeli bir şekilde su bırakabilmektedir.

Hidrojellerin su verdikçe hacminin azalması, toprakta gözenekli boşlukları oluşturmaktadır. Bu boşluklar hem suyun hem de oksijenin bitkinin köklerine daha iyi ulaşmasına sebep olup kök gelişimini desteklemektedir. Aynı zamanda bu sistem sayesinde suyun buharlaşması ve mikro besinlerin taşınımı azalmakta ve böylelikle su verimliliği artmaktadır.

Bununla birlikte, hidrojel gübre ile birleştirildiği zaman, gerekli besin maddelerini daha dengeli ve uzun süreli bir şekilde salmaktadır. Böylece, örneğin amonyum nitrat veya potasyum klorür gibi maddeler bir anda toprağa karışmak yerine zamanla çözünerek bitkinin ihtiyaçlarına göre kullanılabilmektedir (Abobatta 2018).

Çevrenin korunması: Hidrojeller, ağır metal iyonlarını etkili bir şekilde tutulup endüstriyel atık su arıtımında önemli bir katkı sağlamaktadır. Bu malzemeler, %90'dan fazla oranla kurşun (Pb) gibi zararlı metalleri tutup, çevre korumasını sağlayabilmektedir (Mu vd. 2020).

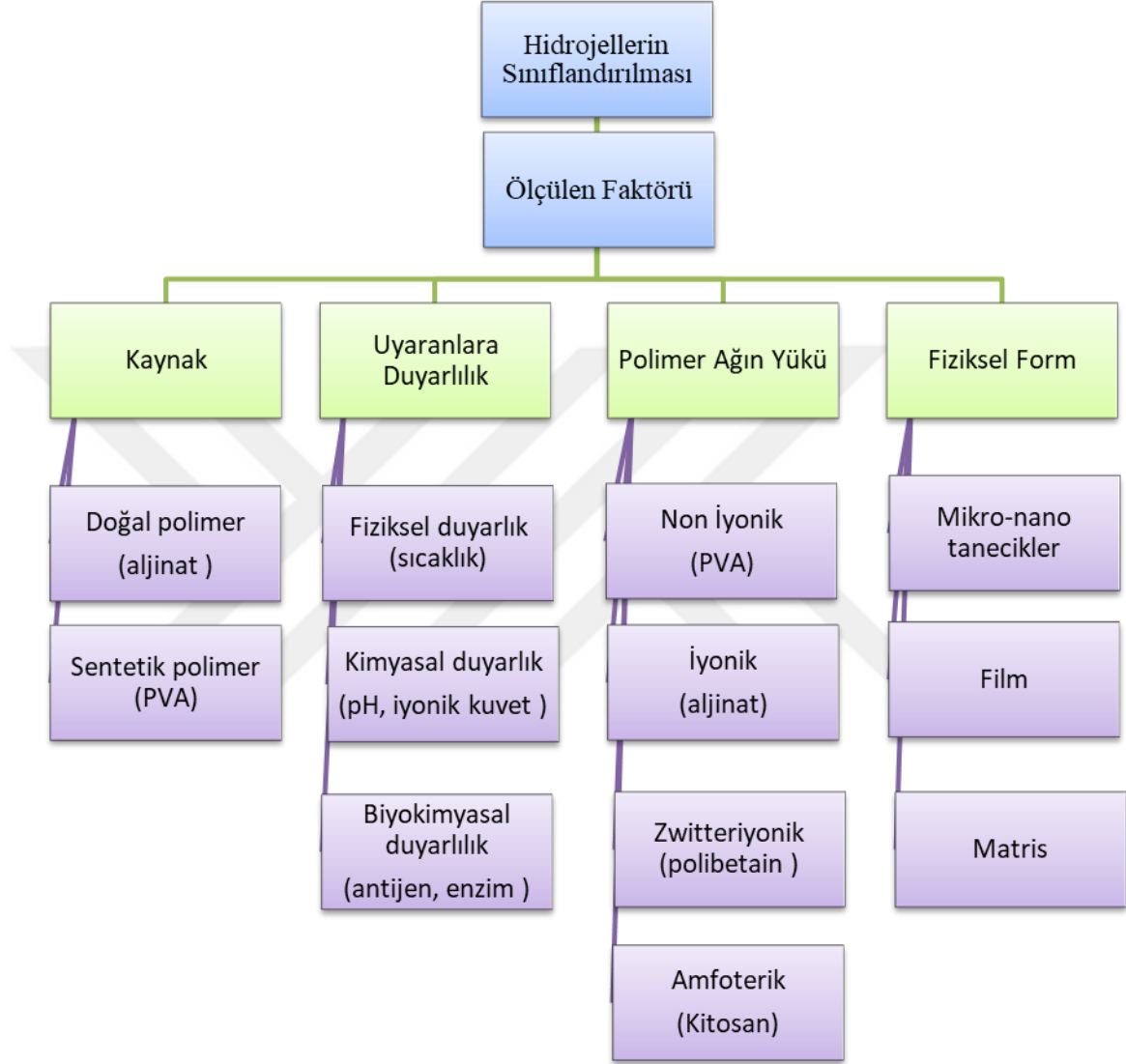
Kozmetik: Hidrojeller, kozmetik alanında su tutucu, kozmetik maddelerinin kontrollü salınımı ve cilt yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturma amacıyla kullanılmaktadır. Örneğin, hiyalüronik asit, yüksek su tutma kapasitesine sahip olup, güçlü bir nemlendirici olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık, kolajen, cildin elastikiyetini ve sıkılığını artırarak yaşlanma karşıtı ve nemlendirici formülasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu özellikler, hidrojellerin cilt korumasında birden fazla amaçla kullanılabildiğini sağlamaktadır (Mitora vd. 2020).

1.1.4. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller farklı faktörlere göre sınıflandırılabilir. Kaynaklarına göre (doğal veya sentetik), uyaranlara duyarlılığına göre (fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal uyaranlara

duyarlı), polimer ağının yük durumuna göre (anyonik, katyonik, zwitteriyonik veya amfoterik), fiziksel formlarına göre (mikro/nanoparçacık, film, matris, jel vb.) çeşitli kategorilere ayrılabilir. Hidrojellerin sınıflandırılması Çizelge 1.1’de verilmektedir.

Çizelge 1.1. Hidrojellerin ölçüm faktörlerine göre sınıflandırılması (Vasile vd. 2020).



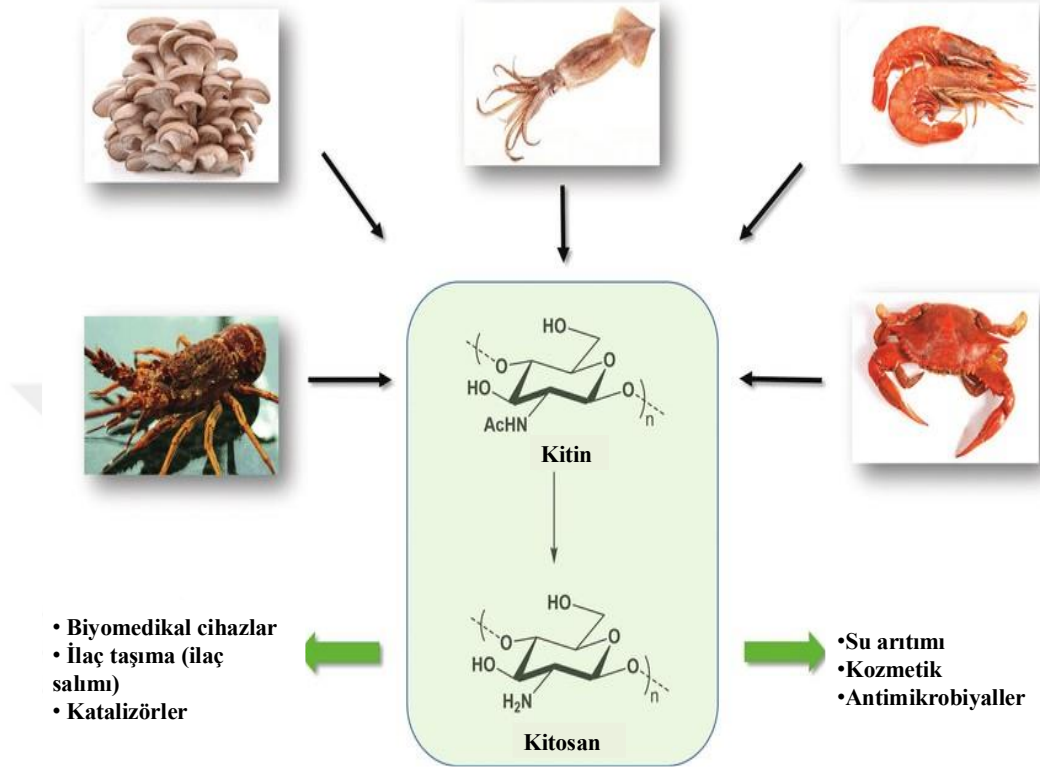
Bu tez çalışmasında sentezlenen hidrojelin temel polimerik ağ yapısı, kitosan (CS) ve karboksi metilselüloz (CMC) polimerlerinden hazırlanmıştır. Bu nedenle, söz konusu bileşikler ve bunlara dayalı hidrojel sistemleri hakkında ayrıntılı bilgi sunulacaktır.

1.2. Kitosan ve Kitosan Bazlı Hidrojeller

1.2.1. Kitosan

Kitosan, doğal bir polimer olup kitin molekülünün deasetilasyon işleminden elde edilmektedir. Kitin, beyaz, sert, esnek olmayan, azot içeren polisakkarit olup omurgasızların dış iskeletinde ve iç yapısında bulunmaktadır (Şekil 1.13). Kitosan, metal iyonlarını ve boyaları tutmak için atık su arıtımı, kağıt endüstrisi, tarım, gıda endüstrisi

vb. gibi geniş bir uygulama alanına sahiptir. Son yıllarda kitosan, biyoyoumlu olması sayesinde selülozla bile rekabet edebilecek kadar büyük ölçüde sentezlenmiştir. (Kumari ve Kishor 2020).



Şekil 1.13. Kitin ve kitosanın kaynakları ve kullanım alanları (Jardine ve Sayed 2017).

Kitin, β -(1 $\rightarrow$ 4) glikozidik bağlarla birbirine bağlanmış uzun N-asetilglukozamin zincirlerinden oluşan katyonik bir polisakkarittir. Kitosan, kitinden elde edilmektedir ve kitinin deasetilasyon derecesi %60'ın üzerine çıktığında kitosan ((1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoksi-d-glikoz) olarak adlandırılmaktadır (Jardine ve Sayed 2017).

Kitosanın sudaki zayıf çözünürlüğünün az olması, bu polimerin uygulama alanına sınırlama getirmiştir. Kitosan, pKa değeri 6.5 olduğunda zayıf bir baz olup seyreltik asidik ortamda çözünmektedir (Ahmadi vd. 2014). Ancak, kitosanın yapısı kimyasal modifikasyonla değiştirilerek çözünürlüğü ve biyolojik aktivitesi artırılabilir. Kitosan aşağıda verilen yöntemlerle kimyasal olarak modifiye edilebilir:

- Karboksilasyon modifikasyonu
- Alkilasyon modifikasyonu
- Açılasyon modifikasyonu
- Esterifikasyon modifikasyonu (bu tez çalışmasında kullanılan metodu)
- Sülfonasyon modifikasyonu
- Amonyum tuzu modifikasyonu
- Schiff bazı reaksiyonu

Kitosan-Schiff bazı antibakteriyel, antitümör ve anti oksidasyon özellikleri gibi birçok biyolojik aktivitelere sahip olup bir katalizör olarak kullanılabilir (Chen vd. 2022).

Kitosan, etkili bir antibakteriyel madde olarak tanınmaktadır. Bu özelliği, kitosanın yapısında bulunan protonlanmış amino gruplarının pozitif yük taşıması ve negatif yüke sahip olan bakteri hücre zarlarıyla elektrostatik etkileşimlere girmesi ile ilişkilendirilmektedir. Söz konusu elektrostatik etkileşim, hücre zarının geçirgenliğini değiştirmekte, içsel osmotik dengesizlikler oluşturarak mikroorganizmaların büyümesini engellemektedir (Rejane vd. 2009).

1.2.2. Kitosan bazlı hidrojeller

Kitosan bazlı hidrojeller, mükemmel ağ yapıları sayesinde yüksek biyoaktif içerik yükleme kapasitesine sahip olup doku mühendisliği, ilaç salımı ve gıda endüstrisi gibi farklı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Hong vd. 2024). Ayrıca kitosan bazlı hidrojeller, biyoyumluluk, biyobozunurluk, hidrofillik, aktif amino grupları ve katyonik yük özellikleri nedeniyle peptitler, proteinler, genler vb. gibi makromoleküler bileşiklerin kontrollü salımı için uygundur (Bhattarai vd. 2010).

Kitosan hidrojellerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hazırlama yöntemlerine bağlıdır ve hedeflenen uygulamaya yönelik olarak seçilmelidir. Bu hidrojeller kovalent ve kovalent olmayan bağlar içerdiklerinden ilaçlarla etkileşime girmektedir. Kitosan hidrojelleri bütün hidrojeller gibi iki ana yöntem, yani fiziksel ve kimyasal yöntem ile sentezlenmektedir.

Kitosan molekülü amin ve hidroksil gruplarına sahip olduğundan kimyasal ajanlarla reaksiyona girebilmekte ve kararlı hidrojeller oluşturabilmektedir. Bu tür hidrojellerin birçok avantajı olmasına rağmen, tetrakis (hidroksimetil) fosfonyum klorür (THPC) ve glutaraldehit gibi bazı çapraz bağlayıcı maddeler toksiktir ve biyolojik uygulamalar için uygun değildir.

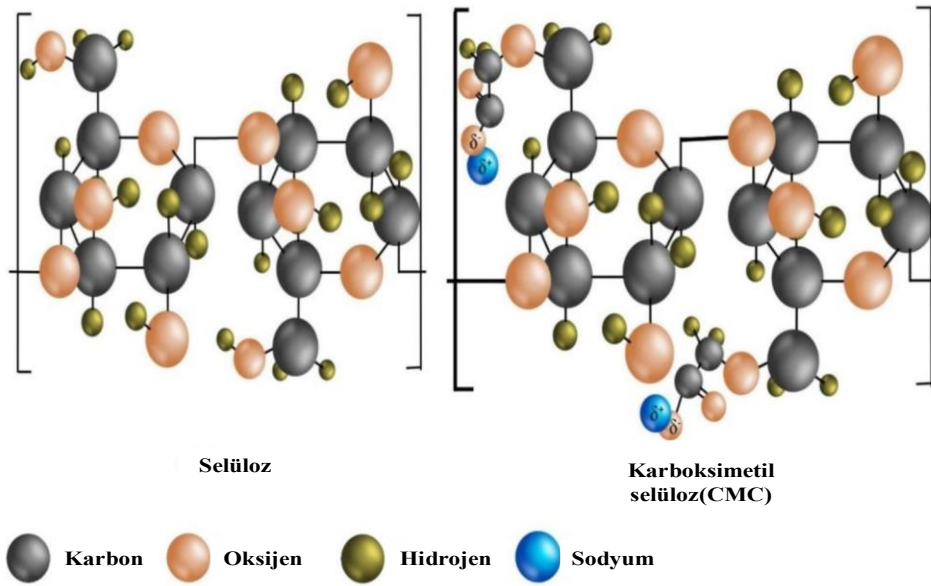
Fiziksel çapraz bağlı kitosan hidrojeller, toksik kimyasal maddelere ihtiyaç duymadan hidrojen ve iyonik bağlar yoluyla oluşturulmaktadır. Örneğin, kitosan polimeri polivinil alkol (PVA) ve CeO₂ nanopartikülleri ile birleştirilmiş ve hidrojeli hazırlamak için dondurma-çözülme yöntemi kullanılmıştır. Bu işlem sonucunda, yara sıvısını emen ve iyileşmeyi hızlandıran, %81-90 arasında yüksek gözenekliliğe sahip bir yapı oluşturmuştur (Tian vd. 2020). Ancak fiziksel çapraz bağlı kitosan hidrojelleri genellikle daha düşük mekanik stabilite ve mukavemete sahiptirler.

1.3. Karboksimetil selüloz (CMC) Temeli

1.3.1. Karboksimetil selüloz (CMC)

CMC, selülozun bir türevi olup, glikoz birimlerinin C2, C3 veya C6 pozisyonlarında karboksimetil grupları içermektedir. Söz konusu polimer, selüloz ile kloroasetatin alkali bir ortamda birleştirilmesiyle elde edilmektedir (McDonald vd. 2012).

Karboksimetil selüloz, selülozun aksine suda çözünür ve anyonik bir polimerdir. Selüloz ve karboksimetil selülozun yapısı arasındaki fark Şekil 1.14'te gösterilmiştir.



Şekil 1.14. Selüloz ve karboksimetil selülozun yapısı arasındaki farklılığı (Saifur Rahman vd. 2021).

CMC bileşiği ayarlanabilir özelliklere sahip bir selüloz türevi olarak dikkat çekmektedir. CMC'nin bazı önemli özellikleri arasında ayarlanabilir viskozite, reoloji ve hidrofilikliği yer almakta olup; bu özellikler, süstitüsyon derecesine (SD) bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. CMC'nin sentezi sırasında, SD değeri; her bir anhidroglukoz birimine bağlı karboksimetil grubu (süstitüent) sayısını ifade etmektedir.

Karboksimetil selüloz gıda endüstrisinde kıvam arttırıcı, emülsiyon stabilizatörü, doku geliştirici ve nem tutucu olarak; tekstil endüstrisinde baskı patı, iplik ve kumaş haşlama, teknik ve tıbbi tekstil üretiminde kıvam arttırıcı olarak; farmasötik ve biyomedikal alanlarda ise ilaç taşıyıcı (hidrojeller, filmler ve nanopartiküllerde), olarak kullanılmaktadır (Saifur Rahman vd. 202).

1.3.2. Karboksimetil selüloz bazlı hidrojeller

Karboksimetilselüloz (CMC) bileşimindeki hidrojeller, suda tamamen çözünmeden çok büyük miktarlarda su emebilen üç boyutlu, hidrofilik polimerik ağlardır. CMC hidrojellerinin biyoyumlulukları, biyobozunurlukları, düşük toksisiteleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür ve ilaç salım uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

CMC bazlı hidrojeller temel olarak üç farklı yöntemle sentezlenebilmektedir. İlk yöntemde demir veya alüminyum gibi metal iyonları, CMC zincirleri üzerindeki karboksil gruplarıyla kimyasal olarak bağlanarak kararlı bir çapraz bağlı polimer oluşturmaktadır. İkinci yöntemde ise kimyasal bağlayıcı kullanılmadan çapraz bağ oluşturmak için gama ve UV radyasyonu gibi radyasyon kullanılmaktadır. Çapraz bağ için sadece radyasyon kullanıldığında hidrojeller en saf ve biyoyumlu hale gelebilmektedir. Üçüncü yöntemde ise, düşük enerjili koşullar altında hidrojel üretmek için kitosan veya bakteriyel polisakkaritler gibi doğal polimerler kullanılmaktadır.

Genel olarak CMC hidrojelleri; ilaç salımı, özellikle anti-tümör uygulamalarında

kullanılmaktadır (örneğin kolon bölgesini hedefleyen pH'a duyarlı sistemler aracılığıyla hedefli salım veya elektrik kontrollü salım) ve ek terapötik modalitelerle kombinasyon için uyarlanabilmektedir. Örneğin, CMC hidrojellerinin fotodinamik terapi (PDT), foto termal terapi (PTT) ve hatta tıbbi görüntüleme ile kombinasyonu yapılmaktadır. Bunun yanı sıra, CMC hidrojelleri antimikrobiyal madde olarak (örneğin yara sargıları olarak) ve tarımda (örneğin gübre ve pestisitlerin kontrollü salımı ve toprakların su tutma kapasitesini artırma yeteneği) da uygulanmaktadır (Zhang vd. 2022).

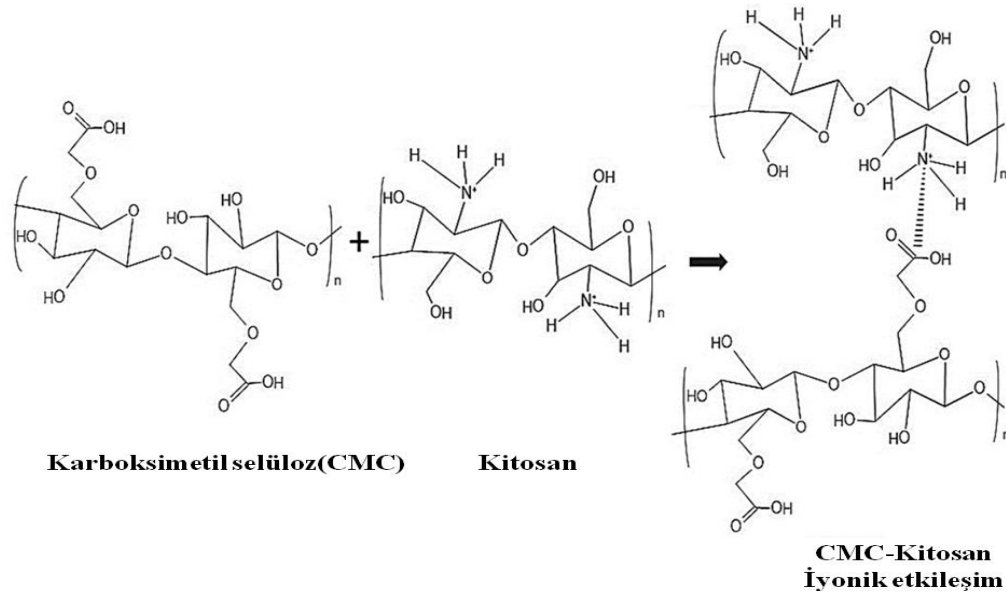
1.4. Karboksimetil selüloz/Kitosan Hidrojelleri

Selüloz, kitosan, aljinat gibi doğal polisakkarit polimerler çevre dostu, ucuz, iyi adsorpsiyon performansı, sentetik maddelere kıyasla düşük çamur üretimi, yenilenebilir ve kolay elde edilebilirliği (doğada zengin) gibi avantajlara sahiptir ve gittikçe daha dikkat çekici hale gelmektedir (Wang vd. 2020).

Karboksimetil selüloz/kitosan hidrojelleri kimyasal ve fiziksel etkileşimlerle birbirine bağlanıp sentezlenebilmektedir.

Kimyasal bağlanma yoluyla CMC/CS hidrojelini sentezlemek için bağlayıcı olarak formik asit, asetik asit, tartarik asit ve çinko nitrat heksahidrat gibi bileşikler kullanılarak çapraz bağlanma oluşturulabilmektedir. CMC/CS hidrojellerinde, kitosan hidrojellerine kıyasla mukavemet ve antibakteriyel özellik iyileşmektedir (Kindness vd. 2021).

Bunun yanı sıra karboksimetil selüloz anyonik ve kitosan katyonik bir polimer olduğundan, bu iki polimer karıştırıldığında aralarında iyonik bağlar oluşur ve Şekil 1.15'te gösterildiği gibi fiziksel olarak birbirlerine bağlanabilmektedir (Sarbanı vd. 2023).



Şekil 1.15. Karboksimetil selüloz ve kitosan arasında iyonik bağ yoluyla hidrojel oluşumu (Sarbanı vd. 2023).

1.5. Bor Kimyası ve Türevleri

Bor (B), kimyasal olarak karbon ve silisyuma benzeyen, ancak daha yüksek

derecede elektron eksikliğine sahip olan grup 3A(13)'nin metaloid elementidir. Bor üç değerlik elektronuna sahip olup yaygın olarak sp^2 hibridizasyonuna ve trigonal düzlemsel simetriye sahip nötr üç değerlikli bileşikler (BF_3 gibi) oluşturmaktadır. Bu bileşiklerde p orbitallerinden biri boş olduğundan elektron eksikliği nedeniyle bir Lewis asidi gibi davranmaktadır. Bor elementi ayrıca tetrahedral simetride anyonik tetravalent bileşikler oluşturabilmektedir (DeFrancesco vd. 2016).

Bor, yerkabuğunda çok az miktarda (yaklaşık 10 ppm) bulunmaktadır. Saf kristal formunda bor, siyah, parlak ve çok sert bir madde (neredeyse elmas kadar sert) ancak çok kırılıgandır. Bor ayrıca koyu kahverengi amorf bir toz olarak da bulunmaktadır. Borun fiziksel ve kimyasal özellikleri çizelge 1.2'de verilmiştir (Libretext 2025).

Çizelge 1.2. Bor elementin fiziksel ve kimyasal özellikleri.

Atom kütlesi	10.811 g/mol
Elektron Konfigürasyonu	$[He]2s^2 2p^1$
Erime Noktası	2349 K
Kaynama Noktası	4200 K
Füzyon Isısı	50.2 kJ/mol
Buharlaşma Isısı	480 kJ/mol
Özgül Isı Kapasitesi	11.087 J/mol·K
Oksidasyon Sayıları	+4, +3, +2, +1
Manyetik Düzenleme	Diyamanyetik
Elektronegatiflik	2.04
Atomik Yarıçap	90 pm
Kararlı İzotoplar	^{10}B , ^{11}B

Bor, temel bir eser element olduğu için insan vücudunda sağlıklı kemik ve eklemlerin korunmasında, minerallerin (kalsiyum ve magnezyum gibi) metabolizmasının desteklenmesinde, hormon düzenlenmesinde (östrojen ve testosteron gibi) ve beyin fonksiyonlarının iyileştirilmesinde faydalı bir fonksiyon sağlamaktadır. Bor vücut için gerekli bir element olmasına rağmen yüksek dozlarda toksik olabilmektedir. Borun zararlı etkileri solunum yollarını, mide-bağırsak sistemi, karaciğer ve böbrekleri tahriş etmesi olarak sıralanabilir (Betharia 2005).

1.5.1. Bor bileşikleri ve onların antibakteriyel özellikleri

Bor elementinin en yaygın bulunan cevheri boraks (BX) ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$)'tır. Güney Kaliforniya'da büyük boraks maden kaynakları bulunmaktadır. Dünya ihtiyacının yaklaşık %75'i buradan çıkarılmaktaydı ancak 2020 yıllarından beri Türkiye dünyanın en büyük boraks üreticisidir. Bir başka yaygın kullanılan bor bileşiği de borik asit (BA) (H_3BO_3) olup boraksın asidik bir ortamda hidrolizinden veya bor halojenürlerin (BX_3) hidrolizinden elde edilebilmektedir (House vd. 2010).

Borik asit suda çözünür ve çözünürlüğü endotermik bir prosestir. Bu nedenle sudaki çözünürlüğü sıcaklık arttıkça artmaktadır. Borik asit, alkol varlığında esterler oluşturur ve bu özelliğinden hidrojel oluşturmak için faydalanılabilir.

Borik asit, boratlar ve perboratlar ağız gargaraları, yanık merhemleri, çocuk bezi pudraları ve veterinerlik kullanımları gibi ürünlerde hafif bir dezenfektan ve antibakteriyel madde olarak kullanılmaktadır. Ağırlıkça %3'lük bir borik asit çözeltisi derin yaraların iyileşmesini destekleyebilir ve hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltabilir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda ve uzun sürelerde yaralı cilt üzerinde kullanımı ciddi riskli olabilmesiyle birlikte ölüme sebebiyet verebilmektedir. Bu sebeple borik asit, yüzeysel yaralarda, düşük dozlarda ve kısa sürelerde kullanılabilir. Gliserin içinde ağırlıkça %10-12'lik bir boraks çözeltisi, 19. yüzyıla kadar cilt bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan ürün olarak kullanılmıştır (Lopalco vd. 2020).

Bor elementinin bir başka bileşiği olan ve birçok kullanım alanına sahip bileşik disodyum oktaborat tetra hidrat ($\text{Na}_2\text{B}_8\text{O}_{13} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), (DOT)'tur. Bu bileşik ahşap ve bambu endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanım amacı böceklere, mantarlara ve ateşe karşı dayanıklılığı ve direnci artırmaktır. Borik asit ve boraksın belirli bir kütle oranında birleştirilmesiyle elde edilen bu madde, suda çözünbilme, düşük maliyetli olma, düşük toksisite, kokusuz ve renksiz olma gibi özelliklere sahiptir (Gauss vd. 2019).

1.6. Diş Tedavilerinde Hidrojellerin Kullanımı

Diş tedavisinde hidrojellerin kullanımını hakkında bilgi edinmeden önce, kanal tedavisinin nasıl yapıldığını ve kanal tedavisinde antibakteriyel ajan veya temizleyiciler olarak hangi malzemelerin kullanıldığını anlamakta fayda vardır.

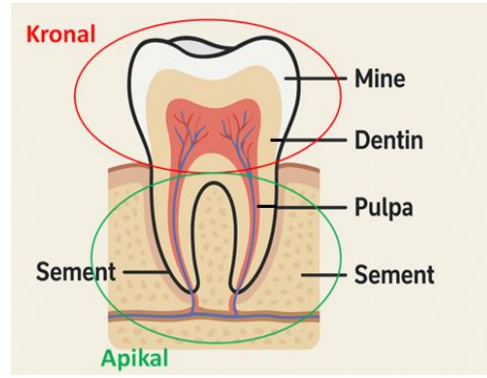
1.6.1. Kanal tedavisi

Bir insanın diş yapısı; mine, dentin, kanal ve sementum olarak adlandırılan dört temel bölümden oluşmaktadır (Şekil 1.16). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitülerin (NIH) 2000 yılındaki raporuna göre, diş çürüğü ve diş eti hastalığı gibi ağız hastalıklarının kalp hastalığı, diyabet ve kanserler gibi birçok kronik hastalıkla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Sağlıksız beslenme, sigara, alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik gibi ortak risk faktörleri hem ağız hastalıklarına hem de kronik hastalıklara sebep olmaktadır (Maher 2018).

Genel ve en önemli diş hastalıkları aşağıdaki gibidir.

1. Diş çürüğü
2. Diş eti hastalığı
3. Diş apsesi veya kök enfeksiyonu

Bu hastalıkların her biri zamanında tedavi edilmediğinde diş kanalında tahribat yapmakta ve diş kanalının sistematik olarak tedavi edilmesini gerektirmektedir.



Şekil 1.16. Dişin temel anatomik bölümleri.

Kanal tedavisi, dişin iç kısmındaki iltihaplı veya enfekte pulpayı çıkarmak için yapılan ve daha sonra dikkatlice temizlenip dezenfekte edildikten sonra doldurulup kapatılan bir diş tedavi prosedürüdür. Kanal tedavisi, enfekte kök kanalındaki bakterileri ortadan kaldırmak, dişin yeniden enfeksiyon kapmasını önlemek ve doğal dişi kurtarmak için tasarlanmıştır (Amerikan indodontics derneği 2025).

Kök kanal tedavisinde öncelikle bozuk veya enfekte pulpa dişten çıkarılır. Daha sonra o bölge temizlenir, sterilize edilerek tekrar doldurulur ve kapatılır. Gerekirse dişin çiğneme yüzeyi bir krun veya dolgu ile restore edilir (Health direct 2025).

Kök kanal tedavisinde, hekim tedavinin başlangıcında dişin durumunu değerlendirirken, kök çevresi enfeksiyonu, lezyonun varlığı, lezyonun boyutu ve kanal anatomisinin karmaşıklığı gibi birçok faktörü dikkate alması gerekmektedir. Tedavi esnasında temizlik, dezenfeksiyon ve dişin tedavi sonrasında dişin şekillendirmesi çok önemlidir. Ayrıca, iyi bir tedavi için gözeneklerin varlığından kaçınmanın yanı sıra bakteriyel erişimi önlemek için kronun düzgün bir şekilde restore edilmesi gerekmektedir (Estrela vd. 2014).

Yukarıda belirtildiği gibi, kanal tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken temel konulardan biri diş kanalının dezenfekte edilmesidir. Bu amaçla kanal tedavisi sırasında antibakteriyel olarak çeşitli malzemeler kullanılmaktadır.

1.6.2. Kök kanal tedavisi sırasında kullanılan geleneksel dezenfektanlar

Sodyum hipoklorit (NaOCl): En popüler kök kanalı temizleme çözültisi olup antibakteriyel özellik gösteren ve nekrotik pulpayı parçalayabilen dezenfektan sodyum hipoklorittir (NaOCl). Sodyum hipokloritin konsantrasyonu ve temas süresi, dezenfeksiyon özelliğini etkilerken apikal yapılar üzerinde toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle, kök kanalı dezenfektanı olarak kullanımında daha yüksek hacimler, tekrarlar ve daha uzun temas süreleri ile daha düşük NaOCl konsantrasyonları önerilmektedir. Örneğin restoratif endodontik protokollerde, ağırlıkça %1,5'lik NaOCl solüsyonu 20 ml hacimde 5 dakika boyunca yerleştirilmekte ve ardından izotonik tuz çözültisi veya EDTA ile durulanmaktadır. Bu protokol bakteri seviyelerini azaltmış olsa da biyofilm hala canlı bakteriler içerebilmektedir. Bu durum, nekrotik pulpayı dezenfekte etmek için yeni yaklaşımların araştırılmasını gerektirmektedir (Pinheiro vd. 2021).

Etilendiamintetraasetat (EDTA): Etilendiamintetraasetat kök kanal sterilizasyonu için kullanılan bir diğer maddedir. Ağırlıkça %17'lik EDTA çözültisi kök kanal tedavisinde

yaygın olarak kullanılır ve smear tabakasını¹ uzaklaştırmasını sağlamak için tercih edilir. EDTA, Smear tabakasının inorganik kısmında bulunan kalsiyum iyonlarına bağlanarak onları çözmekte ve dentin duvarlarından uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır. Katyonlar biyofilmin hücre dışı matrisinin yapısını ve gücünü korumak için gerekli olduğundan, EDTA, bu katyonları tutarak matriksin dengesini bozmakta ve bakteri hücrelerinin biyofilmden ayrılmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, bakterilerdeki önemli azalmaya rağmen EDTA (NaOCl gibi), özellikle olgun biyofilmlerde ve kısa bir temas süresinden sonra biyofilmi tamamen yok edememektedir. Öte yandan, şelatlama özellikleri nedeniyle EDTA dişin yapısında bulunan mineralleri de uzaklaştırabilmektedir (Pinheiro vd. 2021).

Klorheksidin (CHS): Kök kanalı tedavisi sırasında kullanılan bir diğer dezenfektan klorheksidindir. Genellikle tedavi sırasında kök kanalının irrigasyonu ve dezenfeksiyonu amacıyla solüsyon veya jel şeklinde kullanılmaktadır. Ayrıca tedaviden önce veya tedavi sırasında çalışma alanını dezenfekte etmek, gutta-perka konilerini dezenfekte etmek, retreatment sırasında gutta-perkanın çıkarılmasına yardımcı olmak (jel formunda), protez alanını dezenfekte etmek gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Bununla birlikte bazı durumlarda sodyum hipokloritin (NaOCl) yerine de kullanılabilmektedir. Başlıca ve önemli faydaları arasında güçlü antimikrobiyal özellikleri ve ağız yüzeyindeki absorpsiyonu yer alır. Bu da günler hatta haftalar boyunca yavaşça salınabilmektedir ve antibakteriyel aktivitesini gösterebilmektedir. Ancak, bu faydalarına rağmen, sodyum hipoklorit ile birleşip toksik olan ve tübülleri tıkayabilen turuncu bir çökelti oluşturma olasılığı da dahil olmak üzere bazı dezavantajları vardır. Aynı zaman klorheksidin bileşiği EDTA ile etkileşime girerek beyaz bir çökelti oluşturabilmektedir (Games vd. 2013).

Kalsiyum hidroksit (Ca(OH)₂): Yukarıdaki anlatılan diş temizliğinde antibakteriyel ajan olarak kullanılan üç maddenin hepsi tek aşamalı kök kanal tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak kök kanal enfeksiyonunu her zaman tek bir aşamayla tedavi edilemez ve bazı zamanlar iki aşamalı tedavi gerekmektedir. Kalsiyum hidroksit, kanal tedavisi seansları arasında intrakanal medikament² olarak kullanılmaktadır. Fonksiyonları arasında kanalın dezenfekte edilmesi, enflamasyonun azaltılması ve eksüdal kanalların³ kurutulması yer almaktadır. Bu madde yüksek pH değerine (yaklaşık 12,5-12,8) sahip olup bakteri çoğalması için istenmeyen bir ortam yaratmaktadır. Öte yandan, bakterilerin hücre zarlarına, proteinlerine ve DNA'larına zarar vererek kök kanalındaki bakteriyi yok etmektedir. Bu maddenin diğer avantajları arasında ucuzluğu ve bulunabilirliği yer almaktadır. İntrakanal medikament olarak yaygın kullanımına rağmen, bu madde *Enterococcus faecalis* gibi bazı dirençli bakterilere ve *Candida albicans* gibi mantarlara karşı pek etkili değildir. Bu mikroorganizmalar genellikle başarısız kök kanalı tedavilerine neden olmaktadır. Öte yandan, kalsiyum hidroksitin kök kanalın karmaşık anatomisinden kaynaklı olarak tamamen uzaklaştırılması çok zordur. Buna ek olarak, bazı araştırmalar çok uzun süreli kullanımın dentin katmanını daha

¹ Bir yüzeyde (özellikle diş ve kemik gibi sert dokularda) mikroskopik boyutta oluşan ince, yapışkan bir tabakadır.

² Intrakanal medikament: kanal tedavileri sırasında dişin iç kısmına geçici olarak uygulanan, bakterileri yok etmeye yardımcı olan maddelerdir.

³ Eksüdal kanallar: içinde iltihaplı sıvı bulunan kanallardır.

kırılğan hale getirebileceğini göstermektedir (Hattab vd. 2016).

Kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal etkisi, hidroksil iyonlarının (OH^-) salınımı sonucundan ortaya çıkmaktadır. Kalsiyum hidroksitin dentin tübüllerinin⁴ dezenfeksiyonunda sınırlı etkinliği, kısa süreli kullanımının yanında çeşitli faktörlere bağlıdır.

1: Apikal bölgesine etkileyen antibakteriyel etkisi ve hidroksil iyonlarının bu bölgeye ulaşabilme yeteneği, dentin proteinleri tarafından tamponlanarak engellenebilir.

2: Kalsiyum hidroksitin düşük çözünürlük ve difüzyon kapasitesi, dentin tübülleri içindeki bakterileri yok etmek veya öldürmek için gerekli pH seviyesine hızlı bir şekilde ulaşmayı zorlaştırabilir.

3: Dentin tübüllerinin içinde bulunan yoğun bakteri biyofilm kümeleri, tübüllerin derinliklerinde yer alan bakterileri koruyabilir.

4: *E. faecalis*'in dentin tübüllerinde kolonize olması ve böylece hidroksil iyonlarından kaçma yeteneği.

5: Kalsiyum hidroksitin kök kanal duvarlarından çıkarılmasındaki zorluklar (Athanassiadis vd. 2007).

1.6.3 Diş tedavilerinde hidrojellerin kullanımı

Hidrojeller diş hekimliğinde kontrollü ilaç salımı, diş pulpasının tedavisi ve rejenerasyonu, diş minesinin rejenerasyonu, geçici ve kalıcı restorasyonlar ve diş tedavisinin diğer alanları dahil olmak üzere çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.

Antibakteriyel hidrojeller olarak gümüş salımlı hidrojeller bahsedilebilmektedir. Polivinil alkol (PVA), aljinat, karboksimetil selüloz (CMC) ve nano kristalin selüloz (CNC) gibi malzemelerden yapılan hidrojeller, güçlü antibakteriyel etkisi nedeniyle gümüşün (örneğin gümüş diamin florür- SDF) kontrollü salınımı için kullanılmaktadır. Kitosanın iyi bir antibakteriyel özellikte olmasının yanı sıra iyi yapışma özelliği de bulunmaktadır. Kitosan bazen çinko oksit nanopartikülleri (ZnO-NPs) ile birlikte hidrojel olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca, zwitteriyonik polimerlerden (örneğin poli(karboksibetain akrilamid)) yapılan hidrojeller bakterilerin diş yüzeyine yapışmasına karşı direnç göstermektedir.

Agaroz hidrojeller, hidroksiapatit birikimini teşvik etmek için kalsiyum ve fosfat iyonlarının remineralizasyonu için de kullanılmaktadır. Mine analogları ile doldurulmuş polivinil alkol (PVA) hidrojelleri güçlü, benzer materyaller oluşturmak için kullanılmaktadır (Song vd. 2024).

Ayrıca hidrojeller diş hekimliğinde kemik rejenerasyonu için kullanılmaktadır. Bu materyaller iskeleler olarak görev yapmakta ve kök hücreleri yaralanma bölgesine ulaştırmaktadır. Ayrıca kemik oluşumunu ve anjiyogenezi teşvik etmek için büyüme faktörleri gibi gerekli maddeleri kontrollü bir şekilde serbest bırakmaktadır (Budi vd.

⁴ Dentin tübülleri, dişin pulpasından mine veya sement tabakasına doğru uzanan küçük borucuklardır.

2024).

Yukarıdaki bilgiler dikkate alınarak, bu tez çalışmasında bor türevleri içeren N-süksinil kitosan/dialdehit karboksimetil selüloz hidrojellerinin kimyasal çapraz bağ yoluyla sentezi ve karakterizasyonu yapılacaktır. Ardından kök kanal tedavileri için intrakanal medikament olarak kullanımı incelenecektir.



2. KAYNAK TARAMASI

Kontrollü ve yavaş ilaç salımı, kandaki ilaç seviyesinin uygun düzeyde kalmasına yardımcı olabilmekte ve istenmeyen değişimleri önleyebilmektedir. Örneğin, diyabet tedavisinde, insülinin aralıklı salımı kandaki şeker seviyelerinin daha iyi düzenlenmesine yardımcı olabilmektedir. Bunun yanı sıra, hidrojel sistemleri vücuttaki inflamasyon veya pH değişiklikleri gibi belirli koşullara yanıt verebilmekte ve ilacı doğru zaman ve doğru yerde serbest bırakabilmektedir. Kontrollü ilaç salımı, özellikle iltihaplı ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde büyük önem taşımaktadır (Kikuchi ve Okano 2002).

Son yıllarda kitosan ve karboksimetil selüloz bazlı hidrojeller üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Mora ve çalışma arkadaşları, yüksek şeffaflığı ve kararlı mekanik özelliğe sahip olan kitosan ve agarozdan oluşan kompozit hidrojelleri hazırlamış ve 5-Fluorourasil'in pH'a bağlı salımı için kullanmışlardır. Bu hidrojellerin asidik pH'ta (5.2) daha yüksek kararlılığa sahip olup mide gibi asidik ortamlarda veya tümör dokularında kullanım için uygun olduğu tespit edilmiştir (Mora vd. 2014).

Zu ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kitosan (CS)/polivinil alkol (PVA) hidrojelleri sentezlenmiş ve nano-insülin taşıma amacıyla kullanılmıştır. Bu hidrojellerin ana amacı, diyabet tedavisi için invaziv olmayan bir ilaç taşıma sistemi sağlamaktır. Bulgularda, CS/PVA bileşimindeki hidrojellerinin invaziv olmayan insülin taşıma için umut verici bir hidrojel olarak kabul edilmiştir (Zu vd. 2012).

Ramadhan ve çalışma arkadaşları, kitosanın süksinik anhidrit kullanılarak kimyasal olarak modifiye edilmesini incelemişlerdir. Bu çalışmada, kitosan, karboksilik gruplar içeren N-süksinil kitosan (NSC) türevine dönüştürülmüştür. Kitosanın kimyasal modifikasyonu, yalnızca kitosanın çözünürlüğünü artırmamış, aynı zamanda iyon değişim kapasitesini ve proton iletkenliğini de geliştirmiştir. Ayrıca, kitosanın amin grupları ile NSC'nin karboksilik grupları arasındaki elektrostatik etkileşimleri artırmıştır. Bu değişiklikler, malzemenin yakıt hücreleri uygulamalarında proton değişim membranı olarak performansını büyük sayıda artırmıştır (Ramadhan vd. 2012).

Dai ve çalışma arkadaşları, N-süksinil kitosan ve aljinattan oluşan pH'a duyarlı bir hidrojel geliştirerek, nifedipin için bir ilaç taşıma sistemi olarak ve bağırsakta gastrointestinal sistemde kontrollü bir ilaç taşıma yöntemi sağlanmıştır. Bu çalışmada, hidrojinin ilaç salımının pH'a bağlı olduğu ve asidik pH'ta (örneğin midede) daha düşük, yüksek pH seviyelerinde (örneğin bağırsakta) ise daha yüksek salım gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Dai vd. 2008).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, kitosan ve kitosanın türevi N-(2-hidroksil) propil-3-trimetil amonyum kitosan klorürün, *Enterococcus faecalis* bakterisi üzerinde önemli antibakteriyel etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, kitosanın, *E. faecalis* bakterilerinin sayısını büyük bir oranda azaltabildiği gösterilmiştir (Wang vd. 2020).

Supotngarmkul ve arkadaşları tarafından yapılmış araştırma kitosanın *Enterococcus faecalis*'e karşı endodontik tedavilerde etkili bir antibakteriyel ajan olarak işlev gördüğünü göstermektedir (Supotngarmkul vd. 2020).

Nishadani ve arkadaşları, karboksimetil selüloz (CMC) ve fumarik asit (FA) ile pH'a duyarlı bir hidrojel sentezlemiştir. Hidrofobik bir ilaç olan kurkuminin (CUR)

çözünmesini ve yüklenmesini iyileştirmek amacıyla, kurkumin ile kompleks oluşturmak için beta-siklodekstrin (β -CD) kullanılmıştır. Yüksek pH ortamlarındaki hidrojenlerin şişme ve kurkumin salınımı, düşük pH ortamlarına göre önemli ölçüde daha fazla gözlenmiştir. Aslında, kurkuminin toplam salınımı pH=1,2'de %5,91'e ve pH=12'de %46,63'e ulaşmıştır. Bu bulgular, kurkuminin gastrointestinal sistemin (yani bağırsak) alkali bölümlerine hedefli ve kontrollü salınımı için hidrojenin kullanılmasını doğrulamaktadır (Nishadani vd. 2024).

Bir başka çalışmada, karboksimetil selülozun (CMC) oksidasyonu ile elde edilen dialdehit karboksimetil selüloz (DCMC), biyonanojel sentezlemek amacıyla jelatin ile çapraz bağlanmıştır. Öte yandan, karbon noktaları (CD'ler) karabiberden sentezlenmiş ve nanojel yapısına fotoluminesan parçalar olarak dahil edilmiştir. Bu hidrojel iki antikanser ilacı (curcumin ve doxorubicin) aynı anda taşıyabilmiş ve iletebilmiştir (Pooresmaei ve Namazi 2022).

Zhao ve arkadaşları tarafından yapılmış araştırmada kitosan (CS) ve dialdehit karboksimetil selüloz (DCMC) Schiff bazı reaksiyonu yoluyla kimyasal olarak çapraz bağlanmış ve DCMC/CS hidrojenleri sentezlenmiştir. Sentezlenen hidrojel, karaciğer kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacı olan 5-florourasil (5-FU) ilacının kontrollü salınımı için kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, ilacın salınımının pH'a duyarlı olduğunu göstermektedir; asidik ortamda Schiff baz bağlarının ($-HC=N-$) kırılması nedeniyle, ilacın salınımı daha düşük pH değerlerinde (örneğin tümör ortamında) daha yüksek gözlenmiştir (Zhao vd. 2023).

Bir başka çalışmada, N-trimetil kitosan (TMC) ile karboksimetil selüloz (CMC), oksitlenmiş selüloz (OC) nanopartikülleri ve bakır oksitten sentezlenen hidrojenler spirofleksin etken maddesinin kontrollü salımı için kullanılmıştır. Bu çalışmalarının sonuçları, TMC-CMC hidrojeninin ilacın sürekli ve kontrollü salımında en iyi performansı gösterdiğini ortaya koymaktadır (Lotfy ve Bast. 2020).

Borun çeşitli bakteri ve mantarlara karşı antibakteriyel etkileri bilinmekle birlikte, bazı mikroorganizmalar üzerindeki aktiviteleri hala belirsizliğini korumaktadır (Sayin vd. 2016).

Yapılan bir araştırma borik asidin antibakteriyel özellikleri, özellikle dış kök kanallarındaki *Enterococcus faecalis* bakteri biyofilmleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bulgularda borik asidin güçlü bir antibakteriyel etkiye sahip olduğunu ve borik asidin konsantrasyonu ile antibakteriyel etkilerinin doğrudan arttığını göstermiştir. Araştırma ayrıca borik asidin etkilerini, sodyum hipoklorit gibi diğer dezenfektanlarla karşılaştırmakta ve yüksek konsantrasyonlarda borik asidin bakterileri etkili bir şekilde yok edebileceğini ve kök kanallarındaki enfeksiyonları azalttığını göstermektedir (Zan vd. 2013).

Bor bileşiklerinin, özellikle sodyum okta boratın, *Klebsiella pneumoniae* bakterisi üzerindeki antibakteriyel etkilerini ve biyofilm oluşumunu bir araştırmada detaylı olarak değerlendirmiştir. Bu araştırmada bu bileşiğin minimum inhibitör konsantrasyonlarda etkili olduğunu ve biyofilm oluşumunu engelleyebildiğini ortaya koyulmuştur. Araştırma, sodyum okta boratın bu tür enfeksiyonlara karşı umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (Çelabi vd. 2023).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

Bu tez çalışmasında sentezlenen hidrojel iki farklı polimer zincirinden oluşmaktadır. Bunların biri dialdehit karboksimetil selüloz (DCMC) diğeri ise N-süksinil kitosan (NSC)'dir. DCMC polimeri sentezlemek için; karboksimetil selüloz (CMC), 0.7 süstitüsyon derecesini sahip olup Sigma-Aldrich firmasından, Sodyum metaperiyodat (NaIO_4 , %99), gliserin ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, %99), etilen glikol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$, %99), amonyum hidroksit (NH_4OH , %25), fenolftalein ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$, %99), metil oranj ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$, ACS Read), Merck firmasından temin edilmiştir. Etanol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, %99.9) ve Sodyum hidroksit (NaOH , %98) İzolab firmasından, gümüş nitrat (AgNO_3 , %99.5) ve hidroksilamin hidroklorür ($\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$, %99), Sigma-Aldrich firmasından kullanılmıştır.

NSC polimeri sentezlemek için; 190.000Da moleküler ağırlıklı kitosan (Mw: 190.000Da), laktik asit ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, %90), süksinik anhidrit ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$, >%99.9), ninhidrin ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{C}(\text{OH})_2$, >%90), HPLC için uygun özellikte metanol (CH_3OH) ve MWCO 14,000 özellikli diyaliz membranı Sigma-Aldrich firmasından, Potasyum hidroksit (KOH , %90) ve asetik asit (CH_3COOH) Tekkim firmasından ve sodyum asetat (CH_3COONa , %99) ise Merck firmasından sağlanmıştır.

Bor içeren bileşikleri ise Borik asit (H_3BO_3 , %99.9) ve Sodyum okta borat ($\text{Na}_2\text{B}_8\text{O}_{13}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, %67) Supelco firmasından, Boraks ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7\cdot 10\text{H}_2\text{O}$, %99) ise Sigma-Aldrich, firmasından temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Malzemelerin ağırlığını ölçmek için kabinli hassas bir terazi, Precisa XB220A modeli, 0.0001 hassasiyetle kullanılmış olup malzemeleri kurutmak için otomatik sıcaklık kontrol sistemine sahip bir Heratherm OGH60 modeli etüv kullanılmıştır. Sentezlenen malzemeleri karıştırmak ve ısıtmak için 330°C sıcaklık kapasitesine sahip IKA RCT Basic modeli manyetik karıştırıcı ve Yellowline MAG HS7 modeli manyetik karıştırıcı kullanılmıştır. Metanol-potasyum hidroksit çözeltisi elde etmek için Elma E60H ultrasonik cihazı kullanılmıştır. DCMC'yi santrifüjlemek için HERMA Z60 modeli santrifüj cihazı kullanılmıştır. DCMC'nin FTIR spektrumunu elde etmek için Perkin Elmer UATR Two, FTIR Spektrometresi, Spectrum 2D kullanılmıştır. NSC ve hidrojin FTIR spektrumunu elde etmek için Thermo Scientific, Nicolet kullanılmıştır. Hazırlanan hidrojellerin morfolojisinin incelenmesi için 129 keV EDAX dedektörü ile donatılmış bir alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) (Zeis, Sigma 300VP) kullanılmıştır. Polimer örneğindeki proton ortamının belirlenmesi için ^1H -NMR (Agilent, Premium Compact, 14.1 Tesla, 600 MHz frekans) kullanılmıştır. Polimerlerin termogravimetrik (TGA) analizi için (Netzsch, STA 449 F3 Jupiter) termogravimetrik analiz cihazı kullanılmıştır. Hidrojellerin viskozitesini ölçmek için Brookfield RVDV-I viskozimetresi kullanılmıştır.

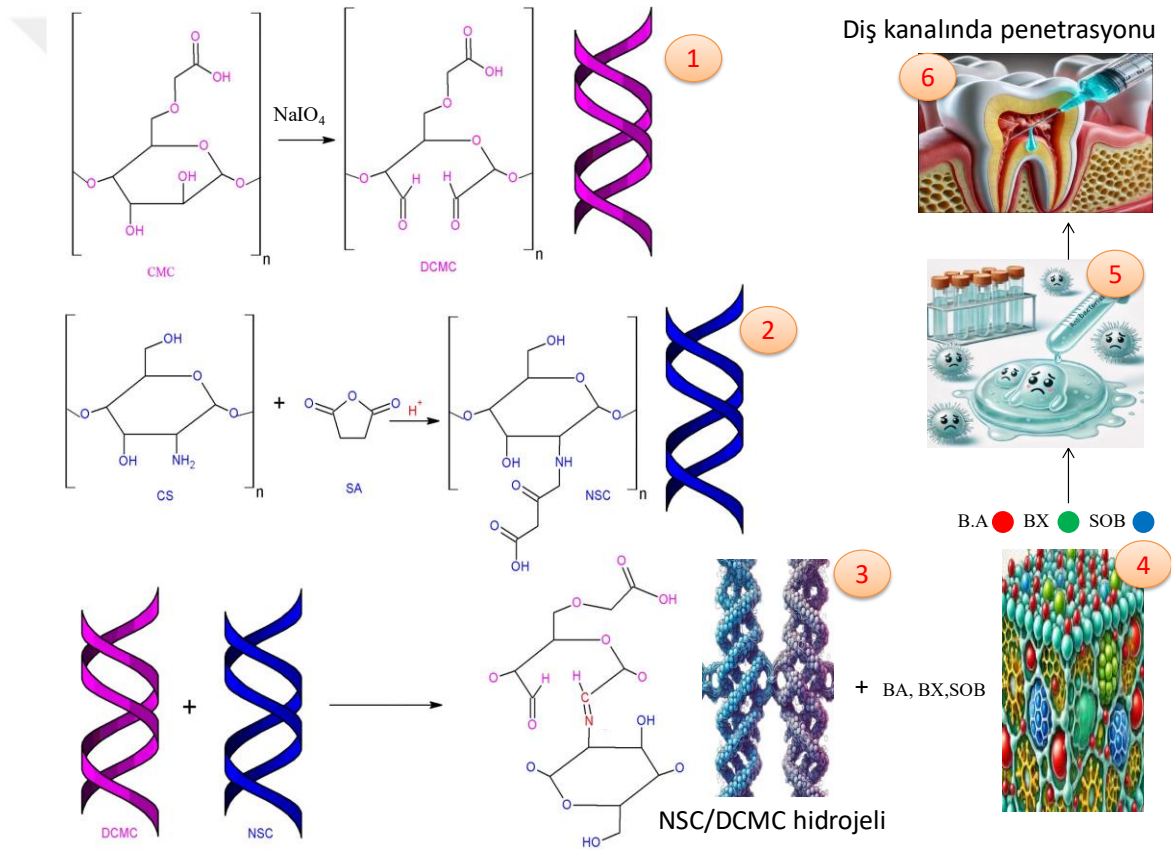
3.3. Metot

Bu tez çalışmasında DCMC/NSC bazlı, bor bileşikleri içeren hidrojel sentezlenmiş ve kanal içinde yaşayan *E. fecalis* bakterisine karşı antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

Bu tez çalışması aşağıda verilen altı temel basamak üzerinde gerçekleştirilmiştir.

1. Karboksimetil selüloz'un (CMC), kimyasal modifikasyonu ile dialdehit karboksimetil selüloza (DCMC) dönüştürülmesi.
2. Kitosanın (CS) sudaki çözünürlüğünü artırmak için, N-süksinil kitosana (NSC) dönüştürülmesi.
3. DCMC ve NSC polimerlerinin çapraz bağlama yöntemiyle birleştirilmesi ve DCMC/NSC hidrojel sentezi.
4. Antibakteriyel özellik için Boraks(BX), Borik asit(BA) ve Sodyum oktaborat (SOB) bileşiklerinin hidrojele katkılanması.
5. Bor türevleri içeren hidrojinin (B-DCMC/NSC) *E. faecalis* biyofilmi üzerindeki etkisinin incelenmesi.
6. B-DCMC/NSC hidrojellerinin dentin penetrasyonunun incelenmesi.

Araştırmanın temel ve önemli aşamaları Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Bor türevleri içeren DCMC/NSC hidrojellerinin sentezi ve uygulanması.

3.3.1. Dialdehit karboksimetil selülozun (DCMC) sentezi

Karboksimetil selülozun aldehit grupları oluşturmak üzere oksidasyonu, Kulikowska ve çalışma arkadaşları tarafından önerilen bir yöntem temel alınarak gerçekleştirilmiştir (Kulikowska vd. 2013).

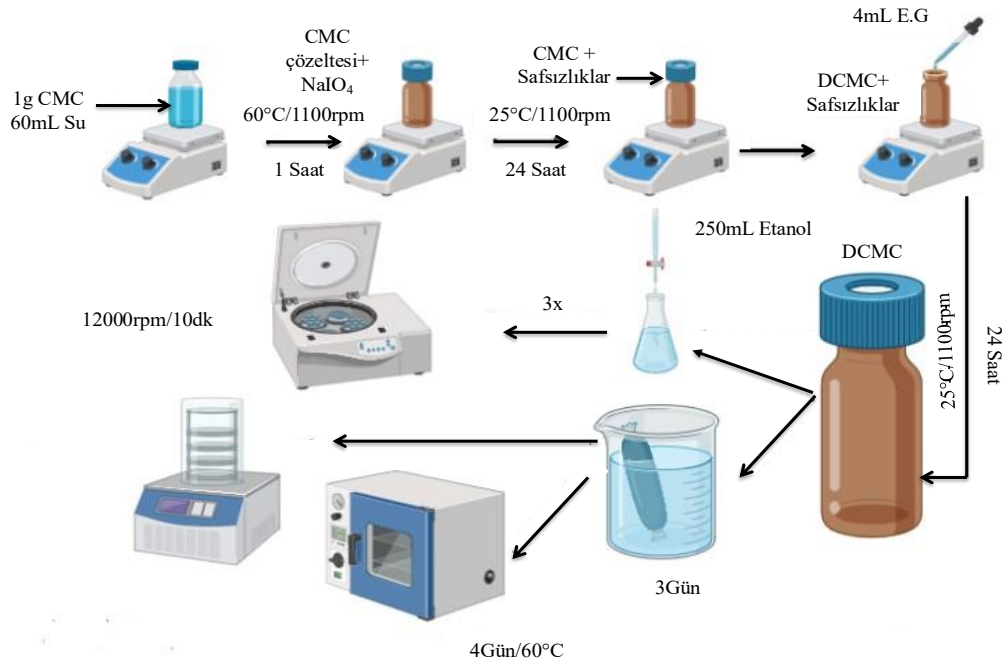
1 g karboksimetil selüloz (CMC), 60 ml suda 60 °C sıcaklıkta 1 saat boyunca karıştırılmış ve berrak bir çözelti elde edilmiştir. Çözeltiye CMC: NaIO_4 ağırlık oranı

(1:0.01; 1:0.5; 1:1; 1:1.2; 1:1.4) olacak şekilde katı sodyum metaperiyodat (NaIO_4) eklenmiştir. Hazırlanan karışım, 24 saat boyunca karanlık bir ortamda oda sıcaklığında 1100-1200 devir/dakika hızında manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır.

Reaksiyona girmeyen sodyum metaperiyodatı uzaklaştırmak için Zhao metoduna göre karışıma 5 ml etilen glikol (Zhao vd. 2023) veya Kuhn metoduna göre 5 ml gliserin (Kuhn vd. 2015) eklenmiş ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır.

Sentezlenen DCMC'nin saflaştırılması için iki farklı yöntem kullanılmıştır. Birinci yöntem diyaliz yöntemidir. Hazırlanan çözelti diyaliz membran içerisine alınarak üç gün boyunca bekletilmiştir. Bu süre zarfında, membran içerisindeki su her altı saatte bir değiştirilmiş ve çözeltide bulunan safsızlıkların uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Diyaliz işlemi sonrasında mevcut çözücüyü uzaklaştırmak için de iki yöntem kullanılmıştır. İlk yöntemde çözelti $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'te liyofilizatörde bırakılmış olup ikinci yöntemde ise dört gün boyunca $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'te etüvde bırakılmıştır (Anna vd. 2013). İkinci saflaştırma yönteminde ise DCMC'nin etil alkol ile çöktürülmesi, 12.000 rpm'de santrifüjlenmesi ve üç kere etil alkol ile yıkanması işlemleri gerçekleştirilmiştir (Javed vd. 2024). Karboksimetil selüloz oksidasyonunu ile DCMC'nin sentezlenmesi için uygulanan adımlar Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2. Karboksimetil selüloz (CMC) bileşiğinden, dialdehit karboksimetil selüloz (DCMC) sentezine ait deneysel basamakları.

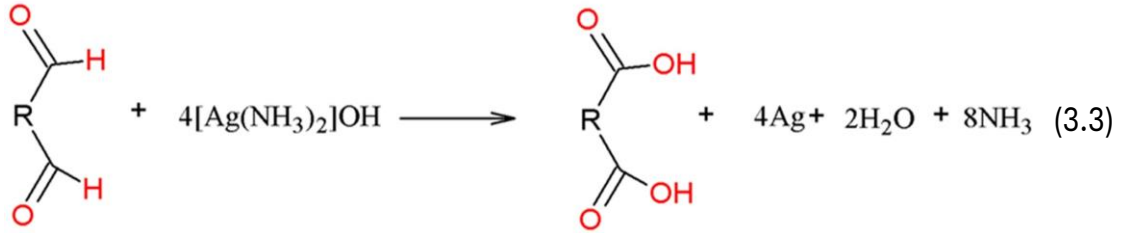
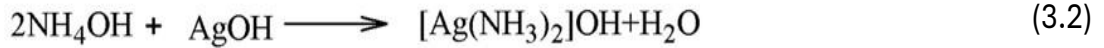
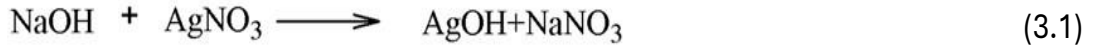
3.3.2. DCMC'nin karakterizasyonu

DCMC polimerinde oluşan aldehit gruplarının varlığı fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR) ve Tollens yöntemi ile incelenmiştir. Polimerin ısıya karşı kararlılığı (TGA) ile, polimer numunesindeki proton ortamı ise ^1H NMR ile analiz edilmiştir. DCMC'nin oksidasyon derecesi (OD) volümetrik titrasyon yöntemiyle belirlenmiştir.

FTIR Analizi: CMC bileşiğinin alkol gruplarının oksidasyonu sonucunda oluşan aldehit gruplarının varlığını belirlemek amacıyla FTIR analizi gerçekleştirilmiştir. FTIR

analizinde Attenuated Total Reflection (ATR) aparatı kullanılarak oda sıcaklığında (25°C), toz veya katı haldeki her bir numune için 16 tarama yapılmıştır.

Tollens ayıracı: Gümüş ayna testi, bir maddenin aldehit gruplarının varlığını belirlemek için kullanılan kimyasal bir testtir. Bu testin temeli, aldehit grubunun Tollens reaktifi ile indirgenmesidir. DCMC sentezinde bahsedilen farklı oranlarda oksitleyici ajan kullanılarak hazırlanan DCMC'lerin aldehit gruplarının varlığı gümüş ayna testi ile belirlenmiştir (Zhang vd. 2021). Öncelikle Tollens reaktifi için; 0.3 M gümüş nitrat (AgNO_3) (5.7 g/100 ml su), 0.3 M sodyum hidroksit (NaOH) (1.2 g/100 ml su) ve 3 M amonyum hidroksit (NH_4OH) (20.4 ml 25%/100 ml su) çözeltileri hazırlanmıştır. 2 ml AgNO_3 'e iki damla NaOH eklenerek gri-siyah bir çökelti oluşturulmuştur. Daha sonra çöken gümüş hidroksite (AgOH) tamamen çözünene kadar, damla damla NH_4OH ilave edilmiştir. Taze hazırlanan Tollens reaktifinin üzerine 3-4 damla DCMC çözeltisi eklenerek, bu karışım on dakika boyunca su banyosunda (30-40 °C'de) ısıtılmıştır. Cam yüzeyinde ayna görüntüsünün oluşumu bileşikte aldehit gruplarının varlığını göstermektedir. Bahsedilen analizde gerçekleşen reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.



TGA analizi: Sentezlenen polimerin termal karalığı, termogravimetrik (TGA) analizi ile belirlenmiştir. Analiz, 20 ml/dk argon akış hızı altında, 31-810 °C sıcaklık aralığında ve 5 °C/dk ısıtma hızında uygulanmıştır.

NMR analizi: Proton-NMR (^1H -NMR) tekniği kullanılarak, sentezlenen DCMC polimerinin yapısında yer alan hidrojenlerin manyetik alan altındaki konumu ve sayısı belirlenmiş ve böylece DCMC'nin yapısal analizi gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerde, polimerin dötero su (D_2O) içerisinde 50 mg/ml derişimdeki çözelti hazırlanarak 600 MHz'lik NMR cihazı kullanılmıştır.

3.3.2.1. DCMC bileşiğinin oksidasyon derecesinin (OD) belirlenmesi

DCMC'nin oksidasyon derecesi, bileşiğin hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$) ile etkileşimi sonucu oluşan serbest hidroklorik asit miktarının hesaplanmasıyla belirlenmektedir. Bu amaçla öncelikle deneyde kullanılan NaOH standardize edilmiştir. Bunun için 0.1 M'lık NaOH hazırlanmış ve potasyum hidrojen ftalat ile standardize edilmiştir. Bu amaçla, 1 g (0.005 mol) potasyum hidrojen ftalat tartılmış ve nötralize etmek için 46,8 ml (0.005 mol) NaOH kullanılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda hazırlanan NaOH 'ın molaritesinin 0.105 M olduğu

belirlenmiştir. Bir sonraki aşamada, önceden 30 ml suda çözülmüş 0.5 g DCMC üzerine 30 ml, 0.5 M'lık hidroksilamin hidroklorür ilave edilmiştir (Li vd. 2011). Reaksiyon karışımı, 4 saat boyunca 40 °C'de manyetik bir karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Reaksiyon sonucu oluşan HCl'nin miktarı, metil oranj indikatör varlığında NaOH titrasyonu ile belirlenmiştir.

DCMC'nin oksidasyon derecesi (OD %) aşağıda verilen eşitlik-3.3 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$OD\% = \left(\frac{M_{NaOH} \cdot \frac{(V_a - V_b)}{1000}}{m/196.6} \cdot 100 \right) \div 2 \quad (3.4)$$

Eşitlik-3.3'te V_a ve V_b sırayla DCMC ve CMC çözeltilerinde kullanılan sodyum hidroksitin hacmi, m ise DCMC'nin miktarı, 196.6 sayısı ise karboksimetil selülozun ortalama moleküler ağırlığıdır.

Karboksimetil selülozun ortalama moleküler ağırlığı deasetilizasyon derecesi dikkate alınarak Zhivkov tarafından verilmiş eşitlik 3.4'e göre hesaplanmıştır (Zhivkov 2013). Kullanılan karboksimetil selüloz bileşiğindeki sübstitüsyon derecesi 0,7 olduğundan, karboksimetil selüloz bileşiğindeki ortalama moleküler ağırlığı aşağıdaki gibi ifade edilmiştir:

$$M_{w,CMC} = (146.7 + 75.04 \cdot x) \quad (3.5)$$

$$M_{w,DCMC} = (146.7 + 75.04 \cdot 0.7) \cdot 2 = 196.6$$

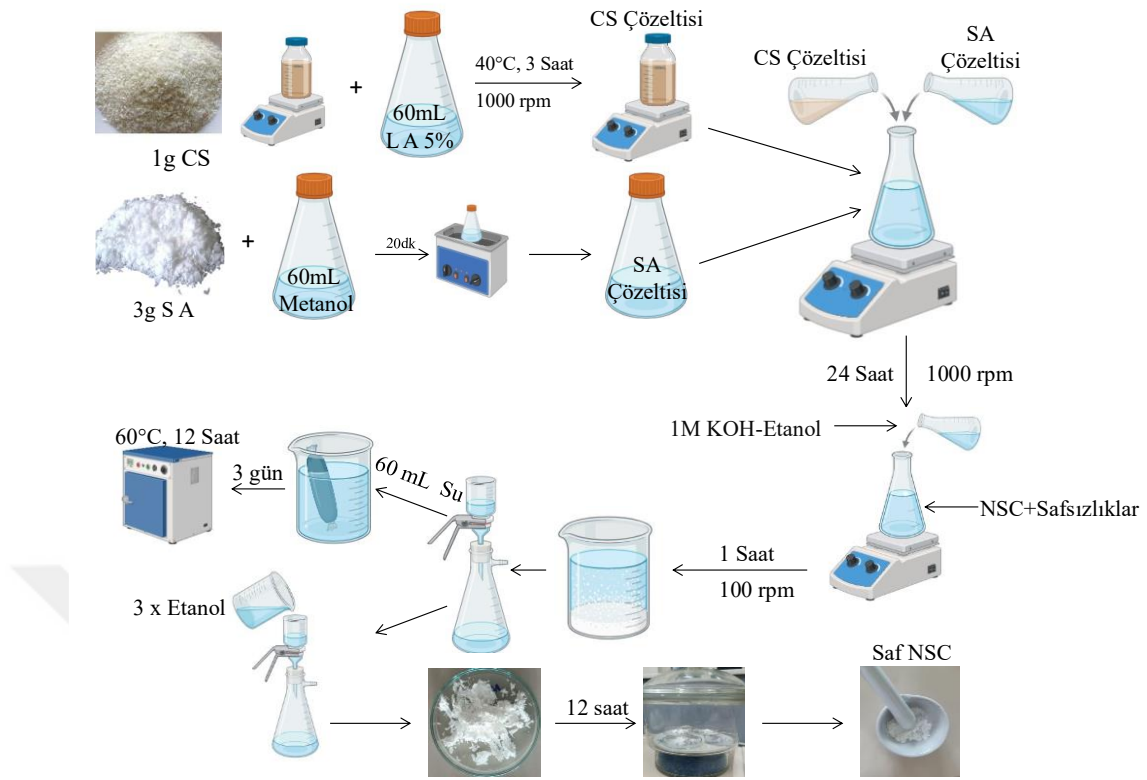
Eşitlik-3.4'te x : karboksimetil selüloz bileşiğin sübstitüsyon derecesidir.

3.3.3. N-süksinil kitosanın (NSC) sentezi

Kitosanın suda çözünürlüğü düşük olduğundan çözünürlüğü artırmak için, kitosan süksinik anhidrit ile modifiye edilmiştir. Kitosan çözeltisini hazırlamak amacıyla ağırlıkça %5'lik laktik asit çözeltisi kullanılmıştır (Lu vd. 2010). 1 g kitosan, 60 ml ağırlıkça %5'lik laktik asit çözeltisine eklenerek 1000 rpm karıştırma hızında ve 40 °C sıcaklıkta üç saat boyunca karıştırılmıştır. Diğer taraftan 60 ml metanol içerisine 3 g SA eklenerek ultrasonik banyoda yirmi dakikada çözdürülmüştür. Bu yöntemle süksinik anhidrit (SA)-metanol çözeltisi hazırlanmıştır. Kitosan çözeltisine süksinik anhidrit (SA) çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 1000 rpm'de 24 saat karıştırılmıştır. Kitosanın süksinik anhidrit ile etkileşiminden N-süksinil kitosan(NSC) sentezlenmiştir.

Hazırlanan NSC'yi çöktürmek için 250 ml, 1 M potasyum hidroksit-etanol (%90) çözeltisi (14 g KOH, 25 g Su, 225 ml etanol) karışıma ilave edilmiş ve bir saat bekletilmiştir. Çöken NSC'nin saf hale getirilmesi için iki ayrı yöntem kullanılmıştır. İlk yöntemde, NSC suda çözünüp üç gün diyaliz edilmiş ve 60 °C sıcaklıktaki etüvde 12 ila 24 saat bekletilmiştir. Elde edilen saf NSC örnekleri bir spatül yardımıyla petri kabından kazınarak ayrılmıştır (Lu vd. 2010).

İkinci yöntemde elde edilen NSC örnekleri üç kez etanol ile yıkanmış ve vakumlu desikatör içerisinde kurutulmuştur (Niu vd. 2020). NSC'nin sentez aşamaları Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Kitosanın süksinik anhidrit ile modifikasyonu sonucu N-süksinil kitosan bileşiğinin sentez aşamaları.

3.3.4. N-süksinil kitosanın karakterizasyonu

NSC polimerinde oluşan ancak kitosan polimerinde olmayan karbonil, karboksil ve sekonder amid grupların varlığı fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR) analizi ile, termal stabilite ve bozunma davranışı termogravimetrik analizi (TGA) ile, polimer numunesindeki proton ortamı ise ^1H NMR ile analiz edilmiştir. Kitosanın süstitüsyon derecesini (SD) belirlemek için, ninhidrin kullanılarak UV-VIS spektrofotometrik analizi gerçekleştirilmiştir.

FTIR analizi: Süksinik anhidrit ile modifiye edilmiş kitosan polimerinde bulunan fonksiyonel gruplar, FTIR ile tespit edilmiştir. Analizde Attenuated Total Reflection (ATR) aparatı kullanılarak oda sıcaklığında (25 °C), toz veya katı haldeki her bir numune için 16 tarama yapılmıştır.

TGA analizi: Sentezlenen NSC'nin termal karalılığı, termogravimetrik analizi (TGA) ile belirlenmiştir.

NMR analizi: Proton-NMR (^1H -NMR) tekniği kullanılarak, sentezlenen NSC polimerinin yapısında yer alan hidrojenlerin manyetik alan altındaki konumu ve sayısı belirlenmiş ve böylece NSC'nin yapısal analizi gerçekleştirilmiştir.

3.3.4.1. N-süksinil kitosan bileşiğinin süstitüsyon derecesinin (SD) belirlenmesi

Süstitüsyon derecesi, kitosan bileşiğinin amin gruplarındaki hidrojen atomlarının süksinil gruplarıyla değiştirilme miktarını göstermektedir. Kitosanın suda çözünürlüğü içerdiği süksinil gruplarının miktarıyla bağlantılı olduğundan; SD, N-süksinil kitosanın sudaki çözünürlüğünü belirler. SD nin belirlenmesi için; ninhidrin yöntemi uygulanmış olup, kitosandaki kalan serbest amin gruplarının ninhidrin ile reaksiyonundan yola çıkarak bileşikte amin grubuna bağlanan süksinil grubunun miktarını belirlemektir. NSC'nin süstitüsyon derecesini belirlemek üzere, kitosan ve süksinik anhidrit farklı ağırlık oranlarında (1:1, 1:3 ve 1:5) hazırlanmış ve en iyi oran seçilmiştir.

SD nin belirlenmesi için, farklı konsantrasyonlarda (20, 40, 60, 80 µM) kitosan çözeltisi ağırlıkça 0.5% asetik asit kullanarak hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti üzerine, asetat tamponundan (pH=5.5) 1 ml ve ağırlıkça %1'lik ninhidrin çözeltisinden 1 ml eklenerek su banyosunda 100 °C de 1 saat bekletilmiştir. Bu süre sonunda çözelti 7 ml etanol ile seyreltip 570 nm dalga boyunda UV-VIS spektroskopisinde incelenmiş ve konsantrasyona karşı absorbansın kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur (Wang vd. 2012; Vildanova vd. 2021). Ardından, farklı ağırlık oranlarına sahip CS:SA kullanılarak (1:1, 1:3 ve 1:5) hazırlanan NSC polimerinden 60 µM konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmış ve ninhidrin yöntemi kullanarak eşitlik 3.5 yardımıyla polimerin süstitüsyon derecesi belirlenmiştir.

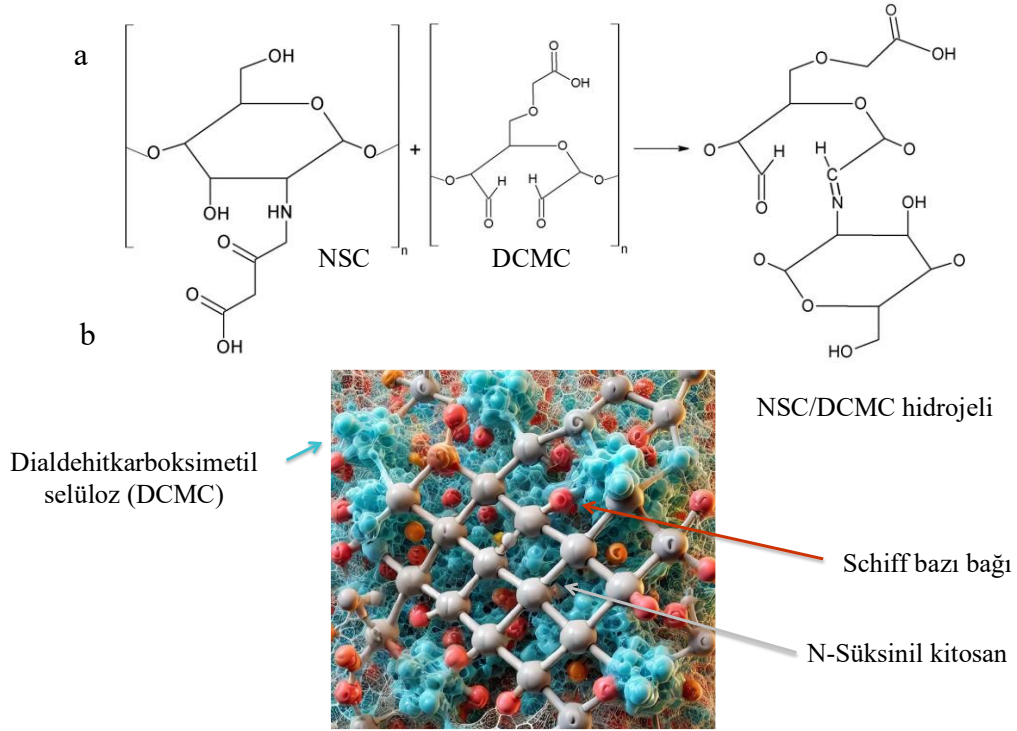
$$SD\% = \frac{C_{CS,I} - C_{CS,S}}{C_{CS,I}} \times 100 \quad (3.6)$$

Eşitlik 3.5'te SD, NSC'nin süstitüsyon derecesi; $C_{CS,I}$, kitosanın başlangıçtaki amin derişimi; $C_{CS,S}$, kitosanın reaksiyon sonundaki amin derişimini belirtmektedir.

Kitosan monomerlerin moleküler ağırlığını ölçmek için glukozamin birimlerindeki süstitüsyon derecesi dikkate alınmıştır. Kullanılan kitosanın deasetilasyon derecesi (DD) %75 olduğundan, kitosan monomerlerinin moleküler ağırlığı 171.5 g/mol olarak hesaplanmıştır. Bu moleküler ağırlığı, mol hesaplamaları için kullanılarak kitosanın çözeltisi hazırlanmıştır.

3.3.5. N-süksinil kitosan(NSC)/dialdehitkarboksimetil selüloz(DCMC) hidrojelini sentezi

Hidrojel, N-süksinil kitosandaki amin grupları ile karboksimetil selüloz bileşiğindeki aldehit grupları arasında oluşan Schiff bazı oluşumu sonucu meydana gelir. DCMC ve NSC arasındaki etkileşim Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4. a) Hidrojel oluşumunun reaksiyonu; b) Sentezlenen hidrojin modellenmesi; mavi polimer DCMC'yi, haki renkli polimer kitosanı ve kırmızı ile gösterilen bağlar ise Schiff bazlarını göstermektedir.

Hidrojel sentezi aşağıda verilen üç temel basamak üzerinden yapılmıştır.

1. Farklı derişimlerinde hazırlanan NSC ve DCMC polimerlerinin sıcaklığa bağı çözünme sürelerinin belirlenmesi
2. DCMC'nin oksidasyon derecesinin DCMC-NSC hidroجلي hazırlanmasına etkisi
3. Farklı DCMC:NSC ağırlık oranlarına sahip hidrojellerin sentezi ve özelliklerinin belirlenmesi.

3.3.5.1. Farklı derişimlerde hazırlanan NSC ve DCMC polimerlerinin sıcaklığa bağı çözünme sürelerinin belirlenmesi

NSC ve DCMC polimerlerinin her ikisi de suda çözünmektedirler. Ancak, sudaki çözünme miktarları ve çözünme zamanları farklılık göstermektedir. Bu nedenle, her iki polimerin belirli konsantrasyonlardaki çözünme sürelerini, sıcaklığın her iki polimerin çözünme süresi üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaç için NSC ve DCMC polimerlerinin belirli derişimdeki çözeltileri (ağırlıkça %0.5, %1.0, %1.5, %2.0, %2.5, %3.0) saf su içerisinde hazırlanarak çözünürlükleri ve sıcaklığın çözünme süresi üzerine etkisi incelenmiştir.

3.3.5.2. DCMC'nin oksidasyon derecesinin DCMC-NSC hidroجلي üzerine etkisi

Çapraz bağı oluşturan grupların sayısı, hidrojin mekanik özelliği, şişme özelliği ve pH duyarlılığı gibi genel özelliklerini etkilemektedir. (Nishadani vd. 2024). Dialdehit karboksimetil selüloz (DCMC) bileşimindeki aldehit grupları çapraz bağı oluşumuna

katıldığından, farklı oksidasyon derecelerine (aldehit grupların sayısına) sahip DCMC kullanılmış ve oluşan hidrojel incelenmiştir. Bu amaçla ağırlıkça %5'lik NSC çözeltisi (0.2 g/4 ml su, 6 saat) hazırlanmış ve üzerine oksidasyon oranı 1:1.0, 1:1.2 ve 1:1.4 olan %5'lik DCMC çözeltisi eklenmiştir. Oluşan hidrojellerin, jel oluşum zamanı ve jel mukavemeti görsel olarak incelenmiş ve en uygun oksidasyon derecesine sahip DCMC bileşimi seçilmiştir.

3.3.5.3. Farklı DCMC:NSC ağırlık oranlarına sahip hidrojellerin sentezi ve özelliklerinin belirlenmesi.

Ağırlıkça farklı DCMC ve NSC oranlarına sahip olan hidrojel, mekanik, fiziksel ve şişme özellikleri açısından farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle farklı ağırlık oranlarına sahip (1:0.5, 1:1.0, 1:1.3, 1:1.6, 1:2.0, 1:2.3) DCMC:NSC hidrojel sentezlenerek fiziksel özellikleri ve şişme dereceleri ölçülmüştür.

3.3.6. DCMC/NSC hidrojin karakterizasyonu

Hazırlanan hidrojellerin morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile, kimyasal bağ yapısı FTIR ve ^1H NMR ile, termal stabilite ve bozunma davranışı termogravimetrik analizi (TGA) ile, şişme özellikleri gravimetrik analizi ile, viskozitesi Brookfield viskozimetri yöntemi ile, enjekte edilebilirliği enjektabilite test yöntemi ile ve pH'a bağlı kararlılığı incelenmiştir.

SEM analizi: Hazırlanan hidrojel örneklerinin morfolojisi, ilaç salımı, şişme davranışı ve biyolojik uyumluluk üzerine doğrudan etkilidir. Hazırlanan hidrojin enjekte edilebilirliği ve canlı doku uygulamaları açısından jel yapısının homojen olması büyük bir önem taşımaktadır. Bu amaçla hazırlanan hidrojin morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edilmiştir.

FTIR analizi: DCMC'nin aldehit grupları ile NSC'nin amid grupları arasındaki etkileşim sonucunda oluşan Schiff bazı ($-\text{C}=\text{N}-$), FTIR analizi ile tespit edilmiştir. Böylece reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği kanıtlanmıştır.

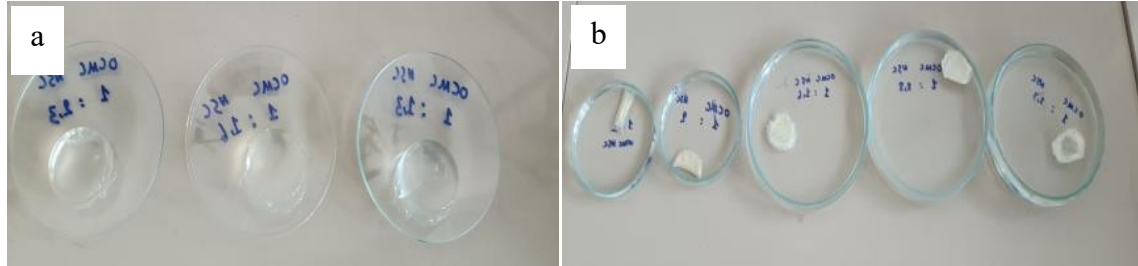
TGA analizi: Sentezlenen hidrojin termal kararlılığı, termogravimetrik analizi (TGA) ile belirlenmiştir. Bu analiz, hidrojin oluşumu sırasında gerçekleşen bağların varlığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

NMR analizi: Proton-NMR (^1H -NMR) tekniği kullanılarak, sentezlenen hidrojin yapısında yer alan hidrojen atomlarının manyetik alan altındaki konumu ve sayısı belirlenmiş ve böylece hidrojin yapısal analizi gerçekleştirilmiştir.

Şişme özelliklerinin belirlenmesi

Hidrojellerin şişme özellikleri, hidrojellerin fiziksel ve kimyasal davranışlarını belirleyen temel faktörlerden biridir. Bir hidrojin ne kadar su emebildiği ve bu süreçte nasıl davrandığı, ilaç salımında büyük önem taşımaktadır. Aslında, hidrojelde ilaç salımı doğrudan şişme özellikleriyle ilgilidir ve şişme özellikleri ne kadar iyi olursa, kontrollü ilaç salımı da o kadar iyi olur (Khan ve Ranjha 2014). Sentezlenen hidrojin şişme özelliklerini ölçmek amacıyla Çizelge 3.1 de verilen farklı ağırlık oranlarına (1:1, 1:1.3, 1:1.6, 1:2, 1:2.3) sahip DCMC:NSC hidrojel sentezlenmiştir. Hazırlanan hidrojel, tamamen kuruması için 24 saat boyunca vakum desikatörüne yerleştirilmiştir.

Ardından tekrar su dolu petri kaplarına konulup farklı zaman aralıklarında (0.5- 48 saat), adsorplanan su miktarı belirlenerek hidrojenlerin şişme dereceleri eşitlik 3.6 ile hesaplanmıştır.



Şekil 3.5. a) Farklı DCMC:NSC oranlarda sentezlenmiş hidrojenleri; b) kurutulmuş hidrojenin şişme özelliklerinin ölçülmesi amacıyla suya yerleştirilmesi.

$$\%Ş = \frac{A_z - A_0}{A_0} \times 100 \quad (3.7)$$

Eşitlik 3.6'da %Ş şişme derecesi anlamına gelmektedir. A_z ve A_0 sırayla jelin belirli bir zamanda ve kuru jel ağırlığının anlamına gelir.

Çizelge 3.1. Şişme özelliklerinin ölçülmesi için kullanılan farklı DCMC ve NSC oranlarına göre hazırlanan hidrojen örnekleri.

DCMC Miktarı (g)	NSC Miktarı (g)	Su Miktarı (g)	DCMC:NSC Oranı	DCMC-NSC Konsantrasyonu
0.15	0.15	9.7	1:1.0	%3
0.13	0.17	9.7	1:1.3	%3
0.12	0.18	9.7	1:1.6	%3
0.10	0.20	9.7	1:2.0	%3
0.09	0.21	9.7	1:2.3	%3

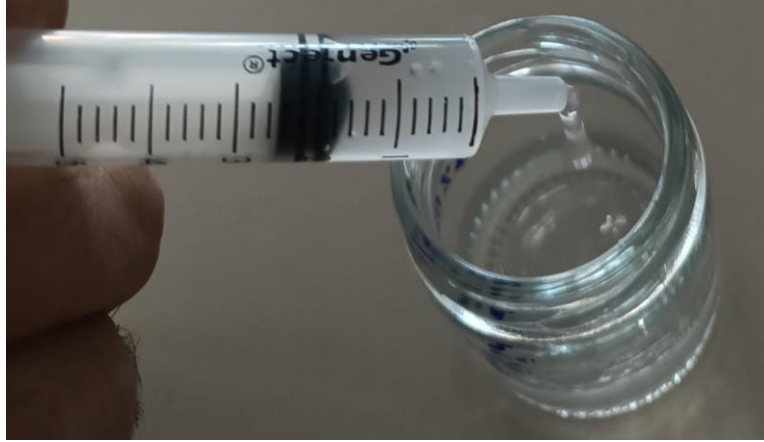
Viskozite ölçümü

Hidrojenlerin viskozitesi, biyoyumluluk, reolojik özellikler ve stabilitelerine etkileyen bir özelliktir. Bu çalışmada DCMC-NSC viskozitesini ölçmek amacıyla ağırlıkça %0.3, %0.4, %0.5 ve %0.6 hidrojenler hazırlanmıştır. Hazırlanan bu hidrojenlerde DCMC:NSC ağırlık oranı 1:2 de sabit tutulmuştur. Hazırlanan hidrojenlerin viskozite ölçümleri Brookfield DV1 ile 25 °C sıcaklıkta 3 tekrarlı olarak yapılmıştır. Elde edilen verilerin ortalaması alınarak hidrojenin viskozitesi değerleri belirlenmiştir.

Enjekte edilebilirlik

Bu tez kapsamında sentezlenen hidrojenin kanal içinde kullanımına uygun olması için enjekte edilebilirliği temel hedeflerden biridir. Enjekte edilebilirliğini ölçmek için farklı DCMC-NSC konsantrasyona (%0.1, %0.2, %0.3, %0.4, %0.5 a/a)) sahip hidrojenler hazırlanmıştır.

İğnesi olmayan 5 ml'lik enjektörler ile hidrojellerin enjekte edilebilirliği Şekil 3.6'da gösterildiği gibi değerlendirilmiştir.



Şekil 3.6. Sentezlenen hidrojellerin enjekte edilebilirliği.

pH'a bağlı kararlılık

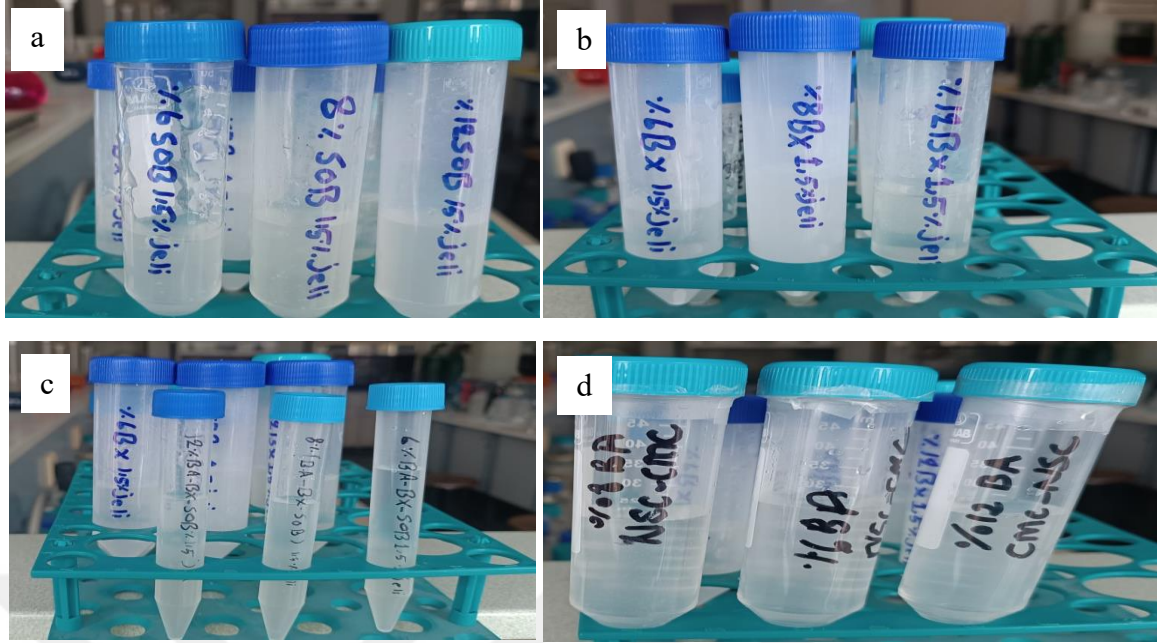
Bu tez çalışmasında sentezlenen hidrojel diş kanal tedavisinde kontrollü ilaç salımı için kullanılacaktır ve biyomedikal uygulamalarda genellikle hidrojelin fizyolojik koşullar altında bozunması gerekmektedir(Gao vd. 2009). Bu amaçla hazırlanan hidrojellerin kararlılıkları pH=7.4'te fosfat tamponlu salin (PBS) içerisinde ve 37 °C'de farklı sürelerde (2 saat-9 hafta) bekletilerek incelenmiştir. Her bir zaman sonucunda hidrojeller tartılarak aşağıda verilen eşitlik 3.7 ile ağırlık kaybı (%) hesaplanmıştır.

$$\text{Ağırlık kaybı (\%)} = (W_b - W_a) / W_b \times 100 \quad (3.8)$$

Eşitlikte W_a : hidrojellerin degradasyon sonrası sahip olduğu kütle (g); W_b : hidrojellerin degradasyon öncesi sahip olduğu kütle (g)'dir.

3.3.7. Bor içeren hidrojellerin (B- DCMC/NSC) sentezi

Bu tez çalışmasında, etkin antibakteriyel özelliğe sahip hidrojellerin sentezi için bor bileşikleri (boraks, borik asit, sodyum oktaborat) kullanılmıştır. Bor içeren hidrojellerin sentezi için iki farklı yöntem kullanılmıştır. Boraks (BX), sodyum oktaborat (SOB) ve (BX, SOB, BA) karışımı içeren hidrojellerin sentezinde jel konsantrasyonu 0.75%-1.5 olup OD %95 olan DCMC kullanılmıştır. Borik asit(BA) içeren jellerin sentezinde ise, jel konsantrasyonu %3 olup, düşük OD'ni sahip DCMC (CMC:NaIO₄ ağırlık oranı 1:0.01) kullanılmıştır. BX, SOB ve (BX+BA+SOB) karışımı içeren hidrojellerin sentezi için 0.133 g NSC'nin 7g su içerisindeki çözeltisi ve 0.067 g DCMC'nin 3 g su içerisindeki çözeltileri hazırlanmıştır. Ardında farklı konsantrasyonlardaki 10 g ağırlığında bor içeren çözeltiler hazırlanarak hidrojel ile karıştırılmıştır. Sentezlenen hidrojellerin bor içerikleri ve konsantrasyonu Çizelge 3.2'de verilmiştir. Borik asit içeren jellerin sentezi için öncelikle 3 g CMC, 0.01 g NaIO₄ ile 100 g su içerisinde oksidasyonu yapılarak DCMC sentezlenmiştir. Sentezlenen DCMC'nin 10 g üzerine 0.3 g NSC eklenmiştir. Ardından farklı miktarlarda BA 5 g su içerisinde çözülerek hazırlanan bu hidrojele eklenmiştir. Bor içeriği %6, %8 ve %12 olacak şekilde ağırlıkça %1.5'lik hidrojeller hazırlanmıştır. Elde edilen hidrojellerin görüntüleri aşağıda verilmektedir.



Şekil 3.7. a) SOB içeren hidrojeller; B) BX içeren hidrojeller; C) (SOB+BX+BA) içeren hidrojeller; d) BA içeren hidrojeller.

3.3.8. B- DCMC/NSC hidrojellerin karakterizasyonu

B-DCMC/NSC hidrojellerin şırınga edilebilirliği sabit kuvvet altında yapılan ağırlık temelli test ile, bor türevlerinin yükleme etkinliği ve yükleme kapasitesi Diyaliz-ICP-OES yöntemi ile, morfolojik özellikleri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile ve hidrojellerden bor bileşiklerinin farklı pH koşullarındaki salım çalışmaları PBS- ICP-OES ile incelenmiştir.

SEM analizi: Bor türevlerinin hidrojel morfolojisi üzerine etkisini incelemek için örneklerin SEM (Carl Zeiss marka, Sigma 300VP model) görüntüleri alınmıştır.

Şırınga edilebilirlik (ŞE): Şırınga edilebilirlik reolojik özelliklerle doğrudan ilişkili olup hidrojellerde dikkate alınması gereken önemli parametredir. Şırınga edilebilirlik; hidrojin bir enjektörden akma kolaylığı ile ilgilidir. Şırınga edilebilirlik (ŞE), belirli bir süre boyunca (örneğin 5 s) sabit bir kuvvet (örneğin 50 N) uygulanarak şırıngadan çıkan ve kalan hidrojel kütlesinin nicel olarak incelenmesi ile belirlenir ve Eşitlik 3.8 kullanılarak hesaplanır.

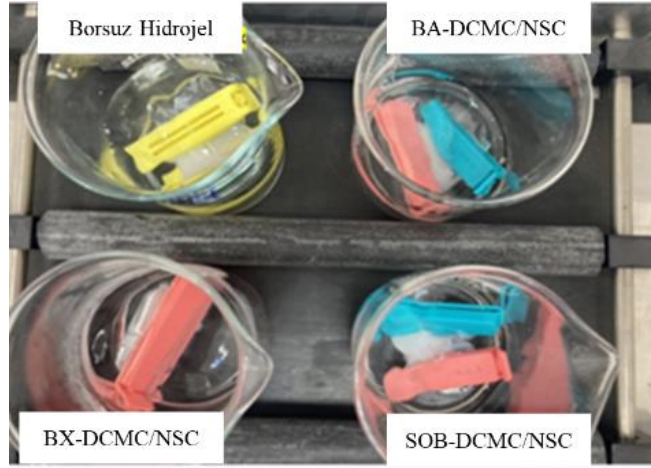
$$\text{ŞE} = \frac{M_c}{M_0} \times 100 \quad (3.9)$$

Eşitlik 3.8’de: ŞE; şırınga edilebilirlik, M_c ; çıkan hidrojin kütlesi, M_0 ise şırıngadan önceki hidrojin kütlesidir.

CMC/NSC hidrojellerine %4, %8 ve %12 (ağırlık/hacim)’de BA, DCMC/NSC hidrojellerine ise aynı miktarlarda BX ve SOB yüklenmiş ve şırınga edilebilirlikleri (%) kıyaslanmıştır.

Yükleme etkinlik (YE) ve yükleme kapasitesi (YK)’nin belirlenmesi: Ağırlıkça %4, %8 ve %12’lik bor türevleri yüklenmiş 50 g DCMC/NSC hidrojelleri bir diyaliz

membrana (14 kDa, 77 mm) aktarılmış ve diyaliz membranının her iki tarafı klips ile sıkıştırılarak 100 ml saf su içerisine (pH:7.2) yerleştirilmiştir. Hidrojellere tutunmayan ve yüzeyde kalan fazla bor bileşenleri ortamdan diyaliz metodu ile uzaklaştırılmıştır (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Bor içeren DCMC/NSC hidrojellerine bor yüklenmesinin ardından fazla borun uzaklaştırılması.

Diyaliz tüpünden salınan bor türevleri ICP-OES (İndüklenmiş eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrometresi) (Thermo Scientific marka, ICAP 7000 model) ile tayin edilmiştir.

Bor türevlerinin (BA, SOB ve DOBT) DCMC/NSC hidrojellerine yükleme etkinliği (YE) ve yükleme kapasitesi (YK) aşağıda verilen eşitlik 3.9 ve 3.10 kullanılarak hesaplanmıştır (Massella et al. 2018):

$$\%YE = \frac{M_t - M_s}{M_t} \times 100 \quad (3.10)$$

Eşitlik 3.9'da: M_t ; toplam bor miktarı (mg), M_s ; diyaliz tüpünden salınan serbest bor miktarı (mg)dır.

$$\%YK = \frac{M_t - M_s}{M_H} \times 100 \quad (3.11)$$

Eşitlik 3.10'da: M_t ; toplam bor miktarı (mg), M_s ; diyaliz tüpünden salınan serbest bor miktarı (mg) ve M_H hidrojinin miktarıdır.

Bor bileşiklerinin farklı pH'lardaki salın analizi: Bor bileşiği yüklü hidrojellere tamamen kurutulmuştur ve disk şeklindeki örnekler hazırlanmıştır. 5 g ağırlığındaki kuru diskler 100 ml'lik pH=7.4 olan 37 °C sıcaklıktaki PBS çözeltilerine daldırılmış ve 300 rpm'de karıştırılmaya bırakılmıştır. Belirli zaman aralıklarında (15 dk, 30 dk, 45 dk, 1 saat, 2 saat, 6 saat, 12 saat, 1 gün, 2 gün, 3 gün, 4 gün, 5 gün) 50 ml kadar örnek alınmış ve ICP-OES ile ortama salınan bor miktarı belirlenmiştir.

3.3.9. Hidrojellerin antibakteriyel özelliklerinin incelenmesi

Bor türevleri içeren hidrojellerin diş kanalındaki antibakteriyel özelliklerinin araştırılması için ATCC 29212 suşi numaralı olan *E. faecalis* bakterisi kullanılmıştır. Bu amaç için kültür elde edilmiş ve mikrobiyolojik incelemeleri yapılmıştır.

3.3.9.1. Kültür elde edilmesi ve kök kanal sisteminin kontaminasyonu

Bu çalışmada 90 adet diş seçilip temizlenmiştir, ardından kök kanalları şekillendirilerek otoklavda sterilize edilmiştir. Sterilizasyonun doğrulanması için numuneler mikrobiyolojik olarak incelenmiştir. Kontaminasyon olmadığı doğrulandıktan sonra, kök kanalları *E. faecalis* bakterisi ile enfekte edilip Brain Heart Infüzyon (BHI) besiyerine gömülüp 37 °C’de 21 gün inkübe edilmiş ve biyofilm oluşumu sağlanmıştır. İnkübasyon sürecinde, besiyeri 3 günde bir yenilenmiştir.

3.3.9.2. Mikrobiyolojik incelemeler

Enfekte edilen diş numuneleri 1 ml fizyolojik serum ile 1 dk boyunca yıkayıp pipet ile toplanmıştır. Alınan çözeltiler 1:10 oranında BHI ile seyreltilerek 0.1 ml’si kanlı agara eklenmiş ve 37 °C ’da 24 saat inkübe edilmiştir. Süre sonunda besiyerinde oluşan bakteri kolonileri sayılarak logaritmik olarak hesaplanmıştır.

Deney gruplarının bölümlendirilmesi

Diş numuneleri rastgele olarak 6 gruba ayrılmış olup her bir grup 15 adet numune içermektedir:

Grup 1: Saf su (kontrol grubu)

Grup 2: Kalsiyum hidroksit

Grup 3: BA-DCMC/NSC

Grup 4: BX-DCMC/NSC

Grup 5: SOB-DCMC/NSC

Grup 6: (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC

Yukarıda anlatıldığı gibi diş numuneleri bakteri ile enfekte edilmiştir ve 21 gün inkübasyondan sonra hidrojeller insülin enjektörü ile uygulanırken, kalsiyum hidroksit ise kanal içine kâğıt konlar ile uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak diş kanalına yalnızca saf su eklenmiştir.

Hidrojel ve kalsiyum hidroksit uygulanan diş numuneleri 3 gün bekletilmiştir ve bu süre sonunda bakteri sayıları belirlenerek başlangıç değerleriyle karşılaştırılmıştır. Bakteri sayılarındaki değişiklikler bakterilerin azalması hesaplanmış ve sonuçlar logaritmik olarak raporlanmıştır.

3.3.10. Hidrojellerin dentin penetrasyonunun incelenmesi

Dentin penetrasyonu incelemenin amacı, kanal içine uygulanan hidrojellerin diş dokusuna ne kadar nüfuz ettiğini belirlemektir. Bu amaç için 30 adet azı dişi seçilmiş ve dişlerin içindeki kanallar temizlenmiştir. Daha sonra dişler boyaya batırılarak jelin geçiş

alanları belirlenmiştir.

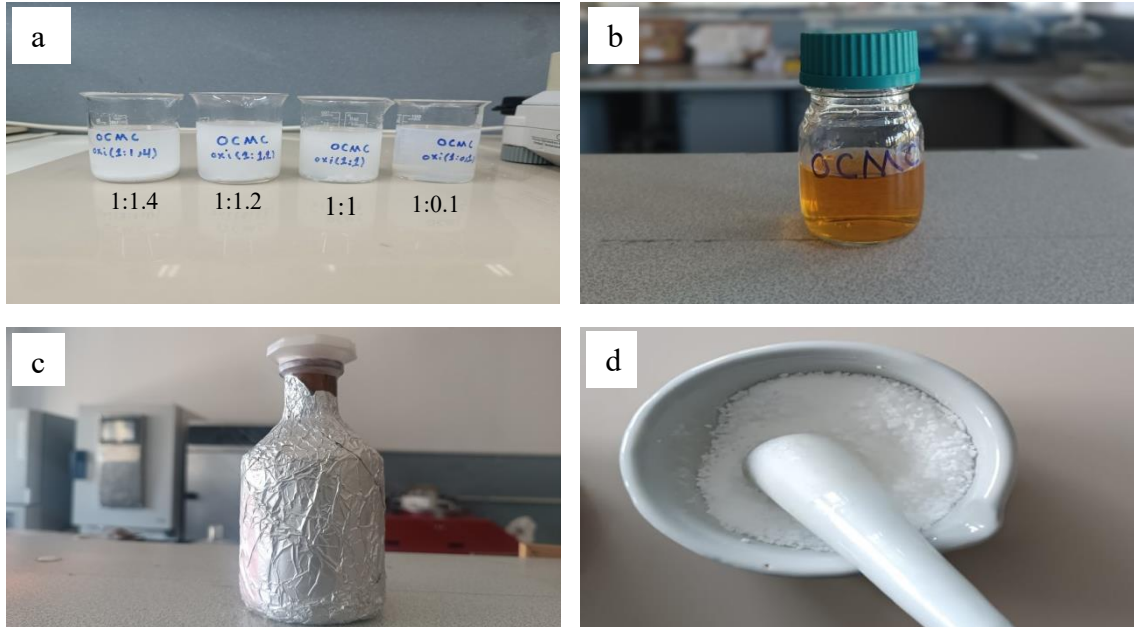
Bu test içinde diş numuneleri antibakteriyel testlerde olduğu gibi 6 gruba ayrılarak incelenmiştir. Dentin penetrasyon testi yapılırken hidrojeller kanal içine enjekte edilip 7 gün bekletilmiştir. Süre sonunda dişler yıkanp kurutulmuş, ardından mikroskop ve özel bir yazılım ile jelin dokuya ne kadar geçtiği ölçülmüştür.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

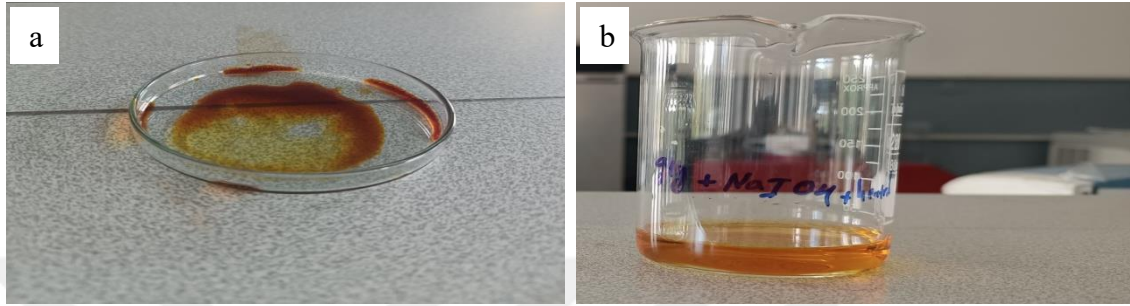
4.1. Dialdehit karboksimetil selülozun (DCMC) Sentezi ve Karakterizasyonu

CMC'yi DCMC'ye yükseltgemek için oksitleyici olarak sodyum metaperiyodat (NaIO_4) kullanılmıştır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda sodyum metaperiyodat ile CMC arasında farklı oranlar bildirilmiştir (Kulikowska vd.2013; Zhaw vd. 2020). Bu çalışmada, sodyum metaperiyodat ile CMC arasındaki oranlar (1:0.1, 1:0.5, 1:1, 1:1.2, 1:1.4) kullanılarak sentezlenmiş ve reaksiyon sonunda oluşan DCMC'nin oksidasyon derecesi belirlenmiştir (Şekil 4.1.a). Karboksimetil selüloz 60 °C'de 1 saatte suda çözünmüş ve ağırlıkça %1'den daha yüksek derişimlerde yüksek viskoziteye sahip bir çözelti oluşturmuştur. Bu bileşiğin çözeltisi, oksidasyonundan sonra şeffaf bir form almış ve viskozitesi belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak CMC ve sodyum metaperiyodat arasındaki oran çok düşük olduğunda (1:0.1), çözelti kıvamını kaybetmemekte ve bu durumda kalmaktadır. Bu araştırmada, etkileşimin gerçekleştiği kabın tamamen karanlık olması ve ışık geçirmemesi gerektiği bulunmuştur (Şekil 4.1.b). Işık varlığında sodyum periyodat (NaIO_4) sarı-turuncu renge dönüşerek oksidasyon verimini düşürmektedir (Şekil 4.1.c). Reaksiyon ortamının sıcaklığı da etkileşimin doğruluğu üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Sıcaklık oda sıcaklığının üzerine çıktığında NaIO_4 sararmakta ve verimi düşürmektedir. Taze sentezlenmiş DCMC'yi safsızlıklardan arındırma açısından, bahsedilen her iki saflaştırma yöntemi de olumlu sonuçlar vermiştir. İkinci yöntem yani çöktürme yöntemi, ilk yöntemle kıyasla daha basit olması, daha kısa sürede gerçekleşmesi ve liyofilizatora ihtiyaç duymaması nedeniyle tercih edilmiştir. İkinci saflaştırma yöntem ile DCMC çözeltisi 3 kere yüksek miktarlarda alkol ile yıkanarak santrifüj edilerek içinde su bazlı çözücü kalmaması sağlanmıştır. Saflaştırma işleminde DCMC çöktürmesinin vakumlu desikatör içinde hızla kuruyarak sabit ağırlığa ulaştığı belirlenmiştir (Şekil 4.1.d).



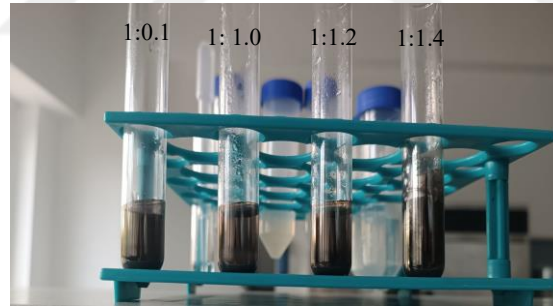
Şekil 4.1. a) CMC: NaIO_4 arasındaki farklı oranlarda sentezlenmiş DCMC; b) DCMC sentezinde uygulanmış karanlık ortamı; c) Karanlık olmayan bir ortamda sentezlenmiş DCMC; d) Sentezlenmiş saf DCMC.

Yapılan bazı deneylerde NaIO_4 'ın etilen glikol ile tamamen indirgenmediği zaman, rengin hemen değişmediği ancak diyaliz veya kurutma sırasında sarı-turuncu renge dönüşebildiği gözlenmiştir (Şekil 4.2.a). Renk değişiminin sodyum metaperiyodat kalıntısından kaynaklanıp kaynaklanmadığını tespit etmek için ayrı bir deney yapılmıştır. Bu deneyde, NaIO_4 , az miktarda gliserin ve etilen glikol ile ayrı ayrı karıştırılmıştır ve her iki durumda da benzer bir renk değişimi görülmüştür. Gözlenen renk değişimi, DCMC sentezi sırasında oluşan renk değişimine oldukça benzediği tespit edilmiştir (Şekil 4.2.b).



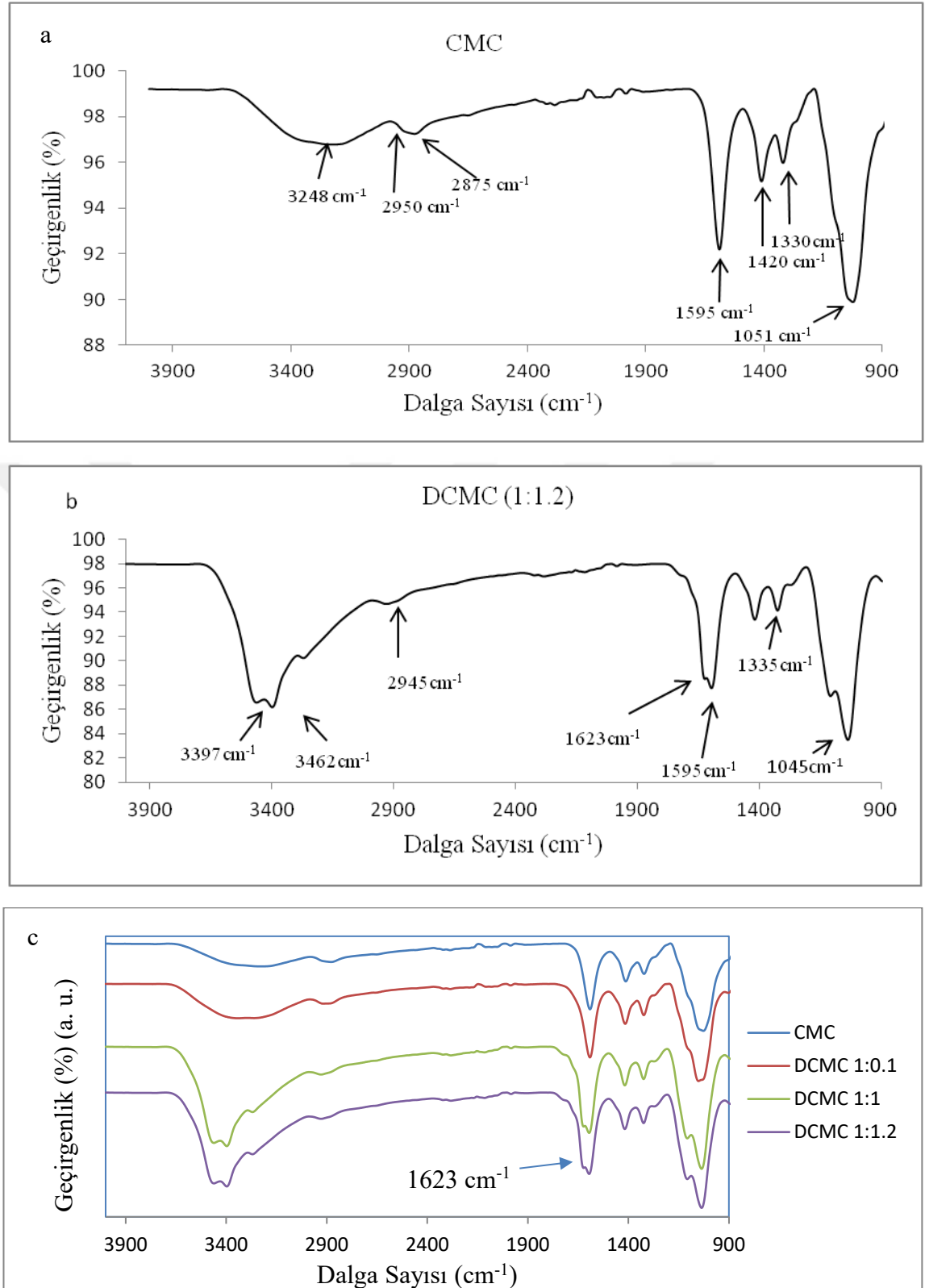
Şekil 4.2. a) NaIO_4 kalıntısı içeren DCMC'nin; b) NaIO_4 fazlası içeren çözeltinin rengi.

Sentezlenen DCMC bileşiğindeki aldehit grupların varlığı taze hazırlanan Tollens reaktifi yardımıyla kalitatif olarak gözlemlenmiştir. Farklı oranlarda sentezlenen tüm DCMC polimerlerinin gümüş aynası oluşturmaları, aldehit gruplarının varlığını nitel olarak doğrulanmıştır. Hatta CMC ile NaIO_4 arasında 1:0.1 oranıyla sentezlenen DCMC'de gümüş ayna testinde pozitif sonuç vermiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Gümüş aynasının oluşumu

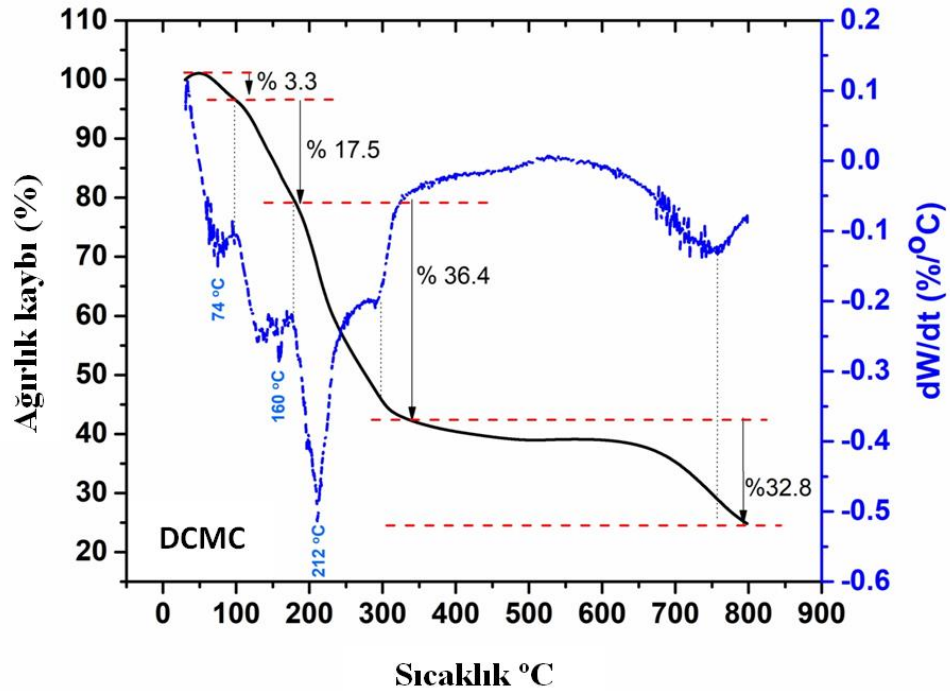
DCMC polimerindeki aldehit fonksiyonel grupları Tollens reaktifin yanı sıra FTIR analizi ile tespit edilmiştir. FTIR analizinde CMC ve DCMC örneklerinin spektrumları alınmış ve farklılıkları incelenmiştir. CMC'nin spektrumunda O-H grubun gerilmesi 3248 cm^{-1} , C-H gerilmesi 2875 cm^{-1} , karboksilik asit grubunun C=O gerilmesi 1592 cm^{-1} , 1420 ve 1330 cm^{-1} 'de C-H eğilme bantları gözlenmiştir (Şekil 4.4.a). DCMC spektrumunda oksidasyon işleminden sonra yapıda önemli değişiklikler olduğunu gösteren pikler görülmektedir. Hidroksil (O-H) grubunun gerilme titreşimleri 3462 cm^{-1} 'de görülmüş olup bu pik hidrigen bağlı -OH grubundan kaynaklanmaktadır. Oksidasyon sonrası oluşan aldehit grubuna ait C=O ; 1623 cm^{-1} 'de gözlenen pik oksidasyonun başarısını doğrulamaktadır. (Şekil 4.4.b).



Şekil 4.4. FTIR spektrumları a) CMC; b) DCMC; ve c) farklı CMC:NaIO₄ oranları ile hazırlanan DCMC.

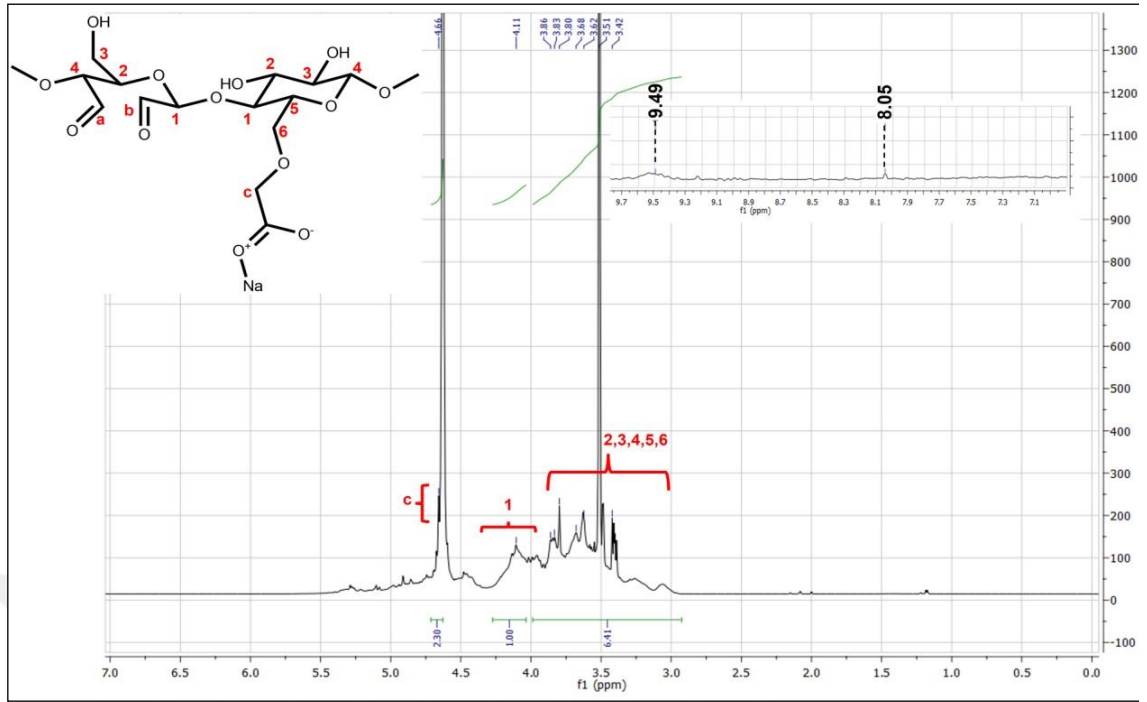
Şekil 4.4.c’de görüldüğü gibi NaIO_4 miktarının düşük olduğu zaman, elde edilen spektrumlar CMC’nin spektrumuna benzemekte, yapısal değişiklikler oldukça az gerçekleşmektedir. Buna karşılık, NaIO_4 miktarının artırılmasıyla oluşan aldehit grubuna ait -C=O gerilme titreşim piki daha belirgin görülmektedir.

DCMC’nin termal davranışı 31-810 °C sıcaklık aralığında TGA ile incelenmiştir. İlk kütle kaybı 31-100 °C arasında görülmüş olup, %3.3 olarak kaydedilmiştir. Bu kütle kaybı, DCMC’ye hapsolan suyun uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. Termogramda görülen %17.5’lik ikinci kütle kaybı, 100-178 °C arasında olup, polisakkarit yapısından karbon dioksitin (CO_2)’in uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan analizde 178-324 °C sıcaklıkları arasında gözlenen toplam %36.4’lük kütle kaybı ise DCMC’nin termal bozunmasına denk gelmektedir. Ayrıca, termogramda 324-798 °C sıcaklıkları arasında toplamda %32.8’lik bir kütle kaybı gözlenmiş olup DCMC’nin devam eden termal bozunmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 4.5). CMC’nin bozunma sıcaklığı Thomas ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada 240 °C olarak raporlanmıştır (Thomas vd. 2015). TGA sonuçları, DCMC polimerinin termal stabilitesinin CMC polimerine kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.5. DCMC’nin termogram ve diferansiyel termogram grafikleri.

Sentezlenen DCMC’nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, yapının CMC’den DCMC’ye dönüşmesiyle ortaya çıkan aldehit grubu (-CHO) protonlarının 9.49 ppm’de rezonans olduğu görülmüştür (Şekil 4.6). Bu pikin oluşması DCMC sentezinin başarı ile yapıldığını desteklemektedir. Aynı zamanda yapıda bulunan diğer aldehit grubunun hidroksil grubuyla yarı asetal oluşturduğundan 8.05 ppm’de gözlenen proton piki görülmektedir. 4.41-3.42 ppm arasındaki bölge CMC iskeletinin protonlarına karşılık gelmektedir.



Şekil 4.6. DCMC'nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O , δ : 4.62 ppm solvent piki, 600 MHz)

4.1.1. DCMC bileşiğinin oksidasyon derecesinin (OD) belirlenmesi

DCMC'nin oksidasyon derecesinin belirlenmesi hidrojel özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Bu tez çalışmasında DCMC'nin oksidasyon derecesi, bileşiğin hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, HAHC) ile etkileşimi sonucu oluşan serbest HCl miktarının hesaplanmasıyla belirlenmiştir. Bu amaçla 30 ml suda çözülmüş 0.5 g DCMC üzerine 30 ml, 0.5 M'lık hidroksilamin hidroklorür ilave edilmiştir. DCMC çözeltisinin rengi önce sarıya, ardından koyu sarıya dönüşmüştür. On dakika sonra reaksiyon karışımının rengi siyah olup yavaşça tamamen renksiz hale dönüştüğü gözlenmiştir (Şekil 4.7.a).

Reaksiyon sonucu oluşan HCl miktarı, metil oranj indikatör varlığında NaOH titrasyonu ile belirlenmiştir (Şekil 4.7.b). Farklı oksidasyon derecesine sahip DCMC örnekleri için harcanan NaOH hacmi Çizelge 4.1'de gösterdiği gibi bulunmuştur.

Çizelge 4.1. DCMC'nin oksidasyon derecesinin belirlenmesi için harcanan NaOH miktarları

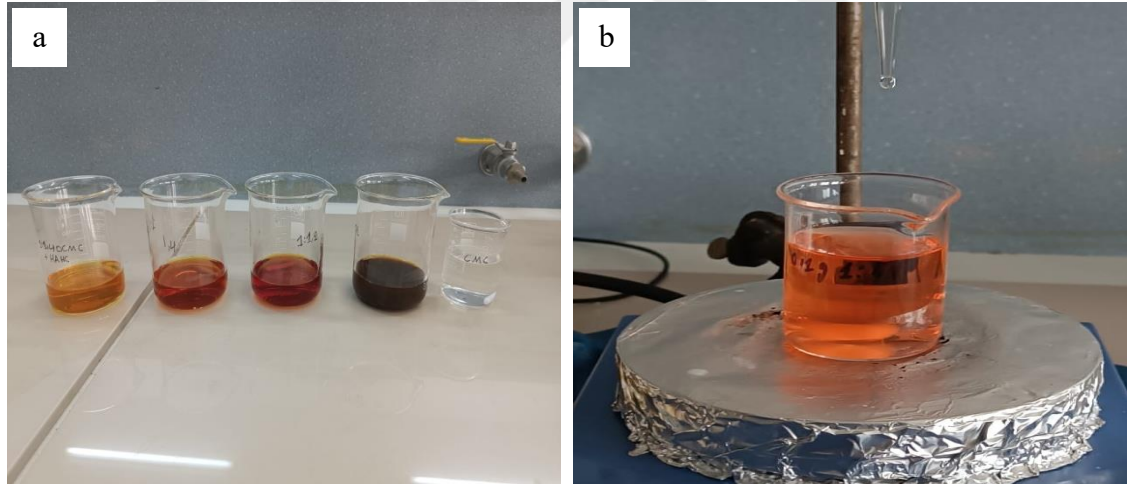
CMC: NaIO_4 Oranı	Deney 1 NaOH hacmi (ml)	Deney 2 NaOH hacmi (ml)	Ortalama (ml)
1:0.5	43.6	42.6	43.1
1:1.0	51.6	46.8	49.6
1:1.2	59.1	60.3	59.7
1:1.4	61.0	57.1	59.1

Harcanan NaOH hacimleri denklem 3.4'te yerleştirilerek DCMC'nin oksidasyon derecesi hesaplanmış ve elde edilen değerler çizelgede 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. CMC:NaIO₄ oranından sentezlenen DCMC polimerlerinin oksidasyon derecesi

CMC:NaIO ₄	OD (%)
0.5	% 61.6
1.0	% 74.4
1.2	% 95.0
1.4	% 93.8

Titrasyon sonuçlarına göre CMC:NaIO₄ ağırlık oranı arttıkça, tüketilen NaOH miktarı ve DCMC'nin oksidasyon derecesi artmaktadır. Çizelge 4.1'e göre en yüksek NaOH miktarı CMC:NaIO₄ 1:1.2 ağırlık oranıyla ilişkili olup, bu oran en yüksek oksidasyon derecesine sahiptir. Ayrıca, CMC:NaIO₄ 1:1.4 ağırlık oranında, beklentilerin aksine, tüketilen NaOH hacminde artış gözlenmemiştir. Bunun nedeni reaksiyonun doygunluğa ulaşması olarak yorumlanmaktadır. Bu nedenle, en yüksek oksidasyon derecesine sahip DCMC polimeri elde etmek için CMC:NaIO₄ ağırlık oranı 1:1.2 seçilmiştir.

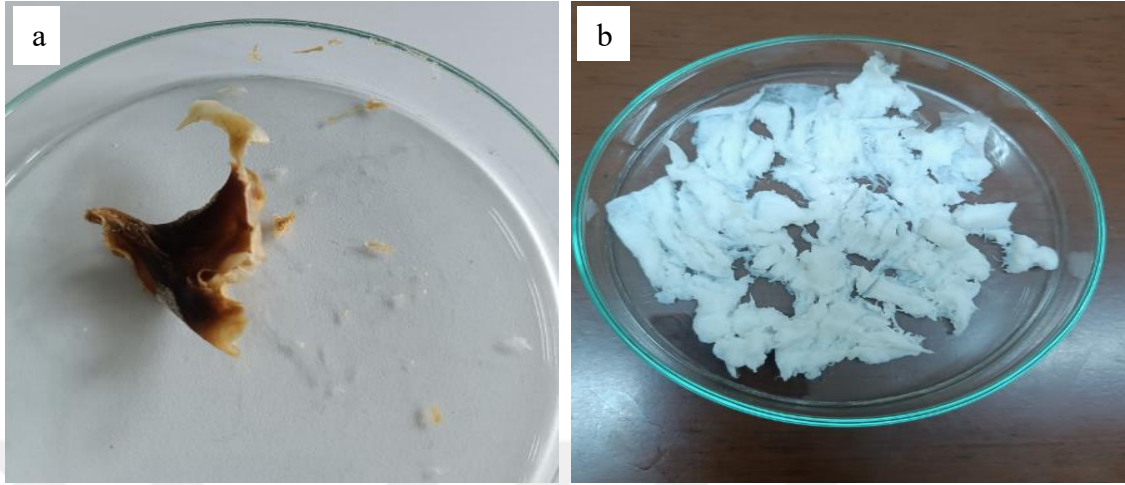


Şekil 4.7. a) HAHC ve DCMC arasındaki reaksiyona bağlı renk değişimi; b) DCMC ve HAHC etkileşim sonucundan çıkan serbest HCl'in titrasyonu.

4.2. N-süksinil kitosanın (NSC) Sentezi ve Karakterizasyonu

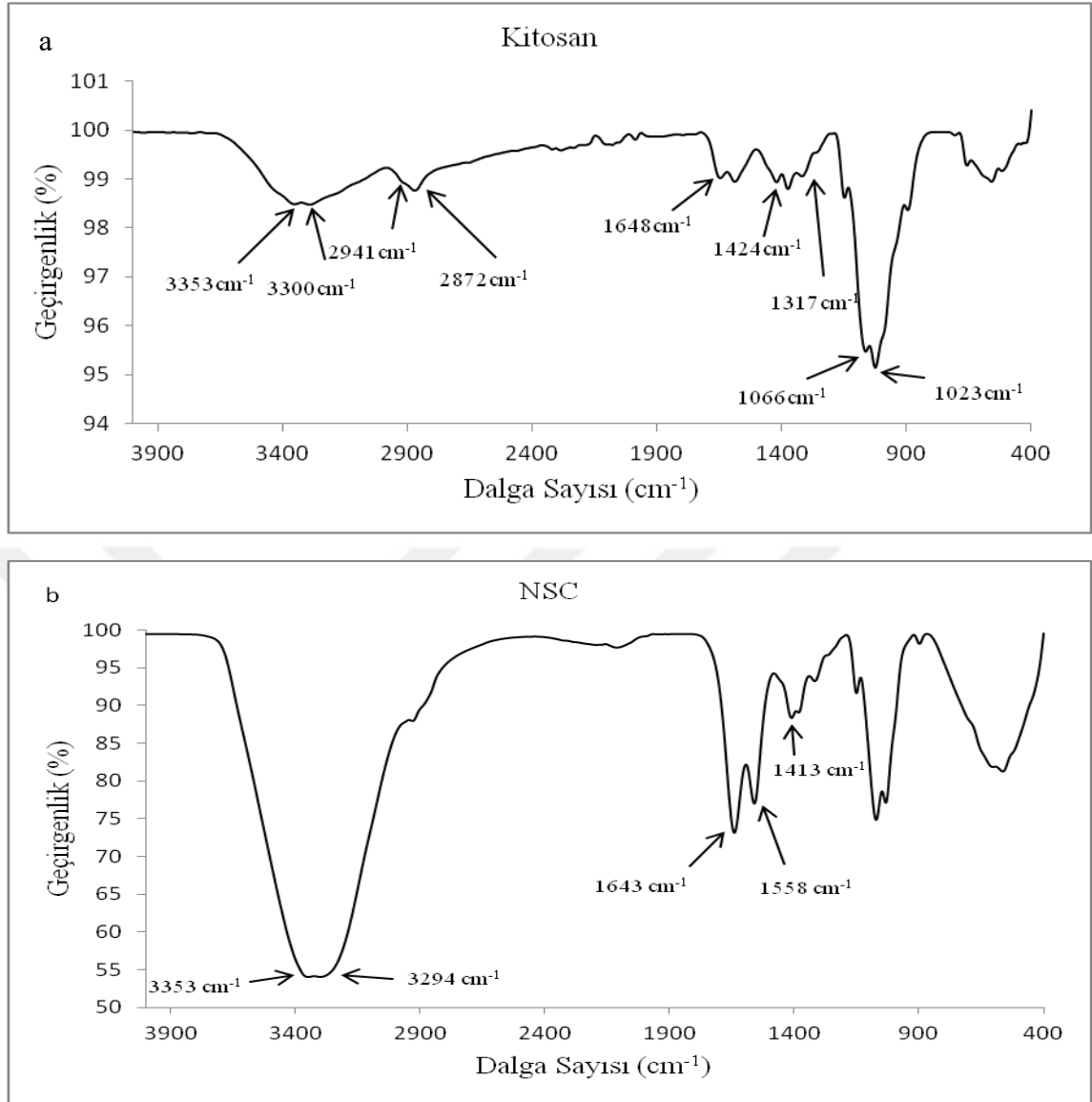
N-süksinil kitosan (NSC) sentezlemek için kitosanın ağırlıkça %1.6'lık çözeltisi %5'lik laktik asit içinde 3 saat içerisinde çözünmüş ve süksinik anhidritin ağırlıkça %5'lik çözeltisi metanolda ultrasonik banyoda 20 dk'da tamamen çözünerek hazırlanmış ve elde edilen şeffaf çözeltileri birbiri ile karıştırılmıştır. Reaksiyon 24 saatte tamamlanmış olup NSC polimeri 1 M KOH-etanol karışımı ile çöktürülmüştür. Diyaliz edilmiş NSC, liyofilizatör ve etüv ile başarılı bir şekilde kurutulmuştur. Ancak etüvde kuruduktan hemen sonra etüvden çıkarılmalıdır aksi takdirde bozulmaya başlamaktadır.

(Şekil 4.8.a). Kullanılan ikinci saflaştırma yönteminin (etanol ile yıkama) daha kolay ve hızlı olduğu belirlenmiş olup elde edilen çökeltinin vakumlu desikatörde 2-3 saatte kurutmanın uygun olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.8.b).



Şekil 4.8. a) etüvde kurutma ile bozulmuş NSC; b) etanol ile yıkanmış ve vakumlu desikatörde kurutulmuş NSC

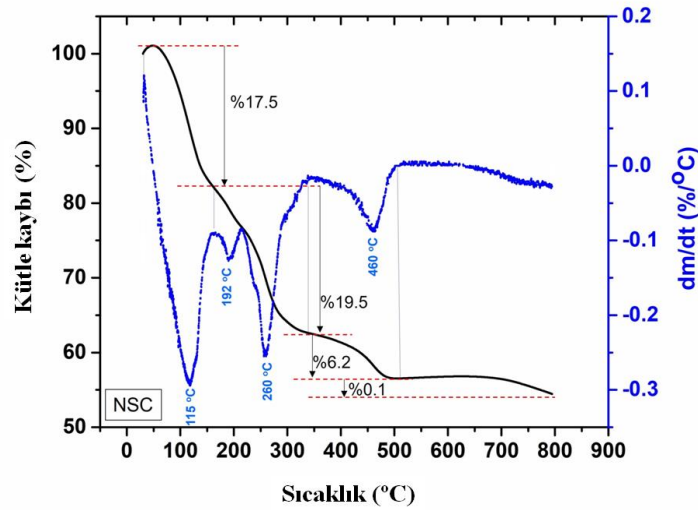
Sentezlenen NSC'nin fonksiyonel grupları FTIR analizi ile tespit edilmiştir. FTIR analizinde CS ve NSC örneklerin spektrumları alınmış ve farklılıkları incelenmiştir. Kitosan bileşiğinde yer alan primer amin ($-NH_2$) gruplarına ait gerilme titreşimler 3353 ve 3300 cm^{-1} 'de dublet olarak gözlenmiştir. Aynı zamanda yapıda bulunan hidroksi ($-OH$) grubuna ait piklerde 3300 cm^{-1} bandının altında kalmaktadır. Spektrumda 2941 ve 2872 cm^{-1} 'de gözlenen absorpsiyon bantları, alifatik $-CH_2$ gerilme titreşimlerine ait olup 1648 , 1066 ve 1023 cm^{-1} 'e karşılık gelen bantlar sırasıyla N-H düzlem içi eğilme, C-N gerilmesi ve N-H düzlem içi eğilme piklerini temsil etmektedir. Spektrumda 1424 - 1317 cm^{-1} 'e karşı gelen pikler ise alifatik $-CH$ düzlem içi eğilmelerine aittir (Şekil 4.9.a). NSC polimerin yapısında karboksilik asitin $-OH$ gerilme pikleri 3294 cm^{-1} 'de gözlenmiş olup, modifiye olmayan kitosana kıyasla $-OH$ pik şiddetinde artış gözlenmiştir. Yapıda bulunan serbest amin grubuna ait $-NH$ gerilmesi ise yine 3353 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. NSC yapısında bulunan amid grubuna ait pikler, sırasıyla 1. amid bandı ($C=O$ gerilmesi), 2. amid bandı (N-H eğilmesi) ve 3. amid bandı (C-N gerilmesi) olmak üzere 1643 , 1558 ve 1413 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Şekil 4.9.b).



Şekil 4.9. a) CS bileşiğinin FTIR spektrumu; b) NSC bileşiğinin FTIR spektrumu

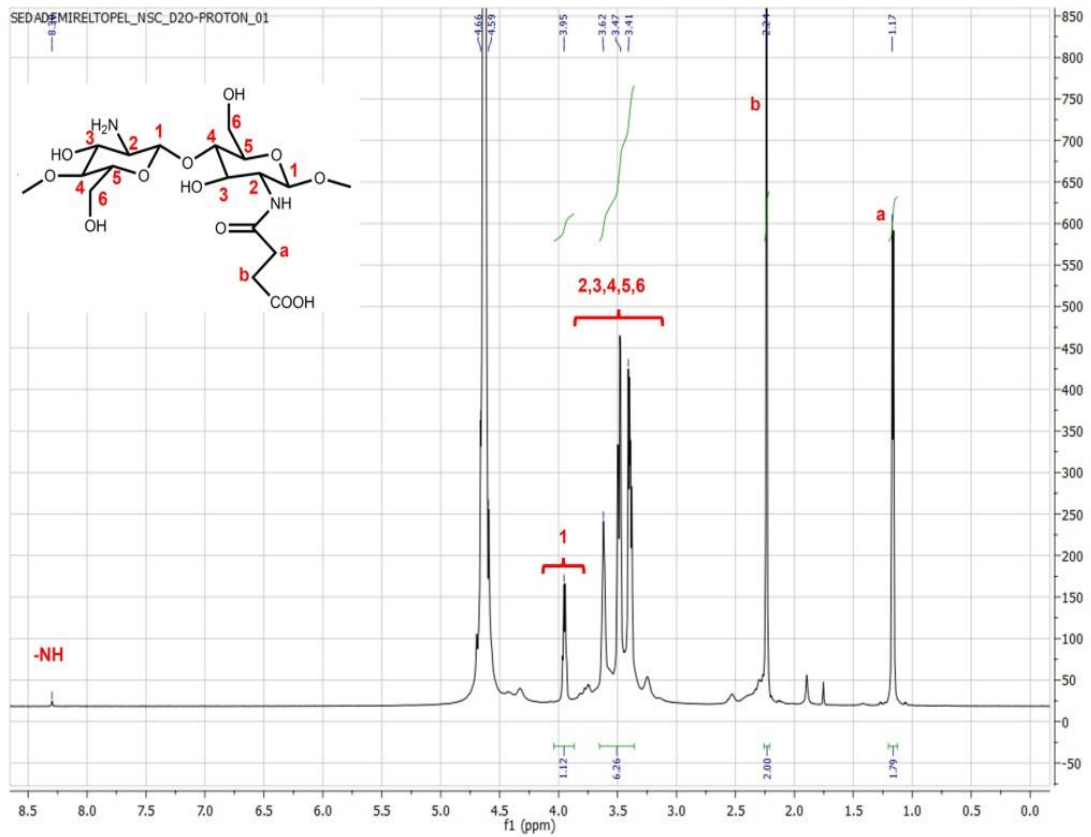
Sentezlenen NSC bileşiğinin TGA analizinde, ilk kütle kaybı 30-158 °C’de %17.5’luk olup bu kütle kaybı nemden kaynaklanmaktadır. 158-325 °C arası %19.5’luk kütle kaybı ise, polisakkarit iskeletinin termal bozunmasından kaynaklandığı ve 325-552 °C’ sıcaklık aralığında görülen kütle kaybının ise N-süksinil grubunun bozunmasından kaynaklı gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 4.10).

Literatürde kitosanın ilk kütle kaybının 50-100 °C sıcaklıklar arasında, bir sonraki kütle kaybının ise 250-300 °C arasında kitosan iskeletinin termal bozunmasından kaynaklandığı rapor edilmiştir (Bashir vd. 2017). TGA sonuçları, NSC’nin CS’ye göre daha yüksek termal kararlılığa sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.10. NSC'nin termogram ve diferansiyel termogram grafikleri.

Sentezlenen NSC'nin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde glukosamin biriminin H-1 protonuna ait pik 4.59 ppm'de görülmüştür. Spektrumda gözlenen 3.95-3.41 arasında kalan pikler sırasıyla H-2, H-3, H-4, H-5 ve H-6'ya aittir. Ayrıca, 2.27 (H-b) ve 1.17 (H-a) ppm'de gelen pikler sırasıyla süksinil grubunun $-\text{NH}(\text{CO})-\text{CH}_2-$ ve $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 'ın hidrojenlerine ait piklerdir (Şekil 4.11). Elde edilen pikler literatürdeki NSC polimerine ait ^1H -NMR spektrumları ile benzemektedir (Li vd. 2019).

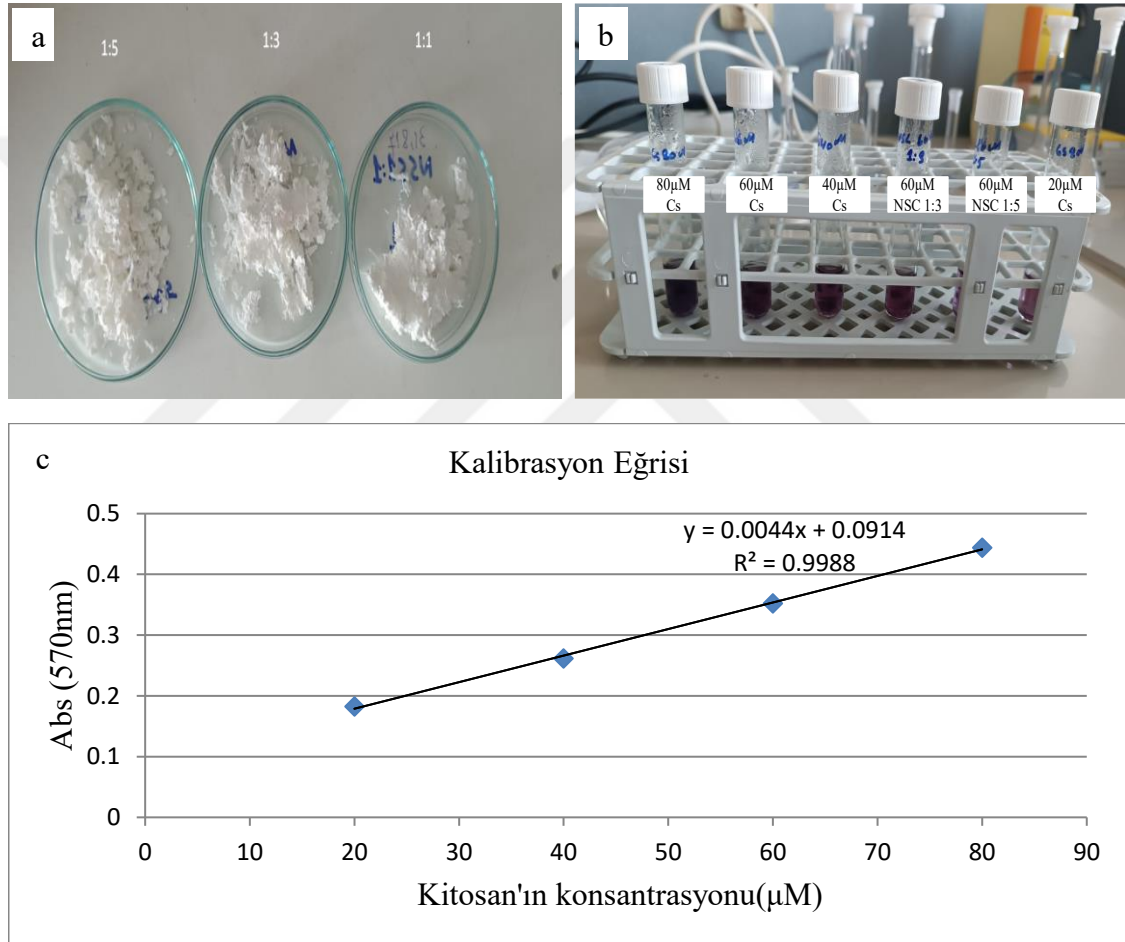


Şekil 4.11. NSC'nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O , δ : 4.62 ppm solvent piki, 600 MHz)

4.2.1. NSC'nin sübstütüsyon derecesinin (SD) belirlenmesi

NSC'nin sübstütüsyon derecesini belirlemek için, CS ve SA farklı ağırlık oranlarında (1:1, 1:3 ve 1:5) karıştırılmış ve farklı sübstütüsyon derecesine sahip olan NSC'leri sentezlenmiştir (Şekil 4.12.a). Sübstütüsyon derecesinin belirlenmesi için ninhidrin (NH) yöntemi kullanılmış olup taze hazırlanmış ninhidrin çözeltisi kullanılması gerekmektedir. Sentezlenen NSC'ler NH ile mavi rengi oluşturup 570 nm'de UV-VIS spektrofotometresinde maksimum absorpsiyon göstermektedir.

Farklı konsantrasyonlara sahip olan CS örnekleri (20, 40, 60, 80 µM) ninhidrin ile reaksiyona sokularak mavi renk oluşturup, 570 nm'de absorpsiyonları ölçülerek kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 4.12. b ve c).



Şekil 4.12. a) Farklı oranlarına sahip NSC; b) Ninhidrin ile NSC ve kitosan örneklerin renk oluşumu; c) kalibrasyon eğrisi

CS:SA ağırlık oranı 1:3 ve 1:5 olan NSC örneklerinin 60 µM çözeltileri hazırlanmış ancak ağırlık oranı 1:1 olduğunda NSC'nin suda çözünmediği için SD tayin edilmemiştir. CS:SA ağırlık oranı 1:1 olduğunda sübstütüsyon derecesi %30'dan daha düşüktür (Yan vd. 2006). Eşitlik 3.6'ı kullanılarak farklı NSC'lerin SD aşağıdaki çizelgede verilmektedir.

Çizelge 4.3. Sentezlenen NSC'lerin Sübstitüsyon derecesi.

CS:SA ağırlık oranına sahip NSC	Sübstitüsyon Derecesi (SD)
1:1	< 30%
1:3	35.2%
1:5	41.9%

Çizelge 4.3'te görüldüğü gibi, 1:3 ve 1:5 NSC'deki sübstitüsyon derecesi arasındaki fark çok azdır. Diğer taraftan, 1:3 ağırlık oranı kullanılarak hazırlanan NSC bileşiği nötral pH'ta suda kolaylıkla çözündüğünden dolayı deneysel çalışmalar bu oran seçilerek devam edilmiştir.

4.3. DCMC/NSC Hidrojelin Sentezi ve Karakterizasyonu

DCMC ve NSC'nin sulu çözeltileri farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak çözünme süreleri ve sıcaklığın her iki polimerin çözünme süresi üzerinde etkisi Çizelge 4.4 ve 4.5'te verilmiştir. Bulgular, NSC'nin çözünme süresinin su yüzdesine bağlı olarak değiştiği ve DCMC'nin çözünme süresinin su yüzdesinden bağımsız olduğunu göstermiştir. Ancak, sıcaklığın DCMC'nin çözünme süresi üzerine etkili olduğunu belirlenmiştir. Sıcaklık arttıkça, farklı miktardaki DCMC'nin suda çözünme süresi belirgin bir şekilde artmıştır.

Çizelge 4.4. Farklı konsantrasyonlardaki NSC'nin çözünme süreleri.

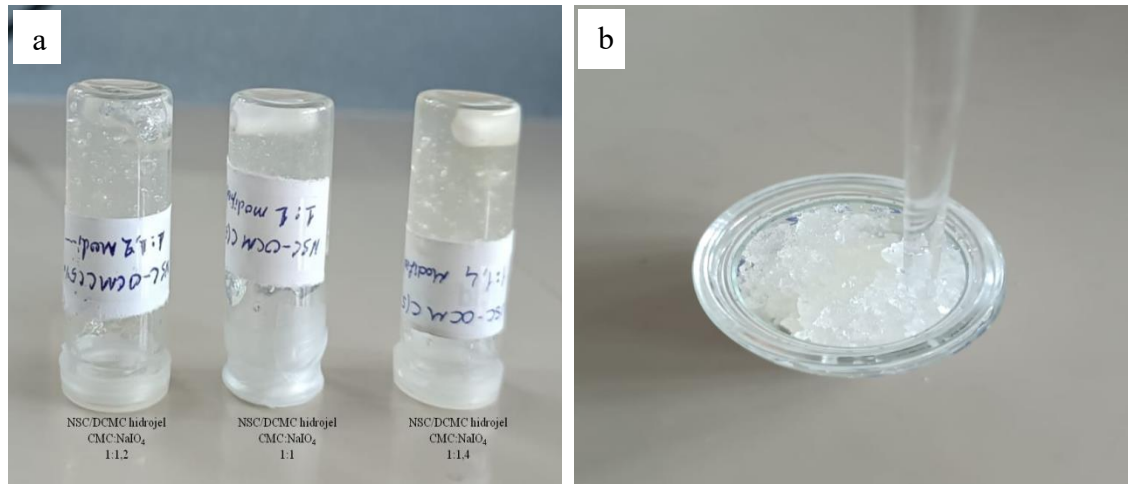
NSC Miktarı (g)	Su Miktarı (g)	Sıcaklık (°C)	Çözeltinin ağırlık yüzdesi (%)	Çözünme Süresi (saat)
0.1	19.9	40	0.5	1
0.2	19.8	40	1.0	1
0.3	19.7	40	1.5	1
0.4	19.6	40	2.0	2
0.5	19.5	40	2.5	3
0.6	19.4	40	3.0	4

Çizelge 4.5. Farklı konsantrasyonlardaki DCMC'nin çözünme süreleri.

DCMC Miktarı (g)	Su Miktarı (g)	Sıcaklık (°C)	Çözeltinin ağırlık yüzdesi (%)	Çözünme Süresi
0.1	19.9	40	0.5	≈ 20 dakika
0.2	19.8	40	1.0	
0.3	19.7	40	1.5	
0.4	19.6	40	2.0	
0.5	19.5	40	2.5	
0.6	19.4	40	3.0	

Sıcaklığın artırılmasının DCMC bileşiğinin çözünme süresini düşürmesi beklenmektedir. Ancak deneysel sonuçlar, 60 °C civarındaki sıcaklıklarda bileşiğin bozulmaya başladığını ve çözeltinin sarımsı bir renk aldığını göstermiştir.

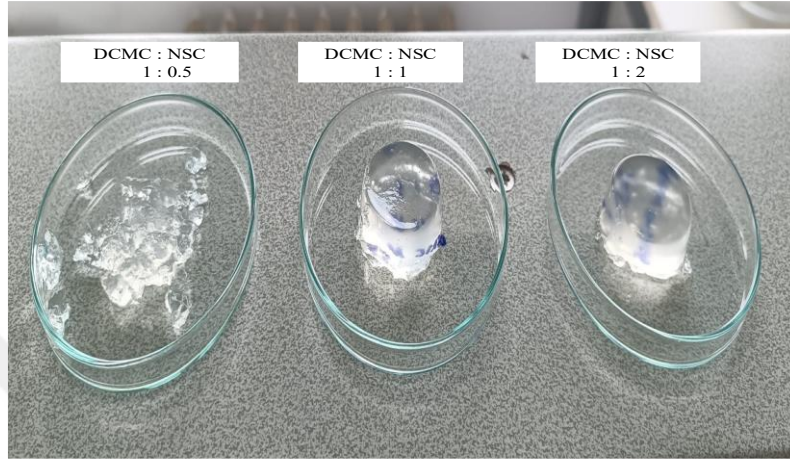
Yapılan deneysel çalışmalar, DCMC'nin oksidasyon derecesinin DCMC/NSC hidrojel üzerine etkili olduğu göstermiştir. Buna göre daha yüksek oksidasyon derecesine sahip DCMC'nin, yani CMC:NaIO₄ daha yüksek ağırlık oranlarında tepkimeye girmiş örneklerin; daha sert ve kırılgan hidrojel yapıları oluşturduğunu ve jelasyon sürecinin daha hızlı gerçekleştiğini göstermektedir. CMC:NaIO₄, 1:1, 1:2 ve 1:4 oranlarında hazırlanmış ve NSC ile ağırlıkça %5 hidrojelieri hazırlanmıştır (Şekil 4.13.a). CMC:NaIO₄ ağırlık oranının 1:1 oranının olduğu bileşimin hidrojel oluşumunu tamamlaması diğer oranlara kıyasla daha uzun sürmüştür. Ayrıca 1:2 ve 1:4 oranlarında oksidasyon ile sentezlenen DCMC polimerlerinden hazırlanan hidrojellerin daha sert ve kırılgan oldukları tespit edilmiştir (Şekil 4.13.b).



Şekil 4.13. a) Farklı OD'ni sahip olan DCMC polimerleri ile hazırlanan NCS/DCMC hidrojelieri; b) CMC:NaIO₄ (1:4) oranını ile hazırlanan DCMC'nin kullanıldığı %5'lik hidrojin görüntüsü.

DCMC'nin oksidasyon derecesinin hidrojellerin özellikleri üzerindeki etkisinin incelenmesi sırasında, DCMC/NSC ağırlık oranının da hidrojellerin özelliklerinde etkili

olduğu belirlenmiştir. Bunun için farklı ağırlık oranına (1:0.5, 1:1.0, 1:2.0) sahip NSC:DCMC sentezlenmiştir. Kararlı ve kısmen yapışkan bir yapıya sahip bir hidrojel sentezlemek için NSC'nin DCMC'ye oranla daha fazla miktarda olması gerektiği tespit edilmiştir (Şekil 4.14). Daha düşük oranda NSC kullanılarak sentezlenen hidrojeller kırılğan olup kurutulmuş hidrojelleri tuza benzeyen çökelti üretmiştir. Bu gözlemin tepkimeye girmeden kalan DCMC polimerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.14. Farklı ağırlık oranına (1:0.5, 1:1.0, 1:2.0) sahip DCMC/NSC hidrojelleri

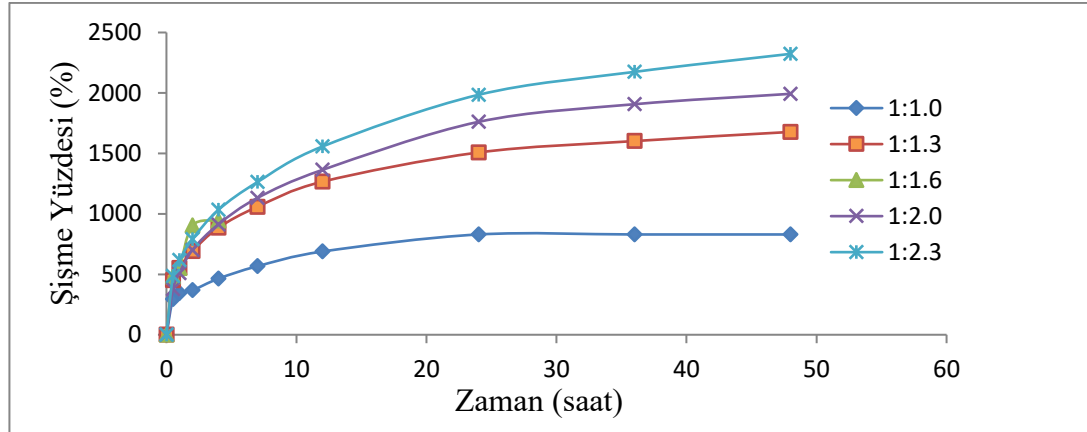
DCMC:NSC arasındaki en uygun ağırlık oranını belirlemek için, 1:1.0, 1:1.3, 1:1.6, 1:2.0, 1:2.3 hidrojellerin şişme özellikleri incelenmiştir. Hazırlanan hidrojeller 0.5, 1, 2, 4, 7, 12, 24, 36 ve 48 saat süreleri boyunca suya daldırılmış ve belirtilen zaman süreleri sonunda sudan alınarak tartılmış ve değerleri Çizelge 4.6'da sunulmuştur.

Çizelge 4.6. Farklı süreler sonunda hidrojellerin ölçülen ağırlığı.

DCMC/NSC oranı	0 saat	0.5 saat	1 saat	2 saat	4 saat	7 saat	12 saat	24 saat	36 saat	48 saat
1:1.0	0.156g	0.616g	0.695g	0.730g	0.880g	1.040g	1.230g	1.450g*	*	*
1:1.3	0.265g	1.460g	1.730g	2.106g	2.607g	3.07g	3.620g	4.260g	4.510g	4.710g
1:1.6	0.278g	1.610g	1.810g	2.010g	2.750g	2.900g	-	-	-	-
1:2.0	0.151g	0.722g	0.924g	1.205g	1.535g	1.860g	2.200g	2.800g	3.300g	3.160g
1:2.3	0.248g	1.45g	1.785g	2.205g	2.814g	3.38g	4.108g	5.175g	5.640g	6.010g

Çizelge 4.6'teki verileri kullanarak aşağıdaki grafikler, hidrojellerin şişme yüzdelerini göstermektedir.

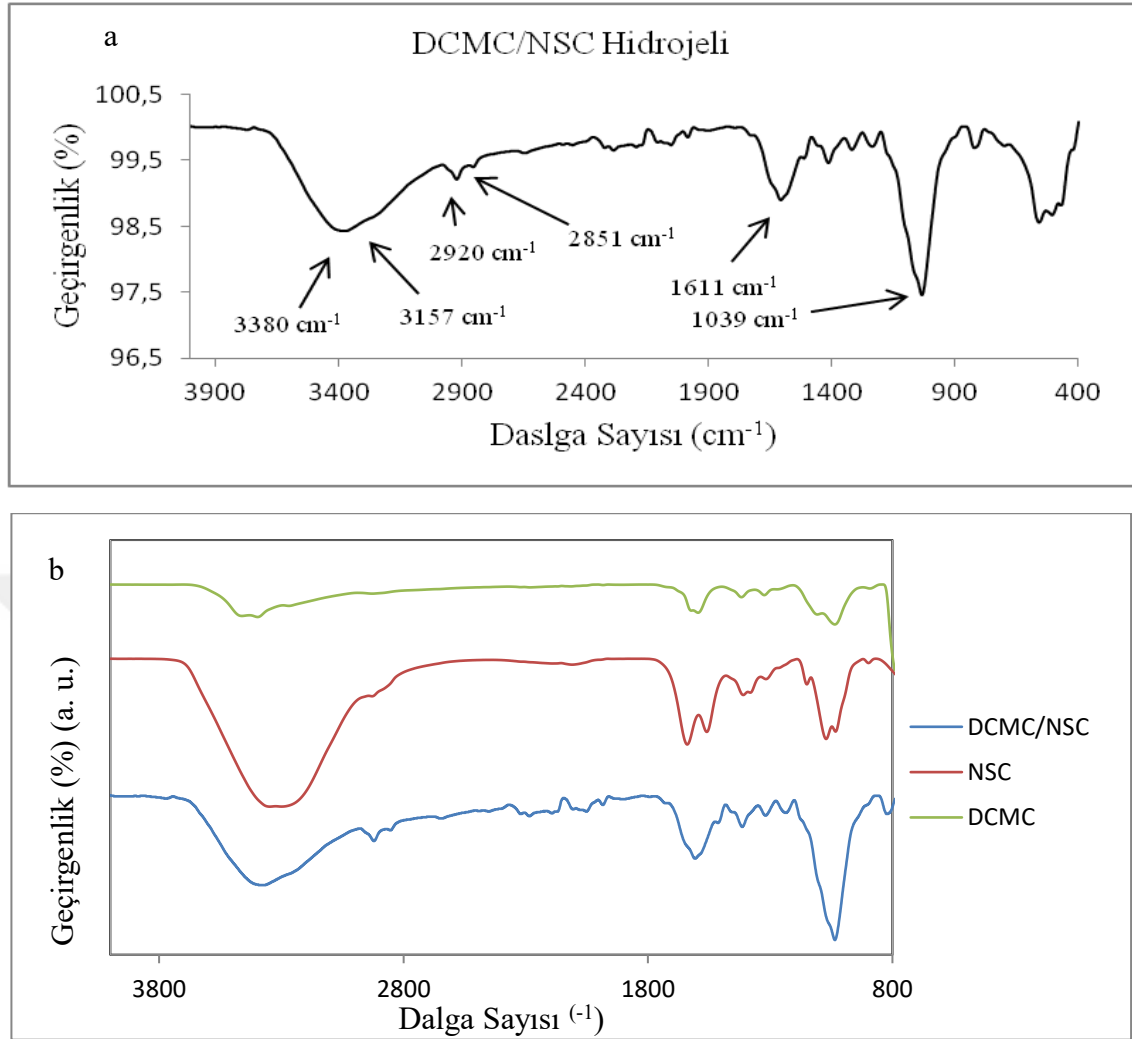
* Hidrojinin kütlesi sabit hale gelmiş olup daha fazla şişmemiştir.



Şekil 4.15. Farklı DCMC:NSC oranına sahip hidrojenlerin zamana göre şişme yüzdesi.

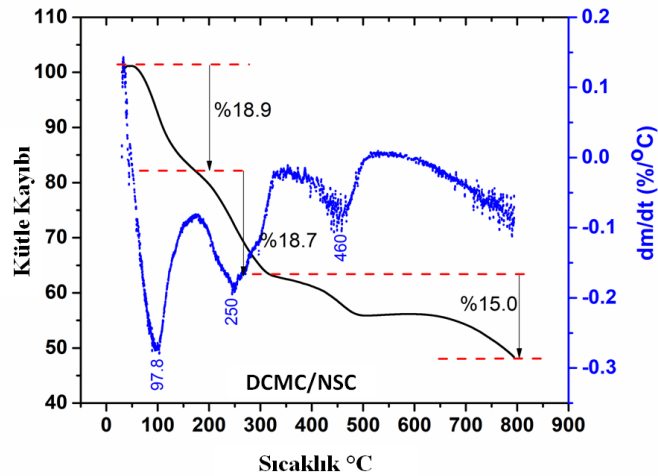
Yukarıdaki verileri incelendiğinde, en yüksek şişme yüzdesinin DCMC:NSC ağırlık oranının 1:2.0 ve 1:2.3 olan hidrojenlerin sahip olduğu tespit edilmiş olup sırasıyla %2000 ve %2300 olarak hesaplanmıştır. Ancak 1:2.0 ağırlık oranının sahip DCMC:NSC ile hazırlanan hidrojenin mekanik olarak daha kararlı olduğunu belirlenmiş ve hidrojen sentezleri için DCMC ve NSC arasındaki oran 1:2.0'da sabit tutulmuştur.

Sentezlenen hidrojelde oluşan Schiff bazı ($-C=N-$) fonksiyonel grubu ve diğer grupların varlığı FTIR ile tespit edilmiştir. Spektrumda görüldüğü gibi; $C=N$ grubuna ait gerilme ve eğilme titreşimleri sırasıyla 1611 ve 1039 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. DCMC'nin FTIR spektrumlarındaki $1643-1595\text{ cm}^{-1}$ 'de arası $-C=O$ bantlarının kaybolduğu gözlemlenmiştir. DCMC/NSC yapısında bulunan amid grubuna ait ($-NH$) gerilmesi 3380 cm^{-1} 'de, hidroksi ($-OH$) gerilmeleri 3257 cm^{-1} 'de, alifatik CH_2 gruplarının gerilme titreşimleri 2920 ve 2851 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.



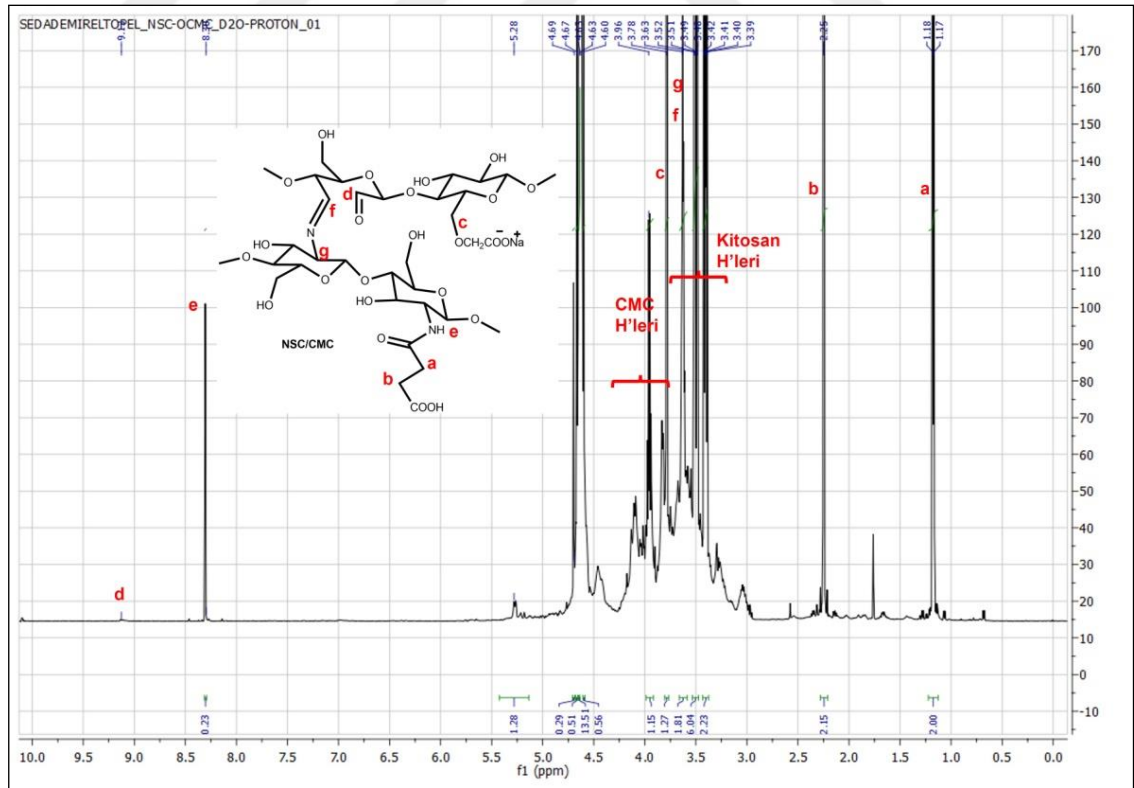
Şekil 4.16. a) DCMC/NSC hidrojinin FTIR spektrumu; b) (DCMC/NSC, DCMC ve NSC)'nin FTIR spektrumları.

NSC-DCMC hidrojinin TGA analizi incelendiğinde, bozunmanın endotermik olduğu ve 3 aşamada gerçekleştiği görülmektedir. İlk kütle kaybı 30-101 °C'de olup %18.9'luk bir su kaybına karşılık gelmektedir. 101-250 °C aralığında %18.5'luk kütle kaybı NSC ve DCMC iskeletinin bozunmasından kaynaklıdır. 250-460 °C aralığında ise N-süksinil grubunun bozunmasından kaynaklı bir kütle kaybı gözlenmiştir. Termal bozunmanın başladığı sıcaklıklar DCMC ve NSC polimerleri için sırasıyla 212 °C ve 158 °C iken, DCMC/NSC hidrojinde bu sıcaklık 250 °C'ye kaymıştır. Bu sonuç, termal bozunmayı daha yüksek bir sıcaklığa kaydırarak, hidrojel yapısındaki NSC ve DCMC polimerleri arasında kimyasal bağlanmanın olduğu ve buna bağlı olarak hidrojin termal stabilitesinin arttığını desteklemektedir.



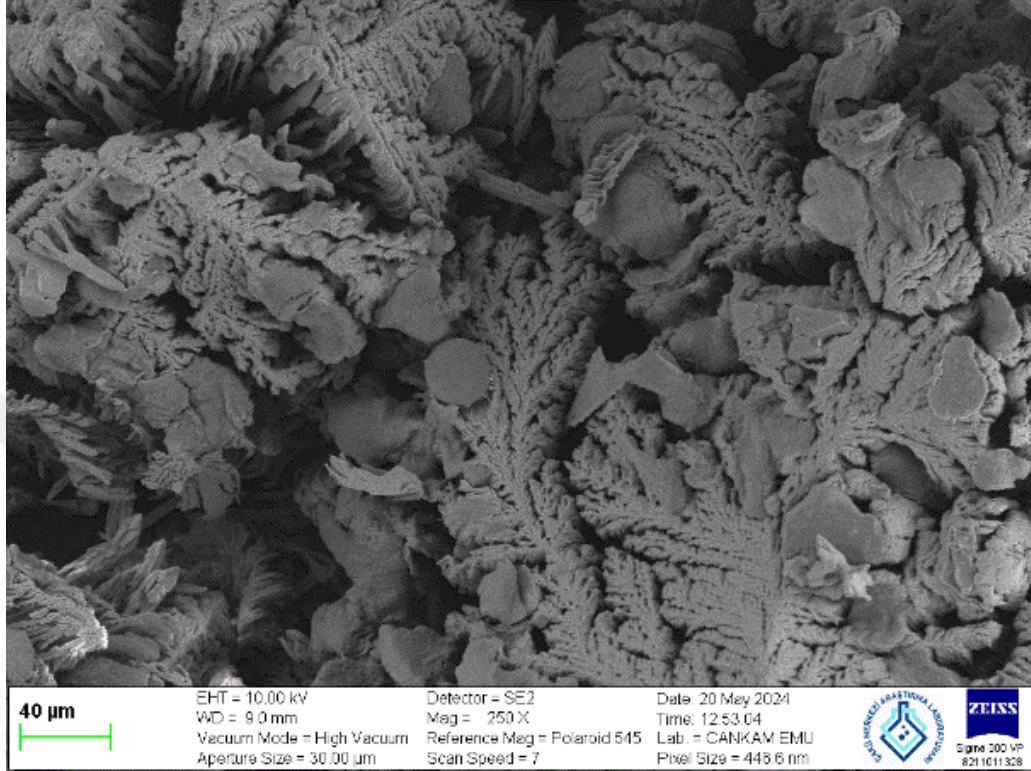
Şekil 4.17. DCMC/NSC'nin termogram ve diferansiyel termogram grafikleri

Sentezlenen hidrojel yapısının ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.18'de verilmiştir. Elde edilen spektruma incelendiğinde oluşan Schiff bazı $(-\text{HC}=\text{N})$ ve $(-\text{C}=\text{NH})$ bağlarına ait proton piklerinin 3.62 ve 3.53 ppm'de geldiği görülmüştür. DCMC'nin aldehit grubuna ait proton piki 9.15 ppm'de gelmiştir. Yapıdaki CMC ve CS iskeletinin proton pikleri 3.96-3.39 ppm'de gözlenmiştir. Yapıdaki N-süksinil grubundaki $-\text{NH}$ hidrojen piki 8.30 ppm'de ve $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine ait pikler 2.23 (Ha) ve 1.89 (Hb) ppm'de gelmiştir.



Şekil 4.18. DCMC/NSC'nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O , δ : 4.62 ppm solvent piki, 600 MHz)

Hazırlanan hidrojinin SEM analizlerinde yüzey yapısının heterojen ve katmanlı olduğu görülmüştür. Ayrıca kuru halde bulunan hidrojinlerin SEM fotoğrafları incelendiğinde yüzeyde oluşan çatlaklar görülmektedir. Bu yüzey morfolojisinin hidrojinlere etken madde yüklenebilmesi için oldukça avantajlı bir ortam oluşturduğu fikrini vermektedir.



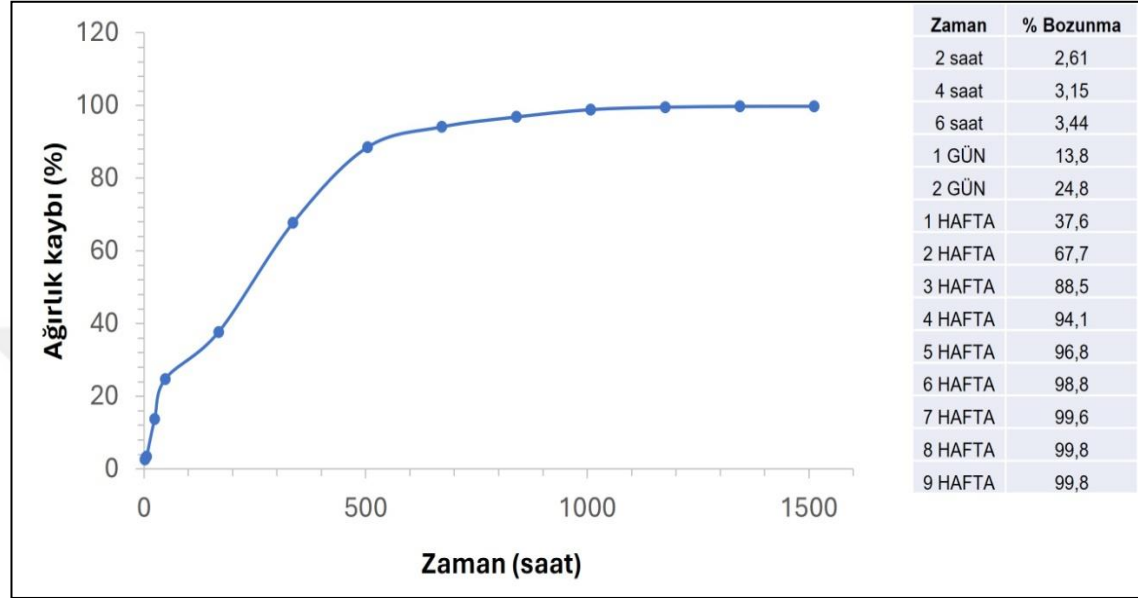
Şekil 4.19. Bor içeksiz hidrojinin SEM görüntüleri.

Hazırlanan hidrojinin sentezi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli faktörler arasında, viskozitesi ve şırınga edilebilirlik bulunmaktadır. Bu nedenle, bu özellikleri değerlendirmek için, daha düşük yüzdelere sahip (ağırlıkça %0.3, %0.4, %0.5 ve %0.6'lık) hidrojinler hazırlanmış ve viskoziteleri ölçülmüştür. Bu ölçümlerin sonuçları Çizelge 4.7'de sunulmaktadır. Viskozite ölçüm sonuçları incelendiğinde, ağırlıkça %0.5'ten daha yüksek konsantrasyona sahip hidrojinlerin akışkan olmadığı ve şırınga edilemediği belirlenmiştir.

Çizelge 4.7. Farklı derişimlerde hazırlanan DCMC/NSC hidrojinlerin viskozite değerleri

Deney No	DCMC/NSC (%)	Viskozite (cP)	Pa.s
1	0.3	0.440×10^3	0.440
2	0.4	5.485×10^3	5.485
3	0.5	16.64×10^3	16.64
4	0.6	72.68×10^3	72.68

Ağırlıkça %5 oranında DCMC/NSC (1:2) içeren hidrojinin fizyolojik pH koşullarında kararlılığı zamana göre incelenmiştir. Hidrojinin ilk 2 saati içerisinde %2.61, 1 gün sonunda %13.8, bir hafta sonunda ise %37.6 oranında bozunduğu tespit edilmiştir. Dört hafta sonunda hidrojinin toplam bozunma oranı %94.1 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.20). Bu sonuçlar, hidrojinin uzun süreli ortam stabilitesinin sınırlı olduğunu ve zamanla önemli derecede parçalanma eğiliminde olduğunu göstermiştir.



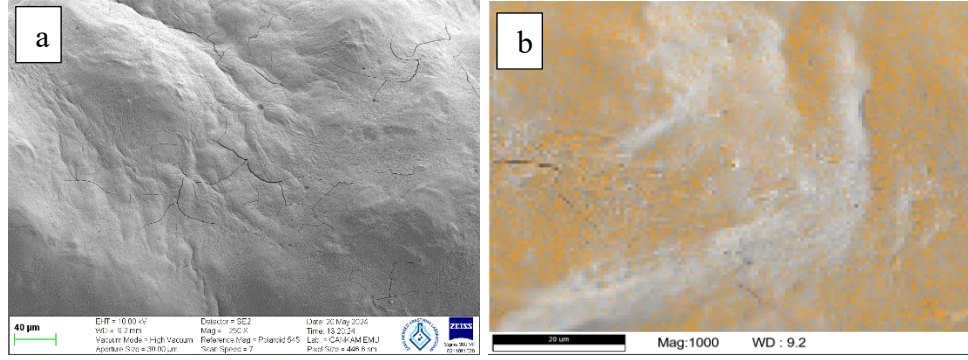
Şekil 4.20. DCMC/NSC hidrojinin pH, 7.4'te zamana karşı % bozunması

4.4. Bor İçeren Hidrojellerin Sentezi (B- DCMC/NSC) ve Karakterizasyonu

Bu tez çalışmasında, BX, SOB ve üç bor türevi (BX+SOB+BA) içeren hidrojeller kararlı ve düzgün bir jel yapısı oluşturmuşlardır. Buna karşılık, yalnızca borik asit (BA) içeren hidrojeller düşük konsantrasyonlarda (<2%) kararlı ve homojen jel oluştururken yüksek konsantrasyonlarda çökme olayı gözlenmiştir. Bu olay, borik asidin sudaki düşük çözünürlüğünün yanı sıra asidik ortamın polimerlerin bağlanması üzerindeki etkisine bağlanabilmektedir. Sonuç olarak, borik asit içeren bir jel hazırlamak için düşük OD'ne sahip DCMC'nin kullanıldığı (DCMC:NaIO₄ oranı 1:0.1) alternatif bir yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemde BA çökmemiş ve yüksek konsantrasyonlarına sahip hidrojel başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

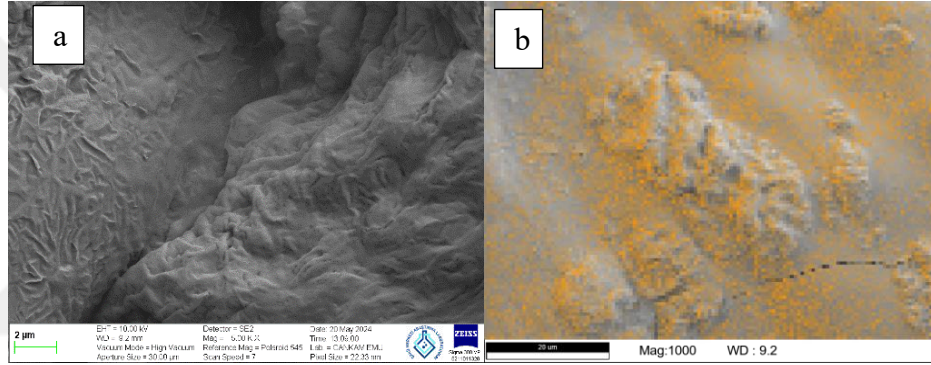
Bor katkısının hidrojellerin morfolojisi üzerinde yaptığı etkiyi incelemek için B-DCMC/NSC hidrojellerinin SEM görüntüleri alınmıştır.

Şekil 4.21'de BX-DCMC/NSC hidrojinin SEM görüntüsü verilmiştir. Şekil 4.21'de, bor içermeyen hidrojelde gözlenen gözenekli yapıların kapandığı, daha pürüzsüz ve homojen bir yüzeyin oluştuğu gözlemlenmektedir.



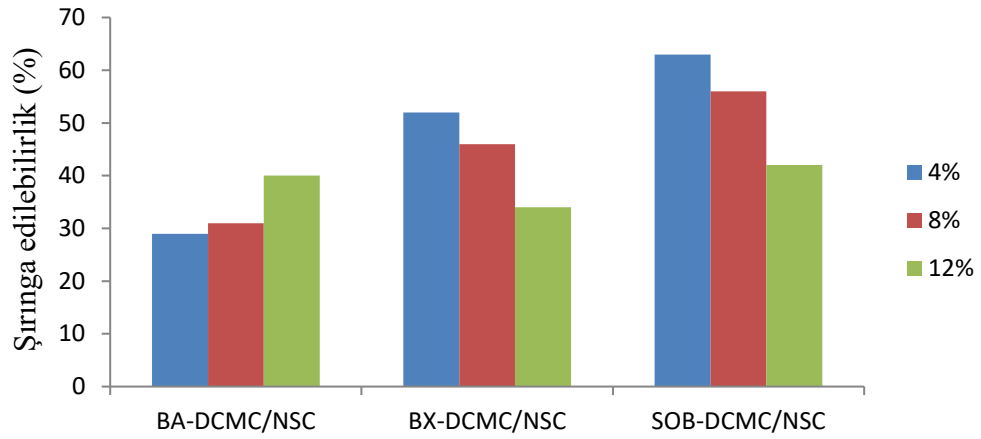
Şekil 4.21. BX-DCMC/NSC hidrojenlerinin a) 40 µm scale bar kullanılarak SEM görüntüleri; b) 20 µm scale bar kullanılarak borun dağılımı.

Şekil 4.22’de SOB-DCMC/NSC hidrojenlerinin SEM görüntüleri verilmiştir. Bor etken madde içermeyene göre gözeneklerin kapandığı, yüzeyde dalgalanmaların olduğu gözlemlenmektedir.



Şekil 4.22. SOB-DCMC/NSC hidrojenlerinin a) 2 µm scale bar kullanılarak SEM görüntüleri; b) 20 µm scale bar kullanılarak borun dağılımı.

Hidrojenlerin şırınga edilebilirliği sabit kuvvet altında hesaplanmış olup Şekil 4.23’te sonuçlar verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre BX ve SOB etken maddesinin konsantrasyonunun artmasıyla şırınga edilebilirliğin her iki jelde de azaldığı gözlenmiştir. BA yüklemesi ile artan borik asit miktarlarında şırınga edilebilirliğin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu durum yüksek borik asit yüzdelğinde çapraz bağlanmanın artarak çökmenin gerçekleştiği ve bileşenden ayrılan sıvının akışı olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.23. a) BA içeren hidrojinin şırınga edilebilirliği; b) BX içeren hidrojinin şırınga edilebilirliği; c) SOB içeren hidrojinin şırınga edilebilirliği.

Ağırlıkça %4, %8 ve %12'lik bor türevleri yüklenmiş 50 g DCMC/NSC hidrojinlerin diyaliz membrandan 100 ml su içerisinde salınan bor türevlerinin miktarları Çizelge 4.8'de verilmektedir.

Çizelge 4.8. Jelden salınan bor miktarlarının ICP-OES ile belirlenmesi.

% B-DCMC/NSC	Bor bileşik ağırlığı/Hidrojel ağırlığı	Jelden salınan serbest bor miktarları (g)		
		BA-DCMC/NSC	BX-DCMC/NSC	SOB-DCMC/NSC
%4	2 g/50 g	1.03	1.01	0.88
%8	4 g/50 g	1.53	1.87	1.42
%12	6 g/50 g	1.80	2.10	1.60

Yukarıdaki verilere göre hidrojinlerin yükleme etkinliği (%YE) ve yükleme kapasitesi (%YK) sırasıyla eşitlik 3.10 ve 3.11 ile hesaplanarak sonuçlar Çizelge 4.9'da verilmektedir.

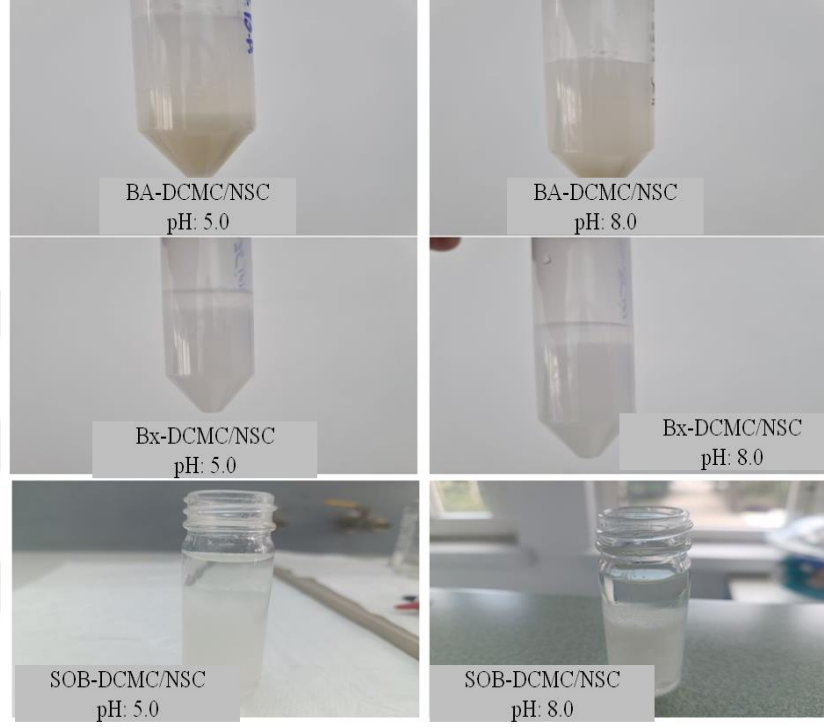
Çizelge 4.9. Bor içeren hidrojinlerin yükleme etkinliği ve yükleme kapasitesi.

% B-DCMC/NSC	BA- DCMC/NSC		BX- DCMC/NSC		SOB- DCMC/NSC	
	%YE	%YK	%YE	%YK	%YE	%YK
%4	48.5	1.94	49.50	1.98	56.0	2.24
%8	61.7	5.00	53.25	4.26	64.5	5.16
%12	70.0	8.40	65.00	7.80	73.3	8.80

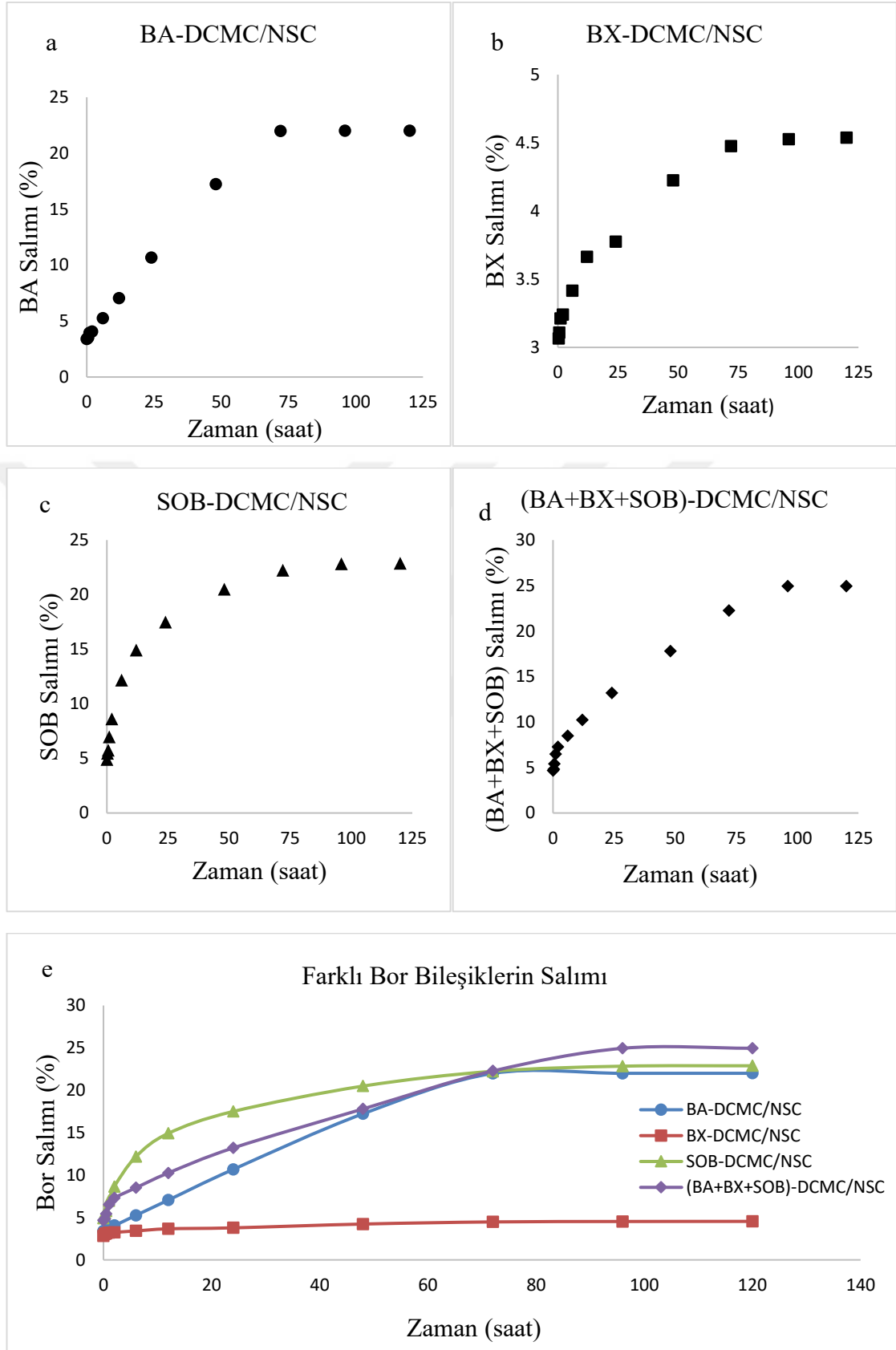
Elde edilen verilere göre ağırlıkça %4'lük, %8'lik ve %12'lik bor bileşikleri içeren hidrojinlerden en yüksek % YE ve % YK'ne sahip olanın SOB-DCMC/NSC hidroji olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıdaki çizelgeye göre sentezlenen tüm hidrojellerin yükleme etkinlik değeri %50'nin üzerinde olup, hidrojellerin endodontik tedavide kullanım için iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Hidrojellerin kontrollü ilaç salım deneyleri pH=5, pH=8 ve pH=7.4 (fizyolojik ortam)'da yapılmıştır. Sentezlenen hidrojeller, Şekil 4.24'te görüldüğü gibi asidik ve alkali ortamlarda çökeltiler oluşturmuştur. Bu nedenle, fizyolojik ortamdaki kontrollü salım analizi ile çalışmaya devam edilmiştir (Şekil 4.25).



Şekil 4.24. Hafif asidik ve bazik ortamda farklı hidrojellerin çökmesi.



Şekil 4.25. Hidrojellerin salım grafikleri a) BA; b) BX; c) SOB; d) BA+BX+SOB; e) bor içeren tüm hidrojellerin karşılaştırması.

Sentezlenen bütün hidrojel arasında, (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC hidrojel en yüksek bor salımını göstermektedir. Bunun nedeni, birkaç tür bor bileşiğinin aynı anda bulunmasının hidrojel yapısını biraz daha açık hale getirmiş veya yapısal düzenini azaltmış olmasıdır. Bu da bor içeren moleküllerin çıkması için daha fazla yol sağlayabilmektedir.

Boraks (BX) içeren hidrojel salım grafiğine bakıldığında ilk saatlerde salım hızı nispeten yüksek olmasına rağmen kısa bir süre sonra dengeye gelmektedir. Bu durum, boraksın hidrojel ile güçlü etkileşime girmesi ve hidrojel içerisinden salınmaması olarak yorumlanabilmektedir.

4.5. Hidrojellerin Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi

Sterilizasyon sonrası *E. Faecalis* uygulanmış ve BHI besiyerinde 21 günlük inkübasyon süresinin sonucunda biyofilm oluşumu sağlanmıştır. 6 gruba ayrılan dış örneklerinin bakteri oluşumunu azaltmasına ait sonuçlar Şekil 4.26’da verilmiştir.

Grup 1: Saf su (kontrol grubu)

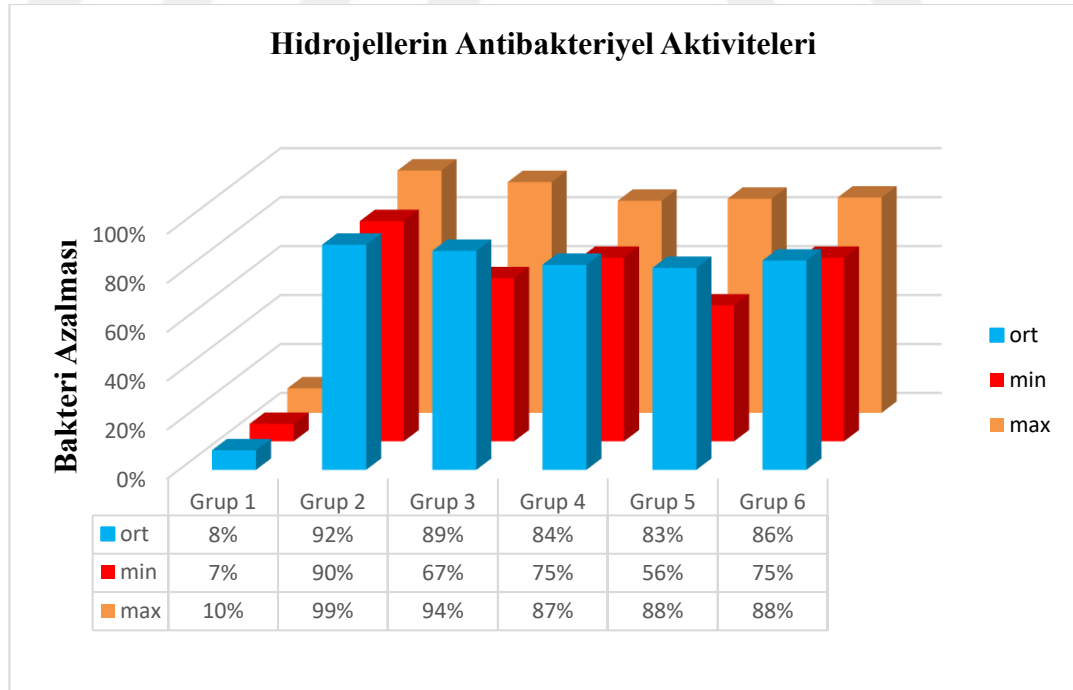
Grup 2: Kalsiyum hidroksit

Grup 3: BA-DCMC/NSC

Grup 4: BX-DCMC/NSC

Grup 5: SOB-DCMC/NSC

Grup 6: (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC

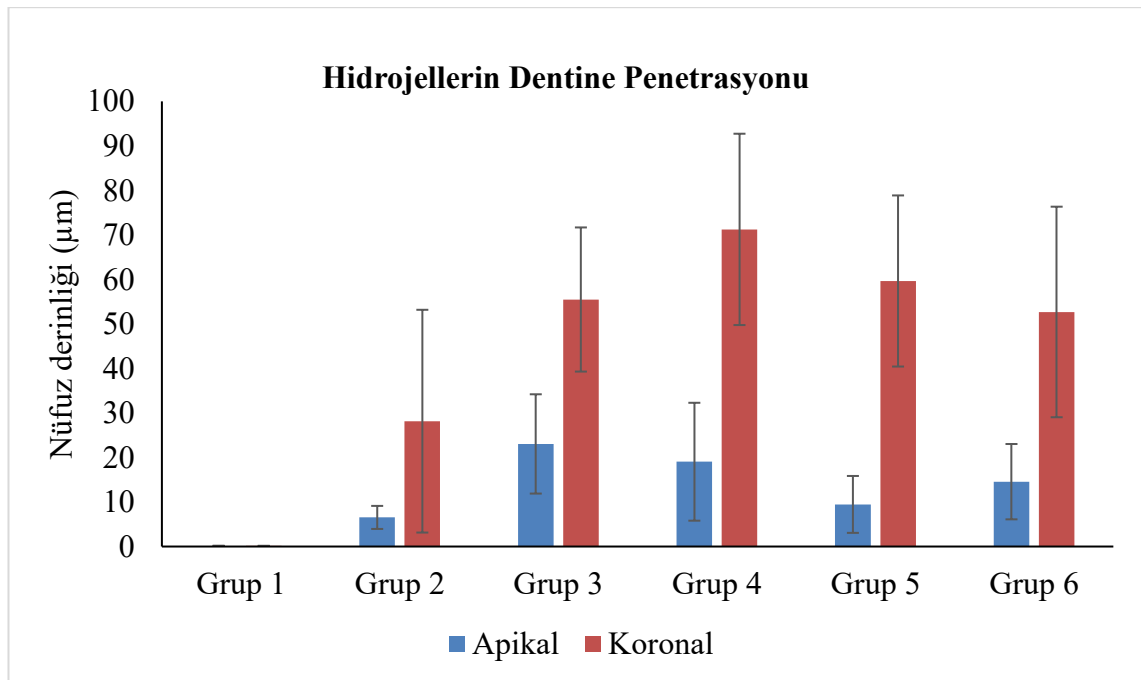


Şekil 4.26. Ağırlıkça %8 oranında bor türevleri içeren hidrojellerin antibakteriyel aktiviteleri.

Antibakteriyel aktivitelerin sonuçları incelendiğinde çalışılan tüm test grupları içerisinde kalsiyum hidroksit içeren grubun (grup 2) en yüksek bakteriyel azalma (%100'e kadar) ile en güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, kalsiyum hidroksitin kök kanal sisteminden *E. faecalis*'i uzaklaştırmadaki etkinliğini göstermekte ve klasik bir tedavi olarak sınıflandırılmasını desteklemektedir. Ancak, kalsiyum hidroksitin kullanımının, diş yapısının kırılabilirliğinin artırması veya temizlenmesinin zorluğu gibi olumsuz yan etkilere sahiptir. BA, BX ve SOB içeren hidrojel üzerine yapılan çalışmalar ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle, BX-DCMC/NSC ve (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC hidrojel, ortalama %84'luk ve %86'lık bir azalma ile kalsiyum hidroksite yakın bir etkinlik göstermiştir. İyi etkinliklerinin ötesinde, hidrojellerin enjekte edilmesi ve uzaklaştırılması kolaydır, bu da onları endodontide kalsiyum hidroksit için güçlü alternatifler haline getirmektedir.

4.6. Hidrojellerin Dentin Penetrasyonunun İncelenmesi

Hidrojellerin penetrasyon özellikleri dişin apikal ve koronal olmak üzere iki farklı bölgesinde incelenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin ve kalsiyum hidroksitin apikal ve koronal bölgelerdeki dentin tübüllerine penetrasyon değerleri analiz edilmiştir. Tüm intrakanal malzemeler koronal bölgeye apikal bölgeden daha fazla penetrasyon göstermiştir. Kullanılan intrakanal malzemelerin apikal bölgeye penetrasyonu 6.54 ile 23.05 µm arasında, koronal bölgeye ise 28.16 ile 71.24 µm arasında ölçülmüştür. Hem apikal hem de koronal bölgeler için hidrojellerin penetrasyonu kalsiyum hidroksitten daha yüksektir. Ayrıca, sentezlenen hidrojel arasında en yüksek penetrasyon boraks içeren hidrojelde gözlenmiştir. Ardından BA-DCMC/NSC hidrojel ile (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC hidrojelinin yakın penetrasyon değerlerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, sentezlenen tüm hidrojellerin, dentin penetrasyonun kalsiyum hidroksitten daha iyi bir intrakanal malzeme olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.27. Sentezlenen hidrojellerin dentin tabakası üzerine nüfuz derinliğinin karşılaştırılması

5. SONUÇLAR

Karboksimetil selülozun (CMC) dialdehit karboksimetil selüloza (DCMC) dönüştürülmesi, sodyum metaperiyodat (NaIO_4) kullanılarak başarıyla gerçekleştirilmiş ve %90 üzerine oksidasyon derecesine sahip DCMC'yi sentezlemek için, CMC: NaIO_4 arasında ağırlık oranının 1:1.20 olması gerektiği bulunmuştur.

Asitte çözünen kitosan (CS) bileşiği, kitosanın süksinik anhidrit (SA) ile etkileşimi yoluyla başarılı bir şekilde suda çözünen N-süksinil kitosan (NSC) bileşiğine dönüştürülmüştür. Sentezlenen NSC'nin suda çözünmesi için süstitüsyon derecesinin %30'dan fazla olması için CS:SA ağırlık oranının en az 1:3 olması gerektiği bulunmuştur.

Sentezlenen NSC ve DCMC örneklerinden safsızlıkların uzaklaştırılması için, diyaliz yönteminden daha kolay olan ve endüstriyel üretim aşamasında daha ideal olan etanol ile yıkama yönteminin uygun olduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen DCMC ve NSC polimerlerinin çözünme süresi üzerine sıcaklık ve çözünen madde konsantrasyonunun etkisi incelenmiştir. Bu araştırmanın sonucunda, DCMC polimerinin 40 °C sıcaklıkta, %0.5 ile %3.0 çözeltileri yaklaşık 20 dakikada hazırlanmıştır. Ancak NSC çözeltileri 40 °C sıcaklıkta farklı zaman aralıklarında çözünmüştür. Bu sonuçlar, DCMC polimerin çözünme süresinin sıcaklık ve NSC polimerin çözünme süresinin konsantrasyona bağlı olduğunu göstermektedir.

DCMC ve NSC polimerleri ile hidrojel oluşturmak için kimyasal çapraz bağlanma yöntemi kullanılmıştır. DCMC ve NSC arasındaki oranın etkisi gözlem olarak araştırılmış ve DCMC/NSC hidrojel oluşumunda NSC miktarının DCMC'den daha fazla olması gerektiği görülmüştür. Sentezlenen hidrojellerin şişme özellikleri araştırılmış ve NSC'nin DCMC'ye göre artmasıyla, hidrojellerin daha yüksek şişme özelliklerine sahip olduğu bulunmuştur. DCMC ve NSC arasındaki ağırlık oranı 1:2 olacak şekilde sentezlenen hidrojin 48 saatte ağırlıkça %2000 oranında şiştiği belirlenmiştir.

Farklı konsantrasyonlarda BX, SOB ve (BX+SOB+BA) içeren hidrojeller %90 OD'ne sahip DCMC kullanılarak hazırlanırken, yüksek konsantrasyonda BA içeren hidrojeller düşük OD'ne sahip DCMC bileşiği kullanılarak hazırlanabilmiştir.

Polimer miktarının ağırlıkça %0,6'dan düşük olduğu hidrojeller uygun bir viskoziteye sahip olurken, artan konsantrasyon ile çok yüksek (72680 cP) viskoziteye sahip olan hidrojeller hazırlanmış olup şırınga ile uygulamak için uygun olmadığı tespit edilmiştir. Ancak bor bileşikler eklenmesi hidrojellerin viskozitelerinde düşmeye neden olduğundan polimer miktarının ağırlıkça %1 olduğu hidrojeller şırınga edilebilmektedir.

Ağırlıkça %8'lik bor türevleri içeren hidrojellerin yükleme etkinliği (YE) ve yükleme kapasiteleri (YK) birbirine yakın olup sırası ile %53-%65 ile %5-%5 arasında değişmektedir.

Sentezlenen hidrojeller pH=5 ve pH= 8'de çökelti oluşturduğundan, kontrollü ilaç salımı fizyolojik pH'ta araştırılmış ve fizyolojik pH'ta BA ve (BX+SOB+BA) içeren hidrojellerin en yüksek ilaç salımına olduğu bulunmuştur.

Bor içeren bütün hidrojellerin, %80 üzerinde *E. faecalis* bakterisi azalmasına sahip olduğundan güçlü antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. BX-

DCMC/NSC ve (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC hidrojel­leri, ortalama %84,1'lik ve %86'lik bir azalma ile kalsiyum hidroksite yakın antibakteriyel etkinlik göstermiştir.

Bor içeren bütün hidrojel­ler, kalsiyum hidroksite kıyasla dişlerin apikal ve koronal kısımlarında daha yüksek penetrasyona sahipken, BX-DCMC/NSC hidrojel­leri en yüksek penetrasyona özelliğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ancak BX içeren hidrojel çok az bor salını yaptı­ğından kullanım için tercih edilmemiştir.

Bu nedenle, yapılan tüm testler dikkate alındığında ağırlıkça %8 oranında (BA+BX+SOB)-DCMC/NSC hidrojel­inin, diş kanal tedavisinde kullanılmak üzere etkin antibakteriyel özelliğe sahip medikament olduğu bulunmuştur.



6. KAYNAKLAR

- Abdul Munim, S., Raza, A. Z. 2018. Poly(lactic acid) based hydrogels: formation, characteristics and biomedical applications. *Journal of Porous Material*, 26: 881–901
- Abobatta, W. 2018. Impact of hydrogel polymer in agricultural sector. *Adv Agr Environ Sc*, 1(2): 59–64
- Ahmadi, F., Oveisi, Z., Samani, S., Mohammadi., Amoozgar, Z., Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(1): 1-16
- Akhtar, M. F., Hanif, M., Ranjha, N. M. 2016. Methods of synthesis of hydrogels. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5): 554-559
- Anna, K. A., Iga, W., Tomasz, C. 2013. Carboxymethyl cellulose oxidation to form aldehyde groups. *Challenges of Modern Technology, Foundation for Young Scientists*, 4(2): 11-18
- Athanassiadis, B., Abbott, P. V., Walsh, L. J. 2007. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian Dental Journal Supplement*, 52(1): 564-582
- Batista, R. A., Espitia, P. J. P., Quintans, J. D. S. S., Mayanna Machado Freitas , Miguel Ângelo Cerqueira , José António Teixeira , Juliana Cordeiro Cardoso
- Betharia, S. 2005. Boron. *Encyclopedia of Toxicology*, 1: 331–332
- Bhattacharai, N., Gunn, J., Zhang, M. 2010. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62: 83-99
- Budi, H. S., Al-azzawi, M. F. G., Al-Dolaimy, F., Alahmari, M. M., Abullais, S. S., Ebrahimi, S., Khlewee, I. H., Alawady, A. H. R., Alsaalamy, A. H., Shayan, F. K. 2024. Injectable and 3D-printed hydrogels: State-of-the-art platform for bone regeneration in dentistry. *Inorganic Chemistry Communications*, 161: 112026
- Chamkouri, H., Chamkouri, M. 2021. A Review of Hydrogels, Their Properties and Applications in Medicine. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 11(6): 485-493
- Chen, Q., Qi, Y., Jiang, Y., Quan, W., Luo, H., Wu, K., Li, S., Ouyang, Q. 2022. Progress in Research of Chitosan Chemical Modification Technologies and Their Applications. *Mar. Drugs*, 20: 536
- Chirani, N., Yahia, L.H., Gritsch, L., Motta, F.L., Chirani, S., Faré, S. 2015. History and Applications of Hydrogels. *J Biomedical Sc*, 4(2): 13-23
- Cid, P. S., Rosado, M. J., Romero, A., Puyana, V. P. 2022. Novel Trends in Hydrogel Development for Biomedical Applications. *Polymers (basel)*, 14(15): 3023
- Çelebi, Ö., Çelebi, D., Taghizadehghalehjoughi, A., Başer, S., Güler, M. C., Yıldırım, S. 2023. The Antibacterial Effect of Boron Compounds and Evaluation of the Effects on Biofilm Formation in the Infection Model of *Klebsiella pneumoniae* on the HepG2 Cell Line. *Journal Of Contemporary Medicine*, 13(1): 12-18
- Dai, Y. N., Li, P., Zhang, J. P., Wang, A. Q., Wei, Q. 2008. A Novel pH Sensitive N-Succinyl Chitosan/Alginate Hydrogel Bead for Nifedipine Delivery. *Biopharm. Drug Dispos*, 29: 173-184

- DeFrancesco, H., Dudley, J., Coca, A. 2016. Boron Chemistry: An Overview. *American Chemical Society*, 1236: 1-55
- Estrela, C., Holland, R., Estrela, C. R. A., Alencar, H. G., Neto, M. D. S., Pécoral, D. J. 2014. Characterization of Successful Root Canal Treatment. *Brazilian Dental Journal*: 25(1): 3-11
- Francisco, A. T., Hwang, P. V., Jeong, C. G., Jing, L., Chen, J., Setton, L. A. 2014. Photocrosslinkable laminin-functionalized polyethylene glycol hydrogel for intervertebral disc regeneration. *Acta Biomaterialia*, 10: 1102-1111
- Games, B P. F. A., Morgana. E. V., Alexandre, A., Flávio, J., Filho F. J. S., Ferraz C. C. R. 2013. Chlorhexidine in Endodontics. *Brazilian Dental Journal*, 24(2): 89-102
- Gao, C., Liu, M., Chen, J., Zhang, X. 2009. Preparation and controlled degradation of oxidized sodium alginate hydrogel. *Polymer Degradation and Stability*, 94(9): 1405–1410.
- Garcia, A. G., González, S. M., Mendez, S. L., Rubio, L. R., Alvarez, L. P., Vilela, J. L. V. 2024. Biodegradable Natural Hydrogels for Tissue Engineering, Controlled Release, and Soil Remediation. *Polymer*, 16: 2599
- Gauss, C., Kadivar, M., Savastano Jr, H. 2019. Effect of disodium octaborate tetrahydrate on the mechanical properties of *Dendrocalamus asper* bamboo treated by vacuum/pressure method. *Journal of Wood Science*, 65(27): 1-13
- Georgel, J., Hsu, C.C., Nguyen, L. T. B., Ye, H., Cui, Z. 2019. Neural tissue engineering with structured hydrogels in CNS models and therapies. *Biotechnology Advances*, 42: 107370
- Hattab, R., Al-Jamie, M., Aldreib, H., Alessa, L., Alonazi, M. 2016. Calcium Hydroxide in Endodontics: An Overview. *Open Journal of Stomatology*, 6: 274-289
- Ho, T. C., Chang, C. C., Chan, H. P., Chung, T. W., Shu, C. W., Chuang, K. P., Duh, T. H., Yang, M. H., Tyan, Y. C. 2022. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*, 27: 2902
- Hoare, T. R., Kohane, D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49: 1993-2007
- Hong, F., Qiu, P., Wang, Y., Ren, P., Liu, J., Zhao, J., Gou, D. 2024. Chitosan-based hydrogels: From preparation to applications, a review. *Food Chemistry: X*, 21:101095
- House, K. E., House, K. A. 2010. Boron. In: *Descriptive Inorganic Chemistry*. Academic Press, pp. 189-205
- Jardine, A., Sayed, S. 2017. Valorisation of chitinous biomass for antimicrobial applications. *Pure and Applied Chemistry*, 90(10):1515
- Javed, A., Islam, M., Al-Ghamdi, Y. O., Iqbal, M., Aljohani, M., Sohni, S., Shah, S. S. A., Khan, S. A. 2024. Synthesis of oxidized carboxymethyl cellulose-chitosan and its composite films with SiC and SiC@SiO₂ nanoparticles for methylene blue dye adsorption. *International Journal of Biological Macromolecules*, 256(1): 128363
- Khan, S., Ranjha, N.M. 2014. Effect of degree of cross-linking on swelling and on drug release of low viscous chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Polym. Bull*, 71: 2133–2158

- Kikuchi, A., Okano, T. 2002. Pulsatile drug release control using hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 53-77
- Kindness A. U., Daoud, W. A. 2021. Green and sustainable carboxymethyl cellulose-chitosan composite hydrogels: Effect of crosslinker on microstructure. *Cellulose*, 28: 5493–5512
- Kuhn, J., Müller, H., Salzig, D., Czermak, P. 2015. A rapid method for an offline glycerol determination during microbial fermentation. *Electronic Journal of Biotechnology*, 18(3): 252-255
- Kulikowska, A. A., Iga, W., Tomasz, C. 2013. Carboxymethyl cellulose oxidation to form aldehyde groups. *Challenges of Modern Technology, Foundation for Young Scientists*, 4(2): 11-18
- Kumari, S., Kishor, R. 2020. Chitin and chitosan: origin, properties, and applications. *Handbook of Chitin and Chitosan. Elsevier*, 28 pages
- Li, H., Wu, B., Mu, C., Lin, W. 2011. Concomitant degradation in periodate oxidation of carboxymethyl cellulose. *Carbohydrate Polymers*, 84(3): 881-886
- Li, Y., Rodrigues, J., Tomas, H. 2012. Injectable and biodegradable hydrogels: gelation, biodegradation and biomedical applications. *The Royal Society of Chemistry*, 41: 2193–2221
- Lopalco, A., Lopedota, A. A., Laquintana, V., Denora, N., Stella, J. V. 2020. Boric Acid, a Lewis Acid with Unique and Unusual Properties: Formulation Implications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-12
- Lotfy, V. F., Basta, A. H. 2020. Optimizing the chitosan-cellulose based drug delivery system for controlling the ciprofloxacin release versus organic/inorganic crosslinker, characterization and kinetic study. *International Journal of Biological Macromolecules*, 165: 1496-1506
- Lü, S., Liu, M., Ni, B. 2010. An injectable oxidized carboxymethylcellulose/N-succinyl-chitosan hydrogel system for protein delivery. *Chemical Engineering Journal*, 160(2): 779-787
- Maher, R. 2018. Dental Disease. *Delaware Journal of Public Health*, 4: 12-18.
- McDonald, J. E., Rooks, D. J., McCarthy, A. J. 2012. Methods for the Isolation of Cellulose-Degrading Microorganisms. *Methods in Enzymology*, 510: 349-373
- Mitura, S., Sionkowska, A., Jaiswa, A. 2020. Biopolymers for hydrogels in cosmetics. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31: 50
- Mora, Z. V., Velasco, D., Hernández, R., Mijangos, C., Kumacheva, E. 2014. Chitosan/agarose hydrogels: Cooperative properties and microfluidic preparation. *Carbohydrate Polymers*, 111: 348-355
- Mu, R., Liu, B., Chen, X., Wang, N., Yang, J. 2020. Hydrogel adsorbent in industrial wastewater treatment and ecological environment protection. *Environmental Technology & Innovation*, 20: 101107
- Nashchekina, Y. A., Lukonina, O. A., Darvish, D. M., Nashchekin, A. V., Elokhevskii, V. Y., Yudin, V. E., Mikhailova, N. A. 2020. Biological and Rheological Properties of Collagen Cross-Linked with Glutaraldehyde. *Technical Physics*, 65(9): 1535–1540

- Nishadani, D. K. S., Thennakoon, M., Gunathilake, S. U., Ching, Y. C., Noothalapati, H. 2024. Carboxymethyl cellulose hydrogel for pH-responsive drug release of curcumin. *Iranian Polymer Journal*, 33: 1449–1467
- Niu, X., Zhu, L., Xi, L., Guo, L., Wang, H. 2020. An antimicrobial agent prepared by N-succinyl chitosan immobilized lysozyme and its application in strawberry preservation. *Food Control*, 108: 106829
- Omidian, H. and Park, K. 2010. Introduction to Hydrogels. In: Ottenbrite, R., Park, K., Okano, T. (eds) *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*. Springer, New York, pp. 1-3.
- Oyen, M. L. 2014. Mechanical characterisation of hydrogel materials. *International Materials Reviews*, 59(1): 44-59
- Pinheiro, E. T., Karygianni, L., Attin, T., Thurnheer, T. 2021. Antibacterial Effect of Sodium Hypochlorite and EDTA in Combination with High-Purity Nisin on an Endodontic-like Biofilm Model. *Antibiotics*, 10: 1141
- Pooresmaeil, M., Namazi, H. 2022. Folic acid-modified photoluminescent dialdehyde carboxymethyl cellulose crosslinked bionanogels for pH-controlled and tumor-targeted co-drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 200: 247-262
- Rahman, M. S., Hasan, M. S., Nitai, A. S., Nam, S., Karmakar, A. K., Ahsan, M. S., Shiddiky, M. J. A., Ahmed, M. B. 2021. Recent Developments of Carboxymethyl Cellulose. *Polymers*, 13: 1345
- Ramadhan, L.O.A.N., Radiman, C.L., Suendo, V., Wahyuningrum, D., Valiyaveetil, S. 2012. Synthesis and Characterization of Polyelectrolyte Complex N-Succinylchitosan-chitosan for Proton Exchange Membranes. *Procedia Chemistry*, 4: 114-122
- Rejane C., Goy, D. D. B., Odilio B. G. A. 2009. A Review of the Antimicrobial Activity of Chitosan. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 19(3): 241-247
- Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A.D., Selvanathan, V., Sonsudin, F., Abouloula, C. N. 2017. pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers*, 9(6): 225
- Sarbani, N.M., Hidayat, E., Naito, K., Mitoma, Y., Harada, H. 2023. Cr (VI) and Pb (II) Removal Using Crosslinking Magnetite-Carboxymethyl Cellulose-Chitosan Hydrogel Beads. *Gels*, 9: 612
- Sayin, Z., Ucan, U. S., Sakmanoglu, A. 2016. Antibacterial and Antibiofilm Effects of Boron on Different Bacteria. *Biological trace element research*, 173(1): 241–246
- Sideek, S. A., El-Nassan, H. B., Fares, A. R., Elkasabgy, N. A., ElMeshad, A.N. 2024. Cross-Linked Alginate Dialdehyde/Chitosan Hydrogel Encompassing Curcumin-Loaded Bilosomes for Enhanced Wound Healing Activity. *Pharmaceutics*, 16(90): 16010090
- Song, M., Wang, J., He, J., Kan, D., Chen, K., Lu, J. 2023. Synthesis of Hydrogels and Their Progress in Environmental Remediation and Antimicrobial Application. *Gels*, 9(16): 9010016

- Song, M., Wang, J., He, J., Kan, D., Chen, K., Lu, J. 2023. Synthesis of Hydrogels and Their Progress in Environmental Remediation and Antimicrobial Application. *Gels*, 9:16
- Supotngarmkul, A., Panichuttra, A., Ratisoontorn, C., Nawachinda, C., Matangkasombut, O. 2020. Antibacterial property of chitosan against *E. faecalis* standard strain and clinical isolates. *Dental Materials Journal*, 1-8
- Tian, B., Hua, S., Tian, Y., Liu, J., 2020. Chemical and physical chitosan hydrogels as prospective carriers for drug delivery: a review. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(44): 10050-10064
- Varaprasad, k., Raghavendra, G.V., Jayaramudu, T., Yallapu, M.M., Sadiku, R. 2017. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Materials Science and Engineering*, 79: 968-971
- Vasile, C., Pamfil, D., Stoleru, E., Baican, M. 2020. New Developments in Medical Applications of Hybrid Hydrogels Containing Natural Polymers. *Molecules*, 25: 1539
- Wakabayashi, R., Ramadhan, W., Moriyama, K., Goto, M., Kamiya, N. 2020. Poly(ethylene glycol)-based biofunctional hydrogels mediated by peroxidase-catalyzed cross-linking reactions. *Polymer Journal*, 52: 899-911
- Wang, N., Zhu, Y., Wu, X., Mei, L., Zhang, H., Deng, J., Wang, S. 2020. Antibacterial effect of chitosan and its derivative on *Enterococcus faecalis* associated with endodontic infection. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 19: 3805-3813
- Wang, S., Liang, W., Dong, Z., Lee, W. G. B., Li, W. J. 2011. Fabrication of Micrometer- and Nanometer-Scale Polymer Structures by Visible Light Induced Dielectrophoresis (DEP) Force. *Micromachines*, 2: 431-442
- Wang, T., Zhou, Y., Xie, W., Chen, L., Zheng, H., Fan, L. 2012. Preparation and anticoagulant activity of N-succinyl chitosan sulfates. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(5): 808-814
- Xue, X., Hu, Y., Deng, Y., Su, J. 2021. Recent Advances in Design of Functional Biocompatible Hydrogels for Bone Tissue Engineering. *Adv. Funct. Mate*, 3: 2009432
- Yang, K., Han, Q., Chen, B., Zheng, Y., Zhang, K., Li, Q., Wang, J. 2018. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *International Journal of Nanomedicine*, 13: 2217-2263
- Yang, T. 2012. Mechanical and swelling properties of hydrogels. PhD dissertation, *KTH Royal Institute of Technology*, 220 pages
- Zan, R., Hubbezoglu, I., Ozdemir, A., Tunc, T., 2014. Antibacterial Effect of Different Concentration of Boric acid against *Enterococcus Faecalis* Biofilms in Root Canal. *Marmara Dental Journal*, 1(2): 76-80
- Zhang, W., Liu, Y., Xuan, Y., Zhang, S. 2022. Synthesis and Applications of Carboxymethyl Cellulose Hydrogels. *Gels*, 8: 529
- Zhang, X., Wang, Z., Liu, Z. New application of a traditional method: colorimetric sensor array for reducing sugars based on the in-situ formation of core-shell gold nanorod-coated silver nanoparticles by the traditional Tollens reaction. *Microchim Acta*, 188: 142

- Zhao, Z., Gao, J., Cai, W., Li, J., Kong, Y., Zhou, M. 2023. Synthesis of oxidized carboxymethyl cellulose/chitosan hydrogels doped with graphene oxide for pH- and NIR-responsive drug delivery. *European Polymer Journal*, 199: 112437
- Zhivkov, M. A. 2013. Electric Properties of Carboxymethyl Cellulose. InTech, pp. 198-230
- Zu, Y., Zhang, Y., Zhao, X., Shan, C., Shuchong Zu, S., Wang, K., Li, Y., Ge, Y. 2012. Preparation and characterization of chitosan–polyvinyl alcohol blend hydrogels for the controlled release of nano-insulin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 50: 82-97
- Anonymous 1: Labster theory pages. <https://theory.labster.com/ionic-crosslinking> [05.21.2025].
- Anonymous 2: Amerikan Endodontistler Derneği (AAE). <https://www.aae.org/patients/root-canal-treatment/what-is-a-root-canal> [05.19.2025].
- Anonymous3:
Libretexts.chem.[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Map%3A_Chemistry__The_Central_Science_\(Brown_et_al.\)/22%3A_Chemistry_of_the_Nonmetals/22.11%3A_Boron](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Map%3A_Chemistry__The_Central_Science_(Brown_et_al.)/22%3A_Chemistry_of_the_Nonmetals/22.11%3A_Boron) [05.23.2025].
- Anonymous4: healthdirect. <https://www.healthdirect.gov.au/root-canal-treatment#:~:text=When%20you%20have%20a%20root,a%20filling%20or%20a%20crown> [05.23.2025].

ÖZGEÇMİŞ

Sayed Rohullah POYA

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans 2023-2025	Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Antalya
Lisans 2013-2017	Kabul Üniversitesi Kimya Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı. Kabul, Afganistan
Lise 2001-2012	Ustad Musbah Okulu, Kabul, Afganistan