

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOPOLİMER ESASLI MANYETİK HİDROJELİN GELİŞTİRİLMESİ VE
KARAKTERİZASYONU

Aslı Nur GÜLER

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2025

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİYOPOLİMER ESASLI MANYETİK HİDROJELİN GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Aslı Nur GÜLER

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yaşar Murat ELÇİN

Bu tez çalışmasında, biyopolimer esaslı, manyetik alanla yönlendirilebilen ve enjekte edilebilir özellikte kompozit manyetik hidrojel geliştirilmiş ve çok yönlü olarak karakterize edilmiştir. Hidrojel matrisi olarak oksitlenmiş alginat ve jelatin kullanılarak; manyetik özellik kazandırmak amacıyla Fe_3O_4 nanopartiküller sentezlenmiş ve yüzeyleri amin grupları ile fonksiyonelleştirilmiştir. FTIR analizi, imin bağlarının oluşumu ve yüzey modifikasyonunun doğrulanması amacıyla kullanılmıştır. XRD kristal yapı bilgisini sağlarken, TEM ile partikül morfolojisi ve boyutu incelenmiştir. DLS ve zeta potansiyel analizleri, kolloidal stabilite ve parçacık dağılımı hakkında bilgi vermiştir. TGA-DTA ile, termal dayanıklılığı; VSM ise nanopartiküllerin süperparamanyetik özelliklerini ortaya koymuştur. Reolojik analizler ile hidrojel sistemlerinin viskoelastik özellikleri ve enjeksiyon sırasındaki davranışları değerlendirilmiş, özellikle strain sweep testleri ile elastik (G') ve viskoz (G'') modüller belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, MNP içeren grupların daha yüksek mekanik stabiliteye sahip olduğunu, amin kaplı nanopartikül içeren grupların ise daha düşük G' değerleri ile daha kolay akışkanlık sağladığını göstermiştir. Mekanik dayanımı ve kararlılığını ölçmek için mekanik testler yapılmıştır. Kompozit manyetik hidrojel sistemlerinin uygulama sırasında enjekte edilebilirliğini değerlendirmek amacıyla enjeksiyon testi gerçekleştirilmiştir. Bu test, yapıların belirli bir kuvvet altında şırınga ile uygulanabilirliğini ve dokuya uygunluğunu değerlendirmektedir. Bu sonuçlar, geliştirilen manyetik hidrojellerin doku mühendisliği, ilaç salımı ve biyomedikal uygulamalarda potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

Temmuz 2025, 103 sayfa

Anahtar Kelimeler: manyetojel; biyopolimer, hidrojel, ileri malzemeler, alginat, Hidrojel, yüzey fonksiyonelleştirme, reoloji

ABSTRACT

Master Thesis

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF BIOPOLYMER BASED MAGNETIC HYDROGEL

Aslı Nur GÜLER

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Supervisor: Prof. Dr. Yaşar Murat ELÇİN

In this thesis study, biopolymer-based, magnetically responsive, and injectable composite magnetic hydrogels were developed and comprehensively characterized. Oxidized alginate and gelatin were used as the hydrogel matrix, while Fe₃O₄ nanoparticles were synthesized and functionalized with amine groups to impart magnetic properties. FTIR analysis was employed to confirm the formation of imine bonds and verify surface modification. While XRD provided information on the crystalline structure, TEM was used to examine particle morphology and size. DLS and zeta potential analyses offered insights into colloidal stability and particle distribution. Thermal stability was assessed using TGA-DTA, and the superparamagnetic behavior of the nanoparticles was confirmed via VSM. Rheological analyses were performed to evaluate the viscoelastic properties and behavior of the hydrogel systems during injection, with strain sweep tests used to determine the elastic (G') and viscous (G'') moduli. The findings revealed that groups containing MNPs exhibited higher mechanical stability, whereas groups containing amine-functionalized nanoparticles demonstrated lower G' values, indicating improved flowability. Mechanical tests were conducted to assess the mechanical strength and structural integrity. To evaluate the injectability of the composite magnetic hydrogel systems during application, injection tests were carried out. These tests provided insight into the ability of the structures to be administered through a syringe under a certain force and their suitability for tissue applications. Overall, the results indicate that the developed magnetic hydrogels hold promise for use in tissue engineering, drug delivery, and other biomedical applications.

July 2025, 103 pages

Key Words: alginate, magnetic nanoparticles, hydrogel, surface functionalization, rheology, characterization

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması kapsamında bilgi ve deneyimiyle bana rehberlik eden, bilimsel bakış açımı geliştirmeme katkı sağlayan ve her zaman destekleyici yaklaşımıyla yanımda olan değerli danışmanım Prof. Dr. Yaşar Murat ELÇİN'e teşekkür ederim.

Bu tez çalışması boyunca engin tecrübeleri ve desteğiyle bana daima destek olan Prof. Dr. Ayşe Eser ELÇİNe teşekkürlerimi sunarım.

Temel karakterizasyon analizleri başta olmak üzere laboratuvar olanaklarını benimle cömertçe paylaşan; her zaman güler yüzle ve sevgiyle destek olan Prof. Dr. Orhan ATAOL 'a ve Erdal EMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimiyle yol gösteren; akademik kimliği kadar insanlığıyla da her zaman örnek aldığım, sevgisi, sabrı ve içten destekleriyle bana her zaman güç veren, bir ağabey olarak gördüğüm çok kıymetli hocam Arş. Gör. Seyithan KANSIZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu ve öğretici sürecin stresini, yorgunluğunu, sevinçlerini birlikte paylaştığım ve bu süreci daha keyifli kılan canım dostum Saliha İldem DEMİRER'e en içten teşekkürlerimi sunarım. İyi ki vardın, iyi ki bu yolu birlikte yürüdük. Aynı zamanda yüksek lisansım boyunca desteklerini esirgemeyen tüm laboratuvar arkadaşlarıma ve Ankara'da ailem olan çok kıymetli dostlarım Şevval YAZICIOĞLU ve Hasret GÖNÜL'e teşekkür ederim.

Fedakârlıkları, sabırları ve dualarıyla her zaman maddi manevi arkamda duran sevgili anneme ve babama; en zor anlarımda bile bir tebessümle yanımda olup neşe kaynağım olan canım kardeşlerim ve kuzenlerime kalpten teşekkür ederim. Hayallerime inanmamı, kendime güvenmemi sağlayan, her adımda yanımda olan ve bu süreçte beni sevgiyle destekleyen canım Oğuz ÖZME'ye kalbimin en derin yerinden teşekkür ederim.

Bu tez çalışması boyunca TÜBİTAK 2210A- Yurt İçi Yüksek Lisans Bursiyeri olarak beni destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Aslı Nur GÜLER
Ankara, Temmuz 2025

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	6
2.1 Hidrojeller.....	6
2.2 Sentetik Polimer Temelli Hidrojeller	10
2.3 Doğal Polimer Temelli Hidrojeller	11
2.3.1 Protein temelli hidrojeller	12
2.3.1.1 Protein temelli biyopolimer olarak jelatin	13
2.3.2 Polisakkarit temelli hidrojeller	14
2.3.2.1 Biyopolimer olarak alginat.....	14
2.4 Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	18
2.5 Enjekte Edilebilir Hidrojeller	19
2.5.1 Enjekte edilebilir hidrojellerin kovalent olmayan etkileşimleri	21
2.5.1.1 Hidrojen bağı.....	21
2.5.1.2 İyon etkileşimleri.....	22
2.5.1.3 Konak-Konakçı etkileşimi	23
2.5.1.4 Hidrofobik etkileşimler.....	24
2.5.1.5 II-II Bağı Üst üste molekül dizimi	25
2.5.2 Enjekte edilebilir hidrojellerin dinamik kovalent kimyasal bağlar ile etkileşimleri	26
2.5.2.1 Diels Alder reaksiyonu.....	27
2.5.2.2 Disülfür Bağı.....	28
2.5.2.3 Schiff bazı reaksiyonu.....	29
2.5.2.4 Boronik ester bağları	32
2.6 Enjekte Edilebilir Hidrojellerin Reolojik Davranışları.....	33
2.7 Manyetizma	37
2.8 Manyetizma Türleri	38
2.8.1 Diyamanyetizma	38
2.8.2 Paramanyetizma.....	38
2.8.3 Ferromanyetizma	39
2.8.4 Antiferromanyetizma.....	40
2.9 Nanoteknoloji, Nanopartiküller.....	40
2.10 Manyetik Nanopartiküller (MNP).....	41
2.11 Polisakkarit Temelli Manyetik Hidrojeller	44
2.12 Doku Mühendisliğinde Manyetik Nanopartiküllerin Kompozit Yapısı ve Uygulama Alanları.....	47
2.12.1 Alginat Bazlı Manyetik Hidrojelin Geliştirilmesi	48
3. MATERYAL VE YÖNTEM	50

3.1 Materyal	50
3.2 Yöntem	51
3.2.1 Manyetik Nanopartikül (MNP) Sentezi	51
3.2.2 MNP-NH ₂ Sentezi.....	53
3.2.3 Okside Alginat Sentezi.....	54
3.2.4 o-Alg/MNP ve o-Alg-MNP/NH ₂ Kompozitlerinin Hazırlanması.....	55
3.2.5 Malzeme Karakterizasyonu	56
3.2.5.1 Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi	56
3.2.5.2 X-ışınları kırınım (XRD) spektroskopisi.....	56
3.2.5.3 Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) analizi	57
3.2.5.4 Zeta potansiyeli analizi	57
3.2.5.5 Titreşimli örnek manyetometri (VSM) analizi	57
3.2.5.6 Dinamik ışık saçılımı (DLS) analizi	57
3.2.5.7 Termogravimetrik- Diferansiyel termal (TGA-DTA) analizleri	58
3.2.5.8 Okside Alginat derecesini belirlemek için titrasyon	58
3.2.5.9 Proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (¹ H NMR) analizi....	58
3.2.5.10 Reolojik analizler	59
3.2.5.11 Enjekte edilebilirlik analizi	59
3.2.5.12 Mekanik testler.....	60
3.2.5.13 İstatistiksel analiz	60
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	61
4.1 Okside Alginatın Karakterizasyon Bulguları.....	61
4.1.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) sonuçları	61
4.1.2 Oksidasyon derecesinin belirlenmesi.....	61
4.1.3 Proton nükleer manyetik rezonans (¹ H NMR) sonuçları.....	63
4.2 MNP ve MNP-NH ₂ Karakterizasyon Bulguları.....	64
4.2.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) sonuçları	64
4.2.2 X-Işını kırınım (XRD) sonuçları.....	64
4.2.3 Dinamik ışık saçılımı (DLS) sonuçları	65
4.2.4 Termogravimetrik analiz (TGA) sonuçları	66
4.2.5 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analiz sonuçları.....	67
4.2.6 Titreşimli numune manyetometresi (VSM) analiz sonuçları.....	68
4.3.2 Termogravimetrik ve diferansiyel termal analiz (TGA-DTA) sonuçları...	70
4.3.3 Reolojik analizler	72
4.8 Enjekte Edilebilirlik Analizi	73
4.9 Mekanik Testler	75
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	80
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ.....	103

SİMGELER DİZİNİ

°C	: Santigrad Derece
μM	: Mikromolar
Bar	: Basınç birimi
Cm	: Santimetre
Cu	: Bakır
Nm	: Nanometre
Δ	: Delta
ΔOD	: absorbans farkı
Nm	: Nanometre
O ²⁻	: Süperoksit anyonu
Δ	: Delta
ΔOD	: Absorbans farkı
G'	: Elastik Modül
G''	: Viskoz Modül
Fe ₃ O ₄	: Demir (II, III) oksit (manyetik nanopartikül bileşiği)
NH ₂	: Amino Grubu
NaIO ₄	: Sodyum Periyodat
-CHO	: Aldehit grubu
-NH ₂	: Amin grubu
Ppm	: Milyonda bir birim

Kısaltmalar

FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
XRD	X-Işını Kırınımı
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
DLS	Dinamik Işık Saçılması
VSM	Titreşimli Numune Manyetometresi
TGA	Termogravimetrik Analiz
DA	Dialdehit (iki aldehit grubu içeren bileşik)
ALG	Alginat
DA-ALG	Dialdehit Alginat
NH ₂	Amino Grubu
MNP	Manyetik Nanoparçacık
MH	Manyetik Hidrojel
PBS	Fosfat Tamponlu Salin (Tuzlu Çözelti)
G'	Elastik Modül (Depolama Modülü)
G''	Viskoz Modül (Kayıp Modülü)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
EDX	Enerji Dağılımlı X-Işını Analizi
UV-Vis	Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
SPION	Süperparamanyetik
Mag-Gel	Manyetik Hidrojel

DTA	Diferansiyel Termal Analiz
^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MNP-NH ₂	Amin Kaplı Manyetik Nanoparçacık
NH ₂	Amino Grubu
PBS	Fosfat Tamponlu Salin (Tuzlu Çözelti)
SPION	Süperparamanyetik Demir Oksit Nanoparçacık



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Biyomalzeme sınıflandırılması	2
Şekil 1.2 Biyopolimerlerin kimyasal olarak modifikasyonu için yaygın kimyasal reaksiyonların şematik gösterimi	4
Şekil 2.1 Hidrojel modellerinin klinik uygulamalara geçiş sürecine dair şematik gösterim, Hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliği	7
Şekil 2.2 Termoresponsif serbest uçlu zincirlere sahip bir PAAM hidrojel, akrilamid (AAM)'in radikal polimerizasyonu ile sentezlenmesi	8
Şekil 2.3 pH, iyonik kuvvet, ışık ve manyetik alan gibi belirli bir uyarana kontrollü tepki veren akıllı hidrojellerin tepkilerinin temsili diyagramatik gösterimi ...	9
Şekil 2.5 Kolajen temelli hidrojel sistemlerinin büyüme faktörleri, ilaçlar ve kök hücrelerle birleştirilmesiyle elde edilen biyoaktif yapılar; bu yapılar jelleşme sonrası uygulama alanları	12
Şekil 2.6 Sodyum alginatın kimyasal formülün gösterimi.....	15
Şekil 2.7 İki değerlikli katyon gruplarıyla alginat hidrojelinin yumurta kutusu modellenmesi (Farshidfar vd. 2023)	16
Şekil 2.8 Şematik olarak sodyum alginatın hidrojel modifikasyonu, 3B biyo-baskı ve uygulamaları	17
Şekil 2.9 Kendini onarabilen enjekte edilebilir hidrojeller, kesme stresi altında geçici olarak akışkan hale gelir ve stres ortadan kalktığında orijinal yapılarını ve mekanik özelliklerini yeniden kazanması	20
Şekil 2.10 Kovalent çapraz bağların (kimyasal) ve kovalent olmayan (fiziksel) etkileşimlerin diyagramı.....	20
Şekil 2.11 Kovalent olmayan etkileşimler ile kendi kendini onarabilen hidrojeller a)Hidrojen bağı ; b) İyon etkileşimi	21
Şekil 2.12 Konak-Konakçı etkileşiminin şematik görünümü (J. Park vd. 2022).....	23
Şekil 2.13 Enjekte edilebilir, kendi kendini onarabilen ve kendi kendine birleşmebilen hidrojellerin şematik moleküler gösterimi	25
Şekil 2.14 Hidrojellerde kendi kendini onarabilme şematik gösterimi.....	27
Şekil 2.15 Diels Alder reaksiyon mekanizması	28
Şekil 2.16 Hidrojel kaplamanın kendi kendini iyileştirme sürecinin AFM optik mikroskop görüntüleri	29
Şekil 2.17 Schiff bazı (imin) bağları ve hidrojen bağları yoluyla kendi kendini iyileştirme mekanizmasını gösteren temsili diyagram	30
Şekil 2.18 Bu tez çalışma sentezlenmiş olan MNP-NH ₂ / %0.250 O-Alg manyetik hidrojin imin bağının oluşumu ve kayma gerilimi uygulandığı zaman bağın ayrışmasının kimyasal gösterimi	32
Şekil 2.19 Hidrojeller için en sık tercih edilen reolojik analizler	36

Şekil 2.20 Manyetik alan (H) uygulanmamış ve uygulanmış bir diyamanyetik malzeme için spin hizalanması.....	38
Şekil 2.21 Manyetik alan (H) uygulanmamış ve uygulanmış bir diyamanyetik malzeme için spin hizalanması.....	39
Şekil 2.22 Manyetik alan (H) uygulanmamış ve uygulanmış bir ferromanyetik malzeme için spin hizalanması.....	39
Şekil 3.1 Ortak-çöktürme yöntemiyle manyetik nanopartikül sentezi.....	52
Şekil 3.2 MNP sentezi.....	53
Şekil 3.3 Manyetik çöktürme tekniği ile çöken manyetik nanopartiküller	53
Şekil 3.4 Sodyum alginatın NaIO_4 ile oksitlenmesiyle elde edilen oksitlenmiş alginatın deneysel prosedürü.....	54
Şekil 3.5 Manyetik hidrojel sentezinin şematik gösterimi	56
Şekil 3.6 Enjekte edilebilirlik analizi deney düzeneği	59
Şekil 4.1 o-Alg örneğine ait FTIR spektrumları	61
Şekil 4.2 N-hidroksiamin titrasyonu (Biorender ile çizilmiştir.)	62
Şekil 4.3 o-Alg'e ait ^1H -NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.4 MNP ve MNP-NH_2 FTIR spektrumları	64
Şekil 4.5 MNP ve MNP-NH_2 örneklerine ait XRD desenleri.....	65
Şekil 4.6 (A) Manyetik nanopartiküllerin ve (B) amin kaplı manyetik nanopartiküllerin dinamik ışık saçılımı (DLS) ile belirlenen parçacık boyutu dağılım grafikleri.....	66
Şekil 4.7 Manyetik nanopartikül ve amin kaplı manyetik nanopartikül örneklerinin termogravimetrik analiz (TGA) sonuçları.....	67
Şekil 4.8 (A) Manyetik nanopartiküllere (MNP) ve (B) amin ile modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllere (MNP-NH_2) ait transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri ve karşılık gelen partikül boyutu dağılımları	68
Şekil 4.9 MNP ve amin ile fonksiyonlandırılmış MNP-NH_2 örneklerine ait Mıknatıslanma–Manyetik alan (M–H) eğrileri	69
Şekil 4.11 Demir oksit nanopartikülleri içeren kompozit hidrojel grupların TGA-DTA grafikleri	71
Şekil 4.12 Amin kaplı demir oksit manyetik nanopartikül kompozit hidrojellerin TGA- DTA grafikleri	71
Şekil 4.13 Enjekte edilebilirlik analizi için şırınga içerisine doldurulmuş kompozit manyetik hidrojeller	74
Şekil 4.14 Kompozit manyetik hidrojel gruplarının enjekte edilebilirlik analizi sonucunda elde edilen maksimum gerilim (Pa) değerlerinin karşılaştırılması	75

Şekil 4.15 Kompozit manyetik hidrojel gruplarının basma dayanımı sonuçlarının karşılaştırılması	76
Şekil 4.16 M0.5G/05 ve M1-G/05 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği	76
Şekil 4.17 M0.5G/7.5 ve M1-G/7.5 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği	77
Şekil 4.18 NM0.5G/05 ve NM1-G/05 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği	77
Şekil 4.19 NM0.5G/7.5 ve NM1-G/7.5 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği	78



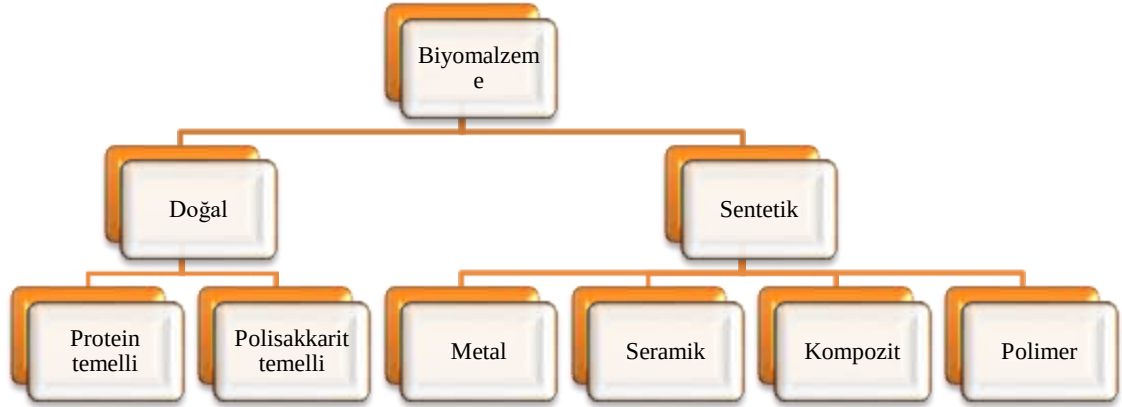
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Hidrojellerin kullanım alanları.....	18
Çizelge 2.2 Kendi kendini onarabilen enjekte edilebilir hidrojellerde kovalent olmayan etkileşimler ve dinamik kovalent etkileşimlerinin karşılaştırılması	33
Çizelge 2.3 Enjekte edilebilir hidrojellerin viskoelastik davranışlarını karakterize etmek amacıyla kullanılan temel reolojik parametreler	34
Çizelge 2.4 MNP'lerin sentez yöntemlerinin karşılaştırılması	42
Çizelge 2.5 Doğal polisakkarit temelli manyetik hidrojellerin karşılaştırmalı tablosu...	47
Çizelge 3.1 Manyetik nanopartikül sentezi ve amin kaplı manyetik nanopartikül sentezinde kullanılan kimyasal maddeler.....	50
Çizelge 3.2 Okside alginat sentezinde kullanılan kimyasallar.....	50
Çizelge 3.3 Tez çalışma kullanılan 8 farklı grubun manyetik nanopartikül, jelatin ve okside alginat yüzdeleri.....	55
Çizelge 4.1 o-Alg oksidasyon yüzdesinin belirlenmesi için hidroksilamin hidroklorür titrasyon sonuçları	62
Çizelge 4.4 Çizelen grafiklerin grup adlarının kısaltması ve manyetik hidrojel sınıflandırılması.....	73
Çizelge 5.1 Hidrojel gruplarının Gerinim-Gerilim analiz sonucu maksimum değerleri.....	86

1. GİRİŞ

Biyomalzemeler, biyolojik sistemlerle doğrudan veya dolaylı olarak etkileşime girerek tıbbi tanı, tedavi, doku onarımı ve rejenerasyonu gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılan, doğal ya da sentetik kaynaklı malzemelerdir (Agrawal vd. 2023). Bu disiplinler arası yaklaşım, biyomalzemelerin farklı klinik ihtiyaçlara cevap verecek şekilde geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Örneğin; doku mühendisliğinde, hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasını destekleyen üç boyutlu iskele yapıları; kontrollü ilaç salım sistemlerinde, hedefli taşıma ve zamana bağlı salım özellikleri; ortopedik implantlarda, uzun süreli mekanik dayanım ve biyouyumluluk; yara örtülerinde, antimikrobiyal etki, gaz geçirgenliği ve nem dengesinin sağlanması gibi fonksiyonlar biyomalzeme biliminin uygulama örneklerindendir. Ayrıca, kontakt lensler, dental materyaller, yapay damar greftleri ve biyosensörler gibi ürünler, biyomalzemelerin hem teşhis hem de tedavi alanındaki geniş kullanım potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, biyomalzemeler yalnızca malzeme özellikleriyle değil, biyolojik sistemlerle olan karmaşık etkileşimleri göz önünde bulundurularak tasarlanmaktadır. Biyomalzemeler vücut sıvılarında ve dokularında uzun süre kalabilen ve yan etkileri ihmal edilebilir düzeyde malzeme sınıfıdır (Shah vd. 2019). Bu tür malzemeler doğada kendiliğinden var olabileceği gibi, laboratuvar da sentezlenebilmektedir. Dokularının onarımını ve yenilenmesini iyileştirme özelliklerine sahip biyomalzemelerden beklenen başlıca özellikler biyouyumlu, biyobozunur ve vücuttaki karşılaşacağı mekanik zorlamalara karşı dirençli olmalarıdır.

Biyomalzemeler kökenleri bakımından doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilen biyomalzemelerin sahip oldukları biyouyumluluk, yenilenebilirlik, biyoparçalanabilirlik, düşük maliyet, bağışıklık tepkisini tetikleme olasılığının daha düşük olması gibi özellikleri bakımından sentetik biyomalzemelerden üstündür. Doğal biyomalzemeler protein ve polisakkarit temelli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Alginat, kitosan, hyaluronik asit polisakkarit temelli biyomalzeme sınıfındadır. Bunun yanı sıra ipek, kollajen protein temelli biyomalzemedir.



Şekil 1.1 Biyomalzeme sınıflandırılması

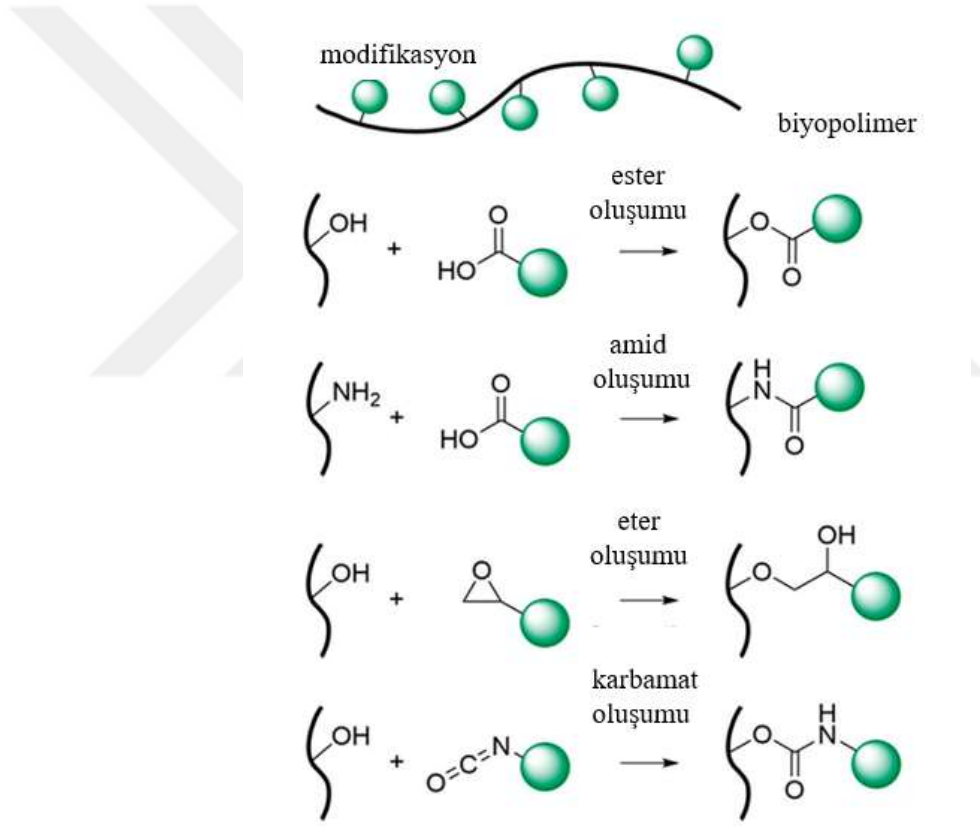
Protein yapılar, hücre etkileşimlerini destekleyen biyolojik sinyalleri doğal olarak içerdiğinden, hücrelerin tutunması, çoğalması ve farklılaşması üzerinde olumlu etkiler gösterir. Ayrıca, bu hidrojellerin fiziksel ve kimyasal özellikleri; pH, sıcaklık, enzimatik ortam gibi çevresel koşullara duyarlılık göstererek kontrollü ve hedeflenmiş uygulamalara olanak tanımaktadır. Protein temelli hidrojeller, sürdürülebilir ve biyolojik açıdan işlevsel malzemeler olarak modern biyomalzeme teknolojilerinde önemli bir yer edinmiştir.

Sentetik biyomalzemeler doğal biyomalzemelere göre daha güçlü ve dayanıklıdır. Sentetik biyomalzemeler doğal biyomalzemelerin ekstraksiyon gibi üretim süreçlerinin aksine seri üretilmektedir. Sentetik biyomalzemelere başlıca polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polietilen glikol (PEG) polimerleri, biyoaktif camlar, metaller örnek verilebilir. Sentetik biyomalzemelerin biyouyumlu olabilmesi için çoğunlukla modifikasyona uğraması gerekmektedir. Doğal ve sentetik biyomalzemeler, sahip oldukları yapısal ve fonksiyonel özellikler bakımından birbirinden farklı avantajlar ve sınırlılıklar sunmaktadır. Geliştirilmek istenen biyomalzemenin taşıması gereken biyouyumluluk, mekanik dayanım, biyobozunurluk ve üretilebilirlik gibi kriterler doğrultusunda, hedeflenen tedavi uygulamasına en uygun materyal türü seçilmelidir (Chelu ve Musuc 2023).

Biyomalzemelerin uygulamadaki başarısı, biyouyumluluklarının yüksek olmasıyla doğrudan ilişkilidir. Biyouyumluluk, bir materyalin canlı dokularla etkileşime girdiğinde toksisite, inflamasyon, immün yanıt veya diğer advers reaksiyonlara neden olmadan işlevini yerine getirebilme yeteneğidir. Bu özellik, materyalin kimyasal bileşimi, yüzey yapısı, şekli ve bozunma ürünleri gibi birçok parametreye bağlıdır. Ayrıca özellikle doku mühendisliği ve ilaç taşıma gibi geçici uygulamalarda biyomalzemelerin kontrollü şekilde biyobozunabilir olması arzu edilmektedir. Biyobozunurluk, vücut sıvılarında malzemenin zamanla parçalanarak metabolize edilebilir ürünlere dönüşmesiyle gerçekleşmektedir. Bozunma hızı, uygulama süresiyle uyumlu olmak zorundadır, aksi halde erken bozunma ya da aşırı kalıcılık istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Özellikle polimer esaslı biyomalzemelerde, çapraz bağlama yoğunluğu ve monomer yapısı, bozunma davranışını belirleyen temel faktörlerdir. Biyomalzemenin sentezi sırasında, sadece kimyasal bileşim değil, fiziksel ve mekanik özellikler de büyük önem taşımaktadır. Gözenekli yapılar, hücre infiltrasyonu, besin difüzyonu ve vaskülarizasyon açısından kritik rol oynamaktadır. Özellikle doku mühendisliği uygulamalarında, biyomalzemenin doğal dokuya benzer şekilde mikroyapısal özellik göstermesi beklenmektedir. Mekanik dayanım, uygulama bölgesine göre optimize edilmelidir; örneğin kemik mühendisliğinde yüksek elastik modül tercih edilirken, yumuşak doku mühendisliğinde esneklik ve viskoelastik özellikler öne çıkar. Ayrıca, biyomalzemelerin yüzey enerjisi, pürüzlülüğü ve fonksiyonel grupları, hücre-protein etkileşimlerini belirlemesi açısından son derece önemlidir (Wang vd. 2020) . Biyomalzemeler, canlı sistemlerle etkileşime girebilecek şekilde tasarlanan, doğal veya sentetik kökenli, fonksiyonel malzemelerdir. Bu malzemeler arasında, doğadan elde edilen veya mikroorganizmalar tarafından sentezlenen biyopolimerler, biyouyumluluk, düşük toksisite, çevresel sürdürülebilirlik ve fonksiyonel yüzey modifikasyonlarına olanak tanımları sayesinde önemli bir yer tutmaktadır.

Biyopolimerler, özellikle rejeneratif tıpta ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde, geleneksel sentetik malzemelere alternatif olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir. Biyopolimerler birbirine kovalent bağ ile bağlanan uzun ve birbirini tekrar eden monomerik yapılardan oluşur. Canlı organizmalardan elde edilen bir polimer sınıfıdır. Biyopolimerlerin sahip oldukları özellikleri geliştirmek veya uygulama alanına özel

işlevsellik katmak için konjugasyon reaksiyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin doku mühendisliğinde biyopolimerlerin bozunma hızlarını kontrol altında tutmak için modifiye edilmesi ve doku oluşum hızına uygun hale getirilmesi konjugasyon reaksiyonları sayesinde gerçekleşmektedir. Konjugasyon reaksiyonları biyopolimerlerin sahip olduğu fonksiyonel gruplar üzerinden modifikasyonudur. Bu fonksiyonel gruplar hidroksil grupları (-OH), karboksil grupları (-COOH), amid fonksiyonel grupları (-CONH₂) , ve sülfonik fonksiyonel grupları (-SO₃H) örnek verilebilir.(Muir ve Burdick 2021) Doku mühendisliğinde biyopolimerler nanokompozit, hidrojel, biyoseramik gibi iskele yapılarında kullanılır (Biswal 2021) .



Şekil 1.2 Biyopolimerlerin kimyasal olarak modifikasyonu için yaygın kimyasal reaksiyonların şematik gösterimi (Muir ve Burdick 2021)

Bu tez çalışmasında imin bağı tabanlı manyetik alana duyarlı enjekte edilebilir manyetik hidrojeller (MH'ler) geliştirilmiştir. MH'ler oksitlenmiş alginat, jelatin ve amino-fonksiyonelleştirilmiş Fe₃O₄ bazlı manyetik nanopartiküllerden (MNP-NH₂) oluşmuştur. MNP-NH₂/o-Alginat ve jelatin/o-Alginat arayüzeyinde imin bağları oluşmuştur. Aynı

zamanda bu tez çalışmasında, hidrojellerin sahip olduğu bu eksiklikler manyetik alana duyarlı hidrojellerle giderilmesi amaçlanmıştır. Manyetik malzemelerle işlevselleştirilmiş doğal polimer hidrojeller, uzaktan kontrol edilebilirlik, aktif tepki özellikleri ve genişletilmiş uygulamaları nedeniyle yeni bir biyokompozit olarak ortaya çıkmıştır.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Hidrojeller

Hidrojeller, kuru ağırlıklarının yüzlerce katı kadar yüksek miktarda su tutabilen, üç boyutlu, hidrofilik polimer ağlardır. Hidrojellerin polimerik zincir yapısında bulunan -OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H gibi hidrofilik (su çeken) fonksiyonel gruplar hidrojellerin hidrofilik yapısını açıklamaktadır. Yüksek su tutma kapasitesine sahip olurken aynı zamanda yapısını koruyan hidrojeller bu özellikleri sayesinde doğal dokulara benzer şekilde yumuşak ve elastik bir kıvama sahiptir. Hidrojeller sahip oldukları bu yumuşak yapı sayesinde insan dokusunu taklit edebilir (Cheng vd. 2017, Yazdi vd. 2022). Hidrojelleri oluşturan moleküller kimyasal veya fiziksel çapraz bağlama ile oluşturulur, çünkü çapraz bağlama hidrojin etkili bir şekilde işlev görmesi için gereken yapısal bütünlüğü ve kararlılığı sağlamaktadır. Hidrojeller yapısal olarak doğal polimerlerden ve sentetik polimerlerden oluşmak üzere ikiye ayrılır. Jelatin, alginat, hyalüronik asit vb. polisakkaritlerden doğal hidrojeller oluşturulur. Poliakrilamid (PAAm), polietilen glikol (PEG) ve polivinil alkol (PVA) ile sentetik hidrojeller oluşturulur. Doğal hidrojeller sentetik hidrojellerin aksine biyouyumluluk, biyoparçanabilirlik, düşük toksisite, enjekte edilebilirlik gibi benzersiz özelliklere sahiptir. Fakat sentetik hidrojeller güçlü mekanik özellikleri, tekrarlanabilirlik, daha uzun raf ömrü gibi özellikleriyle doğal hidrojellere kıyasla ön plana çıkar. Bu sebeplerle doğal ve sentetik hidrojeller bir araya getirilerek oluşturulan kompozit yapısı biyouyumluluk, mekanik dayanıklılık ve çok yönlülük arasında bir denge oluştururken kendi sınırlamalarını da azaltır. Sungmin ve arkadaşları (Nam vd. 2019) polietilen glikolün (PEG) konsantrasyonunu ve moleküler ağırlığını değiştirerek alginat hidrojellerine farklı kütelelerde kovalent bağ ile PEG bağlanmasının hidrojeller üzerindeki stres gevşemesinin etkisini göstermeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda alginat-PEG hidrojellerdeki daha hızlı stres gevşemesinin hücre çoğalmasını ve kemikleşmeyi teşvik ederek onları üç boyutlu (3D) hücre kültürü uygulamaları geliştirmeyi hedeflemektedir. Sonuç olarak PEG'in stres gevşeme üzerine etkisi; konsantrasyonunun ve moleküler ağırlığının artırılması, alginat hidrojellerde daha hızlı gerilme gevşemesi ile

sonuçlanmıştır. Bu doğal ve sentetik hidrojel kombinasyonu, hücre dışı matriksi daha iyi taklit etmek için güçlü bir malzeme adayı olabilir.



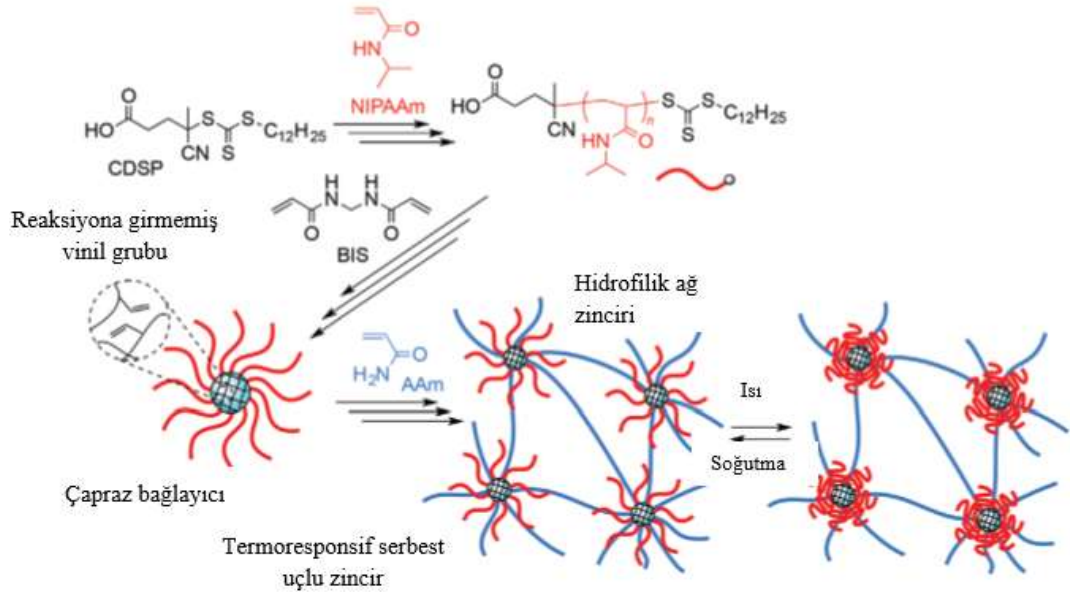
Şekil 2.1 Hidrojel modellerinin klinik uygulamalara geçiş sürecine dair şematik gösterim, Hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliği

Seçilen malzemenin (sentetik veya doğal), çapraz bağlanma yönteminin (kimyasal veya fiziksel) ve üretim tekniklerinin (3B biyo-baskı, elektro-eğirme, in situ doku mühendisliği) özelliklerine bağlıdır. Bu parametreler, hücre taşıyıcı hidrojellerin fonksiyonelliğini ve klinik başarı oranını doğrudan etkilemektedir.

Hidrojellerin üç boyutlu, ağ yapısını oluşturan en önemli mekanizmalardan biri çapraz bağlanmadır. Hidrojeller farklı çapraz bağlanma mekanizmalarıyla oluşturulabilir ve bu çapraz bağlanma mekanizması fizikokimyasal özelliklerini değiştirebilir. Ayarlanabilir fizikokimyasal özellikleri sayesinde doğal dokuların ECM'sini yüksek derecede taklit edebilirler (Gomez-Florit et al., 2020). Çapraz bağlanma, polimer zincirlerinin birbirine bağlanarak ağ benzeri bir yapı oluşturma ile hidrojel şişme, mekanik dayanıklılık ve biyolojik stabilite gibi özelliklerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (J. Liao & H. H. Huang, 2020). Çapraz bağlanma mekanizması kimyasal ve fiziksel olmak üzere ikiye ayrılır. Fiziksel çapraz bağlanma ile oluşturulmuş hidrojeller, iyonik bağlar, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimlerin varlığıyla oluşturulmuş bir ağ yapısına sahiptir. Çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılmadan fiziksel yöntemlerle hazırlanan hidrojeller, belirli mekanik uygunluk ve biyoyumluluğa sahip olsada, kolloidal yapıları çevresel sıcaklık ve pH değişikliklerine karşı hassasiyet gösterebilirler (Ziyuan Li et al., 2023). Khan ve arkadaşları (Khan et al., 2020) fiziksel çapraz bağlama yöntemiyle TiO_2 dispersiyonlu polimer hidrojeller, polimer bileşenleri olarak ise akrilik asit (AA) ve Arap zambkı (GA) kullanılarak sentezlenmişlerdir. Hidrojellerin fiziksel çapraz bağlanması, ferrik iyonlar (Fe^{3+}) aracılığıyla sağlanmıştır. Bu sentez sonucunda sentezlenen hidrojellerin kimyasal

çapraz bağlayıcılara gerek duymadan biyoyoumlu, mekanik olarak ayarlanabilir, kendini iyileştirebilen ve çevresel değişimlere duyarlı hidrojeller geliştirmenin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojeller, polimer zincirleri arasında kovalent bağlar oluşturarak kalıcı ve stabil bir ağ yapısı meydana getiren üç boyutlu polimerik malzemelerdir. Kimyasal çapraz bağlanma, hidrojellere yüksek mekanik dayanıklılık, uzun süreli stabilite ve kontrollü şişme davranışı kazandırarak biyomedikal, ilaç salımı ve doku mühendisliği gibi alanlarda geniş kullanım potansiyeli sunmaktadır (Z. Li et al., 2023) (Bermejo-Velasco et al., 2018).

Bu çapraz bağlanma, serbest radikal polimerizasyonu, fotopolimerizasyon, yoğunlaşma reaksiyonları ve yüksek enerjili radyasyon çapraz bağlama gibi çeşitli yöntemlerle sağlanabilmektedir (Khalesi et al., 2020).

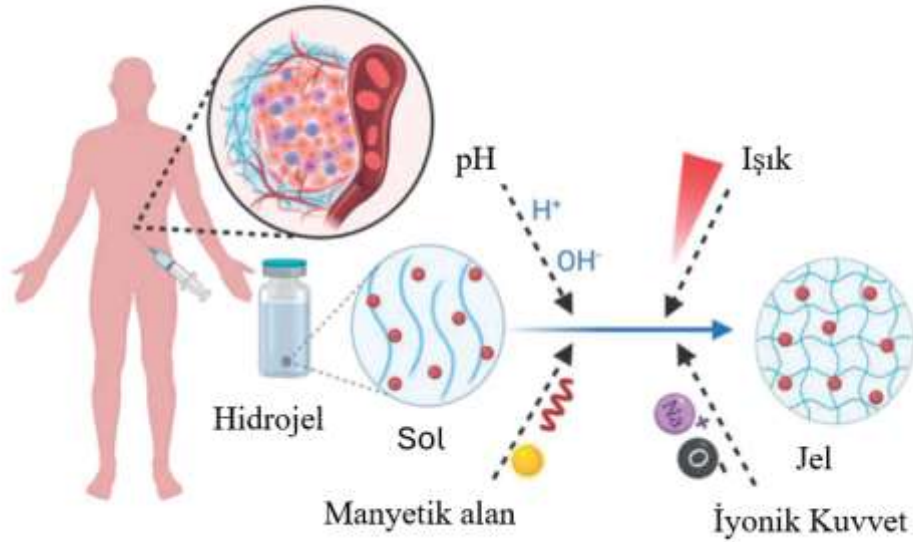


Şekil 2.2 Termoresponsif serbest uçlu zincirlere sahip bir PAAm hidrojeni, akrilamid (AAm)'in radikal polimerizasyonu ile sentezlenmesi (Ida et al., 2021)

Önemli bir hidrojel türü olan “uyarı duyarlı” belirli bir uyarana kontrollü tepki veren hidrojel türüdür. “Uyarı Duyarlı” olarak sınıflandırılmasının sebebi pH, sıcaklık, manyetizma, belirli kimyasallar gibi uyaranlara karşı şekil ve hacim gibi fiziksel

özelliklerini dinamik olarak değiştirmesini ifade etmektedir.(Vítková vd. 2022) Akıllı hidrojel olan manyetik hidrojeller hızlı tepki verme ve manyetik alanın dokulara nüfuz ederek hidrojin özelliklerinin ve işlevlerinin invazif olmayan bir şekilde kontrol edilmesini sağlayan özellikleri sebebiyle diğer akıllı hidrojellerden farklıdır (J. Liao ve H. Huang 2020) .

Manyetik hidrojeller veya magnetojeller harici bir manyetik alanın uygulanmasıyla, manyetik alana yanıt vermelerini sağlayan bir tür uyaran duyarlı hidrojel sınıfındadır. Manyetik alanlar dokulara nüfuz ederek hidrojin özelliklerinin ve işlevlerinin invazif olmayan bir şekilde kontrol edilmesini sağlar. Manyetik hidrojeller içerisinde manyetik nanopartikülleri dağılımı harici bir manyetik alan olmadığı için termal dalgalanmalar nedeniyle hidrojel içerisinde dağınık, rastgele bulunmaktadır. Elektrostatik etkileşim nedeniyle manyetik partiküllerin nano boyutta agregatlaşması sonucu genellikle hidrojel matrisi içinde homojen olmayan dağılımla sonuçlanır (He vd. 2023).



Şekil 2.3 pH, iyonik kuvvet, ışık ve manyetik alan gibi belirli bir uyarana kontrollü tepki veren akıllı hidrojellerin tepkilerinin temsili diyagramatik gösterimi (Rehman ve Shah 2022)

Manyetik hidrojellerin doku mühendisliğinde tercih edilmesi oldukça yenilikçi bir yöntemdir. Hidrojellerin sunduğu biyouyumluluk, manyetik nanoparçacıkların dahil

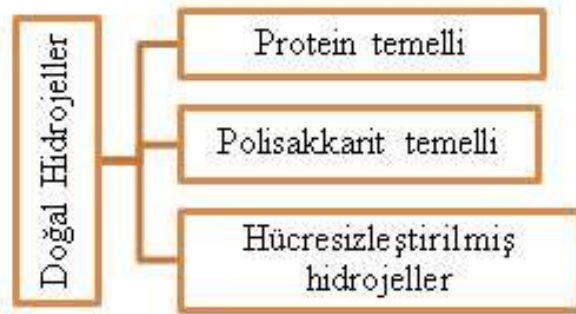
edilmesiyle hidrojinin dış uyarılara tepki vermesi sağlanarak; ortaya son derece umut vaad eden bir yaklaşım çıkmaktadır. Zhang (Zhang vd. 2015) ve arkadaşları kıkırdak doku mühendisliğinde manyetik hidrojinlerin potansiyel kullanımı araştırmak için MagGel olarak isimlendirdikleri bir nanokompozit hidrojel geliştirmek istemişlerdir. Hibrit jeli oluşturmak için; tip II kolajen (Col II), hiyalüronik asit (HA) ve polietilen glikolün (PEG) kimyasal çapraz bağlanmasıyla oluşturulmuştur. Daha sonra çöktürme metoduyla sentezledikledikleri manyetik nanopartikülleri mekanik olarak jel matriksi içerisinde dağıtılmıştır. Bu alışma, MagGel hidrojininin kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerle sito-uyumlu olduğunu ve uygulanan harici manyetik alanlara yanıt verirken yapısal bütünlüğünün korunduğu gözlemlendi. Aynı zamanda MagGel'in güçlü bir manyetik tepki göstererek kusurlu kıkırdak dokularına hedefli bir şekilde iletilmesini sağlayarak hücre büyümesi için uygun ortam oluşturulmasıyla kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre yağışmasının artmasını desteklemiştir.

2.2 Sentetik Polimer Temelli Hidrojeller

Sentetik hidrojinler, kontrollü polimerizasyon teknikleriyle laboratuvar ortamında elde edilen, üç boyutlu ağ yapısına sahip hidrofilik polimer sistemleridir. Bu hidrojinler, kimyasal yapıları itibariyle tekrarlanabilir ve istenilen özelliklere göre kolayca modifiye edilebilir olmaları sayesinde biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir (Reta vd. 2025). Özellikle mekanik dayanım, şişme kapasitesi, biyobozunurluk ve ilaç salım profili gibi özelliklerin kontrollü şekilde ayarlanabilmesi, onları doku mühendisliği, kontrollü ilaç salımı, yara iyileşmesi ve kontakt lens üretimi gibi alanlarda avantajlı kılmaktadır. Poliakrilamid, poli(etilen glikol) (PEG), poli(vinil alkol) (PVA) ve poli(2-hidroksietil metakrilat) (pHEMA) gibi yaygın olarak kullanılan sentetik polimerler, bu sistemlerin temel yapı taşlarını oluştırmaktadır. Doğal polimerlere kıyasla daha düşük biyouyumluluğa sahip olsalar da uygun yüzey modifikasyonları veya biyolojik ajanlarla kombine edilmeleri, sentetik hidrojinlerin biyolojik performansını artırarak ileri düzey tedavi platformlarına dönüştürölmesini mümkün kılmaktadır (Peppas vd. 2000) .

2.3 Doğal Polimer Temelli Hidrojeller

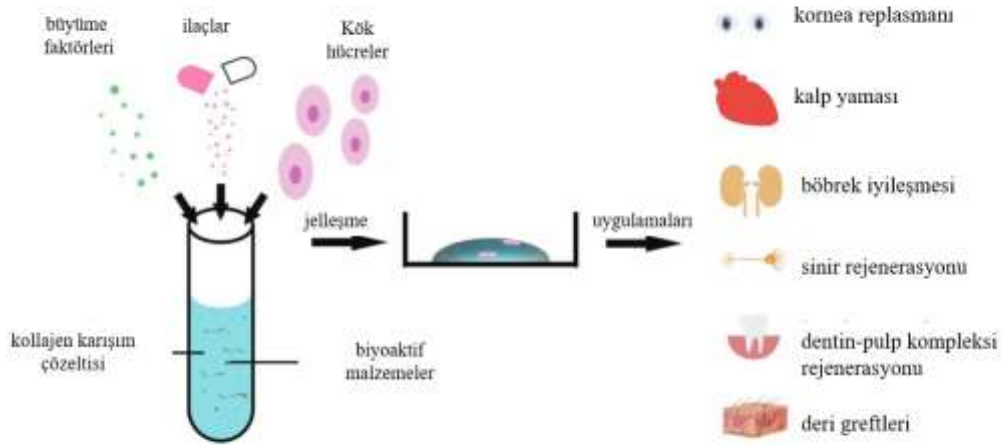
Doğal polimer temelli hidrojeller, biyolojik kaynaklardan elde edilen polimerlerin su içinde üç boyutlu ağ yapıları oluşturmasıyla meydana gelen, biyouyumlu ve genellikle biyobozunur sistemlerdir. Bu hidrojellerin temel yapı taşları arasında alginat, jelatin, kitosan, kolajen, hyalüronik asit ve selüloz türevleri gibi doğal biyopolimerler yer almaktadır (Singh vd. 2016) . Doğal polimerlerin özgün kimyasal yapıları sayesinde bu hidrojeller, hücre tutunması, proliferasyonu ve farklılaşması gibi biyolojik süreçleri destekleyerek özellikle doku mühendisliği, yara iyileştirme, ilaç taşıma sistemleri ve rejeneratif tıp gibi alanlarda ön plana çıkmaktadır. Yüksek su tutma kapasitesi ve fizyolojik ortamlarla uyumlu şişme davranışları sayesinde, canlı dokulara benzer mekanik ve difüzyon özellikleri sunabilirler. Ancak, doğal polimer temelli hidrojellerin mekanik dayanımları genellikle düşüktür ve bu nedenle kimyasal çapraz bağlama, fonksiyonel gruplarla modifikasyon veya sentetik polimerlerle kombinasyon gibi yöntemlerle performansları iyileştirilmektedir. Bu sistemler hem biyolojik işlevsellikleri hem de sürdürülebilir kaynaklardan elde edilebilirlikleri sayesinde çevre dostu ve klinik açıdan umut vadeden biyomalzeme platformları olarak değerlendirilmektedir. Doğal hidrojeller, kaynaklandıkları biyolojik yapıya göre sınıflandırıldığında üç ana grupta incelenebilir: protein temelli, polisakkarit temelli ve hücresizleştirilmiş hidrojeller.



Şekil 2.4 Doğal hidrojellerin sınıflandırılması

2.3.1 Protein temelli hidrojel

Protein temelli hidrojel, doğrudan doğal proteinlerden türetilen, biyouyumlu ve biyobozunur yapıları sayesinde biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanı bulan üç boyutlu polimerik ağlardır. Bu hidrojellerin temel yapı taşları, genellikle canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan kollajen, jelatin, elastin, fibrin ve ipek fibroin gibi proteinlerdir. Bu proteinler, ekstraselüler matriks (ECM) içinde doğal olarak bulunmaları nedeniyle, hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşması gibi biyolojik olayları destekleyici özellik göstermektedir. Doku mühendisliğinde ise en yaygın olarak kullanılan doğal protein bazlı hidrojel iskelelerinden biri kollajen hidrojel lifleridir (Reta vd. 2025). Protein temelli hidrojellerin en büyük avantajlarından biri, vücuttaki doğal yapı ile benzer biyokimyasal sinyaller taşıması nedeniyle in vitro hücre kültürü, kontrollü ilaç salımı, yara iyileşmesi ve doku mühendisliği gibi alanlarda doğal hücre-matris etkileşimlerini destekleyebilmesidir. Ancak bu hidrojellerin mekanik dayanımının genellikle düşük olması ve çözünürlüklerinin ortama bağlı olarak değişkenlik göstermesi gibi bazı sınırlamaları da bulunmaktadır (Davari vd. 2022).



Şekil 2.4 Kollajen temelli hidrojel sistemlerinin büyüme faktörleri, ilaçlar ve kök hücrelerle birleştirilmesiyle elde edilen biyoaktif yapılar; bu yapılar jelleşme sonrası uygulama alanları (Lin vd. 2019)

2.3.1.1 Protein temelli biyopolimer olarak jelatin

Jelatin, kolajenin kısmi hidroliziyle elde edilen, doğal, biyouyumlu ve biyobozunur bir biyopolimerdir (Nikkhah vd. 2016) . Protein temelli bu polimer, insan vücudundaki bağ dokularında bulunan kolajene yapısal benzerliği nedeniyle, doku mühendisliği ve ilaç salım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Naomi vd. 2021). Sulu ortamlarda jel oluşturma yeteneği, sıcaklık duyarlılığı ve kolay işlenebilirliği gibi özellikleri sayesinde enjeksiyonla uygulanabilir sistemlerde tercih edilmektedir. Jelatin, özgün bir amino asit dizilimine sahip, doğal kökenli bir biyopolimerdir. Genellikle deri, tendon ve kemik gibi bağ dokularının temel yapısal bileşeni olan kolajenin hidrolizi yoluyla elde edilmektedir. Kolajen, birbirine sıkıca bağlanmış üçlü sarmal yapıya sahip protein zincirlerinden oluşmaktadır. Hidroliz işlemiyle bu tersiyer yapı parçalanır ve rastgele konformasyona sahip jelatin zincirleri oluşmaktadır. Elde edilen jelatin, kolajenin primer yapısını korumakla birlikte, yaklaşık 20 farklı amino asidi değişen oranlarda içermektedir. Jelatinin amino asit bileşimi ve dizilimi, kullanılan hayvansal kaynağa bağlı olarak farklılık gösterse de her zaman polar ve apolar amino asitlerin bir kombinasyonunu içermektedir. Bu yapısal çeşitlilik, jelatinin biyolojik işlevselliğini ve biyomalzeme olarak kullanım potansiyelini belirleyen önemli bir faktördür (Su ve Wang 2015).

Bu tez çalışmasında jelatin hidrojel sisteminin temel matriks bileşenlerinden biri olarak kullanılmıştır. Doğal kaynaklı bir protein olan jelatin, içerdiği fonksiyonel gruplar (örneğin amino ve karboksil grupları) aracılığıyla okside alginat ile Schiff bazı oluşturarak jelasyon sürecine katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada jelatin sabit bir oranda tutulmuş, hidrojel sistemleri ise okside alginat ve manyetik nanopartikül (MNP ve MNP-NH₂) yüzdeleri değiştirilerek çeşitlendirilmiştir. Böylece, jelatin katkısının sabit kaldığı ancak diğer parametrelerin sistematik olarak değiştirildiği gruplar üzerinden, yapısal, mekanik ve fonksiyonel özelliklerin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.3.2 Polisakkarit temelli hidrojjeller

Polisakkarit temelli biyopolimerler dünyada en çok bulunan polimer sınıfıdır (Zarrintaj et al., 2023). Polisakkaritler, bitki ve kabuklu hayvanların dış iskelet yapısında bulunan, uzun glikozidik bağlarla birbirine bağlanmış monosakkarit birimlerinden oluşan uzun karbonhidrat molekülleridir (Yazdi et al., 2022). Polisakkaritler, biyoyumluluk, biyoparçalanabilirlik, dokudaki hücre dışı matriksi (ECM) taklit edebilme, kimyasal yapısında bulunan fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile birlikte özelliklerini iyileştirme yeteneği gibi benzersiz özellikleri sayesinde doku rejenerasyonu için iskeleler ve biyomalzemeler oluşturmaya uygun hale getirerek doku mühendisliğinde önemli bir rol oynamaktadır.

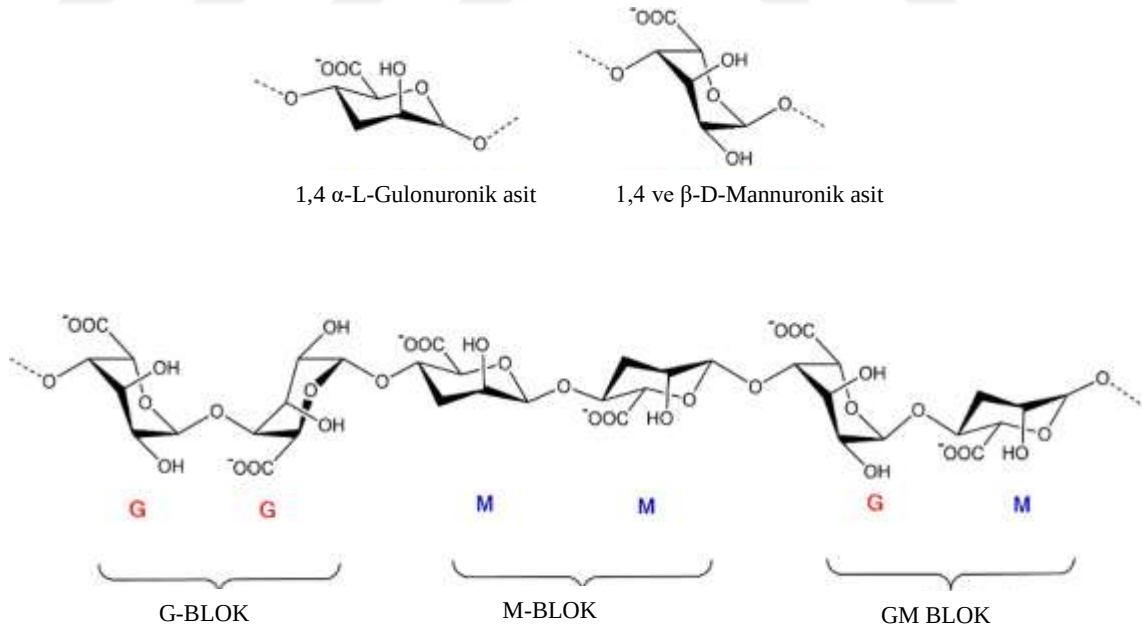
Polisakkarit temelli hidrojjeller, doğal kaynaklı, biyoyumlu ve genellikle biyobozunur yapıları sayesinde biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahip olan üç boyutlu polimer ağlarıdır. Selüloz, kitosan, alginat, agaroz ve dekstran gibi çeşitli doğal polisakkaritlerden sentezlenebilen bu hidrojjeller, yüksek su tutma kapasiteleri ve çevresel uyaranlara duyarlılıkları sayesinde doku mühendisliği, kontrollü ilaç salımı ve yara iyileştirme sistemleri gibi alanlarda tercih edilmektedir (Felz et al., 2020). Fonksiyonel gruplar ($-OH$, $-COOH$, $-NH_2$ gibi) içermeleri, kimyasal veya fiziksel çapraz bağlama yoluyla yapı ve özelliklerinin kolayca modifiye edilebilmesine olanak tanımaktadır.

2.3.2.1 Biyopolimer olarak alginat

Alginat anyonik ve hidrofilik bir polisakkarit türüdür. Alginat biyolojik olarak parçalanabilen, toksik olmayan, biyoyumluluk gibi üstün özelliklere sahiptir. Aynı zamanda alginat sahip olduğu fonksiyonel gruplar sayesinde tıp, kozmetik, gıda gibi sektörlerde sıklıkla tercih edilmektedir (Gomez vd. 2007, Farshidfar vd. 2023).

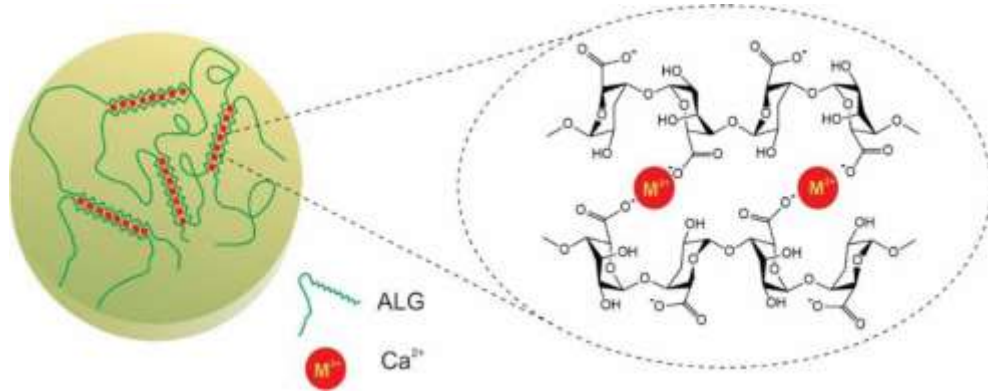
Bu tez çalışmasında jel oluşturmak için tercih edilen polisakkarit olan alginat, kahverengi deniz yosununun (Phaeophyceae) hücre duvarlarından elde edilen doğal bir polisakkarittir. β -1,4-glikosidik bağlarla düzensiz bir şekilde bağlanan α -L-Gulonuronik

asit (G birimi) ve β -D-mannuronik asitten (M birimi) doğrusal kopolimerlerinden oluşan bir tür polianyonik polisakkarittir. G ve M bloklarının düzeni ve oranı alginatın kimyasal ve fiziksel hakkında bilgi vermektedir. Alginatın polimer zinciri GGGGG ve MMMMM blokları şeklinde homopolimer veya GMGMGMGM blokları gibi kopolimer zincirleri halinde bulunabilmektedir. G bloklarının iki değerlikli katyonlarla güçlü iyonik çapraz bağ oluşturma eğilimleri vardır ve oluşturulan çapraz bağ sayesinde jel oluşumuna yol açarlar. Bu bloklar direkt olarak mekanik özelliklerle ilişkilidir. M blokları ise oluşan jele esneklik ve daha yumuşak yapıda olmasını sağlamaktadır. Ayrıca M blokları biyouyumluluk özelliği ile de ilgilidir (Tan et al., 2023). Alginat jelleşme özelliği sayesinde biyomedikal uygulamalar alanında çok sık tercih edilen bir doğal polimerdir. Alginat hidrojeller birçok malzemeye etkileşime girebilme özelliğiyle yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Örnek olarak alginat hidrojelleri manyetik nanopartikül veya diğer manyetik malzemelerle birleştirilerek hem hidrojel matrisinin hem de manyetik özelliğin kombinasyonundan yararlanarak manyetik alanlarla etkileşime girebilme potansiyelleri sayesinde geniş bir uygulama alanına sahip gelişmiş malzemeler oluşturabilirler.



Şekil 2.5 Sodyum alginatın kimyasal formülün gösterimi (Abasalizadeh vd. 2020)

Sodyum alginatın sahip olduğu jelleşme yeteneği ve doğal polimer yapısı sayesinde biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir biyopolimer olduğu bilinmektedir fakat belli uygulamalar için yetersiz kalabilmektedir. Bu yetersizliği gidermek için, sodyum alginatın fiziksel ve kimyasal modifikasyonu, fonksiyonel özelliklerini geliştirmek amacıyla yaygın olarak uygulanmaktadır. Modifikasyon sonucunda alginat oluşturduğu kararlı jelleşme yapısı sayesinde birçok malzemenin avantajlı bir şekilde kapsüllenmesini sağlar (Bunkoed vd., 2016; Kloster vd., 2020). Sodyum alginat jeli yumuşak bir hidrojeldir. Alginatın jelleşme yeteneği, temel olarak iki değerlikli katyonlarla iyonik çapraz bağ oluşturma kapasitesinden gelmektedir; bu sayede yüksek su ve diğer malzemeleri yapısında tutan bir yapı oluşturur. En yaygın olarak iki katyonlu Ca^{2+} iyonu ile etkileşime girer ve jelleşir (Wang vd., 2019). Bu jelleşme mekanizmasında kalsiyum iyonları sodyum alginat içindeki sodyum iyonlarının yerini alarak polimer zincirleri arasında iyonik köprüler oluşturur. Farklı alginat zincirlerinin G-blokları arasındaki bu iyonik çapraz bağlanma üç boyutlu bir ağ oluşturarak jel oluşumuna neden olur. İyonik çapraz bağlama guluronik asit gruplarının bükülerek "yumurta kutusu" (egg-box) benzeri bir yapı oluşturmaya çalışarak gerçekleştirilir. Bu yapı, hidrojelin mekanik dayanımını artırarak biyomedikal uygulamalar için daha stabil ve fonksiyonel bir matriks elde edilmesine olanak tanımaktadır (Giri vd. 2012).

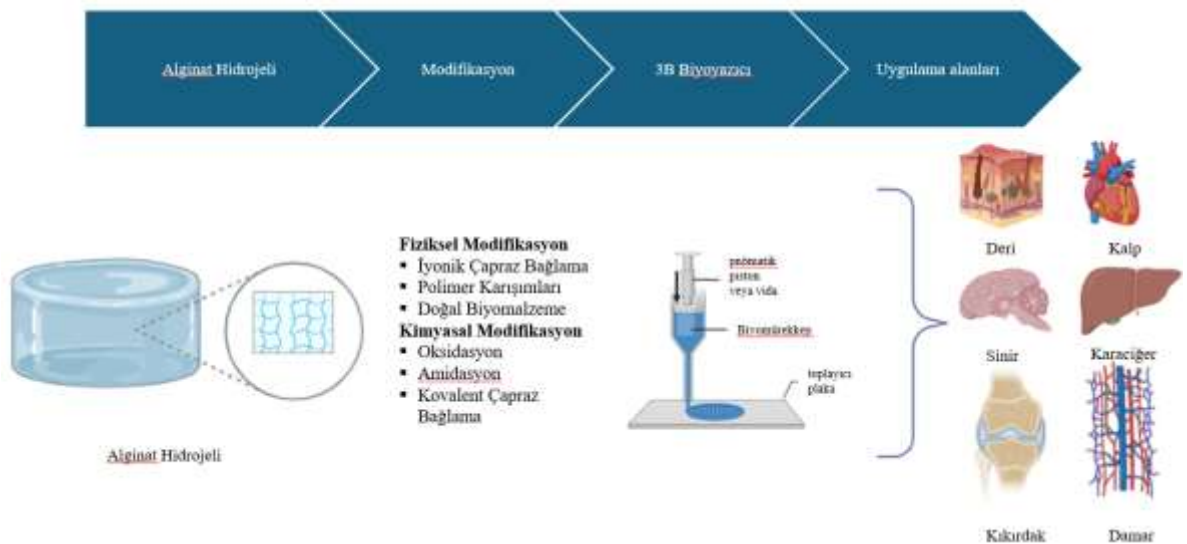


Şekil 2.6 İki değerlikli katyon gruplarıyla alginat hidrojelinin yumurta kutusu modellenmesi (Farshidfar vd. 2023)

Fiziksel modifikasyon, sodyum alginatın kimyasal yapısına herhangi bir değişiklik yapmadan, fiziksel işlemler veya dış etkenler uygulanarak mekanik, reolojik veya biyolojik özelliklerinin iyileştirilmesini sağlayan yöntemleri kapsamaktadır (Wei vd.

2023). Bu modifikasyonlar genellikle iyonik çapraz bağlama, sıcaklık değişimleri, polimer karışımları ve mikro/nano yapıların oluşturulması gibi işlemlerle gerçekleştirilir. Fiziksel modifikasyonlar, biyouyumluluğu korurken malzemenin sertlik, esneklik veya çözünürlük gibi özelliklerini optimize etmek için kullanılmaktadır (Abasalizadeh vd. 2020, Wei vd. 2023).

Kimyasal modifikasyon ise , sodyum alginatın kimyasal yapısında fonksiyonel grupların değiştirilmesi veya eklenmesiyle yeni veya geliştirilmiş özellikler kazandırılmasıyla gerçekleşmektedir (Yang vd. 2011). Bu modifikasyonlar, polimerin biyobozunurluğunu, mekanik dayanımını, hücresel etkileşimlerini ve suya dayanıklılığını değiştirmek amacıyla uygulanmaktadır. Oksidasyon, amidasyon, esterifikasyon, tiyolasyon ve kovalent çapraz bağlama gibi yöntemlerle gerçekleştirilmektedir (Farshidfar vd. 2023). Kimyasal modifikasyonlar, genellikle doku mühendisliği, ilaç salımı ve biyomedikal uygulamalarda alginat bazlı hidrojellerin daha kontrollü ve etkili kullanılmasını sağlamaktadır. Bu tez çalışmasında daha kararlı alginat hidrojeli sentezlemek için kimyasal modifikasyon yöntemi olan oksidasyon metodu tercih edilmiştir. Oksidasyon ile alginat molekülleri sodyum periyodat (NaIO_4) gibi oksitleyici kimyasallarla muamele edilmesiyle yapısında karbonil gruplarının oluşması sağlanmıştır.



Şekil 2.7 Şematik olarak sodyum alginat hidrojel modifikasyonu, 3B biyo-baskı ve uygulamaları (Biorender ile çizilmiştir)

2.4 Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojeller, sahip oldukları üç boyutlu yapı, yüksek su tutma kapasiteleri ve biyouyumlu özellikleri sayesinde biyomedikal alanda oldukça geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Kullanım alanları, yalnızca hücre büyümesini destekleyen iskele materyali olarak doku mühendisliği ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda kontrollü ilaç salımı, yara iyileştirme, oftalmik uygulamalar gibi birçok klinik ve deneysel prosedürlere dayanabilmektedir. Ayrıca enjeksiyonla uygulanabilir sistemler, biyosensör teknolojileri ve 3B biyobaskı gibi düzey teknolojilerde de hidrojeller ön plana çıkmaktadır. Çizelge 2.1’de, hidrojellerin bu çok yönlü uygulama alanları örnekleriyle birlikte özetlenmiştir

Çizelge 2.1 Hidrojellerin kullanım alanları

Kullanım Alanları	Özellikleri	Örnek Uygulama Alanları
Doku Mühendisliği	Hücre büyümesi ve farklılaşmasını destekleyen 3B iskele olarak kullanılmaktadır.(Xue vd. 2021)	Kıkırdak, deri, sinir, kalp dokusu
İlaç Salım Sistemleri	Terapötik ajanları hedefe kontrollü ve yavaş salım için taşıyıcı ortam sağlamaktadır.(Santhamoorthy ve Kim 2025)	Kemoterapi ilaçlarının lokal salımı
Enjeksiyonla Uygulama	Sol-jel geçişi sayesinde sıvı formda uygulanarak hedef bölgede jelleşmektedir.(Correa vd. 2021)	Omurilik onarımı, lokal hücre tedavileri
Biyosensör Sistemleri	Biyomolekül yakalama ve sinyal üretme amacıyla kullanılmaktadır.	Glikoz sensörleri

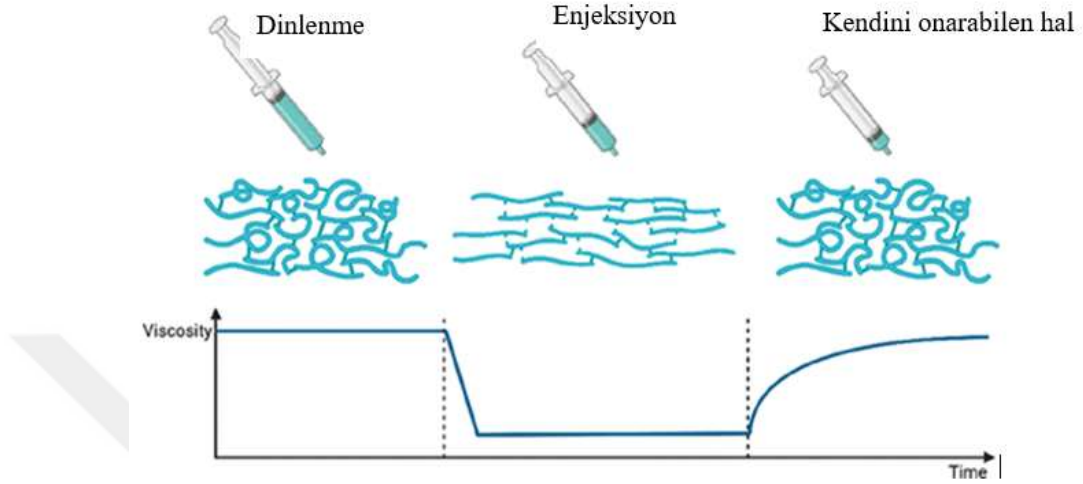
Biyouyumlu ve biyobozunur özellikleri sayesinde vücutla etkileşime girebilen bu sistemler, birçok tedavi ve teşhis yaklaşımında önemli bir rol üstlenmektedir. Doku mühendisliği alanında hücre taşıyıcı iskele olarak kullanılarak doku yenilenmesini teşvik ederken, kontrollü ilaç salım sistemlerinde terapötik ajanların hedef bölgeye zamanla ve düzenli şekilde salımına olanak tanımaktadır. Yara iyileştirme uygulamalarında ise nemli ortam sağlayarak hücre göçünü ve epitelizasyonu artırmaktadır. Enjekte edilebilir uygulamaları sayesinde minimal invaziv tedavilere elverişlidir ve bu yönüyle göz,

omurilik, kıkırdak gibi hassas bölgelerde avantaj sağlar. Ayrıca oftalmik tedavilerde, kontakt lens ve kornea implantları gibi ürünlerde kullanımı yaygın olmaktadır. Son yıllarda, biyosensör teknolojileri, estetik uygulamalar ve 3B biyobaskı sistemlerinde de hidrojel bazlı malzemeler ön plana çıkmakta; böylece rejeneratif tıptan tanı sistemlerine kadar geniş bir biyomedikal yelpazede kullanılabilir hale gelmektedir.

2.5 Enjekte Edilebilir Hidrojeller

Enjekte edilebilir hidrojeller, sıvı formda uygulanabilen ve fizyolojik koşullar altında jelleşerek üç boyutlu, yüksek su tutma kapasitesine sahip polimer ağları oluşturabilen biyomateryallerdir. Fakat, bu hidrojellerin enjeksiyon sırasında maruz kaldıkları mekanik kuvvetler, yapısal bütünlüklerini olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle, enjeksiyon cihazlarından kaynaklanan sıkma basıncı, jel matrisinde gerilmelere neden olarak yapının kısmen ya da tamamen bozulmasına yol açabilmektedir. Benzer şekilde, uygulama sonrası vücuttaki uzuv hareketleri, jelin mekanik zorlanmaya maruz kalmasına ve buna bağlı olarak kopma, deformasyon veya gözenek yapısında değişiklikler meydana gelmesine sebep olabilmektedir. Bu durum, jelin içerdiği ilaç, hücre veya biyomoleküllerin kontrolsüz şekilde salınmasına neden olarak terapötik etkinliği düşürebilmektedir (Wu vd. 2020, C. X. Mo vd. 2021). Kendi kendini onarabilen enjekte edilebilir hidrojeller, hidrojelin jel yapısını onararak ve jel özelliklerini geri kazandırarak bu dezavantajların giderebilmektedir ve son zamanlarda çok ilgi görmektedir (C. X. Mo vd. 2021). Bu sayede onarabilme sayesinde biyomalzeme daha uzun ömürlü ve dayanıklı olabilmektedir. Ayrıca malzemin ömrünü artırarak malzeme tüketimi azaltmaya katkı sağlamaktadır (A. Zhang vd. 2020). Kendi kendini onarabilme yeteneğine sahip hidrojeller, yapısal birimlerin tersinir ayrışması ve yeniden düzenlenmesi yoluyla dinamik bir denge mekanizması oluşturmaktadır (Talebian vd. 2019). Bu hidrojellerin oluşumu için yapı taşı olarak çok çeşitli malzeme türleri kullanılmıştır. Doku mühendisliği, biyomedikal alan, ilaç salım için veya tersine çevrilebilir sol-jel geçişleriyle 3B baskı için biyomürekkepler olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (Liu ve Hsu 2018). Enjekte edilebilir hidrojeller, vücutta minimal invaziv yöntemlerle belirli bir bölgeye taşınarak kontrollü ilaç salımı, doku yenilenmesi ve biyosensör sistemleri gibi birçok uygulamada kullanılabilmektedir.

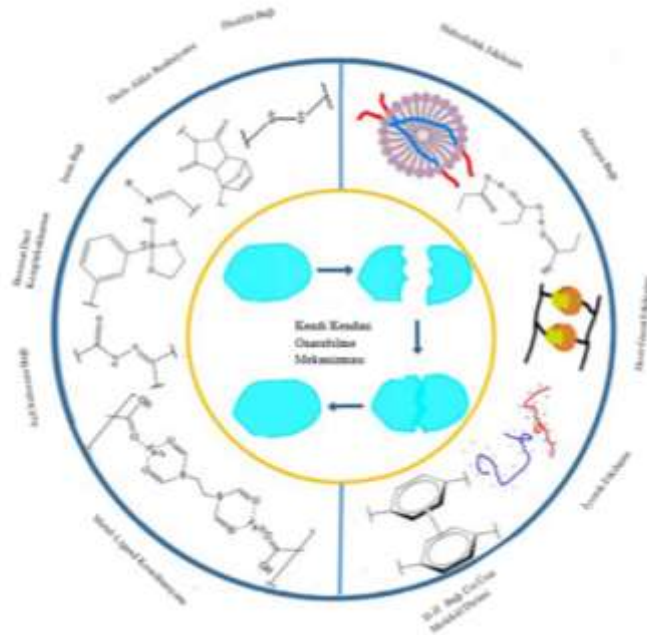
Kendi kendini onaran hidrojenlerin sınıflandırılması, hasar gördükten sonra yapılarını ve işlevlerini geri kazanma mekanizmalarına göre ayrılmaktadır. Kovalent çapraz bağlar (kimyasal) ve kovalent olmayan etkileşimler (fiziksel) ve olarak ikiye ayrılmaktadır.



Şekil 2.8 Kendini onarabilen enjekte edilebilir hidrojenler, kesme stresi altında geçici olarak akışkan hale gelir ve stres ortadan kalktığına orijinal yapılarını ve mekanik özelliklerini yeniden kazanması

Dinamik Kovalent
Kimyasal Bağlar

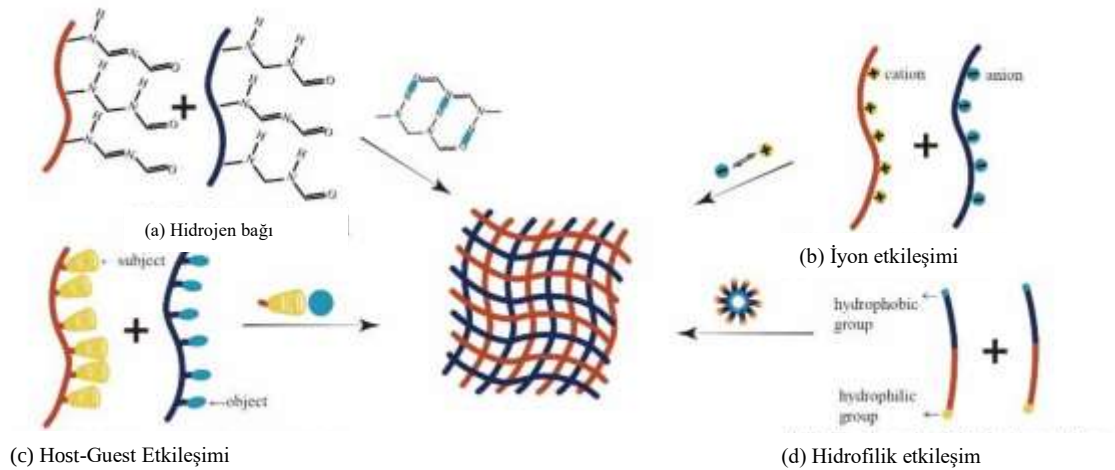
Kovalent Olmayan
Fiziksel Etkileşimler



Şekil 2.9 Kovalent çapraz bağların (kimyasal) ve kovalent olmayan (fiziksel) etkileşimlerin diyagramı (L. Fan vd. 2020).

2.5.1 Enjekte edilebilir hidrojellerin kovalent olmayan etkileşimleri

Kovalent olmayan etkileşimler, atomlar veya moleküller arasındaki güçlü kimyasal bağlar (kovalent bağlar) olmaksızın gerçekleşen etkileşimlerdir. Bu etkileşimler, genellikle zayıf ve tersinir olup, malzemelerin kendini iyileştirme, esneklik, biyouyumluluk ve duyarlılık gibi özelliklerini belirlemektedir. Kovalent olmayan etkileşimleri kullanarak kendi kendini onarabilen hidrojeller, kırıldığında geri dönüşümlü kendi kendini onarabilen izin veren etkileşimlere dayanmaktadır. Bağlar kırıldığında veya hasar gördüğü zaman, bu etkileşimler kendiliğinden veya dış uyaranlar yardımıyla yeniden oluşarak hidrojelin bütünlüğünü geri kazandırmaktadır. Genellikle hidrasyon, sıcaklık değişiklikleri veya basit temas gibi hafif koşullar altında iyileşmektedirler (Liu vd. 2018) (C. Mo vd. 2021). Kovalent olmayan etkileşimlere dayanan hidrojeller literatürde 4 başlık altında incelenmiştir.



Kendi kendini onarabilen dinamik kovalent bağ olmayan hidrojeller

Şekil 2.10 Kovalent olmayan etkileşimler ile kendi kendini onarabilen hidrojeller
a)Hidrojen bağı ; b) İyon etkileşimi (Quan vd. 2022)

2.5.1.1 Hidrojen bağı

Hidrojen bağları, biyopolimer esaslı hidrojellerde kendini onarma mekanizmalarının temel bileşenlerinden biridir. Özellikle su içeriği yüksek, biyomedikal uyumlu ve dinamik

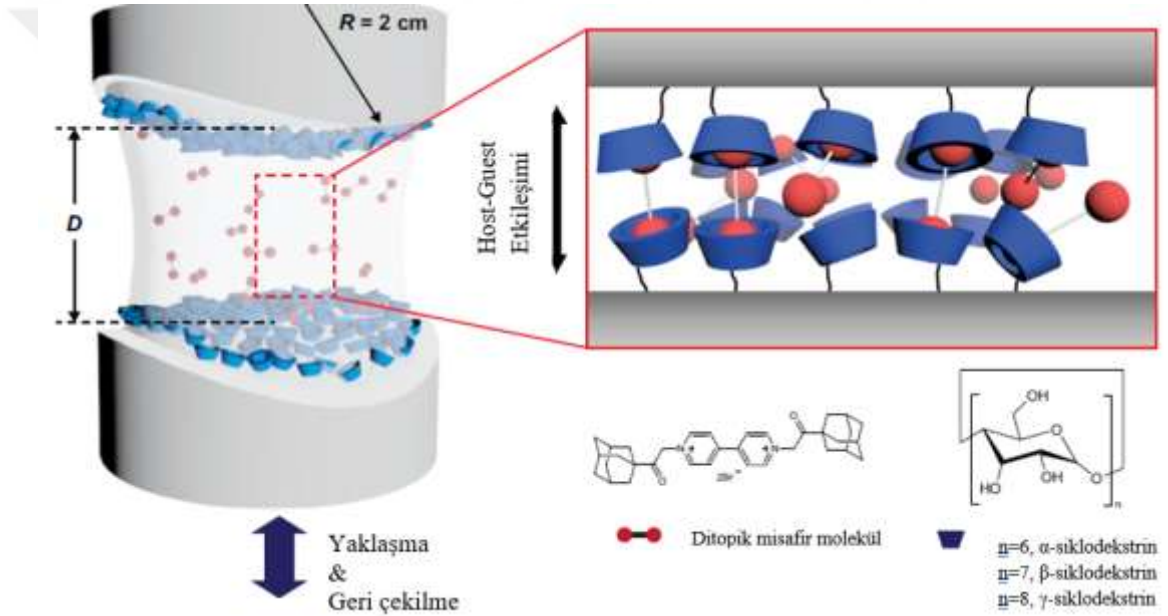
özelliklere sahip hidrojelde önemli rol oynamaktadır. Hidrojen bağlarına dayalı çapraz bağlı hidrojeller, hidrojen atomlarının azot, oksijen ve flor gibi yüksek elektronegatif atomlarla etkileşime girdiği polimerik ağların geri dönüşümlü çapraz bağlanmasıyla elde edilmektedir (Grabowski 2011, K vd. 2021). Kopan hidrojen bağları yeniden oluşabilir ve böylelikle hasar gören malzeme kendini onarabilmektedir. Chen ve arkadaşları (Chen vd. 2019) bu çalışmada, kırılğan iletken PANI/poli(4-stirenesülfonat) (PSS) polimerlerine 2-üreido-4[1H]- pirimidinon (UPy) grupları ekleyerek, iletkenliği mükemmel gerilebilirlik, enjekte edilebilirlik ve hızlı kendi kendini iyileştirme özelliklerini birleştiren bir serbest radikal polimerazasyon tekniğiyle çok işlevli iletken polimer hidrojel geliştirmişlerdir. Eklenen polianilin ile hidrojel, asit ve FeCl_3 çözeltisine daldırılarak elektrostatik etkileşim yoluyla hidrojel, polianilin ile çapraz bağlanma sağlanmıştır. Bu hidrojinin iletkenliğine Fe^{3+} iyonları katkıda bulunmuştur. Hazırlanan çok işlevli iletken polimer hidrojel 30 saniye içinde kendi kendini onarabilmiş ve hidrojen bağlarının varlığıyla nedeniyle termoplastik özelliğe sahip olmuştur.

2.5.1.2 İyon etkileşimleri

İyonik etkileşim; pozitif ve negatif yüklü iyonlar arasında veya polielektrolitler arasında elektrostatik etkileşim nedeniyle oluşmaktadır (Quan vd. 2022). İyonik etkileşimlerle kendi kendini onarabilen hidrojellere en yaygın hidrojel örneği anyonik polisakkarit olan alginatın iki değerlikli katyonlarla çapraz bağlanan hidrojelleridir (Diba vd. 2018). Hamed ve arkadaşları (Daemi vd. 2016) polianyonik alginat ve poliüretan arasındaki elektrostatik etkileşim ile ayarlanabilir mekanik özelliklere sahip alginat bazlı supramoleküler poliüretan (ASPU) sentezlemişlerdir. Güçlü bir iyonik etkileşime sahip olan PU4 (katyonik ön polimer) numunesi bıçak yardımıyla iki eş parçaya bölündükten sonra, yüzeylerin uyumlu bir şekilde temas ettirildiğinde hızlı bir iyileşme gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Bu durumda, PU zincirlerinde katyonik grubun varlığı ve katyonik grupların alginatın karboksilat gruplarına karşı güçlü afinitesinin kendi kendini onarabilme (yaklaşık 30 saniyede) ve mekanik özellikleri etkilediği görülmüştür.

2.5.1.3 Konak-Konakçı etkileşimi

Bir konak molekül ve bir misafir molekül veya iyondan oluşan bir bileşiğin iki bileşeni arasındaki kovalent olmayan bir kuvvet Konak-Konakçı etkileşimini oluşturmaktadır (Quan vd. 2022). Konak-Konakçı etkileşimi kovalent olmayan etkileşimler örneğin hidrojen bağları ve iyonik bağlanma, van der Waals ve hidrofobik etkileşimlerle sürdürüldüğünden, çapraz bağlanma geri dönüşümlüdür ve bu sayede hidrojeller için kendi kendini onarabilme özellikleri sağlayabilmektedir (Wang ve Urban 2020, J. Park vd. 2022).



Şekil 2.11 Konak-Konakçı etkileşiminin şematik görünümü (J. Park vd. 2022)

Şekil 2.4.1.3.1’de örnek olarak verilen siklodekstrin Konak-Konakçı etkileşimlerinde konak molekül olarak kendi kendini onarabilen enjekte edilebilir hidrojeller oluşturmak için sıklıkla tercih edilmektedir (Jintae Park vd. 2022). Siklodekstrinler, molekül içi hidrofobik, dışı ise hidrofilik olan halka yapılı polisakkaritlerdir. Konak olarak siklodekstrin kullanıldığında, hidrofobik misafir molekülleri (örn: adamantan, ferrosen, azobenzen) iç boşluğa girerek tersinir bir kompleks oluşturmaktadır. Konak-Konakçı etkileşimi moleküller arası dinamik bir etkileşimle kendi kendini hızlı onarabilme özelliği yüksek bir kovalent olmayan etkileşimdir (Li vd. 2023). Beilin ve arkadaşları (B. L. Zhang

vd. 2020) yara iyileşmesini hızlandırmak için kendi kendini onarabilen antibakteriyel hidrojel geliştirmeyi amaçlamıştır. Supramoleküler hidrojel olarak tasarlanan bu hidrojeller kuaternize kitosan-greft-siklodekstrin (QCS-CD), kuaternize kitosan-greft-adamantan (QCS-AD) ve grafen oksit greft-siklodekstrin (GO-CD) polimer çözeltilerinin karıştırılmasıyla oluşturulan Konak-Konakçı etkileşimi yoluyla antibakteriyel, enjekte edilebilir kendi kendini onarabilen ve iletken QCS-CD-AD/GO supramoleküler hidrojel üretmişlerdir.

Konak-Konakçı etkileşimleri sayesinde, hidrojeller hem dayanıklı hem de esnek bir yapıya sahip olurken, dış uyarılar altında (pH, sıcaklık vb.) yeniden düzenlenerek mekanik bütünlüğünü koruyabilmektedir. Özellikle siklodekstrin bazlı sistemler, manyetik nanoparçacıklarla birleştirildiğinde, manyetik alanla yönlendirilebilen akıllı biyomalzemeler üretmek için güçlü bir temel oluşturmaktadır. Bu supramoleküler yenilikçi hidrojeller, biyomedikal, çevresel ve mühendislik uygulamalarında kontrollü ilaç salımı, doku mühendisliği, biyosensörler ve hedefe yönelik manyetik tedaviler gibi birçok alanda büyük potansiyele sahiptir. Konak-Konakçı etkileşimlerinin hidrojellere sağladığı dinamik ve tersinir bağlanma mekanizması, manyetik hidrojellerin fonksiyonelliğini artırarak, yeni nesil biyomalzeme tasarımlarına önemli katkılar sunmaktadır.

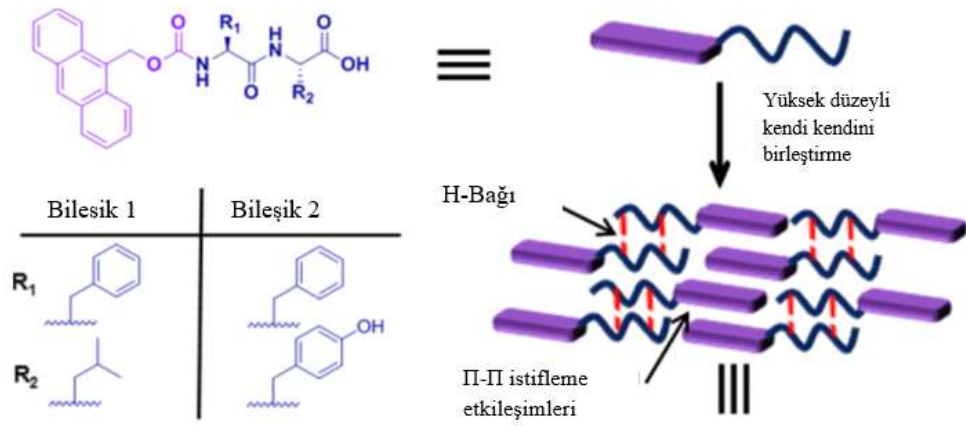
2.5.1.4 Hidrofobik etkileşimler

Hidrofobik etkileşimler, su ortamında apolar (hidrofobik) moleküllerin veya grupların bir araya gelerek daha kararlı bir yapı oluşturduğu zayıf ancak geri dönüşümlü kuvvetlerdir. Hidrofobik polimer zincirleri su ile temas halinde, polimerin hidrofobik kısımlarının suyla mümkün olduğunca temas etmemesi için bir araya gelme eğilimindedirler.(H. Jiang vd. 2019) Hidrofobik etkileşimlere dayalı enjekte edilebilir hidrojeller, alkil zincirleri gibi hidrofobik birimlerle hidrofilik polimerlerin modifikasyonu yoluyla oluşturulabilir. Hidrojen yapısı hasar gördüğü zaman, hidrofobik bölgeler su ile temas ettiğinde tekrar birleşme eğilimindedir ve bu, kendi kendini onarma mekanizmasını başlatmaktadır.Tang ve arkadaşları (H. C. Jiang vd. 2019) metal-ligand koordinasyon yöntemi ile hidrojel sentezlemeyi amaçlamaktadır.Fakat önceki çalışmalarında bazı sınırlamalarla

karşılaşmışlardır ve bu sınırlamaların seçilen ligandların hidrofobikliğinden kaynaklandığını gözlemlemişlerdir. Daha sonra Tang ve arkadaşları bu sorunu , hidrofobik ligandları amfifilik polimerlere bağlayarak çözmüş ve miseller oluşturarak ligandın suda iyi dağılmasını sağlamışlardır. Misellerin konsantrasyonunun artmasıyla jelleşme artmaktadır çünkü miseller fiziksel çapraz bağlar oluşturmaktadır. Bu çalışmalarında ise metal-ligand koordinasyonu ve hidrofobik etkileşimi kullanarak jelleşen çok işlevli bir hidrojel (Ni-PEGel) sentezlemişlerdir.

2.5.1.5 Π - Π Bağı Üst üste molekül dizimi

Π - Π istiflenmesi, aromatik halkalar arasında gerçekleşen zayıf, kovalent olmayan etkileşimlerden biridir. Bu etkileşim, Π elektron bulutlarının birbiriyle etkileşime girmesiyle oluşur ve özellikle aromatik bileşiklerin stabilizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. İki aromatik halka yakınlaştığında Π elektronları arasında elektrostatik bir çekim oluşmaktadır. Oluşan bu çekim sayesinde aromatik halkalar belirli bir düzende üst üste (istiflenmiş) dizilebilmektedir. (L. Q. Fan vd. 2020) Gavel ve arkadaşları (Gavel vd. 2018) hidrojellerin bölgesel bakteriyel enfeksiyonlar ve biyomateriyal implantasyonları için enjekte edilebilir biyomateriyallere yönelik artan talebi karşılamakta olan hidrojen bağı ve Π - Π istifleme etkileşimleri ile bir Amoc-kaplı dipeptit amfifil antibakteriyel, kendi kendini onarabilen, enjekte edilebilir hidrojel sentezlemişlerdir.

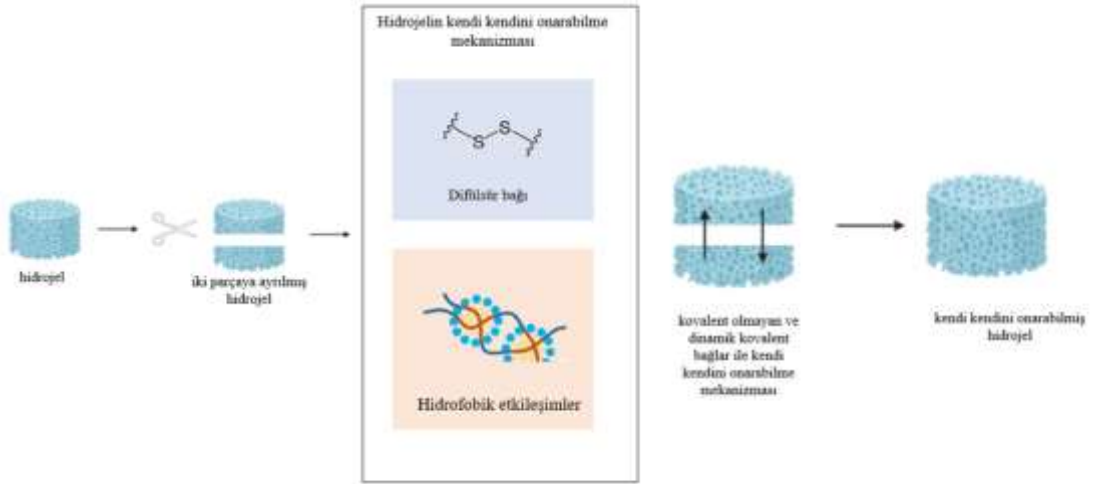


Şekil 2.12 Enjekte edilebilir, kendi kendini onarabilen ve kendi kendine birleşmebilen hidrojellerin şematik moleküler gösterimi (Gavel vd. 2018)

2.5.2 Enjekte edilebilir hidrojenlerin dinamik kovalent kimyasal bağlar ile etkileşimleri

Hidrojenlerin geleneksel kovalent bağlar ile çapraz bağlanması kendi kendini onarma mekanizması ve geri dönüşümlü olmayan, yüksek enerjili kırılması oldukça zor olan bağlara sahip jel ağlarının oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Geleneksel kovalent çapraz bağlar yüksek mekanik dayanıklılık sağlamasına rağmen, kendi kendini onarabilme mekanizmasına izin vermemektedir. Bu duruma karşılık, son zamanlarda mekanik olarak sağlam ve belirli dış uyaranlarla kırılıp yeniden oluşabilen, esnek ve kendini onarabilen hidrojenlerin sentezini sağlayan dinamik kovalent bağlar kullanılarak kovalent çapraz bağlama ortaya çıkmıştır (Diba vd. 2018).

Kovalent dinamik kimyasal bağlar, polimer ağlarında zincirler arası kalıcı ve güçlü bağlar oluşturan kimyasal bağlardır. Dinamik kovalent kimyasal bağlar, denge altında kırılabilen ve yeniden oluşabilen tüm kovalent bağları içermektedir (Roppolo vd. 2024b). Bağlanma enerjileri, her kovalent bağ için karakteristiktir. Bu bağlanma enerjisi, bağın kırılması veya yeniden oluşması için gerekli olan aktivasyon enerjisini doğrudan etkilemektedir ve bu enerji bağın kimyasal olarak sağlamlığını ve kırılma/oluşum için gereken enerjiyi belirlemektedir. Bu dinamik kimyasal bağlar genellikle diğer kovalent bağlardan daha zayıftır. Diğer kovalent bağların aksine, dinamik kovalent bağlar ısı, pH değişimi, ışık veya redoks reaksiyonları gibi dış uyaranlarla (Pethe ve and Yadav 2019) kolayca kırılabilen ve yeniden oluşabilmektedir. (Deng vd. 2012, Qu vd. 2017, Khan vd. 2018) Dinamik kovalent bağlar arasındaki güçlü bağlar sayesinde kovalent olmayan etkileşimlere göre daha iyi mekanik özelliklere sahip malzeme sentezlenebilmektedir (Zheng vd. 2021). Bu güçlü bağlar, enjeksiyon sırasında kesme inceltme (shear-thinning) davranışı göstererek malzemenin akışkanlığını artırırken, enjeksiyon sonrasında yeniden çapraz bağlanarak yapısal bütünlüğünü geri kazanarak kendi kendini onarabilmektedir. (Ghandforoushan vd. 2023) Böylece, bu tür malzemeler minimal invaziv uygulamalar için uygun hale gelmekte ve biyomedikal alanda doku mühendisliği, ilaç salımı gibi çeşitli uygulamalarda kullanılabilmektedir (Roppolo vd. 2024a).



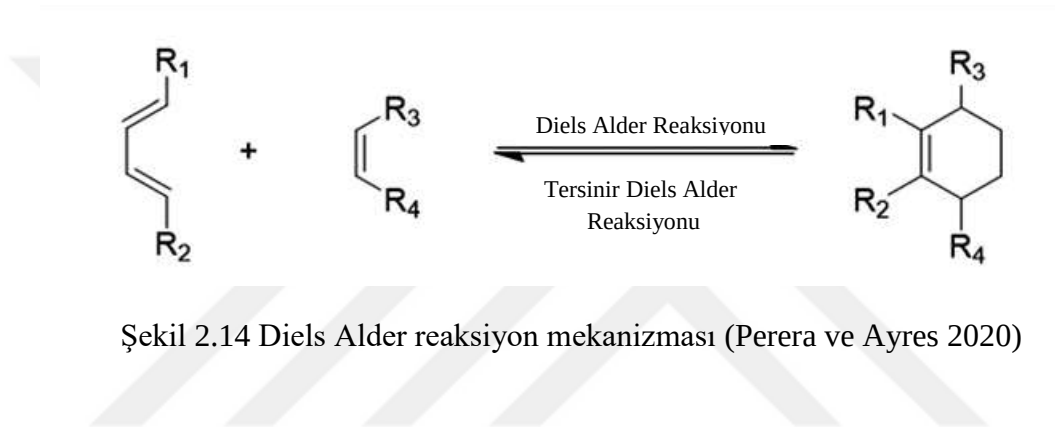
Şekil 2.13 Hidrojellerde kendi kendini onarabilme şematik gösterimi (Biorender ile çizilmiştir)

Literatürde kendi kendini onaran hidrojellerde dinamik kovalent bağlar Diels Alder, disülfid bağı, imin bağı, boranat ester bağı olarak incelenmiştir (Huang vd. 2019).

2.5.2.1 Diels Alder reaksiyonu

Diels-Alder (DA) çapraz bağları, dinamik kovalent bağlar olarak kullanılarak kendini onarabilen, enjekte edilebilir hidrojellerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Diels-Alder reaksiyonu, altı üyeli halkalar oluşturmak için önemli ve yaygın olarak kullanılan bir sentezleme yöntemidir. Diels-Alder reaksiyonu, bir konjuge dien (çift bağ içeren bileşik) ile bir dienofil (çift veya üçlü bağ içeren bileşik) arasındaki [4+2] siklokatılma tepkimesidir ve termal olarak tersinir bir reaksiyondur. DA reaksiyonu, kendi kendini onarabilen hidrojellerin sentezlenmesi için en iyi bilinen çapraz bağlama reaksiyonlarından biridir. DA reaksiyonu yüksek verimlilik, yüksek seçicilik, yan ürünler olmadan yüksek verim ile karakterize edilen “klick kimyası” (click chemistry) tanımını oldukça karşılamaktadır (Tasdelen 2011, Imbesi vd. 2012). Banerjee ve Singha (Banerjee ve Singha 2017) literatürde ilk kez Diels Alder/tersinir Diels Alder reaksiyonu ile hem ısı (DA/rDA reaksiyonu yoluyla) hem de su (iyonik etkileşim yoluyla) varlığında iyileştirilebilen CCL (çekirdek çapraz bağlı) katyonik ve anyonik misel bazlı kendi kendini onarabilen ,amfifilik blok kopolimerlerden yapılmış kendiliğinden birleşen bir hidrojel sentezlemiştirler. Bu makalede kendi kendini onarabilen hidrojellerin temel

mekanizması, tersinir Diels-Alder (rDA) ve Diels-Alder (DA) reaksiyonları arasındaki dinamik dengeye dayanmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda, tersinir Diels-Alder (rDA) reaksiyonu sayesinde çapraz bağlar çözülerek moleküler difüzyon ve polimer zincirlerinin hareketliliğini arttırmaktadır. Bu durum, malzemenin akışkan hale gelmesini ve hasarlı bölgelerdeki boşlukların kapanmasını sağlamaktadır. Daha düşük sıcaklıklarda ise Diels-Alder (DA) reaksiyonu yeniden gerçekleşerek çapraz bağlar yeniden oluşmakta ve hidrojelın mekanik bütünlüğü geri kazandırılmaktadır (Barthel vd. 2012).

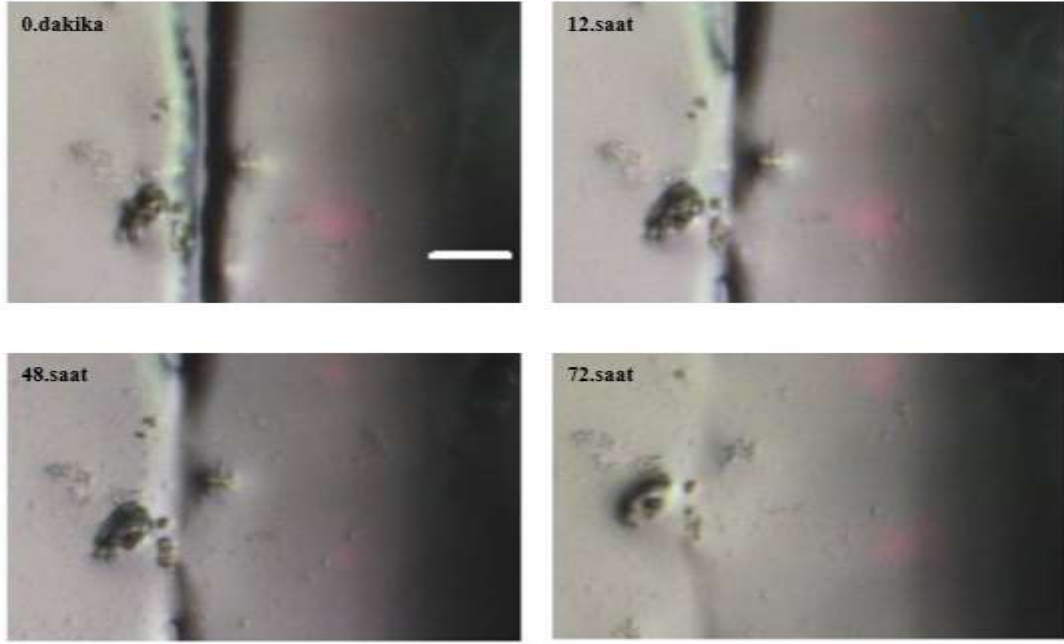


Şekil 2.14 Diels Alder reaksiyon mekanizması (Perera ve Ayres 2020)

2.5.2.2 Disülfür Bağı

Disülfür bağları (S–S bağları), iki tiyol (–SH) grubu içeren molekül arasında oksidasyon yoluyla oluşan kovalent bağlardır (Wang vd. 2019). Disülfid bağları, nötr veya alkali ortamda nükleofilik tiyolatların (–S[–]) varlığında gerçekleşebilen tiyol/disülfür değişim reaksiyonları ile dinamik olarak kırılıp yeniden oluşabilen kovalent çapraz bağlardır. Bu reaksiyon, ortamın redoks durumuna ve pH seviyesine duyarlıdır, (L. Q. Fan vd. 2020) bu özellikleri disülfür bağlarını çevresel değişikliklere tepki verebilen malzemelerin sentezinde tercih edilmesinde önemli bir rol almaktadır (Li vd. 2017). Yang ve arkadaşları (Yang vd. 2015) bu çalışmada tiyol/disülfid değişim reaksiyonuna dayalı kendi kendini onarabilen bir hidrojel kaplaması geliştirilmiştir. Bu kaplama, tiyol-ene fotopolimerizasyonu yöntemi kullanılarak paslanmaz çelik yüzeyine uygulanmıştır. Hidrojel ağı poli(etilen glikol)metil eter metakrilat (PEGMA), N-hidroksietil akrilamid (HEAA), 2-(metakriloiloksi)-etil trimetilamonyum klorür (META) ve disülfür kovalent çapraz bağlama için bis(2-metakriloil)oksietil disülfidin (BMOD)

monomerlerinden sentezlenmiştir. Kendi kendini onarabilme mekanizması oda sıcaklığında herhangi bir dış uyaran olmadan Şekil 16’da gösterildiği gibi atomik kuvvet mikroskobu altında incelenmiştir.



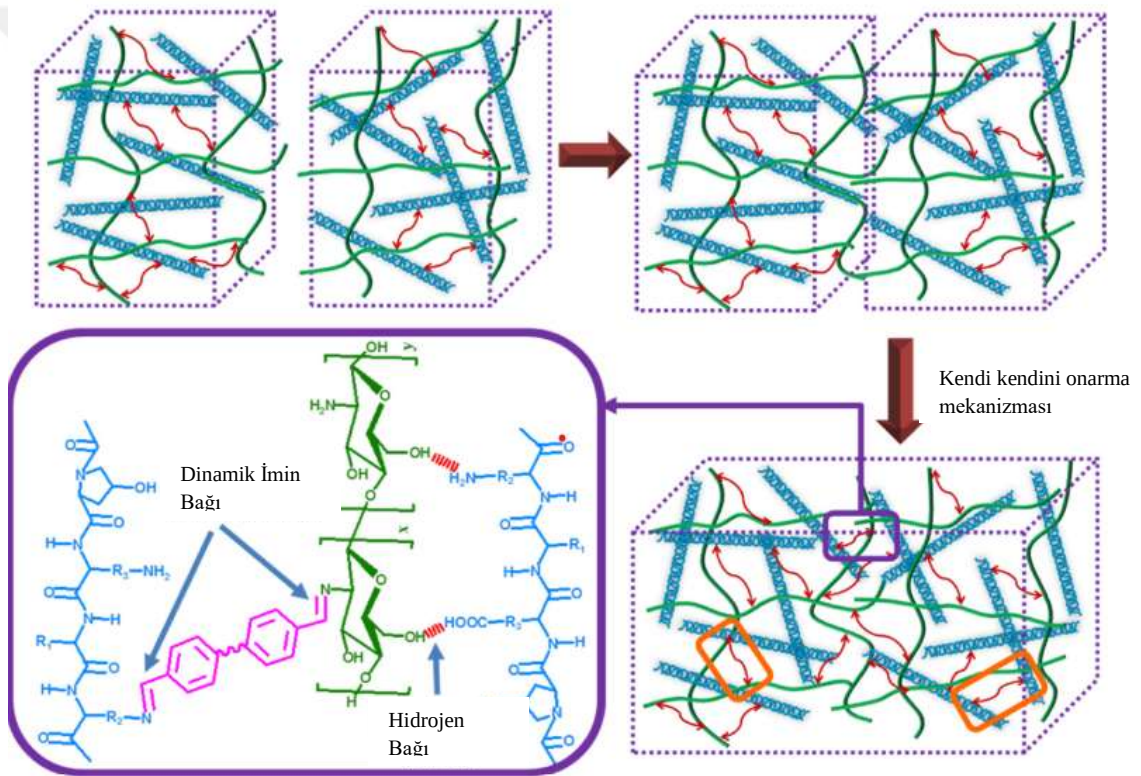
Şekil 2.15 Hidrojel kaplamanın kendi kendini iyileştirme sürecinin AFM optik mikroskop görüntüleri

Çizik, öncelikle dar bölgelerden iyileşmeye başlamış ve 12 saat içinde kısmi, 48 saat içinde ise neredeyse tam onarım gerçekleşmiştir. Su püskürtülerek mobil faz oluşumu desteklenmiş, böylece kaplamanın düzgün bir yüzey sergilediği gözlemlenmiştir (Yang vd. 2015).

2.5.2.3 Schiff bazı reaksiyonu

Schiff bazı reaksiyonu (imin bağları, $-C=N-$), bir primer amin ($-NH_2$) ile bir karbonil grubu (aldehit veya keton) arasındaki kondenzasyon (yoğuşma) tepkimesi sonucu oluşan dinamik kovalent bağlardır (Jia ve Li 2015, Hu vd. 2018). Schiff bazı reaksiyonları hem sulu ortamda hem de organik çözücülerde gerçekleşebilen dinamik kovalent reaksiyonlar arasında yer alır. Bu sayede, çapraz bağlı hidrojel sentezlemede geniş bir malzeme seçeneği sunarak hem biyomedikal hem de endüstriyel uygulamalarda kullanımını artırmaktadır (Xin ve Yuan 2012). Schiff baz reaksiyonu sentez mekanizması, amin bileşiğindeki azot atomunun nükleofilik saldırısı ile karbonil grubu (aldehit veya keton)

arasındaki reaksiyona dayanmaktadır. Nükleofilik saldırı sırasında amin grubundaki azot karbonil karbonuna saldırarak geçici bir ara ürün oluşturmaktadır. Daha sonra proton transferi ile oluşmuş olan ara ürün daha kararlı bir hale gelmektedir. Son aşama olan dehidrasyonda düşük pH ortamında su molekülü ayrılarak Schiff bazı (imin bağı) oluşturmaktadır. Ortam koşulları tekrar nötr veya hafif bazik hale geldiği zaman, imin bağları kendiliğinden yeniden oluşur ve hasarlı yapı onarılır (Zhou vd. 2023). Bu sistemde yer alan dinamik tersinir imin bağları ve hidrojen bağları, hidrojelin kendini onarabilme kabiliyetini ve mekanik dayanıklılığını artıran önemli etkileşimlerdir (Wojtecki vd. 2011).



Şekil 2.16 Schiff bazı (imin) bağları ve hidrojen bağları yoluyla kendi kendini iyileştirme mekanizmasını gösteren temsili diyagram (Ding vd. 2020)

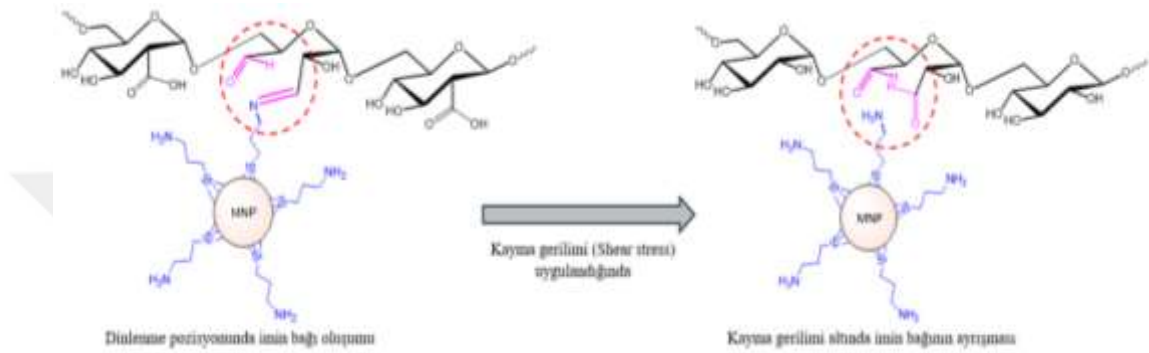
Lee ve arkadaşları (S. H. Lee vd. 2019) bu çalışma ile çift dinamik kovalent bağları (Schiff bazı ve disülfür bağı) sentezleyerek kendi kendini onarabilen, geri dönüştürülebilir ve biyobazlı poliüretan ağları sentezlemeyi amaçlamışlardır. Yenilenebilir biyomalazemelerden olan sistin ve vanilin arasında basit bir yoğunlaşma reaksiyonu ile Schiff bazı (imin bağı) oluşturulduktan sonra poliüretan prepolimerleri ile

uyumlu hale getirebilmek için 1,4-bütandiol ile karıştırılmıştır. Bu çalışmanın ilerleyen adımlarımda, Schiff bazı içeren poliüretan (SPU) ve içermeyen poliüretanlar (CPU) sentezleyerek, (Roy vd. 2014) gerilim gevşeme, kendini onarma ve geri dönüştürülebilirlik gibi özellikleri incelenmiştir. Schiff bazının poliüretan ağlarına dahil edilmesi, çift dinamik metatez mekanizması sayesinde kendini onarma ve geri dönüştürülebilirlik özelliklerini önemli ölçüde iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. İmin ve disülfür bağlarının kimyasal olarak bağlanmış olması, stres gevşeme davranışını optimize ederek CPU sistemlerine kıyasla çok daha verimli bir yapı ortaya koymuştur.

Shear-thinning hidrojeller, kayma gerilimi (shear stress) altında viskoz akış gösterme özelliğine sahip malzemelerdir ve bu özellik, hidrojelin uygulanan gerilim kaldırıldığında eski viskoz yapısına geri dönmesini sağlamaktadır. Bu özellik, özellikle biyomedikal uygulamalarda, örneğin enjeksiyon yoluyla ilaç salımı gibi süreçlerde büyük avantaj sağlamaktadır. Schiff bazı içeren hidrojeller de benzer şekilde, dinamik kovalent bağlar sayesinde kendi kendini onarabilme özellikleri göstermektedir. Bu, hidrojellerin reolojik özelliklerini daha da geliştiren bir faktördür. Shear-thinning özelliği, hidrojelin viskozitesinin kesme hızına (shear rate) bağlı olarak değişmesiyle gözlemlenir ve bu davranış, akış eğrisi (flow curve) aracılığıyla belirlenmektedir (Putri vd. 2023). Akış eğrisinde, hidrojellerin kesme hızına göre viskozite değişimi izlenir, bu da malzemenin enjeksiyon ve ilaç salınımı gibi biyomedikal uygulamalarda uygunluğunu belirlemede önemli bir parametredir (Li ve Wu 2021). Schiff bazı içeren hidrojellerde, imin ve disülfür bağlarının sinerjik etkisi, reolojik özelliklerin iyileşmesini sağlayarak, bu malzemelerin düşük ve yüksek kesme hızlarında daha uygun bir viskoziteye sahip olmalarını sağlamaktadır. Özellikle, Schiff bazı bağlarının bulunduğu sistemlerde, düşük kesme hızlarında viskozite yüksek olduğu zaman, yüksek kesme hızlarında malzeme daha akışkan hale gelmekte ve bu da enjeksiyon sırasında kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca, kendi kendini onarabilme özellikleri sayesinde, Schiff bazı içeren hidrojeller, uygulama sonrası yeniden şekil alarak mekanik stabilitelerini korumaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda çapraz bağlanmış Schiff bazı içeren hidrojeller, artan çapraz bağlanma derecesi ile daha güçlü ağ yapıları ve gelişmiş mekanik stabilite sunarak biyomedikal uygulamalarda yüksek performans sergileyebilmektedirler. Bu nedenle, Schiff bazı içeren hidrojeller hem reolojik hem de mekanik özellikleri açısından

biyomedikal uygulamalarda önemli bir potansiyele sahiptirler (Malik vd. 2022, Kohlan vd. 2024).

Bu tez çalışmasında ise oluşturulan kompozit yapısında karbonil grubu olarak okside alginat ve amin bileşiği olarak 3-Aminopropil trietoksi silan (APTS) kaplı manyetik nanopartikül arasında Şekil 2.15'te gösterildiği gibi Schiff bazı oluşturulmuştur.



Şekil 2.17 Bu tez çalışma sentezlenmiş olan MNP-NH₂ / %0.250 O-Alg manyetik hidrojel imin bağının oluşumu ve kayma gerilimi uygulandığı zaman bağın ayrışmasının kimyasal gösterimi

2.5.2.4 Boronik ester bağları

Boronik ester bağları, dinamik kovalent çapraz bağlama sistemlerinde önemli bir yer edinmiştir. Bu bağlar, boron atomunun bir alkil veya aril grubu ile esterifikasyon reaksiyonları sonucu oluşmaktadır. Boronik ester bağları, özellikle pH duyarlı ve tersine çevrilebilir yapılarıyla bilinmektedir (Liu ve Hsu 2018). Bu bağlar, boron atomunun oksijen atomu ile koordinasyon halinde olduğu dinamik yapıları sayesinde, çevresel faktörlere (örneğin, pH değişimleri veya düşük sıcaklıklar) duyarlı olmakta ve bu özellikleri sayesinde tersine çevrilebilir kendi kendini onarabilme çapraz bağlama özellikleri kazanmıştır (Yesilyurt vd. 2016).

Çizelge 2.2 Kendi kendini onarabilen enjekte edilebilir hidrojellerde kovalent olmayan etkileşimler ve dinamik kovalent etkileşimlerinin karşılaştırılması

Özellikler	Kovalent olmayan etkileşimleri	Dinamik kovalent etkileşimler
Çapraz Bağ tipi	Kovalent olmayan (zayıf ama geri dönüşümlü)	Dinamik kovalent bağ (güçlü ve yeniden şekillendirilebilir)
Onarabilme koşulları	Genellikle ortam koşullarında, oda sıcaklığında	Belirli tetikleyiciler gerekebilir (pH, sıcaklık, ışık, redoks ortamı)
Mekanik dayanıklılık	Göreceli olarak düşük	Daha yüksek dayanıklılık
Yapı kararlılığı	Zayıf dış koşullarda bozulabilir	Daha kararlı ve uzun ömürlü
Uygulama alanları	Geçici kaplamalar, yara örtüleri, sensörler	Doku mühendisliği, uzun kullanım ömrüne sahip implantlar, ilaç salım sistemleri

2.6 Enjekte Edilebilir Hidrojellerin Reolojik Davranışları

Reoloji kelimesinin kökeni incelendiğinde ilk olarak 1928 yılında Profesör Eugene C. Bingham tarafından Yunan filozof Heraklitus'un çalışmalarına 'panta rhei' (her şey akar) kelimelerden türetilmiştir (Khalilinezhad vd. 2021). Bu ifade, doğadaki tüm varlıkların sürekli bir değişim ve akış halinde olduğunu vurgularken, reolojide de benzer şekilde malzemelerin uygulanan kuvvetler altındaki akış davranışlarını inceleyen bir bilim dalı olarak tanımlanmıştır. Reoloji bilimi başlangıçta Newton tipi sıvıların viskozitesini açıklamak amacıyla geliştirilmiş olsa da günümüzde viskoelastik özellikler gösteren polimerler, biyomalzemeler, süspansiyonlar ve özellikle de hidrojeller gibi karmaşık sistemlerin davranışlarını analiz etmekte önemli bir parametre haline gelmiştir. Bu yönüyle reoloji, biyomedikal uygulamalarda kullanılan enjekte edilebilir hidrojel sistemlerinin mekanik uygunluğunu ve performansını değerlendirmede temel bir karakterizasyon yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Reolojik özellikler, hidrojellerin mekanik dayanıklılığı, enjeksiyon sürecindeki akış davranışı ve uygulanan bölgede yapılarını koruyabilme yetenekleri açısından büyük bir önem taşımaktadır. Enjekte edilebilir hidrojellerin, uygulama sırasında enjektörden geçebilecek kadar akışkan, ancak

hedef dokuda şekil olarak yapısını sürdürebilecek kadar viskoelastik olmaları gerekmektedir. Bu bağlamda, kayma modülü (G') ve kayıp modülü (G'') gibi reolojik parametreler, hidrojin elastik ve viskoz özelliklerini değerlendirmede kullanılmaktadır (Rehman ve and Shah 2022).

Çizelge 2.3 Enjekte edilebilir hidrojinlerin viskoelastik davranışlarını karakterize etmek amacıyla kullanılan temel reolojik parametreler (Jose Maria Alonso vd. 2021)

Parametreler	Formül	Tanım ve Özellikler
Viskozite (η)	Gerinim hızı = Gerilme / η	Viskozite akışkanın iç sürtünmesi veya akışkanın akmaya karşı gösterdiği dirençtir. Jel kalınlığını belirlemek için kullanılır.
Elastik viskozite (η')	$\eta' = G' / \omega$	Viskoelastik bir malzemenin enerji kaybına uğrayan (viskoz) kısmının, zamana karşı davranışını tanımlamaktadır. Frekansa bağlı olarak hesaplanan bu parametre, genellikle kayma kaybı modülü (G'') ile orantılıdır.
Viskoz viskozite (η'')	$\eta'' = G'' / \omega$	Malzemenin elastik kısmının zamanla verdiği tepkiyi, yani dış kuvvetlere karşı ne kadar enerji depolayıp serbest bırakabildiğini viskozite cinsinden ifade etmektedir.
Karmaşık viskozite (η^*)	$\eta^* = \eta' + i \eta''$	Viskoelastik bir malzemenin hem elastik (depolama) hem de viskoz (kayıp) bileşenlerinin frekans bağımlı birleşik viskozite yanıtını ifade etmektedir. Bu parametre, özellikle frekans taramaları sırasında ölçülmektedir ve malzemenin dinamik davranışını kapsamlı şekilde tanımlamaktadır.
Depolama modülü (G')	$G' = (\text{Gerilme} / \text{Gerinim}) \times \cos(\delta)$	Viskoelastik bir malzemede depolanan enerjiyi tanımlamaktadır (yay gibi davranış). G' değerinin yüksek olması, jelin sert özellikli olmasıyla ilişkilidir.

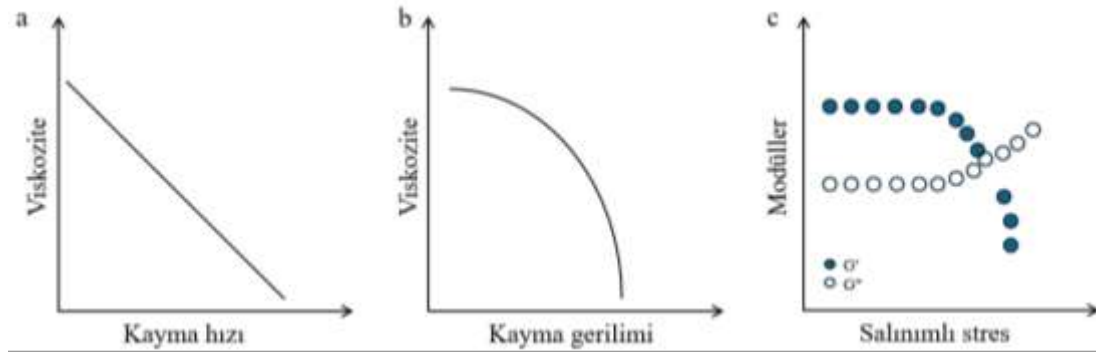
Çizelge 2.3 Enjekte edilebilir hidrojenlerin viskoelastik davranışlarını karakterize etmek amacıyla kullanılan temel reolojik parametreler (Jose Maria Alonso vd. 2021) (devam)

Parametreler	Formül	Tanım ve Özellikler
Kayıp modülü (G'')	$G'' = (\text{Gerilme} / \text{Gerinim}) \times \sin(\delta)$	Uygulanan dinamik bir gerilme altında malzemenin akışa karşı direncini ve enerjiyi ne kadar sönümlendiğini (kaybettiğini) göstermektedir. Bu nedenle G'' , yapının viskoz karakterini ortaya koymaktadır.
Karmaşık modül (G^*)	$G^* = \sqrt{G'^2 + G''^2}$	Malzemenin uygulanan dinamik gerilmelere karşı gösterdiği genel yapısal direncin bir ölçüsüdür. G^* değeri, malzemenin deformasyona ne kadar direnç gösterdiğini tanımlamaktadır. Başka bir deyişle, bu değer hem enerjiyi ne kadar depolayabildiğini hem de ne kadar kaybettiğini birlikte değerlendirmektedir.
Kayıp faktörü ($\tan \delta$)	$\tan \delta = G'' / G'$	$\tan \delta$ değeri, malzemenin viskoz karakterinin elastik karaktere oranını göstermektedir. Başka bir deyişle, bir malzeme ne kadar enerji kaybediyor ve ne kadarını geri kazanabiliyor, bu parametreleri ölçmeye yarar.
Akma Gerilimi	τ_y	Visko elastik veya yarı katı sistemlerde, özellikle jellerde ve biyomalzemelerde, malzemenin yapısal bütünlüğünü kaybederek akmaya başladığı kritik gerilme değeridir.

Reolojik davranışlar en basit tanımıyla malzemenin dış bir kuvvet altındaki akış ve deformasyon özelliklerini tanımlarken, viskozite reolojik davranışların en temel göstergesidir. Bütün sıvılar moleküllerden oluşmaktadır ve harekete geçirildiklerinde moleküller birbirleri üzerinden kaymaya zorlanmaktadır. Bu zorlanma ise bir iç sürtünme

oluşturmakta ve moleküllerin iç sürtünmeden dolayı bir akış direnci geliştrimesini sağlamaktadır.Bu akış direnci ise viskozite olarak adlandırılmaktadır.

Hidrojeller, yapılarındaki yüksek su içeriği sebebiyle sıvı özellikler göstermesine rağmen sahip oldukları 3B polimerik ağısı yapısı nedeniyle sabit viskozite değerli Newton tipi akışkanlarına göre; kayma gerilmesine veya gerinim hızı gibi reolojik parametrelere bağlı olarak değişen viskoziteye sahiptir (Alonso vd. 2021, Khalilinezhad vd. 2021). Özellikle kayma davranışı, enjekte edilebilir hidrojellerde sıkça gözlemlenmekte ve enjeksiyon sırasında viskozitenin azalmasını sağlayarak enjeksiyon kolaylığı sunmaktadır. Ayrıca hidrojellerin çoğu hem sıvı hem katı karakter gösteren viskoelastik bir yapıya sahiptir. Ek olarak; bu kompleks reolojik özellikler, hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahip olmasını mümkün kılmaktadır.(Rehman ve Shah 2022) Ayrıca viskozite, frekans taramaları sırasında elde edilen karmaşık viskozite (η^*) gibi bileşik parametreler aracılığıyla, hem elastik (G') hem de viskoz (G'') modüllerle birlikte değerlendirilerek malzemenin genel reolojik profilini ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla, viskozite reolojik davranışların hem kantitatif hem de niteliksel olarak anlaşılmasında önemli bir role sahiptir.



Şekil 2.18 Hidrojeller için en sık tercih edilen reolojik analizler

a) Kayma Hızı – Viskozite eğrisi. Bu analiz türü, hidrojin viskozitesinin, artan kayma hızı karşısında nasıl değiştiğini ortaya koymaktadır. b) Kayma Gerilimi – Viskozite eğrisi. Bu analizde hidrojin ne zaman yapısal olarak akmaya başladığını tespit etmektedir.c) Salınımlı Stres Altında G' ve G'' Değişim grafiği.Bu analiz hidrojin viskoelastik özelliklerini ortaya koymak amacıyla uygulanmaktadır.

Şekil 2.19.a’da çizilen grafiklerde kayma hızı-viskozite eğrisi grafiği enjekte edilebilir hidrojin enjeksiyon sırasında göstermiş olduğu direnci ölçmektedir. Genellikle kayma

incelmesi özelliği gösteren hidrojeller bu sayede enjeksiyon sırasında daha düşük direnç gösterdiğinden malzeme akışkan hale gelmekte ve uygulama kolaylığı sağlamaktadır (Cooke ve Rosenzweig 2021, Stojkov vd. 2021). Kayma gerilimi- viskozite testi belirli aralıklarla hidrojele artan kayma gerilmesi altında viskozite değerinin nasıl değiştiğini ölçmektedir. Şekil 2.19.b’de grafiği çizilen bu analiz sayesinde hidrojin yapısal olarak ne zaman bozulmaya yani akmaya başladığı tespit edilmektedir. Tespit edilen bu nokta ise akma gerilmesi olarak isimlendirilmektedir. Akma gerilmesi noktası hidrojel optimum kuvvetin üzerinde bir kuvvete maruz bırakıldığında ağısı yapısının bozulduğu ve sıvılaşmaya başladığını göstermektedir. Akma gerilmesi değerinin çok yüksek olması enjeksiyon zorluğuna, çok düşük olması ise hidrojin yapısının enjeksiyon sonrası kararlı kalamamasına sebep olabilmektedir. Son olarak Şekil 2.19.c’de alınımı stres altında G' ve G'' değişimi grafiği enjekte edilebilir hidrojin enjeksiyon öncesi ve sonrası yapısal davranışını karakterize etmek için kullanılan bir analiz tekniğidir. Genel olarak enjekte edilebilir hidrojellerde kayma modülü (G') değeri başlangıçta daha yüksek olup yapı elastik özellik baskın bir sistem olarak davranmaktadır. Artan kuvvetle birlikte G' hızla düşerken, G'' artış eğilimi göstermektedir ve G' ile G'' kesiştiğinde ise sistem akışkan benzeri davranışa geçmektedir (Schwab vd. 2020).

2.7 Manyetizma

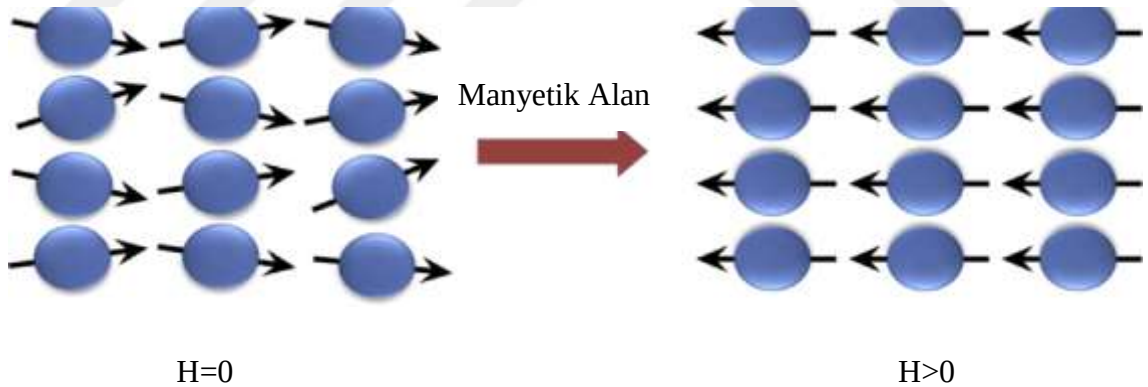
Manyetizma nesnelerin birbirini çekmesini veya itmesini sağlayan, manyetik alan aracılığıyla meydana gelen fiziksel bir olaydır. Manyetik alan elektronların bir atomun çekirdeği etrafında dönmesiyle oluşturulur, hareket eden elektrik yükleri tarafından üretilir. Yörüngede bulunan elektronlar atom çekirdeği etrafında dönerken aynı zamanda kendi eksenleri etrafında da hareket eder. Bu hareketlerine spin hareketi denir. Elektronlar spin hareketleri sayesinde atomun etrafında bir manyetik alan oluşturur (Zia vd. 2019).Elektron spin tarafından üretilen manyetik momentlerin hizalanması malzemenin manyetik özelliklerini belirler. Çoğu malzemede, bu momentlerin tümü rasgele yönlere bakar ve zıt yönlü onları birbirini götürür böylelikle net bir mıknatıslanma sıfır olur. Eğer bu momentlerin tümü veya çoğu aynı yönde hizalanırsa tüm nesne net bir mıknatıslanmaya sahip olur ve kendi etrafında bir manyetik alan oluşturur. Manyetik alanlara tepki olarak malzemelerin manyetik davranışı o malzemenin manyetik özelliği

hakkında bilgi verir. Manyetizma, malzemelerin manyetik alana nasıl tepki verdiğiyle ilgili olarak 4 farklı türe ayrılır. Bu türler, malzeme içindeki manyetik momentlerin (elektronların spinleri) hizalanması ve davranışından kaynaklanır.

2.8 Manyetizma Türleri

2.8.1 Diyamanyetizma

Diyamanyetizma, tipik olarak çok zayıf bir etki olmasına rağmen, tüm malzemeler tarafından sergilenen bir manyetizma şeklidir. Diyamanyetizma bir malzemedeki elektronlar harici bir manyetik alana yanıt olarak çok küçük, karşıt manyetik momentlerin oluşmasına neden olacak şekilde hareket ettiğinde ortaya çıkar. Bu indüklenmiş manyetizma, uygulanan manyetik alana karşı hareket eder ve böylece malzemenin zayıf bir şekilde itilmesine neden olur. Al_2O_3 , Cu, Au, Si, Zn gibi maddeler diyamanyetik malzemelere örnektir. Diyamanyetik malzemelerin zayıf doğalarına istisna olarak, süper iletkenler çok iyi diyamanyetikdir (Mahajan 2008).

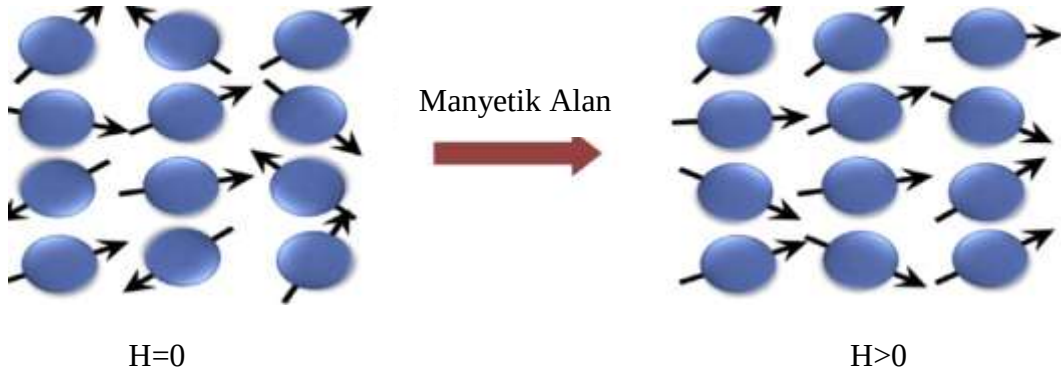


Şekil 2.19 Manyetik alan (H) uygulanmamış ve uygulanmış bir diyamanyetik malzeme için spin hizalanması (Kotnala ve Shah 2015)

2.8.2 Paramanyetizma

Paramanyetizma bir malzemenin atomik veya moleküler yapısındaki eşleşmemiş elektronların varlığından kaynaklanır. Bu eşleşmemiş elektronlar, harici bir manyetik alanla hizalanan manyetik dipoller oluşturarak zayıf bir çekime neden olur. Ancak bu etki

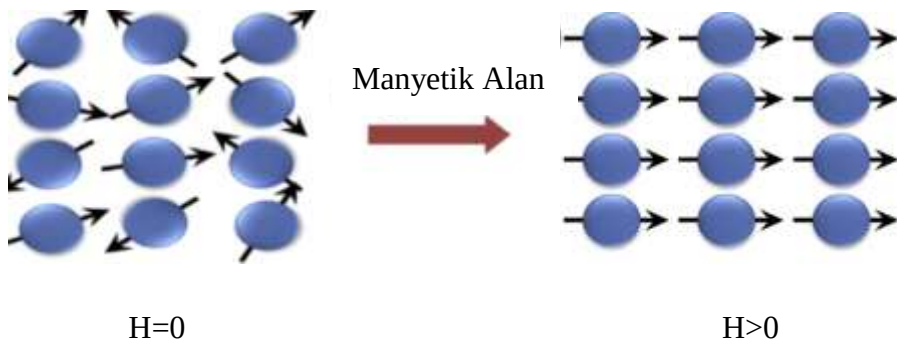
geçicidir, çünkü manyetik dipoller dış alan kaldırıldığında hizalarını kaybeder. Bu nedenle paramanyetik malzemenin net makroskopik mıknatıslanması yoktur.



Şekil 2.20 Manyetik alan (H) uygulanmamış ve uygulanmış bir diyamanyetik malzeme için spin hizalanması (Kotnala ve Shah 2015)

2.8.3 Ferromanyetizma

Ferromanyetizma, bir malzeme içindeki manyetik alanların hizalanmasından kaynaklanan en güçlü manyetizma biçimidir. Bu alanlar, dış manyetik alan kaldırıldıktan sonra bile hizalı kalır ve kalıcı manyetizma sağlar. Demir, kobalt ve nikel gibi malzemeler ve bunların oksitleri ferromanyetik özellikler sergiler.



Şekil 2.21 Manyetik alan (H) uygulanmamış ve uygulanmış bir ferromanyetik malzeme için spin hizalanması (Kotnala ve Shah 2015)

2.8.4 Antiferromanyetizma

Manyetik bir maddenin atomlarının veya iyonlarının, birbirine ters yönde manyetik momentler oluşturacak şekilde düzenlenmesi durumudur. Bu düzenleme, maddenin toplam net manyetik momentini sıfıra yaklaştırır veya sıfır yapar. Hematit (Fe_2O_3) mangan oksit (MnO) gibi bileşikler antiferromanyetik özellik gösterir. Ferromanyetizma ile arasındaki temel fark atomların veya iyonların manyetik alan altında manyetik momentlerinin nasıl düzenlendiğidir.

2.9 Nanoteknoloji, Nanopartiküller

Nanoteknoloji son zamanlarda geniş bir uygulama alanına sahip aynı zamanda gelecek vaad eden bir teknoloji sınıfıdır. Nanoteknoloji, yaklaşık 1-100 nanometre (nm) aralığında farklı boyutlarda parçacık yapısının tasarlanması, maddenin manipülasyonunu ve kontrolünü sağlar (Mansoor vd. 2022). Nanokompozitler polimer, seramik veya metallerden oluşan malzemelerinin matriksine entegre ederek malzemenin sahip olduğu özellikleri geliştirerek biyomalzemeleri daha fonksiyonlu hale getirirler. Nano boyutta malzemeler, daha büyük parçacıklara kıyasla genellikle benzersiz fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler sergiler. Örneğin, nanopartiküller kendisinden daha büyük boyutta partiküllere göre daha geniş bir yüzey alanı/hacim oranına sahiptir. Bu sayede, partiküllerde daha fazla atomun diğer malzemelerle etkileşime girmesini sağlamaktadır. Malzemeye gelişmiş mekanik özellikler, artırılmış yüzey alanı sayesinde biyomalzemelerin hücrelerle etkileşiminin artırılması ve çok yönlülük gibi önemli özellikler sunmaktadırlar. Sahip oldukları özellikler sayesinde malzemeye sundukları avantajlar nanokompozitleri implantlar, doku mühendisliği, ilaç dağıtım sistemleri, yara iyileşmesine gibi çeşitli tıbbi ve biyomedikal uygulamalar için oldukça önemli yapmaktadır.

2.10 Manyetik Nanopartiküller (MNP)

Manyetik nanopartiküller (MNP'ler), tipik olarak 1 ila 100 nanometre arasında değişen boyutlarda, manyetik özellikler sergileyen küçük parçacıklardır. Demir oksitler (manyetit, Fe_3O_4 veya maghemit, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), kobalt veya nikel gibi manyetik malzemelerden oluşurlar. MNP'ler küçük boyut, süperparamanyetizma ve düşük toksisite gibi çok işlevli özellikleri nedeniyle biyoloji, tıp ve fizik gibi farklı alanların araştırma konusu olmuştur. Nano ölçekte, manyetik özellikler değişebilir ve nanoparçacıklar genellikle daha büyük parçacıklarda bulunmayan süperparamanyetizma gösterir.

MNP'ler birlikte çökeltme, termal ayrıştırma, hidrotermal sentez, yeşil sentez ve sol-jel teknikleri dahil olmak üzere çeşitli yöntemler ile sentezlenirler. Parçacık boyutu, morfolojisi ve manyetik duyarlılığı da dahil olmak üzere MNP'lerin fizikokimyasal özellikleri büyük ölçüde pH, sıcaklık, reaksiyon süresi ve öncü konsantrasyonu gibi sentez parametrelerine bağlıdır. Böylelikle MNP'lerin sentez yönteminin seçimi birçok malzemenin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır (Araújo vd. 2024). Bu sentez yöntemleri arasında, eş-çöktürme, basitliği, maliyet etkinliği ve biyouyumlu nanoparçacık üretme yeteneği nedeniyle en yaygın kullanılan tekniktir. Bu yöntemde genellikle oksidasyonu önlemek için inert bir atmosfer altında, alkali bir ortamda Fe^{2+} ve Fe^{3+} iyonlarının çökertilmesiyle sentezlenir. Sentezlenen nanopartiküller genellikle kolloidal stabiliteyi, biyouyumluluğu ve biyomedikal uygulamalar için hedef özgüllüğünü artırmak için yüzey fonksiyonunu gerektirir. Diğer sentez yöntemlerinden olan sol-jel yöntemi, sol (kolloidal çözeltiden) jel fazına geçişi temel alır ve partiküllerin yüzey özellikleri üzerinde hassas kontrol sağlamada kullanışlıdır. Termal dekompozisyon ise, organometalik öncü maddeler yüksek sıcaklıkta ve suda çözünmeyen çözücülerde ayrıştırılmasıyla gerçekleşir, bu nanopartiküller elde edilir. Hidrotermal sentez, yüksek sıcaklık ve basınç altında gerçekleştirilir ve bu yöntem, partiküllerin boyut ve şekil kontrolünü sağlar. Her bir sentez yöntemi kendi avantajlarına sahip olmakla birlikte, sentez yolu seçimi, nanopartiküllerin manyetik davranışı, yüzey fonksiyonelliği ve stabilitesi gibi özelliklerinin, sentez koşullarından nasıl etkilendiği göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Sürdürülebilir bir yöntem olan 'yeşil sentez' ile manyetik nanoparçacıklar (MNP'ler) üretme süreci, genellikle atık ürünler veya doğal kaynakları

indirgeme ajanı veya öncü madde olarak kullanılmaktadır. Geleneksel kimyasal ve fiziksel sentez yöntemleri, genellikle zararlı kimyasallar, çözücüler ve yüksek enerji gerektiren işlemleri içerirken, yeşil sentez daha az enerji tüketen ve çevreye zarar veren kimyasalları minimize eden bir alternatif sunmaktadır. Geleneksel sentez yöntemlerinde kullanılan indirgeme ajanlarının çoğu toksik olup hem insan sağlığına hem de çevreye risk oluştururken, yeşil sentez bakteriler ve bitki ekstraktları gibi sürdürülebilir ve biyolojik olarak parçalanabilen kaynaklar kullanarak nanoparçacık üretiminin çevresel etkisini azaltmaktadır (Batra vd. 2022, Karami vd. 2024).

Özet olarak, manyetik nanopartiküller doku mühendisliğinde karşılaşılan birçok zorluğun üstesinden gelmek için çok yönlü ve güçlü malzeme sınıfı olarak sunulmaktadır. Hücresel manipülasyon, iskele tasarımı, ilaç dağıtımı ve vaskülarizasyon için çözümler sunan MNP'ler, alanı daha karmaşık, işlevsel ve klinik olarak uygulanabilir doku yapılarına doğru ilerletmektedir. Yapılan araştırmalar manyetik nanopartiküller hakkındaki anlayışın genişletilmeye devam ettiği sürece, doku mühendisliğinin geleceği muhtemelen MNP tabanlı teknolojiler tarafından yönlendirilen daha fazla yenilik ve uygulama alanları sunacaktır.

Çizelge 2.4 MNP'lerin sentez yöntemlerinin karşılaştırılması

Sentez Yöntemi	Reaksiyon Sıcaklığı	Avantaj	Dezavantaj	Referans
Eş çöktürme	50-80°C	- Yüksek verim - Basit ve düşük maliyetli - Yüksek manyetik moment	- Agregasyon oluşması - Partikül boyutu ve şekil kontrolünün zorluğu	(Klencsár vd. 2019) (Saragi vd. 2018)
Termal Dekompozisyon	200-300°C	- Boyut ve şekil kontrolü - Yüksek stabilite - Yüksek manyetik moment	- Yüksek sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyonlar - Yüksek maliyetli - Sınırlı ölçeklenebilirlik	(Z. P. Chen 2012)

Çizelge 2.4 MNP'lerin sentez yöntemlerinin karşılaştırılması (devam)

Sentez Yöntemi	Reaksiyon Sıcaklığı	Avantaj	Dezavantaj	Referans
Hidrotermal	150-250°C	- Geniş malzeme seçimi - Şekil ve boyut kontrolü - Daha homojen nanopartikül sentezi	- Yüksek basınç altında yapılması - Uzun işlem süresi - Yüksek maliyet	(Zargar ve Kermanpur 2017)
Yeşil Sentez	25-100°C	- Düşük toksisite - Diğer yöntemlere göre daha ucuz - Çevreyi kirletmez	- Partikül boyutu ve morfolojisi üzerinde kontrol zorluğu - Uzun süreli ve düşük verimli sentez süreci - Sınırlı ölçeklenebilirlik	(Prozorov 2015)

LaGrow ve arkadaşları çöktürme yöntemini kullanarak manyetik nanopartikül sentezlediler (LaGrow vd. 2019). Bu çalışmada, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ manyetik nanopartiküllerinin büyüme mekanizmasını incelemek amacıyla, reaksiyon sıcaklığının hassas bir şekilde kontrol edildiği bir millifluidik akış reaktörü kullanmışlardır. Bu sistem, baz ve öncü çözeltinin hızlı ve homojen bir şekilde karıştırılmasını sağlayarak, pH'ın ani geçişine minimum homojensizlik ile olanak tanımaktadır. Böylece, sentez sürecinde kontrollü bir ortam sağlanarak, manyetik nanopartiküllerin oluşumu detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmada, literatürden farklı olarak çekirdeklenme ve büyüme modelinden önemli ölçüde farklı olan yeni bir partikül oluşum mekanizması ortaya konmuştur. Çöktürme yöntemi ile boyut kontrolünün artırarak çekirdeklenme ve büyüme aşamalarının ayrıştığı bu mekanizma istenilen özelliklerde nanopartiküller sentezlemesine daha fazla imkân tanımaktadır.

Demir oksit nanopartiküllerinin sentezinde termal ayrışma yöntemi, yüksek kristalliniteye, dar boyut dağılımına ve iyi kontrol edilebilir manyetik özelliklere sahip nanopartiküller elde etmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Chen , bu çalışmasında (Z. Chen 2012) demir oksit nanopartiküllerini, demir-oleat öncüsünün sentezi ve termal

ayırışma yoluyla parçalanması olmak üzere iki aşamalı bir yöntemle üretilmiştir. İlk aşamada, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve sodyum oleat, su, etanol ve hekzan içeren bir çözücü karışımında çözülerek 70°C 'de 4 saat karıştırılmış, ardından vakum altında çözücüler uzaklaştırılarak katı demir-oleat elde edilmiştir. İkinci aşamada, bu öncü yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü içinde çözülmüş, oleik asit eklenmiş ve sabit bir ısıtma hızıyla reflüks altında ayrıştırılmıştır. Reaksiyon sonrası çözelti soğutulmuş, hekzan/aseton karışımı ile çöktürülerek manyetik ayrıştırma ve yıkama işlemleri uygulanmıştır (Park vd. 2004). Termal ayırışma yöntemi kullanılarak sentezlenen nanopartiküllerin morfolojisini ve manyetik özelliklerini hassas bir şekilde kontrol etme imkânı sağlayarak biyomedikal ve teknolojik uygulamalar için optimize edilmiş nanomalzemeler sunmaktadır.

2.11 Polisakkarit Temelli Manyetik Hidrojeller

Manyetik hidrojeller, hidrojellerin yüksek su içeriği, biyouyumluluk ve ayarlanabilir mekanik özellikler gibi benzersiz özelliklerini, gömülü manyetik nanopartiküllerin manyetik duyarlılığı ile bütünleştiren gelişmiş malzemelerdir. Manyetik partiküllerin hidrojel ağlarına eklenmesi, manyetik hidrojellerin sentezinde çok önemli bir adımdır. Hazırlanan manyetik hidrojellerin etkinliği temel olarak hidrojel ve manyetik nanopartiküllerin (MNP'ler) türüne, jel ve MNP'lerin konsantrasyonuna ve hidrojellerdeki MNP'lerin boyutuna ve dağılımına bağlıdır (J. Liao ve H. H. Huang 2020) (Y. H. Li vd. 2013).

Özellikle son yıllarda harici bir manyetik alan aracılığıyla uzaktan kontrol edilebilen, yönlendirilebilen ve zamana-mekâna duyarlı yanıtlar verebilen fonksiyonel yapılar geliştirmek amacıyla manyetik hidrojeller üzerine yapılan araştırmalar önemli ölçüde artmıştır. Bu tip manyetik-tepkisel (magneto-responsive) sistemler, özellikle biyomedikal uygulamalarda kontrollü ilaç salımı, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, doku mühendisliği ve manyetik hipertermi gibi alanlarda umut vadeden araştırmalar ve sonuçlar ortaya koymaktadır (Y. Li vd. 2013, Puiggali-Jou vd. 2021). Manyetik özellik kazandırmak amacıyla bu hidrojellere oluşturulan kompozit nanomalzemeler arasında kobalt (Co), demir (Fe) ve kobalt ferrit (CoFe_2O_4) gibi bileşenler yer almaktadır. Bununla birlikte, manyetit (Fe_3O_4) nanopartiküller, biyomedikal uygulamalar açısından öne çıkan

en uygun seçeneklerden biri olmaktadır. Bunun temel nedenleri arasında yüksek manyetik duyarlılık, biyouyumluluk, düşük sitotoksosite, kolay yüzey fonksiyonlandırma ve süperparamanyetik özellikleri yer almaktadır.(Estelrich vd. 2015, Pankhurst vd. 2016) Süperparamanyetik davranışı sayesinde, Fe_3O_4 nanopartiküller dış manyetik alan varlığında aktifleşebilmekte ve alan kaldırıldığında mıknatıslanma göstermemektedir, bu da onu güvenli bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Bu tür uygulamalarda, özellikle biyopolimer esaslı taşıyıcı sistemler ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, alginat, doğal, biyobozunur ve biyouyumlu bir polimer olarak dikkat çekmektedir (Kuen Yong Lee ve David J. Mooney 2012). Biyobozunur bir polimer olan alginat, Fe_3O_4 nanopartiküller ile çevresel uyarıcılara (pH, sıcaklık, manyetik alan vb.) duyarlı, uzaktan kontrol edilebilen kompozit hidrojellerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Jahanban-Esfahlan vd. 2020). Fe_3O_4 manyetik nanopartiküller ile kombine edilen alginat, uzaktan kontrol edilebilen manyetik kompozit hidrojellerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu sistemler hem mekanik stabilite sağlar hem de dışsal manyetik alanlarla kontrollü şekilde yönlendirilebildiği için hedefe yönelik uygulamalarda yüksek verim sunmaktadır. Esfahlan ve arkadaşları (Jahanban-Esfahlan vd. 2020) kanser tedavisinde kullanabilecek alginat, jelatin ve Fe_3O_4 manyetik nanopartikülleri kullanılarak manyetik doğal bir hidrojel tasarlamayı amaçlamışlardır. Sentezlenen hidrojeldaki nanopartikül dağılımı, geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizleri ile detaylı şekilde incelenmiş ve nanoparçacıkların hidrojel matriksine homojen bir biçimde dağılmış olduğu gözlemlenmiştir. TEM görüntüleri, ortalama çapı 25 ± 10 nm olan, iyi tanımlanmış ve küresel morfolojili nanopartikülleri ortaya koymuştur. Bu boyut aralığı, manyetik davranış açısından özellikle süperparamanyetik özellik göstermesi bakımından önemlidir. Bu çalışma manyetik hidrojelin başarılı bir şekilde geliştirildiğini ve kanser tedavisi ve teşhisi için etkili ve "akıllı" bir ilaç verme sistemi olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır.

Alginatın yanı sıra kitosan, pozitif yüklü yapısı sayesinde negatif yüklü moleküllerle etkileşime girebilmektedir ve Fe_3O_4 nanopartikülleri ile kullanıldığında hem antibakteriyel hem de hedefe yönelik ilaç salımı için uygun bir aday olmaktadır. Wang ve arkadaşları (Wang vd. 2018) manyetik nanopartiküllerin kitosan hidrojeline dahil

edilmesiyle oluşan kompozit hidrojin reolojik özelliklerinden elastik modülün ve akma gerilimini özelliklerinin arttığını, fiziksel çapraz bağlama, homojen dağılım, artan etkileşimler ve optimum konsantrasyon yoluyla kompozit kitosan hidrojinin mekanik özellikleri geliştirerek daha dayanaklı olduğunu gözlemlediler. Agaroz temelli manyetik hidrojel kompozitleri, yüksek jelleşme kapasitesi ve biyouyumluluğu sayesinde, manyetik nanoparçacıklarla birlikte kullanılarak biyosensörler ve ilaç taşıma sistemleri için uygun olmaktadır.

Polisakkaritlerin sınırlı mekanik dayanım, zayıf reolojik kontrol gibi dezavantajları bulunmakta ve genellikle kombine bir sistem önerilerek bu zayıflıkların giderilmesi hedeflenmektedir. Alginat ve jelatin, biyouyumlulukları, biyobozunurlukları ve jelleşme özellikleri sayesinde biyomedikal uygulamalarda sıklıkla birlikte kullanılan doğal polimerlerdir. Ancak her iki malzemenin de tek başına kullanıldığında bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Jelatin, sıcaklıklığa duyarlı bir protein türevi olup hücre adezyonu ve proliferasyonu açısından avantaj sağlarken, düşük mekanik dayanıklılığı ve jelleşme sonrası hızlı   z n rl ğu nedeniyle tek başına yeterli stabiliteyi sunamamaktadır. Alginat ise, özellikle kalsiyum iyonlarıyla çapraz bağlanma yoluyla sağlam hidrojel yapıları oluşturabilmekte; ancak düşük hücre adezyonu ve mekanik deformasyon altında kırılganlık gibi sınırlayıcı özellikleri bulunmaktadır (K. Y. Lee ve D. J. Mooney 2012).

Bu nedenle, bu tez çalışması kapsamında hidrojel kompoziti oluşturmak için alginatın seçilmesi gerek iyonik çapraz bağlanma yeteneği gerekse jelatin gibi diğer doğal biyopolimerlerle uyumlu çalışabilme kapasitesi sayesinde hem mekanik hem de fonksiyonel açıdan avantaj sağlamaktadır.

Çizelge 2.5 Doğal polisakkarit temelli manyetik hidrojellerin karşılaştırmalı tablosu

Polisakkarit	Fe ₃ O ₄ ile kombinasyon özelliği	Avantaj	Uygulama Alanı	Kaynak
Alginat	İyonik çapraz bağlanma + Fe ₃ O ₄ dispersiyonu	Biyouyumlu, jelleşebilir, manyetik kontrollü salım	İlaç salımı, doku mühendisliği	(Chen vd. 2020)
Kitosan	Elektrostatik etkileşim + Fe ₃ O ₄ bağlanması	Antibakteriyel, pH-duyarlı, hedefli taşıma	Kanser tedavisi, yara iyileşmesi	(Rashidzadeh vd. 2020)
Dekstran	Yüzey kaplama ve nanoparçacık stabilizasyonu	Biyobozunur, kan dolaşımı için uygun	Hedefli ilaç salımı, manyetik rezonans görüntüleme	(Hong vd. 2008)

2.12 Doku Mühendisliğinde Manyetik Nanopartiküllerin Kompozit Yapısı ve Uygulama Alanları

Manyetik nanopartiküller (MNP'ler), sahip oldukları benzersiz özellikleri nedeniyle doku mühendisliğinde önemli bir ilgiyle karşılaşmıştır (Khizar vd. 2021, Pardo vd. 2021). MNP'lerin doku mühendisliğindeki en ilgi çekici uygulamalarından biri, hipertermi yoluyla hücreleri uyarma, lokalize ve kontrollü bir şekilde doku oluşumunu teşvik etme yetenekleridir. Bu özellik aynı zamanda dış alanların doku yeniden şekillenmesini tetikleyebildiği yeni tedavilere veya MNP'lerin sağlıklı doku yenilenmesini desteklerken kötü huylu hücreleri seçici olarak hedefleyip yok edebildiği kanser tedavilerine de kapı açmaktadır. Aynı zamanda demir oksit gibi manyetik nanopartiküller, süperparamanyetik özellikleri, biyouyumlulukları ve işlevselleştirme kolaylıkları nedeniyle özellikle tercih edilmektedir. Hidrojellerle birleştirildiklerinde ortaya çıkan kompozit malzeme çift işlevsellik sergilerler. Hidrojeller yüksek su içeriğini, esnekliğini ve gözeneklilik özelliğini korurken, aynı zamanda harici manyetik alanlar altında manyetik duyarlılık gösterir.

2.12.1 Alginat Bazlı Manyetik Hidrojelin Geliştirilmesi

Günümüzde biyouyumlu ve fonksiyonel malzemelere duyulan ihtiyaç, doğal kökenli polimerlerin gelişmiş uygulamalar için modifiye edilmesini ön plana çıkarmıştır. Alginat, özellikle biyomedikal uygulamalarda sıkça tercih edilen, iyonik çapraz bağlanabilme yeteneği, biyouyumluluğu ve jelleşebilirliği sayesinde hidrojel sistemleri için ideal bir biyopolimerdir. Bununla birlikte, manyetik özellik kazandırılarak geliştirilen alginat bazlı hidrojeller, hedefli ilaç salımı, manyetik alan kontrollü taşıma sistemleri ve hipertermi gibi uygulamalarda yenilikçi çözümler sunmaktadır. Manyetik nanopartiküller (genellikle Fe_3O_4) süperparamanyetik davranışları sayesinde dış manyetik alanlara hızlı yanıt verebilmekte ve kontrollü yönlendirme imkânı sağlamaktadır. Ayrıca, oksitlenmiş alginat ile amin fonksiyonel grupları arasında Schiff bazı (imin) bağları oluşturularak elde edilen dinamik kovalent yapılar, kendini onarma özelliği ve çevresel uyarıcılara duyarlılık kazandırmaktadır. Bu bağlamda, alginat bazlı manyetik hidrojellerin geliştirilmesi hem yapısal hem de fonksiyonel açıdan yeni nesil biyomalzemelerin tasarlanmasına olanak tanımaktadır.

Alginat bazlı manyetik hidrojellerin geliştirilmesinde temel hedef, biyolojik sistemlerle uyumlu, yönlendirilebilir ve fonksiyonel yapılar elde etmektir. Bu tür hidrojellerin tasarımında, malzemenin yalnızca mekanik dayanımı değil, aynı zamanda çevresel faktörlere verdiği yanıt da önem taşımaktadır. Oksidize alginatın aldehit grupları ile amin fonksiyonlu manyetik nanopartiküller arasında gerçekleşen Schiff bazı reaksiyonu, yalnızca kimyasal çapraz bağlanma sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda bu bağların dinamik ve tersinir doğası sayesinde kendini onaran sistemlerin oluşmasına olanak tanımaktadır. Bu durum, özellikle enjeksiyonla uygulanabilir, lokalize tedavi gerektiren biyomedikal uygulamalarda önemli bir avantaj sunmaktadır. Ayrıca, manyetik nanopartiküllerin hidrojellerle birlikte kullanımı, yalnızca dış manyetik alanla yönlendirilebilirlik sağlamaz; aynı zamanda hipertermi tedavisi gibi ısıya dayalı terapötik yaklaşımlarda da kullanılmalarına olanak vermektedir. Literatürde, bu tür hibrit sistemlerin kanser hücrelerinin hedeflenmiş tedavisinde, ilaç taşıyıcı sistemler olarak etkin şekilde kullanılabildiği gösterilmiştir. Örneğin, Fe_3O_4 nanopartikülleri içeren alginat esaslı hidrojeller, yüksek mıknatıslanma değerleri sayesinde etkili bir şekilde

yönlendirilmiş salım sağlayabilirken; aynı zamanda biyolojik bozunabilirlikleri sayesinde vücutta güvenle çözünerek herhangi bir toksik artık bırakmadan elimine edilebilmektedir (Asadi vd. 2021).Tüm bu özellikler bir arada değerlendirildiğinde, alginat-temelli manyetik hidrojellerin, akıllı ilaç taşıma sistemleri ve hedefli tedavi uygulamaları açısından gelecek vaat eden platformlar olduğu görülmektedir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Bu tez çalışması kapsamında manyetik nanopartikül sentezi için kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.1., alginat oksidasyonunda kullanılan kimyasal malzemeler Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Manyetik nanopartikül sentezi ve amin kaplı manyetik nanopartikül sentezinde kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal	Özellik	Marka	Ülke
FeCl ₃ .6H ₂ O	≥%99	Riedel-de Häen Merck	Seelze, Germany
Hidroklorik asit	%37		
FeCl ₂ .4H ₂ O	≥%99		Darmstadt, Germany
Sodyum hidroksit	%98-100.5	Sigma	St. Louis, MO, ABD
Etanol	≥%99.8		
APTS 3-Aminopropiltrietoksilan	%98	abcr	Karlsruhe, Germany

Çizelge 3.2 Okside alginat sentezinde kullanılan kimyasallar

Kimyasal	Özellik	Marka	Ülke
Sodyum alginat		Fluka	Buchs, Switzerland
Gliserol	%85	ISOLAB	Germany
Sodyum periyodat	%99.8- 100.3	ACS, Alfa Aesar	Haverhill, MA, USA

Manyetik nanopartiküllerin sentezi ve kaplaması sırasında IKA marka RW16 model mekanik karıştırıcı (Staufen, Almanya), Scientific marka FB15060 model sonikatör (Massachusetts, ABD) IKA marka C-MAG model manyetik karıştırıcı (Staufen,

Almanya), Thermo Scientific marka Orion Star A211 model pH metre (Massachusetts, ABD) ve sentez sonrası malzemeleri kurutmak için Nüve marka FN 500 model etüv ve Shel Lab marka vakumlu etüv kullanılmıştır.

Alginat oksidasyon reaksiyonu sırasında IKA marka RW16 model mekanik karıştırıcı (Staufen, Almanya), Thermo Scientific marka Orion Star A211 model pH metre (Massachusetts, ABD), Sigma-Aldrich selüloz membran (MWCO:14k), diyaliz süresi boyunca IKA marka RO 5 power model manyetik karıştırıcı, Christ marka Alpha 1-4 LD Plus marka liyofilizatör kullanılmıştır.

MNP ve MNP-NH₂ manyetik hidrojel kompozit deney grupları hazırlanırken IKA marka RW16 model mekanik karıştırıcı (Staufen, Almanya), Scientific marka FB15060 model sonikatör (Massachusetts, ABD) kullanılmıştır.

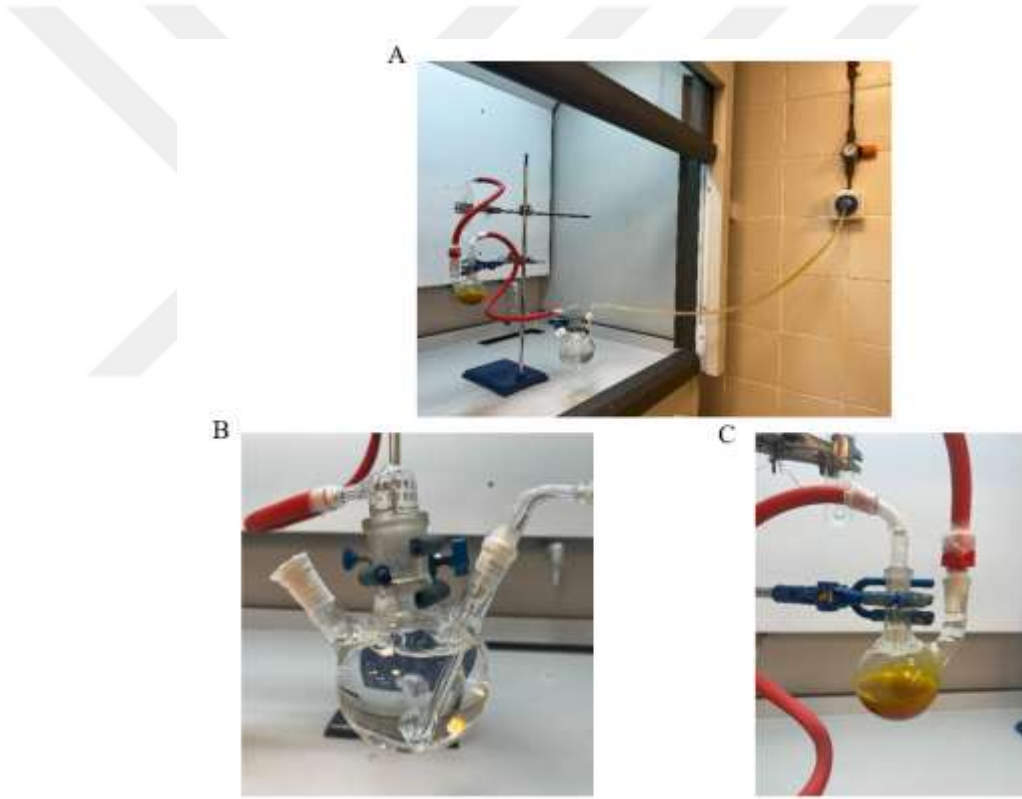
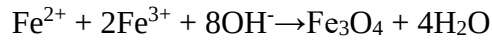
3.2 Yöntem

Tez çalışmasının ilk basamağı olan manyetik nanopartikül sentezi ve sentezlenen MNP'lerin dış yüzeyinin amin kaplamasını ve karakterizasyon çalışmalarını içermektedir. İkinci kısım ise okside alginatın (o-Alg) sentezi ve karakterizasyonu çalışmalarını kapsamaktadır. Tez çalışmasının son kısmında o-Alg/MNP, o-Alg-MNP/NH₂, kompozit hidrojellerinin hazırlanması ve temel fizikokimyasal karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

3.2.1 Manyetik Nanopartikül (MNP) Sentezi

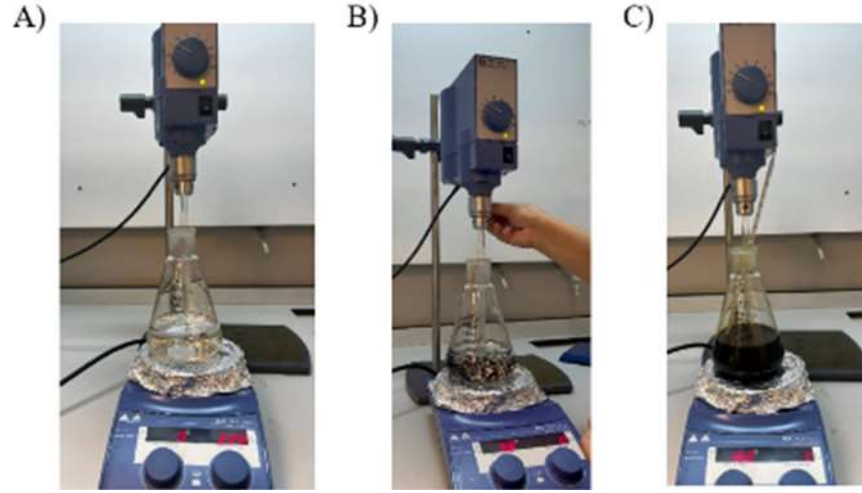
Manyetik nanopartiküller (MNP) ortak çöktürme yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. 0.5 M NaOH (5 g NaOH, 250 mL saf su) 500 mL'lik 3 boyunlu balon jojeye alındı. 0.4M HCl (0.8285 mL HCl, 24.1715 saf su) çözeltisi içerisine 6.56 g FeCl₃. 6 (H₂O) ve 2.48 g FeCl₂. 4(H₂O) eklendi ve 15 dakika karıştırılmaya bırakıldı. Karıştırma işlemi bittikten sonra 0.5M NaOH ve 0.4M HCl sulu çözeltileri yarım saat boyunca azot gazı atmosferinde degaze edildi. Fe²⁺ iyonlarının Fe³⁺ iyonlarına yükseltgenmemesi için degaz

işlemi N₂ (azot) atmosferinde gerçekleştirildi. Degaz işlemi tamamlandıktan sonra, 0.4 M HCl sulu çözeltisi 0.5M NaOH sulu çözeltisine damla damla eklendi. İlk damlada Fe₃O₄ nanopartiküllerin oluşumu gözlemlendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra, demir oksit nanopartiküllerinin oluştuğu koloidal çözelti 80°C'de cam baget ile 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. 1 saatin sonunda demir oksit nanopartiküllerinin koloidal çözeltisi manyetik çöktürme yöntemi ile çöktürüldü. Çöktürme işlemi tamamlandıktan sonra, süpernatant çözelti atıldı. Demir oksit nanopartiküllerin kaldığı kısma ise 300 mL etil alkol ile 4 kez yıkama işlemi yapıldı (McCarthy vd. 2012).



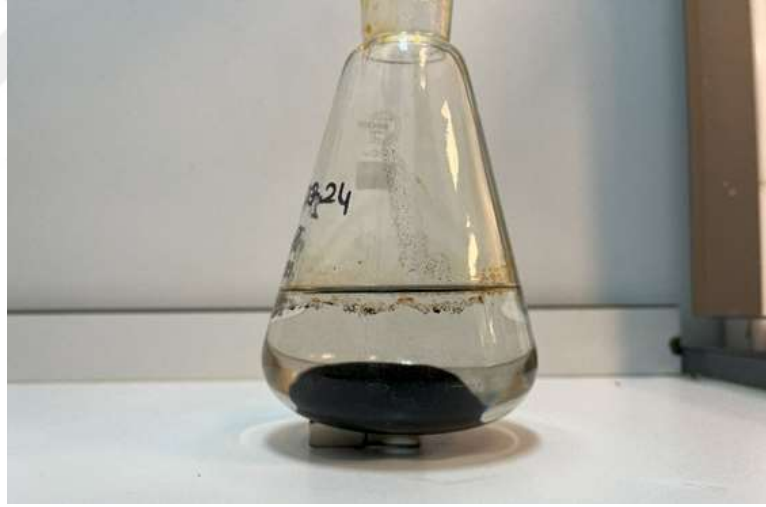
Şekil 3.1 Ortak-çöktürme yöntemiyle manyetik nanopartikül sentezi

A) Azot gazı atmosferinde manyetik nanopartikül sentezi deney düzeneği B) 5M NaOH C) FeCl₃.6H₂O ve FeCl₂.4H₂O çözeltilerinin azot atmosferinde yarım saat boyunca degaz işlemi uygulanmıştır.



Şekil 3.2 MNP sentezi

A) 40°C'ye ısıtılmış 5M NaOH sulu çözeltisine $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ içeren HCl sulu çözeltisi damla damla eklenme aşaması, B) Fe_3O_4 nanopartiküllerin oluşumu, C) Ekleme işleminin ardından 80°C'de cam baget ile 1 saat boyunca reaksiyon karışımının karıştırılması



Şekil 3.3 Manyetik çöktürme tekniği ile çöken manyetik nanopartiküller

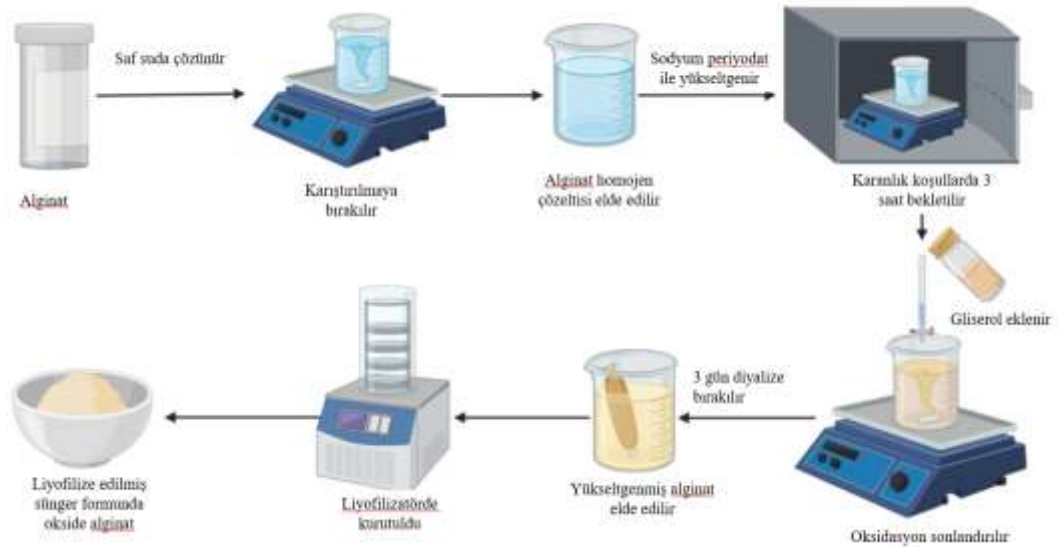
3.2.2 MNP-NH₂ Sentezi

Sentezlenen MNP'lerin amino kaplaması için; 1 g Fe_3O_4 tartıldı ve 300 mL etil alkolle içersinde dispers edildi. Daha sonra 1 saat boyunca sonikasyon işlemi uygulandı. Amino modifikasyonu için 6 mL amin fonksiyonel grubuna sahip silan türevi molekül olan APTS damla damla reaksiyona karışımına sonikasyon işlemi esnasında eklendi ve ardından 1

saat boyunca sonikasyon işlemine devam edildi. Reaksiyonun sonlanmasının ardından elde edilen MNP-NH₂ partikülleri manyetik ayırma işlemi uygulanarak 40 mL etil alkol ile 4 kez yıkandı. Ardından elde edilen MNP-NH₂ partikülleri 50°C’de vakum etüvünde kurutuldu (McCarthy vd. 2012).

3.2.3 Okside Alginat Sentezi

50 mL saf su içerisine 1 gr sodyum alginat eklenerek %2’lik sodyum alginat sulu çözeltisi hazırlandı. Sodyum alginat saf su içerisinde çözündükten sonra oksidasyon reaksiyonunu başlatmak için 50 mL saf su içerisine 0.125 gr sodyum periodat eklenerek sodyum periodat sulu çözeltisi ayrı bir beherde hazırlandı. Hazırlanan sodyum periodat sulu çözeltisi damla damla sodyum alginat sulu çözeltisi içerisine damlatıldı. Oksidasyon işlemi başlatıldıktan sonra alginat çözeltisi oda sıcaklığında karanlık ortamda 3 saat boyunca karıştırıldı. 3 saatin sonunda 0.040 mL gliserol eklenerek oksidasyon işlemi tamamlandı. Ardından okside alginat sulu çözeltisi 3 gün boyunca oda sıcaklığında, karanlık ortamda diyalize bırakıldı. Diyaliz işleminin sonunda -80°C’de donduruldu ve daha sonra liyofilize edildi (Emami vd. 2018).



Şekil 3.4 Sodyum alginatın NaIO₄ ile oksitlenmesiyle elde edilen oksitlenmiş alginatın deneysel prosedürü

Oksidasyon reaksiyonunun ardından ürün, safsızlıklardan arındırmak amacıyla 3 gün boyunca diyaliz edilmiştir. Diyaliz işleminden sonra, çözeltinin dondurulması ve ardından liyofilizasyon (dondurarak kurutma) yöntemiyle okside alginat sünger formunda elde edilmiştir.

3.2.4 o-Alg/MNP ve o-Alg-MNP/NH₂ Kompozitlerinin Hazırlanması

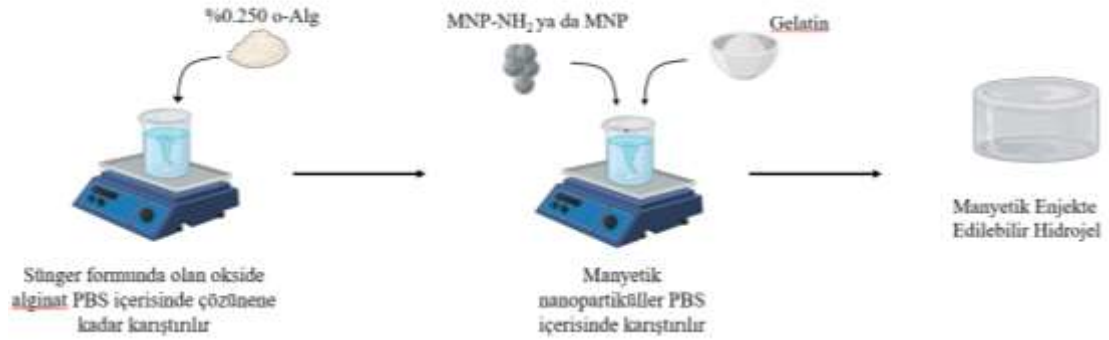
Liyofilize edilmiş okside alginat ve jelatin bu tez çalışmasında hazırlanan kompozitlerin hidrojel matriksini oluşturmaktadır. MNP ve MNP-NH₂ demir oksit nanopartikülleri ile kompozit hidrojel grupları hazırlanmıştır. Bu aşamada, hem demir oksit nanopartiküllerin hem de okside alginatın konsantrasyonu değiştirilerek Çizelge 3.3’de belirtildiği gibi 8 farklı hidrojel grubu hazırlanmıştır. İlk olarak o-Alg, 5 mL PBS içerisinde çözünene kadar karıştırıldı. Daha sonra manyetik nanopartiküller Çizelge 3.3’de belirtilen miktarlarda farklı bir beherde 5 ml PBS içerisinde dispers edildi. Dispersiyon işleminin ardından 0.5 g jelatin eklendi ve karışım 50°C’ye ısıtıldı. Hazırlanan jelatin-manyetik nanopartikül karışımı o-Alg çözeltisi içerisine pipet yardımıyla aktarıldı. Hazırlanan manyetik jeller karakterizasyon aşamalarında kullanılmak üzere +4°C’de muhafaza edildi.

Çizelge 3.3 Tez çalışma kullanılan 8 farklı grubun manyetik nanopartikül, jelatin ve okside alginat yüzdeleri.

Gruplar		MNP (%)	MNP-NH ₂ (%)	Jelatin (%)	Okside Alginat (%)
Fe ₃ O ₄ Manyetik Hidrojel Grupları	M0.5-G/O5	0.5	-	5.0	5.0
	M1-G/O5	1.0	-	5.0	5.0
	M0.5-G/O7.5	0.5	-	5.0	7.5
	M1-G/O7.5	1.0	-	5.0	7.5
NH ₂ -Kaplı Manyetik Hidrojel Grupları	NM0.5-G/O5	-	0.5	5.0	5.0
	NM1-G/O5	-	1.0	5.0	5.0
	NM0.5-G/O7.5	-	0.5	5.0	7.5
	NM1-G/O7.5	-	1.0	5.0	7.5

Farklı oranlarda MNP, MNP-NH₂ ve o-Alg içeren 8 farklı manyetik hidrojel grupları hazırlanmıştır. Hazırlanan manyetik hidrojellerin temel yapısal analizleri FTIR analizleri ile, termal davranışları TGA-DTA analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte,

hazırlanan manyetik hidrojellerin temel mekanik davranışları reolojik analizler, enjekte edilebilirlik testi ve mekanik basma testleri ile incelenmiştir.



Şekil 3.5 Manyetik hidrojel sentezinin şematik gösterimi

3.2.5 Malzeme Karakterizasyonu

3.2.5.1 Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi

Sentezlenen MNP, MNP-NH₂, o-Alg ve hazırlanan manyetik hidrojel grupları FTIR spektroskopisi yöntemi ile fonksiyonel grup karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Analiz için numuneler, 3,2 g KBr ve 0,3 g numune bir havanda iyice öğütüldü ve preslenerek şeffaf bir pelet haline getirildi. Shimadzu IRAffinity FTIR (Kyoto, Japonya) cihazı kullanılarak 400-4000 cm⁻¹ spektrum aralığında analizler gerçekleştirildi.

3.2.5.2 X-ışınları kırınım (XRD) spektroskopisi

Sentezlenen MNP ve MNP-NH₂'lerin kristal yapısı XRD tekniği ile belirlenmiştir. Örnekler Cu K α ışınması altında, 20-80°'lik 2 θ kırınım açıları aralığında 1°/dk tarama hızında Rigaku (Tokyo, Japonya) marka Ultima-IV cihazı kullanılarak karakterize edilmiştir.

3.2.5.3 Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) analizi

Sentezlenen MNP ve MNP-NH₂'lerin ortalama boyutu ve boyut dağılımı TEM tekniği kullanılarak değerlendirilmiştir. Örnekler 10 mg/mL konsantrasyonunda olacak şekilde etil alkol içerisinde dispers edilmiştir. Hazırlanan süspansiyon ultrasonik banyoda yaklaşık 5 dakika boyunca ultrasonikasyon işlemine maruz bırakılmıştır. Ardından örnekler mikropipet yardımıyla karbon kaplı gridler üzerine damlatma yoluyla kaplanmıştır. Hazırlanan örneklerin partikül görüntüleri Jeol (Tokyo Japonya) marka 2100F 200kV RTEM model TEM cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

3.2.5.4 Zeta potansiyeli analizi

MNP'lerin APTS ile yüzey modifikasyonunu belirlemek amacıyla Zeta potansiyel ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için sentezlenen MNP ve MNP-NH₂'lerin saf su içerisinde konsantrasyonları 10 mg/mL olacak şekilde dispersiyonları hazırlanıp, elektrot içeren örnek küverlerine aktarılmıştır. Ölçümler Malvern Pananalitik (Malvern, Birleşik Krallık) marka Zetasizer Nano ZS model cihaz ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.5 Titreşimli örnek manyetometri (VSM) analizi

Sentezlenen ve MNP ve MNP-NH₂'lerin manyetik özelliklerini aydınlatmak için VSM analizleri gerçekleştirilmiştir. Örnekler oda sıcaklığında ± 15000 Oe manyetik alan altında gerçekleştirilmiştir. Ölçümler SQUID (San Diego, Kaliforniya) marka manyetometre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.6 Dinamik ışık saçılımı (DLS) analizi

Sentezlenen MNP ve MNP-NH₂'lerin hidrodinamik parçacık boyutları DLS analizi ile belirlenmiştir. Örnekler 10 mg/mL konsantrasyonunda olacak şekilde etanol içerisinde dispers edilmiştir. Ardından örnekler polisiten küvetlere aktarılıp, oda sıcaklığında

Malvern Pananalitik (Malvern, Birleşik Krallık) marka Nano ZS model cihaz kullanılarak DLS tekniği ile ölçülmüştür.

3.2.5.7 Termogravimetrik- Diferansiyel termal (TGA-DTA) analizleri

Hazırlanan manyetik hidrojenlerin ve manyetik hidrojenlerin termal özellikleri Shimadzu (Kyoto, Japonya) marka DTG-60/60 model simultane cihazda 30°C ile 600°C arasında, 10°/dk ısıtma hızında, dinamik oksijen atmosferinde, alüminyum panlarda örnek miktarı yaklaşık 2-4 mg aralığında olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.8 Okside Alginat derecesini belirlemek için titrasyon

o-Alg'in oksidasyon derecesi oluşan aldehit gruplarının N-hidroksil amin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu serbest kalan HCl'nin NaOH ile titrasyonu ile belirlenmiştir. Bunun için 1.7372 g N-hidroksilamin hidroklorür tartılıp ve 100 mL'ye tamamlanmıştır. Daha sonra bir beher içerisine, 20 mL hazırlanan çözeltiden alınmış ve içerisine 0.1 g o-Alg eklenmiştir. Son aşamada indikatör olarak 80 µL metil oranj çözeltisi beher içerisine eklenmiştir. Beherler 2 saat karıştırılmaya bırakıldıktan sonra 0.1M NaOH ile titre edilmiştir. Denklem 3.2'deki formülden oksidasyon yüzdesi hesaplanmıştır (Nypelö vd. 2021) .

$$DO\% = (198 M_{NaOH} (V_{k\ddot{o}r} - V_{kontrol}) / m) \times 100$$

3.2.5.9 Proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (¹H NMR) analizi

¹H-NMR spektroskopisi, bir molekülde yer alan hidrojen atomlarının kimyasal çevresini analiz etmek amacıyla kullanılan güçlü ve yaygın bir karakterizasyon tekniğidir. Bu tez çalışması kapsamında, sodyum alginatın sodyum periyodat (NaIO₄) ile oksidasyonu sonucu aldehit grubu oluşup oluşmadığını doğrulamak amacıyla ¹H-NMR analizi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen o-Alg'ler ter-butyl karbazat ile reaksiyona sokularak dolaylı bir şekilde aldehit gruplarının varlığı ¹H-NMR analizi gerçekleştirilmiştir.

Analizler Bruker (Billerica, Massachusetts) marka UltrashieldTM 300 MHz model NMR spektrometresi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.10 Reolojik analizler

Reolojik analizler hazırlanan manyetik hidrojenlerin viskoelastik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla manyetik hidrojenlerin gerinim tarama testi ile jel-sol faz geçişinin gerçekleştiği referans gerinim değeri reolojik gerinim tarama testleri ile belirlenmiştir. Analizler Netzsch (Selb, Almanya) marka Kinexus Prime Pro+ model cihazda 25°C’de 10^{-1} - 10^3 gerinim aralığında (%), 1Hz frekansta ve 1 mm plaka mesafesinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.11 Enjekte edilebilirlik analizi

Hazırlanan manyetik hidrojenlerin enjekte edilebilirlik özelliklerini belirlemek amacıyla, jeller 1 mL’lik enjektörler içerisine toplam hacim 0,5 mL olacak şekilde doldurulmuştur. Örnekler 24 saat boyunca oda sıcaklığında tutulduktan sonra Şekil 3.6’da gösterilen düzenek yardımıyla, her bir grup dört tekrarlı olacak şekilde 5mm/dk basma hızında 21G’lik şırıngalar kullanılarak enjeksiyon işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen gerinim gerilim grafiğinden her bir örnek için iğne ucundan akışın başladığı gerilim değerleri enjeksiyon için gerekli gerilim değerleri olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.6 Enjekte edilebilirlik analizi deney düzeneği

3.2.5.12 Mekanik testler

Manyetik hidrojenlerin mekanik dayanımı (basma direnci) Shimadzu (Kyoto, Japonya) marka Autograph AGS-X model mekanik test cihazıyla gerçekleştirilmiştir. Manyetik hidrojenler benzer 10 mm çap ve 10 mm yükseklik olacak şekilde kalıplanmıştır. Örnekler 5mm/dk basma hızında %80 sıkıştırma şartları altında testlere tabi tutulmuştur.

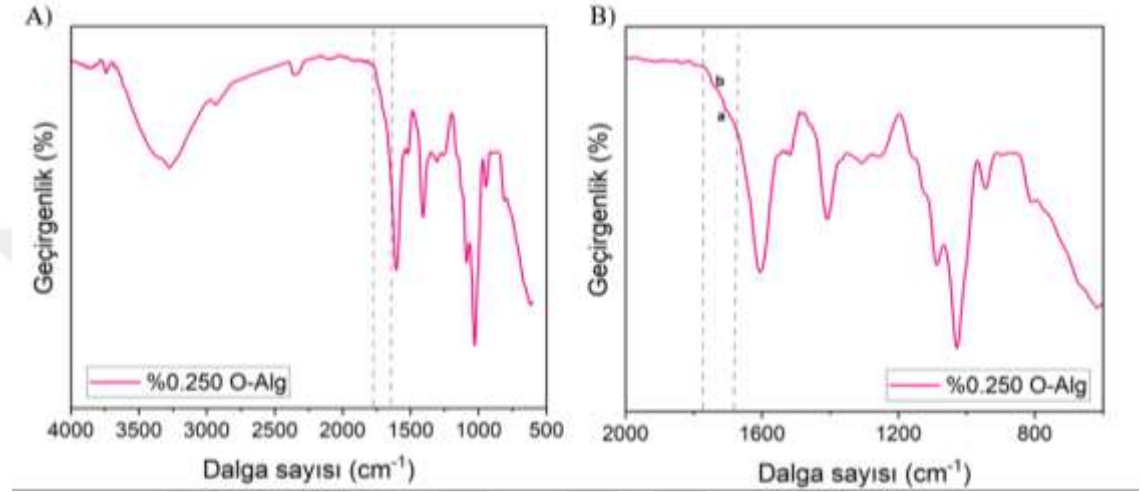
3.2.5.13 İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel analizler Origin 2024 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mekanik özellik testi, su tutma kapasitesi testi, enjekte edilebilirlik analizi, dört kez tekrarlanmıştır. Okside alginatın oksidasyon derecesini belirlemek için yapılan titrasyon analizi üç kez tekrarlanmış olup, temsili veriler sunulmuştur.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Okside Alginatın Karakterizasyon Bulguları

4.1.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopi (FTIR) sonuçları



Şekil 4.1 o-Alg örneğine ait FTIR spektrumları

(A) geniş dalga boyu aralığında ($4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$) kaydedilen spektrumu gösterirken, (B) ise $2000\text{--}650\text{ cm}^{-1}$ aralığında detaylandırılmış bölgeyi sunmaktadır.

Alginat oksidasyonu, FTIR analizi aracılığıyla kalitatif olarak karakterize edilmiştir. Şekil 4.1’de işaretlenmiş kısımda b ile gösterilen bölgeye denk gelen FTIR spektrumunda yaklaşık 1740 cm^{-1} civarında gözlemlenen pik, alginatın oksitlenmesi sonucu oluşan aldehit (--CHO) gruplarına ait karbonil grubuna karşılık gelmektedir. Bununla birlikte, Şekil 4.1’de 1710 cm^{-1} de a ile işaretlenen pik alginatın temel fonksiyonel gurubu olan karboksil gruplarının karbonil gruplarına denk gelmektedir.

4.1.2 Oksidasyon derecesinin belirlenmesi

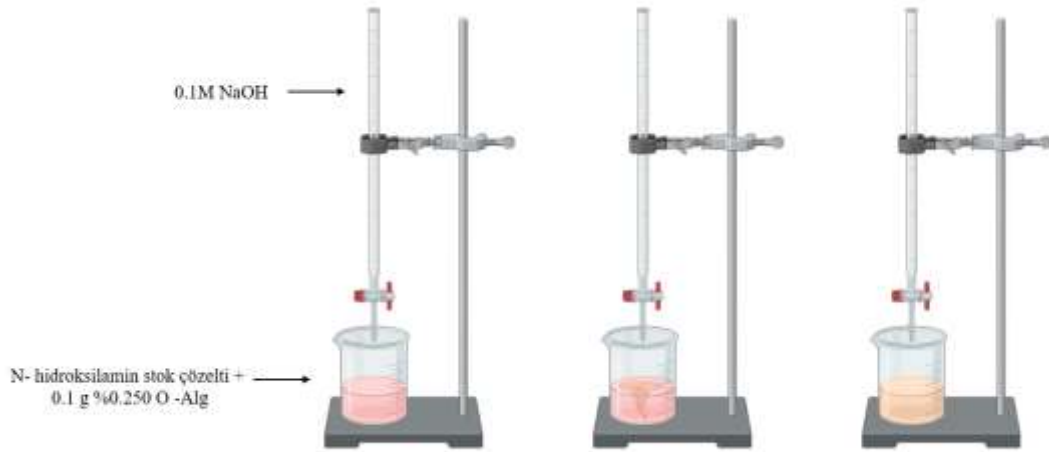
Sodyum periyodat ile yükseltgenmiş alginatların oksidasyon derecesini belirlemek için titrimetrik yöntem kullanılmıştır. Bu titrimetrik yöntem, oksidasyon işlemi sonrasında oluşan aldehit gruplarının N-hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonrası serbest

kalan HCl'nin NaOH ile titrasyonu esasına dayanmaktadır. Böylece, o-Alg yapısında bulunan aldehit grupları dolaylı yoldan hesaplanabilmekte ve yapısal karakterizasyon verileri desteklenebilmektedir.

Çizelge 4.1 o-Alg oksidasyon yüzdesinin belirlenmesi için hidroksilamin hidroklorür titrasyon sonuçları

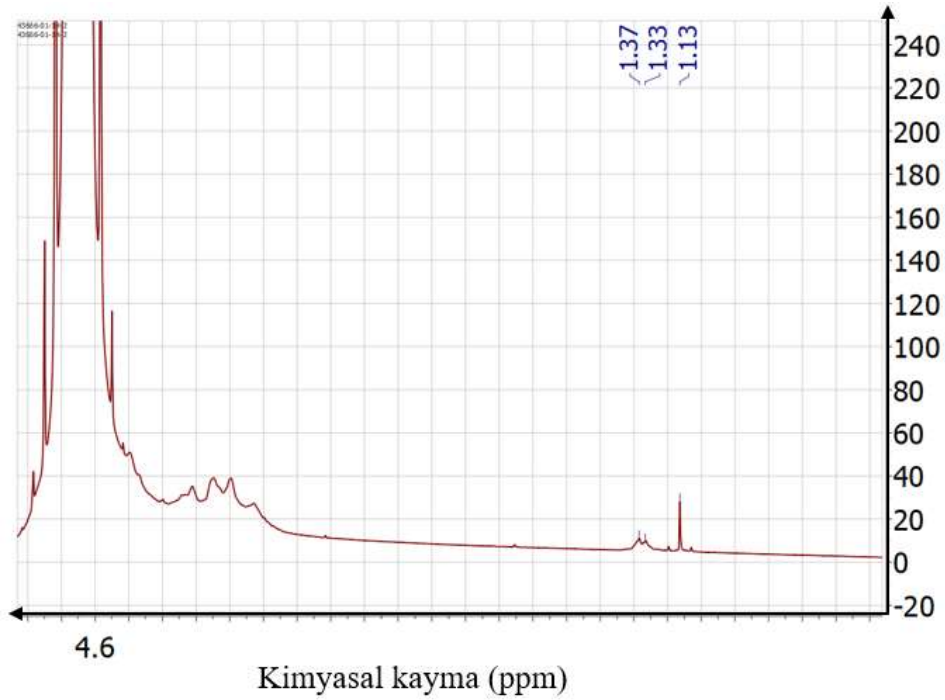
Çözeltiler	o-Alg miktarı(g)	Metil oranj miktarı (mikrolitre)	Stok çözelti (mL)	Harcanan titrant hacmi (mL)	Oksidasyon Yüzdesi (%)	Ortalama
Kör	-	80	20	0.5	-	-
o-Alg	0.1045	80	20	2.3	%34,10	%36,86±3,72
	0.1028	80	20	2.2	%32,74	
	0.1043	80	20	2.7	%41,76	

Üç tekrarlı olarak gerçekleştirilen titrasyon testi sonucunda o-Alg için ortalama oksidasyon derecesinin %36,2 olduğu bulunmuştur. Bu sonuç alginat zincirindeki oksidasyona açık olan diol gruplarının yaklaşık üçte birinin sodyum periyodat ile reaksiyona girerek aldehit gruplarına dönüştüğünü göstermektedir.



Şekil 4.2 N-hidroksiamin titrasyonu (Biorender ile çizilmiştir.)

4.1.3 Proton nükleer manyetik rezonans (^1H NMR) sonuçları



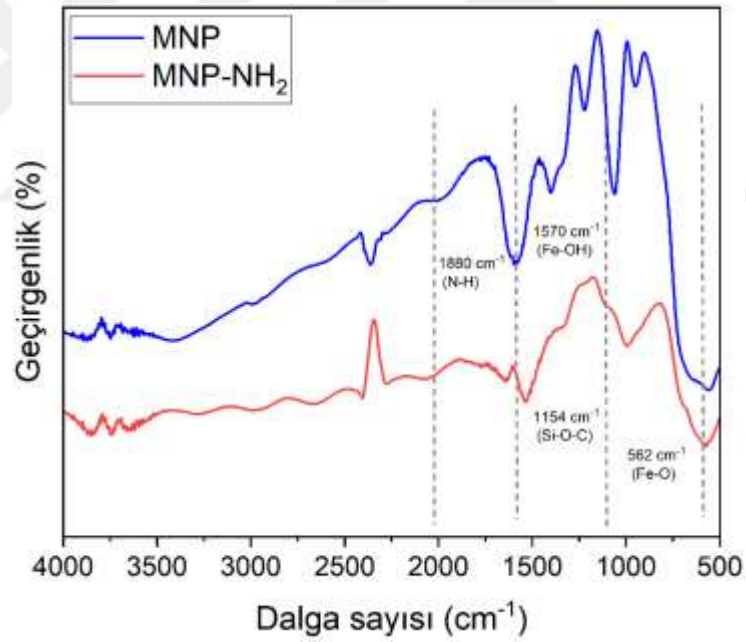
Şekil 4.3 o-Alg'e ait ^1H -NMR spektrumu

Alginatın oksidasyonu sonucunda elde edilen o-Alg'e ait aldehit gruplarının varlığı ^1H -NMR analizleri ile karakterize edilmiştir. o-Alg yapısında bulunan aldehit gruplarının, hidroksil grupları ile girdiği asetalleşme reaksiyonları nedeniyle ^1H -NMR analizlerinde aldehit grubuna ait protonlar ^1H -NMR spektrumunda gözlenememektedir. Bu nedenle, sentezlenen o-Alg'ler ter-bütil karbazat ile reaksiyona sokularak dolaylı bir şekilde aldehit gruplarının varlığı ^1H -NMR analizi gerçekleştirilmiştir. Ter-bütil karbazatın kimyasal yapısında bulunan nükleofilik $-\text{NH}_2$ fonksiyonel grupları ile okside alginatın yapısında bulunan aldehitlerin karbonil grubundaki elektrofilik karbon atomu ile reaksiyona girmektedir. Bu reaksiyon sonucu imin benzeri bir Schiff bazı türü olan hidrozon bağı ($-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$) oluşmaktadır. Elde edilen ^1H -NMR spektrumunda 1.37, 1.33 ve 1.13 bölgelerinde yer alan çoklu sinyallerin, ter-bütil grubuna ait metil protonlarının karakteristik kimyasal kayma değerine karşılık geldiği belirlenmiştir. Bu bölgedeki sinyallerin varlığı tert-bütil karbazat bileşiğinin yapıya başarıyla dahil edildiğini göstermektedir.

4.2 MNP ve MNP-NH₂ Karakterizasyon Bulguları

4.2.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopi (FTIR) sonuçları

MNP ve MNP-NH₂'ye ait FTIR spektrumu Şekil 4.5'te gösterilmektedir. Elde edilen spektral bulgular Çizelge 4.2'de detaylı olarak tartışılmıştır. Fe–O bağlarının karakteristik gerilme titreşim bandı yaklaşık 562 cm⁻¹ civarında gözlemlenmiştir. Nanopartikül yüzeyinde su bazlı ortamlarla gerçekleşen etkileşimleri yansıtan Fe–OH titreşim bandı ise yaklaşık 1570 cm⁻¹'de ortaya çıkmıştır. Ayrıca, APTS ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonunu doğrulayan N–H ve Si–O–C fonksiyonel gruplarına ait karakteristik pikler sırasıyla ~1880 cm⁻¹ ve ~1154 cm⁻¹ bölgelerinde gözlemlenmiştir. Bu pikler, yüzey modifikasyonunun başarılı şekilde gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.

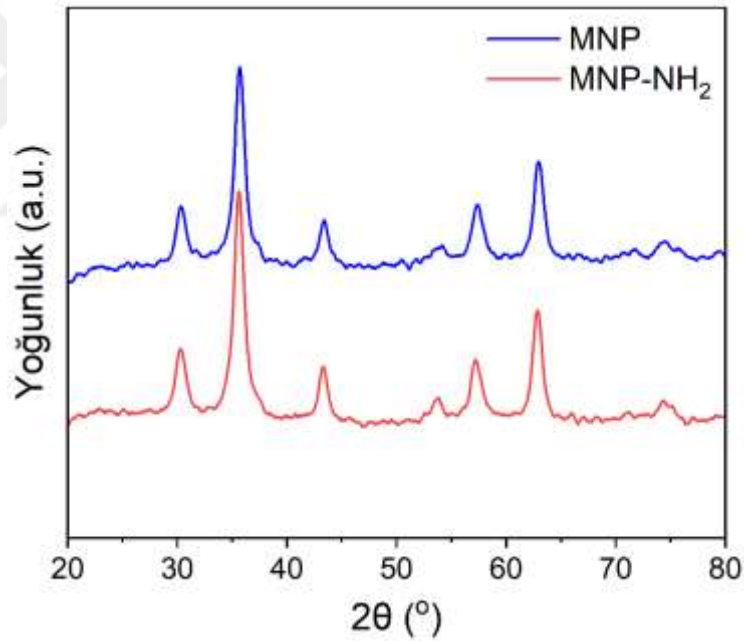


Şekil 4.4 MNP ve MNP-NH₂ FTIR spektrumları

4.2.2 X-Işını kırınım (XRD) sonuçları

Sentezlenen MNP ve MNP-NH₂'lerin XRD kırınım desenleri Şekil 4.5'te karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Grafikte her iki gruba ait belirgin ve keskin pikler, nanopartiküllerin

kristal yapılu olduğunu ve manyetit (Fe_3O_4) fazı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. XRD kırınım desenleri incelendiğinde yaklaşık olarak $2\theta = 30.1^\circ$, 35.5° , 43.1° , 53.5° , 57.0° ve 62.6° değerlerinde karakteristik kırınım pikleri gözlemlenmiştir. Bu pikler sırasıyla (220), (311), (400), (422), (511) ve (440) kristal düzlemlerine karşılık gelmekte olup, demir oksit nanopartiküllerinin spinel yapısındaki Fe_3O_4 fazını doğrulamaktadır. MNP-NH₂ örneğinde ise aynı karakteristik piklerin korunduğu, ancak pik şiddetlerinde hafif bir azalma ve pik genişliklerinde artış gözlemlenmiştir. Bu durum, yüzey modifikasyonunun ardından kristal boyutunda kısmi bir küçülme veya kaplamada kullanılan organik yapının amorf karakteri nedeniyle kristalinite derecesinde azalma meydana geldiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kaplama işlemi kristal faz üzerinde belirgin bir değişikliğe yol açmamış, Fe_3O_4 çekirdeğinin kristal yapısı korunmuştur.

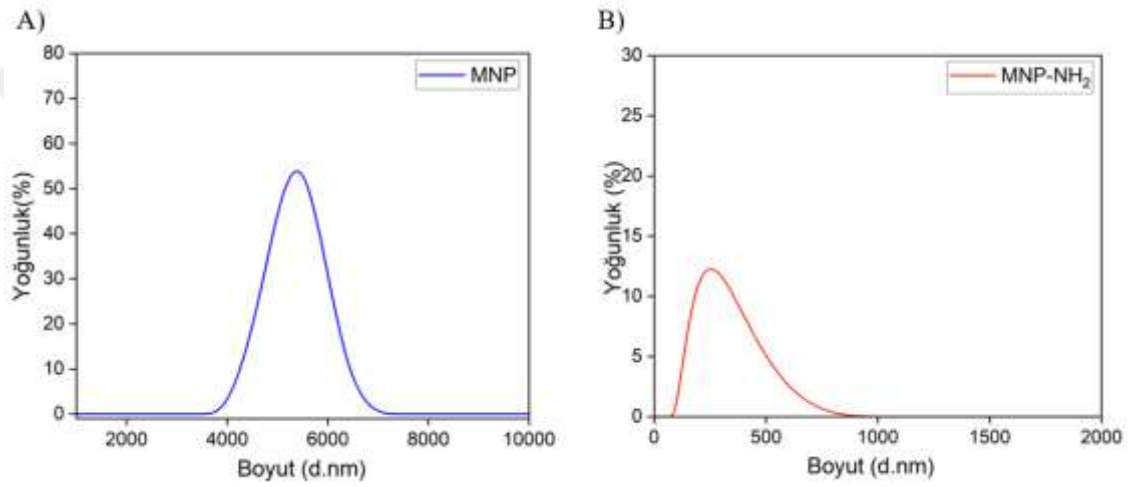


Şekil 4.5 MNP ve MNP-NH₂ örneklerine ait XRD desenleri

4.2.3 Dinamik ışık saçınımı (DLS) sonuçları

Şekil 4.7’de sentezlenen MNP ve MNP-NH₂’nin DLS sonuçları verilmiştir. Grafikte boyut dağılımları ve yoğunluk değerleri yer almaktadır. MNP örneğinde yaklaşık 2500-4000 nm arasında yoğun bir pik görülmekte, bu da partiküllerin aglomerasyon eğiliminde

olduğunu göstermektedir. Nanopartiküllerin yüzey etkileşimleri nedeniyle bir araya gelerek daha büyük yapılar oluşturması, DLS ile tespit edilen bu yüksek boyut değerleriyle uyumludur. Buna karşın MNP-NH₂ örneğinde daha düşük boyutlarda (~200 nm civarında) ve daha dar bir partikül boyut dağılımına sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, yüzey fonksiyonlandırmasının (amino grupları ile kaplama) partiküller arası aglomerasyonu engelleyerek daha homojen bir dispersiyon sağladığını göstermektedir. Amino grupları yüzeyde elektrostatik stabilite sağlayarak partiküllerin boyut dağılımını küçültmüş ve daha tekdüze bir yapı oluşturmuştur.

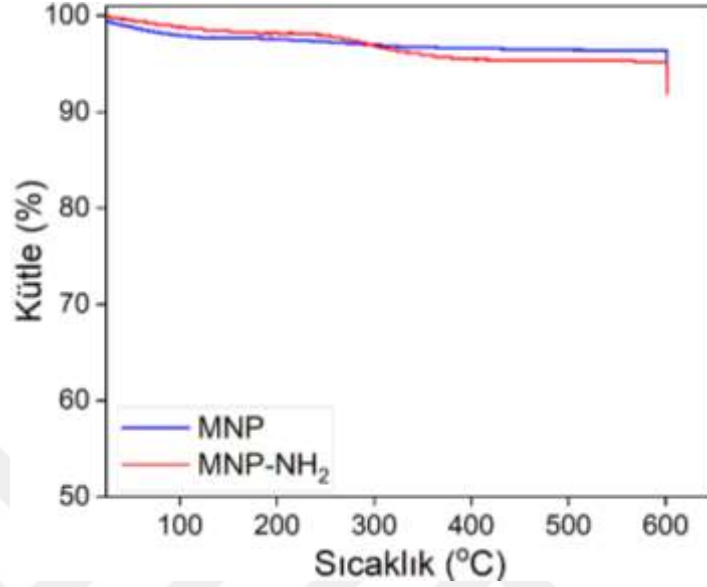


Şekil 4.6 (A) Manyetik nanopartiküllerin ve (B) amin kaplı manyetik nanopartiküllerin dinamik ışık saçılımı (DLS) ile belirlenen parçacık boyutu dağılım grafikleri

4.2.4 Termogravimetrik analiz (TGA) sonuçları

Sentezlenen MNP ve MNP-NH₂'lerin TGA sonuçları Şekil 4.8'de gösterilmiştir. MNP'nin aksine MNP-NH₂ iki aşamalı termal kütle kaybı davranışı göstermiştir. Birinci aşamada yaklaşık olarak 100 ile 110°C arasında kütle kaybı gözlemlenmiştir. Bu sıcaklık aralığında meydana gelen kütle kaybı yüzeye adsorbe olan suyun uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. İkinci aşamada gözlenen kütle kaybı yaklaşık olarak 200-300°C arasındadır. Bu aralıkta kütle kaybı MNP-NH₂ yüzeyinde bulunan organik propil amin gruplarının yanmasından kaynaklanmaktadır. MNP için toplam kütle kaybı %3,6'ya denk gelirken, MNP-NH₂ için kütle kaybı %8,1 olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak amin

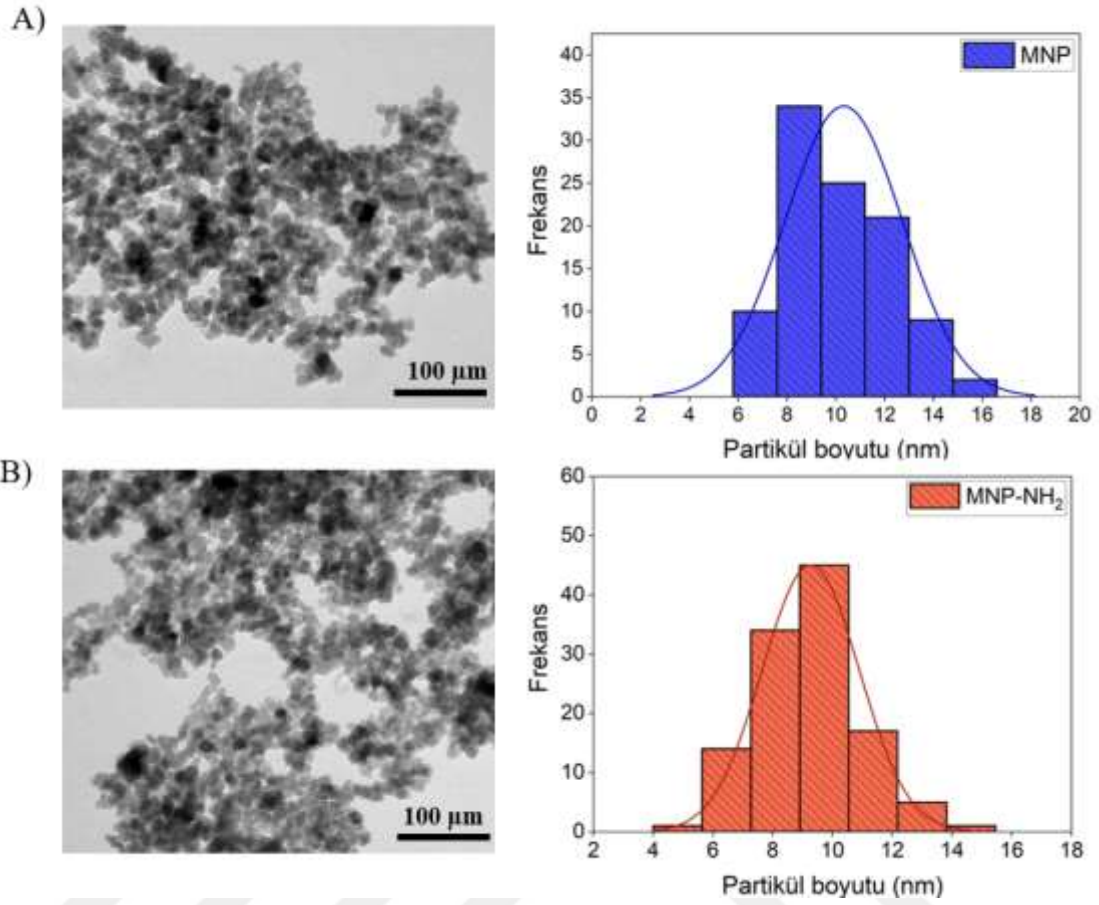
modifikasyonunun propil amin grubu dikkate alınarak dolaylı olarak yaklaşık %4,5 olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.7 Manyetik nanopartikül ve amin kaplı manyetik nanopartikül örneklerinin termogravimetrik analiz (TGA) sonuçları

4.2.5 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analiz sonuçları

Şekil 4.8’de yer alan TEM görüntüleri ve histogram grafikleri, MNP ve MNP-NH₂ ‘nin morfolojik özelliklerini ve boyut dağılımlarını göstermektedir. Şekil 4.8.A’da yer alan MNP’lerin TEM görüntüsünde partiküllerin küresel morfolojiye sahip olduğu, ancak belirgin bir şekilde aglomerasyon eğilimine sahip olduğunu gözlemlenmiştir. Bu nanopartiküllerin boyut dağılımına ait histogramda partiküllerin çoğunlukla 8–12 nm aralığında yer aldığı ve ortalama boyutun yaklaşık 10 nm olduğu belirlenmiştir. Şekil 4.8. B’de ise MNP-NH₂’lerin TEM görüntüsünde partiküller benzer şekilde küresel yapıdadır. İlgili histogramda MNP-NH₂ partiküllerinin daha dar bir dağılım aralığında (yaklaşık 7–11 nm) yoğunlaştığı ve ortalama boyutun yaklaşık 9 nm olduğu belirlenmiştir.



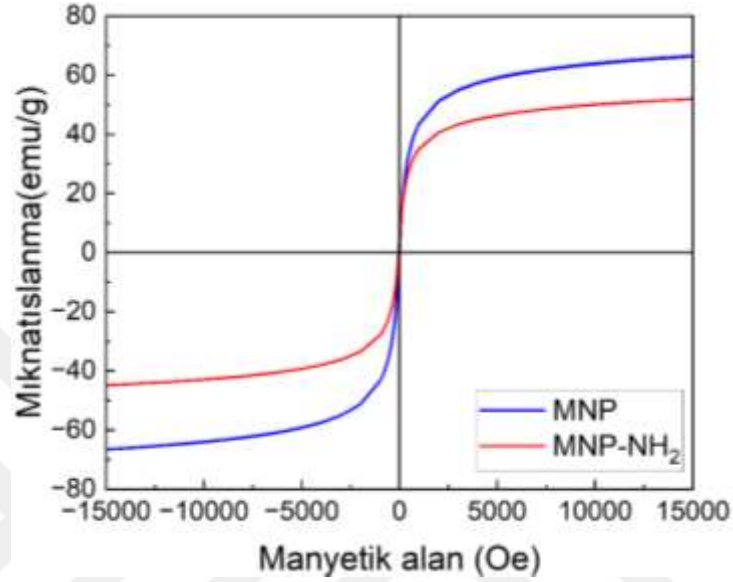
Şekil 4.8 (A) Manyetik nanopartiküllere (MNP) ve (B) amin ile modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllere (MNP-NH₂) ait transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri ve karşılık gelen partikül boyutu dağılımları

4.2.6 Titreşimli numune manyetometresi (VSM) analiz sonuçları

Bu analizde, manyetik alana yerleştirilen numune belirli bir frekansta titreştirilir ve bu titreşim sonucunda oluşan manyetik alan değişimleri bir algılayıcı bobin sistemi ile tespit edilerek numunenin mıknatıslanma kapasitesi belirlenmektedir.

Amino kaplama sonrası elde edilen MNP-NH₂ yapılarında ise yüzey modifikasyonuna bağlı olarak Ms değerinde sınırlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu düşüş, amin gruplarının manyetik çekirdekle etkileşerek manyetik momenti kısmen zayıflatmasından kaynaklanmaktadır. Ancak her iki yapıda da süperparamanyetik davranış korunmuş; artık mıknatıslanma ve koersivite değerlerinin sıfıra yakın olması bu durumu desteklemiştir. VSM eğrisinde, bu durum aşağıdaki grafikte görüldüğü üzere genellikle S-şekli ve

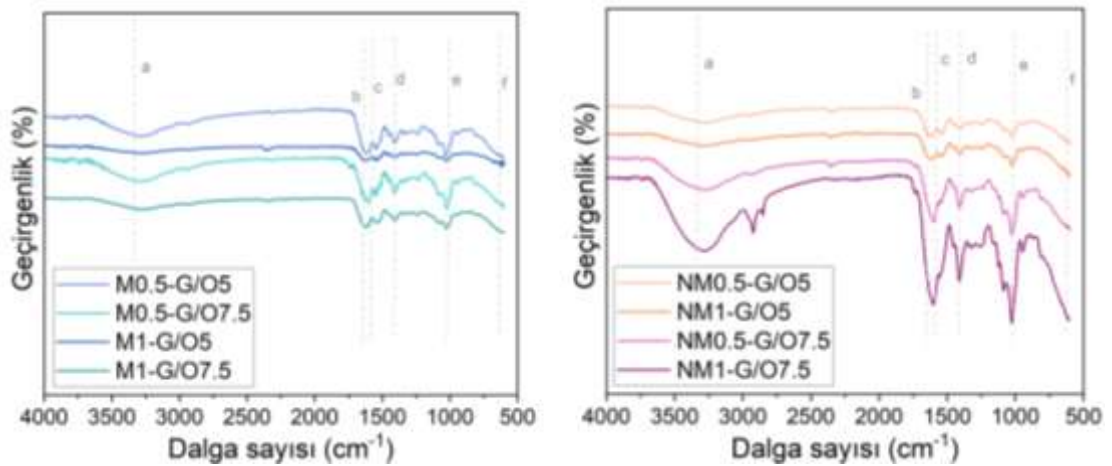
histerezis içermeyen bir M-H eğrisi ile kendini göstermektedir. Sonuç olarak, MNP-NH₂ örneği Ms değerinde yaklaşık %30 oranında bir düşüş göstermiştir. Bu da fonksiyonel kaplamanın mıknatıslanma kapasitesini azalttığını, ancak çekirdek yapının süperparamanyetik doğasını koruduğunu göstermektedir.



Şekil 4.9 MNP ve amin ile fonksiyonlandırılmış MNP-NH₂ örneklerine ait Mıknatıslanma–Manyetik alan (M–H) eğrileri

4.3 Manyetik Hidrojel Gruplarının Karakterizasyonu

4.3.1 Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) sonuçları

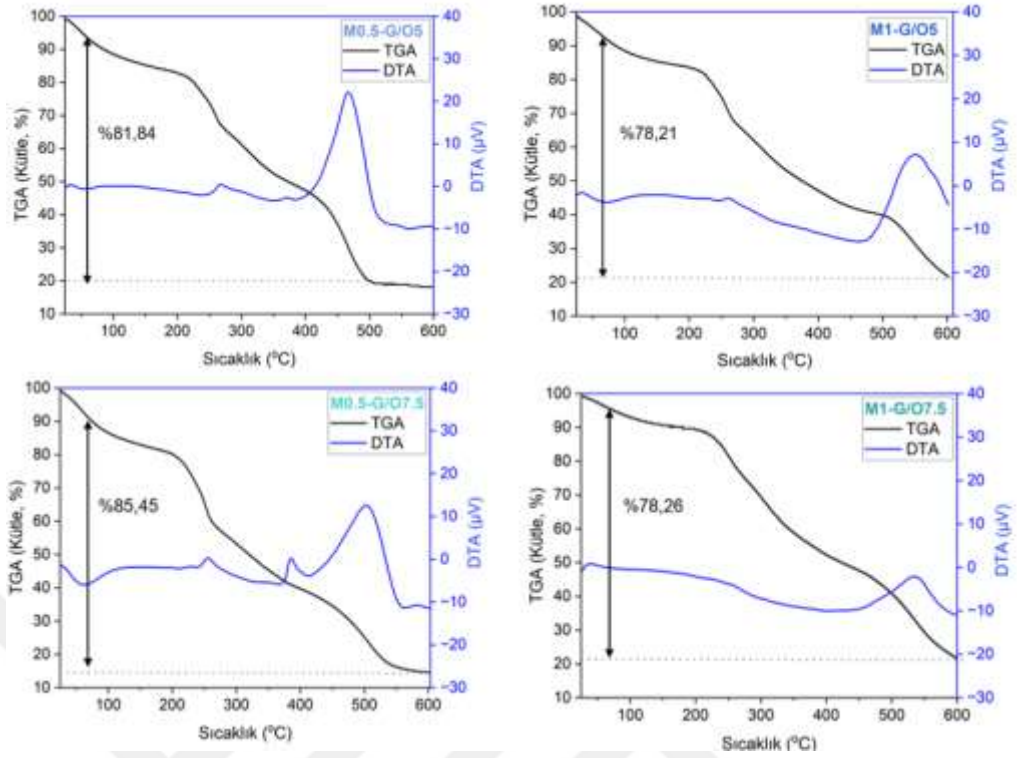


Şekil 4.10 Manyetik hidrojel gruplarının FTIR bulguları

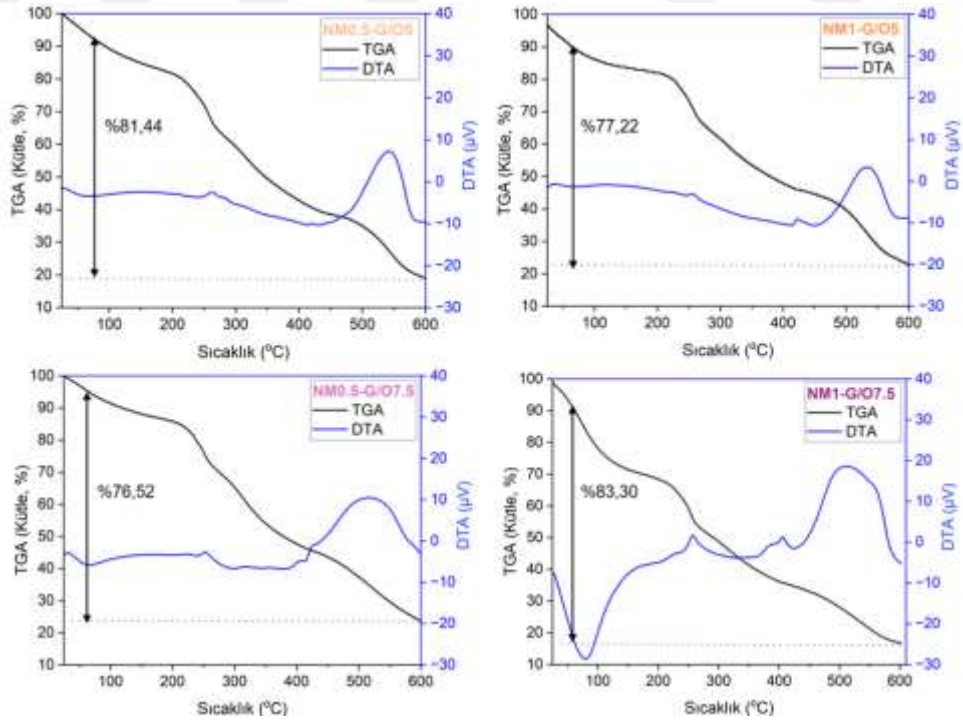
FTIR spektrumları, kompozit hidrojel sistemlerinde yer alan karakteristik fonksiyonel grupların doğrulanması amacıyla analiz edilmiştir. Tüm gruplarda (a) 3300–3400 cm⁻¹ aralığında görülen geniş bant, hem hidrojen bağlı –OH gruplarını, MNP-NH₂ nanopartiküllerdeki –NH₂ gruplarını ve jelatine bulunan –NH₂ gruplarını temsil etmektedir. (b) ~1640 cm⁻¹ civarında gözlenen absorpsiyon bandı, C=N bağının streçleme titreşimine karşılık gelmektedir ve imin grubu oluşumunu desteklemektedir (S.-H. Lee vd. 2019). (c) ~1650 cm⁻¹ C=O gerilme titreşimi jelatin yapısındaki peptit bağlarından (özellikle amid I bandı) kaynaklanır. Aynı zamanda Schiff baz reaksiyonu ile oluşmuş imin (=C=N) grupları da bu bölgeye katkıda bulunabilir. (d) ~1550 cm⁻¹ jelatin kaynaklı amid II bandıdır; amin kaplı nanoparçacıkların etkisiyle bu bölgeye katkı olabilmektedir. (e) ~1020–1100 cm⁻¹ C-O-C ve C-OH gerilme polisakkarit yapılarındaki glikozidik bağlara aittir. (f) ~580-620 cm⁻¹ bölgesinde gözlemlenen Fe–O bandı, manyetik nanopartiküllerin varlığını doğrulamaktadır.

4.3.2 Termogravimetrik ve diferansiyel termal analiz (TGA-DTA) sonuçları

TGA-DTA analizleri, kompozit hidrojel örneklerinin termal davranışını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Tüm örneklerde 100°C altındaki ilk kütle kaybı, bağlı suyun uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. İkinci ana kütle kaybı ise 200–500 °C arasında, polimerik yapıların ve organik bileşenlerin termal bozunmasına karşılık gelmektedir. DTA eğrilerinde bu bölgelere denk gelen belirgin endotermik pikler, yapısal dönüşümlerin veya bozunmaların ısı olarak gerçekleştiğini göstermektedir.



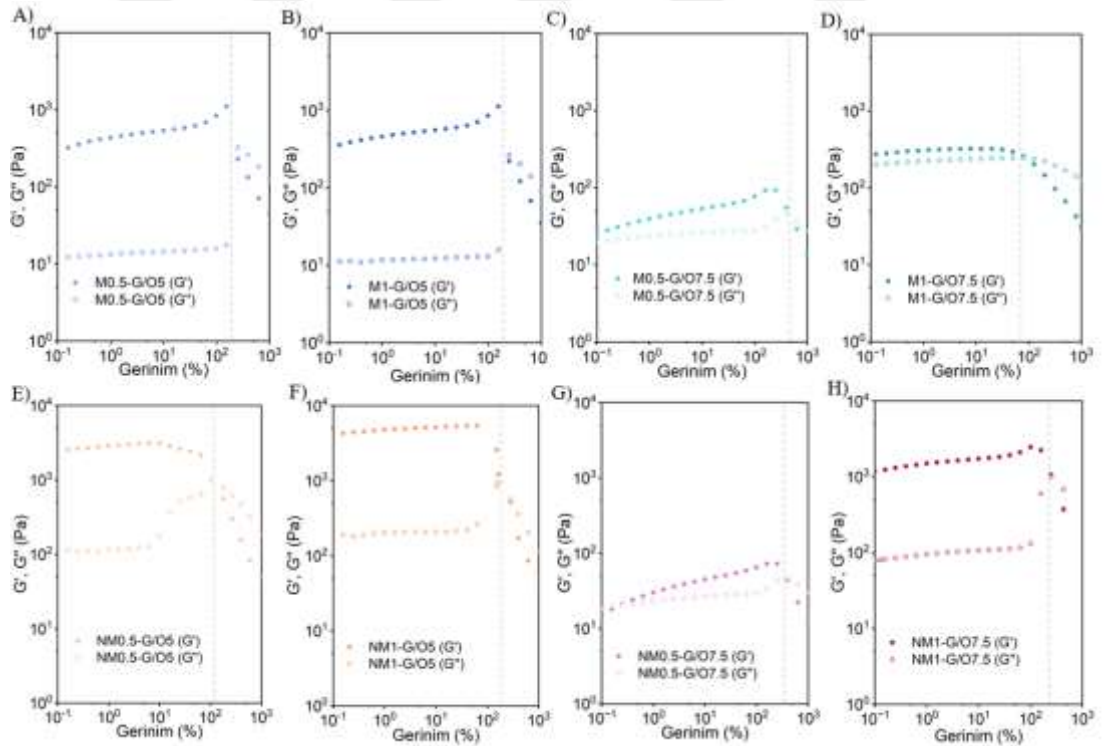
Şekil 4.10 Demir oksit nanopartikülleri içeren kompozit hidrojel grupların TGA-DTA grafikleri



Şekil 4.11 Amin kaplı demir oksit manyetik nanopartikül kompozit hidrojellerin TGA-DTA grafikleri

4.3.3 Reolojik analizler

Bu tez çalışmasında sentezlenen manyetik hidrojelere viskoelastik davranışlarını incelemek için gerinim tarama analizi yapılmıştır. Gerinim tarama testi hidrojel sisteminin doğrusal viskoelastik davranış gösterdiği sınırların belirlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan temel reolojik testlerden biridir. Bu analizde, belirli bir sabit frekansta artan gerinim (%gerinim) uygulanarak depolama modülü (G') ve kayıp modülü (G'') ölçülmektedir. G' ve G'' değerlerinin sabit kaldığı doğrusal viskoelastik bölge (LVR), numunenin yapısal bütünlüğünü koruduğu gerinim aralığını temsil etmektedir. G' ve G'' eğrilerinin kesiştiği nokta ise akma gerinimi (Jongprasitkul vd. 2024) olarak adlandırılmakta ve bu nokta hidrojel yapısal dayanım sınırını ve mekanik kararlılığını ortaya koymaktadır (Cooke ve Rosenzweig 2021, Rehman ve Shah 2022). Özellikle enjekte edilebilir biyomaterialler için, bu sınırın belirlenmesi, materyalin enjeksiyon sırasında yapısal olarak bozulmaya uğrayıp uğramayacağını değerlendirmesinde önemli bir role sahiptir.



Şekil 4.7.1 Manyetik hidrojellerin viskoelastik davranışlarını anlamak için Gerinim Tarama analiz sonuçları. A) M0.5-G/O5, B) M1-G/O5, C) M0.5-G/O7.5 D) M1-G/O7.5 E) NM0.5-G/O5 F) NM1-G/O5 G) NM0.5-G/O7.5 H) NM1-G/O7.5

Gerinim tarama analizleri, viskoelastik özelliklerin hem MNP konsantrasyonundan hem de amin modifikasyonundan etkilendiğini göstermektedir. MNP-NH₂ içeren gruplarda (E–H) G' (depolama modülü) değerleri genellikle daha yüksek olup elastik davranışın baskın olduğunu ve yapının mekanik olarak daha kararlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, nanopartikül oranının %1'e çıkarıldığı gruplarda (B, D, F, H), %0.5 içeren örneklere kıyasla G' değerlerinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Okside alginat oranındaki artışın ise bazı gruplarda G' üzerinde düşürücü etki yarattığı, bu durumun ise aşırı oksidasyon sonucu oluşan yapısal gevşemeden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak hem nanopartikül türü ve konsantrasyonu hem de okside alginat oranının artması hidrojin viskoelastik davranışları üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.

Çizelge 4.2 Çizilen grafiklerin grup adlarının kısaltması ve manyetik hidrojel sınıflandırılması

Grafik Karşılaştırması	Manyetik Hidrojeller	
	MNP Hidrojeller	MNP-NH ₂ Hidrojeller
A ve E	A M0.5-G/O5	E NM0.5-G/O5
B ve F	B M1-G/O5	F NM1-G/O5
C ve G	C M0.5-G/O7.5	G NM0.5-G/O7.5
D ve H	D M1-G/O7.5	H NM1-G/O7.5

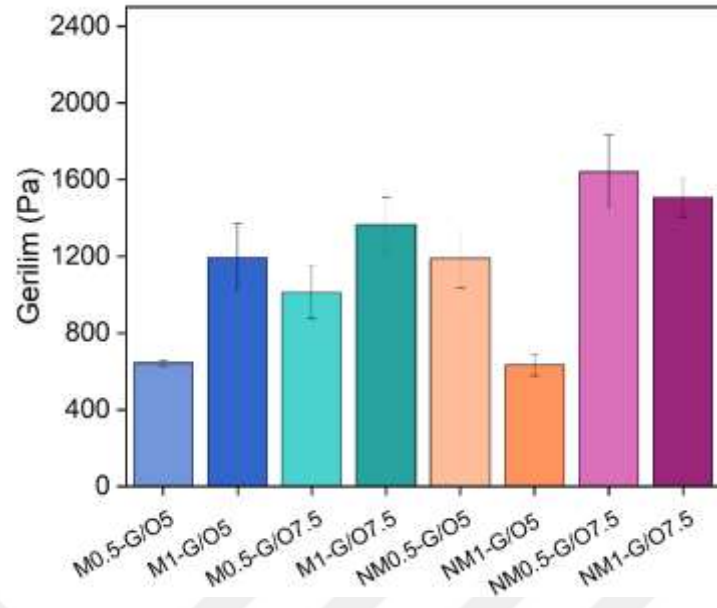
4.8 Enjekte Edilebilirlik Analizi

Enjekte edilebilirlik analizi, sentezlenen manyetik hidrojellerin klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini belirlemek açısından temel bir değerlendirme yöntemidir. Bu analiz, malzemenin şırınga ve iğne sistemleri aracılığıyla kontrollü bir şekilde uygulanabilirliğini değerlendirerek, enjeksiyon sırasında gerekli olan itme kuvvetini ve formülasyonun akışkanlık özelliklerini nicel olarak ortaya koymaktadır. Özellikle minimal invaziv tedavi yaklaşımlarında tercih edilen enjekte edilebilir sistemlerde, uygun viskoelastik davranışın

sağlanması hem uygulama kolaylığı hem de tedavi etkinliği bakımından büyük önem taşımaktadır (Shi vd. 2019). Enjeksiyon işleminin gerçekleşmesi için gerekli olan gerilim değerleri incelendiğinde artan o-Alg konsantrasyonu ve amin modifikasyonuna paralel olarak, enjeksiyon için gerekli olan gerilimin de paralel bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu etkinin, düşük MNP ve MNP-NH₂ konsantrasyonlarında jelatinin sahip olduğu amin grupları ile o-Alg yapısındaki aldehit grupları arasında gerçekleşen Schiff bazı temelli dinamik kovalent etkileşimlerin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Özellikle MNP-NH₂ içeren gruplar için enjeksiyon geriliminin daha da artması bu fikri güçlendirmektedir. Bununla birlikte, yüksek MNP ve MNP-NH₂ konsantrasyonu için enjeksiyon işlemi için gereken gerilimin, benzer bir şekilde artan o-Alg konsantrasyonuna ve amin modifikasyonuna bağlı olarak arttığı, yalnızca NM1-G/O5 grubu için en düşük gerilim değeri gözlenmiştir.



Şekil 4.12 Enjekte edilebilirlik analizi için şırınga içerisine doldurulmuş kompozit manyetik hidrojeller



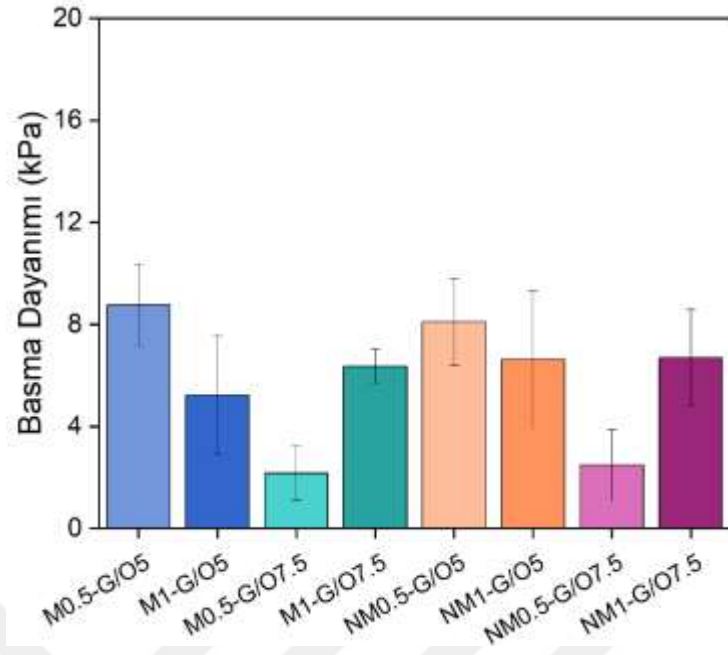
Şekil 4.13 Kompozit manyetik hidrojel gruplarının enjekte edilebilirlik analizi sonucunda elde edilen maksimum gerilim (Pa) değerlerinin karşılaştırılması

4.9 Mekanik Testler

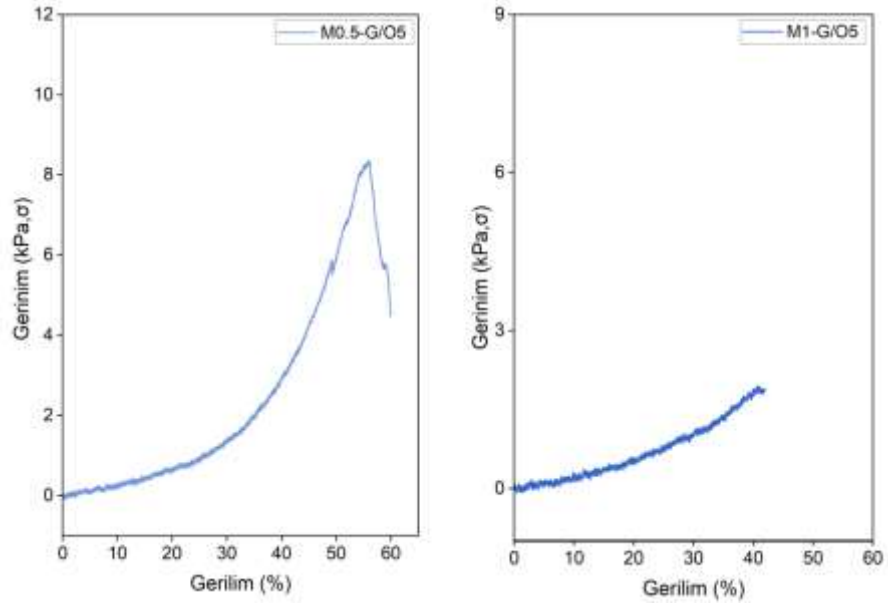
Mekanik test analizinde örneğe kontrollü bir şekilde basma kuvveti uygulayarak, manyetik hidrojellerin gerilim ve gerinim altında nasıl davrandığını analiz edilmiştir.



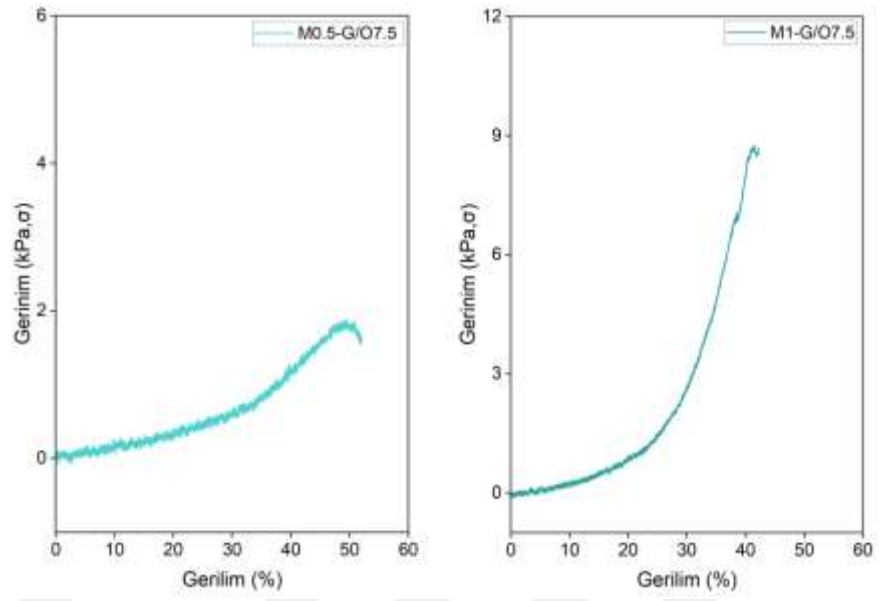
Şekil 4.6 Mekanik test cihazında analiz edilen kompozit manyetik hidrojel grupları



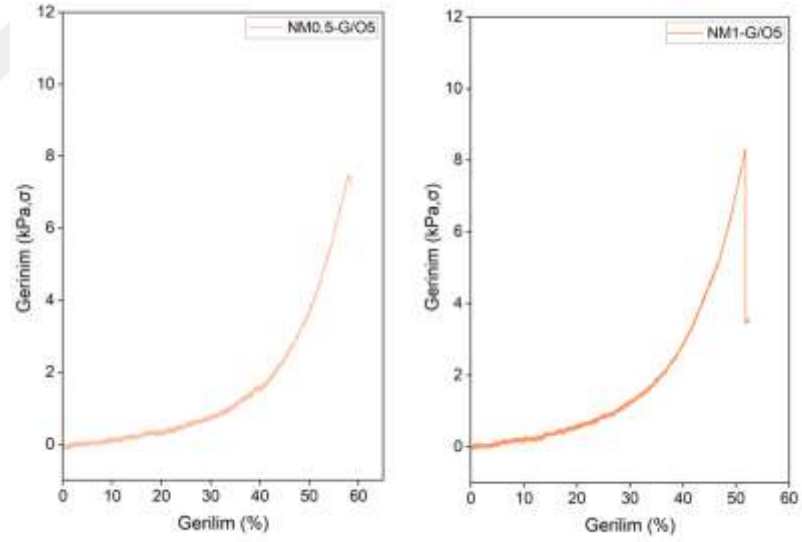
Şekil 4.14 Kompozit manyetik hidrojel gruplarının basma dayanımı sonuçlarının karşılaştırılması



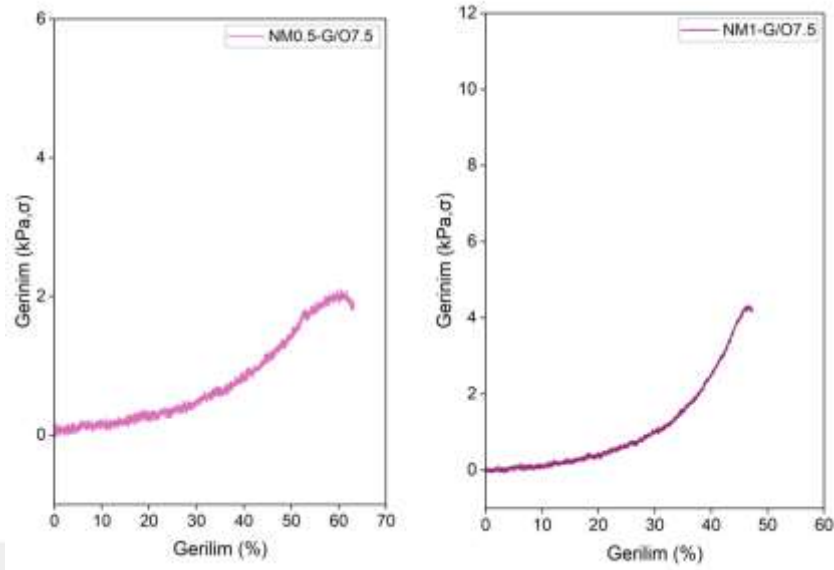
Şekil 4.15 M0.5G/O5 ve M1-G/O5 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği



Şekil 4.16 M0.5G/7.5 ve M1-G/7.5 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği



Şekil 4.17 NM0.5G/05 ve NM1-G/05 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği



Şekil 4.18 NM0.5G/7.5 ve NM1-G/7.5 manyetik hidrojel gruplarına ait Gerilim-Gerinim grafiği

Şekil 4.18’de yer alan M0.5-G/O5 grubu, daha düşük nanoparçacık oranına sahip olmasına rağmen, M1-G/O5’e kıyasla hem daha yüksek gerilim taşıyabilmiş hem de daha fazla deformasyona uğrayabilmiştir. Bu durum, yüksek nanoparçacık içeriğinin homojen dağılımı bozabileceği, fiziksel ağ yapısını olumsuz etkilebileceğini düşündürmüştür.

Şekil 4.19’da aynı okside alginat oranına (%7,5) sahip olan bu iki hidrojel grubunun mekanik özellikleri, manyetik nanopartikül miktarına bağlı olarak belirgin farklılık göstermektedir. M1-G/O7.5 örneği, %1 MNP içeriği sayesinde daha yüksek maksimum gerilim değerine ulaşarak mekanik dayanım açısından üstünlük göstermiştir. Ancak, bu formülasyonun gerinim aralığı daha sınırlı kalmıştır; bu da daha rijit bir yapı oluştuğunu ve esneklik kabiliyetinin azaldığını göstermektedir. Buna karşılık, M0.5-G/O7.5 formülasyonu, daha düşük MNP içeriğine rağmen daha uzun bir gerilim ağırlığı göstermiş bu da onun daha esnek ve uzamaya daha yatkın bir yapı sergilediğini göstermektedir. Aynı şekilde, M0.5-G/O5 ile M0.5-G/O7.5 karşılaştırıldığında, okside alginat oranının artışıyla birlikte mekanik dayanımda artış gözlenmiş, ancak uzama kapasitesinde bir miktar azalma olmuştur. Bu durum, okside alginat oranı arttıkça ağ yapısının sıkılaştığını, böylece sertlik artarken esneklik kabiliyetinin azaldığını ortaya koymaktadır.

Şekil 4.20’de her iki yapı da yüksek mekanik performans göstermiş olup, amin kaplamanın hidrojel-matriks etkileşimini güçlendirerek dayanıklılığı artırdığı görülmektedir.

Son olarak, Şekil 4.21’de NM1-G/O7.5 örneği, daha yüksek MNP-NH₂ içeriği sayesinde daha fazla gerilim taşıyabilmiş, ancak deformasyon aralığı daha kısıtlı kalmıştır. Buna karşılık NM0.5-G/O7.5 örneği, daha uzun bir gerinim aralığına sahip olup, esnekliği ile öne çıkmaktadır. Bu fark, sadece amin kaplı manyeik nanoparçacık oranı ile değil, aynı zamanda okside alginat miktarında etkisininde sebep olacağını düşündürmektedir. (Webber ve Shull 2004, Roberts vd. 2011).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında doku mühendisliği uygulamalarında kullanabilecek, kendi kendini onarabilen enjekte edilebilir biyopolimer esaslı manyetik hidrojin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, manyetik alanla yanıt verebilen, imin bağlarına dayalı bir hidrojel sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen manyetik hidrojeller, yükseltgenmiş alginat, jelatin ve amino-fonksiyonel demir oksit nanopartiküllerinden ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-MNP-NH}_2$) oluşmaktadır. Sistem içerisinde hem MNP-NH₂ ile yükseltgenmiş alginat hem de jelatin ile yükseltgenmiş alginat arasında dinamik imin bağları (Schiff bazı bağları) oluşmuştur. Bu bağlanmalar, hidrojele yapısal bütünlük sağlamıştır. Böylece hem fiziksel hem kimyasal olarak kararlı, aynı zamanda yönlendirilebilir ve biyofonksiyonel bir yapı elde edilmiştir. Bu sonuçlar, geliştirilen sistemin hedefe yönelik taşıma ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Bu çalışmada elde edilen okside alginat FTIR spektrumu ile Ghanbari ve arkadaşları (Ghanbari vd. 2021) yapmış oldukları çalışmada yer alan okside alginat FTIR spektrumları karşılaştırıldığında, hem karboksilat gruplarına ait simetrik ve asimetrik gerilme bantlarının (~ 1600 ve ~ 1400 cm^{-1}) hem de polisakkarit zincire özgü C–O ve C–O–C titreşimlerinin ($\sim 1000\text{--}1100$ cm^{-1}) her iki spektrumda da benzer biçimde gözlemlendiği belirlenmiştir. Demir oksit manyetik nanopartiküller ve amin kaplı demir oksit nanopartiküllerde ise FTIR analizinde ait karakteristik Fe–O titreşim piki genellikle $580\text{--}630$ cm^{-1} aralığında gözlemlenmektedir. Ancak yüzeyin amin gruplarıyla işlevselleştirilmesi durumunda, spektruma N–H streçleme ($3200\text{--}3500$ cm^{-1}) ve bükülme ($1600\text{--}1650$ cm^{-1}) bantları eklenmekte; ayrıca C–N bağlarına ait titreşimler de $1020\text{--}1250$ cm^{-1} aralığında gözlemlenmektedir. Harikrishnan ve arkadaşlarının (Harikrishnan ve Vizhi 2016) yaptığı bu çalışmada sentezledikleri demir oksit nanopartikülünde Fe–O titreşim pikini 571.23 cm^{-1} gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda Rehana ve arkadaşları (Rehana vd. 2015) sentezlemiş oldukları nanopartikülde Fe–O titreşim pikini $574\text{--}584$ cm^{-1} aralığında gözlemlemişlerdir. Ayrıca literatürde, demir oksit manyetik nanopartiküllerinin sulu ortamla temas ettiğinde yüzeylerinde hidroksil gruplarını adsorbe ettiği bildirilmiştir (Ghavami vd. 2013) (Kim vd. 2001). Bu süreçte, Fe atomları üzerine OH[–] iyonlarının, O atomları üzerine ise H⁺ iyonlarının bağlanması yoluyla

yüzeyde hidroksil gruplarının olduğu ifade edilmektedir. Bu durum, nanopartikül yüzeyinin fonksiyonelleştirme ve kimyasal modifikasyonlara açık hale gelmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Rehana ve arkadaşlarının çalışmasında Fe_3O_4 nanopartiküllerine ait FTIR spektrumunda 1633 cm^{-1} dalga sayısında titreşim piki, OH gruplarının gerilme titreşimlerine atfedilmektedir. Bu bant, genellikle yüzeydeki fiziksel olarak adsorplanmış su moleküllerinin veya hidroksil gruplarının varlığını işaret etmekte ve nanopartikül yüzeyinin sulu ortamlarla etkileşimini yansıtan karakteristik bir göstergedir. Demin ve arkadaşları (Demin vd. 2016) karaciğer hasarının değerlendirilmesi için bir MRI kontrast maddesi olarak yüksek verimlilik gösteren APTS (3-aminopropiltrietoksisilan) modifiyeli demir oksit nanopartikülleri sentezlemeyi amaçlamışlardır. Sentezledikleri modifiye nanopartiküllerde APTS ile modifiye edilmiş manyetik nanopartiküllerin FTIR spektrumunda, 997 cm^{-1} 'de gözlenen geniş adsorpsiyon bandı, Si-O bağlarının gerilme titreşimlerine karşılık gelmekte olup, bu durum yüzeyde Si-O-Fe ve Si-O-Si bağlarının oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, 1495 ve 1607 cm^{-1} 'de gözlemlenen bantlardaki artış, sırasıyla C-H ve N-H (özellikle NH_3^+) gruplarının bükülme titreşimleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu bantların varlığı, APTS ile modifiye edilen MNP yüzeyi arasında kovalent bağ oluşumunu doğrulayan önemli bir kanıt olarak değerlendirmişlerdir. Bu tez çalışmasında Fe-O titreşim piki $\sim 562\text{ cm}^{-1}$ gözlemlenmiştir. Nanopartikül yüzeyinin sulu ortamlarda etkileşimlerini gösteren Fe-OH titreşim piki ise $\sim 1570\text{ cm}^{-1}$ gözlemlenmiştir. Demir oksit nanopartiküllerin APTS yüzey kaplamasının kanıtlayan N-H ve Si-O-C spesifik pikleri ise sırasıyla ~ 1880 ve $\sim 1154\text{ cm}^{-1}$ titreşim pikleri yüzeydeki amin fonksiyonlarının varlığını doğrulamakta olup literatür ile paralellik göstermektedir.

Karakterizasyon analiz teknikleri arasında yer alan X-ışını difraksiyonu (XRD), kristal yapının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Rehana ve arkadaşlarının sentezledikleri demir oksit nanopartiküllerin XRD deseni, sırasıyla 30° , 35° , 43° , 53° , 57° ve $74^\circ \sim 2\theta$ 'da kübik spinel yapıya sahip Fe_3O_4 kristalinin karakteristik 110, 220, 311, 400, 422, 511 ve 540 piklerini sergilemektedir (Petcharoen ve Sirivat 2012). Bu çalışmalarında, bu tez çalışmasından farklı olarak amin kaplama değil askorbik asit; hekzanoik asit, salisilik asit, l-arginin; l-sistein ile kaplama çalışması yürütmüşlerdir. XRD grafiğine göre; kaplanmış Fe_3O_4 malzemelerinin XRD deseni,

kaplama maddesinin kristal yapıyı önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Bununla birlikte, kaplanmış manyetit nanopartiküllerin XRD deseni aynı pikleri göstermiştir. Kaplanmış nanopartiküllerde XRD deseninde aynı kristal fazlara ait pikler korunmakla birlikte, bu piklerin yoğunluklarında azalma gözlenmiştir. Bu durum, kaplama sırasında kullanılan organik bileşenlerin yapıya difraksiyon katkısının sınırlı olmasından ve kısmen amorf karakterlerinden kaynaklanmaktadır. Bu tez çalışmasında ise X-ışını difraksiyon (XRD) analizi, sentezlenen manyetik nanopartiküllerin kristal yapılarını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Spektrumda yaklaşık olarak $2\theta = 30,1^\circ, 35,5^\circ, 43,1^\circ, 53,5^\circ, 57,0^\circ$ ve $62,6^\circ$ 2θ değerlerinde karakteristik kırınım tepeleri gözlemlenmiştir. Bu pikler sırasıyla (220), (311), (400), (422), (511) ve (440) düzlemleriyle eşleşmekte olup, demir oksit nanopartikülün kristal fazının spinel yapısına karşılık gelmektedir. Amin kaplı demir oksit nanopartiküllerinde ise amin kaplı Fe_3O_4 nanopartiküllerinde aynı karakteristik piklerin korunduğu, ancak pik şiddetlerinde bir miktar azalma ve genişleme meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu durum, yüzey modifikasyonu sonucu kristal boyutunda hafif bir azalma veya yüzeydeki organik kaplamanın amorf yapısı nedeniyle kristalinlik derecesinde düşüş yaşandığını göstermektedir. Ayrıca, kaplama işlemi kristal yapı üzerinde belirgin bir faz değişimi oluşturmadığı için Fe_3O_4 çekirdeğinin yapısal bütünlüğü korunmuştur. Bu bulgular, amin kaplamanın başarılı bir şekilde gerçekleştiğini ve manyetik çekirdeğin kristal yapısının sürdürüldüğünü ortaya koymaktadır. Elde edilen bu bulgular ise literatür ile paralellik göstermektedir.

Chen ve arkadaşları (Chen vd. 2021) bu çalışmada, alginatın oksidatif indirgen aminasyon yöntemiyle modifiye edilerek yeni bir amfipatik (hem hidrofilik hem hidrofobik özellik taşıyan) polimer türevini sentezlemek ve bu türevin hidrofobik ilaç (ibuprofen) taşınmasındaki potansiyelini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Alginatın doğal yapısının hidrofilik olması sebebiyle hidrofobik ilaçlarla görülebilecek uyumsuzluğun önüne geçmeyi ve alginatın ilaç taşıma yeteneği arttırmayı hedeflenmiştir. Bu tez çalışmasında olduğu gibi Chen ve arkadaşları alginatı sodyum periyodat ($NaIO_4$) ile oksitleyerek aldehit gruplarına sahip bir yapı olan oksitlenmiş alginat elde etmişlerdir. Daha sonra amin kaplama için kotilamin (hidrofobik amin) ile reaksiyona sokularak $NaCNBH_3$ yardımıyla indirgen aminasyon gerçekleştirildi. Böylece hidrofobik yan zincirler alginat omurgasına eklendi ve yeni polimer elde edildi. Amin kaplama ile alginat

amfipatik özellik kazanmış, daha esnek ve kendiliğinden birleşebilen (self-assembly) bir yapıya dönüşmüş ve Zeta potansiyeli-69.8 mV gibi yüksek bir değer ile partiküller arası itici kuvvetleri artırarak çökme ve agregasyonu önledi böylece sistemin kararlılığını artırdı. Tez çalışması kapsamında amin kaplamanın tercih edilmesi çökme ve aglomerasyonu önlediği ve amin kaplı nanopartikülün Zeta potansiyel değerinin -37,37 çıkması literatür ile paralellik göstermektedir.

Ji ve Wang (Ji ve Wang 2023) kanser hücrelerinin, özellikle de kolorektal kanser hücrelerinin (CT26) non-invaziv fototermal tedavisi (PTT) için Fe_3O_4 nanopartikülleri ile yüklü biyoyumlu, enjekte edilebilir bir hidrojel sistemi geliştirmeyi, ayrıca lokalize terapötik etkiyi korurken, harici ışık ve manyetik alanlar kullanarak kanser hücrelerini güvenli bir şekilde hedefleyip yok edebilen manyetik olarak yönlendirilebilir, fototermal olarak aktif bir hidrojel platformu oluşturmayı hedeflemişlerdir. Alginat, biyoyumluluğu, fizyolojik koşullar altında jelleşme kolaylığı ve enjekte edilebilir, minimal invaziv dağıtım sistemlerine izin veren in situ jel oluşumu kapasitesi nedeniyle hidrojel matrisi olarak seçilmiştir. Seçilen alginat hidrojel matriksi sentezlenen manyetik hidrojele biyoyumluluk, enjekte edilebilirlik ve stabilite sağlamıştır. Hidrofilik ağı nanopartikül tutma ve kontrollü terapötik salınımı destekleyerek manyetik nanopartikül bazlı kanser terapi sistemleri için son derece uygun bir taşıyıcı olmaktadır. Bu tez çalışmasında da tercih edilen eş-çöktürme yöntemiyle sentezlenen Fe_3O_4 nanopartikülleri, hidrojel matrisi içinde homojen dağılımı destekleyen küçük partikül boyutu ($\sim 61,3$ nm) ve kararlı yüzey yükü ($-21,4$ mV) dahil olmak üzere uygun fizikokimyasal özellikler sergilemektedir. Bu nanopartiküller kapsülleme sonrası süperparamanyetik özelliklerini koruyarak hidrojin harici manyetik alanlara duyarlı olmasını sağlamıştır ki bu manyetik yönlendirme ve potansiyel bölgeye özgü dağıtım için gerekli bir özelliktir. Elde edilen bu bulgular, manyetik olarak yönlendirilen, minimal invaziv kanser tedavisi için çok işlevli platformlar olarak Fe_3O_4 yüklü hidrojellerin potansiyelini vurgulamaktadır. Bu tez çalışmasında ise sentezlenen demir oksit nanopartiküllerin hidrojen matriksi içerisinde homojen dağılımı destekleyen küçük partikül boyutu (~ 50 , nm) ve kararlı yüzey yükü ($-37,4$ mV) olmak üzere literatür ile paralellik göstermektedir. Aynı zamanda enjekte edilebilir hidrojel matriksi için seçilen alginat, Ji ve arkadaşlarının çalışmasının aksine bu tez çalışmasında sodyum periyodla

oksitlenmiştir. Ji ve arkadaşları enjekte edilebilir hidrojelin kararlılığını Ca^{2+} ile sağlarken, oksidasyon nedeniyle elde edilen aldehit grupları alginatın reaktivitesini artırırken, bozunabilirliği artırarak yapısal stabiliteden ödün vermektedir. Bu dezavantaj, ağı güçlendiren dinamik kovalent bağlar oluşturan amin içeren bileşiklerle Schiff baz çapraz bağlanmasıyla giderilmiştir. Bunun yanısıra, Fe_3O_4 gibi nanopartiküllerin dahil edilmesi mekanik stabiliteyi artırarak hidrojel biyomedikal uygulamalar için daha uygun hale getirmiştir.

Wang ve arkadaşları (Wang vd. 2018), sağlamak için düşük frekanslı alternatif manyetik alanlara (LAMF) etkili bir şekilde yanıt verebilen sert, mekanik sağlamlık ile ilaç salınımının uzaktan kontrolünü bir araya getiren, invaziv olmayan, uyarıya duyarlı biyoyumlu akıllı bir manyetik kitosan hidrojel geliştirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada sentezlenen manyetik kitosan hidrojellerin VSM karakterizasyonu sonucunda, %20 oranında manyetik nanoparçacık içeren numunenin doyum mıknatıslanma değeri (Ms) 10.4 emu/g olarak belirlenmiştir. Bu değer, MNP'lerin kendisinin 51.2 emu/g'lık bir Ms değerine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, artık mıknatıslanma (Mr) ve koersivite (Hc) sırasıyla 0.72 emu/g ve 14.1 Oe olarak ölçülmüş, bu da MNP'lerin süperparamanyetik özellik taşıdığını doğrulamaktadır. Bu tez çalışmasında ise sentezlenen manyetik nanopartiküllerin VSM analizi sonucunda ise manyetik demir oksit nanoparçacıkların doyum mıknatıslanma (Ms) değeri yaklaşık 60 emu/g, amin fonksiyonelleştirilmiş demir oksit nanopartiküllerin ise yaklaşık 41 emu/g civarında olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, yüzey amin modifikasyonunun ardından manyetik çekirdeklerin çevresinde manyetik olmayan bir organik tabaka oluşmasıyla açıklanabilir; fakat bu tabaka net manyetik momenti seyreterek birim kütle başına düşen mıknatıslanmayı azaltmaktadır. Yuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (Yuan vd. 2012) yüzey kaplamanın mıknatıslanma üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdi. Bu sonuçlar amin kaplamanın manyetik performansı iyileştirmekten ziyade, biyofonksiyonellik için önemli avantaj sağlamaktadır. Her iki örnek için koersivite (Hc) değeri yaklaşık 15–20 Oe civarındadır ve artık mıknatıslanma (Mr) değeri neredeyse sıfıra yakın gözlenmiştir, bu sonuçlar literatür ile paralellik göstermektedir. Bu düşük Hc ve Mr değerleri, her iki sistemin de süperparamanyetik karakterde olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir. Süperparamanyetik özellik, dış alan kaldırıldığında artık

mıknatıslık göstermeyen parçacıklar anlamına gelir ve bu durum, biyouyumlu uygulamalarda (örneğin hedeflenmiş ilaç salımı) arzu edilen bir özellik olmaktadır.

Reolojik analizler, geliştirilen manyetik hidrojel sistemlerinin mekanik dayanımını, elastik özelliklerini ve deformasyona karşı gösterdikleri direnci değerlendirmek açısından kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda, farklı modifikasyonlara sahip örnekler üzerinden gerçekleştirilen strain taramaları, amin kaplamanın ve nanopartikül konsantrasyonunun viskoelastik davranış üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur (Wanasinghe vd. 2022). Bu tez çalışmasında tüm örneklerde G' değerinin G'' değerinden yüksek olması, manyetik hidrojellerin genel olarak katı-benzeri viskoelastik davranış gösterdiğini ve elastik bileşenin viskoz bileşene göre baskın olduğunu göstermektedir. Bu tez çalışmasında tüm örneklerde G' değerinin G'' değerinden yüksek olması, manyetik hidrojellerin genel olarak katı-benzeri viskoelastik davranış gösterdiğini ve elastik bileşenin viskoz bileşene göre baskın olduğunu göstermektedir. He ve arkadaşları (He vd. 2025) hedefe yönelik modülasyon ortamı olarak kartogenin (KGN) ile kaplanmış dopamin-hibritlenmiş grafen kuantum noktaları (DAGQD) destekli Cu SAN (DAGQD@Cu SAN) içeren enjekte edilebilir biyoadeziv ve kayganlaştırıcı hidrojel geliştirilmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre hidrojinin G' değerinin düşük gerilim altında G'' değerinden önemli ölçüde daha yüksek olması ve hidrojel oluşumunu göstermektedir. Fakat gerilim arttıkça, hidrojel akışkan bir hâle geçmiş viskozitesi azalmıştır. Bu tez çalışmasında sentezlenen kompozit hidrojellerin reolojik analizi gerçekleştirilen tüm örneklerinde G' değerinin G'' değerinden yüksek olması manyetik hidrojellerin genel olarak katı-benzeri viskoelastik davranış gösterdiğini ve elastik bileşenin viskoz bileşene göre baskın olduğunu göstermektedir. Bu davranışa kayma incelenmesi davranış denmektedir. Sentezlenen kompozit hidrojellerin bu davranış literatür ile uygunluk göstermektedir.

Mekanik testler; hidrojellerin elastikiyet, dayanıklılık ve yapısal bütünlük gibi özelliklerini nicel olarak değerlendirmek amacıyla kritik öneme sahiptir. Özellikle enjeksiyonla uygulanabilir sistemlerde, yeterli mekanik stabiliteye sahip olmak; taşıyıcı yapının dokuda dağılmadan, işlevini sürdürebilmesi açısından gerekli bir testtir (Giuseppe vd. 2018) .

Çizelge 5.1 Hidrojel gruplarının Gerinim-Gerilim analiz sonucu maksimum değerleri

Hidrojel Grupları	Maksimum Gerinim (kPa)	Maksimum Gerilim (%)
M0.5-G/O5	5.8	49
M1-G/O5	1.9	40
M0.5-G/O7.5	1.8	48
M1-G/O7.5	8.6	41
NM0.5-G/O5	7.4	58
NM0.5-G/O5	8.0	51
NM0.5-G/O7.5	2.0	65
NM1-G/O7.5	4.3	46

Bu tez çalışmasında incelenen hidrojel gruplarının mekanik özellikleri, kullanılan manyetik oranı, yüzey modifikasyonu (amin kaplama) ve okside alginat miktarına bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Maksimum gerilim değerleri 1.8–8.6 kPa, maksimum gerinim değerleri ise %40–65 aralığında ölçülmüştür.

Hidrojel gruplarının mekanik özellikleri, MNP oranı, amin kaplama durumu ve okside alginat miktarına bağlı olarak önemli farklılıklar göstermiştir. MNP’lerde oran arttıkça agregasyon eğilimi nedeniyle dayanım ve esneklik düşerken, amin kaplı nanoparçacıklar matrikse kimyasal olarak entegre olduğu için hem dayanımı hem de esnekliği koruyabilmiştir. En iyi performans, 8.0 kPa gerilim ve %51 gerinim ile NM0.5-G/O5 formülasyonunda elde edilmiştir. En esnek yapı ise %65 gerinim ile NM0.5-G/O7.5 grubudur. Bu veriler, yüzey modifikasyonunun, nanoparçacık oranının ve Schiff bazı oluşumun mekanik özellikleri optimize etmede etkili olduğunu göstermektedir.

Enjekte edilebilirlik, hidrojel sistemlerinin minimal invaziv uygulamalara uygunluğunu değerlendirmede temel özelliklerden biridir. Gerilim değerlerinin yüksekliği, enjeksiyon sırasında uygulanan kuvvetin büyüklüğünü temsil etmekte olup, daha düşük gerilim değerleri enjeksiyon kolaylığını göstermektedir. Analiz sonuçlarına göre, NM1-G/O5 grubu yaklaşık 600 Pa ile en düşük enjeksiyon gerilimi göstermiştir. Bu durum, amin kaplı manyetik nanoparçacıkların yapıya dahil edilmesinin, enjeksiyon kabiliyetini

artırıcı yönde etkide bulunduğunu göstermektedir. Buna karşın, NM0.5-G/O7.5 grubunun yaklaşık 1600 Pa gibi yüksek bir enjeksiyon gerilimi göstermesi, o-Alg yoğunluğunun artmasına bağlı olarak yapının daha rijit hale gelmesiyle açıklanabilmektedir. Genel olarak, okside alginat oranının artması (%5'ten %7.5'e) enjeksiyon sırasında karşılaşılan direnci artırmakta; bu durum, polimer konsantrasyonunun ve buna bağlı viskozitenin enjeksiyon sürecine doğrudan etki ettiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, manyetik nanoparçacıkların yüzey modifikasyonu, zincirler arası etkileşimleri ve ağ yapısını etkileyerek enjeksiyon davranışını farklılaştırmaktadır.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında biyopolimer esaslı, enjekte edilebilir ve manyetik alana duyarlı kompozit hidrojel sistemleri geliştirilmiş ve çok yönlü olarak karakterize edilmiştir. Hidrojel matrisinin temelini oluşturan oksitlenmiş alginat ve jelatin kombinasyonu, biyouyumluluk ve jelasyon özellikleri açısından başarılı bir temel sağlamıştır. Kompozit hidrojellere manyetik özellik kazandırmak amacıyla sentezlenen Fe_3O_4 nanopartiküllerinin amin grupları ile yüzey modifikasyonu hem fonksiyonelleştirme başarısını hem de sistemin enjeksiyon performansını artırmıştır. Yapısal karakterizasyonlar (FTIR, XRD, TEM) ve kolloidal analizler (DLS, Zeta potansiyel) sonucunda, partikül boyutu, yüzey kimyası ve kararlılığı başarılı şekilde doğrulanmıştır. TGA ve DTA analizleri, sistemin termal dayanıklılığını ortaya koyarken, VSM ölçümleri, süperparamanyetik davranışı ve yüzey modifikasyonunun mıknatıslanma üzerindeki etkisini açıkça göstermiştir. Reolojik analizlerde, viskoelastik davranış incelenmiştir. Mekanik test sonuçları, nanoparçacık içeriği ve oksitlenmiş alginat oranı ile ilişkili olarak hidrojin mukavemetini değerlendirmiştir. Ayrıca enjeksiyon testleri, sistemin pratik uygulanabilirliğini destekleyen önemli veriler sunmuştur.

Elde edilen bulgular, geliştirilen manyetik hidrojel sistemlerinin hedefe yönelik enjeksiyon, kontrollü taşıma ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalar için potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Abasalizadeh, F., Moghaddam, S. V., Alizadeh, E., Akbari, E., Kashani, E., Fazljou, S. M. B., Torbati, M., & Akbarzadeh, A. (2020). Alginate-based hydrogels as drug delivery vehicles in cancer treatment and their applications in wound dressing and 3D bioprinting (vol 14, 8, 2020). *Journal of Biological Engineering*, 14(1). <https://doi.org/ARTN1710.1186/s13036-020-00239-0>
- Agrawal, R., Kumar, A., Mohammed, M. K. A., & Singh, S. (2023). Biomaterial types, properties, medical applications, and other factors: a recent review. *Journal of Zhejiang University-Science A*, 24(11), 1027-1042. <https://doi.org/10.1631/jzus.A2200403>
- Alonso, J. M., del Olmo, J. A., Gonzalez, R. P., & Saez-Martinez, V. (2021). Injectable Hydrogels: From Laboratory to Industrialization. *Polymers*, 13(4). <https://doi.org/ARTN65010.3390/polym13040650>
- Araújo, E. V., Carneiro, S. V., Neto, D. M. A., Freire, T. M., Costa, V. M., Freire, R. M., Fechine, L. M. U. D., Clemente, C. S., Denardin, J. C., dos Santos, J. C. S., Santos-Oliveira, R., Rocha, J. S., & Fechine, P. B. A. (2024). Advances in surface design and biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 328. <https://doi.org/ARTN10316610.1016/j.cis.2024.103166>
- Asadi, N., Pazoki-Toroudi, H., Del Bakhshayesh, A. R., Akbarzadeh, A., Davaran, S., & Annabi, N. (2021). Multifunctional hydrogels for wound healing: Special focus on biomacromolecular based hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 170, 728-750. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.202>
- Banerjee, S. L., & Singha, N. K. (2017). A new class of dual responsive self-healable hydrogels based on a core crosslinked ionic block copolymer micelle prepared via RAFT polymerization and Diels-Alder "click" chemistry. *Soft Matter*, 13(47), 9024-9035. <https://doi.org/10.1039/c7sm01906h>
- Barthel, M. J., Rudolph, T., Crotty, S., Schacher, F. H., & Schubert, U. S. (2012). Homo- and diblock copolymers of poly(furfuryl glycidyl ether) by living anionic polymerization: Toward reversibly core-crosslinked micelles. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 50(23), 4958-4965. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pola.26327>
- Batra, V., Kaur, I., Pathania, D., Sonu, & Chaudhary, V. (2022). Efficient dye degradation strategies using green synthesized ZnO-based nanoplatforms: A review. *Applied Surface Science Advances*, 11. <https://doi.org/ARTN10031410.1016/j.apsadv.2022.100314>
- Biswal, T. (2021). Biopolymers for tissue engineering applications: A review. *Materials Today-Proceedings*, 41, 397-402. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.09.628>

- Chelu, M., & Musuc, A. M. (2023). Advanced Biomedical Applications of Multifunctional Natural and Synthetic Biomaterials. *Processes*, 11(9). <https://doi.org/ARTN 269610.3390/pr11092696>
- Chen, B., Xing, J., Li, M. Y., Liu, Y. L., & Ji, M. (2020). DOX@Ferumoxytol-Medical Chitosan as magnetic hydrogel therapeutic system for effective magnetic hyperthermia and chemotherapy. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 190. <https://doi.org/ARTN 11089610.1016/j.colsurfb.2020.110896>
- Chen, J., Peng, Q., Thundat, T., & Zeng, H. (2019). Stretchable, Injectable, and Self-Healing Conductive Hydrogel Enabled by Multiple Hydrogen Bonding toward Wearable Electronics. *Chemistry of Materials*, 31(12), 4553-4563. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b01239>
- Chen, X. Q., Zhu, Q. M., Li, Z. Y., Yan, H. Q., & Lin, Q. (2021). The Molecular Structure and Self-Assembly Behavior of Reductive Amination of Oxidized Alginate Derivative for Hydrophobic Drug Delivery. *Molecules*, 26(19). <https://doi.org/ARTN 582110.3390/molecules26195821>
- Chen, Z. (2012). Size and Shape Controllable Synthesis of Monodisperse Iron Oxide Nanoparticles by Thermal Decomposition of Iron Oleate Complex. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 42(7), 1040-1046. <https://doi.org/10.1080/15533174.2012.680126>
- Chen, Z. P. (2012). Size and Shape Controllable Synthesis of Monodisperse Iron Oxide Nanoparticles by Thermal Decomposition of Iron Oleate Complex. *Synthesis and Reactivity in Inorganic Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*, 42(7), 1040-1046. <https://doi.org/10.1080/15533174.2012.680126>
- Cheng, C., Zhang, X. L., Meng, Y. B., Zhang, Z. H., Chen, J. D., & Zhang, Q. Q. (2017). Multiresponsive and biocompatible self-healing hydrogel: its facile synthesis in water, characterization and properties. *Soft Matter*, 13(16), 3003-3012. <https://doi.org/10.1039/c7sm00350a>
- Cooke, M. E., & Rosenzweig, D. H. (2021). The rheology of direct and suspended extrusion bioprinting. *Apl Bioengineering*, 5(1). <https://doi.org/ArtN 01150210.1063/5.0031475>
- Correa, S., Grosskopf, A. K., Lopez Hernandez, H., Chan, D., Yu, A. C., Stapleton, L. M., & Appel, E. A. (2021). Translational Applications of Hydrogels. *Chemical Reviews*, 121(18), 11385-11457. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01177>
- Daemi, H., Rajabi-Zeleti, S., Sardon, H., Barikani, M., Khademhosseini, A., & Baharvand, H. (2016). A robust super-tough biodegradable elastomer engineered by supramolecular ionic interactions. *Biomaterials*, 84, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.025>

- Davari, N., Bakhtiary, N., Khajehmohammadi, M., Sarkari, S., Tolabi, H., Ghorbani, F., & Ghalandari, B. (2022). Protein-Based Hydrogels: Promising Materials for Tissue Engineering. *Polymers*, 14(5), 986. <https://www.mdpi.com/2073-4360/14/5/986>
- Demin, A. M., Pershina, A. G., Ivanov, V. V., Nevskaya, K. V., Shevelev, O. B., Minin, A. S., Byzov, I. V., Sazonov, A. E., Krasnov, V. P., & Ogorodova, L. M. (2016). 3-Aminopropylsilane-modified iron oxide nanoparticles for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of liver lesions induced by. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 4451-4463. <https://doi.org/10.2147/Ijn.S111880>
- Deng, G., Li, F., Yu, H., Liu, F., Liu, C., Sun, W., Jiang, H., & Chen, Y. (2012). Dynamic Hydrogels with an Environmental Adaptive Self-Healing Ability and Dual Responsive Sol-Gel Transitions. *Acs Macro Letters*, 1(2), 275-279. <https://doi.org/10.1021/mz200195n>
- Diba, M., Spaans, S., Ning, K., Ippel, B. D., Yang, F., Loomans, B., Dankers, P. Y. W., & Leeuwenburgh, S. C. G. (2018). Self-Healing Biomaterials: From Molecular Concepts to Clinical Applications. *Advanced Materials Interfaces*, 5(17). <https://doi.org/ARTN180011810.1002/admi.201800118>
- Ding, C., Tian, M., Feng, R., Dang, Y., & Zhang, M. (2020). Novel Self-Healing Hydrogel with Injectable, pH-Responsive, Strain-Sensitive, Promoting Wound-Healing, and Hemostatic Properties Based on Collagen and Chitosan. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(7), 3855-3867. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00588>
- Emami, Z., Ehsani, M., Zandi, M., & Foudazi, R. (2018). Controlling alginate oxidation conditions for making alginate-gelatin hydrogels. *Carbohydrate Polymers*, 198, 509-517. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.080>
- Estelrich, J., Escribano, E., Queralt, J., & Busquets, M. A. (2015). Iron Oxide Nanoparticles for Magnetically-Guided and Magnetically-Responsive Drug Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 8070-8101. <https://doi.org/10.3390/ijms16048070>
- Fan, L., Ge, X., Qian, Y., Wei, M., Zhang, Z., Yuan, W. E., & Ouyang, Y. (2020). Advances in Synthesis and Applications of Self-Healing Hydrogels. *Front Bioeng Biotechnol*, 8, 654. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00654>
- Fan, L. Q., Ge, X. M., Qian, Y. B., Wei, M. Y., Zhang, Z. R., Yuan, W. E., & Ouyang, Y. M. (2020). Advances in Synthesis and Applications of Self-Healing Hydrogels. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/ARTN65410.3389/fbioe.2020.00654>

- Farshidfar, N., Iravani, S., & Varma, R. S. (2023). Alginate-Based Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Mar Drugs*, 21(3). <https://doi.org/10.3390/md21030189>
- Gavel, P. K., Dev, D., Parmar, H. S., Bhasin, S., & Das, A. K. (2018). Investigations of Peptide-Based Biocompatible Injectable Shape-Memory Hydrogels: Differential Biological Effects on Bacterial and Human Blood Cells. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 10(13), 10729-10740. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b00501>
- Ghanbari, M., Salavati-Niasari, M., & Mohandes, F. (2021). Thermosensitive alginate-gelatin-nitrogen-doped carbon dots scaffolds as potential injectable hydrogels for cartilage tissue engineering applications. *Rsc Advances*, 11(30), 18423-18431. <https://doi.org/10.1039/d1ra01496j>
- Ghandforoushan, P., Alehosseini, M., Golafshan, N., Castilho, M., Dolatshahi-Pirouz, A., Hanaee, J., Davaran, S., & Orive, G. (2023). Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue regeneration: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 246, 125674. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125674>
- Ghavami, M., Koohi, M., & Kassaei, M. Z. (2013). A selective nanocatalyst for an efficient Ugi reaction: Magnetically recoverable Cu(acac)/NH-T/SiO@FeO nanoparticles. *Journal of Chemical Sciences*, 125(6), 1347-1357. [https://doi.org/DOI 10.1007/s12039-013-0506-7](https://doi.org/DOI%2010.1007/s12039-013-0506-7)
- Giri, T. K., Thakur, D., Alexander, A., Ajazuddin, Badwaik, H., & Tripathi, D. K. (2012). Alginate based Hydrogel as a Potential Biopolymeric Carrier for Drug Delivery and Cell Delivery Systems: Present Status and Applications. *Current Drug Delivery*, 9(6), 539-555. <Go to ISI>://WOS:000309969000001
- Giuseppe, M. D., Law, N., Webb, B., A. Macrae, R., Liew, L. J., Sercombe, T. B., Dilley, R. J., & Doyle, B. J. (2018). Mechanical behaviour of alginate-gelatin hydrogels for 3D bioprinting. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 79, 150-157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.12.018>
- Gomez, C. G., Rinaudo, M., & Villar, M. A. (2007). Oxidation of sodium alginate and characterization of the oxidized derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 67(3), 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.05.025>
- Grabowski, S. J. (2011). What Is the Covalency of Hydrogen Bonding? *Chemical Reviews*, 111(4), 2597-2625. <https://doi.org/10.1021/cr800346f>
- Harikrishnan, V., & Vizhi, R. E. (2016). A study on the extent of exchange coupling between (BaSrFeO)(CoFeO)magnetic nanocomposites synthesized by solgel combustion method. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 418, 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.03.037>

- He, H., Zhang, Q., Zhang, Y. M., Qu, S. X., Li, B., Lin, J., Lu, X., & Xie, C. M. (2025). Injectable bioadhesive and lubricating hydrogel with polyphenol mediated single atom nanozyme for rheumatoid arthritis therapy. *Nature Communications*, 16(1). <https://doi.org/ARTN 276810.1038/s41467-025-58059-z>
- He, Y., Tang, J., Hu, Y., Yang, S., Xu, F., Zrínyi, M., & Chen, Y. M. (2023). Magnetic hydrogel-based flexible actuators: A comprehensive review on design, properties, and applications. *Chemical Engineering Journal*, 462. <https://doi.org/ARTN 14219310.1016/j.cej.2023.142193>
- Hong, R. Y., Feng, B., Chen, L. L., Liu, G. H., Li, H. Z., Zheng, Y., & Wei, D. G. (2008). Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated FeO magnetic nanoparticles. *Biochemical Engineering Journal*, 42(3), 290-300. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2008.07.009>
- Hu, L., Wei, X., Meng, J., Wang, X., Chen, X., & Wang, J. (2018). Acetaldehyde-modified-cystine as an enhanced fluorescent probe for intracellular glutathione imaging. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 268, 264-269. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.04.114>
- Huang, H.-J., Tsai, Y.-L., Lin, S.-H., & Hsu, S.-h. (2019). Smart polymers for cell therapy and precision medicine. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0571-4>
- Imbesi, P. M., Fidge, C., Raymond, J. E., Cauët, S. I., & Wooley, K. L. (2012). Model Diels-Alder Studies for the Creation of Amphiphilic Cross-Linked Networks as Healable, Antibiofouling Coatings. *Acs Macro Letters*, 1(4), 473-477. <https://doi.org/10.1021/mz200137m>
- Jahanban-Esfahlan, R., Derakhshankhah, H., Haghshenas, B., Massoumi, B., Abbasian, M., & Jaymand, M. (2020). A bio-inspired magnetic natural hydrogel containing gelatin and alginate as a drug delivery system for cancer chemotherapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 438-445. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.074>
- Ji, Y., & Wang, C. (2023). Magnetic iron oxide nanoparticle-loaded hydrogels for photothermal therapy of cancer cells. *Front Bioeng Biotechnol*, 11, 1130523. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1130523>
- Jia, Y., & Li, J. (2015). Molecular assembly of Schiff Base interactions: construction and application. *Chem Rev*, 115(3), 1597-1621. <https://doi.org/10.1021/cr400559g>
- Jiang, H., Duan, L., Ren, X., & Gao, G. (2019). Hydrophobic association hydrogels with excellent mechanical and self-healing properties. *European Polymer Journal*, 112, 660-669. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.10.031>
- Jiang, H. C., Duan, L. J., Ren, X. Y., & Gao, G. H. (2019). Hydrophobic association hydrogels with excellent mechanical and self-healing properties. *European Polymer Journal*, 112, 660-669. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.10.031>

- Jongprasitkul, H., Turunen, S., Kellomäki, M., & Parihar, V. S. (2024). A comprehensive study on rheological properties of photocrosslinkable gallol-metal complexed hyaluronic acid-based biomaterial inks. *Materials Advances*, 5(14), 5823-5837. <https://doi.org/10.1039/d4ma00273c>
- K, A. D. V., Shyam, R., Palaniappan, A., Jaiswal, A. K., Oh, T. H., & Nathanael, A. J. (2021). Self-Healing Hydrogels: Preparation, Mechanism and Advancement in Biomedical Applications. *Polymers*, 13(21). <https://doi.org/ARTN378210.3390/polym13213782>
- Karami, N., Mohammadpour, A., Samaei, M. R., Amani, A. M., Dehghani, M., Varma, R. S., & Sahu, J. N. (2024). Green synthesis of sustainable magnetic nanoparticles Fe₃O₄ and Fe₃O₄-chitosan derived from biomass extract and their performance in the sorption of lead(II). *International Journal of Biological Macromolecules*, 254. <https://doi.org/ARTN12766310.1016/j.ijbiomac.2023.127663>
- Khalilinezhad, S. S., Mohammadi, A. H., Hashemi, A., & Ghasemi, M. (2021). Rheological characteristics and flow dynamics of polymer nanohybrids in enhancing oil recovery from low permeable carbonate oil reservoirs. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 197. <https://doi.org/ARTN10795910.1016/j.petrol.2020.107959>
- Khan, M., Koivisto, J. T., Hukka, T. I., Hokka, M., & Kellomäki, M. (2018). Composite Hydrogels Using Bioinspired Approach with in Situ Fast Gelation and Self-Healing Ability as Future Injectable Biomaterial. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 10(14), 11950-11960. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01351>
- Khizar, S., Ahmad, N. M., Zine, N., Jaffrezic-Renault, N., Errachid-el-salhi, A., & Elaissari, A. (2021). Magnetic Nanoparticles: From Synthesis to Theranostic Applications. *ACS Applied Nano Materials*, 4(5), 4284-4306. <https://doi.org/10.1021/acsanm.1c00852>
- Kim, D. K., Zhang, Y., Voit, W., Rao, K. V., & Muhammed, M. (2001). Synthesis and characterization of surfactant-coated superparamagnetic monodispersed iron oxide nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 30-36. [https://doi.org/Doi10.1016/S0304-8853\(00\)01224-5](https://doi.org/Doi10.1016/S0304-8853(00)01224-5)
- Klencsár, Z., Abrahám, A., Szabó, L., Szabó, E. G., Stichleutner, S., Kuzmann, E., Homonnay, Z., & Tolnai, G. (2019). The effect of preparation conditions on magnetite nanoparticles obtained via chemical co-precipitation. *Materials Chemistry and Physics*, 223, 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.10.049>
- Kohlan, T. B., Wen, Y. R., Mini, C., & Finne-Wistrand, A. (2024). Schiff base crosslinked hyaluronic acid hydrogels with tunable and cell instructive time-dependent mechanical properties. *Carbohydrate Polymers*, 338. <https://doi.org/ARTN12217310.1016/j.carbpol.2024.122173>

- Kotnala, R. K., & Shah, J. (2015). Chapter 4 - Ferrite Materials: Nano to Spintronics Regime. In K. H. J. Buschow (Ed.), *Handbook of Magnetic Materials* (Vol. 23, pp. 291-379). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63528-0.00004-8>
- LaGrow, A. P., Besenhard, M. O., Hodzic, A., Sergides, A., Bogart, L. K., Gavrilidis, A., & Thanh, N. T. K. (2019). Unravelling the growth mechanism of the co-precipitation of iron oxide nanoparticles with the aid of synchrotron X-Ray diffraction in solution. *Nanoscale*, 11(14), 6620-6628. <https://doi.org/10.1039/c9nr00531e>
- Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*, 37(1), 106-126. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106-126. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- Lee, S.-H., Shin, S.-R., & Lee, D.-S. (2019). Self-healing of cross-linked PU via dual-dynamic covalent bonds of a Schiff base from cystine and vanillin. *Materials & Design*, 172, 107774. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.107774>
- Lee, S. H., Shin, S. R., & Lee, D. S. (2019). Self-healing of cross-linked PU via dual-dynamic covalent bonds of a Schiff base from cystine and vanillin. *Materials & Design*, 172. <https://doi.org/ARTN10777410.1016/j.matdes.2019.107774>
- Li, C., Jiang, T., Zhou, C., Jiang, A., Lu, C., Yang, G., Nie, J., Wang, F., Yang, X., & Chen, Z. (2023). Injectable self-healing chitosan-based POSS-PEG hybrid hydrogel as wound dressing to promote diabetic wound healing. *Carbohydr Polym*, 299, 120198. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120198>
- Li, Q. W., Liu, C. L., Wen, J. R., Wu, Y. Z., Shan, Y., & Liao, J. F. (2017). The design, mechanism and biomedical application of self-healing hydrogels. *Chinese Chemical Letters*, 28(9), 1857-1874. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2017.05.007>
- Li, X., & Wu, T. (2021). Rheological and mechanical properties of dynamic covalent polymers based on imine bond. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(37), 50953. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/app.50953>
- Li, Y., Huang, G., Zhang, X., Li, B., Chen, Y., Lu, T., Lu, T. J., & Xu, F. (2013). Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications. *Advanced Functional Materials*, 23(6), 660-672. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adfm.201201708>

- Li, Y. H., Huang, G. Y., Zhang, X. H., Li, B. Q., Chen, Y. M., Lu, T. L., Lu, T. J., & Xu, F. (2013). Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications. *Advanced Functional Materials*, 23(6), 660-672. <https://doi.org/10.1002/adfm.201201708>
- Liao, J., & Huang, H. (2020). Review on Magnetic Natural Polymer Constructed Hydrogels as Vehicles for Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 21(7), 2574-2594. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00566>
- Liao, J., & Huang, H. H. (2020). Review on Magnetic Natural Polymer Constructed Hydrogels as Vehicles for Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 21(7), 2574-2594. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00566>
- Lin, K., Zhang, D., Macedo, M. H., Cui, W., Sarmiento, B., & Shen, G. (2019). Advanced Collagen-Based Biomaterials for Regenerative Biomedicine. *Advanced Functional Materials*, 29(3), 1804943. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adfm.201804943>
- Liu, B., Wang, Y., Miao, Y., Zhang, X., Fan, Z., Singh, G., Zhang, X., Xu, K., Li, B., Hu, Z., & Xing, M. (2018). Hydrogen bonds autonomously powered gelatin methacrylate hydrogels with super-elasticity, self-heal and underwater self-adhesion for sutureless skin and stomach surgery and E-skin. *Biomaterials*, 171, 83-96. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.023>
- Liu, Y., & Hsu, S. H. (2018). Synthesis and Biomedical Applications of Self-healing Hydrogels. *Front Chem*, 6, 449. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00449>
- Mahajan, S. M. (2008). Classical Perfect Diamagnetism: Expulsion of Current from the Plasma Interior. *Physical Review Letters*, 100(7), 075001. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.075001>
- Malik, U. S., Niazi, M. B. K., Jahan, Z., Zafar, M. I., Vo, D. V. N., & Sher, F. (2022). Nano-structured dynamic Schiff base cues as robust self-healing polymers for biomedical and tissue engineering applications: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 20(1), 495-517. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01337-1>
- Mansoor, A., Khurshid, Z., Khan, M. T., Mansoor, E., Butt, F. A., Jamal, A., & Palma, P. J. (2022). Medical and Dental Applications of Titania Nanoparticles: An Overview. *Nanomaterials*, 12(20). <https://doi.org/ARTN367010.3390/nano12203670>
- McCarthy, S. A., Davies, G.-L., & Gun'ko, Y. K. (2012). Preparation of multifunctional nanoparticles and their assemblies. *Nature Protocols*, 7(9), 1677-1693. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.082>
- Mo, C., Xiang, L., & Chen, Y. (2021). Advances in Injectable and Self-healing Polysaccharide Hydrogel Based on the Schiff Base Reaction. *Macromol Rapid Commun*, 42(10), e2100025. <https://doi.org/10.1002/marc.202100025>

- Mo, C. X., Xiang, L., & Chen, Y. P. (2021). Advances in Injectable and Self-healing Polysaccharide Hydrogel Based on the Schiff Base Reaction. *Macromolecular Rapid Communications*, 42(10). <https://doi.org/ARTN210002510.1002/marc.202100025>
- Muir, V. G., & Burdick, J. A. (2021). Chemically Modified Biopolymers for the Formation of Biomedical Hydrogels. *Chemical Reviews*, 121(18), 10908-10949. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00923>
- Nam, S., Stowers, R., Lou, J. Z., Xia, Y., & Chaudhuri, O. (2019). Varying PEG density to control stress relaxation in alginate-PEG hydrogels for 3D cell culture studies. *Biomaterials*, 200, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.02.004>
- Naomi, R., Bahari, H., Ridzuan, P. M., & Othman, F. (2021). Natural-Based Biomaterial for Skin Wound Healing (Gelatin vs. Collagen): Expert Review. *Polymers*, 13(14), 2319. <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/14/2319>
- Nikkhah, M., Akbari, M., Paul, A., Memic, A., Dolatshahi-Pirouz, A., & Khademhosseini, A. (2016). Gelatin-Based Biomaterials For Tissue Engineering And Stem Cell Bioengineering. In *Biomaterials from Nature for Advanced Devices and Therapies* (pp. 37-62). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119126218.ch3>
- Nypelö, T., Berke, B., Spirk, S., & Sirviö, J. A. (2021). Review: Periodate oxidation of wood polysaccharides-Modulation of hierarchies. *Carbohydrate Polymers*, 252. <https://doi.org/ARTN11710510.1016/j.carbpol.2020.117105>
- Pankhurst, Q., Jones, S., & Dobson, J. (2016). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine: the story so far. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 49(50). <https://doi.org/ArtN50100210.1088/0022-3727/49/50/501002>
- Pardo, A., Gómez-Florit, M., Barbosa, S., Taboada, P., Domingues, R. M. A., & Gomes, M. E. (2021). Magnetic Nanocomposite Hydrogels for Tissue Engineering: Design Concepts and Remote Actuation Strategies to Control Cell Fate. *ACS Nano*, 15(1), 175-209. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c08253>
- Park, J., An, K., Hwang, Y., Park, J.-G., Noh, H.-J., Kim, J.-Y., Park, J.-H., Hwang, N.-M., & Hyeon, T. (2004). Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nature Materials*, 3(12), 891-895. <https://doi.org/10.1038/nmat1251>
- Park, J., Park, J., Lee, J., Lim, C., & Lee, D. W. (2022). Size compatibility and concentration dependent supramolecular host-guest interactions at interfaces. *Nat Commun*, 13(1), 112. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27659-w>
- Park, J., Park, J., Lee, J., Lim, C., & Lee, D. W. (2022). Size compatibility and concentration dependent supramolecular host-guest interactions at interfaces. *Nature Communications*, 13(1), 112. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27659-w>

- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46. <https://doi.org/Doi> 10.1016/S0939-6411(00)00090-4
- Perera, M. M., & Ayres, N. (2020). Dynamic covalent bonds in self-healing, shape memory, and controllable stiffness hydrogels [10.1039/C9PY01694E]. *Polymer Chemistry*, 11(8), 1410-1423. <https://doi.org/10.1039/C9PY01694E>
- Petcharoen, K., & Sirivat, A. (2012). Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. *Materials Science and Engineering B-Advanced Functional Solid-State Materials*, 177(5), 421-427. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2012.01.003>
- Pethe, A. M., & Yadav, K. S. (2019). Polymers, responsiveness and cancer therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 395-405. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1559176>
- Prozorov, T. (2015). Magnetic microbes: Bacterial magnetite biomineralization. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 46, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.003>
- Puiggali-Jou, A., Babeli, I., Roa, J. J., Zoppe, J. O., Garcia-Amorós, J., Ginebra, M.-P., Alemán, C., & García-Torres, J. (2021). Remote Spatiotemporal Control of a Magnetic and Electroconductive Hydrogel Network via Magnetic Fields for Soft Electronic Applications. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 13(36), 42486-42501. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c12458>
- Putri, A. P., Bose, R. K., Chalid, M., & Picchioni, F. (2023). Rheological and Self-Healing Behavior of Hydrogels Synthesized from l-Lysine-Functionalized Alginate Dialdehyde. *Polymers (Basel)*, 15(4). <https://doi.org/10.3390/polym15041010>
- Qu, J., Zhao, X., Ma, P. X., & Guo, B. L. (2017). pH-responsive self-healing injectable hydrogel based on -carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy. *Acta Biomaterialia*, 58, 168-180. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.06.001>
- Quan, L., Xin, Y., Wu, X., & Ao, Q. (2022). Mechanism of Self-Healing Hydrogels and Application in Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*, 14(11). <https://doi.org/10.3390/polym14112184>
- Rashidzadeh, B., Shokri, E., Mahdavinia, G. R., Moradi, R., Mohamadi-Aghdam, S., & Abdi, S. (2020). Preparation and characterization of antibacterial magnetic-/pH-sensitive alginate/Ag/Fe₃O₄ hydrogel beads for controlled drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 134-141. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.028>
- Rehana, D., Haleel, A. K., & Rahiman, A. K. (2015). Hydroxy, carboxylic and amino acid functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis,

- characterization and anti-cancer studies. *Journal of Chemical Sciences*, 127(7), 1155-1166. <https://doi.org/10.1007/s12039-015-0876-0>
- Rehman, T. U., & Shah, L. A. (2022). Rheological investigation of polymer hydrogels for industrial application: a review. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 27(7), 430-445. <https://doi.org/10.1080/1023666X.2022.2105876>
- Rehman, T. U., & Shah, L. A. (2022). Rheological investigation of polymer hydrogels for industrial application: a review. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 27(7), 430-445. <https://doi.org/10.1080/1023666x.2022.2105876>
- Reta, B. A., Babu, K. M., & Tesfaye, T. (2025). Smart and intelligent biomaterials for novel applications - a review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 74(2), 140-158. <https://doi.org/10.1080/00914037.2024.2316191>
- Roberts, J. J., Earnshaw, A., Ferguson, V. L., & Bryant, S. J. (2011). Comparative study of the viscoelastic mechanical behavior of agarose and poly(ethylene glycol) hydrogels. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 99B(1), 158-169. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jbm.b.31883>
- Roppolo, I., Caprioli, M., Pirri, C. F., & Magdassi, S. (2024a). 3D Printing of Self-Healing Materials. *Advanced Materials*, 36(9), e2305537. <https://doi.org/10.1002/adma.202305537>
- Roppolo, I., Caprioli, M., Pirri, C. F., & Magdassi, S. (2024b). 3D Printing of Self-Healing Materials. *Advanced Materials*, 36(9). <https://doi.org/10.1002/adma.202305537>
- Roy, N., Buhler, E., & Lehn, J.-M. (2014). Double dynamic self-healing polymers: supramolecular and covalent dynamic polymers based on the bis-iminocarbohydrazide motif. *Polymer International*, 63(8), 1400-1405. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pi.4646>
- Santhamoorthy, M., & Kim, S. C. (2025). A Review of the Development of Biopolymer Hydrogel-Based Scaffold Materials for Drug Delivery and Tissue Engineering Applications. *Gels*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/gels11030178>
- Saragi, T., Depi, B. L., Butarbutar, S., Permana, B., & Risdiana. (2018). The impact of synthesis temperature on magnetite nanoparticles size synthesized by co-precipitation method. *4th International Seminar of Mathematics, Science and Computer Science Education*, 1013. <https://doi.org/Artn> 01219010.1088/1742-6596/1013/1/012190

- Schwab, A., Levato, R., D'Este, M., Piluso, S., Eglin, D., & Malda, J. (2020). Printability and Shape Fidelity of Bioinks in 3D Bioprinting. *Chemical Reviews*, 120(19), 10850-10877. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00084>
- Shah, S. A., Sohail, M., Khan, S., Minhas, M. U., de Matas, M., Sikstone, V., Hussain, Z., Abbasi, M., & Kousar, M. (2019). Biopolymer-based biomaterials for accelerated diabetic wound healing: A critical review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 139, 975-993. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.007>
- Shi, L. Y., Zeng, Y. Q., Zhao, Y., Yang, B., Ossipov, D., Tai, C. W., Dai, J. W., & Xu, C. G. (2019). Biocompatible Injectable Magnetic Hydrogel Formed by Dynamic Coordination Network. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 11(49), 46233-46240. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b17627>
- Singh, M. R., Patel, S., & Singh, D. (2016). Chapter 9 - Natural polymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering. In A. M. Grumezescu (Ed.), *Nanobiomaterials in Soft Tissue Engineering* (pp. 231-260). William Andrew Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42865-1.00009-X>
- Stojkov, G., Niyazov, Z., Picchioni, F., & Bose, R. K. (2021). Relationship between Structure and Rheology of Hydrogels for Various Applications. *Gels*, 7(4). <https://doi.org/ARTN 25510.3390/gels7040255>
- Su, K., & Wang, C. (2015). Recent advances in the use of gelatin in biomedical research. *Biotechnology Letters*, 37(11), 2139-2145. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-1907-0>
- Taleblian, S., Mehrali, M., Taebnia, N., Pennisi, C. P., Kadumudi, F. B., Foroughi, J., Hasany, M., Nikkhah, M., Akbari, M., Orive, G., & Dolatshahi-Pirouz, A. (2019). Self-Healing Hydrogels: The Next Paradigm Shift in Tissue Engineering? *Adv Sci (Weinh)*, 6(16), 1801664. <https://doi.org/10.1002/advs.201801664>
- Tasdelen, M. A. (2011). Diels-Alder "click" reactions: recent applications in polymer and material science. *Polymer Chemistry*, 2(10), 2133-2145. <https://doi.org/10.1039/c1py00041a>
- Vítková, L., Musilová, L., Achbergerová, E., Kolarík, R., Mrlík, M., Korpasová, K., Mahelová, L., Capáková, Z., & Mráček, A. (2022). Formulation of Magneto-Responsive Hydrogels from Dually Cross-Linked Polysaccharides: Synthesis, Tuning and Evaluation of Rheological Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). <https://doi.org/ARTN 963310.3390/ijms23179633>
- Wanasinghe, S. V., Dodo, O. J., & Konkolewicz, D. (2022). Dynamic Bonds: Adaptable Timescales for Responsive Materials. *Angew Chem Int Ed Engl*, 61(50), e202206938. <https://doi.org/10.1002/anie.202206938>

- Wang, L., Wang, C. Y., Wu, S., Fan, Y. B., & Li, X. M. (2020). Influence of the mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. *Biomaterials Science*, 8(10), 2714-2733. <https://doi.org/10.1039/d0bm00269k>
- Wang, S., & Urban, M. W. (2020). Self-healing polymers. *Nature Reviews Materials*, 5(8), 562-583. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-0202-4>
- Wang, Y., Chen, Q. B., Chen, M., Guan, Y., & Zhang, Y. (2019). PHEMA hydrogel films crosslinked with dynamic disulfide bonds: synthesis, swelling-induced mechanical instability and self-healing. *Polymer Chemistry*, 10(35), 4844-4851. <https://doi.org/10.1039/c9py00670b>
- Wang, Y. L., Li, B. Q., Xu, F., Han, Z. D., Wei, D. Q., Jia, D. C., & Zhou, Y. (2018). Tough Magnetic Chitosan Hydrogel Nanocomposites for Remotely Stimulated Drug Release. *Biomacromolecules*, 19(8), 3351-3360. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00636>
- Webber, R. E., & Shull, K. R. (2004). Strain Dependence of the Viscoelastic Properties of Alginate Hydrogels. *Macromolecules*, 37(16), 6153-6160. <https://doi.org/10.1021/ma049274n>
- Wei, Q., Zhou, J., An, Y., Li, M., Zhang, J., & Yang, S. (2023). Modification, 3D printing process and application of sodium alginate based hydrogels in soft tissue engineering: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 232, 123450. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123450>
- Wojtecki, R. J., Meador, M. A., & Rowan, S. J. (2011). Using the dynamic bond to access macroscopically responsive structurally dynamic polymers. *Nat Mater*, 10(1), 14-27. <https://doi.org/10.1038/nmat2891>
- Wu, M., Chen, J., Huang, W., Yan, B., Peng, Q., Liu, J., Chen, L., & Zeng, H. (2020). Injectable and Self-Healing Nanocomposite Hydrogels with Ultrasensitive pH-Responsiveness and Tunable Mechanical Properties: Implications for Controlled Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 21(6), 2409-2420. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00347>
- Xin, Y., & Yuan, J. Y. (2012). Schiff's base as a stimuli-responsive linker in polymer chemistry. *Polymer Chemistry*, 3(11), 3045-3055. <https://doi.org/10.1039/c2py20290e>
- Xue, X., Hu, Y., Deng, Y., & Su, J. (2021). Recent Advances in Design of Functional Biocompatible Hydrogels for Bone Tissue Engineering. *Advanced Functional Materials*, 31(19), 2009432. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adfm.202009432>

- Yang, J. S., Xie, Y. J., & He, W. (2011). Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate Polymers*, 84(1), 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.11.048>
- Yang, W. J., Tao, X., Zhao, T. T., Weng, L. X., Kang, E. T., & Wang, L. H. (2015). Antifouling and antibacterial hydrogel coatings with self-healing properties based on a dynamic disulfide exchange reaction. *Polymer Chemistry*, 6(39), 7027-7035. <https://doi.org/10.1039/c5py00936g>
- Yazdi, M. K., Zarrintaj, P., Khodadadi, A., Arefi, A., Seidi, F., Shokrani, H., Saeb, M. R., & Mozafari, M. (2022). Polysaccharide-based electroconductive hydrogels: Structure, properties and biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 278. <https://doi.org/ARTN 11899810.1016/j.carbpol.2021.118998>
- Yesilyurt, V., Webber, M. J., Appel, E. A., Godwin, C., Langer, R., & Anderson, D. G. (2016). Injectable Self-Healing Glucose-Responsive Hydrogels with pH-Regulated Mechanical Properties. *Advanced Materials*, 28(1), 86-+. <https://doi.org/10.1002/adma.201502902>
- Yuan, Y., Rende, D., Altan, C. L., Bucak, S., Ozisik, R., & Borca-Tasciuc, D.-A. (2012). Effect of Surface Modification on Magnetization of Iron Oxide Nanoparticle Colloids. *Langmuir*, 28(36), 13051-13059. <https://doi.org/10.1021/la3022479>
- Zargar, T., & Kermanpur, A. (2017). Effects of hydrothermal process parameters on the physical, magnetic and thermal properties of ZnFeO nanoparticles for magnetic hyperthermia applications. *Ceramics International*, 43(7), 5794-5804. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.01.127>
- Zhang, A., Liu, Y., Qin, D., Sun, M., Wang, T., & Chen, X. (2020). Research status of self-healing hydrogel for wound management: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 2108-2123. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.109>
- Zhang, B. L., He, J. H., Shi, M. T., Liang, Y. Q., & Guo, B. L. (2020). Injectable self-healing supramolecular hydrogels with conductivity and photo-thermal antibacterial activity to enhance complete skin regeneration. *Chemical Engineering Journal*, 400. <https://doi.org/ARTN 12599410.1016/j.cej.2020.125994>
- Zhang, N. Y., Lock, J., Sallee, A., & Liu, H. N. (2015). Magnetic Nanocomposite Hydrogel for Potential Cartilage Tissue Engineering: Synthesis, Characterization, and Cytocompatibility with Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 7(37), 20987-20998. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b06939>

- Zheng, N., Xu, Y., Zhao, Q., & Xie, T. (2021). Dynamic Covalent Polymer Networks: A Molecular Platform for Designing Functions beyond Chemical Recycling and Self-Healing. *Chemical Reviews*, 121(3), 1716-1745. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00938>
- Zhou, S.-W., Yu, C., Chen, M., Shi, C.-Y., Gu, R., & Qu, D.-H. (2023). Self-healing and shape-shifting polymers controlled by dynamic bonds. *Smart Molecules*, 1(2), e20220009. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/smo.20220009>
- Zia, K., Siddiqui, T., Ali, S., Farooq, I., Zafar, M. S., & Khurshid, Z. (2019). Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Medical and Dental Applications: A Comprehensive Review. *Eur J Dent*, 13(1), 124-128. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688654>

