



DİŞ HEKİMLİĞİNDE KİTİN VE KİTOZAN

CHITIN AND CHITOSAN IN DENTISTRY

Doç. Dr. Perihan OYAR*

Makale Kodu/Article code: 2260
Makale Gönderilme tarihi: 27.04.2015
Kabul Tarihi: 02.06.2015

ÖZ

Kitozan kitinin deasetilasyonundan oluşan bir polisakkarittir. Doğada bol miktarda bulur ve böceklerin kabuklarından elde edilir. Kitozan biyoyum ve anti-bakteriyal özelliklere sahip olduğundan dolayı biyomedikal uygulamalar için uygun bir fonksiyonel materyal olarak düşünülür. Polisakkaritler yüksek molekül ağırlığına sahip kondenzasyon polimerleridir. Polisakkaritler canlı organizmalarda birçok farklı görev gören doğal olarak oluşan biyomoleküllerdir. Kemik doku mühendisliği için test edilmiş ve alveolar doku rejenerasyonunda kullanım için pek çok mükemmel özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Doğal polimerler arasında, kitozanın diş hekimliğinde uygulamaları geniş bir şekilde araştırılmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kitozan, kitin, biyomateryal

ABSTRACT

Chitosan is a polysaccharide derived from deacetylation of chitin. Chitin constitutes the exoskeletons of insects and crustaceans. Chitosan is considered as an appropriate functional material for biomedical applications because of its high biocompatibility and antibacterial properties. The polysaccharide is a condensation polymer with a high molecular weight. The polysaccharide is a biomolecules which are formed by naturally and has many different function in living organism. Chitosan has been investigated for alveolar bone tissue engineering, indicating that the material has the potential and perfect property for alveolar bone regeneration applications. Among the natural polymers, chitosan has been widely studied for applications in dentistry.

Key words: Chitosan, chitin, biomaterial

Kitin yunanca kiton kelimesinden türetilmiştir ve zırh anlamına gelir. İlk olarak 1811 yılında mantarlarda keşfedilmiş, 1830 lu yıllarda böceklerden izole edilmiş ve 1859 yılında C. Rouget kitozanı keşfetmiştir.¹⁻⁵ Kitin (2-asetamid-2-deoksi-β-D-glukoz) doğada yaygın bulunan bir biyopolimerdir ve selüloza benzer yapıdadır. Deniz eklem bacaklılarının dış iskeletlerinde, böceklerin epidermisleri ve mantarların hücre duvarlarında bulunur.^{1,4-8} Kitin bir çok organik çözücüde ve suda çözünmeyen hidrofobik bir polisakkarittir.¹ Kitozan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen polikasyonik bir polimerdir.^{1,4,5,7,8} Pozitif iyon yüküne sahip doğal bir polisakkarittir ve bu yüzden proteinler, anyonik polisakkaritler ve nükleik asitler gibi negatif yüklü moleküllerle etkileşime girebilirler.⁹ Kitozan asetik asit, formik asit gibi dilue asitlerde çözülebilir deasetile bir kitindir.

Kitozan asidik çözeltilerde tam, zayıf alkalın çözeltilerde ise kısmen çözünür.¹ Kitozanın elde edildiği kaynağın farklılığına göre özellikleri değişir ve maddenin tüm özelliklerine yansır. Kitinin elde edildiği kaynağa göre 3 değişik kristal formu (α-, β-, γ-) bulunmaktadır. En çok α- formu kullanılmaktadır ve kolay elde edilebilir olmasından dolayı kitozanda çoğunlukla α- kitinden hazırlanmaktadır. β- kitin, α- kitine göre çözücülere daha hassastır, yüksek reaktiviteye ve zayıf molekül içi kuvvetlere sahiptir. Kitozan kitinden daha reaktif bir materyaldir, bu özelliği jel, toz, fiber, film gibi değişik formlarda elde edilmesine imkan sağlamaktadır.^{1,6,10}

Kimyasal ve fiziksel özellikleri

Kitozan, kitinin deasetilasyonundan elde edilir.^{7,11} Kitin asetile edilirken, kitozan deasetile edilir. Bu yüzden kitin, asit çözeltilerinde vesuda çözünmez.

* Hacettepe Üniversitesi ,Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Diş Protez Teknolojisi Programı



Kitozan ise suda göreceli olarak, asidik çözeltilerde tam olarak çözünür.¹⁰ Kitin ve kitozan heteropolimer bir yapıya sahiptir ve selüloza göre yüksek oranda nitrojen içermesi kitin ve kitozanı metaller ile bileşik oluşturabilmede iyi bir kelasyon (bazı metalik elementlerin ve minerallerin vücutta oluşan toksik etkilerini gidermede kullanılan bir yöntem) maddesi yapmaktadır.² Kitozana göre kitin daha yüksek molekül ağırlığına sahiptir. Kitinin kitozana çevrilmesi ile molekül ağırlığı azalır ve deasetilasyon derecesinin değişimine yol açar.² Kitozanın sudaki çözünürlüğünü kısmen deasetile edilmiş kitozanın molekül ağırlığındaki azalma ile artmaktadır.¹² Kitozan stabil ve kristalin yapıdadır ve bundan dolayı normal olarak sulu çözeltilerde pH 7 nin altında iken çözünmez.^{2,13,14} Kitin ve kitozanın fonksiyonelliğinin ortaya çıkarılabilmesi için uygun bir çözücü sistemde çözünmelidir.² Kitin ve kitozanın in vivo ortamda parçalanması, bu materyallerin lizozomların neden olduğu enzimatik hidrolize duyarlılıklarından kaynaklanmaktadır.^{2,15} Kitin ve kitozan düşük toksisiteye sahiptir ve alerjik etki göstermeyen sağlıklı ve enfeksiyonlu insan derisi için biyolojik olarak uyumlu bir materyal olduğu bildirilmiştir.¹ Bazı kitozan tiplerinin antimikrobiyal ve bakteriyostatik potansiyele sahip olduğu ve bunların hücre duvarına saldırarak mikrobiyal aktiviteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Mikroorganizmaların anyonik gruplarına kitozanın katyonik amino grupları bağlanıp bakterilerin büyümelerini ve gelişmelerini inhibe eder.^{2,10,16} İyileşmenin başlamasında kanamanın kontrol altına alınması önemlidir. Hemostazda yani kanama kontrolünün sağlanmasında kitozan etkili bir materyaldir. Bununla birlikte kitozan ve kitozan içerikli sütürler tıpta oldukça önemli bir yeniliktir.¹⁷⁻²²

Kitozanın yara iyileşmesine etkisi

Kitozanın makro molekülleri hücre proliferasyonunu destekleyerek bağ doku organizasyonunu hızlandırır. Kitozan cerrahi yaralarda iyileşmeyi hızlandırır ve daha az skar oluşumuna sebep olup yara iyileşmesine katkıda bulunur.^{3,23,24} Yara iyileşmesini ve kapanmasını hızlandırmak amacı ile kitozan filmleri, süspansiyonları, çözeltileri, hidrojel ve yara örtüleri hazırlanmaktadır.¹⁵ Kitozanın yara tedavisinde kullanılabilmesini sağlayan önemli özellikleri; yara iyileşmesini hızlandırması, hijyenik olmayan koşullarda dahi kullanılabilmesi, antibiyotik kullanımını gerektirmemesi ve operasyonları kolaylaştırmasıdır.²⁵ Kitozanın yaralara uygulanmasından sonra, histolojik olarak ciddi polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, yara alanında makrofaj

göçü ve yabancı dev hücreler görüldüğü bildirilmiştir.²⁶ Bu bulgular ile iyileşmenin erken evrelerinde kitozanın proinflatuar ürünlerin üretimini ve salgılanma yeteneğini artırdığı gösterilmiştir. Yara iyileşmesini etkileyen büyüme faktörlerini makrofajlar sentezlerler. Kitozan asetilenmiş gruplarına bağlı olarak makrofajları aktive eder ve makrofajlardan doku onarımını hızlandıran sitokinlerin üretimini artmasına sebep olur.²⁷ Daha fazla fibroblast çoğalması sonucunda bağ dokusunun yeniden oluşumu ekstrasellüler matriks sentezi ile gerçekleşir. Granülasyon dokusunun kollajen tabakası kitozan uygulanmasıyla artar. Kitozan ekstrasellüler matriks üretimini direkt veya indirekt olarak uyarır ve fibroblast çoğalmasını artırır.^{26,27} Kollajen III ve granülasyon miktarının artmış olduğu kitozan uygulamasını takiben görülmüştür.²⁶ Patojenler ve tümör hücrelerine karşı immünolojik cevapta rol oynayan hücrelerin fonksiyonunu kitin ve kitozanın artırdığı, tümör hücrelerinin içine seçici olarak toplanıp tümör hücrelerinin büyümesini baskıladığı bildirilmiştir.^{2,15}

Kemik dokusu üzerinde kitozanın iyileştirici etkisi

Kitinin parsiyal olarak deasetile edilmiş şekli olan kitozan, yara iyileşmesinde fibroplaziyi engelleyip, doku farklılaşmasını, gelişimini ve yeniden yapılmasını sağlayan doğal bir polimerdir.²⁸ Hidaka ve ark.²⁹ sıçanların kafatasına kitozan ile hazırladıkları membranları subperiostal olarak implante etmişler ve %65, 70 ve 80 deasetilize kitozan membranların granülasyon dokusu ve kemik oluşumunu gözlemişlerdir. Klokkeveid ve ark.^{22,30} kitozanın hyaluronik asite benzer yapıya sahip olduğunu, kök hücre artışı, göçünde ve doku rejenerasyonunda teşvik edici olduğunu bildirmişlerdir. Ito ve ark.³¹ kitozan hidroksiapatit kemik dolgu materyalinin in vitro özelliklerini incelemişler ve kanselöz kemiğin sıkıştırılma kuvvetine yakın bir kuvvete sahip olduğunu ve kemik defektlerinin doldurulmasında fayda sağlayabileceği belirtmişlerdir. Viala ve ark.³² oktakalsiyum fosfatın kristalizasyonunu kitozanın önemli ölçüde hızlandırdığını göstermişlerdir. Park ve ark,^{33,34} ve Lee ve ark.³⁵ geliştirdikleri 3 boyutlu kitozan/ trikalsiyumfosfat yapının, osteoblast kültürü ortamında kemik oluşumuna etkisini inceledikleri çalışmalarında kitozan/ trikalsiyum fosfat matriksin osteoblastların kültür ortamında çoğaltılarak istenilen hedef sahaya transplante edilebileceği ve kemik rejenerasyonunda biyolojik olarak yıkılabilen bir matriks olarak fayda sağlanabileceğini belirtmişlerdir.



Muzzarelli ve ark.³ kitozan askorbatı, insanlarda periodontal kemik defektlerine yerleşmişler ve diş mobilitesinin ve cep derinliğinin azaldığını bulmuşlardır. Muzaarelli ve ark.³⁶ insanlarda 3. molar diş çekim boşluklarına ve apikal rezeksiyon sahalarına dondurulmuş kurutulmuş metilpirodilon kitozanı yerleştirmişler ve metilpirolidon kitozanın osteokondüktif etki göstererek, kemik boşluklarında, mekanik ve fizyolojik özelliklere sahip yeni kemik oluşumu sağladığını göstermişlerdir. Muzzarelli ve ark.³⁷ tavşan tibialarında oluşturdukları defektlere dondurulmuş-kurutulmuş metilpirolidon kitozan yerleştirmişler ve yeni kemik oluşumu gerçekleştirdiğini bulmuşlardır. Araştırmacılara göre osteoprogenitör hücreler, kitozan-pıhtı karışımı içerisinde hapis olan büyüme faktörleri tarafından stimüle edilmişlerdir. Oliveira ve ark.³⁸ kitozanın osteokondüktif özelliklere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Farea ve ark.³⁹ ve Peter ve ark.⁴⁰ ise alveolar kemik rejenerasyonu uygulamaları açısından kitozanın bir potansiyele sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Bhattarai ve ark.⁴¹ titanyum implantların kullanımında osteoklastik aktiviteyi azalttığı ve osteogenezi arttırdığını bulmuşlardır.

Yumuşak doku üzerine kitozanın iyileştirici etkisi

Kitozanın yumuşak dokuda oluşan her türlü yaranın tedavisinde hem tek başına, hemde çok çeşitli biyoaktif maddelerle bir arada kullanıldığı uygulamalar mevcuttur. Pek çok çalışmada kitozanın deri, mukoza, sinir, kıkırdak, retina, ürogenital, periodontal, kas ve tendon yaralanmalarında iyileşmeyi hızlandırıcı etkileri olduğu belirlenmiştir.⁴²⁻⁴⁹ Kitozanla iyileşen yaralarda yeni oluşan kollagen miktarının fazla olduğu özellikle tip III kollagende artışlar olduğu görülmüş ve kitozanın granülasyon fazının gelişimine destek olduğu ifade edilmiştir. Dolaşımda bulunan monositler ile makrofajlar yara bölgesine göç ederlek yara iyileşmesinde etkili olacak olan büyüme faktörlerini sentezlerler. Glukan makrofaj aktivite edici bir ajandır ve makrofajlardan sitokin üretimini hızlandırır. Kitozan da glukan benzeri bir polisakarittir ve sitokinlerin üretilmesinde rol oynar.^{26,27,50} Sail ve arkadaşları⁴⁶ çinko oksit ile kitozan nanopartiküllerin kombinasyonu gibi katyonik antibakteriyel nanopartiküller ile tedavi edilen kök kanal yüzeyi üzerinde dentine yapışmış olan E. Faecalis'in sayısında azalma olduğunu bulmuşlardır.

Kitozanın biyomedikal ve farmasötik uygulamaları

Kitozanın, fizikokimyasal özellikleri, biyolojik ve kimyasal aktifliği, çok çeşitli formlarda elde edilebilirliği, diğer polimerler ile uyumu ve ekonomik olması bir çok biyomedikal uygulamada kullanılmasını sağlamıştır.^{5,7,10,151-53} Özellikle pomatlar içinde önemli oranda kitin-kitozan bulunmaktadır.^{54,55} Biyolojik maddelerin, proteinlerin ve peptid yapıdaki ilaçların taşınmasında kullanılır. Bu yöntem ilaç alım sıklığını azaltarak ve hastanın önerilen doz uygulamasına uyum sağlamasına yardımcı olur.² Lokal ilaç taşıma sistemleri periodontal hastalıkların tedavisinde son zamanlarda önemli hale gelmiştir.⁵⁶

Dental implant uygulamalarında antibiyotik taşıyıcı olarak kullanılması konusunda ümit vaat edici olduğu⁵⁷⁻⁵⁹, implantlarda erken dönemde oluşabilecek enfeksiyona engel olmak için etkili olduğu belirtilmiştir.⁶⁰ Çürük oluşumunu önlemek ve bakteriyal çoğalmayı azaltmak için oral hijyenin sağlanması amacıyla ağız gargaralarında kullanılabileceği belirtilmiştir.^{61,62} Tamir dentini oluşumunu sağladığı ve demineralizasyonu inhibe ettiği bulunmuştur.^{63,64}

Kitozanın kullanıldığı başka bir ilaç taşıyıcı sistem hidrojellerdir. Hidrojeller hidofilik polimer ağlarıdır ve büyük miktarlarda su absorbe edip hacmi hızla artan yapılardır. Bu özellik yüksek miktarda ilaç taşınmasına ve salınımına olanak sağlar.^{1,2,65} Kitozanın kullanıldığı bir başka alan ise oftalmolojidir. Oküler ilaçların etkinliğini artırmada polimer esaslı hidrojeller kullanılarak ilacın perikorneal alandaki bulunma süresi artırılmaktadır.^{2,66} Kitozan kalp damar cerrahisinde, sütür materyallerinde ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır.^{5,67,68} Kuru hava, İyonizasyon ışıması, doymuş buhar ve kimyasal ajanlar (etilen oksit, etanol vb) kitozanın sterilizasyon yöntemlerinde kullanıldığı diğer alanlardır.^{15,69}

SONUÇ

Gelecekte yeni dental materyaller, yeni teşhis ve tedavi teknikleri ve farmakolojik yaklaşımlar gelişecek ve doku mühendisliği ve biyoteknolojinin kullanılmasıyla çok önemli gelişmeler olacaktır.⁷⁰



KAYNAKLAR

1. Dodane V, VilivalamVD. Pharmaceutical applications of chitosan. *PSTT* 1998;6:246-53.
2. Shukla SK, Mishra AK, Arotiba OA, Mamba BB. Chitosan-based nanomaterials: a state-of-the-art review. *Int J Biol Macromol* 2013;59:46-58.
3. Muzzarelli R, Biagini G, Pugnali A. Reconstruction of parodontal tissue with chitosan. *Biomaterials* 1989;10:598-603.
4. Shepherd R, Reader S, Falshaw A. Chitosan functional properties. *Glycoconj J* 1997;14:535-42.
5. Singh DK, Ray AR. Biomedical applications of chitin, chitosan, and their derivatives. *Rev Macromol Chem Phys* 2000;40:69-83.
6. Gomez BC, Duncan R. Evaluation of the biological properties of soluble chitosan and chitosan microspheres. *Int Jour Pharmaceutics* 1997;148:231-40.
7. Akbuğa JA. Biopolymer. Chitosan. *Int J Pharm Advances* 1995;1:3-8.
8. Ottoy MH, Varum KM. Compositional heterogeneity of heterogeneous deacetylated chitosan. *Carbohydr Polym* 1996;29:17-24.
9. Lyoyd LL, Kennedy JF. Carbohydrate polymers as wound management aids. *Carbohydr Polym* 1998;37:315-22.
10. Koide SS. Chitin-Chitosan. properties, benefits and risks. *Nutrition Research* 1998;18:1091-101.
11. Asden T, Illum Skaugrud O. The effect of chronic nasal application of chitosan solutions on cilia beat frequency in guinea pigs. *Int Jour Pharmaceutics* 1997;153:137-46.
12. Kubota N, Tatsumoto N, Sano T, Toya K. A simple preparation of half N-acetylated chitosan highly soluble in water and aqueous organic solvents. *Carbohydr Res* 2000;324:268-74.
13. Jaworska M, Sakurai K, Gaudon P, Guibal E. Influence of chitosan characteristics on polymer properties. Crystallographic properties. *Polym Int* 2003;52:198-205.
14. Suh JKF, Mattheew HWT. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials, in cartilage tissue engineering. A review. *Biomaterials* 2000;21:2489-598.
15. Khor E, Lim LY. Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials* 2003;24:2339-49.
16. Aimin C, Chunlin H, Juliang B. Antibiotic loaded chitosan bar. An in vitro, in vivo study of a possible treatment for osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1999;366:239-47.
17. Fukasawa M, Abe H, Masaoka T, Orrita H. The hemostatic effect of deacetylated chitin membrane on peritoneal injury in rabbit model. *Jpn J Surg* 1992;22:333-8.
18. Hagiwara K, Kribayashi Y, Iwai H, Ishihara C. A sulfated chitin inhibits hemagglutination by *Theileria Sergenti* Merozoites. *Carbohydr Polym* 1999;39:245-8.
19. Hirano S, Zhang M, Nakagawa M, Miyata T. Wet spun chitosan-collagen fibers, their chemical N-modifications, and blood compatibility. *Biomaterials* 2000;21:997-1003.
20. Ishihara C, Shimakawa S, Tsuji M. A sulfated chitin, SCM-chitin III, inhibits the clearance of human erythrocytes from the blood circulation in erythrocyte-transfused SCID mice. *Immunopharmacology* 1995;29:65-71.
21. Klokkevold PR, Fukayama H. The effect of chitosan (poly-N-Acetyl Glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:49-52.
22. Klokkevold PR, Lew DS. The effect of chitosan on lingual hemostasis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:858-63.
23. Mori T, Okumura M, Matsuura M, Ueno K. Effect of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 1997;18:947-51.
24. Anitha A, Sowmya S, Sudheesh Kumar PT, Deepthi S, Chennazhi KP, Ehrlich H, Tsurkan M, Jayakumar R. Chitin and chitosan in selected biomedical application. *Progress in Polymer Science* 2014;39:1644-67.
25. Shigemasa Y, Minami S. Applications of Chitin and Chitosan for biomaterials. *Biotechnol Genet Eng Rev* 1995;13:383-420.
26. Ueno H, Mori T, Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;52:105-15.
27. Ueno H, Nakamura F, Murakami M, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Evaluation effect of chitosan for the extracellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages. *Biomaterials* 2001;22:2125-30.



28. Muzzarelli R, Conti F, Ferara P. Biological activity of chitosan. Ultrastructural study. *Biomaterials* 1988;9:247-52.
29. Hidaka Y, Ito ML, Mori K, Yagasaki H. Histopathological and immunohistochemical studies of membranes of deacetylated chitin derivatives implanted over rat calvaria. *J Biomed Mater Res* 1999;46:418-23.
30. Klokkevold PR, Vandemark L, Kenney EB. Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) in vitro. *J Periodontol* 1996;67:1170-5.
31. Ito M, Yamagishi T, Yagasaki H. In vitro properties of chitosan-bonded bone-filling paste. Studies on solubility of calcium phosphate compounds. *J Biomed Mater Res* 1996;32:95-8.
32. Viala S, Freche M, Lacout LJ. Effect of chitosan on octacalcium phosphate crystal growth. *Carbohydr Polym* 1996;29:197-201.
33. Park YJ, Lee YM, Park SN. Platelet derived growth factor releasing chitosan sponge for periodontal bone regeneration. *Biomaterials* 2000;21:153-9.
34. Park YJ, Lee YM. Controlled release of platelet-derived growth factor-BB from chondroitin sulfate-chitosan sponge for guided bone regeneration. *J Control Release* 2000;67:385-94.
35. Lee YM, Park YJ, Lee SJ. Tissue engineered bone formation using chitosan/tricalcium phosphate sponges. *J Periodontol* 2000;71:410-7.
36. Muzzarelli RAA, Biagini G, Bellardini M. Osteoconduction exerted by methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery. *Biomaterials* 1993;14:39-43.
37. Muzzarelli RAA, Zucchini C, Ilari P. Osteoconductive properties of methylpyrrolidinone chitosan in animal model. *Biomaterials* 1993;14:925-9.
38. Nuno Guitian Oliveira, Luís F.V. Pinto, Luís Reis, Alexandra Rodrigues. Competitiveness of chitosan-based implants. *Ciência & Tecnologia dos Materiais*, Volume 2014;26:77-88.
39. Farea M, Husein A, Halim AS, Abdullah NA, Mokhtar KI, Lim CK, Berahim Z, Mokhtar K. Synergistic effects of chitosan scaffold and TGF β_1 on the proliferation and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth. *Arch Oral Biol* 2014;59:1400-11.
40. M. Peter, NS Binulal, SV Nair, N Selvamurugan, H Tamura, R. Jayakumar. Novel biodegradable chitosan-gelatin/nano bioactive glass ceramic composite scaffolds for alveolar bone tissue engineering. *Chem Eng J* 2010;158:353-61.
41. Bhattarai G, Lee Y-H, Lee M-H, Park S, Yi H-K. Insulin-like growth factor binding protein-3 affects osteogenic efficacy on dental implants in rat mandible. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, basım aşamasında.
42. Bartone F, Adickers E. Chitosan. Effects on wound healing in urogenital tissue: preliminary report. *J Urol* 1988;140:1134-7.
43. Gérentes P, Vachoud L, Doury J, Domard A. Study of a chitin-based gel as injectable material in periodontal surgery. *Biomaterials* 2002;23:1295-302.
44. Gingrans M, Paradis I. Nerve regeneration in collagen-chitosan tissue-engineering skin transplanted on nude mice. *Biomaterials* 2003;24:1653-61.
45. Okamoto Y, Southwood L, Stashak TS. Effect of chitin on nonwoven fabric implant in tendon healing. *Carbohydr Polym* 1997;33:33-8.
46. Sall K, Kreter JK, Keates RH. The effect of chitosan on corneal wound healing. *Ann Ophthalmol* 1987;19:31-3.
47. Taravel MN, Domard A. Collagen and its interaction with chitosan-II influence of the physicochemical characteristics of collagen. *Biomaterials* 1995;16:865-71.
48. Taravel MN, Domard A. Collagen and its interaction with chitosan-III. Some biological and mechanical properties. *Biomaterials* 1996;17:451-5.
49. Yeo HJ, Lee KG. The effect of PVA/chitosan/fibroin (PCF)-blended spongy sheets on wound healing in rats. *Biol Pharm Bull* 2000;23:1220-3.
50. Oeno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials* 1999;20:1404-14.
51. Kishen A, Shi Z, Shrestha A, Neoh KG. An investigation on the antibacterial and antibiofilm efficacy of cationic nanoparticulates for root canal infection. *J Endod* 2008; 34: 1515-20.
52. Chandra R, Rustgi R. Biodegradable polymers. *Prog Polym Sci* 1998;23:1273-335.



53. Cheng M, Deng J. Study on physical properties and nerve cell affinity of composite films from chitosan and gelatin solutions. *Biomaterials* 2003;24:2871-80.
54. Aral C, Akbuğa J. Alternative approach to the preparation of chitosan beads. *Int J Pharm* 1998;168:9-15.
55. Pereira F, Pereira C, Lacerda MH. Contact dermatitis due to a cream containing chitin and a carbitol. *Contact Dermatitis* 1998;38:290-1.
56. İkinci G, Şenel S, Akıncı H, Kaş S, Ercis S. Effect of chitosan on a periodontal pathogen porphyromonas gingivalis. *Int J Pharm* 2002;235:121-7.
57. Busilacchi, A., Gigante, A., Mattioli-Belmonte, M., Manzotti, S., & Muzzarelli, R. A. A. Characterization and cytocompatibility of an antibiotic/ chitosan/ cyclodextrins nanocoating on titanium implants. *Carbohydr Polym. Carbohydrate Polymers* 2014; 110:173-82.
58. Anitha A, Sowmya S, Sudheesh PT, Kumar S. Deepthi, Chennazhi KP, Ehrlich H, Tsurkan M, Jayakumar R. Chitin and chitosan in selected biomedical applications. *Prog Polym Sci* 2014; 39 1644-67.
59. Ordikhani F, Simchi A. Long-term antibiotic delivery by chitosan-based composite coatings with bone regenerative potential. *Appl Surf Sci* 2014;317: 56-66.
60. Hongbin Lv, Chen Z, Yang X, Cen L, Xu Zhang, Gao P. Layer-by-layer self-assembly of minocycline-loaded chitosan/alginate multilayer on titanium substrates to inhibit biofilm formation. *J Dent* 2014; 42:1464-72.
61. Samprasit W, Kaomongkolgit R, Sukma M, Rojanarata T, Ngawhirunpat T, Opanasopit P. Mucoadhesive electrospun chitosan-based nanofibre mats for dental caries prevention. *Carbohydr Polym* 2015;117: 933-40.
62. Costa E M, S. Silva, AR. Madureira, A. Cardelle-Cobas, F.K. Tavoria, M.M. Pintado. A comprehensive study into the impact of a chitosan mouthwash upon oral microorganism's biofilm formation in vitro. *Carbohydr Polym* 2014;101:1081-86.
63. Arnaud TM, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel de-mineralization: An in vitro evaluation. *J Dent* 2010;38:848-52.
64. Li F, Liu X, Zhao S, Wu H, Xu HH. Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- β_1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model. *Dent Mater* 2014;30:172-81.
65. Risbud MV, Hardikar AA, Bhat SV. pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J Control Release* 2000;68:23-30.
66. Felt O, Furrer P, Mayer JM, Plazonnet B, Buri P. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int J Pharm* 1999;180:185-193.
67. Denuziere A, Ferrier D, Damour O, Domar A. Chitosan-chondroitin sulfate and chitosan-hyaluronate polyelectrolyte complexes: biological properties. *Biomaterials* 1998;19:1275-85.
68. Shanthi C, Rao KP. Chitosan modified poly(glycidyl methacrylate-butylacrylate) copolymer grafted bovine pericardial tissue-anticalcification properties. *Carbohydr Polym* 2001;44:123-31.
69. Zahraoui C, Sharrock P. Influence of sterilization on injectable bone biomaterials. *Bone* 1999;25:63-5.
70. Oyar P. Diş hekimliğinde nanopartiküllerin kullanım alanları. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2014; Suppl:8:49-55.

Yazışma Adresi

Doç. Dr Perihan OYAR
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Diş-
Protez Teknolojisi Programı,
D-Blok, 3. Kat,
06100 Sıhhiye-Ankara / TÜRKİYE,
Fax: +90-312-3102730,
telefon: +90-312-305 15 87 / 111,
e-mail: poyar73@gmail.com

