

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİ (VİNİL ALKOL) /KİTOSAN HİDROJELERİNİN SENTEZLENMESİ VE
FARKLI pH ORTAMLARINDA ŞİŞME VE DEGRADASYON DAVRANIŞLARININ
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Elif İlayda TARIM**

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cihangir BOZTEPE

OCAK-2025

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİ (VİNİL ALKOL) /KİTOSAN HİDROJELERİNİN SENTEZLENMESİ VE
FARKLI pH ORTAMLARINDA ŞİŞME VE DEGRADASYON DAVRANIŞLARININ
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elif İlayda TARIM

(36203630072)

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cihangir BOZTEPE

Eş Danışmanı: Prof. Dr. Gözde ÖZAYDIN İNCE

OCAK-2025

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Öncelikle, yüksek lisans çalışmalarım süresince kıymetli zamanını ayırarak bilgi ve birikimiyle beni yönlendiren, her aşamada rehberlik eden değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Cihangir BOZTEPE'ye çok teşekkür ederim.

TÜBİTAK BİÇABA projesi kapsamında bana destek olan, her daim yapabileceğime inandıran ve motivasyonumu artıran Sabancı Üniversitesi Öğretim Üyesi, değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gözde ÖZAYDIN İNCE'ye en derin minnettarlığımı sunarım.

Akademik gelişimimde bana yol gösteren ve destek veren Sayın Prof. Dr. İbrahim TÜRKMEN'e çok teşekkür ederim.

Bu süreçte, her zaman yanımda olan ve destekleriyle katkı sağlayan değerli arkadaşlarım Beril ÜSTÜNKAYA, Eda GÜNEY, Jalal Karimzadeh KHOEI, Merve KÖMÜR ve Zehra TÜRKMEN ASLAN başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmayı gerçekleştirirken finansal destek sağlayan İnönü Üniversitesi BAP birimine teşekkür ederim.

Son olarak, canım aileme, sonsuz sevgileri, teşvikleri ve her zaman yanımda olarak bana verdikleri destek için en içten teşekkürlerimi sunarım. Varlıkları, bu çalışmayı tamamlamamda en büyük güç kaynağım olmuştur.

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Poli (Vinil alkol) /Kitosan Hidrojellerinin Sentezlenmesi ve Farklı pH Ortamlarında Şişme ve Degradasyon Davranışlarının İncelenmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Elif İlayda TARIM



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polimerler	3
2.2. Polimerizasyon Yöntemleri	5
2.2.1. Katılma (Zincir) polimerizasyonu	6
2.2.1.1. Radikal polimerizasyonu.....	6
2.2.1.2. İyonik polimerizasyon	7
2.2.2. Kondenzasyon (Basamaklı) polimerizasyonu	7
2.3. Biyobozunur Polimerler	8
2.3.1. Doğal biyobozunur polimerler	10
2.3.1.1. Kitosan ve özellikleri	11
2.3.2. Sentetik biyobozunur polimerler	19
2.3.2.1 Polivinil alkol ve özellikleri	20
2.4. PVA/Kitosan Kompozit Polimerinin Özellikleri	23
2.5. Hidrojeller	24
2.5.1. Hidrojellerin tanımı ve yapısı	24
2.5.2. Hidrojellerin sınıflandırılması	25
2.5.2.1 Çapraz bağlanma türüne göre hidrojeller	26

2.5.2.2. Elektriksel yüküne göre hidrojel	27
2.5.2.3. Kaynağına göre hidrojel	27
2.5.2.4. Polimerik kompozisyona göre	28
2.5.2.5. Yapı ve konfigürasyona göre	28
2.5.2.6. Uyarıcılara duyarlı hidrojel	28
2.5.3 Hidrojellerde şişme davranışı	29
2.5.4. Hidrojellerin şişme kinetiği	30
2.5.5. PVA/Kitosan hidrojel uygulamaları	31
2.6. Donma-Çözülme (Freeze -Thaw) Yöntemiyle Hidrojel Sentezi	32
2.7. Degradasyon ve Bozunma Mekanizmaları	38
2.7.1. Polimer degradasyonu	38
2.7.2. Biyobozunur polimerlerin bozunma süreçleri	39
2.8 Yapay Sinir Ağları (YSA)	42
2.8.1. Yapay sinir ağlarının yapısı	43
3. MATERYAL VE YÖNTEM	46
3.1. Kullanılan Malzemeler	46
3.2. Hidrojellerin Sentezlenmesi	47
3.3. Şişme ve Degradasyon Testleri	48
3.3.1 Şişme testi	48
3.3.2 Degradasyon testi	49
3.4. Yapısal Karakterizasyon	49
3.4.1 FT-IR analizi	49
3.4.2. SEM analizi	49
3.5. Yapay Sinir Ağı Tasarımı	50
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	51
4.1 Yapısal Karakterizasyonlar	51
4.1.1 FT-IR Analizi	51

4.1.2 Sem Analizi	54
4.2. Şişme Analizi	58
4.3 Degradasyon Analizi.....	66
4.4 YSA Modelleme Sonuçları	71
4.4.1 Şişme modelleme sonuçları	71
4.4.2 Degradasyon Modelleme Sonuçları	73
5. GENEL SONUÇLAR.....	77
KAYNAKÇA	81
ÖZGEÇMİŞ	89



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Polimerizasyon yöntemlerinin sınıflandırılması.....	5
Tablo 2.2: Biyobozunur polimerlerin sınıflandırılması.	9
Tablo 2.3: PVA'nın sahip olduğu bazı fizikokimyasal özellikler	21
Tablo 2.4: Farklı çapraz bağlanma türlerine sahip çeşitli hidrojeller ve özellikleri	27
Tablo 2.5: Difüzyon mekanizması ile “n” değeri arasındaki ilişki.	30
Tablo 2.6: Donma-Çözülme yönteminin başlıca avantajları.	36
Tablo 3.1: Deneyde kullanılan kimyasallar ve özellikleri.	46
Tablo 4.1: Şişme modeli için istatistiksel hesaplamalar.....	73
Tablo 4.2: Şişme modeli için istatistiksel hesaplamalar.....	76



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Monomer moleküllerinden polimer yapıların oluşumunun temsili gösterimi	3
Şekil 2.2: Zincir yapılarına göre polimerlerin şematik gösterimi.....	4
Şekil 2.5: Biyomedikal uygulamalarda biyobozunur polimerlerin kullanım alanları şematik gösterimi	8
Şekil 2.6: Çeşitli biyobozunur polimer örneklerinin kimyasal yapıları	10
Şekil 2.7: Kitosan polimerinin moleküler yapısı	11
Şekil 2.8: Kitosanın yapısı ve karakteristik özellikleri.....	12
Şekil 2.9: Kitosanın farklı pH ortamlarındaki çözünürlük davranışlarının şematik gösterimi	13
Şekil 2.10: Kitosanın yapısında bulunan kimyasal grupların şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.11: Kitosanın sahip olduğu biyolojik özelliklerin şematik gösterimi.	14
Şekil 2.12: Kitosanın antimikrobiyal mekanizması.....	15
Şekil 2.13: Kitosan polimerinin antibakteriyel özelliklerini etkileyen faktörler	16
Şekil 2.15: Kitin ve kitosanın işlenme olanaklarının şematik gösterimi.....	19
Şekil 2.17: Polivinil Alkolün monomerik yapısı	21
Şekil 2.18: PVA'nın biyomedikal alanda kullanımının şematik gösterimi	22
Şekil 2.19: PVA/Kitosan kompozitlerinin biyomedikal uygulama alanları	23
Şekil 2.20: Kitosan/PVA karışımlarının farklı formlarının biyomedikal-farmasötik uygulamaları.	24
Şekil 2.21: Hidrojelin yapısı	25
Şekil 2.22: Hidrojelleri sınıflandırılması.....	25
Şekil 2.23: Hidrojellerin çevresel koşullar altındaki şişme durumunun şematik gösterimi.....	28
Şekil 2.25: PVA/Kitosan hidrojellerin ilaç taşıma sistemleri için uygun doku ve organ bölgeleri	32
Şekil 2.26: D-Ç süreci sırasında bir hidrojelin çapraz bağlama mekanizması	33
Şekil 2.27: PVA karışım hidrojellerinin oluşumuna ilişkin şematik temsili	34
Şekil 2.28: Donma-çözülme yönteminin şematik gösterimi.....	35
Şekil 2.29: D-Ç, farklı D-Ç döngü sürelerinin etkisiyle ortaya çıkan hidrojel morfolojisini göstermektedir. (A) Az sayıda D-Ç döngüsü uygulanan hidrojellerin morfolojik şematik gösterimi, (B) Çok sayıda D-Ç döngüsü uygulanan hidrojellerin morfolojik şematik gösterimi	35
Şekil 2.30: PVA/Kitosan hidrojelinin D-Ç tekniği ile sentezlenmesinin şematik gösterimi ...	37

Şekil 2.31: Polimerlerin hidroliz ile degradasyonunun şematik gösterimi	40
Şekil 2.32: Yapay sinir ağı katmanlarının şematik gösterimi	43
Şekil 3.1: Deneysel aşamaların şematik gösterimi.	47
Şekil 3.2: SEM cihazı	50
Şekil 4.1: C1-P0 (A), C1-P30 (B) ve C1-P50 (C) hidrojellerine ait FT-IR spektrumları	51
Şekil 4.2: C1P30 ve C1P30pH2 hidrojellerine ait FT-IR spektrumları.....	53
Şekil 4.3: Farklı hidrojel türleri ve şartlara göre SEM görüntüleri.	55
Şekil 4.4: C1 kodlu hidrojellerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.	59
Şekil 4.5: C2 kodlu hidrojellerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.	63
Şekil 4.6: C3 kodlu hidrojellerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.	64
Şekil 4.7: C4 kodlu hidrojellerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.	66
Şekil 4.8: C1 serisine ait hidrojellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.	66
Şekil 4.9: C2 serisine ait hidrojellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.	67
Şekil 4.10: C3 serisine ait hidrojellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.	67
Şekil 4.11: C4 serisine ait hidrojellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.	68
Şekil 4.12: Hidrojellerin şişme derecesini tahmin etmek için oluşturulan genelleştirilmiş Yapay Sinir Ağı (YSA) ağı yapısının şematik gösterimi.....	71
Şekil 4.13: C1 serisine ait farklı kitosan oranlarının şişme davranışlarının model grafiği şematik gösterimi.	72
Şekil 4.14: Hidrojellerin degradasyonunu tahmin etmek için geliştirilen Yapay Sinir Ağı (YSA) yapısının şematik gösterimi.	74
Şekil 4.15: Degradasyon modeline ait grafik gösterimi.	75

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

COOH	: Karboksil grubu
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HCl	: Hidroklorik asit
gr	: Gram
IPN	: İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller
k	: Fick sabiti
MAPE	: Ortalama mutlak hata yüzdesi
MSE	: Hata kareleri ortalaması
m₀	: Başlangıçtaki kuru polimer kütlesi
m_e	: Dengedeki jelin içerdiği çözücü kütlesi (g)
mL	: Mililitre
M_t	: t süre sonraki şişmiş polimerin kütlesi (g)
n	: Difüzyon katsayısı
NaOH	: Sodyum hidroksit
-NH₂	: Amin grubu
OH	: Hidroksil grubu
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PVA	: Polivinil alkol
R	: Korelasyon katsayısı
RMSE	: Ortalama hata kareleri toplamının karekökü
SEM	: Taramalı elektron mikroskopu
t	: Süre (dakika)
T	: Sıcaklık (°C)
%	: Yüzde
x_i	: Deneysel değer
y_i	: i. öngörü değeri
$\bar{x}$	: Deneysel değerlerin ortalaması
$\bar{y}$	: Modelden elde edilen değerlerin ortalaması

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

POLİ (VİNİL ALKOL) /KİTOSAN HİDROJELERİNİN SENTEZLENMESİ VE FARKLI pH ORTAMLARINDA ŞİŞME VE DEGRADASYON DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

ELİF İLAYDA TARIM

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

89+xi sayfa

2025

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cihangir Boztepe
Eş Danışman: Prof. Dr. Gözde Özaydın İnce

Hidrojel formundaki biyomalzemeler, biyomedikal uygulamalarda yüksek biyouyumluluk, özelleştirilebilir mekanik özellikler ve kontrollü ilaç salımı gibi önemli avantajlar sunar. Bu tezde, polivinil alkol (PVA) ve kitosan bazlı kompozit hidrojeller, donma-çözülme yöntemi kullanılarak farklı kitosan derişimleri ve dört farklı donma-çözülme döngüsü ile sentezlenmiştir. Farklı pH seviyelerindeki şişme ve degradasyon davranışları incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. SEM ve FTIR analizleri ile fiziksel ve kimyasal özellikler karakterize edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, kitosan derişimi, pH seviyesi ve donma-çözülme döngüsünün şişme kapasitesi ve degradasyon oranları üzerinde önemli etkiler gösterdiğini göstermektedir. SEM analizi, kitosan oranının artışıyla yapıda meydana gelen değişiklikleri ve pH ortamının degradasyon üzerindeki etkisini göstermiştir. Çapraz bağlanma yoğunluğunun, donma-çözülme döngüsü sayısı ile arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, SEM sonuçları, çapraz bağlanmanın PVA ve kitosan polimerlerinin uyumlu bir kompozit yapı oluşturduğunu doğrulamaktadır. FTIR analizi sonuçları, asidik ortamda degradasyonun bazik ortama kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir. Kitosan derişimindeki artışın, şişme oranlarını belirgin bir şekilde artırdığı tespit edilmiştir. %10 kitosan içeren hidrojellerin şişme oranı pH 2 ortamında %875, %50 kitosan içeren hidrojellerde ise %1899'a kadar çıkmıştır. Ayrıca, asidik ortamlarda, bazik ortamlara kıyasla daha yüksek şişme oranları saptanmıştır. %30 kitosan içeren ve bir donma-çözülme döngüsüne tabi tutulan hidrojellerin şişme oranı pH 2 ortamında %1280, pH 12 ortamında ise %742 olarak hesaplanmıştır. Degradasyon testleri, hidrojellerin genellikle asidik ortamlarda bazik ortamlara göre daha yüksek degradasyon oranları gösterdiğini ortaya koymuştur. Kitosan oranındaki artış, degradasyon oranlarını da artırmıştır. %50 kitosan içeren hidrojellerin degradasyon oranı pH 2 ortamında %35, pH 12 ortamında %10 olarak hesaplanmıştır. %10 kitosan içeren hidrojellerin degradasyon oranı pH 2'de %12, pH 12'de ise %6 olarak ölçülmüştür. Ayrıca şişme ve degradasyon oranları arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Kitosan derişimi, pH seviyesi ve donma-çözülme döngüsü sayısının şişme ve degradasyon davranışları üzerindeki etkileri, MATLAB ortamında yapay sinir ağları (YSA) kullanılarak yüksek uyumlulukla modellenmiştir.

Anahtar Kelimeler: PVA/Kitosan, kompozit hidrojeller, şişme ve degradasyon, modelleme.

ABSTRACT

Master of Thesis

Synthesis of Polyvinyl Alcohol/Chitosan Hydrogels and Investigation of Their Swelling and Degradation Behaviors in Various pH Environments

ELİF İLAYDA TARIM

Inonu University Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Biomedical Engineering

89+xi pages

2025

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Cihangir Boztepe

Co-Advisor: Prof. Dr. Gözde İnce

Hydrogel-based biomaterials offer significant advantages in biomedical applications, including high biocompatibility, tunable mechanical properties, and controlled drug release. In this thesis, polyvinyl alcohol (PVA) and chitosan-based composite hydrogels were synthesized using the freeze-thaw method with varying chitosan concentrations and four different freeze-thaw cycles. Their swelling and degradation behaviors were investigated and compared under various pH conditions. The physical and chemical properties of the hydrogels were characterized using SEM and FTIR analyses. The results demonstrate that chitosan concentration, pH level, and freeze-thaw cycles significantly influence swelling capacity and degradation rates. SEM analysis revealed structural changes associated with increasing chitosan content and the impact of pH on degradation. It was determined that the degree of crosslinking increased with the number of freeze-thaw cycles. Additionally, SEM results confirmed that crosslinking led to a compatible composite structure between PVA and chitosan polymers. FTIR analysis indicated that degradation in acidic environments was more pronounced compared to basic conditions. An increase in chitosan concentration was found to significantly enhance swelling ratios. Hydrogels containing 10% chitosan exhibited a swelling ratio of 875% at pH 2, whereas those containing 50% chitosan reached up to 1899%. Furthermore, higher swelling ratios were observed in acidic environments compared to basic conditions. Hydrogels containing 30% chitosan and subjected to a single freeze-thaw cycle exhibited a swelling ratio of 1280% at pH 2 and 742% at pH 12. Degradation tests revealed that hydrogels generally exhibited higher degradation rates in acidic environments than in basic ones. An increase in chitosan concentration also resulted in higher degradation rates. Hydrogels containing 50% chitosan exhibited a degradation rate of 35% at pH 2 and 10% at pH 12, while those containing 10% chitosan showed degradation rates of 12% at pH 2 and 6% at pH 12. A strong correlation was also observed between swelling and degradation rates. The effects of chitosan concentration, pH level, and freeze-thaw cycle number on swelling and degradation behaviors were successfully modeled using artificial neural networks (ANN) in MATLAB with high accuracy.

Keywords: PVA/Chitosan, composite hydrogels, swelling and degradation, modeling.

1. GİRİŞ

Gelişen teknolojilerle birlikte, yeni nesil biyomalzemelerin geliştirilmesi son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Giosafatto ve diğ., 2023). Biyomalzemeler, tıbbi tedavi süreçlerinde biyolojik sistemlerle etkileşime girecek şekilde tasarlanmış, doğal ve sentetik materyaller olarak tanımlanır. Bu materyaller, metaller, seramikler ve polimerler gibi malzemeler kullanılarak üretilir. Özellikle polimerler, biyomalzeme üretiminde önemli bir yere sahiptir ve çeşitli fiziksel ve mekanik özelliklere sahip malzemelerin ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır. Polimerler, vücutta bozunma hızına göre iki ana kategoriye ayrılır. Biyolojik olarak parçalanan polimerler, cerrahi müdahale yapılmadan kendiliğinden bozunan polimerlerdir (Ulery ve diğ., 2011). Geleneksel yöntemlerin yetersiz kaldığı tıbbi alanlarda, biyobozunur polimerlerden hidrojel ve nanofiber formunda implante edilebilir sistemler tasarlanmıştır (Wang ve diğ., 2021). Polimer malzeme sınıfının bir üyesi olan hidrojeller, yüksek su emme kapasitesine sahip, biyouyumlu, esnek ve çevresel koşullara duyarlı polimerik ağ yapılarıdır. Bu özellikleri, hidrojelleri biyomedikal uygulamalarda, özellikle doku mühendisliği, ilaç taşıma sistemleri ve geçici implantlar gibi alanlarda son derece uygun hale getirmektedir (Mahmood ve diğ., 2022).

Bu tez çalışmasında, PVA ve kitosan polimerlerinden oluşan kompozit hidrojeller sentezlenmiştir. PVA ve kitosan, biyouyumlulukları ve biyobozunurlukları nedeniyle biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kitosan, doğada bol miktarda bulunan ve biyobozunur ve antibakteriyel özelliğe sahiptir. PVA ise su çözünürlüğü ve yüksek mekanik özellikleri ile dikkat çeker. PVA ve kitosan arasındaki etkileşimler, biyomedikal materyallerin tasarımında önemli bir rol oynamaktadır. Bu iki polimerin birleşimi, güçlü ve esnek kompozitler oluşturur. Hidrojellerin sentezi sırasında, fiziksel çapraz bağlanma yöntemi olarak donma-çözülme (freeze-thaw) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, biyomalzeme üretiminde önemli avantajlar sunmaktadır. Donma-çözülme yöntemi, polimerlerin su içinde donup çözülme süreçleriyle çapraz bağ oluşumunu sağlar. Böylece stabil ve güçlü hidrojel ağ yapıları elde edilir. Donma-çözülme yöntemi, çapraz bağ ajanları kullanmadan polimerler arasında etkileşim oluşturarak biyobozunur, biyouyumlu ve çevre dostu hidrojel materyallerin üretilmesine olanak tanır. Ayrıca, özel ekipman gerektirmemesi ve maliyet açısından avantajlı olması nedeniyle pratik bir yöntemdir. Bu yöntemle elde edilen hidrojellerin, biyomedikal uygulamalar için gerekli olan şişme, mekanik dayanım ve biyobozunurluk gibi özellikleri üzerinde hassas kontrol sağlanabilir.

Bu çalışmada sentezlenen hidrojellerin şişme ve degradasyon davranışları, farklı pH seviyeleri, kitosan derişimleri ve donma-çözölme döngü sayıları gibi parametreler altında sistematik bir şekilde incelenmiştir. Elde edilen verilere göre, degradasyon ile şişme arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

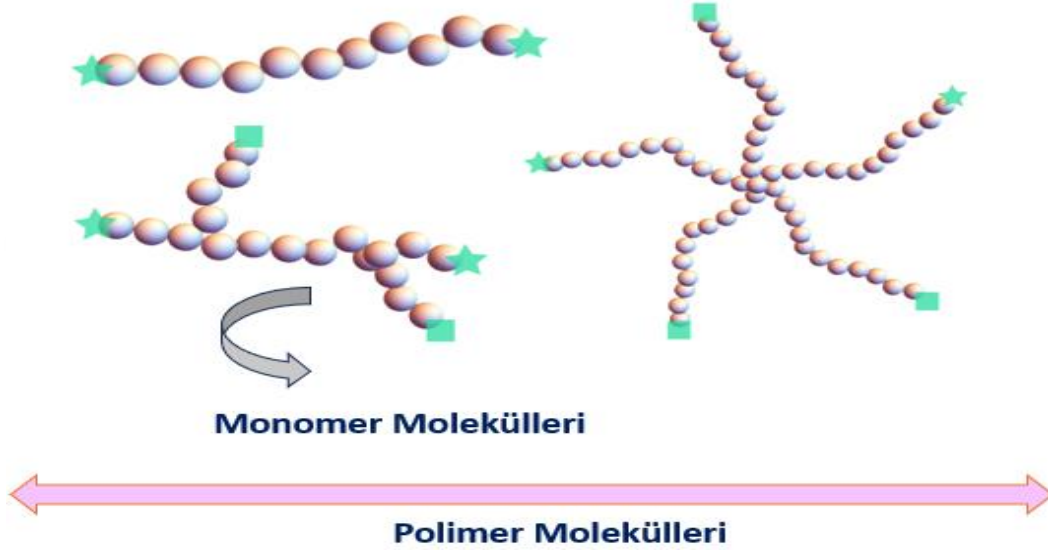
Hidrojellerin yüzey morfolojisi ve yapısal özelliklerini değerlendirmek için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak gözenek dağılımı ve morfolojik değışiklikler analiz edilmiştir. Ayrıca, kimyasal bağlar ve fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) kullanılmıştır. Şişme ve degradasyon davranışlarının zaman içindeki değışimi analiz edilerek, ilgili grafikler oluşturulmuştur. Elde edilen veriler, farklı parametrelerin hidrojellerin şişme ve degradasyon davranışlarına olan etkilerini anlamak amacıyla kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, kullanılan deneysel parametrelerin, hidrojellerin şişme ve degradasyon davranışlarını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Özellikle pH seviyeleri, kitosan derişimleri ve donma-çözölme döngü sayılarının hidrojellerin mekanik ve şişme özellikleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, biyomedikal uygulamalarda kullanılacak yeni nesil hidrojel malzemelerin tasarımında önemli bilgiler sunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polimerler

Polimerler, Şekil 2.1’de görüldüğü gibi, birçok tekrarlayan birimden (monomer) oluşan, büyük moleküler yapıya sahip makromoleküller olarak tanımlanır. Bu yapılar, yüksek moleküler ağırlık ve kimyasal olarak bağlanmış düzenli birimler sayesinde çeşitli fiziksel ve kimyasal özellikler sergiler (Tajeddin & Arabkhedri, 2020).



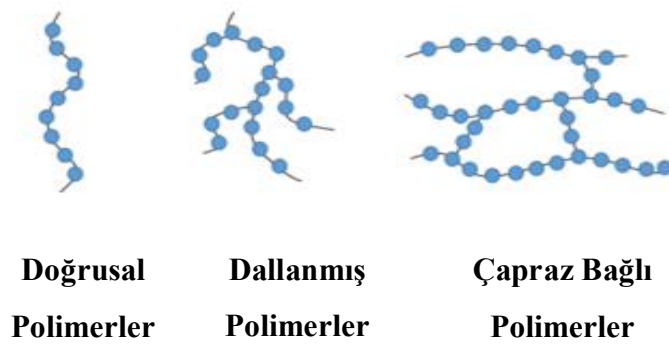
Şekil 2.1: Monomer moleküllerinden polimer yapıların oluşumunun temsili gösterimi
(Grasinger & Dayal, 2021).

Polimerik malzemeler, hafiflikleri ve işlenme süreçlerindeki kolaylıkları sayesinde günümüzde önemli bir mühendislik malzemesi olarak öne çıkmaktadır. Üretim süreçlerinde plastik kıvam alabilme özellikleri sayesinde kolayca şekillendirilebilen bu malzemeler, endüstriyel alanda genellikle plastikler olarak adlandırılmaktadır. Doğal olarak elde edilen selüloz, ipek ve doğal kauçuk gibi polimerlere ek olarak, polietilen, polyester ve naylon gibi polimerler ise petrol türevlerinden sentetik olarak üretilmektedir. Doğal ve sentetik polimerlerin çeşitliliği, geniş bir kullanım alanına sahip olmalarını sağlamakta ve mühendislikten biyomedikal uygulamalara kadar pek çok sektörde yenilikçi çözümlere olanak tanımaktadır. Özellikle biyomedikal alanda kullanılan polimerler, dikiş materyalleri, implantlar, diş restorasyonları, eklem protezleri, kardiyovasküler cihazlar, yapay doku mühendisliği ürünleri ve ilaç taşıma sistemleri gibi çeşitli işlevler üstlenmektedir. Bu uygulamalardaki etkinlikleri, polimerlerin biyolojik sistemlerle uyumlu ve işlevsel olmasını sağlayan belirli fiziksel ve biyolojik kriterlere bağlıdır.

Biyomedikal polimerlerin biyouyumluluk, toksisite içermeme, biyobozunabilirlik veya bozunmazlık, hidrofobik ya da hidrofilik yapı, esneklik, sertlik ve biyolojik aktivite gibi özelliklere sahip olması beklenir. Bu özellikler, polimerlerin biyolojik sistemlerdeki işlevselliğini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir. Özellikle biyolojik iskeleler, hidrojeller, polimer bazlı ilaçlar ve ilaç taşıma sistemleri gibi ileri biyomedikal uygulamalarda, bu malzemelerin yapı-özellik ilişkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.

Bu tür malzemelerin seçimi ve tasarımı, uygulama alanına bağlı olarak yukarıda belirtilen kriterlerin optimize edilmesini gerektirir. Biyomedikal polimerlerin biyouyumluluğu ve biyobozunma süreçlerinin yanı sıra karakterizasyonlarının detaylı bir şekilde ele alınması, bu malzemelerin biyolojik sistemlerdeki performansını anlamak ve iyileştirmek açısından kritik önem taşımaktadır (Ottenbrite & Javan, 2005).

Bu özelliklerin optimize edilmesi, polimerlerin kimyasal yapılarına ve zincir organizasyonlarına bağlıdır. Polimerler, doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı yapılar olmak üzere üç temel yapıdan oluşur (Şekil 2.2). Doğrusal polimerler, birbirine bağlı monomerlerin oluşturduğu uzun zincirlerdir ve genellikle esnek bir yapıya sahiptir. Dallanmış polimerlerde, ana zincire bağlı yan zincirler bulunur. Ayrıca bu yan zincirler kendi içinde dallanabilse de başka zincirlerle bağlanmaz. Çapraz bağlı polimerlerde ise farklı polimer zincirleri birbirine bağlanarak ağ yapılı bir sistem oluşturur. Bu özellik, daha dayanıklı ve kararlı bir yapı sağlar (Shrivastava, 2018).



Şekil 2.2: Zincir yapılarına göre polimerlerin şematik gösterimi (Shrivastava, 2018).

Bu farklı yapıların elde edilmesi ve özelliklerinin kontrol altına alınması, kullanılan polimerizasyon yöntemleri ile doğrudan ilişkilidir. Polimerizasyon, monomerlerin kimyasal reaksiyonlar yoluyla polimer zincirlerine dönüşümünü sağlayan temel bir süreçtir. Bu süreç, polimerin nihai özelliklerini belirlemede büyük bir öneme sahiptir. Polimerizasyon, ilgili başlık altında detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

2.2. Polimerizasyon Yöntemleri

Polimerizasyon, monomer yapı taşlarının kimyasal bağlarla birleşerek makromoleküller oluşturduğu bir süreç olarak tanımlanabilir. Polimerizasyon yöntemleri, Tablo 2.1'de belirtildiği üzere farklı kategorilere ayrılmaktadır. Bu yöntemler genel olarak katılma polimerizasyonu ve basamaklı polimerizasyon olarak sınıflandırılmaktadır. Katılma polimerizasyonu, kendi içerisinde radikalik ve iyonik polimerizasyon olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Kulkarni, 2018).

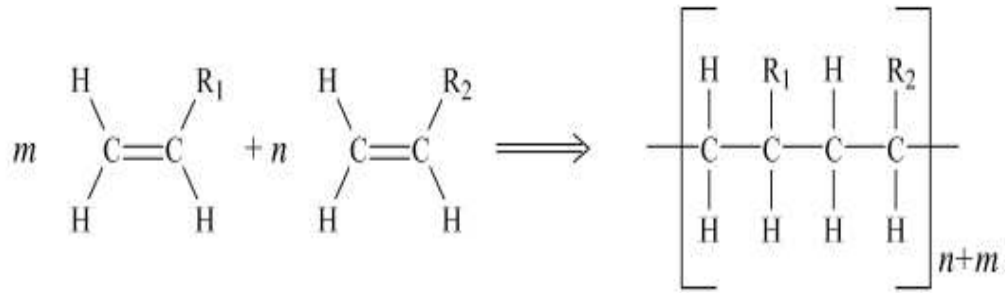
Tablo 2.1: Polimerizasyon yöntemlerinin sınıflandırılması.



2.2.1. Katılma (Zincir) polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonu, zincir büyüme mekanizması ile gerçekleşen bir süreçtir. Bu süreçte, monomer birimleri, çift veya üçlü bağları aracılığıyla tek tek büyüyen polimer zincirine eklenir. Polimerizasyon, zincir başlatma, zincir ilerleme ve zincir sonlanma olmak üzere üç temel aşamadan oluşur. İlk aşama olan zincir başlatmada, bir başlatıcı molekül tarafından reaktif türler oluşturulur.

Zincir ilerleme aşamasında, monomerler sırasıyla zincire eklenir ve her bir yeni monomer, sonraki bağlantı için aktif bir yer oluşturur. Son aşamada, zincir sonlanma ile reaktif türlerin nötralizasyonu gerçekleşir ve zincir büyümesi durur. Bu mekanizma, polietilen, polivinil klorür, polistiren ve akrilik gibi birçok plastiğin üretiminde yaygın olarak kullanılmakta olup, endüstriyel açıdan büyük öneme sahiptir. Şekil 2.3'te katılma polimerizasyonuna ilişkin temsili bir örnek gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Katılma polimerizasyonunun şematik gösterimi (McKeen, 2014).

2.2.1.1. Radikal polimerizasyonu

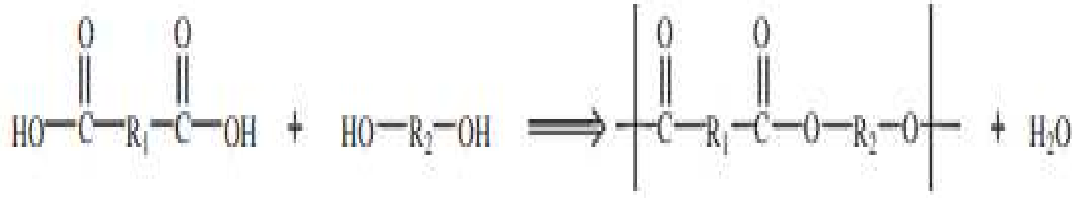
Radikal polimerizasyon, serbest radikallerin monomerlerle reaksiyona girerek polimer zinciri oluşturduğu bir işlem olup, üç ana aşamadan oluşur. Başlatma aşamasında, bir başlatıcı bileşiği serbest radikal üretir ve bu radikal, monomerin çift bağını açarak aktif bir merkez oluşturur. Yayılma aşamasında, aktif merkez, diğer monomer molekülleriyle reaksiyona girerek zincir uzamasını sağlar. Sonlanma aşamasında ise zincir büyümesi, iki aktif zincirin birleşmesi yoluyla sona erer.

2.2.1.2. İyonik polimerizasyon

İyonik polimerizasyon, aktif merkezde katyon veya anyon taşıyan polimerler oluşturur ve katyonik ya da anyonik reaksiyonlarla ilerler. Serbest radikal polimerizasyona göre daha yüksek seçiciliğe sahip olup, blok, rastgele veya sıralı polimer yapıları üretir. Polimerizasyon hızlıdır ve genellikle doğrusal zincirler oluşur. Sonlanma, kirlenici maddeler veya özel reaktifler ile gerçekleşir. Moleküler ağırlık, sonlanma ajanları ile kontrol edilebilir.

2.2.2. Kondenzasyon (Basamaklı) polimerizasyonu

Kondenzasyon polimerizasyonu, monomer birimlerin reaktif grupları arasında gerçekleşen bir reaksiyonla, genellikle su gibi küçük moleküllerin salındığı bir süreçtir. Bu reaksiyon tersinir olup, salınan yan ürün uzaklaştırılmazadıkça dengeye ulaşır (Şekil 2.4). Poliesterler ve poliamidler bu yöntemle üretilen plastiklerdir. Bu polimerizasyon süreci, plastiklerin özelliklerini ve dayanıklılığını etkileyebilir. Bu duruma örnek olarak, PET gibi poliesterler suya maruz kaldığında hidroliz ile bozunması verilebilir (Rudin & Choi, 2013).

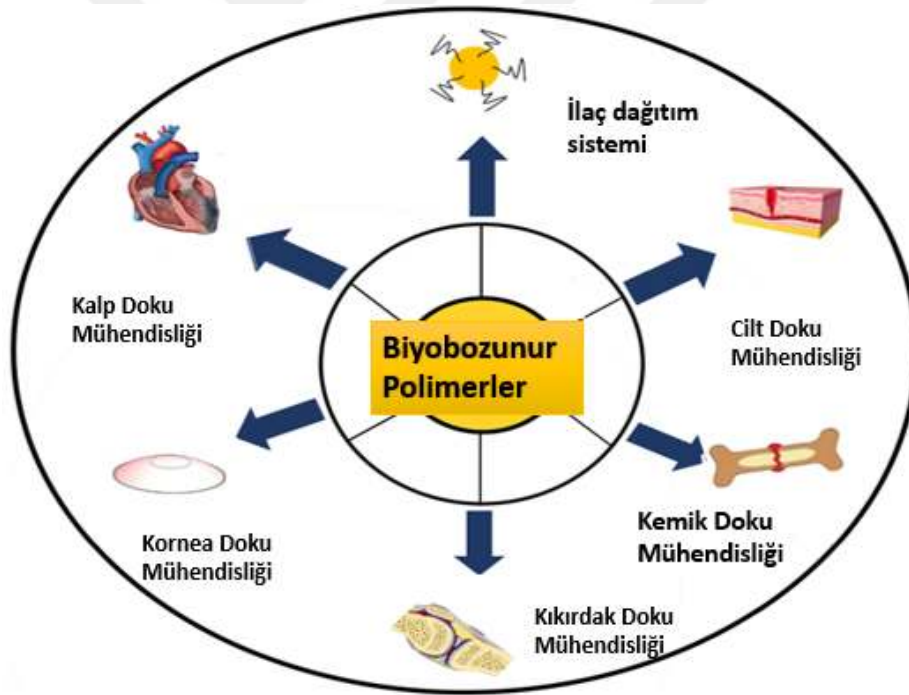


Şekil 2.4: Kondenzasyon polimerizasyonun şematik gösterimi (Shrivastava, 2018).

2.3. Biyobozunur Polimerler

Biyobozunur polimerler, çeşitli yollar ile organizma içinde biyobozunmaya uğrayarak vücutta zararsız yan ürünler oluşturan polimerlerdir. Biyobozunur polimerler, doğada bol miktarda bulunur dolayısıyla düşük maliyetlidir, kolay işlenebilir ve modifiye edilebilir özelliklere sahiptir (Prajapati ve diğ, 2019). Biyobozunur polimerler, malzeme mühendisliği ve doku mühendisliği, biyosensörler, gen terapisi, nanoteknoloji gibi birçok biyomedikal alanda kullanılan malzemelerdir (Şekil 2.5).

Bu tür polimerler sayesinde tasarlanan biyomalzemelerin özellikleri hedeflenen tasarım doğrultusunda optimize edilebilir. Kontrollü bozunma süresi ve hızı, antibakteriyel, antimikrobiyal, mekanik dayanıklılık gibi istenen özelliklere sahip malzemelerin üretilmesine imkân tanımaktadır (Giosafatto ve diğ, 2023). Biyobozunur biyomalzemeler toksik bozunma ürünleri üretmemeli ve tasarlanan hedef için istenen düzeyde gözeneklilik, geçirgenlik gibi gerekli tıbbi özelliklere sahip olmalıdır (Prajapati ve diğ, 2019).



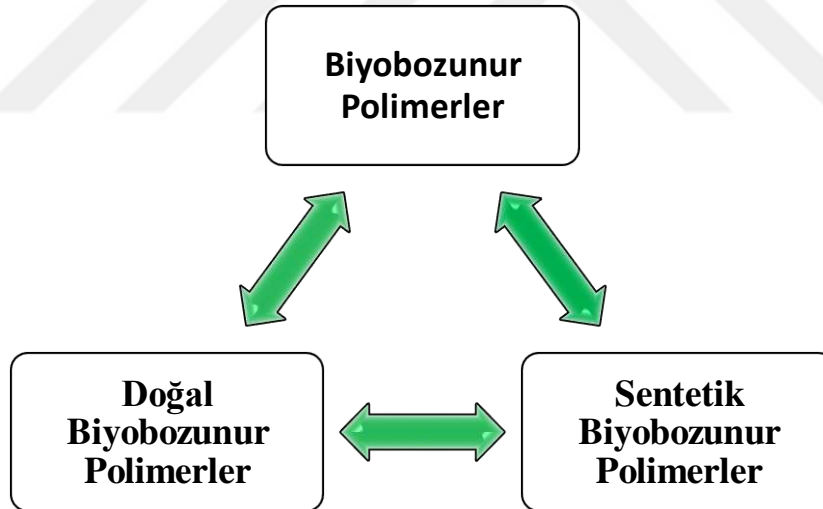
Şekil 2.5: Biyomedikal uygulamalarda biyobozunur polimerlerin kullanım alanları şematik gösterimi (Samir ve diğ, 2022).

Günümüzde üzerine sürekli araştırmalar yapılan biyobozunur polimerler ilk olarak 1980’lerde kullanılmaya başlanmıştır (Leja Katarzyna, 2009). Biyobozunur polimerler elde edilme kaynaklarına göre sentetik ve doğal polimerler olmak üzere iki kategoriye ayrılır.

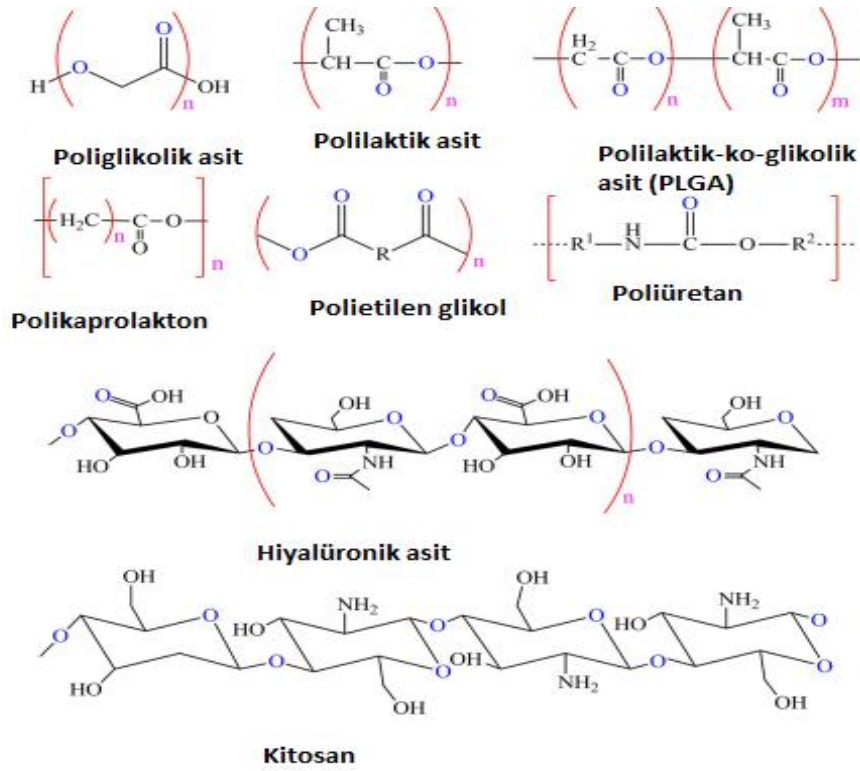
Bu tür polimerler yenilenebilir veya yenilenemeyen kaynaklardan elde edilen hammaddelerden sentezlenebilirler (Vroman & Tighzert, 2009). Biyomedikal uygulamalar için doğal ve sentetik polimerler farklı avantajlar ve dezavantajlar sunmaktadır. Sentetik polimerler laboratuvar koşullarında sentezlendiği için kimyasal yapıları değiştirilebilir fakat biyolojik olarak inert olmaları hedeflenen birçok biyolojik etkinliği kısıtlayabilir ve bu süreçlerin istenen doğrultuda gerçekleşmesini engelleyebilir. Doğal polimerler biyoyumluluk gibi özellikleriyle birçok avantaja sahipken saflaştırma ve karakterizasyon gibi süreçlerde birtakım zorluklarla karşılaşılmaktadır (Chen ve diğ, 2020).

Biyobozunur polimerlerin sınıflandırılması Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Biyobozunur polimerlerin sınıflandırılması.



şekil 2.6’da çeşitli biyobozunur polimerlerin kimyasal yapıları detaylı bir şekilde sunulmuştur. Her bir polimerin kimyasal yapısında bulunan fonksiyonel gruplar, biyobozunurluk mekanizmalarını ve biyomedikal uygulamalardaki rollerini belirlemede önemli bir etkiye sahiptir.



Şekil 2.6: Çeşitli biyobozunur polimer örneklerinin kimyasal yapıları (Prajapati ve diğ, 2019).

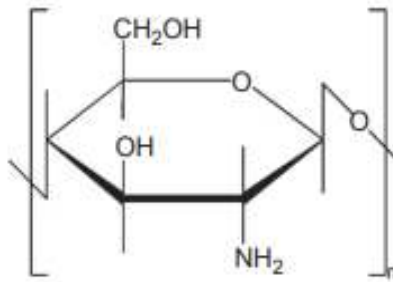
2.3.1. Doğal biyobozunur polimerler

Bitkiler, hayvanlar veya mikroorganizmalar tarafından doğal koşullarda üretilen polimerlere doğal polimerler denir. Doğal polimerler yüksek biyoyumlulukları sayesinde biyolojik fonksiyonları geri kazandırma veya koruma yeteneğine sahip olabilirler ve hücre dışı matriks (ECM) için yapısal destek sağlayabilirler. Bu özellikler, sağlıklı ve işlevsel etkileşimleri destekler; bu sayede hücre büyüme ve farklılaşma süreçlerinin doku yenilenmesine katkı sağlamasını mümkün kılar. Birçok avantajına rağmen, bazı dezavantajları ve kullanım zorlukları mevcuttur. Kimyasal yapısının kökeninden dolayı düşük stabiliteye sahiptir; bu nedenle dayanıklılık ve dirençleri oldukça zayıftır. Doğal polimerler, yara örtü malzemeleri, kontrollü ilaç salım sistemleri gibi alanlarda yaygın olarak kullanım bulmuşlardır. Bu polimer türlerinden biyomedikal alanlarda; kitosan, sodyum aljinat, kolajen, jelatin yaygın olarak kullanılmaktadır (Giosafatto ve diğ, 2023).

Bu tez kapsamında kullanılan doğal biyobozunur polimerlerden biri olan kitosan, biyoyumluluğu, antibakteriyel ve jel oluşturma gibi özellikleriyle dikkat çekmektedir. Hidrojel üretiminde temel bir bileşen olarak tercih edilen kitosanın özellikleri ve avantajları aşağıdaki bölümde detaylı şekilde ele alınmıştır.

2.3.1.1. Kitosan ve özellikleri

Kitosan, Rouget tarafından 1859 yılında kitin polimerinin alkali bir ortamda ısıtılmasıyla keşfedilmiştir. Daha sonra Hoppe-Seyer, bu malzemeye kitosan adı verilmiştir; ancak kimyasal yapısı 1950'ye kadar açıklanamamıştır (Jiménez-Gómez & Cecilia, 2020). Kitosan, rastgele β -(1-4) bağlarıyla bağlanmış D-glukozamin ve N-asetik-D-glukozamin birimlerinden oluşan bir polimerdir (Şekil 2.7). Selülozdan sonra doğada en çok bulunan polisakkarit olarak kabul edilir. (Aranaz ve diğ, 2021). Kitosan, kitinin deasetilasyon süreçleriyle elde edilmektedir (Şekil 2.8). Kitin, kabuklu deniz canlılarının kabuklarında, böceklerin dış iskeletlerinde, mantarların hücre duvarlarında bulunan doğal bir polisakkarittir. Kitosan, doğal kökenli, zehirsiz, biyoyumlu, biyobozunur ve iyi fizikokimyasal özelliklere sahip bir polimerdir. Ayrıca kitosan yüksek esneklik gösterir. Fiberler, jeller, filmler, nanopartiküller, membranlar gibi birçok fiziksel formda kullanılabilir. Bu özellikleri sayesinde tıp, gıda, kimya, gen taşıma biyomedikal mühendisliği gibi birçok endüstride geniş uygulama alanına sahiptir (Zhao ve diğ, 2018).

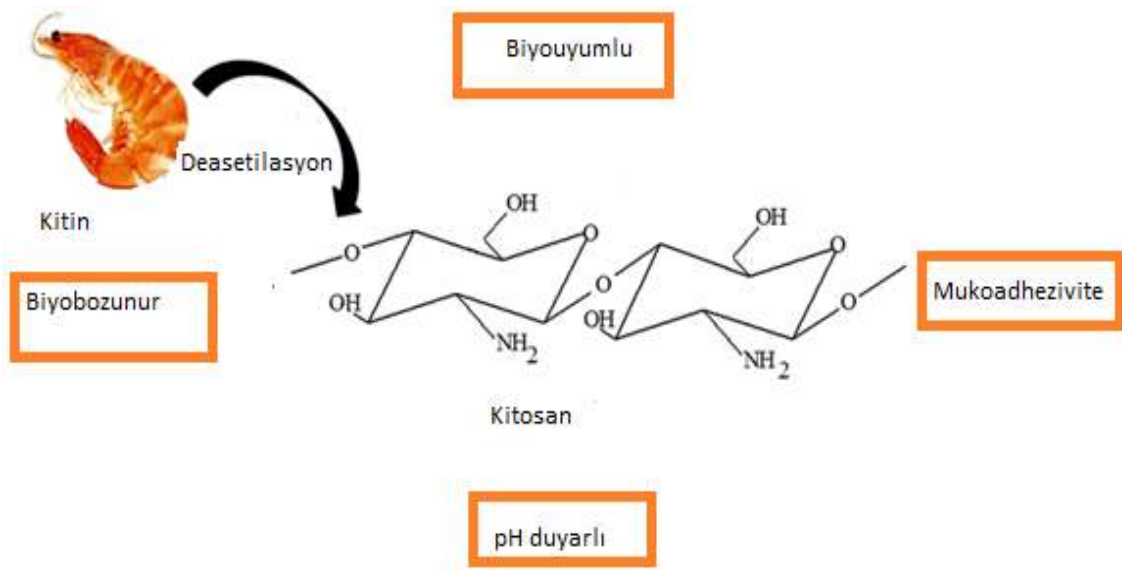


Şekil 2.7: Kitosan polimerinin moleküler yapısı (Vunain ve diğ, 2016).

Kitosan, sulu çözeltilerde pH 7'nin üzerinde çözülmez hale gelir. Seyreltik asit çözeltilerinde (pH<6), glukozamin üzerindeki protonlanmış serbest amino grupları, polimer molekülünün çözünürlüğünü kolaylaştırır. Asidik ortamlarda, polisakkarit polielektrolit özelliği kazanır. Bu sayede, pozitif ve negatif yüklü iyonize edilebilir gruplar taşıyan polimer yapısına sahip olur. Kitosanın çözünürlüğü, d-glukozamin tekrar ünitesinin C-2 pozisyonundaki -NH₂ grubunun protonlanmasıyla sağlanır.

Kabuklu deniz hayvanlarının işlenmesi büyük miktarda atık malzeme üretir, bu malzemeler kitin veya kitosana işlenir. Kitosan üretimi genellikle yüksek sıcaklık ve basınç altında deasetilasyon işlemi ile gerçekleşir. Kitin, asetil gruplarının kısmen çıkarılmasıyla kitosana dönüştürülür ve bu işlem kitosanın özelliklerini doğrudan etkileyen deasetilasyon olarak adlandırılır. Bu süreç Şekil 2.8’de gösterilmiştir (Song ve ark., 2018).

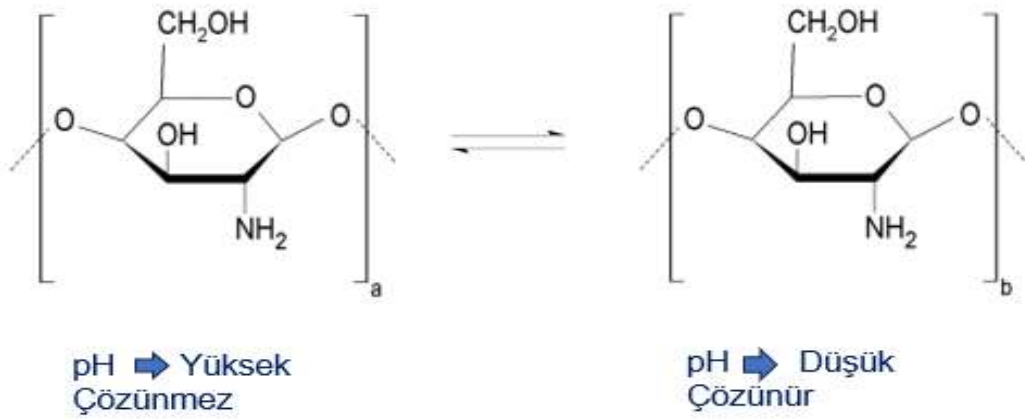
Üretim sürecinde, inkübasyon süreci, kitin alkali oranı, sıcaklık, atmosfer, N-deasetilasyon koşulları gibi birçok faktör, kitosanın fizikokimyasal özelliklerinde değişikliklere neden olabilir (Vunain ve diğ, 2016).



Şekil 2.8: Kitosanın yapısı ve karakteristik özellikleri (Saikia & Gogoi, 2015).

Kitosanın kalitesi, kitin kaynağına ve kitinin deasetilasyon derecesine bağlıdır. Biyolojik olarak parçalanabilir olan kitosan, toksik olmaması, mukoadhezif, özellikleri, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri gibi mükemmel biyolojik niteliklere sahiptir (Zhao ve diğ, 2018). Bu özellikler, aşağıda daha detaylı anlatılmıştır.

Kitosan bazlı malzemeler, benzersiz kimyasal özellikleri sayesinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Kitosan, pH 6'nın altında asidik ortamlarda çözünür ($pK_a = 6.3$) ve amin gruplarının protonlanmasıyla pozitif yüklü katyonik bir polielektrolit haline gelir. pH 6'nın üzerine çıkıldığında, amin gruplarının deprotonlanması gerçekleşir. Bu durum, polimerin çözünürlüğünü kaybederek çözülmez bir hale gelmesine yol açar. Bu süreç, Şekil 2.9'da görsel olarak sunulmuştur.

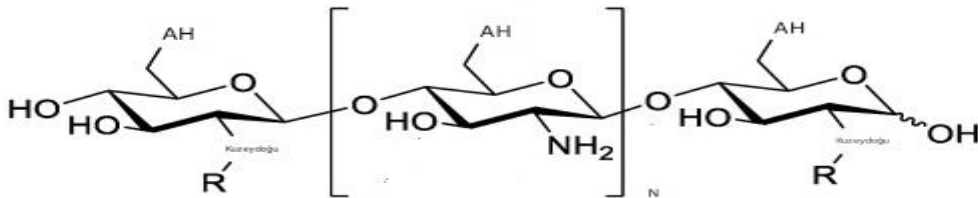


Şekil 2.9: Kitosanın farklı pH ortamlarındaki çözünürlük davranışlarının şematik gösterimi (Jiménez-Gómez & Cecilia, 2020).

Düşük pH değerlerinde (yaklaşık 6'nın altında), kitosanın amin grupları protonlanarak polikasyonik özellik kazandırır. Daha yüksek pH değerlerinde (yaklaşık 6.5'in üzerinde), amin grupları deprotonlanır ve reaktif hale gelir (Jiménez-Gómez & Cecilia, 2020).

Kitosanın kimyasal özellikleri

Şekil 2.10'da görüldüğü gibi, kitosanda bulunan reaktif gruplar arasında birincil amino grubu ve birincil ve ikincil hidroksil grupları yer alır. Ayrıca, glikozidik bağlar ve asetamid grubu da kitosanın işlevsel grupları arasında yer alır. Bu işlevsel gruplar, kitosanın kimyasal yapısına özellik kazandıran ve ona farklı özellikler kazandıran temel bileşenlerdir. Bu gruplar, kitosanın kimyasal modifikasyonlarına olanak tanır ve bu sayede üretmek mümkün hale gelir. Çok sayıda değişikliğe izin vererek yeni özelliklere ve davranışlara sahip polimerler üretmek mümkün hale gelir.



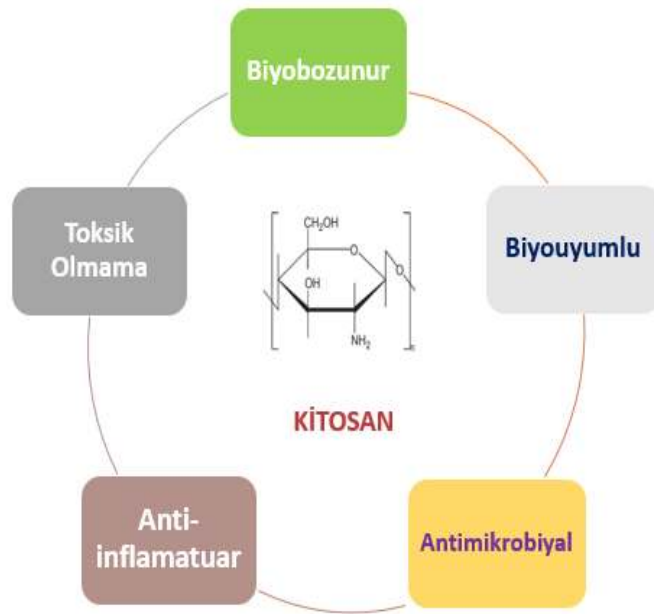
Şekil 2.10: Kitosanın yapısında bulunan kimyasal grupların şematik gösterimi (Aranaz ve diğ, 2021).

Kitosanın kimyasal özellikleri aşağıdaki faktörlere dayanır.

- a) Reaktif amino grupları
- b) Lineer poliamin yapısı
- c) Mevcut reaktif hidroksil grupları
- d) Birçok geçiş metal iyonunu kelatlayabilme yeteneği (Kumar Dutta ve diğ, 2004).

Kitosanın biyolojik özellikleri

Kitosan, üstün özelliklere sahip, çevre dostu bir biyopolimerdir. Kitosanın sahip olduğu biyolojik özellikler şu şekilde sıralanabilir; antimikrobiyal, biyobozunur, biyouyumlu, toksik olmayan nitelikler olarak sıralanabilir (Şekil 2.11). Bu özellikler, kitosanın biyomedikal uygulamalar için vazgeçilmez bir biyomateryal olmasını sağlamaktadır (Kołodziejska ve diğ, 2021). Bu özellikler aşağıda detaylı bir şekilde anlatılmıştır.



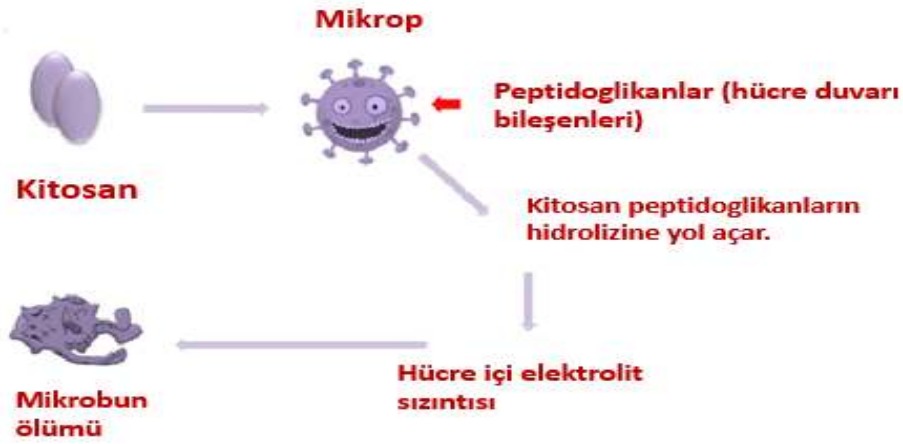
Şekil 2.11: Kitosanın sahip olduğu biyolojik özelliklerin şematik gösterimi.

Toksik olmama

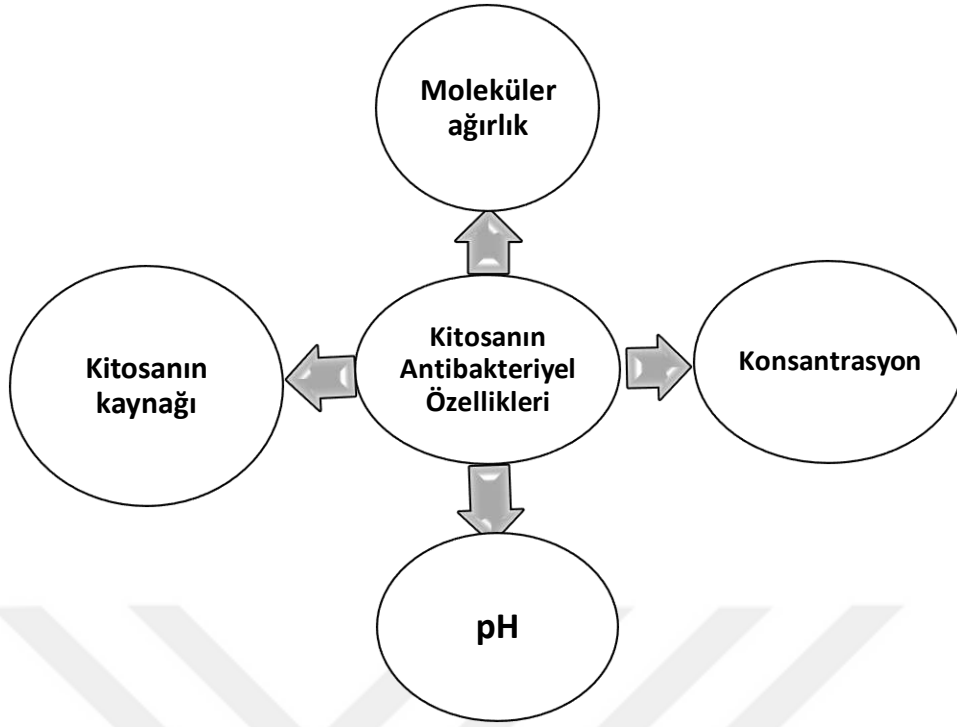
Kitosan, vücut içerisinde inflamasyona sebep olmaz ve bağışıklık sistemini uyarmadan biyouyumlu bir şekilde işlev gösterir. Kitosanın toksisite etkisi ile ilgi yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular, farklı moleküller ağırlıklara, saflığa ve deasetilasyon derecesine sahip kitosanların düşük düzeyde toksisite sergilediği göstermiştir (Zhao ve diğ, 2018).

Antimikrobiyal

Kitosan, pozitif yüklü bir polimer olduğu için, negatif yüklü bakteriyel duvarları ile elektrostatik etkileşimler kurarak bakterilerin çoğalmasını önleyici özellikler sergiler (Şekil 2.12) Polimer zincirindeki pozitif yükler, bakteriyel yüzeylere yapışarak mikrobiyal büyümeyi engeller. Kitosanın antimikrobiyal aktiviteleri deasetilasyon derecesi ve pH seviyelerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Şekil 2.13). Düşük deasetilasyon derecesi ve düşük pH seviyelerinde kitosan daha yüksek antimikrobiyal etki göstermektedir (Zhao ve diğ, 2018).



Şekil 2.12: Kitosanın antimikrobiyal mekanizması (Abd El-Hack ve diğ, 2020).



Şekil 2.13: Kitosan polimerinin antibakteriyel özelliklerini etkileyen faktörler.

Antioksidan aktivite

Antioksidanların, sağlık faydalı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bileşikler, DNA'nın, proteinlerin ve membran lipidlerinin hasar görmesini önler. Yapılan çalışmalar, kitosan ve türevlerinin in vitro ortamda aktif oksijen serbest radikallerini temizleme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Düşük molekül ağırlıklı kitosan polimerleri, yüksek molekül ağırlıklı kitosan moleküllere oranla daha avantajlı özelliklere sahiptir (Zhao ve diğ, 2018).

Biyolojik parçalanabilirlik

Kitosan, biyolojik organizmalarda, enzimler tarafından özellikle lizozim enzimi tarafından parçalanabilir yapıya sahiptir. İn vitro ortamdaki bozulması oksidasyon, kimyasal veya enzimatik hidroliz yoluyla gerçekleşir. Kitosan polimerinin bozunması, vücutta daha küçük bileşenlere ayrılması olarak nitelendirilebilir. Parçalanma ürünleri olan N-asetil glukoz ve glukozamin, insan vücudu için toksik olmayan bileşiklerdir herhangi bir etki bırakmadan vücudun biyokimyasal olaylarına dahil olabilir veya vücuttan atılabilir. Yapılan çalışmalar, kitosanın bozunma hızının molekül ağırlık, deasetilasyon derecesi ve kristallinite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Kristallinitenin azalması biyobozunma hızını artırırken, düşük moleküler ağırlıklı kitosan zincirlerinin, yüksek moleküler ağırlıklı kitosanlara kıyasla daha hızlı bozunduğu belirtilmiştir (Kołodziejska ve diğ, 2021).

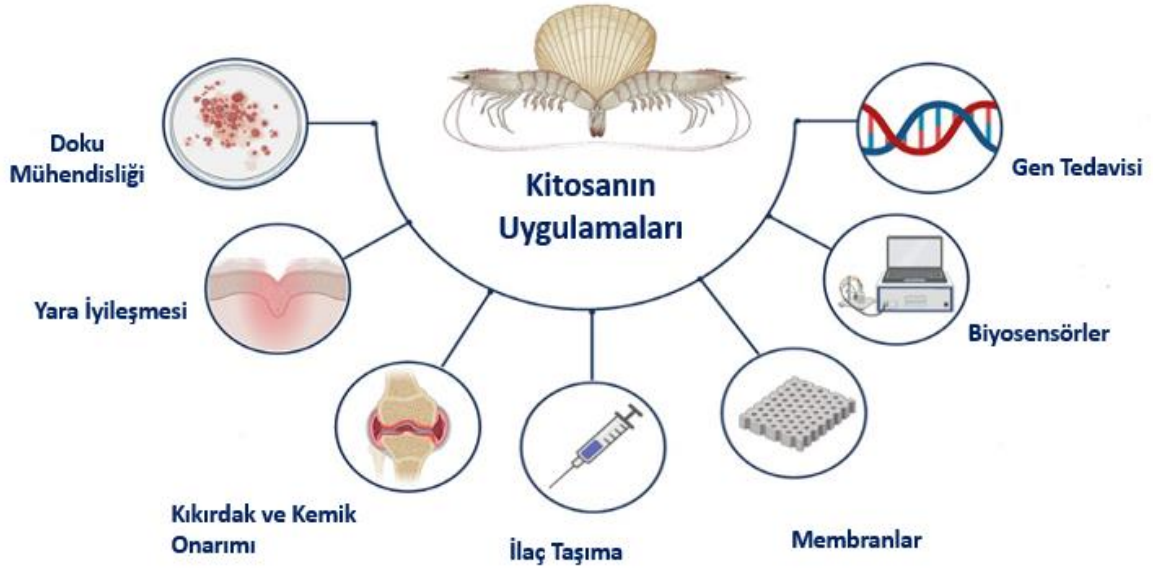
Biyouyumluluk

Biyouyumluluk, biyomalzemeler için çok önemli bir özelliktir. Kitosan biyoyumlu bir polimerdir. Deasetilasyon derecesi ile biyoyumluluk arasında ters orantı vardır. Deasetilasyon derecesi yüksek materyaller daha düşük biyoyumluluk gösterir (Kołodziejska ve diğ, 2021).

Kitosanın biyomedikal uygulamaları

Kitosan toksik olmama, biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, film oluşturma yeteneği gibi sahip olduğu birçok mükemmel özellik sayesinde biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Yapısal modifikasyonlarla özelliklerinin kontrol edilebilmesi, özellikle doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve ilaç salınım sistemleri gibi alanlarda, kitosanın etkinliğini ve uygulama potansiyelini artırmaktadır (Fatullayeva ve diğ, 2022).

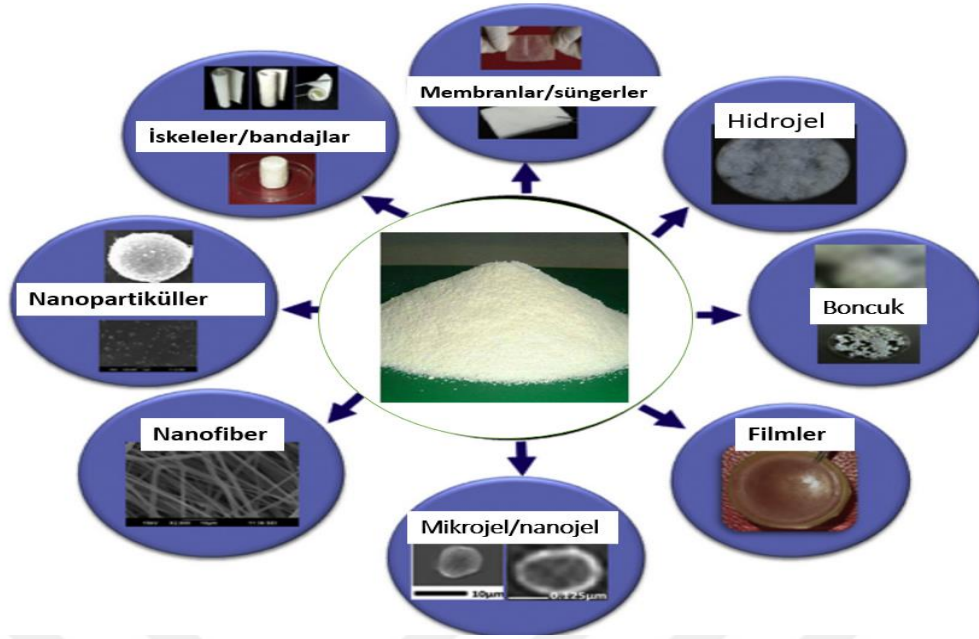
Kitosan bazlı nanoteknolojik sistemler ve biyofonksiyonel iskeleler, kontrollü ilaç salınımı ve doku yenilenmesi uygulamalarında uzun vadeli biyoyumluluk ve etkinlik sağlama potansiyeline sahiptir. Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde, yara iyileşme süreçlerini desteklemekte ve enfeksiyonların önlenmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca, kitosan bazlı malzemeler veteriner hekimlik, tıbbi beslenme, diyet takviyelerinin üretimi, biyopestisitler, biyosensörler ve kromatografik malzemeler gibi çeşitli alanlarda geniş bir uygulama alanı sunmaktadır (Mawazi ve diğ, 2024). Şekil 2.14'te bu uygulama alanlarına dair bilgiler sunulmaktadır.



Şekil 2.14 Kitosanın biyomedikal uygulamalarının şematik gösterimi (Derwich ve diğ, 2022).

Kitosan, işlenebilirlik ve reaktivite gibi sınırlamalara sahiptir. Özellikle, su çözünürlüğünün düşük olması, uygulama alanlarını sınırlayabilir. Bu nedenle, kitosanın çözünürlük ve fizikokimyasal özelliklerini iyileştirmek için yüzey modifikasyonu yöntemleri geliştirilmiştir.

Kitosan, kimyasal modifikasyonlar, fiziksel etkileşimler ve biyomoleküler etkileşimlerle modifiye edilebilir. Kimyasal modifikasyonlarla, hedeflenmiş ilaç taşıma, kontrollü salınım ve artırılmış antimikrobiyal etkinlik gibi özellikler elde edilebilir. Yüzey modifikasyonlarına örnek olarak hidrojel, nanofiber ve nanopartikül sistemleri verilebilir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15: Kitin ve kitosanın işlenme olanaklarının şematik gösterimi (Vunain ve diğ, 2016).

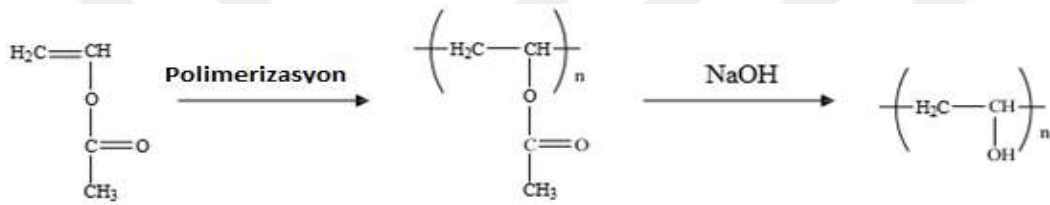
2.3.2. Sentetik biyobozunur polimerler

Sentetik biyobozunur polimerler, biyomalzeme olarak geniş bir kullanım yelpazesine sahip materyallerdir. Bu polimerler, kan saklama torbalarından biyolojik dokuların üretilmesinde kullanılan biyomürekkeplere kadar pek çok farklı alanda kullanılmaktadır. Sentetik biyobozunur polimerlerin tercih edilmesinin başlıca sebepleri arasında düşük maliyetleri, üretim kolaylıkları ve optimize edilebilir kimyasal ile mekanik özellikleri ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, bu materyallerin her üretim serisinde tutarlılık göstermesi ve tanımlanmış bir kimyasal yapıya sahip olmaları, geniş çaplı üretimlerin mümkün olmasını sağlamaktadır. Bu özellikler, biyomedikal uygulamalarda biyomalzeme üretiminin kalite tutarlılığının sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Ancak, sentetik polimerlerin hedeflenen biyolojik uygulamalarda etkin olabilmesi için modifikasyona ihtiyaç duyduğu unutulmamalıdır. Bu gereklilik, söz konusu polimerlerin biyolojik olarak inert yapıda olmalarından kaynaklanmaktadır (Bolívar-Monsalve ve diğ., 2021). Biyomedikal alanda yaygın kullanım potansiyeline sahip sentetik polimerlerden biri olan Polivinil Alkol (PVA), bu tez çalışması kapsamında kullanılan polimer olup, PVA'nın özellikleri ve uygulama alanları aşağıda detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

2.3.2.1 Polivinil alkol ve özellikleri

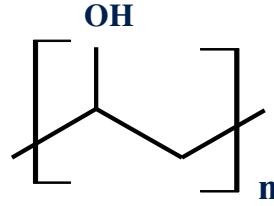
Polivinil alkol (PVA), vinil asetat monomerinin polimerizasyonu ile başlayıp, polivinil asetatın hidroliz edilmesi sonucunda elde edilen bir sentetik polimerdir (Şekil 2.16). PVA, ilk kez 1924 yılında keşfedilmiştir (Frau ve diğ., 1978). Günümüzde, dünya çapında en yüksek hacimde üretilen sentetik polimerlerden biri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Biyobozunur, biyouyumlu ve hidrofilik özelliklere sahip olan PVA, özellikle biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. PVA'nın yaygın kullanımını sağlayan başlıca özellikler şunlardır: film ve emülsiyon oluşturma yeteneği, yüksek derecede stabilite, kokusuzluk, mükemmel yapışma özellikleri ve yüksek kimyasal direnç (Teodorescu ve diğ., 2019).



Şekil 2.16: Vinil asetatın polimerizasyonu ve poli (vinil asetat)'ın poli(vinil alkol)'e hidrolizi (Frau ve diğ, 1978).

PVA, yapısında çok sayıda hidroksil yan zincir bulundurmaktadır (Şekil 2.17). Bu hidroksil gruplar, çeşitli fonksiyonel gruplar ile değiştirilerek sahip olunan özellikleri modifiye imkânı sağlar. Bu özelliklere örnek olarak; elektrik iletkenliği, elastiklik, antimikrobiyal özellikler, kendini iyileştirme yeteneği, çevresel duyarlılık ve 3D baskı yeteneği gösterilebilir (Zhong ve diğ, 2024).

PVA'nın (polivinil alkol) hidroksil grupları, polimer zincirleri arasında ve zincirlerin kendi içinde hidrojen bağları oluşturur. Bu bağlar, polimerin akışkanlık ve dayanıklılık gibi özelliklerini önemli ölçüde etkiler. Polimerin özellikleri, hidroksil gruplarının yoğunluğu ve düzenine bağlı olarak değişir. Bu hidrojen bağları aynı zamanda çözeltilerin zamanla ayrılması ve jel haline gelmesi gibi davranışlarını da belirler (Rivera-Hernández ve diğ, 2021).



Şekil 2.17: Polivinil Alkolün monomerik yapısı (Rivera-Hernández ve diğ, 2021).

PVA'nın fizikokimyasal özellikleri

Polivinil alkol (PVA), suda çözünebilirken diğer organik çözücülerde çözülmez. Bunun yanı sıra tatsız ve kokusuz bir yapıya sahiptir. Fizikokimyasal özellikleri, moleküler ağırlık ve hidroliz derecesine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kısmen hidrolize edilmiş PVA (%87-89), suda daha kolay çözünür ve hidrofobik yüzeylere daha iyi yapışır. Buna karşılık, yüksek oranda hidrolize edilmiş PVA (%91–99), çözülmeye karşı daha dayanıklı olup hidrofilik yüzeylere daha yüksek çekme dayanımı sağlar.

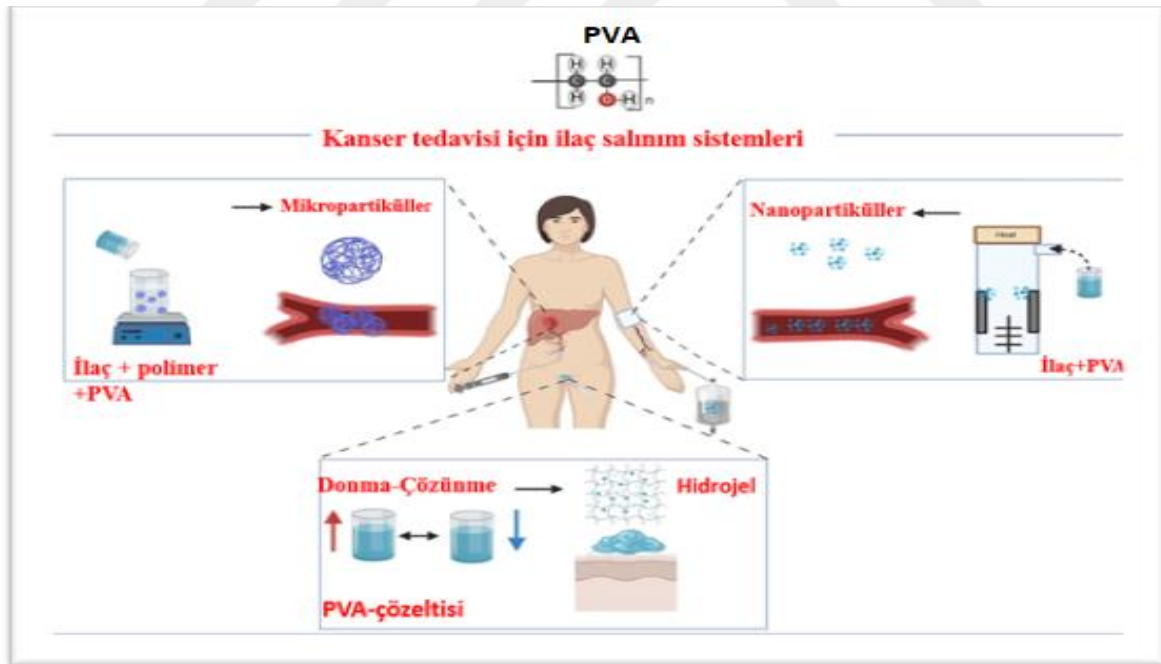
PVA'nın fizikokimyasal özelliklerine ilişkin belirli değerler Tablo 2.3'te sunulmuştur.

Tablo 2.3: PVA'nın sahip olduğu bazı fizikokimyasal özellikler.

Özellik	Değerler
Erime Noktası	180-190 °C
Kaynama Noktası	340°C
Bozunma Sıcaklığı	>200 °C
Viskozite	>4.8- 5,8 mPa.s (4 % çözelti)
Yoğunluk	1,19-1,31 g/cm ³
pH	5,0-6,5 (4% çözelti)
Kırılma indisi	1,49-1,53

PVA'nın biyomedikal alanda kullanımları

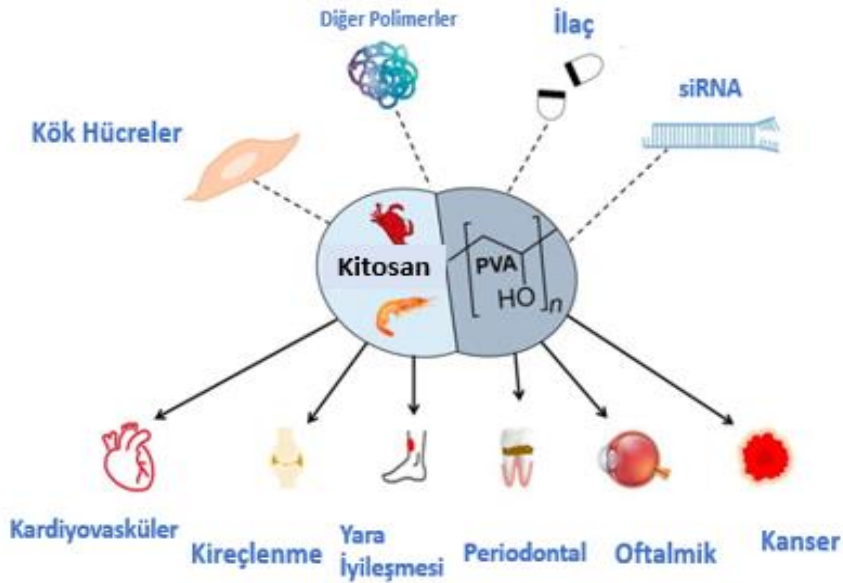
Polivinil alkol (PVA), hidrofilik, biyobozunur ve biyouyumlu bir sentetik polimer olarak benzersiz özellikleri sayesinde biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir (Şekil 2.18). Dokuların ve organların onarımı ile yenilenmesinde kullanılan iskele yapıların oluşturulmasında doku mühendisliği alanında önemli bir rol oynar. Arteriyel fantomlar, kıkırdak dokusu yerine kullanılan malzemeler ve kornea implantları gibi birçok alanda kullanımı bulunmaktadır. Özellikle PVA hidrojel, yüksek su içeriği, mekanik dayanıklılığı ve doku benzeri elastikiyeti ile biyolojik dokuları taklit etmek için idealdir. Ayrıca, PVA, tıbbi görüntüleme, cerrahi simülasyonlar ve iğne müdahalesi çalışmaları için kullanılan yumuşak doku fantomlarının geliştirilmesinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Şeffaf yapısı ve ultrason ile MRI gibi görüntüleme teknikleriyle uyumluluğu sayesinde bu alanlarda büyük avantaj sağlamaktadır. Donma-çözülme döngüleriyle ayarlanabilen mekanik özellikleri ve büyük gözenekli ağlar oluşturma kabiliyeti, bu malzemenin uygulama potansiyelini daha da artırmaktadır. PVA'nın kimyasal kararlılığı, toksik olmaması ve ekonomik olması, modern biyomedikal araştırmalar ve klinik uygulamalarda tercih edilen bir biyomalzeme olmasını sağlamaktadır (Jiang ve diğ., 2011).



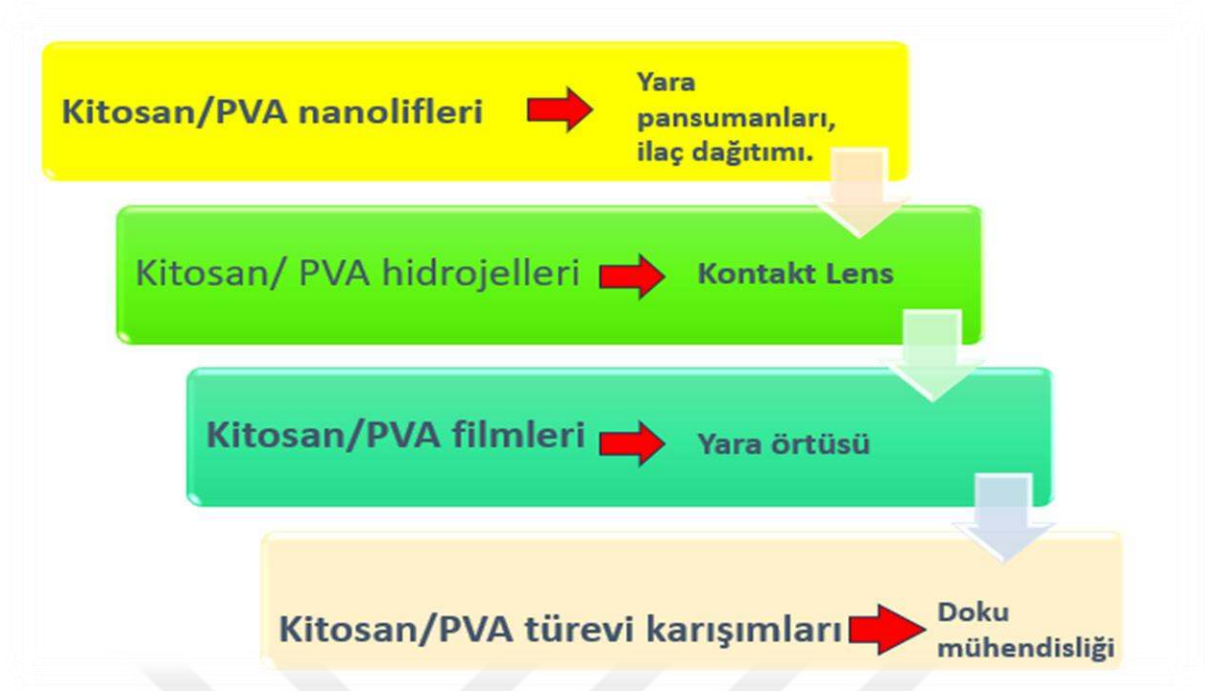
Şekil 2.18: PVA'nın biyomedikal alanda kullanımının şematik gösterimi (Rivera-Hernández ve diğ, 2021).

2.4. PVA/Kitosan Kompozit Polimerinin Özellikleri

Doğal ve sentetik polimer karışımları, yeni bir malzeme sınıfı özelliklere PVA bazlı kitosan kompozitlerinin biyomateriyal olarak tercih edilmesindeki en önemli neden, iki polimerinde biyoyumlu, biyobozunur ve toksik olmamasıdır. PVA ile kitosanı birleştirerek birçok kimyasal özelliklerde ve üretim maliyetlerinde iyileşme sağlanabilir. Biyomalzeme üretiminde kullanılan biyopolimerler iyi derecede biyoyumluluk sergilerken, bazı mekanik özellikleri ve üretim maliyetlerinin fazla olması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu özelliklerin iyileştirilmesi amacıyla, farklı ağırlık oranlarında kitosan ve PVA kullanarak iki farklı polimer arasında uygun moleküller arası etkileşimler geliştirilmiştir. PVA/Kitosan kompozitinden oluşan biyomateriyallere örnek olarak hidrojeller, nanofiberler, biyobozunur filmler ve yara örtülülere verilebilir. (Rafique ve diğ, 2016). Bu materyallerin, biyomedikal uygulama alanlarındaki kullanımları ayrıntılı bir şekilde Şekil 2.19-2.20’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.19: PVA/Kitosan kompozitlerinin biyomedikal uygulama alanları (Nathan ve ark., 2023).



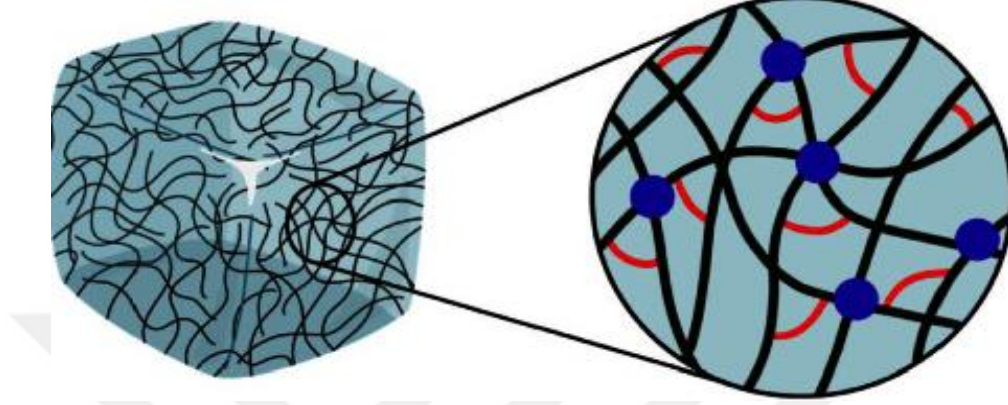
Şekil 2.20: Kitosan/PVA karışımlarının farklı formlarının biyomedikal-farmasötik uygulamaları (Rafique ve diğ, 2016).

2.5. Hidrojeller

2.5.1. Hidrojellerin tanımı ve yapısı

Hidrojeller, yüksek oranda su içeren, ağ yapısına sahip ve doku benzeri özellikler gösteren, yumuşak materyallerdir. Benzersiz ve üstün özellikleri sayesinde hidrojeller, doku mühendisliği, biyosensörler, ilaç salımı ve yara örtüsü gibi daha birçok farklı biyomedikal uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (T. Wu ve diğ, 2017). Wichterle ve arkadaşları, 1960 yılında, yumuşak kontakt lensleri geliştirerek, hidrojellerin biyomedikal alanında kullanımına ilişkin yenilikçi bir yaklaşım ortaya koymuşlardır (Kaith ve diğ, 2021). Hidrojeller, sulu bir çözelti içerisinde yüksek miktarda su veya biyolojik sıvıyı absorblayabilirler. Bu oran en az %20 olup ve ağırlıkça %99' a kadar ulaşabilir. Ağırlığının %95'ten fazla su içeren hidrojeller süper emici olarak adlandırılır. Yüksek su tutma kapasiteleri sayesinde doğal hücre dışı matrisle bileşimsel ve mekanik olarak büyük ölçüde benzerlik gösterirler. Dolayısıyla, yüksek biyoyumluluğa sahip malzemeler olarak kabul edilirler. Ayrıca, kullanılan polimer çeşidine bağlı olarak ile biyolojik olarak bozunabilen şekilde de üretebilirler (Deligkaris ve diğ, 2010). Hidrojeller, farklı moleküllerin (ilaç, iyon vb.) difüzyonunu sağlarlar. Dış etkenlere karşı duyarlı yapıda olabilirler ve bu sayede, çevresel koşullardaki değişikliklere tepki verebilen akıllı malzemeler olarak işlev görebilirler (Bercea, 2022).

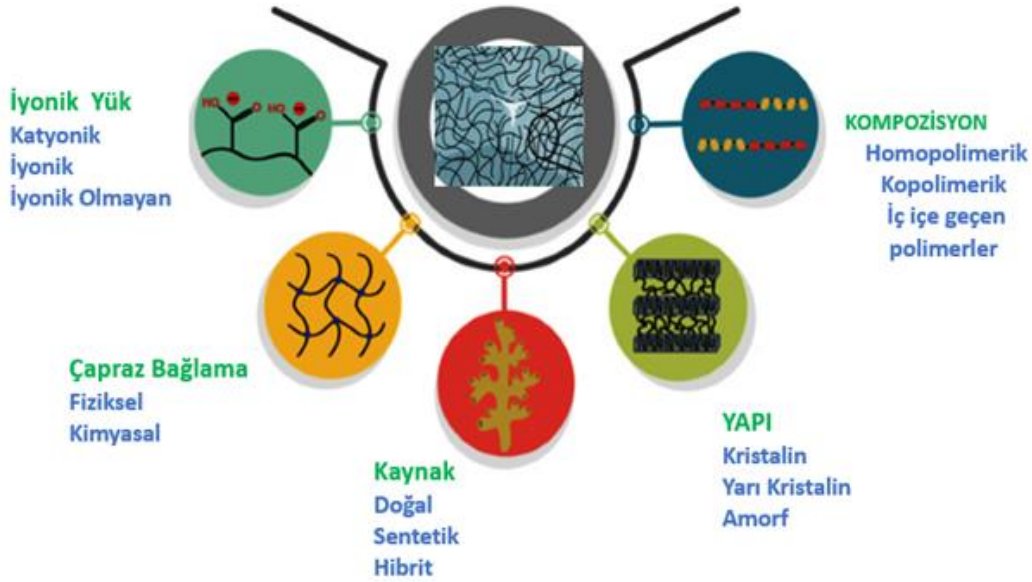
Hidrojeller, biyomedikal çalışmalarda hasar görmüş dokunun yeniden oluşturulması için sıklıkla tercih edilen iskelelerdir. Üç boyutlu hücre kültürü için iskeleler tasarlamak amacıyla doku mühendisliğinde kullanılabilir. Hidrojeller, insan vücudu içinde hızlı hareket edebilir ve çevreyi fiziksel olarak rahatsız etmezler (Revete ve diğ, 2022). Bir hidrojinin yapısı, detaylı bir şekilde Şekil 2.21’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.21: Hidrojinin yapısı (Revete ve diğ, 2022).

2.5.2. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller, sentezlenirken kullanılan polimerin kaynağı, çapraz bağlanma tipi, elektrik yükünün varlığı ve ağ yapıları gibi özelliklere göre kategorize edilebilir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22: Hidrojelleri sınıflandırılması (Revete ve diğ, 2022).

2.5.2.1 Çapraz bağlanma türüne göre hidroojeller

Hidroojeller, çapraz bağlanma türüne göre kimyasal çapraz bağlı hidroojeller ve fiziksel çapraz bağlı hidroojeller olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır.

Fiziksel çapraz bağlanmış hidroojeller

Fiziksel çapraz bağlanmada, polimer zincirleri arasında iyonik etkileşimler, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimler gibi zayıf kuvvetler aracılığıyla oluşurlar. Bu yöntemle hidroojeller sentezlenirken genellikle PVA/Kitosan, PVA/Nişasta, PVA/Jelatin gibi kompozitler, donma-çözülme işlemi ile hazırlanır. Üretim kolaylığı ve çapraz bağlama ajanlarının kullanılmaması nedeniyle, doku mühendisliği, kırık onarımı, yara iyileşmesi gibi farklı alanlarda kullanılabilir (Kaith ve diğ, 2021).

Kimyasal çapraz bağlanmış hidroojeller

Kimyasal olarak çapraz bağlı hidroojellerde, polimer zincirleri kovalent bağlar ile oluşmuştur. Formaldehit, glutaraldehit gibi bazı bileşikler kullanılarak çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilebilir. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidroojeller, vücuda ve çevreye toksik etki bırakmadıkları için kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidroojellerden daha avantajlı olarak bilinir. Tasarlanması hedeflenen bir hidroojelin özelliklerini değiştirmek için çapraz bağlanma oranı önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Hidroojellerdeki çapraz bağlanma oranı ile şişme davranışları arasında ters bir ilişki vardır.

Çapraz bağlanma oranı arttıkça jelin yapısı daha sıkı ve yoğun bir kıvam alır. Düşük çapraz bağlanma oranı ise daha gevşek ve yumuşak polimerik yapılar meydana getirir ve şişme kapasitesi artar (Kaith ve diğ, 2021). Bu açıdan, çapraz bağlanma oranı gibi belirli parametreler optimize edilerek hidroojellerin birçok spesifik özelliği hedeflenen doğrultuda ayarlanabilir. Bu bağlamda, Tablo 2.4'te farklı çapraz bağlanma türlerine sahip çeşitli hidroojeller ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Farklı çapraz bağlanma türlerine sahip çeşitli hidrojeller ve özellikleri (Kaith ve diğ, 2021).

Hidrojel	Çapraz Bağlama Türü	Özellikler
Poliakrilamid (PAM)	Hibrit çapraz bağlama	Geliştirilmiş yapıştırıcı özellikler
Polielektrolit (Kitosan/Aljinat hidrojel)	İyonik etkileşimlere dayalı çapraz bağlama	Polimer zincirinin esnekliğinin artması
Hibrit hidrojeller	Kimyasal çapraz bağlama	Gelişmiş dinamik özellikler
Poli (ε-kaprolakton)	Kimyasal aşılama	Doku mühendisliği için maddede geliştirilmiş yapışkanlık
Polivinilglikolikasit (PVGA)	γ-İyonlaşma çapraz bağlama	Artırılmış şişme özellikleri
İpek fibroini	Graft çapraz bağlama	Artırılmış biyouyumluluk özellikleri

2.5.2.2. Elektriksel yüküne göre hidrojeller

Hidrojeller, çapraz bağlanmış zincirler üzerindeki elektrik yüklerine göre amfolitik hidrojeller, iyonik hidrojeller, iyonik olmayan hidrojeller olmak üzere üç ana gruba ayrılır. İyonik hidrojellerde kendi içerisinde katyonik ve anyonik hidrojeller olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Katyonik hidrojeller, pH duyarlılığına sahip olup, anyonik karaktere sahip diğer moleküllerle kompleks oluşturabilir. Katyonik hidrojeller sahip olduğu bu özellikler sayesinde, gen taşıma gibi uygulamalarda virüslere alternatif taşıyıcı olarak kullanılabilirler (Kaith ve diğ, 2021).

2.5.2.3. Kaynağına göre hidrojeller

Hidrojeller, kaynak ve kökenlerine göre doğal ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Doğal hidrojeller, bitkiler ve hayvanlar gibi kaynaklardan elde edilirken, sentetik hidrojeller sentetik polimerlerden sentezlenir. Sentetik hidrojeller, doğal hidrojellere göre birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar arasında daha yüksek dayanıklılık, ayarlanabilir degradasyon ve şişme özellikleri ve mekanik stabilite bulunmaktadır (Ali ve diğ, 2022).

2.5.2.4. Polimerik kompozisyona göre

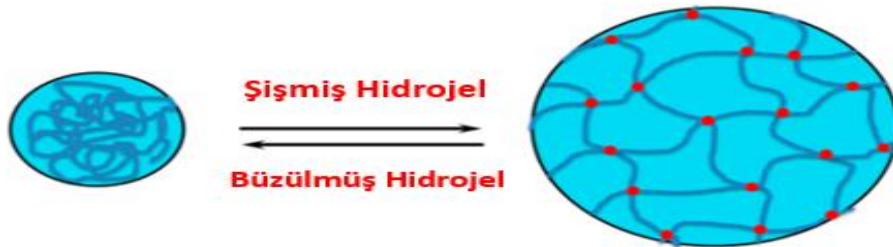
Hidrojeller, polimerik kompozisyonlarına göre homopolimerik hidrojeller, kopolimerik hidrojeller ve iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller (IPN) olarak adlandırılan yapılar olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Homopolimerik hidrojeller, tek bir tür monomerin polimerizasyonu ile oluşan yapıları ifade ederken, kopolimerik hidrojeller iki veya daha fazla farklı monomerin polimerizasyonu ile elde edilir. IPN yapılar ise, bir polimer ağının içine bir diğerinin fiziksel veya kimyasal bağlarla nüfuz ettiği, birbirine geçişli ve karmaşık ağ yapılarından oluşur (Ali ve diğ., 2022).

2.5.2.5. Yapı ve konfigürasyona göre

Hidrojeller, yapı ve konfigürasyonlarına göre kristalin, amorf ve yarı kristalin olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Kristalin hidrojeller, düzenli ve tekrarlayan bir moleküler yapıya sahip olup genellikle yüksek mekanik dayanım gösterir. Amorf hidrojeller ise düzensiz bir yapıya sahiptir ve genellikle esnek ve yumuşak özellikler sergiler. Yarı kristalin hidrojeller, kristalin ve amorf bölgeleri bir arada bulundurarak hem dayanıklılık hem de esneklik açısından dengeli özellikler sunar (Revet ve diğ., 2022).

2.5.2.6. Uyarıcılara duyarlı hidrojeller

Hidrojellerin davranışları çevresel koşullara ve uyarıcılara bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Dış ortamın özelliklerine, örneğin pH, sıcaklık, ışık gibi etmenlere, yanıt verebilir. Bu yanıtlara örnek olarak şişme veya büzülme gibi davranışlar sergileyebilirler (Şekil 2.23) (Holback ve diğ., 2011).

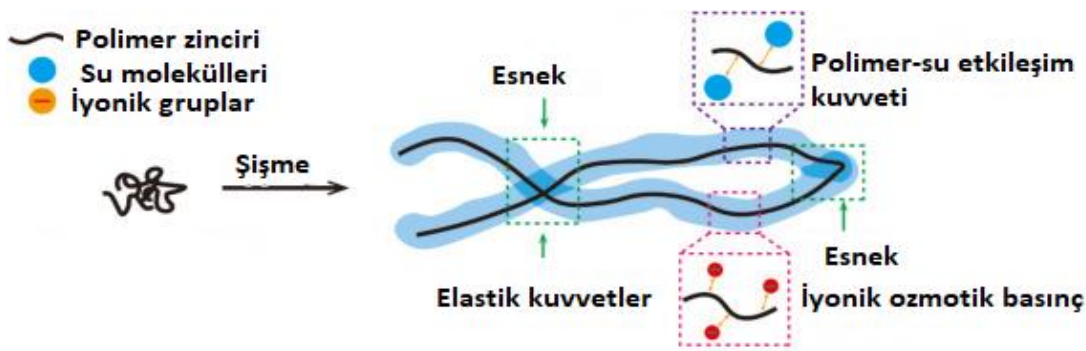


Şekil 2.23: Hidrojellerin çevresel koşullar altındaki şişme durumunun şematik gösterimi

(Bercea, 2022).

2.5.3 Hidrojellerde şişme davranışı

Hidrojellerin şişme mekanizması, polimer zincirleri ile su molekülleri arasındaki etkileşim kuvvetleri, elastik kuvvetler ve iyonik osmotik basınç arasındaki dengeye dayanır (Şekil 2.24). İyonik hidrojeller, suya daldırıldıklarında iyonlara ayrışarak iç ve dış ortam arasında basınç farkı oluşturur. Bu basınç farkı, suyun hidrojel matrisi içerisine girişini artırarak şişme sürecini hızlandırır. Bu etkileşimler, hidrojelin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini belirlerken, biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım potansiyeli sunar (R. Wang ve diğ., 2024).



Şekil 2.24: Hidrojellerin şişme sürecinin şematik gösterimi (R. Wang ve diğ., 2024).

Hidrojellerin şişme davranışının belirlenebilmesi için, şişme sürecindeki yapısal değişiklikler ve kinetik özelliklerin detaylı bir şekilde incelenmesi önemlidir. Bu doğrultuda, şişme profillerinin oluşturulması gereklidir. Şişme eğrileri, polimerin çözücü ile etkileşimi sırasında kütle veya hacimde meydana gelen değişikliklerin zamanla nasıl geliştiğini izleyerek hesaplanabilir. Su molekülleri, çapraz bağların oluşturduğu elastik dirençle karşılaşırken, şişmeyi artıran osmotik basınç kuvvetiyle bu direnç dengelenir. Şişme maksimuma ulaşır. Maksimum şişme, aşağıdaki denklemle hesaplanır.

$$\text{Şişme Yüzdesi (\%)} = \frac{(md - m0)}{m0} * 100 \quad (2.1)$$

Burada, **md**: Denge durumundaki hidrojelin ağırlığı, **m0**: kuru hidrojelin ağırlığı olarak ifade edilebilir. Bu yöntem, hidrojelin su alım kapasitesini ve şişme davranışını anlamayı sağlar. Ayrıca, farklı pH koşullarındaki şişme oranlarını belirlemeye yardımcı olur (Kaçoğlu ve diğ., 2024).

2.5.4. Hidrojellerin şişme kinetiği

Hidrojellerin şişme kinetiği, difüzyon kontrollü (Fick tipi) ve gevşeme kontrollü (Fick olmayan tip) olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılabilir. Şişme kinetiğini analiz etmek için geliştirilen denklem aşağıda sunulmuştur.

Bu süreçlerin matematiksel ifadesi aşağıdaki eşitlik ile sağlanır:

$$F = \frac{Q_t}{Q_e} = k t^n \quad (2.2)$$

F: hidrojin t anında aldığı çözücü miktarının dengede alınan çözücü miktarına oranı

Q_t : t anında hidrojin içerdiği çözücü kütlesi (g)

Q_e : denge anında jelin absorpladığı çözücü kütlesi (g)

k: hidrojin yapısal ve geometrik özelliklerine bağlı olarak değişen bir sabit (Fick sabiti)

n: difüzyon mekanizmasını karakterize eden difüzyon katsayısı

Bu eşitlik, Fick yasalarının hidrojellerin şişme davranışları üzerindeki etkisini anlamamıza yardımcı olur. Dolayısıyla, hidrojin şişme davranışlarının difüzyon mekanizmalarıyla nasıl ilişkilendirildiği net bir şekilde ifade edilmiş olur.

Aşağıda yer alan tabloda, difüzyon mekanizması ile “n” değeri arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 2.5: Difüzyon mekanizması ile “n” değeri arasındaki ilişki.

Difüzyon katsayısı (n)	Difüzyon mekanizması
0.5	Fick tipi difüzyon
$0.5 < n < 1$	Fick olmayan tipte difüzyon
1	Süper Durum difüzyonu

Difüzyon türünün belirlenmesinde n parametresinin bilinmesi çok önemlidir. Difüzyon katsayısı n, şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü miktarının %60’lık kısmının hidrojele geçmesi için geçen zaman aralığında dikkate alınarak hesaplanır.

n değerinin 0.5 olması durumunda suyun jele difüzyon hızı, polimer zincirlerinin gevşeme hızından yavaştır. Bu durumda difüzyon Fick tipi olup şişme kontrollüdür. Hidrojelin şişme hızını, difüzyon hızı belirler. Bu durumdaki şişme, difüzyon olayı ile denetlenir ve polimerik yapıya giren ya da yapıdan çıkan türün miktarı zamanın karekökü ile orantılı olarak artar ($n=0,5$).

$0.5 < n < 1$ olması durumunda difüzyon mekanizması, Fick tipi olmayan ya da kural dışı taşınım olarak adlandırılmaktadır. Şişme üzerinde difüzlenme ve gevşemenin aynı anda etkin olduğu difüzyon türüdür.

Eğer $n = 1$ ise, hidrojellerin hacim değişim oranı t zamanı ile orantılıdır, burada stres gevşemesi hidrojellerin hacim değişiminin kinetiğini kontrol eder ve hacim değişimi su taşınımı tarafından üretilen mekanik streslere karşı koyar, bu durum suyun hızının hacim değişiminin kinetik sürecini tanımladığı Durum II veya süper durum difüzyonu olarak adlandırılır. Bu durumda suyun jele difüzyon hızı, polimer zincirlerinin gevşeme hızından büyüktür. Bu tür difüzyonda, hidrojin şişme hızını, polimer zincirlerinin gevşeme hızı belirler. (Bal ve diğ, 2014).

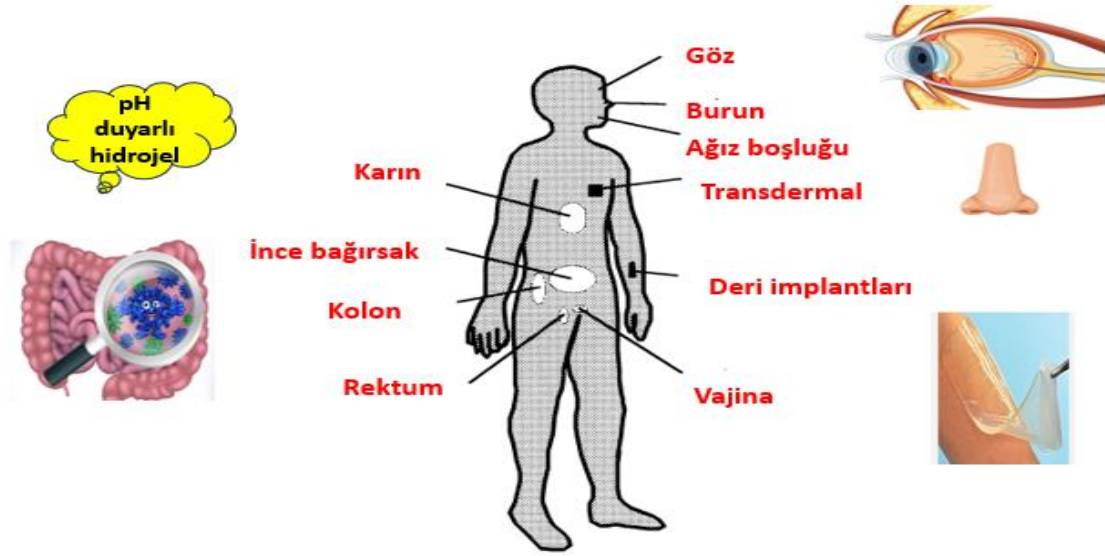
2.5.5. PVA/Kitosan hidrojelleri uygulamaları

Gunasekaran ve arkadaşları, PVA/Kitosan hidrojellerinin şişme davranışları ve degradasyon süreçlerini incelemişlerdir. Çeşitli pH seviyelerinde yapılan deneylerde, PVA/Kitosan hidrojellerinin şişme oranı ve biyobozunma hızının pH seviyelerine bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir.

Bu özellikler, özellikle ilaç taşıma sistemleri için önemli sonuçlar doğurmuştur. Şişme ve degradasyon özellikleri, hidrojin ilaç salınımını kontrol etme kapasitesini etkileyebilir. PVA/Kitosan hidrojelleri, pH değişimlerine duyarlı oldukları için, asidik ortamlarda şişerek ilaçları salabilirken, daha yüksek pH'lı ortamlarda hızlarını ayarlayabilirler. Bu tür özellikler, ilaçların hedeflenen bölgelere kontrollü bir şekilde taşınmasını sağlar ve tedavi etkinliğini artırabilir (Gunasekaran ve diğ., 2006).

He ve arkadaşları, PVA/Kitosan hidrojellerinin, donma-çözülme yöntemiyle fiziksel olarak çapraz bağlandığını ve şişme davranışının pH 1.0 ve pH 7.4 ortamlarında incelendiğini belirtmiştir. Sonuçlar, kitosan içeriği arttıkça şişme derecesi ve hızı artarken, donma-çözülme döngüsü sayısının artmasıyla şişme hızının azaldığını saptamıştır. Ayrıca, kitosan eklemenin,

PVA kristallerinin oluşumunu bozarak çözülme oranını artırdığı saptanmıştır (He ve diğ, 2008). Etkin bir tedavi için farklı ilaç taşıma sistemleri önerilmiştir. Hidrojeller, kontrollü salınım için önemli biyomateryaller arasında yer alır. Hidrojel bazlı ilaç taşıma sistemleri, oral, rektal, göz, burun ve epidermal uygulamalar için kullanılabilir (Şekil 2.25). Hidrojeller, dokulara benzerlik gösteren ve onları taklit eden biyomalzemelerdir. Uygun bir tasarımla, toksik olmayan, biyouyumlu ve biyobozunur özellikler taşıyacak şekilde tasarlanabilir. Bu üstün özellikleri, hidrojelleri ilaç taşıma sistemlerinde vazgeçilmez kılar (Peppas ve diğ, n.d.).



Şekil 2.25: PVA/Kitosan hidrojellerin ilaç taşıma sistemleri için uygun doku ve organ bölgeleri (Peppas ve diğ, n.d.).

2.6. Donma-Çözülme (Freeze -Thaw) Yöntemiyle Hidrojel Sentezi

Hidrojeller, fiziksel çapraz bağlama ve kimyasal çapraz bağlama yöntemleri kullanılarak sentezlenebilir. Fiziksel çapraz bağlama yöntemiyle sentezlenen hidrojeller, vücutta toksik bir etki bırakmadığı için biyomedikal uygulamalar için vazgeçilmezdir. Kimyasal çapraz bağlama ajanları kullanılmadan hidrojellerin üretilmesi, reaksiyona girmemiş çapraz bağlayıcıların potansiyel sitotoksitesinden kaçınılmasını sağlar.

Fiziksel çapraz bağlama yöntemlerinden en çok tercih edilenlerden biri olan donma çözülme (D-Ç) yöntemi, basit üretim süreci ve sentezleme işlemi gerçekleştirilirken özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmaması gibi avantajlara sahiptir (Waresindo ve diğ, 2023). Donma-çözülme (D-Ç) yöntemi, özellikle ilaç maddelerinin işlenmesi ve korunmasında sıklıkla kullanılır. Bu yöntem, farklı farmasötik ürünlerin üretilmesine imkân sağlar. Örneğin, hidrojel, lipozomlar, nanosistemler gibi materyallerin hazırlanmasında tercih edilir.

Ancak, D-Ç yönteminin performansı, elde edilen materyallerin esneklik, şişme kapasitesi, ilaç yükleme özelliklerine bağlı olarak sınırlı olabilir. Bu özellikler kullanılan polimerin türü ve oranı, sıcaklık, döngü sayısı ve süre gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, D-Ç parametrelerinin ve koşullarının dikkatlice optimize edilmesi, elde edilen materyallerin istenilen özelliklere ulaşabilmesi için büyük önem taşımaktadır. Donma sırasında çözücü kristalleşerek polimer zincirlerini çözücü bölgelerinde yoğunlaştırır. Bu yoğunlaşma, çözücünün erimesiyle polimerlerin fiziksel birleşim bölgeleri oluşturmaya olanak tanır. Bu süreç, kimyasal çapraz bağlayıcı ajanlar olmadan, hidrojen bağları gibi etkileşimlerle polimerlerin kendiliğinden bir araya gelmesini sağlar (Şekil 2.26). Bu mekanizma, D-Ç yönteminin basit, çevre dostu ve genişletilebilir bir yöntem olarak kabul edilmesini sağlar.



Şekil 2.26: D-Ç süreci sırasında bir hidrojelın çapraz bağlama mekanizması (Waresindo ve diğ, 2023).

Polivinil alkol (PVA), hidroksil gruplarına sahip, düşük toksisite, biyobozunurluk ve düşük maliyet gibi avantajlara sahip bir polimer olup, donma-çözülme (D-Ç) yöntemiyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.27). PVA'nın gözeneklilik, şişme kapasitesi, esneklik ve ilaç yükleme kapasitesi gibi temel özellikleri, kullanılan polimer türüne, oranına ve D-Ç koşullarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, PVA, selüloz, kitosan, jelatin gibi biyopolimerlerle uyumluluk gösterdiğinden, bu polimerlerin birleşiminden elde edilen yapılar, farklı farmasötik uygulamalarda kullanılabilir (Bernal-Chávez ve diğ, 2023).

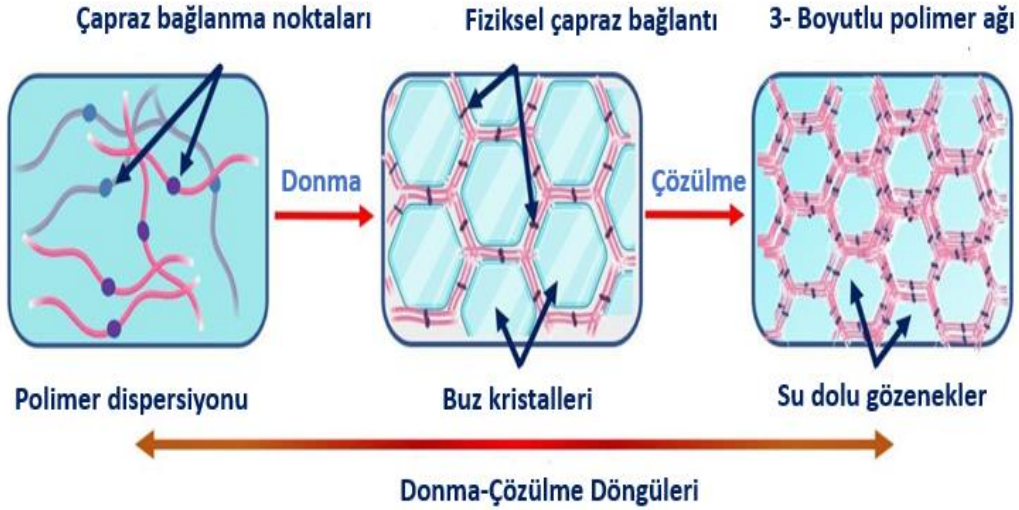


Şekil 2.27: PVA karışım hidrojellerinin oluşumuna ilişkin şematik temsili (Qi ve diğ, 2015).

2.6.1. Donma-çözülme yönteminin temelleri

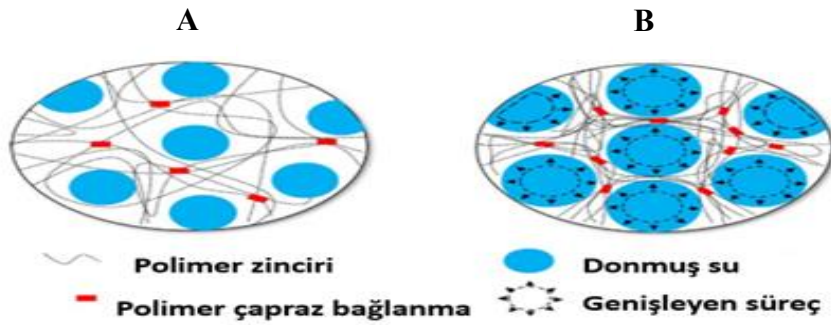
Donma-çözülme (D-Ç) yöntemi, 1975 yılında Peppas tarafından PVA'nın kristal yapısının malzeme özelliklerine etkisini incelemek amacıyla geliştirilmiştir. Çalışmalar, ısıtma işlemlerinin PVA'nın kristallik derecesini doğrudan değiştirdiğini ve kristal bölgelerin su geçirgenliğini engellerken amorf ve yarı kristalin fazların şişmeye duyarlı olduğunu göstermiştir. Peppas'ın kristal yapıların kontrolüyle malzeme özelliklerinin düzenlenebileceği teorisi, diğer polimerlere ve karışımlara uygulanarak D-Ç tekniğinin yaygınlaşmasını sağlamıştır.

Yöntem koşullarındaki değişikliklerin (döngü süresi, sıcaklık, polimer konsantrasyonu) malzeme özelliklerine etkileri detaylı şekilde incelenmiştir (Adelnia ve diğ, 2022; Bernal-Chávez ve diğ, 2023). Bu yöntem, öncü solüsyonun 0 °C'nin altında dondurulması ve ardından oda sıcaklığında çözülmesi olmak üzere iki temel aşamadan oluşur. D-Ç süreci, polimer çözeltisindeki suyun -35 °C ile -20 °C arasında düşük sıcaklıklara maruz kalmasıyla başlar. Bu aşama, polimer zincirlerinin, çözeltinin yüksek konsantrasyonlu bölgelerinde yoğunlaşarak dışarıya atılmasına yol açar. Bu zincirler arasındaki yakın temas, kristalleşme sürecini teşvik eder ve hidrojen bağlarının oluşumuna neden olur. Bu bağlar da çapraz bağlama noktası olarak işlev görür. D-Ç döngülerinin devam etmesiyle, geriye kalan polimer zincirleri, konsantre bağlanma bölgelerine dahil olur. Bu etkileşimler çözülme sırasında bozulmadan kalır ve üç boyutlu polimer ağı oluşur (Şekil 2.28). Bu süreçte, buz kristalleşme (donma) ve çözülme mekanizmalarının kontrollü bir şekilde yönetilmesiyle, hidrojellerin istenen fiziksel ve kimyasal özelliklere ulaşması sağlanır. Hidrojeller, uygulama alanlarına uygun özellikler sunan polimerlerden üretilir. Örneğin, biyouyumluluğu ile dikkat çeken polivinil alkol biyomedikal uygulamalarda tercih edilirken, iletkenlik özellikleriyle öne çıkan polianilin süperkapasitörlerde kullanılabilir (Waresindo ve diğ, 2023).



Şekil 2.28: Donma-çözülme yönteminin şematik gösterimi (Bernal-Chávez ve diğ, 2023).

Literatürde yer alan çalışmalara göre, başlangıçtaki polimer konsantrasyonu ve D-Ç döngülerinin sayısı, elde edilen materyalin kristalinlik, sıkıştırma modülü, gerilme modülü ile oluşan gözeneklerin büyüklüğü ve morfolojisi üzerinde belirleyici etkiler yaratmaktadır. Başlangıçta, polimer konsantrasyonunun artışı, daha yüksek kristalinlik ve şişme sonrası stabiliteyi sağlasa da aşırı yüksek kristalinlik, elastikiyetin zayıflamasına ve jellerin kırılmaşmasına yol açabilmektedir. Bu bağlamda, başlangıç konsantrasyonunun optimize edilmesi önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. (Bernal-Chávez ve diğ, 2023).



Şekil 2.29: D-Ç, farklı D-Ç döngü sürelerinin etkisiyle ortaya çıkan hidrojel morfolojisini göstermektedir. (A) Az sayıda D-Ç döngüsü uygulanan hidrojellerin morfolojik şematik gösterimi, (B) Çok sayıda D-Ç döngüsü uygulanan hidrojellerin morfolojik şematik gösterimi (Waresindo ve diğ, 2023).

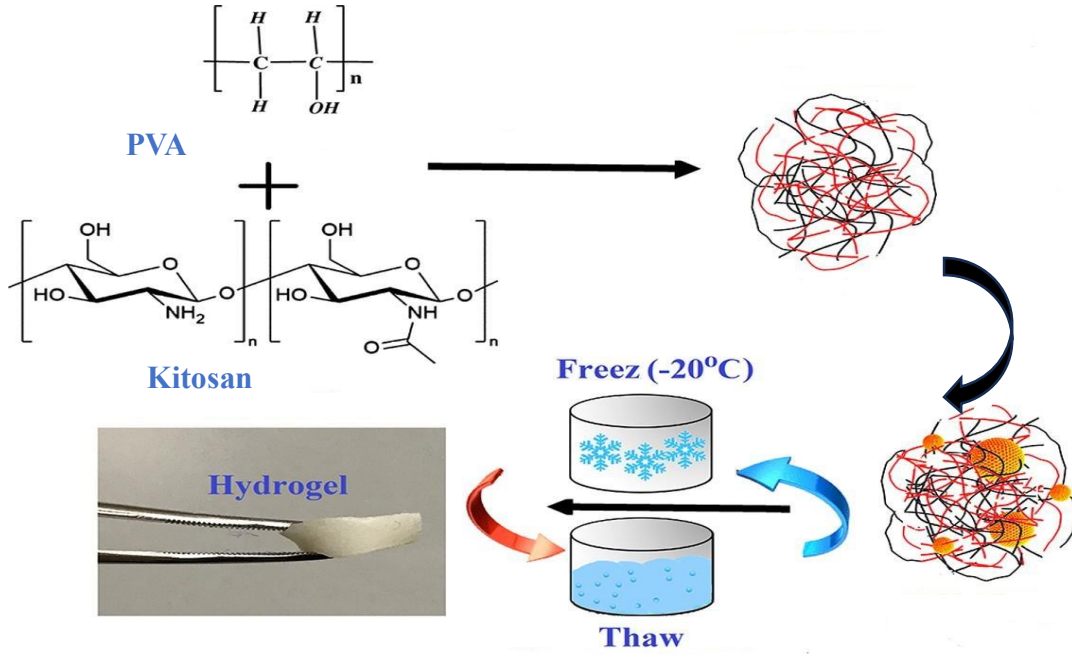
Donma-çözölme yöntemi, biyomedikal uygulamalarda kullanılan polimerik kompozitlerin özelliklerini iyileştiren önemli avantajlara sahiptir. Bu yöntem, polimerlerin fiziksel özelliklerini geliştirebilmekte ve çapraz bağlanma yoğunluğunu artırarak kompozitlerin mekanik stabilitesini güçlendirmektedir. Ayrıca, çevresel koşullara duyarlı özellikler kazandırarak, biyolojik ortamlarla uyumlu hale gelmelerine olanak tanır. Aşağıda, donma-çözölme yönteminin avantajları detaylı bir şekilde tabloda verilmiştir.

Tablo 2.6: Donma-Çözölme yönteminin başlıca avantajları.

Kimyasal çapraz bağlayıcı gereksinimi yoktur.
Çevre dostudur.
Homojen ve stabil yapılar elde edilir.
Basit ve uygulanabilir bir proses sunmaktadır.
Özel ekipman gerektirmez.
Toksik maddeler kullanılmaz, biyomedikal uygulamalar için yüksek güvenlik sağlar.

PVA/Kitosan polimerinin donma-çözölme yöntemiyle hidrojel formuna dönüştürölme süreci, bir dizi kontrollü aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak, polimer bileşenleri çözelti hâlinde bir araya getirilerek homojen bir karışım elde edilmektedir.

Daha sonra bu çözelti, belirli bir sıcaklıkta (-20°C) dondurularak polimer zincirleri arasında fiziksel çapraz bağlar oluşmaktadır. Dondurma işleminin ardından, numuneler belirli bir süre oda sıcaklığında bekletilerek çözölme aşaması tamamlanmaktadır. Bu donma-çözölme döngülerinin tekrarlanması, polimer matrisi içerisinde gözenekli bir yapı oluşturmakta ve hidrojin mekanik dayanımını artırarak nihai formunu kazandırmaktadır. Bu süreç, Şekil 2.30'da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.30: PVA/Kitosan hidrojelinin D-Ç tekniği ile sentezlenmesinin şematik gösterimi (Kalantari ve diğ., 2020).

Aşağıda yer alan literatür çalışmaları, PVA/kitosan hidrojellerinin kullanımlarıyla ilgili önemli bulgular sunmaktadır.

Bernal-Chávez ve ark. (2022), polivinil alkol (PVA) ve ksantan gam karışımından yapılan hidrojellerin donma-çözülme yöntemiyle sentezlenmesini ve mekanik özelliklerinin optimize edilmesini incelemiştir. Araştırmada, D-Ç yöntemiyle polimer oranı, döngü sayısı ve dondurma süresi gibi faktörlerin hidrojellerin esneklik ve dayanıklılık üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, biyouyumluluk testlerinde sitotoksik etkinin bulunmadığı gözlemlenmiştir. Sonuçlar, bu hidrojellerin yumuşak doku mühendisliği uygulamaları için uygun olduğunu göstermiştir (Bernal-Chávez ve diğ, 2022).

He ve ark. (2008), PVA ve kitosan karışımından yapılan pH duyarlı hidrojellerin D-Ç yöntemiyle sentezlenmesini ve şişme davranışlarının incelenmesini ele almıştır. Hidrojeller, simüle edilmiş mide (pH 1.0) ve bağırsak (pH 7.4) ortamlarında test edilmiştir. Çalışmada, D-Ç döngülerinin artmasıyla şişme oranının azaldığı, kitosan içeriğinin artmasıyla ise şişme davranışının iyileştiği belirlenmiştir. Bu yöntem, pH duyarlılığı ve şişme özelliklerinin ayarlanmasında etkili bir araç olarak değerlendirilmiştir (He ve diğ, 2008).

Koosha ve ark. (2021), kitosan ve PVA bazlı hidrojellerin D-Ç yöntemiyle sentezlenerek yara iyileşmesinde kullanımını incelemiştir. Hidrojeller, biyouyumluluklarını uzun süre korumuş ve yüzeylerinde hücre uzanmasına olanak tanımıştır. Ayrıca, antibakteriyel özellikleri sayesinde enfeksiyon riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma, D-Ç yöntemiyle üretilen hidrojellerin yara tedavisi ve doku mühendisliğinde etkin bir çözüm sunduğunu ortaya koymuştur (Koosha ve diğ, 2021).

Wu ve ark. (2023), D-Ç yöntemini kullanarak PVA hidrojellerin mekanik dayanıklılıklarını artırmayı hedeflemiştir. Çalışmada, D-Ç döngü sayısı ve düşük sıcaklık uygulamalarının mikro kristalin bölgeleri artırdığı ve bunun sonucunda hidrojellerin mekanik dayanıklılık kazandığı belirtilmiştir. Elde edilen yüksek çekme dayanımlı hidrojeller, biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere umut vaat etmektedir (Wu ve diğ, 2023).

2.7. Degradasyon ve Bozunma Mekanizmaları

2.7.1. Polimer degradasyonu

Polimer degradasyonu, ısı, ışık, enzimler ve diğer çevresel faktörlerin etkisi altında polimerlerin mekanik özelliklerinde (örneğin, çekme mukavemeti), moleküler ağırlıklarında, renklerinde ve şekillerinde meydana gelen değişiklikleri ifade eder. Bu süreç, polimer zincir yapısındaki kırılmalar ve bazı fonksiyonel grupların kimyasal karakterlerindeki değişimler sonucunda moleküler ağırlıkta bir azalma ile karakterize edilir.

Degradasyon süreçleri, bazen istenmeyen sonuçlara yol açsa da biyomedikal uygulamalarda polimerlerin biyobozunur özelliklere sahip olması genellikle hedeflenen bir durumdur. Örneğin, biyobozunur polimerler kontrollü ilaç salınımı, doku mühendisliği ve çevresel geri dönüşüm gibi birçok alanda önemli avantajlar sunmaktadır.

Ayrıca, bir polimerin degradasyon sürecinin anlaşılması, polimerlerin yapısal ve fiziksel özelliklerinin optimize edilmesi veya polimer atıkların geri dönüştürülmesi açısından da faydalı olabilir (Speight, 2020).

2.7.2. Biyobozunur polimerlerin bozunma süreçleri

Biyobozunur polimerlerde bozunma süreçleri genellikle fiziksel (kütle kaybı, erozyon, parçalanma, çözülme) veya kimyasal yollarla (enzimatik ya da hidrolitik) gerçekleşmektedir.

Fiziksel degradasyon

Fiziksel degradasyon, bozunma ve erozyon olmak üzere iki ana sürece ayrılır. Bozunma, polimer zincirlerinin daha küçük alt birimler olan oligomerlere ve monomerlere ayrılmasını ifade eder.

Erozyon, bu süreç sonucunda ortaya çıkan küçük birimlerin polimer matrisinden uzaklaşmasıyla gerçekleşen malzeme kaybını tanımlar.

Kimyasal degradasyon

Kimyasal degradasyon, özellikle biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan polimerler için büyük bir öneme sahiptir.

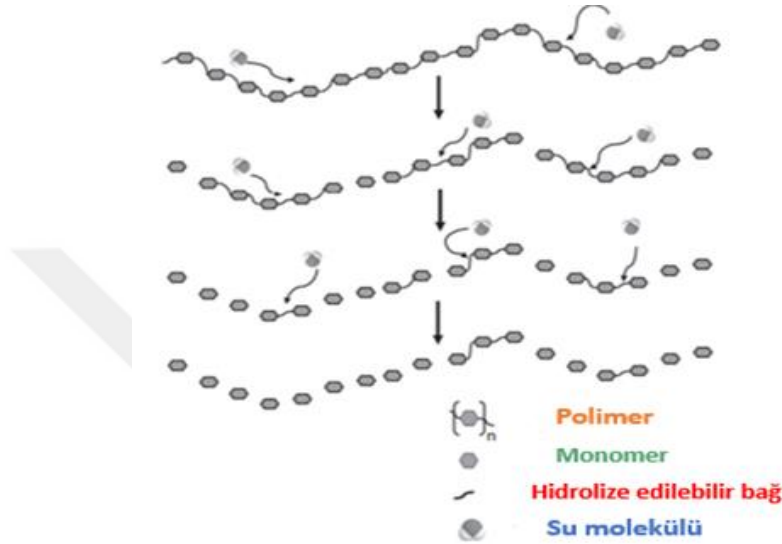
Bu süreç, polimerin kimyasal bağlarının türü ile doğrudan ilişkilidir. Kovalent bağların rastgele kırılması, polimer zincir yapısının bozulmasına ve bunun sonucunda malzemenin kristalliğinin azalmasına neden olur. Bu durum, polimerin mekanik özelliklerinin önemli ölçüde zayıflamasına yol açar. Kimyasal degradasyon, enzimatik ve hidrolitik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır.

a.) Enzimatik degradasyon

Enzimatik degradasyon, çevresel koşullar (pH, sıcaklık, nem gibi) altında gerçekleşir ve enzimler, polimer zincirlerindeki kimyasal bağları katalize ederek polimerin daha küçük moleküllere ayrılmasını sağlar. Bu tür degradasyon, özellikle biyomedikal ve çevresel uygulamalarda polimerlerin kontrollü bir şekilde bozunmasını sağlamak için tercih edilmektedir.

b.) Hidrolitik degradasyon

Hidrolitik degradasyon, makromoleküllerin su molekülleri ile etkileşime girerek kimyasal bağlarının kırılması sonucunda meydana gelir. Bu süreç, su bazlı ortamlarda polimerlerin stabilitesini etkileyen en önemli bozunma mekanizmalarından biridir. (Azevedo ve diğ, 2008). Özellikle biyobozunur polimerlerde, bu mekanizma kontrollü ilaç salımı ve doku mühendisliği gibi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.31)



Şekil 2.31: Polimerlerin hidroliz ile degradasyonunun şematik gösterimi (Azevedo ve diğ, 2008).

Degradasyon süreçlerinin, hidrojellerin çapraz bağlanma derecesiyle yakından ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. Çapraz bağlanma ile sentezlenen polimerler genellikle mekanik olarak güçlü ve aşınmaya karşı dirençli olur. Ayrıca degradasyon süreci polimerlerin birleşimi, moleküler yapısı hidrofilik ve hidrofobik özellikler, yüzey alanı ve kristallik tarafından da etkilenir.

Polimerler vücut sıvılarına maruz kaldıklarında, kimyasal, fiziksel, mekanik ve biyolojik etkileşimler sonucu bazı fizikokimyasal özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Örneğin çözülme, şişme, çözünürlük, yüzey pürüzlülüğü ve mekanik dayanıklılık gibi özellikler değişebilir. Bu değişiklikler, polimerin biyomedikal uygulamadaki performansını doğrudan etkileyebilir.

PVA-Kitosan hidrojel­leri üzerine yapılan literatür çalışmaları, bu malzemelerin biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, hidrojel sentez yöntemleri, polimer bileşimi, çapraz bağlayıcı türü ve pH gibi parametrelerin, şişme ve degradasyon davranışlarını önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir. Wu ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, donma-çözölme yöntemiyle sentezlenen PVA-Kitosan hidrojellerinin şişme davranışları incelenmiş ve pH 2 ortamında hidrojin belirli bir şişme yüzdesine ulaştığı rapor edilmiştir. Çalışmada, hidrojin düşük pH'da şişme eğilimi gösterdiği ve bu durumun polimer ağındaki hidrojen bağları ile iyonik etkileşimlere bağlı olduğu ifade edilmiştir (Wu et al., 2020).

Benzer şekilde, Zhang ve ark. (2021), farklı kitosan konsantrasyonlarına sahip PVA-Kitosan hidrojellerinin şişme ve degradasyon davranışlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada, kitosan oranının artmasıyla birlikte, hidrojellerin pH duyarlılığının değiştiği ve özellikle pH 3 ortamında belirgin bir şişme gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, hidrojellerin degradasyon oranları incelendiğinde, yüksek kitosan içeriğine sahip numunelerin biyobozunurluklarının arttığı, bunun da kitosanın doğal enzimatik bozunma eğiliminden kaynaklandığı ifade edilmiştir (Zhang ve diğ., 2021).

Diğer bir çalışmada, Li ve ark. (2019), PVA-Kitosan hidrojellerinin ilaç salımı uygulamalarına uygunluğunu değerlendirmiş ve kontrollü ilaç salımı açısından şişme ve degradasyon davranışlarının kritik bir rol oynadığını belirtmiştir. Çalışmada, hidrojellerin şişme miktarları farklı pH seviyelerinde incelenmiş ve pH 7 ortamında maksimum şişme değerine ulaştıkları tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, biyolojik ortamda bozunma süreçleri analiz edilerek, PVA'nın varlığının hidrojellerin stabilitesini artırdığı, ancak kitosan miktarının artmasıyla birlikte bozunma oranlarının hızlandığı belirlenmiştir (Li ve diğ., 2019).

Ek olarak, Ceylan ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, farklı çapraz bağlayıcı oranları ile sentezlenen PVA-Kitosan hidrojellerinin mekanik ve kimyasal dayanımları incelenmiştir. Çalışmada, çapraz bağlayıcı miktarının artmasının, hidrojellerin şişme oranlarını düşürdüğü ancak mekanik dayanımlarını artırdığı rapor edilmiştir. Çalışma, çapraz bağ yapısının ve polimer bileşiminin hidrojellerin şişme ve degradasyon davranışları üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (Ceylan ve diğ., 2021).

Bu alışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, PVA-Kitosan hidrojellerinin şişme ve degradasyon davranışlarının sentez yöntemine, çapraz bağ yoğunluğuna, kitosan konsantrasyonuna ve çevresel pH değerine bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda etkin bir şekilde kullanılabilmesi için şişme ve degradasyon mekanizmalarının detaylı bir şekilde karakterize edilmesi byknem taşımaktadır. Özellikle, kontroll ilaç salımı, doku mühendisliği ve yarartleri gibi uygulamalarda, bu parametrelerin optimize edilmesi gerekmektedir. Literatürdeki bulgular, PVA-Kitosan bazlı hidrojellerin biyouyumlu, biyobozunur ve pH'ya duyarlı malzemeler olarak çeşitli biyomedikal alanlarda kullanılabileceğini göstermektedir.

2.8 Yapay Sinir Ağları (YSA)

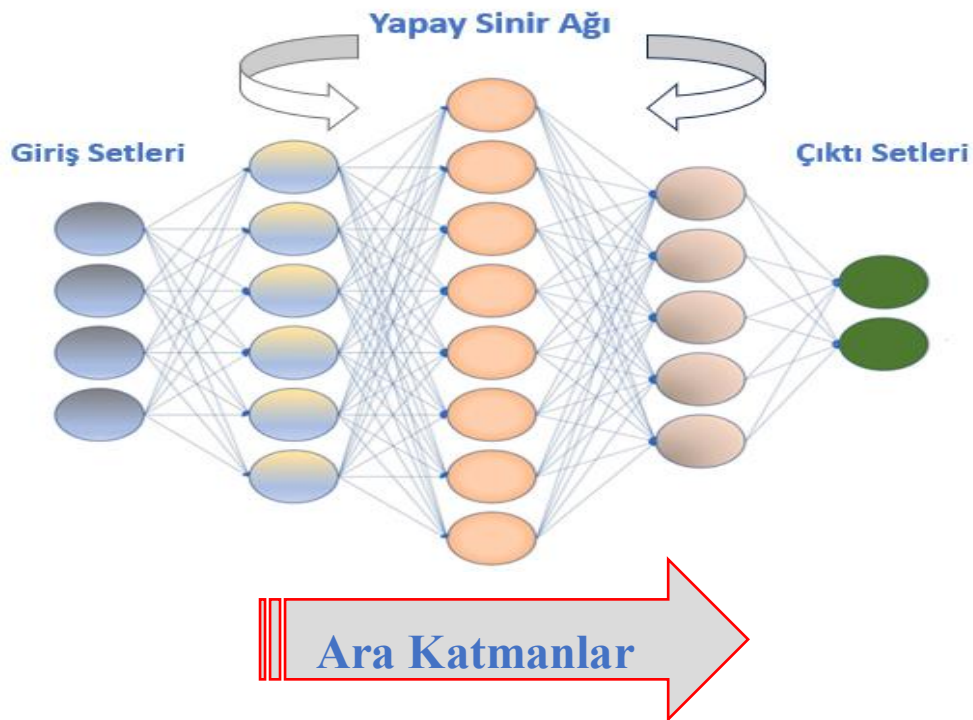
Yapay sinir ağları (YSA), insan beynindeki nöronların yapısından ve işleyişinden esinlenerek geliştirilmiş hesaplama sistemleridir. Bu ağlar, bilgisayarların kendi kendinerenme, akıl yürütme ve çıkarımlar yapabilme gibi insanazg bazı yetenekleri simüle etmesine olanak tanır (Maier ve diğ, 2023). YSA, ayrıca insan beynininrenme, tahmin, kümelenme, optimizasyon, genelleme ve sınıflandırma gibi işlevselzelliklerini başarılı bir şekilde taklit edebilir. Karmaşık dağılımlızellikleri kolayca haritalayabilmesi, eğitim setinde bulunmayan girişlere uygun sonularretebilmesi ve tekrarlanan eğitimler yoluyla ağrlıkları belirleyebilmesi gibizellikleri, YSA'nın sınıflandırma uygulamalarında sıkça tercih edilmesinin başlıca nedenlerindendir (Uğuz, 2012).

Dijital ağda, siber güvenlik, sosyal medya, tahminler, sağlık verileri gibi çeşitli veri türleri bulunmaktadır. Bu verilerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve analiz edilmesi oldukça büyük birnem arz etmektedir. Bu açıdan, makinerenmesi ve yapay zekâ teknikleri ile akıllı otomatik uygulamalar geliştirilmiştir. Yapay sinir ağları (YSA) alanlarının analizi, çeşitli uygulama alanlarında geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. Bu uygulama alanlarına tıbbi teşhis, yüz tanıma, adli bilimler, sosyal medya, robotik, hava tahmini, havacılık gibirnekler verilebilirzellikle, kimyasal kinetik, ilaç salınımı modelleme kinetiği, endüstriyel reaktör davranış tahmini, elektroforetik teknik optimizasyonu gibi alanlarda da etkin kullanılmaktadır.

Yapay sinir ağı gibi yenilikçi hesaplama teknikleri, önceki eğitim verilerine dayalı olarak çeşitli giriş verilerini işleyebilir ve bu sayede belirli patolojilerin veya biyomedikal madde gruplandırması gibi hastalığın teşhisi ve tedavisi açısından önemli ve yararlı bilgiler sağlayabilir. Örneğin, YSA'lar lösemi sınıflandırması, hastaların idrar ve kan analizleri, radyografik görüntülerin değerlendirilmesi gibi tıbbi alanlarda kullanılmaktadır. Bu kullanım, veri analizi ve sınıflandırma süreçlerinde yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağlamaktadır (Goel ve diğ, 2023).

2.8.1.Yapay sinir ağlarının yapısı

Yapay sinir ağı (YSA), işlevlerini gerçekleştirebilmek için belirli bir fiziksel yapıya sahiptir. Bu yapı genellikle giriş katmanı, gizli katman ve çıkış katmanı olmak üzere üç ana katmandan oluşur. Giriş katmanı, dış dünya ile etkileşimi sağlar; ara (gizli) katman gelen bilgileri işler ve çıkış katmanı, YSA' nın sonuçlarını dışa aktarır. Giriş katmanındaki işlem elemanları, bilgiyi herhangi bir değişiklik yapmadan gizli katmana iletir. YSA 'nın nöron sayısı ve katman sayısı uygulamanın amacına bağlı olarak tasarlanabilir. Şekil 2.32'de üç katmana sahip YSA yapısının şeması gösterilmektedir (Uğuz, 2012).



Şekil 2.32: Yapay sinir ağı katmanlarının şematik gösterimi (Pantic ve diğ, 2023).

2.9. Yapay Sinir Ağı (YSA) Modeli ile Şişme ve Degradasyon Modellenmesi

Yapay Sinir Ağları (YSA) modellerinin performans değerlendirmesi, tahmin edilen ve gerçek değerler arasındaki hata ve doğruluk seviyelerinin belirlenmesi amacıyla çeşitli istatistiksel ölçütler kullanılarak gerçekleştirilir. Kök Ortalama Kare Hatası (RMSE) ve Ortalama Kare Hatası (MSE), tahmin hatalarının büyüklüğünü değerlendirirken, RMSE büyük hatalara daha duyarlıdır. Ortalama Mutlak Yüzde Hatası (MAPE), hata oranını yüzde cinsinden ifade ederek modelin genelleme performansını ölçer, ancak küçük gerçek değerler için aşırı duyarlı olabilir. Korelasyon Katsayısı (R) ise tahmin edilen ve gerçek değerler arasındaki doğrusal ilişkiyi belirleyerek modelin uyum düzeyini gösterir; 1'e yakın R değeri yüksek uyumu, 0'a yakın değerler zayıf ilişkiyi, negatif değerler ise ters korelasyonu ifade eder. Genel olarak, düşük RMSE, MSE ve MAPE değerleri ile yüksek R değeri, modelin başarılı bir şekilde öğrenme gerçekleştirdiğini ve yüksek doğrulukta tahmin yapabildiğini göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan istatistiksel değerlendirme kriterlerine ait eşitlikler, 2.3-2.6 numaralı denklemler olarak sunulmuştur.

- Ortalama Hata Kareleri Toplamının Karekökü (RMSE)
- Hata Kareleri Ortalaması (MSE)
- Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi (MAPE)
- Korelasyon Katsayısı (R)

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.3)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2} \quad (2.4)$$

$$MAPE(\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{y_i - x_i}{x_i} \right| \times 100 \quad (2.5)$$

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2 \quad (2.6)$$

Burada; x_i her bir gözlem için elde edilen deneysel veri, y_i her bir gözlem için hesaplanan tahmin değeri, N toplam gözlem sayısını, $\bar{x}$ tüm deneysel verilerin ortalamasını, $\bar{y}$ ise modelden elde edilen tahminlerin ortalamasını ifade etmektedir.

Bu tez çalışmasında, PVA/Kitosan hidrojel­leri, donma-çözölme yöntemiyle farklı parametreler altında sentezlenmiştir. Bu parametreler arasında pH ortamları, kitosan konsantrasyonları ve donma-çözölme döngüleri bulunmaktadır. Sentezlenen hidrojellerin morfolojik yapıları, SEM analizi ile incelenmiş, kimyasal yapıları ise FTIR yöntemiyle karakterize edilmiştir.

Hidrojellerin şişme ve degradasyon davranışları, farklı pH ortamlarında ve belirli zaman aralıklarında yapılan analizlerle değerlendirilmiştir. Şişme oranları ve degradasyon süreçleri, farklı pH koşulları ve kitosan konsantrasyonları altında karşılaştırılarak biyomedikal uygulamalardaki potansiyel kullanım alanları ortaya konmuştur. Bu incelemeler, biyomedikal alanlarda kullanılacak uygun hidrojellerin tasarımına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır. Elde edilen veriler, belirli matematiksel modellerle analiz edilmiştir.

Bu modellerin amacı, hidrojin şişme ve degradasyon davranışlarını daha doğru bir şekilde tahmin edebilmek ve bu davranışların biyomedikal uygulamalara olan etkilerini anlamaktır. Böylece, tezde yapılan analizler ve modellere dayalı bulgular, biyomedikal alanında çeşitli terapötik uygulamalar için optimize edilmiş hidrojel formülasyonlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

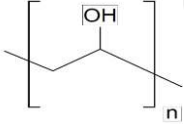
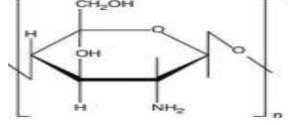
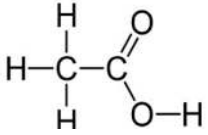
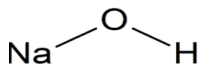
3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, yapısında farklı oranlarda kitosan içeren PVA/Kitosan (Polivinil Alkol/Kitosan) hidrojel­leri donma-çözölme yöntemi ile sentezlenmiştir. Çeşitli D-Ç döngü sayısında sentezlenen bu hidrojellerin farklı pH'lardaki çözeltilerde şişme ve degradasyon davranışları incelenmiştir.

3.1. Kullanılan Malzemeler

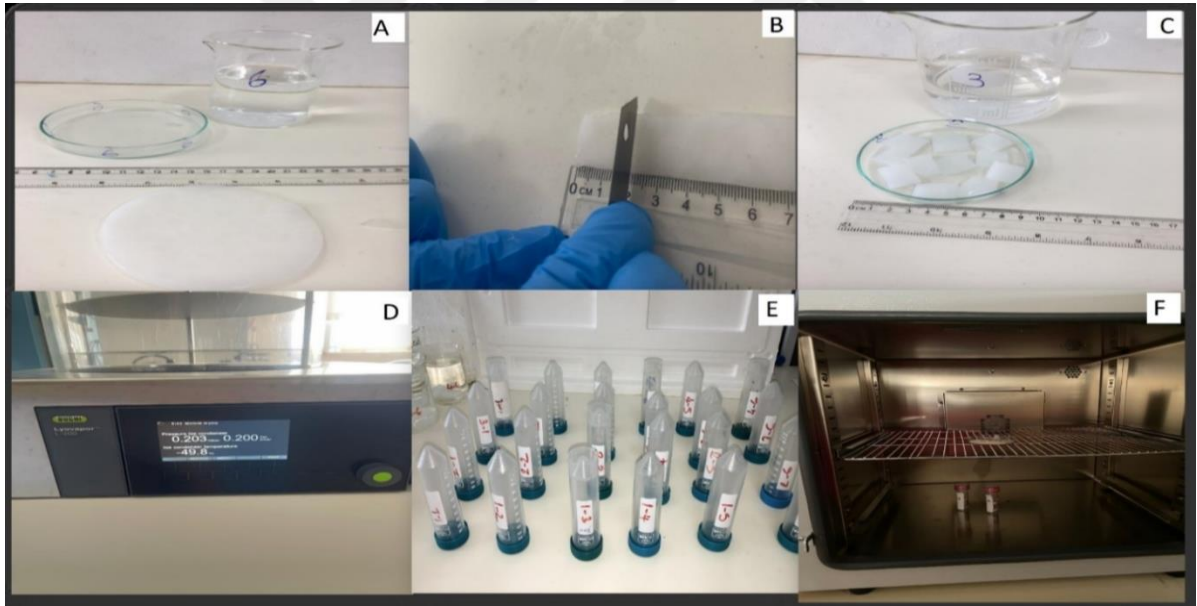
Tablo 3.1'de, deneyde kullanılan temel kimyasal bileşenlerin isimleri, moleküler ağırlıkları, kimyasal yapıları ve formülleri verilmiştir. Tez çalışması kapsamında kullanılan PVA polimeri (%98 saflıkta) Sigma Aldrich (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir. Kitosan, ABCR (Almanya) firmasından temin edilmiştir. Çözücü olarak kullanılan asetik asit (%100 saflıkta) Merck (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir.

Tablo 3.1: Deneyde kullanılan kimyasallar ve özellikleri.

Kimyasal Bileşen	Kimyasal Yapı	Moleküler Ağırlık (g/mol)	Kimyasal Formül
PVA (Polivinil Alkol)		85.000-124.000	$(C_2H_4O)_n$
Kitosan		190.000-375.000	$(C_6H_{11}NO_4)_n$
Asetik Asit (Çözücü)		60,05	CH_3COOH
HCl (Hidroklorik Asit)	$H - Cl$	36,46	HCl
NaOH (Sodyum Hidroksit)		40,00	NaOH

3.2. Hidrojellerin Sentezlenmesi

PVA/Kitosan hidrojelleri, D-Ç yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Önce PVA' nın ağırlıkça %15' lik çözeltisi hazırlanmıştır. Bunun için PVA saf su içerisinde, 85°C sıcaklıkta manyetik karıştırıcı ile 3 saat boyunca karıştırılarak tamamen çözünmüştür. Bu işlem sırasında homojen ve viskoz bir PVA çözeltisi elde edilmiştir. Kitosan çözeltisi ise %2'lik asetik asit çözeltisi içerisinde ağırlıkça %3 kitosan içerecek şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan PVA ve kitosan çözeltileri kullanılarak, hacimce %0, %10, %20, %30, %40 ve %50 kitosan çözeltisi içeren altı adet PVA/Kitosan çözeltileri 40°C sıcaklıkta manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlanmıştır. Bu çözeltiler farklı sayılardaki D-Ç çevrim işlemlerine tabi tutularak farklı çapraz bağ derişimine sahip hidrojeller elde edilmiştir. D-Ç bir çevrimi, hazırlanan PVA/Kitosan çözeltisinin, -20 °C'de 18 saat dondurulup daha sonra oda sıcaklığında 3 saat bekletilerek çözülme işlemini içermektedir. Petri kapları içerisine alınan ve altı farklı içeriğe sahip olan PVA/Kitosan çözeltilerine sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 kez D-Ç çevrimi uygulanarak toplam 24 adet farklı türde hidrojel sentezlenmiştir.



Şekil 3.1: Deneysel aşamaların şematik gösterimi. (A) Sentezlenmiş hidrojel örneklerinin genel görüntüsü. (B) Hidrojellerin 2×2 cm² boyutlarında kesilme aşaması. (C) Kesilmiş hidrojel örneklerinin 2×2 cm² boyutundaki son hali. (D) Hidrojellerin kurutulması için kullanılan liyofilizasyon cihazı. (E) Çözelti hazırlanmasında kullanılan ve hidrojel kodlarına göre etiketlenmiş falcon tüpleri. (F) Hidrojellerin 37 °C sıcaklıkta bekletilmesi için kullanılan etüv cihazı.

3.3. Şişme ve Degradasyon Testleri

3.3.1 Şişme testi

PVA/Kitosan hidrojel­leri, deneysel parametreler doğrultusunda farklı pH seviyelerindeki (2, 5, 7, 9 ve 12) PBS çözeltilerinde şişme testine tabi tutulmuştur. Bu amaçla, hazırlanan 24 hidrojel örneği, 2cm x 2cm boyutlarında kesilerek parçalara ayrılmıştır. Bu hidrojellerin saf su içerisinde 3 gün boyunca şişmesi sağlanmıştır. Saf su içerisinde ağırlıkça dengeye gelerek denge şişme değerine ulaşan hidrojeller liyofizasyon işlemine tabi tutularak tamamen kurutulmuştur (Şekil 3.4). Kuru tartımları alınan her hidrojel, pH değerleri 2, 5, 7, 9 ve 12 olan ağırlıkça %1' lik PBS çözeltilerine konulmuştur. Çözeltilerin pH ayarlamaları için HCl ve NaOH kullanılmıştır. 24 hidrojel türünün beş farklı pH seviyesinde toplam 120 adet şişme kinetiği testi gerçekleştirilmiştir. 21 gün boyunca 24 saat arayla her numunenin tartımları alınmıştır. Bunun için hidrojel örnekleri, 37 °C'deki çözeltilerden, belirli zaman aralıklarında çıkarılarak tartımları yapılmıştır. Hazırlanan PVA/Kitosan hidrojellerinin şişme davranışlarını ve yüzde şişme değerlerini hesaplamak için sırasıyla Eşitlik 3.1 ve 3.2 kullanılmıştır:

$$S_d = \frac{m_d - m_0}{m_0} \quad (3.1)$$

$$\%S = \frac{S_d}{S_t} \times 100 \quad (3.2)$$

Burada, **S_d**: hidrojin denge anındaki su içeriğini (dengede şişme değeri),

m_d: saf su içerisinde dengeye ulaşan hidrojin kütlesini,

m₀: hidrojin kuru kütlesini,

S_t: herhangi bir t anındaki şişme değerini,

%S: yüzde şişme değerini ifade etmektedir.

Bu yöntemle, hidrojellerin kuru kütle birimi başına absorbe edebildikleri su miktarı (S_d, g su / g kuru polimer) hesaplanmıştır.

3.3.2 Degradasyon testi

Sentezlenen hidrojellerin, farklı pH' lardaki çözelti içinde yapılan şişme testleri sonunda kurutulmasıyla degradasyon testleri yapılmıştır. Bunu için her bir hidrojel türünün şişme testi öncesi ve sonrası kuru kütle farkından yararlanarak % degradasyon değerleri hesaplanmıştır. Bunun için eşitlik 3.3. kullanılmıştır.

$$\text{Degradasyon}(\%) = \frac{m_0 - m_2}{m_0} \quad (3.3)$$

m_0 : hidrojelin başlangıç kuru ağırlığını,

m_2 : degradasyon sonrası hidrojelin ağırlığını ifade etmektedir.

Hidrojeller, sentez parametreleri ve şişme testlerinin yapıldığı çözelti pH değerleri göz önüne alınarak sistematik bir şekilde kodlanmıştır. Kodlama sistemi; çapraz bağlanmada döngü sayısını (D-Ç çevrim sayısını), hidrojel sentezinde kullanılan kitosan çözelti yüzdesini ve test edilen ortamın pH seviyesini içermektedir. Hidrojeller CxPypHz şeklinde kodlanmıştır. Bu kodlama işleminde x ; D-Ç çevrim sayısını, y ; kitosan çözelti yüzdesini ve z ise pH değerini belirtmektedir. Örneğin C2P30pH9 kodlaması; iki D-Ç çevrimi ile sentezlenen, yapısında hidrojel sentez sırasında hacimce %30 kitosan çözeltisi içeren hidrojelin pH 9' daki testini temsil etmektedir.

3.4. Yapısal Karakterizasyon

3.4.1 FT-IR analizi

Tez kapsamında sentezlenen hidrojellerin FT-IR spektrumları, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda bulunan Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spektrofotometre cihazı ile elde edilmiştir.

3.4.2. SEM analizi

Hidrojellerin yüzey morfolojileri, taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak detaylı bir şekilde karakterize edilmiştir. Görüntüleme işlemleri için, SEM laboratuvarında bulunan EVO marka LEO model taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır (Şekil 3.2). Ölçümler, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2: SEM cihazı.

3.5. Yapay Sinir Ağı Tasarımı

Şişme ve degradasyon oranlarının hesaplanmasında, üç katmanlı ileri beslemeli geriye yayımlı ağ (YSA) modeli kullanılmıştır. İlk katman olan girdi katmanına dışarıdan veriler verilmiştir. Şişme modellemesinde kullanılan girdi verileri, pH, zaman (gün), kitosan oranı ve donma-çözülme çevrim sayısı olmak üzere dört parametreyi içermektedir. Degradasyon modellemesinde ise, pH, kitosan oranı ve donma-çözülme çevrim sayısı olmak üzere üç parametre kullanılmıştır.

Şişme modellemesinde, üç katmandan oluşan bir yapı kullanılmış olup, aradaki gizli katman bölümünde, girdi katmanından gelen bilgilerin çıktı katmanına iletilerek işlendiği 20 adet logaritmik sigmoid fonksiyonu (logsig) kullanılmıştır. Degradasyon modellemesinde ise benzer şekilde üç katmanlı bir yapı tercih edilmiş olup, gizli katmanda 10 adet logaritmik sigmoid fonksiyonu (logsig) kullanılmıştır.

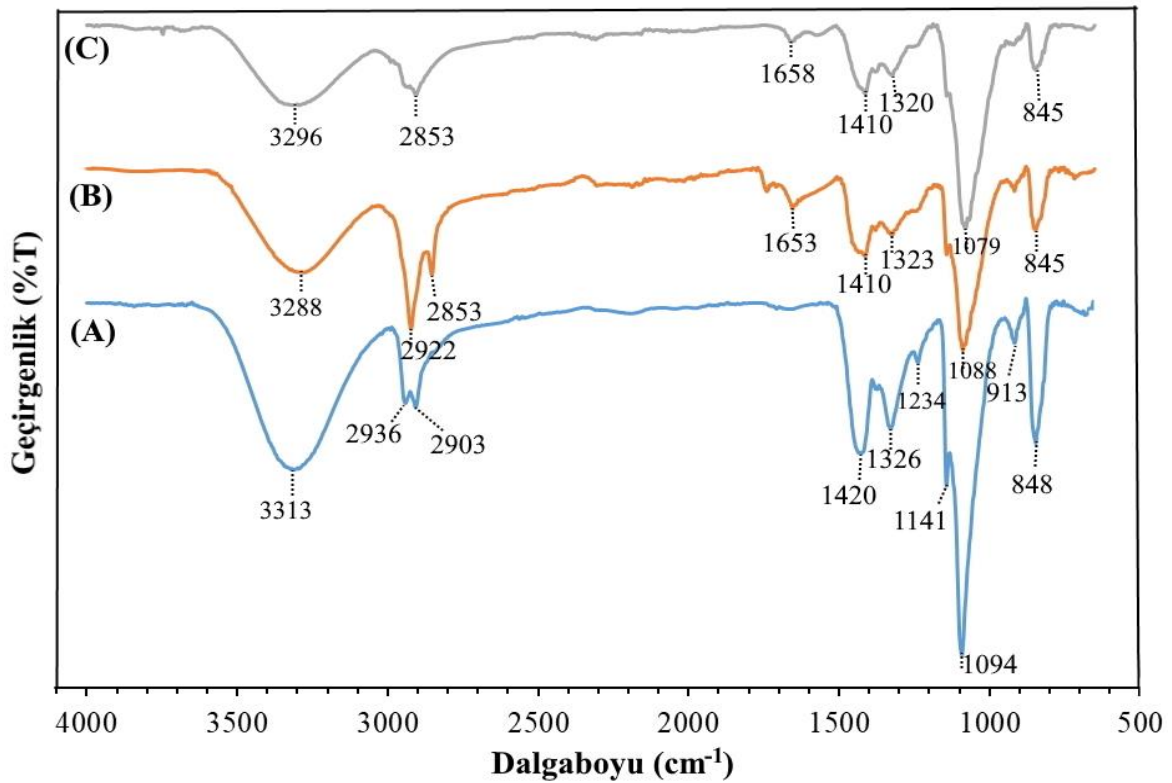
YSA modelinin tasarımında, MATLAB ve Neural Network Toolbox kullanılmıştır. Ağı eğitmek ve ağırlıkları optimize etmek amacıyla Bayesian regularization geriye yayılımı (trainbr) yöntemi tercih edilmiştir. MATLAB ortamında yazılan özel kodlar aracılığıyla veri seti ağ yapısına tanıtılmış ve eğitim süreci gerçekleştirilmiştir. Eğitim aşamasında en uygun ağ yapısı belirlenmiş ve ağ yapısı kaydedilerek model oluşturulmuştur. Veri seti rastgele iki gruba ayrılmıştır: verilerin %70'i ağı eğitimi için, geri kalan %30'u ise modelin doğrulama ve test aşamaları için kullanılmıştır. Geliştirilen model, daha önce görmediği test verileri ile sınanarak model başarısı, istatistiksel değerlendirme teknikleriyle ölçülmüştür.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1 Yapısal Karakterizasyonlar

4.1.1 FT-IR Analizi

Polimerlerin FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) spektrumları, diğer organik veya inorganik bileşiklerden bazı yönleriyle ayrışır. Bu farklılıkların temel nedenleri, polimerlerin yüksek moleküler ağırlığa sahip olmaları, tekrarlayan birimlerden oluşmaları ve düzenli bir yapıya sahip olmalarıdır. Polimerlerin uzun ve karmaşık yapıları nedeniyle bazı pikler geniş ve yoğundur. Sentezlenen PVA/kitosan hidrojel kompozitlerinin yapısal karakterizasyonu FT-IR yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. FT-IR spektrumları, 600-4000 cm^{-1} dalga boyu arasında incelenmiş ve elde edilen sonuçlar, fonksiyonel grupların mevcut olduğu karakteristik pikler üzerinden değerlendirilmiştir.



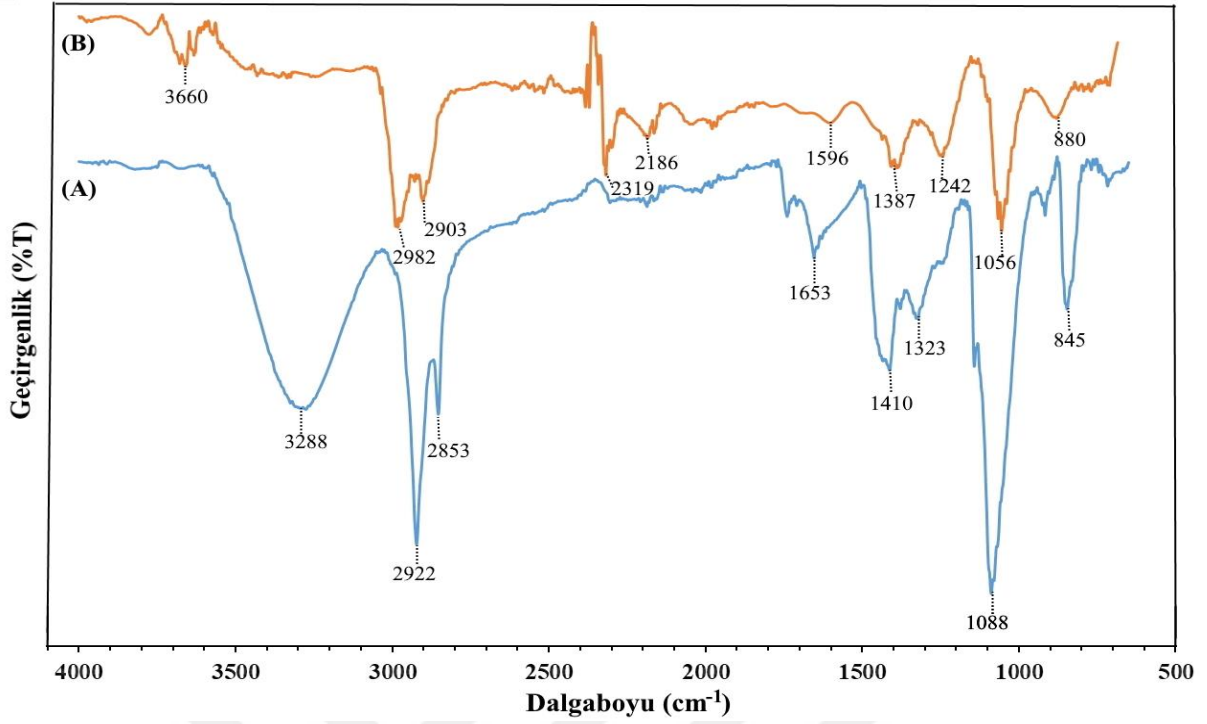
Şekil 4.1: C1-P0 (A), C1-P30 (B) ve C1-P50 (C) hidrojellerine ait FT-IR spektrumları

Şekil 4.1’ de yapısında kitosan içermeyen PVA hidrojel (A) ile %30 kitosan çözeltisi (B) ve %50 kitosan çözeltisi (C) içeren PVA/kitosan hidrojellerinin FT-IR spektrumları verilmiştir. Burada yer alan A spektrumu saf PVA hidrojeline ait FT-IR spektrumdur. Bu spektrum üzerinde 3313 cm^{-1} ’de geniş bir bant olarak gözlemlenen pik hidroksil gruplarından kaynaklı O-H gerilme titreşimleridir.

2936 cm^{-1} ve 2903 cm^{-1} ’ de görülen pikler metil gruplarına ait alifatik C-H gerilme titreşimleri olarak karşımıza çıkmaktadır. 1420 cm^{-1} ’de gözlemlenen pik, CH_2 bükülme titreşimlerine, 1094 cm^{-1} ‘deki keskin bant, PVA ana zincirinde bulunan alifatik C-O-C simetrik gerilmesine (asetil grubuna) karşılık gelmektedir. Ayrıca, 848 cm^{-1} civarında görülen pik C-H dış düzlem bükülme titreşimlerine işaret etmektedir (Tran Vo ve diğ, 2022b).

PVA yapısına kitosan girmesiyle FT-IR spektrumlarında değişimler meydana geldiği görülmektedir. PVA hidrojeline ait 3313 cm^{-1} ’ de oluşan hidroksil gruplarından kaynaklı O-H gerilme titreşim piki, kitosana ait N-H gerilme titreşimlerinin etkisiyle (B) spektrumunda 3288 cm^{-1} ’ e kaydıği görülmektedir. (C) spektrumunda, yapıdaki kitosan miktarının artmasına bağlı olarak PVA ve kitosan arasındaki C-N bağının artması sonucu (B) spektrumunda görülen 3288 cm^{-1} ’ deki pikin 3296 cm^{-1} ’ ye kaydıği görülmektedir. Kitosan miktarı arttıkça bu bantların genişlemesi iki polimer arasındaki etkileşimin yoğunlaştığını göstermektedir (Korkut ve diğ, 2021). (B) ve (C) spektrumlarında görülen 2952 ve 2953 cm^{-1} ’ deki pikler metil gruplarına ait CH_2 titreşimlere aittir. 1653 ve 1658 cm^{-1} ’ oluşan pikler kitosan yapısındaki karakteristik amit gruplarına ait N-H eğilme titreşimleridir. Kitosan yapısındaki alifatik amino gruplarının etkisiyle, (A) spektrumunda görülen 1094 cm^{-1} ‘deki keskin pik (B) ve (C) spektrumlarında sırasıyla 1088 ve 1079 cm^{-1} ‘e kaydıği, 1420 cm^{-1} ’deki CH_2 pikinin ise CH_2 etkileriyle 1410 cm^{-1} ’ye kaydıği görülmektedir (Çiftci ve diğ, 2015).

Elde edilen FT-IR spektrumları incelendiğinde piklerinin örtüşmesi, malzemenin iyi bir kompozit oluşturduğunu ve moleküler etkileşimlerin sağlam olduğunu ifade etmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, PVA ile kitosanın birbirlerine iyi derecede graft olarak başarılı bir şekilde IPN yapılı PVA/Kitosan hidrojellerinin sentezlendiği söylenebilir.



Şekil 4.2: C1P30 ve C1P30pH2 hidrojellerine ait FT-IR spektrumları.

Şekil 4.2’ de, C1P30 hidrojel ve bu hidrojin pH2 çözeltisinde 21 gün beklemesiyle oluşan C1P30pH2 hidrojinin FT-IR spektrumları verilmiştir. Bu spektrumlar incelendiğinde, pH2 çözelti ortamında bekletilen hidrojin spektrumunda değişiklikler meydana geldiği görülmektedir. Literatürden, PVA/Kitosan hidrojellerinin asit çözeltisinde degradasyona uğramasıyla FT-IR spektrumlarında birkaç spesifik değişikliğe neden olduğu bilinmektedir.

Asidik ortam, PVA ve kitosanın fonksiyonel grupları üzerinde etkili olup, bağ yapısını değiştirerek yeni bileşiklerin oluşumunu hızlandırabilir (Enoch ve diğ, 2023; Zhang ve diğ, 2021).

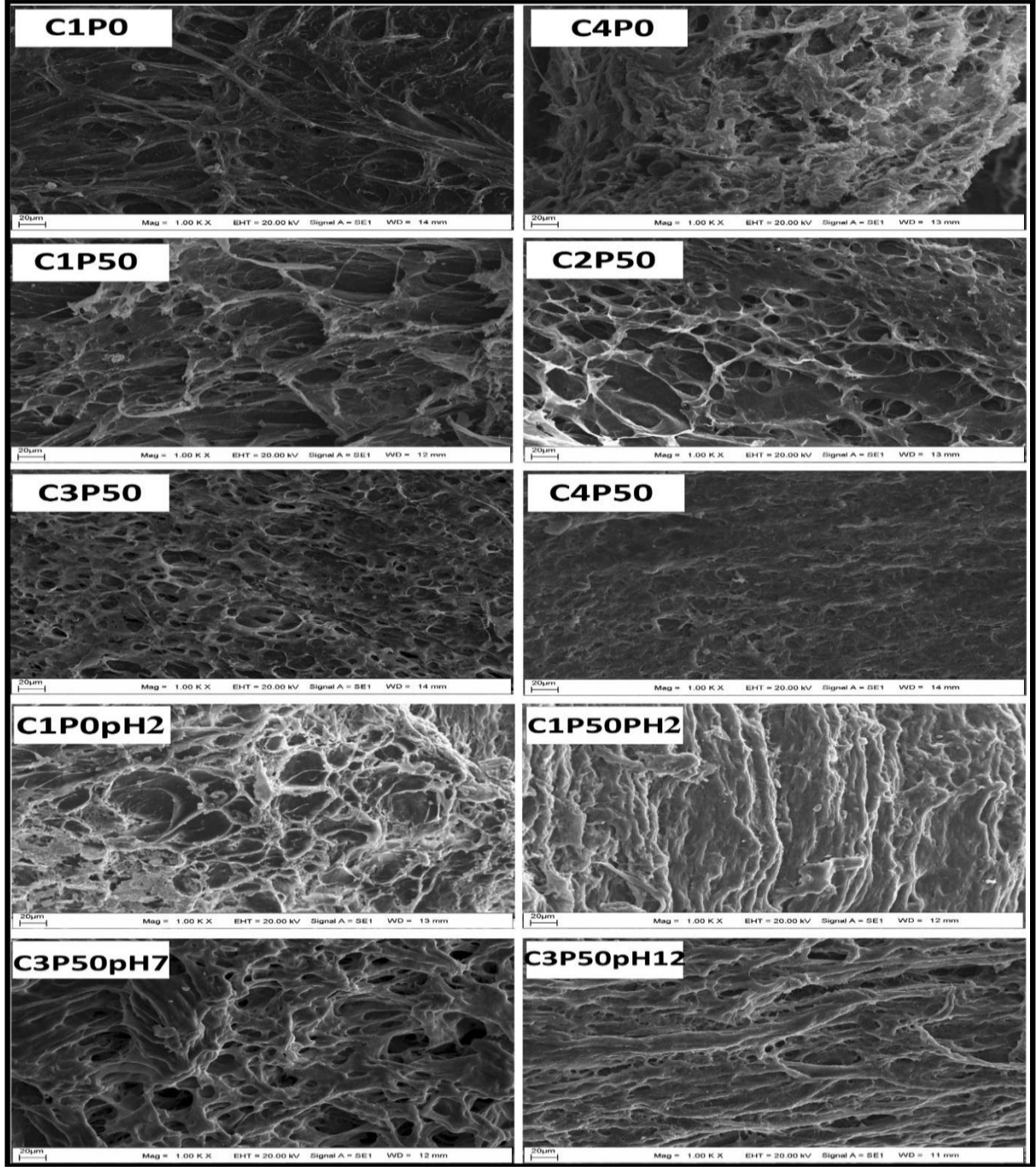
Bu durum FT-IR spektrumunda bazı karakteristik değişiklikler olarak gözlenebilir. Şekildeki **A** ve **B** spektrumları incelendiğinde, pH2 çözelti ortamında bekletilen hidrojin spektrumunda belirgin ve karakteriatik farklılıklar oluşmuştur. **A** spektrumu düzenli ve geniş iken **B** spektrumunun pik şiddetlerinde azalma, pik değerlerinde kayma, yeni piklerin oluşumu ve düzensizliklerin olduğu görülmektedir.

A spektrumundaki –OH gerilme titreşimlerinin ve PVA/Kitosan arasındaki C-N etkileşimlerinin sebep olduğu 3288 cm⁻¹'deki pikin **B** spektrumunda 3660 cm⁻¹'e kaydığı görülmektedir. Bu durum –OH grupların ayrışması, hidrolizi ve PVA ile kitosan arasındaki etkileşimin zayıflaması olarak açıklanabilir.

Degradasyon sırasında polimer zincirlerinin kırılması sonucu **A** spektrumunda yer alan 2922 ve 2853 cm⁻¹'deki alifatik metil gruplarına ait C-H gerilme piklerinin **B** spektrumunda zayıflama ve kaymaya uğradığı görülmektedir. Asidik ortamda kitosanın amin grupları protonlanarak NH₃⁺ formuna dönüşmesi sonucu 1653 cm⁻¹'deki pik 1596 cm⁻¹'ye kaymıştır (Bhowmik ve diğ, 2024; Khan ve diğ, 2021). Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, PVA/Kitosan hidrojelinin asit ortamında degradasyona uğradığını göstermektedir.

4.1.2 Sem Analizi

Şekil 4.3'te, sentezlenmiş PVA ve PVA/kitosan hidrojel örneklerin ve bunların farklı pH seviyelerindeki çözeltilerde degradasyona uğramış hallerinin SEM görüntüleri verilmiştir. SEM görüntülerinden, pH, kitosan oranı ve D-Ç çevrim sayısı gibi parametrelerin hidrojel yüzey morfolojisine olan etkileri incelenmiştir.



Şekil 4.3: Farklı hidrojel türleri ve şartlara göre SEM görüntüleri.

Şekil 4.3'ten, yapısında kitosan bulunmayan ve tek D-Ç çevrimi ile sentezlenen C1P0 örneğinin homojen ve büyük gözenekli bir yapıya sahip olduğu fakat aynı içerikteki ve D-Ç çevrim sayısının dört olduğu C4P0 hidrojelinin ise daha sıkı yapılı ve daha küçük gözenekli bir yüzey yapısına sahip olduğu görülmektedir. Benzer durum yapısında %50 oranında kitosan çözeltisi içeren hidrojellerde geçerlidir.

Tek D-Ç çevrim sayısına sahip C1P50 hidrojel geniş, büyük gözenekli bir yapıya sahip iken D-Ç çevrim sayısı sırasıyla iki ve üç olan C2P50 ve C3P50 hidrojellerinin gözenek boyutunun küçüldüğü, daha homojen bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. D-Ç çevrim sayısı dört olan C4P50 hidrojelinin daha sıkı bir yapıya sahip olduğu, PVA segmentleri arasında daha fazla bağın oluşması ile açıklanabilir. Çünkü D-Ç sayısının artması daha yoğun bir ağ yapısının ortaya çıkmasına neden olur. İlk çevrimlerde oluşan daha büyük gözenek yapısı, çevrim sayısının artmasıyla birlikte küçülmüş ve daha kompakt bir yapıya dönüşmüştür. Çok sayıda çevrim sonucunda gözenekler azalır ve daha sıkı bir yapı ortaya çıkar (Adelnia ve diğ, 2022).

PVA hidrojel ile yapısında kitosan içeren PVA/kitosan hidrojellerinin yüzey morfolojisi kıyaslandığında, yapısal bileşenlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı morfolojide belirgin farklılıkların olduğu görülmektedir. Yapıya kitosanın girmesiyle birlikte yüzey morfolojisinde belirgin değişiklikler gözlenmiş; özellikle gözenek yapısında heterojenliğin arttığı ve daha fazla gözenek oluştuğu saptanmıştır. Bu durum, kitosanın polimer ağına dahil olması sonucu ek çapraz bağlanma noktalarının oluşmasıyla açıklanabilir.

Örneğin, Şekil 4.3'ten, C1P0 numunesi ile aynı D-Ç çevrim sayısına sahip C1P50 hidrojel kıyaslandığında, C1P50 hidrojelinde kitosan varlığı, PVA ağ yapısına daha fazla gözenek kazandırdığı, yapıya heterojenlik kattığı için gözenek boyutu artırdığı ve yüzeyde daha geniş ve düzensiz bir gözenekli yapı oluşturduğu görülmektedir (Tran Vo ve ark., 2022).

Farklı pH çözelti ortamlarında yapılan degradasyon incelemeleri, pH'ın yapısal stabilite üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Saf PVA hidrojel olan C1P0 hidrojelinin pH 2 ortamındaki degradasyonu (C1P0pH2), yapılan degradasyon testlerinden %13 olarak hesaplanmıştır. Yüzey pürüzlülüğü ve ortalama gözenek çap boyutlarının değişimleri göz önüne alındığında yüzey morfolojisinde önemli değişikliklerin olmadığı görülmektedir. Bu durum PVA segmentleri üzerinde bulunan hidrofilik hidroksil gruplarının protonlanması sonucu hidrojelın şişme değeri düşerek bozunmaya karşı direnç göstermesi olarak açıklanabilir.

Aynı sayıda D-Ç çevrim sayısına sahip fakat yapısında %50 kitosan çözeltisi içeren C1P50 hidrojelinin pH2 ortamındaki degradasyonu (C1P50pH2) sonunda yüzey morfolojisinde önemli değişikliklerin meydana geldiği görülmektedir. Büyük gözenekli yapı yerini daha küçük gözenekli ve sıkı bir hale bıraktığı görülmektedir. Yapılan degradasyon testleri sonucunda degradasyon değerinin %38 olduğu bu hidrojelde morfolojideki büyük değişimin nedeninin kitosan varlığı olduğu söylenebilir. Kitosanın asidik ortamda çözülmesi ve gözeneklerden dış ortama difüzyonu gözenekleri doldurmuştur. Ayrıca şişme değerinin kısmen azalması da daha sıkı bir yapıya dönüşmesini sağlamıştır.

Nötr ortamın hidrojel degradasyonu üzerinde önemli derecede etkisi olmadığından hidrojel morfolojisinde büyük değişimler meydana gelmemiştir. Örneğin C3P50 hidrojelini göz önüne aldığımızda, yapılan degradasyon testlerinde bozunma oranının %12 olduğu ve gözeneklerinin gömüldüğü anlaşılmaktadır. Bu durum, çevrim sayısının artmasıyla daha belirgin hale gelmiştir. C3P50pH12 hidrojelinin morfolojik yapısı incelendiğinde önemli değişimlerin olmadığı anlaşılmaktadır. Gözenekli yapı bu şartlar altında kendini koruyabilmiştir.

Bazık ortamda PVA/Kitosan hidrojellerinin degradasyon oranlarının düşük olmasına rağmen yüzey morfolojilerinde değişikliklerin meydana geldiği saptanmıştır. Örneğin C3P50 hidrojelinin pH12 ortamında (C3P50pH12) degradasyon oranı %5 civarındadır. Yüzey morfolojisi incelendiğinde homojen gözenek dağılımına sahip yapı yerini pürüzlü ve daha sıkı hale bırakmıştır. Bu durum hidrojellerin şişme değerlerinin azalması ile açıklanabilir. Büzülme davranışından dolayı hidrojel hacim küçülterek daha sıkı ve rijit bir hale gelmiştir. pH 2 gibi asidik bir ortamda degradasyonun yoğunlaştığı, gözenek yapısının daha düzensiz ve kırılğan hale geldiği gözlenmiştir. Bu durum, özellikle yüksek kitosan konsantrasyonuna sahip hidrojellerde yapısal bütünlüğün asidik koşullarda bozulduğunu göstermektedir. Öte yandan, pH 7’de yapısal bozulmanın daha az olduğu, pH 12 gibi bazık ortamlarda ise gözeneklerin daha düzenli ve dayanıklı kaldığı belirlenmiştir.

Genel olarak, SEM görüntülerinden, PVA/kitosan hidrojellerinin yapısal dayanıklılık, morfoloji ve kontrollü bozunma üzerine pH, kitosan derişimi ve D-Ç çevrim sayısı parametrelerinin etkin olduğu görülmektedir.

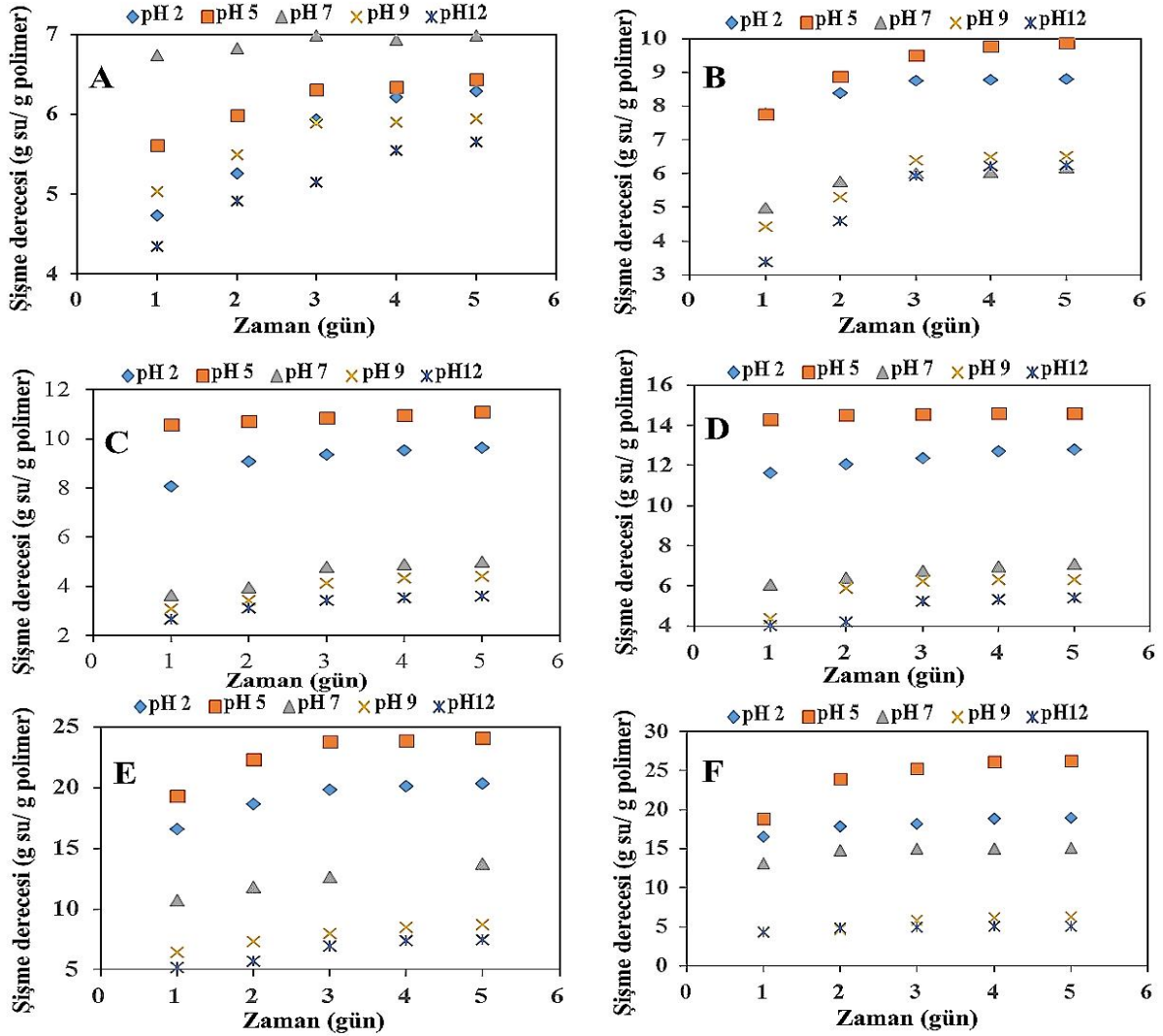
4.2. Şişme Analizi

Donma-çözülme (freeze-thaw, D-Ç) yöntemiyle sentezlenen ve liyofilizasyon (freeze-dry) yöntemiyle kurutulan PVA/kitosan hidrojel kompozitlerin şişme davranışlarına, 37 °C sıcaklıktaki çözeltilerde kitosan derişimi (%0, %10, %20, %30, %40, %50), D-Ç sayısı (1, 2, 3, 4) ve pH (2, 5, 7, 9, 12) etkileri incelenmiştir. Bu parametrelere bağılı olarak elde edilen şişme kinetik eğrileri Şekil 4.4-4.8'te gösterilmiştir.

Elde edilen grafiklerden, PVA/kitosan hidrojellerinin şişme davranışının zamanla nasıl değiştiği görülmektedir. Bu grafikler incelediğinde, ilk üç gün içerisinde hidrojeller yüksek şişme davranışı göstererek dengede şişme değerine yakın değerlerde şişme davranışı sergilemiştir. Şişme davranışını etkileyen birçok parametre bulunmaktadır. Çapraz bağ yoğunluğu, fonksiyonel grupların türü ve derişimi, polimerlerin kimyasal bileşimi ve ağ yapısı, sıcaklık ve pH gibi parametreler, hidrojin şişme davranışı ve fizikokimyasal özelliklerini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Bu faktörler, hidrojellerin şişme derecesini ve şişme hızını etkiler (Yavari & Azizian, 2022).

Hidrojellerin şişme davranışı, çözücünün polimer ağına difüzyonu, zincirlerin gevşemesi ve ağın genişlemesi olmak üzere üç ardışık aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir. Bu aşamalarda hidrojel yapısında bulunan fonksiyonel grupların varlığı etkin bir rol oynar. Özellikle hidrojin yapısındaki amino, karboksil ve hidroksil gibi su sever fonksiyonel gruplar, zincirler arası elektrostatik itme kuvvetleri ve su molekülleri ile yaptığı hidrojen bağları nedeniyle su moleküllerinin yapıya difüzyonunu sağlarlar. Elektrostatik itmeler, polimer zincirleri arasındaki boşlukların artmasına ve ağın genişlemesine yol açar. Örneğin ağda fazla sayıda amino grubu bulunması, polimer zincirleri arasındaki elektrostatik itmenin artmasına neden olarak daha hızlı bir şişme hızına sebep olur. Amino gruplarının protonlanabilir özellikleri nedeniyle, hidrojin pH duyarlılığı da artar. Düşük pH değerlerinde (asidik ortamda) amino grupları protonlanır, bu da ağın daha fazla şişmesine neden olurken, yüksek pH değerlerinde (kuvvetli baz ortamında) bu grupların deprotonasyonu şişme hızını yavaşlatabilir (Tran Vo ve diğ., 2022). Genellikle hidrojellerin şişme davranışlarının Fick yasaları çerçevesinde değerlendirilmesi mümkündür. Literatürden, PVA-kitosan hidrojellerinin şişme davranışları incelendiğinde, Fick yasalarına uyan şişme davranışına sahip olduğu görülmektedir (Bal ve diğ., 2014; Tran Vo ve diğ., 2022'a; Yavari & Azizian, 2022).

Hidrojelin dinamik şişme süreci, Fick'in difüzyon yasaları ile yakından bağlantılıdır. Fick'in birinci yasası, suyun hidrojel matrisi içerisindeki difüzyon hızının, ortamın konsantrasyon farkı ile doğru orantılı olduğunu ifade eder (Li, 2009). Fick' in ikinci yasası ise, difüzyon sürecinin zamanla dengeye ulaştığını ve hidrojelin yapısındaki su dağılımının homojen hale geldiğini açıklar. Bu durumda, su moleküllerinin matrise tamamen nüfuz etmesiyle birlikte şişme hızı azalarak durağan bir dengeye kavuşur (Bal ve diğ, 2014).



Şekil 4.4: C1 kodlu hidrojelilerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.

(A) %0 kitosan oranına sahip hidrojel (C1P0), (B) %10 kitosan oranına sahip hidrojel (C1P10), (C) %20 kitosan oranına sahip hidrojel (C1P20), (D) %30 kitosan oranına sahip hidrojel (C1P30), (E) %40 kitosan oranına sahip hidrojel (C1P40), (F) %50 kitosan oranına sahip hidrojel (C1P50).

Şekil 4.4'ten, genellikle en fazla ilk üç gün boyunca gözlemlenen hızlı şişme süreci, polimer ağındaki boşlukların su moleküllerine hızlı bir şekilde yer açmasıyla açıklanabilir.

Kitosanın yapısındaki amin gruplarının (NH_2) pH'ya duyarlı olması ve protonlanabilmesi şişme kinetiği ile ilgili doğrudan ilişkilidir. Kitosan miktarı arttıkça, hidrojellerdeki amin gruplarının sayısı da artar. Bu amin grupları asidik ortamlarda (düşük pH) protonlanarak (NH_3^+) polimer ağında daha fazla şişme sağlar, çünkü iyonik itme kuvvetleri artar. Yüksek miktarda kitosan içeren hidrojellerde, polimer zincirleri arasındaki etkileşimlerin artması difüzyon için önemli bir parametre olan n değerini dolayısıyla şişme kinetiğini değiştirebilir.

pH seviyesinin artışı, su molekülleri ile polimer arasındaki afinitede belirgin bir azalmaya neden olabilmektedir. Bu durum, suyun jelin içine difüzyon hızının yavaşlamasına neden olur ve dolayısıyla n değerinin düşmesine yol açar. Literatürden, tüm PVA/Kitosan örnekleri için elde edilen n değerleri, Fick tipi su difüzyonu karakteristiği gösterdiği belirtmektedir. Özellikle minimal şişme sergileyen PVA/kitosan örneklerinde, hidrojelin iyonlaşmasının baskın olması ve hidrojen bağlarının çözücü taşınımını düzenlemesi, n değerinin daha da düşmesine sebep olmaktadır. (Tran Vo ve diğ, 2022).

Şekil 4.4'te (A), kitosan içermeyen C1-P0 hidrojelinin beş farklı pH (2, 5, 7, 9, 12) ortamındaki şişme oranları gösterilmiştir. Bu grafik incelendiğinde, nötr ortam olan pH 7' de şişme oranının diğer pH seviyelerine kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, PVA'nın nötr ortamda hidrofilik doğası ve yapısındaki hidroksil ($-\text{OH}$) gruplarının, nötr pH koşullarında su molekülleri ile güçlü hidrojen bağları kurmasıyla açıklanabilir (Jin & Bai, 2002).

PVA'nın sahip olduğu çok sayıdaki hidroksil grubu, su molekülleri ile hidrojen bağları oluşturarak, hidrojelin daha fazla su absorbe etmesini sağlar. Nötr ortamda, PVA'nın kimyasal yapısında protonlanma veya deprotonlanma gibi yük değişimlerine neden olan bir baskı olmadığından, hidroksil grupları etkin bir şekilde suyu çekmekte ve şişme kapasitesini artırmaktadır. Nötr pH ortamında iyonize olmuş hidroksil grupları PVA'nın su ile kurduğu hidrojen bağlarının güçlü kalmasını sağlarken, bu bağlar polimerin esnekliğini artırarak şişme oranının yüksek olmasına katkıda bulunur (Minhas ve diğ, 2013).

Asidik pH ortamlarında PVA bazlı hidrojellerin şişme oranı, nötr ortama kıyasla daha düşük kalmıştır. Bu durumun nedeni, asidik ortamda hidroksil (-OH) gruplarının protonlanmasıdır. Protonlanmış hidroksil grupları su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturma kapasitesini sınırladığından, hidrojin su absorpsiyonu azalmaktadır. Dolayısıyla şişme oranı düşük kalmıştır.

Bazik pH ortamlarında ise hidroksil grupları negatif yüklü haldedir ve polimer zincirleri içeri ile dış ortamdaki ozmotik basınç farkı minimum olduğu için su absorpsiyonu düşüktür. Bu nedenle, PVA'nın şişme oranının nötr ortam dışındaki pH değerlerinde daha düşük olmasına yol açar (Gunasekaran ve diğ, 2006).

Bununla birlikte, sadece PVA'dan oluşan hidrojeller, ilk üç gün boyunca sınırlı su difüzyonuna ve diğer tür hidrojellere kıyasla daha düşük şişme kapasitesine sahip olduğu görülmektedir. Bu duruma, yapıda iyonik yüklü kopolimer içermeyen PVA segmentlerinin çapraz bağlanma sürecinde birbirleri ile daha fazla etkileşime girerek polimer ağının daha sert ve yapısal olarak daha sıkı olmasına yol açıp, su moleküllerinin ağ yapısına girmesini kısıtlamış ve dolayısıyla şişme miktarının düşük kalmasına neden olduğu söylenebilir. İlk üç günlük süreçte gözlemlenen şişme artışı, yalnızca suyun sınırlı difüzyonu ile ilişkilidir. Sonuç olarak, yüklü bir kopolimerin (kitosan gibi) hidrojel yapıda olmayışı, polimer ağının esnekliğini azaltarak hidrojin daha hızlı bir şekilde dengeye ulaşmasına neden olmuştur.

Örneğin, yalnızca PVA içeren hidrojellerin pH 5 koşullarında şişme oranı %629 olarak ölçülmüşken, %40 kitosan içeren hidrojellerin aynı koşullarda %1209 oranında şiştiği belirlenmiştir. Bu farklılık, kitosanın iyonik gruplarının su ile etkileşerek polimer ağını genişletmesi ve daha fazla su alımına izin vermesiyle açıklanabilir.

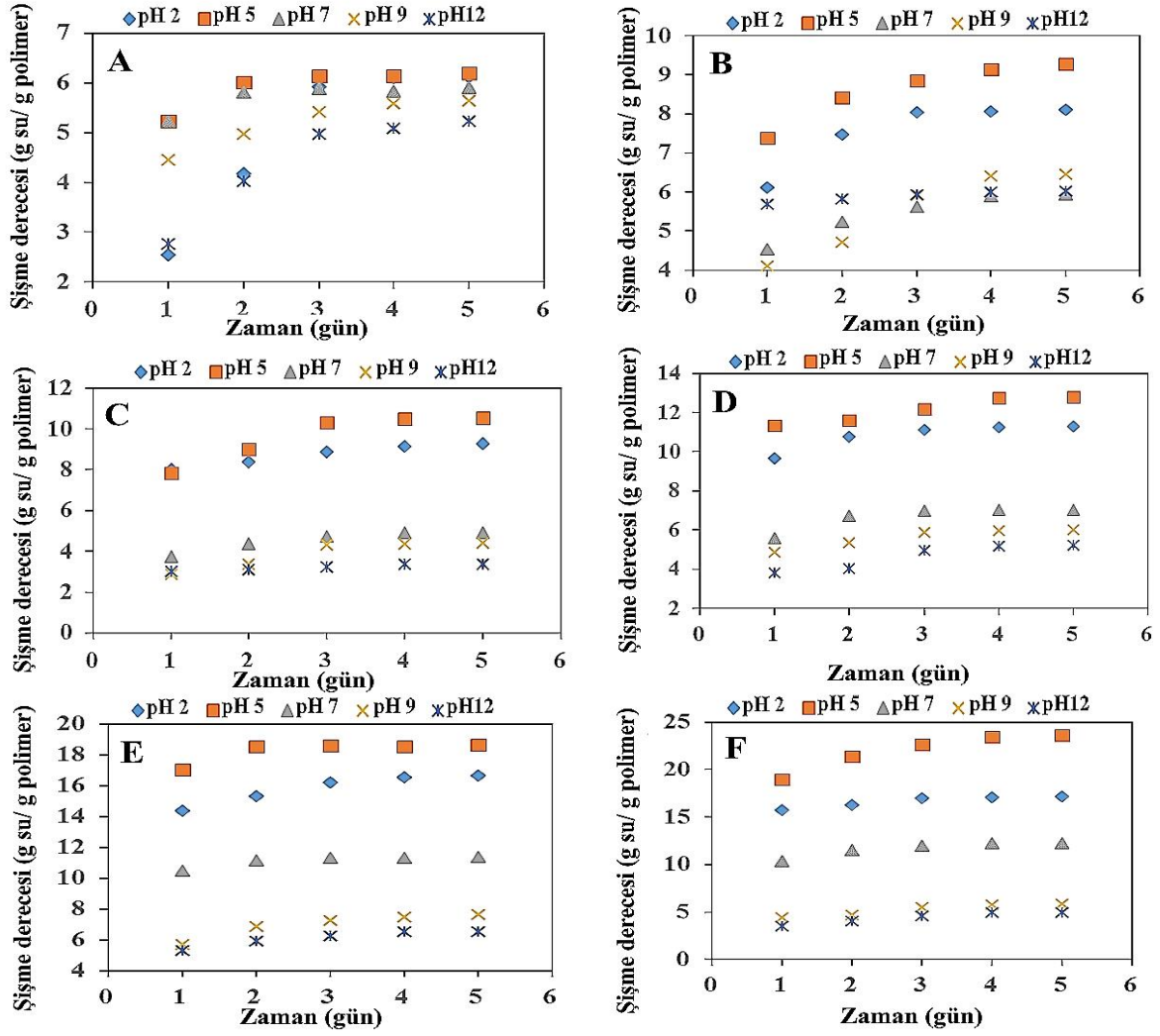
Yüklü bir kopolimerin (kitosan gibi) hidrojel yapıda bulunmaması, polimer ağının esnekliğini azaltmış ve daha düşük şişme kapasitesine sahip, ancak daha hızlı dengeye ulaşan bir yapı oluşmasına neden olmuştur. Şekil 4.4'te, kitosan polimerinin yapıya eklenmesiyle meydana gelen değişim görülmektedir. Protonlanmış amino gruplarının pozitif yük kazanması, su molekülleriyle daha güçlü elektrostatik etkileşimler geliştirmesine yol açmaktadır (Aranaz ve diğ, 2021).

Kitosanın amino gruplarının asidik ortamlarda (pH 2 ve 5) protonlanması (NH_3^+), bu grupların su molekülleriyle etkileşim kapasitesini artırarak şişme kapasitesinde belirgin bir artış sağlamıştır. Örneğin, pH 2 ortamında %10 kitosan içeren hidrojel %875 oranında şişme gösterirken, %50 kitosan içeren hidrojellerin şişme oranı %1899'a ulaşmıştır. Benzer şekilde, pH 5 ortamında %10 kitosan içeren hidrojel %986 oranında şişme gösterirken, %50 kitosan içeren hidrojel %1927 oranında şişmiştir. Bu sonuçlar, protonlanmış amino gruplarının su molekülleriyle etkileşimini artırarak hidrojin su tutma kapasitesini önemli ölçüde yükselttiğini doğrulamaktadır.

Grafikler incelendiğinde, diğer pH ortamlarına kıyasla yüksek şişme değerlerinin asidik ortamda gözlemlendiği, bazik ortamda ise kitosanın fonksiyonel gruplarının deprotonlanması sonucu amino gruplarının (NH_2) pozitif yüklerini kaybetmesi, elektrostatik kuvvetlerin zayıflamasına neden olmuştur. Böylece su molekülleriyle olan etkileşimler azalarak, hidrojin şişme kapasitesinde azalma meydana gelmiştir (Kim ve diğ., 2003)

C1-P10 kodlu hidrojellerin grafiği incelendiğinde, kitosan polimerinin hidrojel yapısına dahil edilmesiyle birlikte, su difüzyonunun önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Bu artış, şişme oranındaki yükselme ile anlaşılmaktadır. Kitosan polimerinin yapıya dahil edilmesiyle, hidrojin yapısal esnekliği artmış ve polimer ağı daha gevşek bir form almıştır.

Bu gevşek yapı, su moleküllerinin ağ yapısına daha kolay difüze olmasını sağlamış ve dolayısıyla şişme kapasitesinde artışa yol açmıştır. Yapıya kitosanın katılması, polimer ağındaki hidrojen bağ kurma yetenekli fonksiyonel grup sayısını artırarak zincirlerin birbirinden daha rahat ayrılmasına ve suyun daha geniş bir hacme yayılmasına olanak tanımıştır. Kitosanın varlığı, hidrojin iyonik kuvvetlerle daha esnek bir yapı kazanmasına ve su alımının daha hızlı gerçekleşmesine olanak sağlamıştır. İlk difüzyon basamağı hızlanmış ve polimer ağı daha fazla genişleyerek şişme sürecini hızlandırmıştır. Ancak bu durum, hidrojellerin daha uzun bir sürede dengeye ulaşmasına neden olmuştur. Örneğin, aynı pH ortamında (pH 2) incelenen hidrojellerin şişme davranışları karşılaştırıldığında, %20 kitosan içeren hidrojellerin üçüncü gün itibarıyla %1009 oranında şişme gösterdiği, buna karşılık %50 kitosan içeren hidrojellerin aynı süre zarfında %1921 oranında şişme seviyesine ulaştığı belirlenmiştir. Ancak, %20 kitosan içeren hidrojellerin üçüncü gün itibarıyla şişme dengesine ulaştığı gözlemlenirken, %50 kitosan içeren hidrojelde denge durumunun beşinci güne kadar sürdüğü tespit edilmiştir.

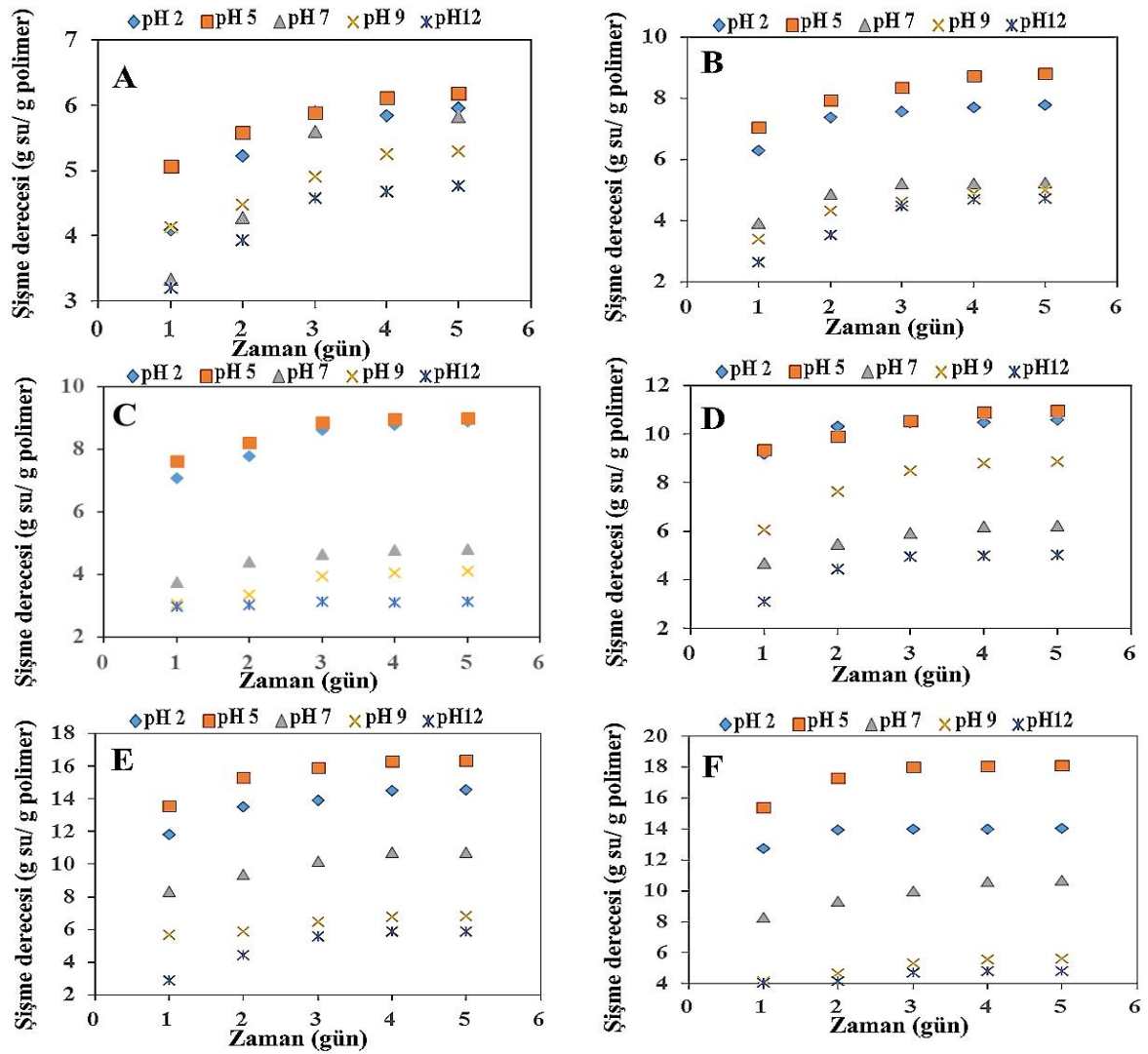


Şekil 4.5: C2 kodlu hidrojenlerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.

(A) %0 kitosan oranına sahip hidrojel (C2P0), (B) %10 kitosan oranına sahip hidrojel (C2P10), (C) %20 kitosan oranına sahip hidrojel (C2P20), (D) %30 kitosan oranına sahip hidrojel (C2P30), (E) %40 kitosan oranına sahip hidrojel (C2P40), (F) %50 kitosan oranına sahip hidrojel (C2P50).

Şekil 4.5'te, C2-P0, C2-P10, C2-P20, C2-P30, C2-P40 ve C2-P50 kodlu hidrojel örneklerinde kitosan oranındaki artışın şişme davranışına etkisi incelenmiştir. A, yapısında kitosan bulunmayan C2-P0 PVA hidrojel serisine ait grafiği göstermektedir. Bu nedenle şişme davranışı, PVA' nın kimyasal yapısına dayanmaktadır. C1-P0 ile C2-P0 hidrojenlerinin şişme davranışları karşılaştırıldığında, D-Ç çevrim sayısının artmasıyla C2-P0 hidrojenlerin şişme oranının C1-P0 kıyasla kısmen daha düşük olduğu görülmektedir.

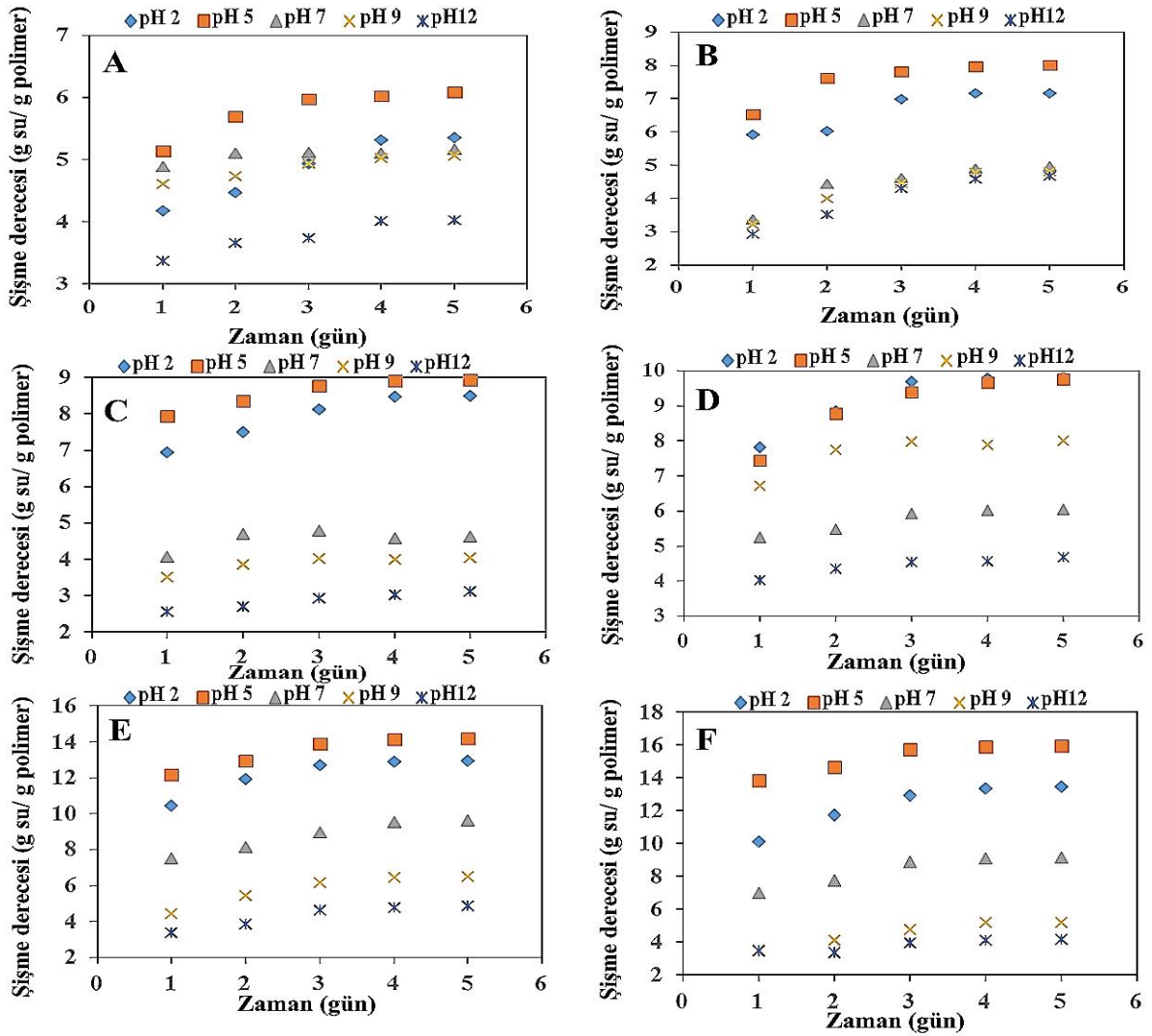
Çevrim sayısındaki artış, hidrojel yapısındaki çapraz bağ yoğunluğunu artırmaktadır. Çapraz bağ yoğunluğunun artması, polimer zincirlerinin hareket kabiliyetini kısıtlayarak su moleküllerinin hidrojel içerisine nüfuz etmesini zorlaştırmaktadır ve böylece şişme kapasitesini azaltmaktadır (He ve diğ, 2008). Şekil 4.5’ de, C2-P0 kodlu hidrojeline kıyasla yapıya kitosan eklenmesiyle, şişme yüzdelerinde belirgin bir değişiklik gözlemlenmiştir. pH 2 ve pH 5’ de en yüksek şişme değeri gözlemlenmiştir. Kitosan içeriğinin kademeli olarak artması, asit ortamlarda şişme yüzdelerinin artmasına neden olurken, bazik ortamlarda düşük şişme oranları gözlemlenmiştir.



Şekil 4.6: C3 kodlu hidrojellerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.

(A) %0 kitosan oranına sahip hidrojel (C3P0), (B) %10 kitosan oranına sahip hidrojel (C3P10), (C) %20 kitosan oranına sahip hidrojel (C3P20), (D) %30 kitosan oranına sahip hidrojel (C3P30), (E) %40 kitosan oranına sahip hidrojel (C3P40), (F) %50 kitosan oranına sahip hidrojel (C3P50).

Şekil 4.6 'da C3-P0, C3-P10, C3-P20, C3-P30, C3-P40 ve C3-P50 kodlu hidrojel örneklerine ait hidrojellerin 5 farklı pH (2, 5, 7, 9, 12) ortamındaki şişme oranları sunulmuştur. Grafik incelendiğinde, pH 7'deki şişme oranının diğer pH seviyelerine kıyasla en yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Çevrim sayısının artmasıyla birlikte çapraz bağ yoğunluğunun artması sonucu, C3-P0 kodlu hidrojinin şişme oranı, C1-P0 ve C2-P0 kodlu hidrojelere göre daha düşük bulunmuştur. Kitosan oranının kademeli olarak artmasıyla şişme oranlarının yükseldiği anlaşılmaktadır. Asidik ortamlar olan pH 2 ve pH 5'te şişme oranları yüksek seviyelerdeyken, bazik ortamlarda (pH 9 ve pH 12) daha düşük şişme oranları gözlemlenmektedir.



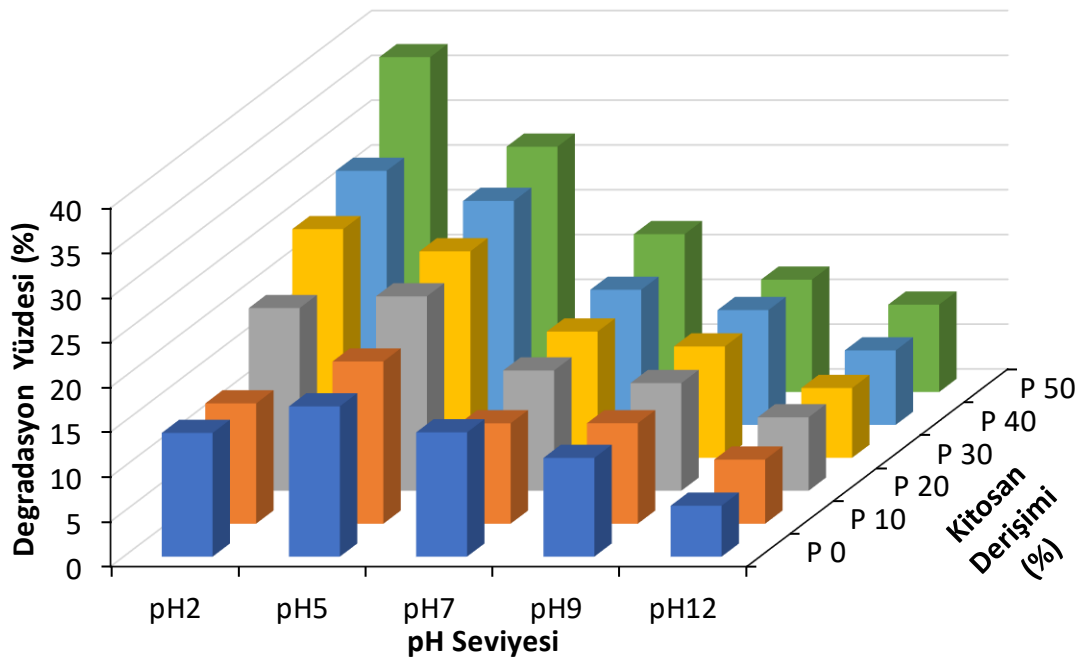
Şekil 4.7: C4 kodlu hidrojellerin farklı pH seviyelerinde gösterdiği şişme grafiği.

(A) %0 kitosan oranına sahip hidrojel (C4P0), (B) %10 kitosan oranına sahip hidrojel (C4P10), (C) %20 kitosan oranına sahip hidrojel (C4P20), (D) %30 kitosan oranına sahip hidrojel (C4P30), (E) %40 kitosan oranına sahip hidrojel (C4P40), (F) %50 kitosan oranına sahip hidrojel (C4P50).

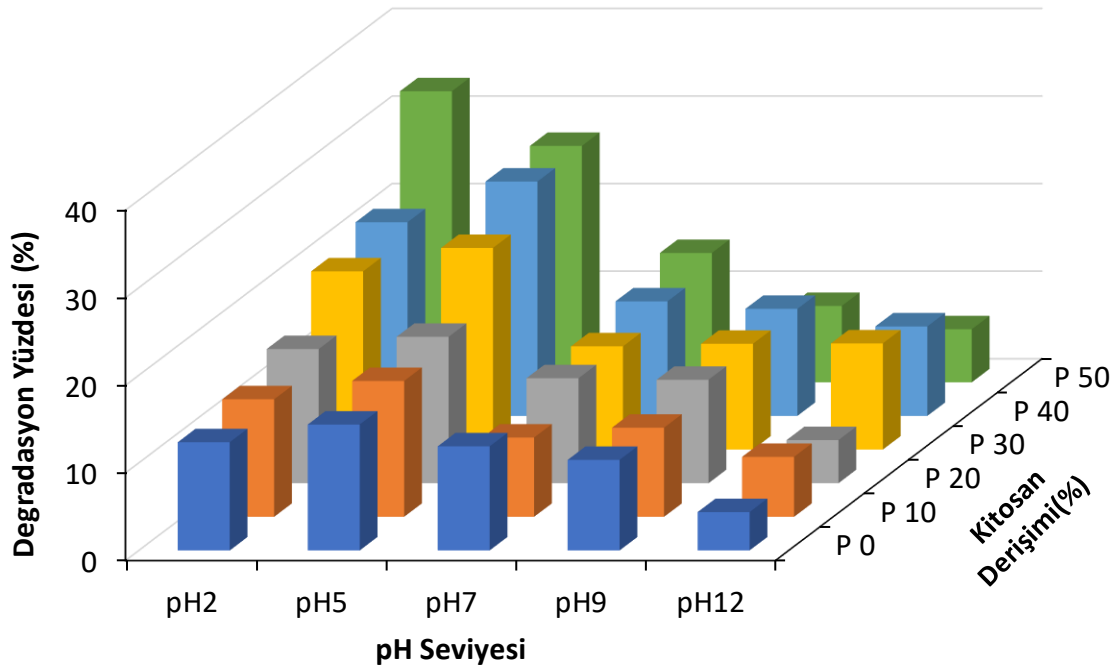
4.3 Degradasyon Analizi

Hidrojellerin suda degradasyonu, suyun polimer yapısına girmesiyle başlar. Su molekülleri, hidrojinin iç yapısına difüze olur ve polimer zincirleri arasındaki bağlara etki eder. Sudaki degradasyon olayı genel olarak hidroliz, şişme ve pH değişimi olmak üzere üç temel mekanizma ile gerçekleşebilir. Hidroliz mekanizmasıyla meydana gelen bozunmada, polimer yapısındaki zayıf bağların su ile reaksiyonu gerçekleşir. Hidrojellerdeki bazı kimyasal bağlar, özellikle ester ve amid bağları gibi hidrolize duyarlı bağlar, su molekülleriyle reaksiyona girerek yavaşça parçalanır. Hidroliz, suyun etkisiyle polimerin daha küçük parçalara ayrılmasına yol açar ve bu da zamanla hidrojinin çözülmesini sağlar. Şişme mekanizması ile gerçekleşen bozunmada, suyun hidrojel yapısına difüzyonu, hidrojinin şişmesine neden olur.

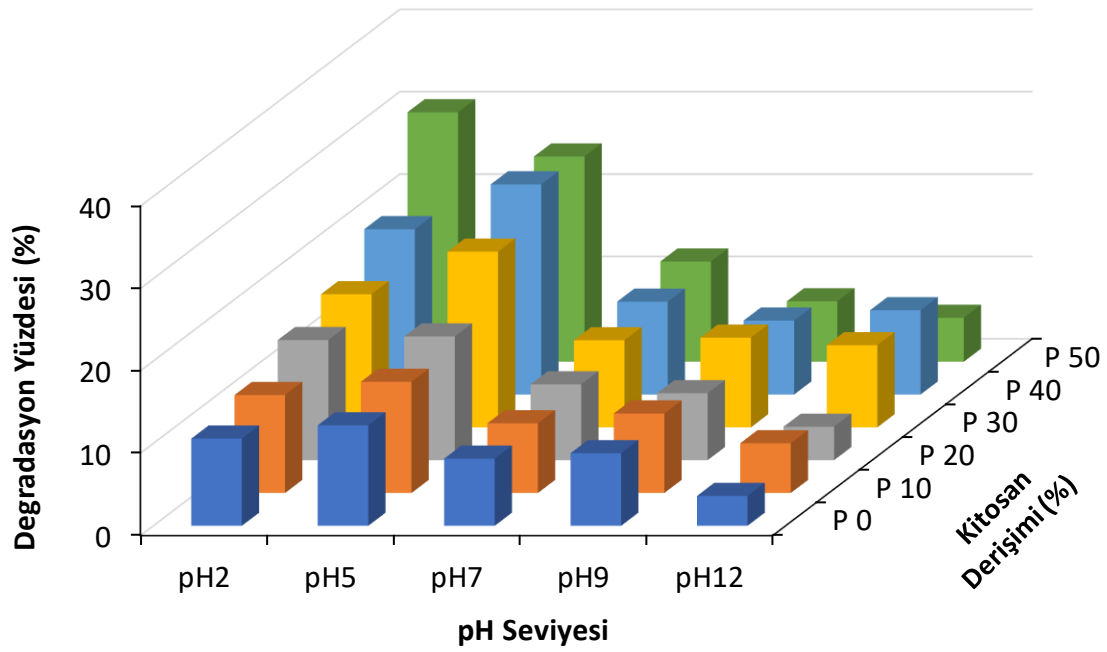
Şişme, polimer zincirleri arasındaki mesafeyi arttırarak yapının gevşemesine yol açar. Bu da hidrojinin fiziksel dayanıklılığının azalmasına ve daha küçük parçalara ayrılmasına neden olur. Şişme yoluyla başlayan bu süreçte, özellikle gevşek yapılı veya düşük çapraz bağlanmış hidrojjeller daha hızlı degradasyona uğrar. pH değişimine bağlı bozunmada ise, asidik veya bazik ortamlar, polimerin bağ yapısını etkileyerek daha hızlı yıkıma yol açabilir. Degradasyon oranı ve hızı, polimer matrisine suyun ne kadar erişebilir olduğuna bağlıdır. (İslam ve diğ., 2019). Sentezlenen PVA/kitosan hidrojel kompozitlerinin degradasyon davranışlarına ilişkin elde edilen grafikler Şekil 4.8-4.11'de gösterilmiştir.



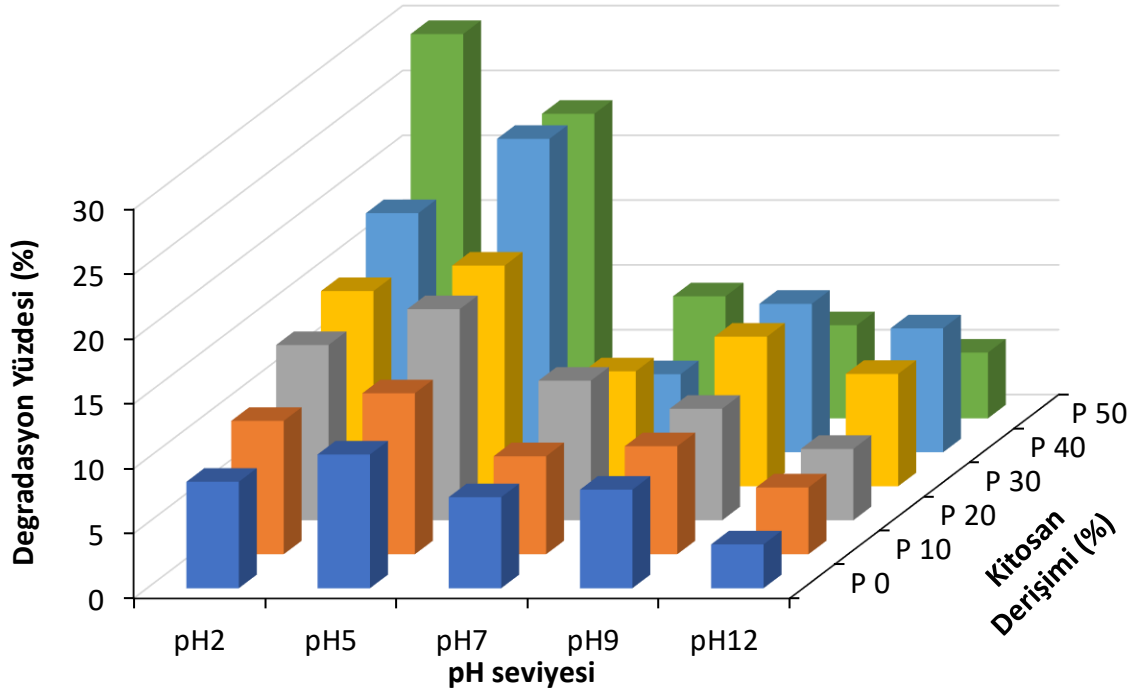
Şekil 4.8: C1 serisine ait hidrojjellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.



Şekil 4.9: C2 serisine ait hidrojellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.



Şekil 4.10: C3 serisine ait hidrojellerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.



Şekil 4.11: C4 serisine ait hidrojenlerin farklı pH seviyelerindeki degradasyon değerleri.

Bu grafiklerdeki degradasyon değerleri bir önceki bölümde sunulan şişme değerleri ile kıyaslandığında, sentezlenen PVA/Kitosan hidrojenlerinde şişme oranı ile degradasyon oranları arasında bir korelasyon olduğu görülmektedir. Bu grafikler incelendiğinde, asidik ortamlarda gözlemlenen degradasyon oranlarının, nötr ve bazik ortamlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Örneğin, C1P30 hidrojelini göze önüne aldığımızda, pH 2, 5, 7, 9 ve 12 ortamlarında sırasıyla, %25,52, %23,05, %14,09, %12,43 ve %7,79 bozunma davranışı sergilemiştir. Bu durum, kitosan bazlı hidrojenlerin genellikle asidik pH seviyelerinde çözülme eğiliminde olması ile açıklanabilir. Çünkü kitosan, zayıf bir baz olduğu için pH 6'nın altındaki ortamda protonlanır ve suda çözünür hale gelir. Bu hidrojenler, pH 6'nın üzerinde, özellikle nötr veya alkali bir ortamda çözülmez ve jel formunu korur.

Ayrıca, asidik ortamlarda, kitosan segmentlerinde yer alan amino gruplarının protonlanması sonucu polimer yapısında pozitif yük oluşması, elektrostatik itme kuvvetlerini arttırarak, polimer zincirleri arasındaki boşlukların artmasına, dolayısıyla ağın genişlemesine yol açar. Bunun sonucu olarak, hidrojinin şişme davranışı olumlu yönde etkilenir ve su molekülleri yapıya daha etkin bir şekilde nüfuz eder (Feyissa ve diğ, 2023).

Su molekülleri, polimer zincirleri arasında yer alarak hidrojen bağları ve diğer etkileşimler aracılığıyla genişlemeye ve hacim artışına neden olur. Bu genişleme, polimer ağındaki fiziksel bağların zayıflamasına yol açarak zincirler arasındaki etkileşimlerin azalmasıyla sonuçlanır (Tran Vo ve diğ, 2022). Dolayısıyla mekanik dayanıklılığın düşmesine yapısal bütünlüğün bozulmasına sebep olur. Nötr ortamlarda, kitosanın sahip olduğu amino grupları protonlanmadığı için elektrostatik etkileşimler zayıftır. Bu durum, polimerin daha az şişmesine ve degradasyon hızının düşük olmasına neden olur. Bu nedenle asidik ortama kıyasla nötr ortamda suya karşı daha dayanıklı bir yapı sergiledikleri için degradasyon daha düşüktür. Yine aynı grafikten, ortamın baz şiddeti arttıkça degradasyonun azaldığı görülmektedir. Bazik ortamlarda, amino gruplarının deprotonlanmasıyla oluşan negatif yükler, polimer zincirleri arasında elektrostatik etkileşimlere neden olur. Bu etkileşimler, suyun polimer ağına girişini zorlaştırır. Şişme oranı azalır dolayısıyla hidrojin yapısal bütünlüğü korunur.

Ortam pH'sı daha da arttıkça hidrojin ozmotik basıncı azalacağından şişme değerinin düşmesine bağlı olarak degradasyon değeri daha da düşmektedir. Sonuç olarak, asidik, bazik ve nötr ortamlar arasında gözlemlenen farklı degradasyon değerleri, suyun polimer yapısına erişebilirliği ve polimerin pH'a duyarlılığından kaynaklanan bu mekanizmaların bir sonucudur. Degradasyon oranına önemli derecede etki eden diğer bir parametrede, hidrojel yapısındaki kitosan miktarının olduğu görülmektedir.

Grafiklerden, yapıdaki kitosan miktarı ile degradasyon oranının doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Örneğin, yapısında kitosan bulunmayan C1P0 hidrojinin pH 2, 7 ve 12 ortamlarındaki degradasyon değeri sırasıyla 13.80, 13.87 ve 5.68 iken, C1P50 hidrojinin aynı pH seviyelerindeki degradasyon değeri sırasıyla 37.36, 17.61 ve 9.74' tür. Görüldüğü üzere kitosan içeriğinden dolayı degradasyon farkı asidik ortamda yüksek iken nötr ve bazik ortamda daha düşüktür. Kitosan oranı arttıkça, yüksek ozmotik basınç ve $-NH_3^+$ grupları arasındaki daha fazla elektrostatik itme kuvveti nedeniyle şişme kapasitesi artmakta ve daha gevşek ağ yapısı ile degradasyon oranları yükselmektedir. Bu durum, polimer ağının yapısal özellikleri ve kitosanın yapısında bulunan $-NH_2$, $-OH$ grupları arasındaki güçlü hidrojen bağları ile ilişkilendirilebilir (Kumar ve diğ, 2020). Literatürde yapılan çalışmalar, yalnızca PVA'dan oluşan hidrojellerin, polimer zincirleri arasında daha fazla stabil kristal bölgeler oluşturduğunu göstermektedir. Bu kristal bölgeler, polimer zincirlerinin düzenli katlanması sonucunda meydana gelir ve bu yapı, malzemenin mekanik dayanıklılığını ve sertliğini artırır.

Elde edilen degradasyon grafikleri incelendiğinde yapısında kitosan içermeyen P0 kodlu hidrojelde daha düşük oranda bozunma olduğu görülmüştür. Kitosan gibi iyonik yüklü bir kopolimerin yapıda mevcut olmaması, PVA hidrojinin daha sıkı ve bu nedenle bozulmaya karşı daha dirençli olmasına neden olduğu söylenebilir. D-Ç döngü sayısının optimize edilmesi, malzemelerin şişme kinetiğini ve degradasyon hızını kontrol etmede önemli bir rol oynamaktadır (Bernal-Chávez ve ark., 2023). Şekil 4.2.1-4.2.4 incelendiğinde D-Ç döngülerinin sayısındaki artış ile degradasyon oranlarında azalma olduğu görülmektedir. Bu durum her döngü sonucunda oluşan kristalin bölgelerin birbirleri ile bağlanmasıyla açıklanabilir. D-Ç döngülerinin sayısındaki artış, polimer jellerde oluşan kristalin bölge sayısını artırması ve bu bölgelerden çapraz bağlanmanın meydana gelmesi sonucu hidrojel daha sert ve rijit hale getirmektedir. Bu durum hidrojinin şişme kapasitesini azaltarak degradasyon oranının azalmasına yol açmıştır.

Örneğin, C2 hidrojel serisinde C1 hidrojel serisine kıyasla bir çevrim fazla D-Ç döngüsü uygulanması, daha sıkı bir hidrojel yapısının oluşmasına neden olacak ki, bu durum sonucunda, C1 serisine kıyasla C2 hidrojellerinin degradasyon oranlarının nispeten daha az olduğunu saptanmıştır. D-Ç döngü sayısının degradasyona olan etkisi incelendiğinde, düşük kitosan içeriğine sahip hidrojel örneklerinde D-Ç döngü sayısının etkisi yüksek iken, yapıdaki kitosan miktarının artmasıyla döngü sayısı etkisinin azaldığı saptanmıştır. Örneğin, yapısında kitosan bulunmayan ve bir D-Ç döngüsü ile sentezlenen P0C1 hidrojinin pH 5’ki degradasyonu %16,76 iken, dört D-Ç döngüsü ile sentezlenen P0C4 hidrojinin aynı pH’daki degradasyon oranı %10,31’ dir. Bu hidrojinin dördüncü döngü sonunda degradasyon oranındaki azalma yaklaşık %38,5’tir. Yapısında %50 oranında kitosan bulunan ve bir D-Ç döngüsü ile sentezlenen P50C1 hidrojinin pH 5’ki degradasyonu %27,37 iken, dört D-Ç döngüsü ile sentezlenen P50C4 hidrojinin aynı pH’daki degradasyon oranı %23,50’ dir. Dördüncü döngü sonunda degradasyon oranındaki azalma yaklaşık %14,14’tür.

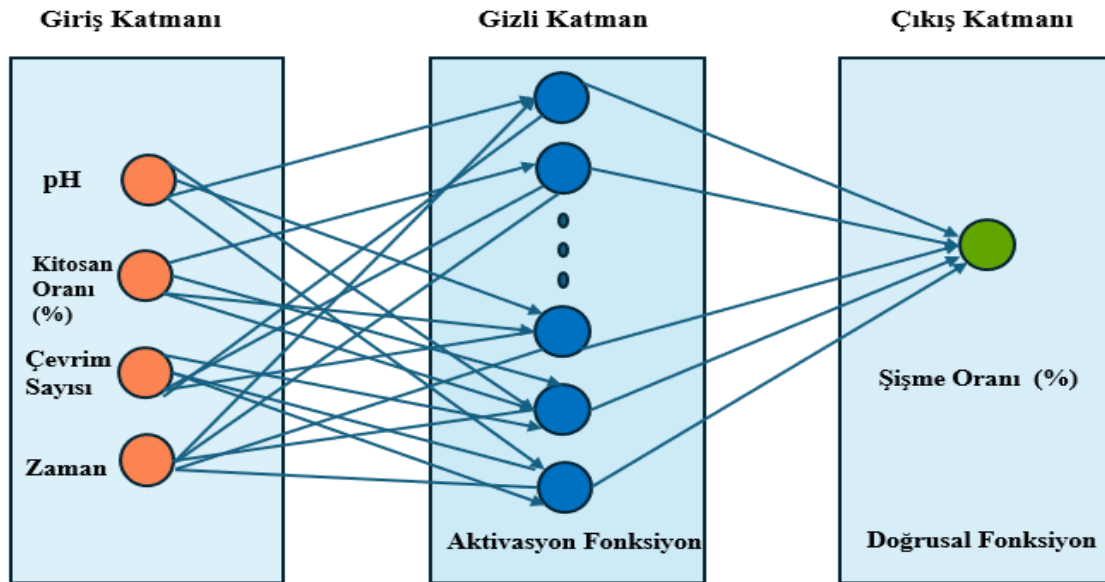
Görüldüğü üzere, hidrojel yapısındaki kitosan oranı arttıkça, döngü sayısındaki artışın degradasyona olan etkisi azalmaktadır. Bu durum yapıya kitosanın girmesiyle D-Ç döngü sürecinde birim hacimde oluşan kristalin bölgelerin sayısının azalması ve buna bağlı olarak hidrojel çapraz bağ derişiminin düşmesi ile açıklanabilir. Çünkü, D-Ç döngü sürecinde kristalin bölgeler çoğunlukla PVA segmentleri üzerinde oluşmakta ve yapıya kitosanın girmesiyle kristalin bölgeler baskılanarak birbirleri ile etkileşimleri azalmakta ve bunun sonucu çapraz bağ yoğunluğu azalmaktadır. Çapraz bağ yoğunluğunun düşmesi sonucu hidrojel stabilitesi azalmakta ve şişmeye bağlı olarak degradasyon oranı artmaktadır.

4.4 YSA Modelleme Sonuçları

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler, Yapay Sinir Ağı (YSA) yaklaşımıyla modellenmiş ve modelin performansı çeşitli istatistiksel testlerle değerlendirilmiştir. Şişme modellemesi ve degradasyon modellemesi ayrı ayrı incelenmiş olup, her iki model için elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak sunulmuştur.

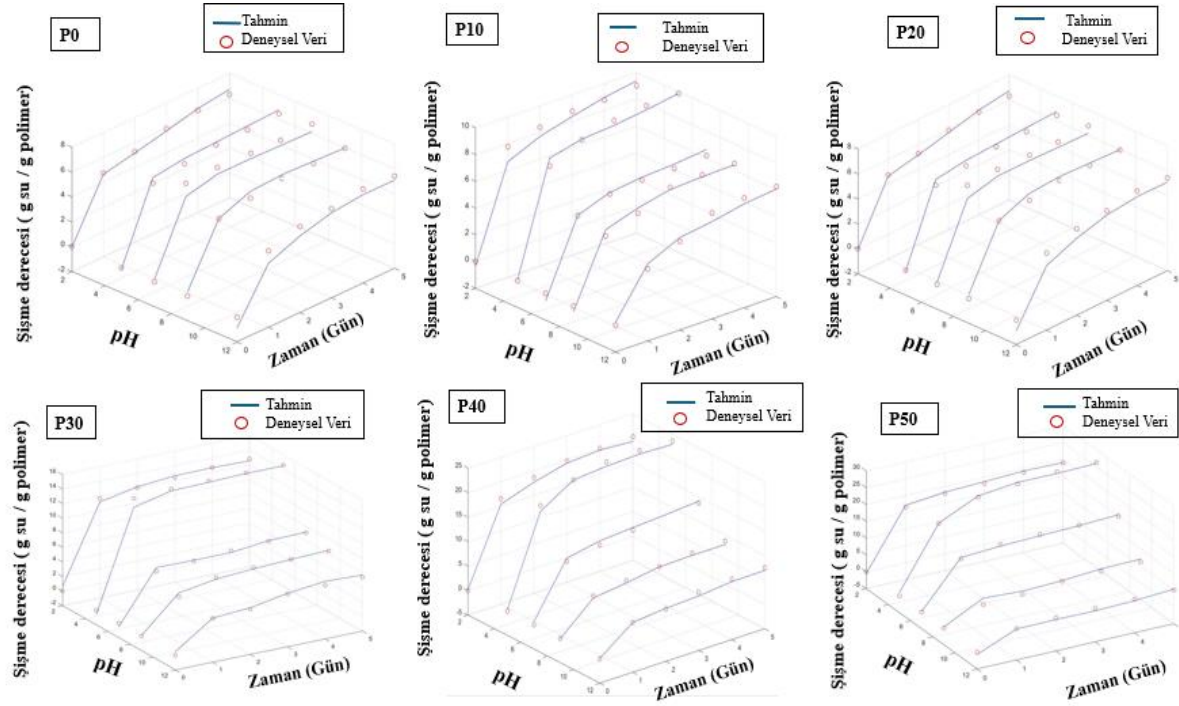
4.4.1 Şişme modelleme sonuçları

Şişme modellemesi için oluşturulan Yapay Sinir Ağı (YSA) modelinde zaman, pH, kitosan oranı ve donma-çözülme çevrim sayısı olmak üzere dört girdi parametresi kullanılmıştır. Gizli katmanda logaritmik sigmoid (logsig) aktivasyon fonksiyonu tercih edilmiş ve 20 adet logsig nöron içeren bir ağ yapısı tasarlanmıştır. Çıktı katmanında ise doğrusal (purelin) aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Modelin optimizasyonu sonucunda, deneysel verilerle yüksek doğruluk sağlanmış ve modelin istatistiksel performans değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. 720 veri noktası kullanılarak modelin doğruluğu test edilmiş olup, şişme modellemesine ait ağ yapısı Şekil 4.12'te şematik olarak gösterilmiştir. Bu şema, modelin yapısını detaylandırarak aktivasyon fonksiyonları ve nöron sayılarına ilişkin görsel bir açıklama sunmaktadır.



Şekil 4.12: Hidrojellerin şişme derecesini tahmin etmek için oluşturulan geliştirilmiş Yapay Sinir Ağı (YSA) ağ yapısının şematik gösterimi.

Elde edilen modelleme sonuçları, Şekil 4.13'te sunulmuştur. Bu şekil, C1 serisine ait farklı parametrelerin (P0, P10, P20, P30, P40, P50) şişme davranışlarının model grafiğiyle şematik olarak gösterilmesini sağlamaktadır. Modelleme sonuçları, deneysel verilerle uyumlu olup, şişme davranışlarının parametre değişimlerine bağlı olarak nasıl farklılık gösterdiğini ve bu faktörlerin hidrojel performansı üzerindeki etkilerini doğrulamaktadır. Bu uyum, modelin doğruluğunu ve uygulama alanındaki geçerliliğini desteklemektedir.



Şekil 4.13: C1 serisine ait farklı kitosan oranlarının (P0, P10, P20, P30, P40, P50) şişme davranışlarının model grafiği şematik gösterimi.

Tablo 4.1 incelendiğinde, şişme modellemesinde YSA kullanılarak elde edilen sonuçların, eğitim verisi ve test verisi üzerinde yüksek uyum sağladığı görülmektedir. Eğitim ve test verisi için hesaplanan performans göstergeleri, Korelasyon Katsayısı (R), RMSE, MSE ve MAPE değerleriyle modelin doğruluğunu ve genellenebilirliğini yansıtmaktadır. Bu sonuçlar, Tablo 4.1'de sunulmuştur ve modelin her iki veri kümesi üzerinde de başarılı bir performans gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.1: Şişme modeli için istatistiksel hesaplamalar.

Eğitim verisi			
R	RMSE	MSE	MAPE
0.9960	0.7451	0.4432	3.2154
Test verisi			
R	RMSE	MSE	MAPE
0.9935	0.7741	0.4894	3.3756

R: Korelasyon Katsayısı

RMSE: Ortalama hata kareleri toplamının karekökü

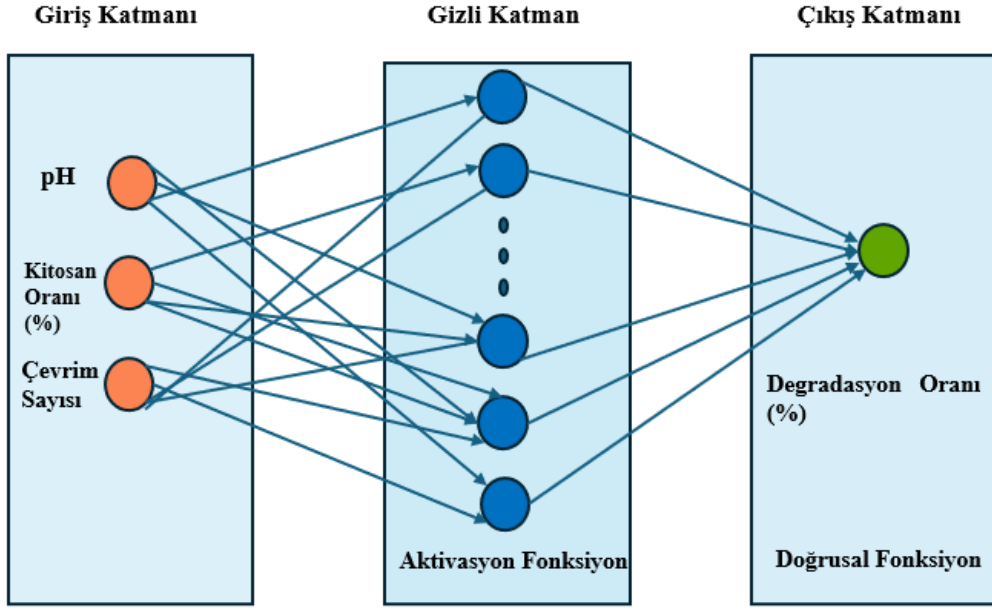
MSE: Hata kareleri ortalaması

MAPE: Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi

4.4.2 Degradasyon Modelleme Sonuçları

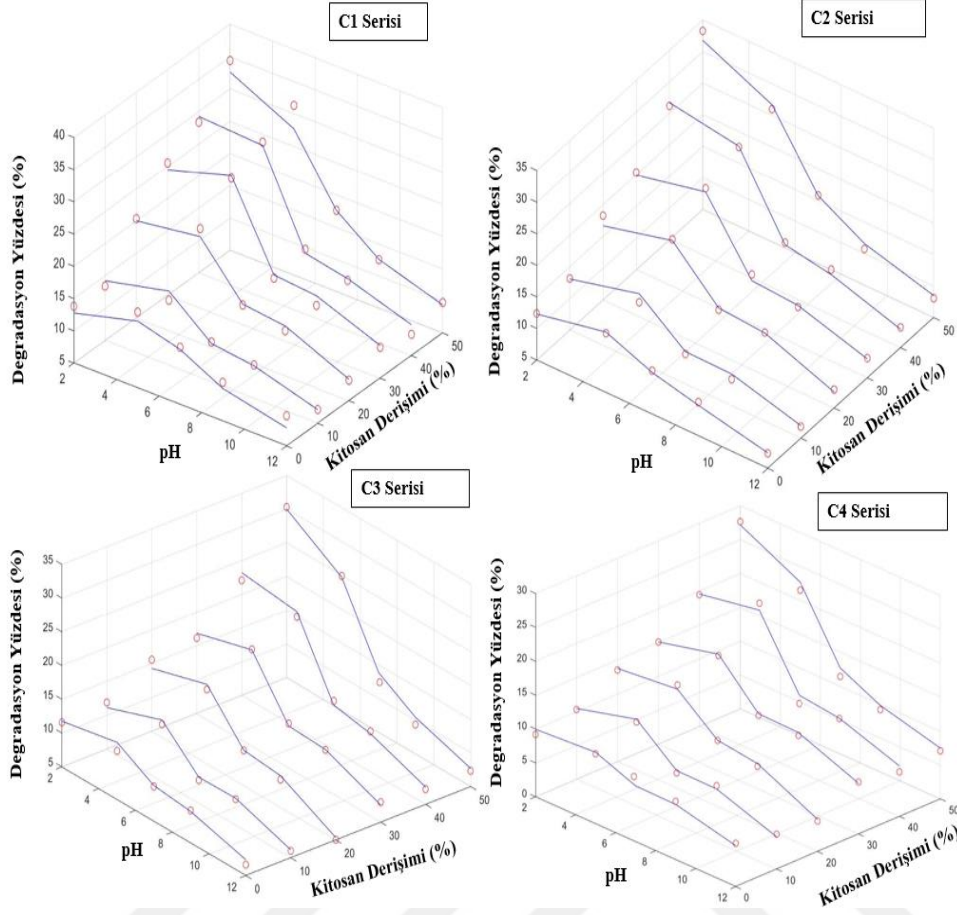
Degradasyon modellemesi için Yapay Sinir Ağı (YSA) kullanılarak elde edilen sonuçlar detaylandırılacaktır. Modelleme sürecinde pH, kitosan oranı ve donma-çözülme çevrim sayısı olmak üzere üç girdi parametresi kullanılmıştır. Modelin gizli katmanında logaritmik sigmoid (logsig) aktivasyon fonksiyonu tercih edilmiş ve 10 adet logsig nöron içeren bir ağ yapısı oluşturulmuştur. Çıktı katmanında ise doğrusal (purelin) aktivasyon fonksiyonu uygulanmıştır.

Modelin optimizasyonu sonucunda, deneysel verilerle yüksek uyum sağlanmış ve modelin performansı istatistiksel testlerle değerlendirilmiştir. 120 veri noktası kullanılarak modelin başarısı test edilmiş olup, degradasyon modellemesi için oluşturulan ağ yapısı Şekil 4.14'te şematik olarak sunulmuştur. Bu şema, modelin katman yapısını, kullanılan aktivasyon fonksiyonlarını ve nöron sayılarını görsel olarak açıklamaktadır.



Şekil 4.14: Hidrojellerin degradasyonunu tahmin etmek için geliştirilen Yapay Sinir Ağı (YSA) yapısının şematik gösterimi.

Şekil 4.15, C1, C2, C3 ve C4 hidrojel serilerinin farklı pH seviyeleri ve parametre oranlarındaki degradasyon oranlarını şematik bir şekilde gösteren degradasyon modeline ait grafik gösterimini içermektedir. Modelin tahminleri, deneysel verilerle yüksek uyum göstermekte olup, degradasyon oranlarının parametre değişimlerine bağlı olarak nasıl şekillendiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu uyum, modelin doğruluğunu ve güvenilirliğini desteklemektedir.



Şekil 4.15: Degradasyon modeline ait grafik gösterimi, C1, C2, C3 ve C4 hidrojel serilerinin farklı pH seviyeleri ve kitosan oranlarındaki degradasyon oranlarını şematik bir şekilde gösterimi.

Tablo 4.2'de sunulan verilere göre, degradasyon modellemesinde YSA kullanılarak elde edilen sonuçlar, eğitim ve test verisi üzerinde yüksek uyum göstermektedir. Hesaplanan Korelasyon Katsayısı (R), RMSE, MSE ve MAPE değerleri, modelin doğruluğunu ve genellenebilirliğini başarılı bir şekilde yansıtmaktadır.

Tablo 4.2: Şişme modeli için istatistiksel hesaplamalar.

Eğitim verisi			
R	RMSE	MSE	MAPE
0.9932	0.8286	0.5139	4.1165
Test verisi			
R	RMSE	MSE	MAPE
0.9911	0.9074	0.5311	4.3326

R: Korelasyon Katsayısı

RMSE: Ortalama hata kareleri toplamının karekökü

MSE: Hata kareleri ortalaması

MAPE: Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi

Elde edilen model çıktıları, hidrojel sistemlerinin biyomedikal uygulamalarda gösterdiği davranışları daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Degradasyon ve şişme modellemelerinin doğruluğu, kullanılan ağ yapıları ve optimize edilen parametrelerle elde edilen verilerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Her iki modelin çıktıları, deneysel verilerle yüksek bir uyum sergileyerek modelin doğruluğunu ve güvenilirliğini kanıtlamaktadır. Bu sonuçlar, hidrojel sistemlerinin biyomedikal uygulamalarda nasıl performans göstereceğini belirlemek için değerli bir araç sağlamaktadır.

Bu modelleme, hidrojel sistemlerinin farklı parametreler altında davranışlarını öngörmeye önemli bir fayda sunmaktadır. Özellikle, modelleme sonuçları, bu tür sistemlerin tasarımı ve optimizasyonu için bilimsel bir temel oluşturmakta ve biyomedikal uygulamalarda daha etkili, güvenli ve fonksiyonel hidrojel sistemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

5. GENEL SONUÇLAR

Bu çalışma kapsamında, biyomedikal uygulamalar için kullanılabilecek PVA/Kitosan esaslı hidrojel, donma-çözölme (D-Ç) yöntemi ile sentezlenmiştir. Hidrojellerin sentezinde farklı kitosan oranları (%0, %10, %20, %30, %40, %50) ve çeşitli D-Ç döngü sayıları (1, 2, 3, 4) kullanılmıştır. Bu hidrojel, şişme ve degradasyon davranışları, farklı pH seviyelerinde (2, 3, 5, 7, 12) çözeltiler içinde detaylı bir şekilde incelenmiştir. Kitosan oranı, D-Ç döngü sayısı ve pH seviyelerinin PVA/Kitosan hidrojel, fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik önemli veriler elde edilmiştir. Hidrojellerin yapısal karakterizasyonu, FT-IR ve SEM analizleriyle gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizleri, PVA ve kitosan arasındaki etkileşimleri detaylı olarak göstermiştir. SEM analizleri, hidrojel, yüzey morfolojisini, gözenek yapısını ve farklı pH ortamlarında kitosan oranlarının bu yapılar üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde incelemiştir. Ayrıca, farklı pH koşullarında gerçekleşen degradasyon süreçlerinin hidrojel, morfolojik ve kimyasal yapısı üzerindeki etkileri FT-IR ve SEM ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

FT-IR analizlerinde C1P0, C1P30 ve C1P50 örneklerinin spektrumları kıyaslanmıştır. Kitosan oranı arttıkça, PVA/kitosan hidrojel, fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik önemli veriler elde edilmiştir. Hidrojellerin yapısal karakterizasyonu, FT-IR ve SEM analizleriyle gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizleri, PVA ve kitosan arasındaki etkileşimleri detaylı olarak göstermiştir. SEM analizleri, hidrojel, yüzey morfolojisini, gözenek yapısını ve farklı pH ortamlarında kitosan oranlarının bu yapılar üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde incelemiştir. Ayrıca, farklı pH koşullarında gerçekleşen degradasyon süreçlerinin hidrojel, morfolojik ve kimyasal yapısı üzerindeki etkileri FT-IR ve SEM ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

SEM analizleri, PVA/Kitosan hidrojel, fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik önemli veriler elde edilmiştir. Hidrojellerin yapısal karakterizasyonu, FT-IR ve SEM analizleriyle gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizleri, PVA ve kitosan arasındaki etkileşimleri detaylı olarak göstermiştir. SEM analizleri, hidrojel, yüzey morfolojisini, gözenek yapısını ve farklı pH ortamlarında kitosan oranlarının bu yapılar üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde incelemiştir. Ayrıca, farklı pH koşullarında gerçekleşen degradasyon süreçlerinin hidrojel, morfolojik ve kimyasal yapısı üzerindeki etkileri FT-IR ve SEM ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

Kitosan oranı arttıkça hidrojel yüzeyinde belirgin morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Özellikle, %50 kitosan içeren hidrojellerin yüzeyinde daha büyük gözenekler ve daha heterojen bir yapı belirginleşmiştir. Kitosanın eklenmesiyle, polimer ağına dahil olan çapraz bağlanma noktaları, gözenek yapısını ve morfolojisini değiştirmiştir. Bununla birlikte, D-Ç çevrim sayısının artışı, gözenek boyutlarının küçülmesine ve daha kompakt, homojen bir yapı oluşmasına yol açmıştır. Örneğin, C1P0 ile C1P50 arasındaki karşılaştırmada, kitosan eklenmesi ile gözenek boyutlarının arttığı ve daha düzensiz bir yapı ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. D-Ç çevrim sayısının artışı, daha yoğun bir ağ yapısının ortaya çıkmasına neden olmuş ve dolayısıyla gözenekler daha küçük hale gelmiştir. Bu bulgular, daha fazla D-Ç çevrimi ile daha sıkı bir yapının ve daha homojen bir gözenek yapısının oluştuğunu göstermektedir. Degradasyon testleri sonucunda pH ortamlarının hidrojel morfolojisi üzerinde farklı etkileri olduğu saptanmıştır.

Asidik pH koşullarında, özellikle pH 2 ortamında (C1P0pH2), PVA/Kitosan hidrojellerinde daha belirgin degradasyon gözlemlenmiştir. Kitosanın asidik ortamda çözülmesi, gözeneklerin dışarıya doğru difüze olmasına neden olmuştur. Bu durum, gözeneklerin küçülmesine, yüzeyin daha sıkı bir yapıya dönüşmesine yol açmıştır. Aynı şekilde, pH 2 ortamında C1P50pH2 örneği, yüzey morfolojisinde büyük değişikliklere uğramıştır ve büyük gözenekli yapı yerini daha küçük ve sıkı bir yapıya bırakmıştır. Bu durum, kitosan ve PVA arasındaki etkileşimlerin asidik ortamda bozunma ile zayıfladığına işaret etmektedir. Bazik ortamda (pH 12) ise, pH 2'ye göre daha az degradasyon gözlemlenmiş ve yüzeydeki gözenek yapısı daha düzenli ve dayanıklı kalmıştır. C3P50pH12 örneğinde, degradasyon oranı düşük olmasına rağmen yüzeyde pürüzlenme ve sıkılaşıma gözlemlenmiştir. Bu, bazik ortamın PVA ve kitosan yapısındaki etkileşimleri daha az bozduğu ve yapıyı koruduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Genel olarak, SEM analizlerinden elde edilen bulgular, PVA/kitosan hidrojellerinin yapısal özelliklerinin pH, kitosan konsantrasyonu ve D-Ç çevrim sayısı gibi parametrelerden etkilenecek, morfolojilerinde önemli değişiklikler meydana geldiğini göstermektedir. Asidik ortamlarda yapılan degradasyonlar, özellikle yüksek kitosan konsantrasyonlarına sahip hidrojellerde yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açmıştır. Diğer taraftan, nötr ve bazik ortamlar, hidrojinin yapısal stabilitesini daha iyi korumuştur.

Şişme analizi sonuçlarına göre, C1, C2, C3 ve C4 serilerinin farklı pH seviyelerindeki şişme yüzdeleri grafikler aracılığıyla değerlendirilmiştir. Şişme davranışını etkileyen parametreler sırasıyla pH seviyesi, çapraz bağ yoğunluğu ve kitosan konsantrasyonu olarak incelenmiştir. pH seviyesinin etkisi değerlendirildiğinde, asidik pH ortamlarında (özellikle pH 2), hidrojenlerin şişme oranlarının bazik ve nötr pH ortamlarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, asidik ortamda kitosan polimer zincirinde bulunan amin gruplarının ($-NH_2$) protonlanmasıyla açıklanabilir. Protonlanmış amin grupları, iyonik itme kuvvetlerini artırarak polimer zincirlerinin genişlemesine ve daha fazla su molekülü tutmasına neden olmaktadır. Bazik pH ortamlarında ise amin grupları deprotonlanarak negatif yüklü hale gelir ve bu durum, polimer zincirleri arasındaki iyonik etkileşimleri değiştirerek su alımını sınırlar. Nötr pH ortamında, kitosanın amin grupları protonlanmadığı için PVA'nın hidroksil grupları etkin bir şekilde su ile hidrojen bağları oluşturur. Bu bağlar, şişme kapasitesinin belirgin şekilde yüksek olmasını sağlar. Çapraz bağ yoğunluğu incelendiğinde, C1 serisinin daha düşük çapraz bağ yoğunluğuna sahip olduğu ve bu nedenle daha fazla şişme gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşılık, C2, C3 ve C4 serilerinde çapraz bağ yoğunluğunun artışıyla birlikte polimer ağının sıklığı artmış, bu da su moleküllerinin hidrojenlerin içerisine nüfuz etmesini zorlaştırarak şişme oranını azaltmıştır.

Kitosan konsantrasyonunun etkisi değerlendirildiğinde, kitosan oranının artmasıyla birlikte şişme oranlarının genel olarak arttığı gözlemlenmiştir. Yapıya kitosanın katılması, polimer ağındaki hidrojen bağ kurma yeteneğine sahip fonksiyonel grup sayısını artırarak, polimer zincirlerinin birbirinden daha kolay ayrılmasına ve suyun daha geniş bir hacme yayılmasına olanak sağlamıştır. Kitosanın varlığı, polimer ağının daha esnek bir yapı kazanmasına ve su alımının daha hızlı gerçekleşmesine neden olmuştur. Bu durum, ilk difüzyon basamağının hızlanmasına ve polimer ağının daha fazla genişleyerek şişme sürecinin hızlanmasına katkıda bulunmuştur.

Degradasyon analizinde, pH seviyesi, D-Ç döngü sayısı ve kitosan konsantrasyonu gibi parametreler incelenmiştir. Elde edilen bulgular bu faktörlerin hidrojenlerin bozunma davranışı üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. pH seviyesinin etkisi değerlendirildiğinde asidik pH ortamlarında, hidrojenlerin şişme oranlarının yüksek olması, polimer ağının genişlemesini hızlandırmıştır. Bu durum, degradasyon oranlarının artmasına yol açmıştır. Bazik pH ortamlarında ise polimer ağ yapısının sıklığı nedeniyle şişme ve degradasyon oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Çapraz bağ yoğunluğunu artıran D-Ç döngü sayısındaki artış, polimer ağ yapısını daha stabil hale getirmiş ve degradasyon oranını düşürmüştür. Ancak, düşük çapraz bağ yoğunluğuna sahip örneklerde (örneğin C1 serileri), şişmeye bağlı olarak degradasyon oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kitosan konsantrasyonunun artışı, polimer ağı içerisindeki hidrojen bağ kurma kapasitesini artırmıştır. Bu durum, şişme oranlarının ve degradasyon oranlarının yükselmesine neden olmuştur. Kitosanın varlığı, yapının daha esnek hale gelmesine yol açmıştır. Dolayısıyla, degradasyon sürecinin hızlanmasına katkıda bulunmuştur.

Şişme ve degradasyon oranları arasında bir korelasyon saptanmıştır. Özellikle, şişme oranlarının yüksek olduğu asidik pH ortamlarında degradasyon oranlarının arttığı gözlemlenmiştir. Çapraz bağ yoğunluğunun yüksek olduğu örneklerde ise her iki parametrenin daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir.

Yapay Sinir Ağları (YSA) kullanılarak PVA/kitosan hidrojel kompozitlerinin şişme ve degradasyon davranışları, farklı pH seviyeleri, kitosan konsantrasyonları ve donma-çözülme döngüleri altında modellenmiştir. YSA modellerinin tahminlerinin deneysel verilerle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. YSA performansları, istatistiksel parametreler (R, MAPE, RMSE ve MSE) kullanılarak değerlendirildiğinde, bu modellerin PVA/kitosan hidrojellerinin şişme ve degradasyon davranışlarını tahmin etmek için güvenilir bir yöntem sunduğu sonucuna varılmıştır. Bu yapay zeka yaklaşımı, polimer kompozitlerinin yanıt davranışlarını modellemek için yeni bir teknik olup, gelecek çalışmalar için PVA/kitosan bazlı hidrojel kompozitlerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu yaklaşımlar, biyomedikal uygulamalar için daha etkin, kontrollü ilaç salınımı ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanılabilir.

Bu çalışma, PVA/Kitosan hidrojellerinin şişme ve degradasyon davranışlarını inceleyerek, biyomalzeme tasarımında bu parametrelerin önemini vurgulamayı ve biyomedikal uygulamalarda malzeme performansını optimize etmeyi amaçlamaktadır. Literatür, PVA-Kitosan hidrojellerinin biyomedikal ve farmasötik alanlarda geniş kullanım potansiyeline sahip olduğunu ve sentez yöntemi, polimer bileşimi, çapraz bağ yoğunluğu ve pH gibi faktörlerin şişme ve degradasyonu etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu parametrelerin optimize edilmesi, biyoyuyluluk ve fonksiyonellik açısından önem taşıırken, çalışma literatürdeki eksikliklere ışık tutarak bu malzemelerin biyomedikal uygulamalarda daha etkin kullanımını sağlayacak stratejiler geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Shafi, M. E., Zabermawi, N. M., Arif, M., Batiha, G. E., Khafaga, A. F., Abd El-Hakim, Y. M., & Al-Sagheer, A. A.** (2020). Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 164, pp. 2726–2744). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.153>
- Adelnia, H., Ensandoost, R., Shebbrin Moonshi, S., Gavvani, J. N., Vasafi, E. I., & Ta, H. T.** (2022). Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future. *European Polymer Journal*, 164, 110974. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110974>
- Ali, F., Khan, I., Chen, J., Akhtar, K., Bakhsh, E. M., & Khan, S. B.** (2022). Emerging Fabrication Strategies of Hydrogels and Its Applications. In *Gels* (Vol. 8, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/gels8040205>
- Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Caballero, A. H., & Acosta, N.** (2021). Chitosan: An overview of its properties and applications. In *Polymers* (Vol. 13, Issue 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/polym13193256>
- Azevedo, H. S., Santos, T. C., & Reis, R. L.** (2008). Controlling the degradation of natural polymers for biomedical applications. In *Natural-Based Polymers for Biomedical Applications* (pp. 106–128). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1533/9781845694814.1.106>
- Bal, A., Özkahraman, B., Gök, M. K., & Acar, I.** (2014). Investigation of Swelling, Adsorption and Mechanical Properties of Sodium Acrylate Based Hydrogel and Cryogels. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 20(7), 258–265. <https://doi.org/10.5505/pajes.2014.08370>
- Bercea, M.** (2022). Bioinspired Hydrogels as Platforms for Life-Science Applications: Challenges and Opportunities. In *Polymers* (Vol. 14, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/polym14122365>
- Bernal-Chávez, S. A., Alcalá-Alcalá, S., Tapia-Guerrero, Y. S., Magaña, J. J., Del Prado-Audelo, M. L., & Leyva-Gómez, G.** (2022). Cross-linked polyvinyl alcohol-xanthan gum hydrogel fabricated by freeze/thaw technique for potential application in soft tissue engineering. *RSC Advances*, 12(34), 21713–21724. <https://doi.org/10.1039/d2ra02295h>

- Bernal-Chávez, S. A., Romero-Montero, A., Hernández-Parra, H., Peña-Corona, S. I., Del Prado-Audelo, M. L., Alcalá-Alcalá, S., Cortés, H., Kiyekbayeva, L., Sharifi-Rad, J., & Leyva-Gómez, G.** (2023). Enhancing chemical and physical stability of pharmaceuticals using freeze-thaw method: challenges and opportunities for process optimization through quality by design approach. In *Journal of Biological Engineering* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13036-023-00353-9>
- Bhowmik, S., Agyei, D., & Ali, A.** (2024). Biodegradable chitosan hydrogel film incorporated with polyvinyl alcohol, chitooligosaccharides, and gallic acid for potential application in food packaging. *Cellulose*. <https://doi.org/10.1007/s10570-024-06080-8>
- Ceylan, S.** (2021). Propolis loaded and genipin-crosslinked PVA/chitosan membranes; characterization properties and cytocompatibility/genotoxicity response for wound dressing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 181, 1196-1206. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.069>
- Chen, C. K., Huang, P. K., Law, W. C., Chu, C. H., Chen, N. T., & Lo, L. W.** (2020). Biodegradable polymers for gene-delivery applications. In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 15, pp. 2131–2150). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S222419>
- Çiftci, Ş., Özek, S., Alay Aksoy, S., Aksoy, K., Göde, F., Demirel Üniversitesi, S., Bilimler Meslek Yüksek Okulu, T., Cihaz Teknolojileri Program, B., Fakültesi, F.-E., & Bölümü, K.** (2015). Nanokil Katkılı PVA/Kitosan Nanolif Sentezi ve Karakterizasyonu. In *SDU Journal of Science (E-Journal)* (Vol. 10, Issue 1).
- Deligkaris, K., Tadele, T. S., Olthuis, W., & van den Berg, A.** (2010). Hydrogel-based devices for biomedical applications. In *Sensors and Actuators, B: Chemical* (Vol. 147, Issue 2, pp. 765–774). <https://doi.org/10.1016/j.snb.2010.03.083>
- Derwich, M., Lassmann, L., Machut, K., Zoltowska, A., & Pawlowska, E.** (2022). General Characteristics, Biomedical and Dental Application, and Usage of Chitosan in the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Narrative Review. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020305>
- Enoch, K., S, R. C., & Somasundaram, A. A.** (2023). Improved mechanical properties of Chitosan/PVA hydrogel – A detailed Rheological study. *Surfaces and Interfaces*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2023.103178>

- Fatullayeva, S., Tagiyev, D., Zeynalov, N., Mammadova, S., & Aliyeva, E.** (2022). Recent advances of chitosan-based polymers in biomedical applications and environmental protection. In *Journal of Polymer Research* (Vol. 29, Issue 7). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s10965-022-03121-3>
- Feyissa, Z., Edossa, G. D., Bedasa, T. B., & Inki, L. G.** (2023). Fabrication of pH-Responsive Chitosan/Polyvinylpyrrolidone Hydrogels for Controlled Release of Metronidazole and Antibacterial Properties. *International Journal of Polymer Science*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/1205092>
- Frau, V., Jiang, Y., Kressler, J., & Arndt, K. F.** (1978). *Poly(vinyl alcohol) for Biomedical Applications Dedicated to My Loving Parents III Acknowledgement*.
- Giosafatto, L., Mariniello, L., Restaino, O. F., Kurowiak, J., Klekiel, T., B., R., & Nski, E.** (2023). *Biodegradable Polymers in Biomedical Applications: A Review-Developments, Perspectives and Future Challenges*. <https://doi.org/10.3390/ijms>
- Goel, A., Goel, A. K., & Kumar, A.** (2023). The role of artificial neural network and machine learning in utilizing spatial information. In *Spatial Information Research* (Vol. 31, Issue 3, pp. 275–285). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s41324-022-00494-x>
- Grasinger, M., & Dayal, K.** (2021). Architected elastomer networks for optimal electromechanical response. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 146. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2020.104171>
- Gunasekaran, S., Tao, W., & Chunxiang, C.** (2006). Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 102(5), 4665–4671. <https://doi.org/10.1002/app.24825>
- He, G., Zheng, H., & Xiong, F.** (2008). Preparation and swelling behavior of physically crosslinked hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan. *Journal Wuhan University of Technology, Materials Science Edition*, 23(6), 816–820. <https://doi.org/10.1007/s11595-007-6816-1>
- Holback, H., Yeo, Y., & Park, K.** (2011). Hydrogel swelling behavior and its biomedical applications. In *Biomedical Hydrogels* (pp. 3–24). Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9780857091383.1.3>

- Islam, N., Dmour, I., & Taha, M. O.** (2019). Degradability of chitosan micro/nanoparticles for pulmonary drug delivery. In *Heliyon* (Vol. 5, Issue 5). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01684>
- Jiang, S., Liu, S., & Feng, W.** (2011). PVA hydrogel properties for biomedical application. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(7), 1228–1233. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.04.005>
- Jiménez-Gómez, C. P., & Cecilia, J. A.** (2020). Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25173981>
- Jin, L., & Bai, R.** (2002). Mechanisms of lead adsorption on chitosan/PVA hydrogel beads. *Langmuir*, 18(25), 9765–9770. <https://doi.org/10.1021/la025917l>
- Kaçoğlu, H. S., Ceylan, Ö., & Çelebi, M.** (2024). Determination of Swelling Kinetics and Diffusion Mechanisms of Chemically Crosslinked Porous Chitosan Hydrogels. *Open Journal of Nano*. <https://doi.org/10.56171/ojn.1488770>
- Kaith, B. S., Singh, A., Sharma, A. K., & Sud, D.** (2021). Hydrogels: Synthesis, Classification, Properties and Potential Applications—A Brief Review. In *Journal of Polymers and the Environment* (Vol. 29, Issue 12, pp. 3827–3841). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02184-5>
- Kalantari, K., Mostafavi, E., Saleh, B., Soltantabar, P., & Webster, T. J.** (2020). Chitosan/PVA hydrogels incorporated with green synthesized cerium oxide nanoparticles for wound healing applications. *European Polymer Journal*, 134. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109853>
- Khan, M. U. A., Iqbal, I., Ansari, M. N. M., Razak, S. I. A., Raza, M. A., Sajjad, A., Jabeen, F., Mohamad, M. R., & Jusoh, N.** (2021). Development of antibacterial, degradable and pH-responsive chitosan/guar gum/polyvinyl alcohol blended hydrogels for wound dressing. *Molecules*, 26(19). <https://doi.org/10.3390/molecules26195937>
- Kim, S. J., Lee, K. J., Kim, I. Y., & Kim, S. I.** (2003). Swelling kinetics of interpenetrating polymer hydrogels composed of poly(vinyl alcohol)/chitosan. *Journal of Macromolecular Science - Pure and Applied Chemistry*, 40 A(5), 501–510. <https://doi.org/10.1081/MA-120019888>

- Kolodziejska, M., Jankowska, K., Klak, M., & Wszola, M.** (2021). Chitosan as an underrated polymer in modern tissue engineering. In *Nanomaterials* (Vol. 11, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nano11113019>
- Koosha, M., Aalipour, H., Shirazi, M. J. S., Jebali, A., Chi, H., Hamed, S., Wang, N., Li, T., & Moravvej, H.** (2021). Physically crosslinked chitosan/pva hydrogels containing honey and allantoin with long-term biocompatibility for skin wound repair: An in vitro and in vivo study. *Journal of Functional Biomaterials*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/jfb12040061>
- Korkut, O., Fen, A. Ü., Enstitüsü, B., & Ceylan, S.** (2021). PVA/Kitosan Biyomalzemelerin İlaç Salım Mekanizmasında Çapraz Bağlayıcı Etkisinin İncelenmesi. In *OKU Journal of the Institute of Science and Technology* (Vol. 4, Issue 3). <https://orcid.org/0000-0002-1088-7886>
- Kulkarni, G. S.** (2018). Introduction to Polymer and Their Recycling Techniques. In *Recycling of Polyurethane Foams* (pp. 1–16). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-51133-9.00001-2>
- Kumar, A., Behl, T., & Chadha, S.** (2020). Synthesis of physically crosslinked PVA/Chitosan loaded silver nanoparticles hydrogels with tunable mechanical properties and antibacterial effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, 1262–1274. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.048>
- Kumar Dutta, P., Dutta, J., & Tripathi, V. S.** (2004). Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. In *Journal of Scientific & Industrial Research* (Vol. 63).
- Leja Katarzyna.** (2009). *Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers*.
- Li, H.** (2009). Smart hydrogel modelling. In *Smart Hydrogel Modelling*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-02368-2>
- Mahmood, A., Patel, D., Hickson, B., Desrochers, J., & Hu, X.** (2022). Recent Progress in Biopolymer-Based Hydrogel Materials for Biomedical Applications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23031415>
- Maier, H. R., Galelli, S., Razavi, S., Castelletti, A., Rizzoli, A., Athanasiadis, I. N., Sánchez-Marrè, M., Acutis, M., Wu, W., & Humphrey, G. B.** (2023). Exploding the myths: An

- introduction to artificial neural networks for prediction and forecasting. In *Environmental Modelling and Software* (Vol. 167). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2023.105776>
- Mawazi, S. M., Kumar, M., Ahmad, N., Ge, Y., & Mahmood, S.** (2024). Recent Applications of Chitosan and Its Derivatives in Antibacterial, Anticancer, Wound Healing, and Tissue Engineering Fields. In *Polymers* (Vol. 16, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/polym16101351>
- Pantic, I., Paunovic, J., Cumic, J., Valjarevic, S., Petroianu, G. A., & Corridon, P. R.** (2023). Artificial neural networks in contemporary toxicology research. In *Chemico-Biological Interactions* (Vol. 369). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110269>
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H.** (n.d.). *Hydrogels in pharmaceutical formulations*. www.elsevier.com/locate/ejphabio
- Prajapati, S. K., Jain, A., Jain, A., & Jain, S.** (2019). Biodegradable polymers and constructs: A novel approach in drug delivery. In *European Polymer Journal* (Vol. 120). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.08.018>
- Qi, X., Hu, X., Wei, W., Yu, H., Li, J., Zhang, J., & Dong, W.** (2015). Investigation of Salecan/poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freeze/thaw method. *Carbohydrate Polymers*, 118, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.11.021>
- Rafique, A., Mahmood Zia, K., Zuber, M., Tabasum, S., & Rehman, S.** (2016). Chitosan functionalized poly(vinyl alcohol) for prospects biomedical and industrial applications: A review. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 87, pp. 141–154). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.02.035>
- Revete, A., Aparicio, A., Cisterna, B. A., Revete, J., Luis, L., Ibarra, E., Segura González, E. A., Molino, J., & Reginensi, D.** (2022). Advancements in the Use of Hydrogels for Regenerative Medicine: Properties and Biomedical Applications. In *International Journal of Biomaterials* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/3606765>
- Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P., & Sánchez, M. L.** (2021). Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 600). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120478>

- Rudin, A., & Choi, P.** (2013). Step-Growth Polymerizations. In *The Elements of Polymer Science & Engineering* (pp. 305–339). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382178-2.00007-9>
- Saikia, C., & Gogoi, P.** (2015). Chitosan: A Promising Biopolymer in Drug Delivery Applications. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, *s4*. <https://doi.org/10.4172/1747-0862.s4-006>
- Samir, A., Ashour, F. H., Hakim, A. A. A., & Bassyouni, M.** (2022). Recent advances in biodegradable polymers for sustainable applications. In *npj Materials Degradation* (Vol. 6, Issue 1). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41529-022-00277-7>
- Shrivastava, A.** (2018). Polymerization. In *Introduction to Plastics Engineering* (pp. 17–48). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39500-7.00002-2>
- Tajeddin, B., & Arabkhedri, M.** (2020). Polymers and food packaging. In *Polymer Science and Innovative Applications: Materials, Techniques, and Future Developments* (pp. 525–543). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816808-0.00016-0>
- Tran Vo, T. M., Piroonpan, T., Preuksarattanawut, C., Kobayashi, T., & Potiyaraj, P.** (2022b). Characterization of pH-responsive high molecular-weight chitosan/poly (vinyl alcohol) hydrogel prepared by gamma irradiation for localizing drug release. *Bioresources and Bioprocessing*, *9*(1). <https://doi.org/10.1186/s40643-022-00576-6>
- Uğuz, H.** (2012). A biomedical system based on artificial neural network and principal component analysis for diagnosis of the heart valve diseases. *Journal of Medical Systems*, *36*(1), 61–72. <https://doi.org/10.1007/s10916-010-9446-7>
- Ulery, B. D., Nair, L. S., & Laurencin, C. T.** (2011). Biomedical applications of biodegradable polymers. In *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics* (Vol. 49, Issue 12, pp. 832–864). <https://doi.org/10.1002/polb.22259>
- Vroman, I., & Tighzert, L.** (2009). Biodegradable polymers. In *Materials* (Vol. 2, Issue 2, pp. 307–344). <https://doi.org/10.3390/ma2020307>
- Vunain, E., Mishra, A. K., & Mamba, B. B.** (2016). Fundamentals of chitosan for biomedical applications. In *Chitosan Based Biomaterials: Fundamentals: Volume 1* (Vol. 1, pp. 3–30). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100230-8.00001-7>

- Wang, Y., Chen, G., Zhang, H., Zhao, C., Sun, L., & Zhao, Y. (2021).** Emerging Functional Biomaterials as Medical Patches. In *ACS Nano* (Vol. 15, Issue 4, pp. 5977–6007). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c10724>
- Waresindo, W. X., Luthfianti, H. R., Priyanto, A., Hapidin, D. A., Edikresnha, D., Aimon, A. H., Suciati, T., & Khairurrijal, K. (2023).** Freeze-thaw hydrogel fabrication method: basic principles, synthesis parameters, properties, and biomedical applications. *Materials Research Express*, 10(2). <https://doi.org/10.1088/2053-1591/acb98e>
- Wu, F., Gao, J., Xiang, Y., & Yang, J. (2023).** Enhanced Mechanical Properties of PVA Hydrogel by Low-Temperature Segment Self-Assembly vs. Freeze–Thaw Cycles. *Polymers*, 15(18). <https://doi.org/10.3390/polym15183782>
- Wu, T., Li, Y., & Lee, D. S. (2017).** Chitosan-based composite hydrogels for biomedical applications. In *Macromolecular Research* (Vol. 25, Issue 6, pp. 480–488). Polymer Society of Korea. <https://doi.org/10.1007/s13233-017-5066-0>
- Yavari, N., & Azizian, S. (2022).** Mixed diffusion and relaxation kinetics model for hydrogels swelling. *Journal of Molecular Liquids*, 363. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119861>
- Zhang, M., Wang, G., Zhang, X., Zheng, Y., Lee, S., Wang, D., & Yang, Y. (2021).** Polyvinyl alcohol/chitosan and polyvinyl alcohol/ag@mof bilayer hydrogel for tissue engineering applications. *Polymers*, 13(18). <https://doi.org/10.3390/polym13183151>
- Zhao, D., Yu, S., Sun, B., Gao, S., Guo, S., & Zhao, K. (2018).** Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. In *Polymers* (Vol. 10, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/polym10040462>
- Zhong, Y., Lin, Q., Yu, H., Shao, L., Cui, X., Pang, Q., Zhu, Y., & Hou, R. (2024).** Construction methods and biomedical applications of PVA-based hydrogels. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 12). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1376799>

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Elif İlayda TARIM

EĞİTİM:

Lisans Derecesi: Biyomedikal Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, İnönü Üniversitesi (2021)

Mesleki Deneyim:

Siemens Healthineers / Stajyer Mühendis (2020)

PROJELER:

Proje Başlığı: Meme Kanseri Tedavisi için Çok Fonksiyonlu Yama Geliştirilmesi ve In Vitro Koşullarda Etkinliğinin Araştırılması

Proje Rolü: Araştırmacı, Yüksek Lisans Bursiyeri