

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİYERARŞİK MAKROGÖZENEKLİ BİYOBÖZÜNÜR POLİHIPE
KOMPOZİTLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma Nur PARIN

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Polimer Mühendisliği Programı

HAZİRAN 2016

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİYERARŞİK MAKROGÖZENEKLİ BİYOBOZUNUR POLİHIPE
KOMPOZİTLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Fatma Nur PARIN
(145101022)**

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Polimer Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. E. Hilal MERT

HAZİRAN 2016

YALOVA Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 145101022 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Fatma Nur PARIN**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "**HIYERARŞİK MAKROGÖZENEKLİ BİYOBÖZÜNÜR POLİHIPE KOMPOZİTLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. E.Hilal MERT
Yalova Üniversitesi



Jüri Üyeleri : Doç. Dr. E. Hilal MERT
Yalova Üniversitesi



Doç. Dr. Demet AYDINOĞLU
Yalova Üniversitesi



Doç. Dr. Hale OCAK
Yıldız Teknik Üniversitesi



Teslim Tarihi : 13 Mayıs 2016
Savunma Tarihi : 23 Haziran 2016



Aileme,



ÖNSÖZ

Yüksek lisans programım boyunca çalışmalarımın her aşamasında beni yönlendiren, bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, kendimi geliştirmemde büyük paya sahip, model akademik kişiliği ve bana olan inancından dolayı değerli tez danışmanım Doç. Dr. Emine Hilal MERT'e,

Yüksek lisans programım süresince hoşgörü, deneyim ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM'a,

Lisans sürecimden bu yana tanıdığım, karşılaştığım her türlü zorlukla sağladığı destek ve yardımları

sayesinde bana umut veren ve hayatımın geri kalan kısmında da yanımda olmasını dilediğim sevgili arkadaşım ELiF YÜCE'ye,

Yüksek lisans programım süresince deneyim ve desteğini esirgemeyen, pratik çözüm önerileri ile çalışmalarına katkı sağlayan değerli hocam Arş. Gör. H. Hande MERT'e,

Yüksek lisans tez çalışmama katkılarından dolayı Yalova Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (YÜBİTAM)'a,

Ve eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarını benden esirgemeyen, her konuda beni destekleyen SEVGİLİ AİLEM'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu tez çalışması Yalova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2015/YL052).

Haziran 2016

Fatma Nur PARIN
Polimer Mühendisi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	xvi
SUMMARY.....	xviii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Tezin Amacı.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Emülsiyonlar.....	6
2.2 Emülsiyon Kararlılığı.....	8
2.2.1 Kremalaşma (Sedimentasyon).....	11
2.2.2 Koalesans.....	12
2.2.3 Flokülasyon.....	12
2.2.4 Ostwald Damlacık Büyümesi.....	12
2.2.5 Faz Ayrışması.....	13
2.2.6 Faz Dönüşümü.....	13
2.3 Emülsiyon Polimerizasyonu.....	13
2.4 Gözenekli Polimerler.....	16
2.4.1 Gözenekli Polimerlerin Üretim Yöntemleri.....	17
2.4.1.1 Çözücü Dökme.....	17
2.4.1.2 Parçacık Uzaklaştırma.....	17
2.4.1.3 Gaz Köpürtme.....	17
2.4.1.4 Faz Ayrımı.....	18
2.4.1.5 Eriyik Esaslı Teknolojiler.....	18
2.4.1.6 Fiber Bağlama.....	19
2.4.1.7 Dondurarak Kurutma.....	19
2.4.1.8 Emülsiyon Kalıplama (Kolloidal Kalıplama).....	19
2.5 Emülsiyon Kalıplama (Kolloidal Kalıplama) Yöntemi.....	19
2.5.1 HIPE Kararlılığı.....	20
2.5.2 HIPE'lerin Polimerleştirilmesi.....	22
2.5.3 PoliHIPE Morfolojisi.....	25
2.5.4 PoliHIPE'lerin Mekanik Özellikleri.....	27
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
3.2 Karakterizasyon.....	29
3.2.1 Morfolojik Özellikler.....	29
3.2.2 Isıl Özellikler.....	30
3.2.3 Mekanik Özellikler.....	30
3.2.4 Biyobozunma Özellikleri.....	30

3.3 PoliHIPE Monolitlerinin Hazırlanması	31
3.3.1 Poli(Gliserol 1,3-Digliserolat Diakrilat) Monolitleri (PoliGDA Monolitleri)	31
3.3.2 Poli(Gliserol-1,3-Digliserolat Diakrilat-ko-2-Etil Hegzil Akrlat) vePoli(Gliserol-1,3-Digliserolat Diakrilat-ko-1,3-Butandiol Dimetakrilat) Monolitleri (Poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) Monolitleri)	33
3.4 PoliHIPE/Hidroksiapatit (HA) Kompozitlerinin Hazırlanması	34
3.4.1 PoliGDA/HA Kompozitleri.....	34
3.4.2 Poli(GDA-ko-EHA)/HA ve Poli(GDA-ko-BDDMA)/HA Kompozitleri	34
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	36
4.1 PoliGDA Monolitlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu	36
4.1.1 Emülgatör Oranının Etkisi.....	37
4.1.2 İç Faz Hacim Oranının Etkisi	40
4.1.3 Komonomer Etkisi	42
4.2 PoliHIPE/HA Kompozitlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu	43
4.2.1 Morfolojik Özellikler	44
4.2.2 Mekanik Özellikler	47
4.2.3 Isıl Özellikler	49
4.3 PoliHIPE Monolitlerinin ve Kompozitlerinin Biyobozunması	59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
5.1 SONUÇ	65
5.2 ÖNERİLER	67
ÖZGEÇMİŞ.....	77

KISALTMALAR

- AAm:** Akrilamit
AIBN: 2,2'-Azobisizobütironitril
ATRP: Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (Atom Transfer Radical Polymerization)
BDDMA: 1,3-butandiol dimetakrilat
BET: Brunauer-Emmet-Teller
BJH: Barrett-Joyner-Halenda
CMC: Kritik Misel Konsantrasyonu (Critical Micel Concentration)
CTA: Zincir Uzatma Ajanı (Chain Transfer Agent)
DVB: Divinil benzen
DVLO: Deryaguin Landau Verwey ve Overbeek
EGDMA: Etilen Glikol Dimetakrilat
EHA: 2-etilhegzil akrilat
GDA: Gliserol 1,3-digliserolat diakrilat
GMA: Glisidil Metakrilat
HEMA: 2-hidroksietil metakrilat
HLB: Hidrofil Lipofil Dengesi (Hydrophilic Lipophilic Balance)
HIPE: Yüksek İç Fazlı Emülsiyon (High Internal Phase Emulsion)
LIPE: Düşük İç Fazlı Emülsiyon (Low Internal Phase Emulsion, LIPE)
MIPE: Orta İç Fazlı Emülsiyon (Medium Internal Phase Emulsion)
NBE: Norbornen
O/W: Su-içinde-yağ (oil-in-water, o/w) emülsiyonu
PCL: Polikaprolakton
PE: Polietilen
PFDA: Propilen Fumarat Diakrilat
PFDMA: Propilen Fumarat Dimetakrilat
Pluronic L121: Poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli(etilen glikol)
ROMP: Halka Açılması Metatez Polimerizasyonu (Ring Opening Metathesis Polymerisation)
SBF: Stimüle Body Fluid (Stimüle Vücut Sıvısı)
St: Stiren
TGA: Termo Gravimetrik Analiz
UV: Ultra Violet
VBC: 4-vinilbenzil klorür
W/O: Yağ-içinde-su (water-in-oil, w/o) emülsiyonu



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1 : PoliGDA, poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) monolitlerinin hazırlanmasında Kullanılan örnek HIPE Bileşimi.	32
Çizelge 3.2 : PoliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA poliHIPE monolitlerinin hazırlanmasında kullanılan örnek HIPE bileşimi.	35
Çizelge 4.1 : PoliGDA monolitlerinin spesifik yüzey alanı, ortalama gözenek boyutu ve gözenek hacmi.	40
Çizelge 4.2 : PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin spesifik yüzey alanı ve ortalama hücre çapı.	43
Çizelge 4.3 : PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin mekanik özellikleri.....	48
Çizelge 4.4 : PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin ısı özellikleri.....	50



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : HIPE iç faz ve dış fazı	6
Şekil 2.2 : Emülsiyonların sürekli ve dispers fazların durumuna göre sınıflandırması.	7
Şekil 2.3 : İki yük arasındaki etkileşim aralarındaki mesafe.	9
Şekil 2.4 : Emülsiyonlarda görülen kararsızlık durumları.	11
Şekil 2.5 : Yüzey aktif madde ve miselin yapısı.....	15
Şekil 2.6 : HIPE'lerden hiyerarşik makrogözenekli poliHIPE eldesi.	22
Şekil 2.7 : (a) Açık gözenekli poliHIPE ve (b) kapalı gözenekli poliHIPE [94].....	25
Şekil 2.8 : Klasik bir poliHIPE'nin SEM görüntüsü: (v) boşluk/hücre; (w) pencere/koridor [101].....	26
Şekil 3.1 : GDA monomeri (a) ve Pluronic L 121 emülgatörünün (b) kimyasal yapısı.	33
Şekil 3.2 : EHA ve BDDMA komonomerlerinin kimyasal yapısı.	33
Şekil 4.1 : Toplam monomer hacmine göre (a) %15, (b) %20, (c) %25 ve (d) %30 oranlarında emülgatör kullanılarak elde edilen poliGDA poliHIPE monolitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 20 µm).....	38
Şekil 4.2 : Toplam emülsiyon hacmine göre (a) %75, (b) %80, (c) %85 iç faz kullanılarak elde edilen poliGDA poliHIPE monolitlerinin SEM görüntüsü (sol sütun skalası: 200 µm, sağ sütun skalası: 20 µm).	42
Şekil 4.3 : (a) Poli(GDA-ko-EHA) ve (b) poli(GDA-ko-BDDMA) poliHIPE monolitinin SEM görüntüsü (Skala: 500 µm).	42
Şekil 4.4 : (a) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (b) %1, (c) %3 ve (d) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 50 µm).	45
Şekil 4.5 : (a) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (b) %1, (c) %3 ve (d) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 100 µm).....	46
Şekil 4.6 : (a) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (b) %1, (c) %3 ve (d) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 100 µm).	47
Şekil 4.7 : (G1) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (G2) %1, (G3) %3 ve (G4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin TGA termogramları.	53
Şekil 4.8 : (G1) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (G2) %1, (G3) %3 ve (G4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin DTG termogramları.	54

Şekil 4.9 : (E1) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (E2) %1, (E3) %3 ve (E4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin TGA termogramları.....	55
Şekil 4.10 : (E1) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (E2) %1, (E3) %3 ve (E4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin DTG termogramları.....	56
Şekil 4.11 : (B1) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (B2) %1, (B3) %3 ve (B4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin TGA termogramları.....	57
Şekil 4.12 : (B1) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (B2) %1, (B3) %3 ve (B4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin DTG termogramları.....	58
Şekil 4.13 : (G1) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (G2) %1, (G3) %3 ve (G4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin SBF içindeki zamana bağlı kütle kaybı.....	60
Şekil 4.14 : (E1) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (E2) %1, (E3) %3 ve (E4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin SBF içindeki zamana bağlı kütle kaybı.....	60
Şekil 4.15 : (B1) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (B2) %1, (B3) %3 ve (B4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SBF içindeki zamana bağlı kütle kaybı.....	61
Şekil 4.16 : (a) %1, (c) %3, (e) %5 oranında HA ile hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan çekilen SEM görüntüleri. SBF içinde bekletilen ve (b) %1, (d) %3, (f) %5 oranında HA ile hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin 8 hafta sonunda çekilen SEM görüntüleri.....	62
Şekil 4.17 : (a) %1, (c) %3, (e) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan çekilen SEM görüntüleri. SBF içinde bekletilen ve (b) %1, (d) %3, (f) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin 8 hafta sonunda çekilen SEM görüntüleri.....	63
Şekil 4.18 : (a) %1, (c) %3, (e) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan çekilen SEM görüntüleri. SBF içinde bekletilen ve (b) %1, (d) %3, (f) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin 8 hafta sonunda çekilen SEM görüntüleri.....	64

HİYERARŞİK MAKROGÖZENEKLİ BİYOBOZUNUR POLİHIPE KOMPOZİTLERİNİN ÜRETİMİ

ÖZET

Doku mühendisliğinin amacı travma ve kazalar sonucunda kaybedilen dokuların tedavisinde alternatif olarak kullanılacak canlı sentetik doku iskeleleri üretmektir. İdeal bir doku iskelesinde olması gereken en önemli özelliklerin ise biyouyumluluk ve kütle transferi ile doku büyümesinin gerçekleşmesi için gerekli olan birbirine bağlı gözenek yapısı olduğu bilinmektedir. Bu bakımdan yüksek iç fazlı emülsiyon (High Internal Phase Emulsion, HIPE) kalıplama, elde edilen malzemelerin hiyerarşik gözenek morfolojisi, yüksek kimyasal dayanımı, geçirgenlik özellikleri ve düşük yoğunluğu nedeniyle doku mühendisliği alanında oldukça büyük ilgi çekmektedir.

HIPE'ler yüksek oranda iç faz (dispers faz) içeren konsantre emülsiyon sistemleri olarak tanımlanır. Bir HIPE'de iç faz hacim fraksiyonu (ϕ) genellikle 0.74'den fazladır ve 0.99'lara kadar çıkabilir. HIPE'lerin sürekli fazının polimerizasyonu ise "poliHIPE" olarak adlandırılan hiyerarşik gözenek yapıları polimerleri oluşturur.

Bu tez çalışmasında emülsiyon kalıplama ile yüksek mekanik ve ısıl dayanıma sahip makrogözenekli poliHIPE'ler hazırlanmıştır. Bu kapsamda, biyobozunur polimer matrisleri oluşturmak için HIPE'lerin hazırlanmasında sürekli faz olarak gliserol 1,3-digliserolat diakrilat (GDA) monomeri kullanılmıştır. HIPE emülsiyonlarının polimerleştirilmesi ile elde edilen poliHIPE'lerin morfolojik özellikleri ise kullanılan emülgatör miktarına, iç faz hacim oranına ve sürekli faz bileşimine bağlı olarak araştırılmıştır. Buna ek olarak, hücrelerin polimer matrise taşınmasını ve göç etmesini kolaylaştırmak amacıyla HIPE formülasyonlarına hidroksiapatit eklenmiş ve bu emülsiyonların polimerleştirilmesi ile poliHIPE/HA kompozitleri hazırlanmıştır. Daha sonra HA miktarının elde edilen poliHIPE/HA kompozitlerinin morfolojik, mekanik ve ısıl özellikleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Son kısımda ise elde edilen poliHIPE/HA kompozitlerinin *in vitro* değerlendirmeleri stimüle vücut sıvısı (situmulated body fluid, SBF) ortamında yapılmış ve biyobozunma davranışları zamana bağlı olarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: emülsiyon kalıplama, poliHIPE kompoziti, hidroksiapatit, biyobozunma



PREPARATION OF HIERARCHICAL MACROPOROUS BIODEGRADABLE POLYHIPE COMPOSITES

SUMMARY

The purpose of tissue engineering is to produce alternating viable synthetic tissue scaffolds to be used in the treatment of tissue loss caused by traumas and accidents. The most important features required for an ideal tissue scaffold are known to be biocompatibility and interconnected porous structure needed to the tissue growth by facilitating mass transport. In this respect, high internal phase emulsion (HIPE) templating is attracting considerable interest in the field of tissue engineering due to hierarchical pore morphology, high chemical resistance, permeability properties, and low density of the resulting materials.

HIPEs are defined as concentrated emulsion systems consisting of a high ratio of internal (dispersed) phase. The volume fraction (ϕ) of the internal phase of a HIPE is usually greater than 0.74 and can reach levels of 0.99. Polymerization of the continuous phase of HIPEs forms hierarchical porous polymers named "polyHIPEs".

In this thesis study, macroporous biodegradable polyHIPEs with high mechanical strength and thermal stability have been prepared via emulsion templating. With this context, in order to obtain biodegradable polymer matrices, glycerol 1,3-diglyceroate diacrylate (GDA) have been used as the continuous phase in the preparation of HIPEs. The morphological properties of polyHIPEs obtained by the polymerisation of HIPE emulsions have been investigated depending on the used emulsifier amount, internal phase ratio and continuous phase composition. Furthermore, in order to facilitate influence and migration of cells into the polymer matrix hydroxyapatite (HA) was added into the HIPE formulations and polyHIPE/HA composites have been prepared by the polymerization of these emulsions. Afterwards, the influence of HA amount on the morphological, mechanical and thermal properties of the resulting polyHIPE/HA composites have been investigated. In the last part, *in vitro* evaluation of the obtained polyHIPE/HA composites have been made in simulated body fluid (SBF) and biodegradation behaviour have been investigated depending on time.

Keywords: emulsion templating, polyHIPE composite, hydroxyapatite, biodegradation





1. GİRİŞ

Gözenekli polimerler düşük yoğunluk, geniş yüzey alanı ve yüksek gözenekli yapıya sahip olmalarından dolayı enzim immobilizasyonu, doku mühendisliği, katalizör, kontrollü ilaç salımı, kromatografi gibi uygulama alanlarında kullanılan malzemelerdir [1-5]. Gözenekli polimerleri hazırlamak için gaz köpürtme, faz ayrımı, çözücü dökme ve emülsiyon kalıplama gibi çok sayıda yöntem mevcuttur [6-9]. Fakat bu yöntemlerle oluşturulan gözeneklilik geniş hücre boyut dağılımı ile kapalı ve düzensiz bir morfoloji sergiler [6-9]. Tüm bu yöntemlerin arasında emülsiyon kalıplama, kontrol edilebilir bir morfolojiye sahip açık hücreli polimerlerin hazırlanmasına olanak sağlayan pratik ve uygulanması kolay bir teknik olmasıyla öne çıkmaktadır. Emülsiyon kalıplama yönteminin temeli yüksek iç fazlı emülsiyonların (High Internal Phase Emulsion, HIPE) gözeneklilik oluşturmak üzere şablon olarak kullanılmasına dayanır. Bu sayede kontrol edilebilir bir morfolojiye sahip açık hücreli yapı polimerler hazırlanabilir.

HIPE'lerin temeli ilk kez 1962-63 yıllarında Bartl ve Bonin'in yağ-içinde-su (water-in-oil, w/o) türündeki emülsiyonların polimerleştirilmesi alanındaki araştırmaları ile atılmıştır [10-11]. Bu tür emülsiyonlar genellikle konsantre emülsiyon sistemleri olarak tanımlanır. Bunun nedeni bir HIPE'de toplam emülsiyon hacminin en az 0.74'ünün iç fazdan oluşması ve bu oranın 0.99'a kadar çıkarılabilmesidir [12]. 0.74 monodispers iç faz damlacıklarının sürekli faz içerisinde sıkı paketlenmesi için kritik konsantrasyon değeridir. HIPE emülsiyonlarının sürekli fazının monomer(ler) içermesi durumunda bu fazın polimerleştirilmesi ile açık hücreli yapı ve makro gözenekli polimerler sentezlenebilir. Bu polimerler poliHIPE olarak adlandırılır. İlk poliHIPE'ler 1985 yılında Unilever araştırmacıları Barby ve Haq'ın stiren (St) ve divinil benzen (DVB) esaslı w/o türündeki HIPE'leri polimerleştirilmeleri ile hazırlanarak patentlenmiştir [13].

Klasik poliHIPE'ler hidrofobik karakterlidir. St ve DVB monomerleri ile hazırlanan w/o türündeki emülsiyonların serbest radikalik polimerizasyonu ile sentezlenirler. Ancak elde edilen polimerlere fonksiyonalite kazandırmak veya kimyasal ve fiziksel özelliklerini geliştirmek amacı ile farklı monomer(ler) kullanılarak hazırlanan HIPE'ler basamaklı polimerizasyon, halka açılması metatez polimerizasyonu (Ring Opening Metathesis Polymerisation, ROMP) ve atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) gibi polimerizasyon teknikleri ile de polimerleştirilebilir [14-16]. Bu yaklaşımlar ile su-içinde-yağ (oil-in-water, o/w), su-içinde-CO₂ (CO₂-in-water, CO₂/w) türünde hazırlanan HIPE'lerin polimerleştirilmesi ile hidrofilik karakterli poliHIPE'ler de sentezlenebilir. Hidrofilik karakterli poliHIPE'lerin sentezlenmesinde kullanılan o/w türündeki emülsiyonlar 4-vinilbenzil klorür (VBC) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) [17-19] gibi monomerler ile hazırlanabilir. Bununla birlikte yağ-su arayüzeyinde adsorplanarak yüzey gerilimini azaltan koloidal nanotaneçikler ile emülgatör kullanılmadan kararlılığı sağlanan Pickering emülsiyonlar da poliHIPE sentezinde kullanılabilir. Bu tür poliHIPE'ler Pickering-poliHIPE veya poli-Pickering-HIPE olarak adlandırılır [20].

PoliHIPE'ler yüksek gözenekli ve açık hücresel yapılarından dolayı oldukça düşük yoğunluklu polimerlerdir. Yoğunlukları genellikle 0.1 g cm⁻³'ün altındadır. Hücre boyutları ise hazırlama koşullarına bağlı olarak genellikle 5-100 µm aralığında değişir. Ancak poli-Pickering-HIPE'lerde hücre boyutları 300-400 µm civarındadır ve gözeneklilik daha düşüktür. Bu nedenle poli-Pickering-HIPE'lerde çoğunlukla kapalı hücreler morfolojiye hakimdir [20,21].

PoliHIPE'lerin fiziksel özelliklerinin yanı sıra sentez yöntemlerinin karmaşık prosesler ve yüksek maliyet gerektirmemesi sebebiyle çok geniş bir yelpazede kullanım potansiyelleri mevcuttur [22,23]. Bu malzemeler monolit, film ve küre formunda hazırlanarak adsorpsiyon, iyon değişimi, kromatografi, kataliz uygulamaları, doku mühendisliği ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir [2,3,24-27].

Yukarıda sayılan farklı uygulama alanlarında poliHIPE'lerin kullanımları polimer yapısına farklı fonksiyonalitelere sahip uygun reaktif grupların kazandırılması ile mümkün olmaktadır. Ancak bu amaca yönelik olarak kullanılacak monomerlerin polar karakterli olmaları nedeniyle emülsiyon kalıplama tekniğinde kullanımları sınırlıdır. Bunun nedeni kararlı HIPE'ler oluşturmak için kullanılacak

emülgatörlerin sınırlı olması ve emülsiyon kararlılığının sağlanmasındaki güçlüktür. Fonksiyonlu poliHIPE hazırlanmasında yaygın olarak glisidil metakrilat (GMA), etilendimetakrilat (EDMA) ve 4-vinilbenzil klorür (VBC) [18,19,28], 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) [19], 2-etilhegzil akrilat (EHA) [1], etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) [30] ve akrilamid (AAm) [31] monomerleri kullanılır.

Fonksiyonlu monomerler içinde özellikle GMA epoksi fonksiyonalitesine sahip olması nedeniyle poliHIPE hazırlanmasında önemli bir yere sahiptir. Bu kapsamda GMA ile EDMA'nın çapraz bağlanması ile elde edilen poliHIPE'lerin epoksi gruplarının dietilenamin ile fonksiyonlandırılarak protein ayırma işlemleri için monolitler hazırlanması örnek bir çalışmadır [32]. Doymamış poliester reçinesinin GMA ile çapraz bağlanması ile elde edilen poliHIPE monolitlerinin [24] ve mikrokürelerinin [25] amin fonksiyonlu ligandlar ile modifikasyonu ile sentezlenen iyon değiştirici yapılar ise ağır metal giderimi uygulamalarında etkin bir şekilde kullanılmıştır.

Son yıllarda teknolojinin ilerlemesine bağlı olarak poliHIPE'lerin sahip olduğu düşük yoğunluk ve mükemmel morfolojik özellikleri sayesinde bu malzemelerin biyolojik uygulamalarda kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Vinil kaprolakton (VCL) monomerinin sahip olduğu amid grupları sayesinde biyomedikal alanda kullanılmak üzere polikaprolakton (PCL) esaslı biyobozunur poliHIPE'ler sentezlenmiştir [33]. Buna benzer şekilde PCL esaslı poliHIPE'ler, diizosiyanatlarla esnek bir PCL triol bileşiğinin reaksiyonu sonucunda çapraz-bağlı poliüretanlar oluşturularak elde edilmiştir [34]. Poli(propilen fumarat) (PPF) makromonomerinin propilen fumarat diakrilat (PFDA) ile çapraz bağlanmasının ardından biyobozunur poliHIPE'lerin düşük yoğunlukları ve açık gözenekleri sayesinde doku mühendisliği uygulamalarında kullanımı araştırılmıştır [35]. Biyobozunur ve enjekte edilebilir propilen fumarat dimetakrilat (PFDMA) esaslı poliHIPE'lerin sentezinden sonra bu malzemelerin *in vitro* hücre üremesi incelemeleri yapılarak doku mühendisliği uygulamalarında, kemik greftlerinde kullanılabilecek potansiyel bir aday oldukları saptanmıştır [36]. Doku mühendisliğinde enzim immobilizasyonu, hücre kültürleri, ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde matris ve destekleyici implant malzemeleri olarak poliHIPE'ler geniş bir aralıkta kullanım potansiyeline sahiptir [2,3,37]. Doku mühendisliği uygulamalarında malzeme seçimi önemlidir. Malzemenin biyoyumlu olması, hücre yapışmasına ve hücre büyümesine imkan sağlayan bir yüzey

morfolojisine sahip olması gerekir. Bununla birlikte kullanılacak malzemeler yeterince sağlam olmalıdır. Bu sebeple son yıllarda biyobozunur özellikte poliHIPE üretimi ilgi çekici hale gelmiştir [33-36].

1.1 Tezin Amacı

PoliHIPE'ler eşsiz hiyerarşik morfolojik yapıları ve düşük yoğunluklu olmalarının sağladığı avantaj ile doku mühendisliği için gelecek vaad eden spesifik polimerlerdir. Bu nedenle bu tez çalışmasında emülsiyon kalıplama tekniğinin kullanımı ile yeni bir kimyasal bileşime sahip, hiyerarşik makrogözenekli ve biyobozunur poliHIPE'lerin doku mühendisliği uygulamalarındaki kullanım potansiyellerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu kapsamda, gliserol 1,3-digliserolat diakrilat (GDA) monomeri biyobozunur matris olarak seçilmiş ve tez çalışmasının ilk aşamasında w/o türündeki GDA esaslı kararlı HIPE'lerin oluşum koşulları araştırılmıştır. Bu kapsamda öncelikle emülgatör oranının ve iç faz hacim oranının emülsiyon kararlılığı ve bu emülsiyonların polimerleştirilmesi ile hazırlanan poliHIPE'lerin gözenek yapısı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ardından HIP emülsiyonlarının sürekli faz bileşimi GDA monomeri ile birlikte göreceli olarak esnek yapılı 2-etilhegzil akrilat (EHA) veya 1,3-butandiol dimetakrilat (BDDMA) komonomerlerinin kullanılmasıyla değiştirilerek monomer bileşiminin poliHIPE morfolojisi üzerindeki etkisi belirlenmiştir.

Sunulan tez çalışmasının amacı doku mühendisliği uygulamalarına yönelik bir malzeme geliştirmek olduğundan ikinci aşamada poliHIPE'lerin gözenek duvarlarının yüzeyine hücre yapışmasını ve hücre büyümesini desteklemek, böylece kemik-benzeri bir doku oluşturabilmek amacıyla emülsiyon bileşimine hidroksiapatit (HA) katılarak kompozit yapılı poliHIPE'ler hazırlanmıştır. HA, tıp ve dişçilikte hasarlı kemiklerin onarımında kullanılan bir tür biyoseramik malzemedir; kemik dokusu ile iyi bir kimyasal bağ kurar ve bu yüzden mükemmel biyolojik uyumluluğa sahiptir [38-39].

Tez çalışmasının son adımında ise HA ile birleştirilmiş HIP emülsiyonlarından elde edilen poliHIPE/HA kompozitlerinin morfolojik, mekanik ve ısıl özellikleri HA miktarına bağlı olarak karakterize edilmiştir. Tez çalışması kapsamında elde edilen polimerlerin *in vitro* değerlendirmeleri stimüle vücut sıvısı (stimulated body fluid,

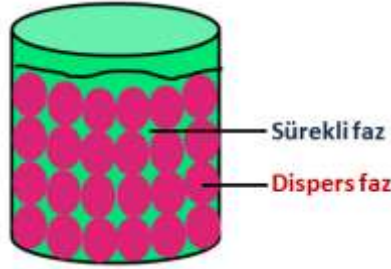
SBF) ortamında yapılmış ve biyobozunma davranışları zamana bağlı olarak incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Emülsiyonlar

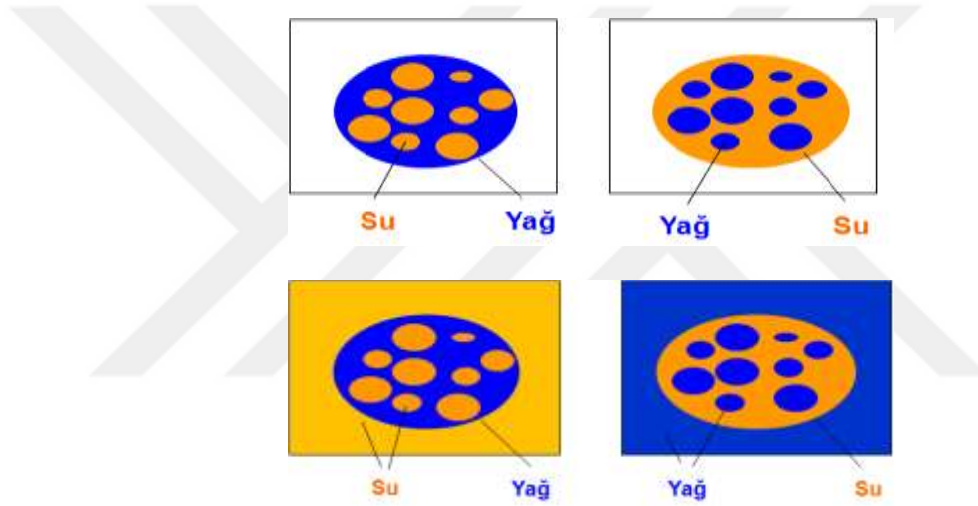
Emülsiyonlar, birbiriyle karışmayan iki sıvının birbiri içinde damlalar halinde dağıtılmasından oluşan homojen görünümlü heterojen sistemlerdir. Emülsiyon sistemlerindeki sıvı fazlardan birisi su gibi polar bir madde iken diğeri suda çözünmeyen apolar karakterli yağdır. Emülsiyon ortamında damlalar halinde dağılmış olan sıvı faz “süreksiz faz”, “dispers faz” veya “iç faz” olarak ifade edilirken, damlaların içinde dağıldığı faz “sürekli faz” veya “dış faz” olarak adlandırılır (Şekil 2.1.) [40]. Dispers faz damlaları sürekli faz içerisinde mekanik bir etki uygulanarak homojen bir şekilde dağıtılabılır. Ancak dağılan faz damlalarının genellikle 0.1µm'den büyük olduğu bu sistemler minimum kararlılığa sahiptir ve mekanik etkinin ortadan kalkması ile birbiri içinde dağılan fazlar yeniden ayrışır. Kararlılık, emülgatör olarak adlandırılan yüzey aktif maddelerin veya kararlılık sağlayıcı karaktere sahip partiküllerin eklenmesiyle geliştirilebilir.



Şekil 2.1 : HIPE iç faz ve dış fazı

Bir emülsiyon tanımlanırken her zaman emülsiyon sisteminde bulunan her bir fazın fiziksel koşulu ayrıntılı olarak belirtilmelidir. Bu nedenle de emülsiyonların sınıflandırılması genellikle dağılan fazın türüne ve dağılan fazın tanecik büyüklüğüne bağlı olmak üzere iki şekilde yapılır. Dağılan faz türüne göre yapılan sınıflandırmada emülsiyonlar yağ-içinde-su emülsiyonları (water-in-oil, w/o) ve su-içinde-yağ emülsiyonları (oil-in-water, o/w) olmak üzere iki gruba ayrılır. Yağ damlacıklarının dağılma ortamı olan sulu fazda dağıtılması sonucu oluşan emülsiyonlar klasik emülsiyonlar olarak bilinen o/w emülsiyonlarıdır. Bunun zıttı olan, yani su

damlalarının yağ fazında dağıtılmasıyla oluşan w/o emülsiyonları ise ters emülsiyonlar olarak bilinmektedir. Bu iki sistemin haricinde, üç fazın iki adımda homojen olarak dağıtılmasıyla oluşan karmaşık yapılı çok fazlı emülsiyon sistemleri de bulunmaktadır. Bu tür sistemler bir ön emülsiyon hazırlanmasını ve ardından hazırlanan bu ön emülsiyonun ikinci bir sürekli faz içerisinde dağıtılmasını kapsamaktadır. Böyle emülsiyonlar aynı anda her iki emülsiyon tipini bir arada bulundurarak kendi içlerinde yağ-içinde-su-içinde-yağ (water-in-oil-in-water, w/o/w) ve su-içinde-yağ-içinde-su (oil-in-water-in-oil, o/w/o) olmak üzere iki sınıf ayrılır [41]. W/O/W türü emülsiyonlarda ön emülsiyon w/o türünde iken ikinci sürekli faz sudur, o/w/o türü emülsiyonlarda ise ön emülsiyon bir o/w emülsiyonu iken ikinci sürekli faz yağdır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 : Emülsiyonların sürekli ve dispers fazların durumuna göre sınıflandırması.

Emülsiyonları sınıflandırmak için kullanılan diğer yöntem ise, dağılan fazın tanecik büyüklüğüne göre yapılmaktadır. Bu tür sınıflandırmada emülsiyonlar makroemülsiyonlar, mikroemülsiyonlar ve miniemülsiyonlar olmak üzere üç grupta toplanır. Makroemülsiyonlar, tanecik boyutu 400 nm'den büyük olan emülsiyonlardır ve genellikle beyaz renktedir. Bu emülsiyonların tanecikleri mikroskop altında rahatlıkla görülebilir [41]. Mikroemülsiyonların tanecik boyutu 100 nm'den küçüktür ve genellikle emülgatör yada yardımcı emülgatörler yardımıyla hazırlanırlar. Miniemülsiyonlarda ise tanecik boyutu 100 nm ile 1000 nm arasında değişkenlik göstermektedir. Mavi-beyaz renkteki bu emülsiyonlar ayrıca nanoemülsiyonlar olarak da bilinmektedir [41,42].

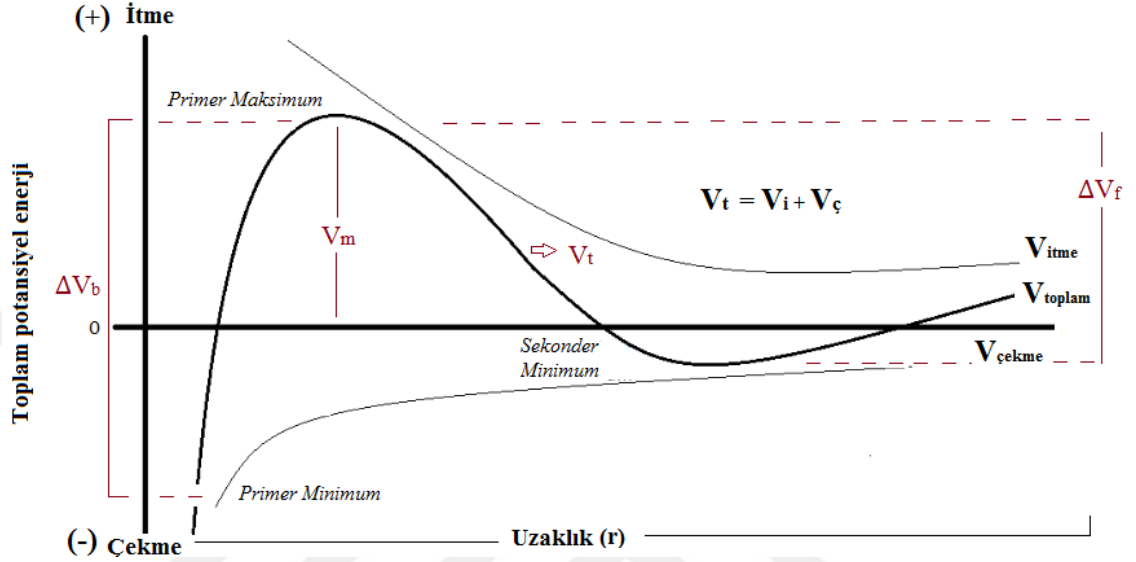
Dağılan fazın türüne ve damlacık boyutuna göre yapılan klasik sınıflandırma yöntemlerinin yanı sıra dağılan fazın hacim oranına (iç faz hacim oranına) bağlı olarak yapılan sınıflandırma da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma yöntemine göre emülsiyonlar yüksek, orta ve düşük iç fazlı olmak üzere üç grupta toplanır. Düşük iç fazlı emülsiyonlar (low internal phase emulsion, LIPE), iç faz hacim oranının toplam emülsiyon hacmine göre %34'ün altında olduğu emülsiyon türleridir. Yüksek iç fazlı emülsiyonlarda (high internal phase emulsion, HIPE) bu oran %74'ün üzerinde iken orta iç fazlı emülsiyonlarda (medium internal phase emulsion MIPE) %34 ile %74 arasında değişmektedir [12,43].

2.2 Emülsiyon Kararlılığı

Emülsiyonlar termodinamik olarak kararsızdır. Kararlı bir emülsiyon, deneysel süre boyunca, dağılmış olan fazda hiçbir ayrılma göstermemeli, az bir çalkalama ile homojen olarak ilk haline gelebilmeli ve kolayca akabilmelidir [44]. Ayrıca kullanım süresi boyunca damlacık sayısı ve boyutunda önemli değişiklikler meydana gelmemelidir. Kararlı emülsiyonların oluşumu açısından emülsiyon türü, emülsiyonu oluşturan fazların kimyasal yapısı ve oranları, sıcaklık ve basınç gibi çevresel faktörlerin etkisi, emülgatör ve stabilizatörlerin rolü ve kimyasal yapısı ile her bir fazdaki katkıların etkisi tüm yönleriyle bilinmelidir.

Elektrostatik Etkileşimler: Emülsiyon polimerizasyon sistemlerinde yeterli kolloidal kararlılık, emülgatörlerin su-yağ arayüzeyinde adsorpsiyonuyla ve polimerizasyonun ilerlemesiyle büyüyen polimer parçacıklarının yüzeyleri üzerinde koruyucu kolloidlerin adsorpsiyonuyla sağlanır. Anyonik emülgatör moleküllerinden oluşan iki negatif yüklü kolloidal tanecik arasındaki etkileşimin toplam potansiyel enerjisi, iki komşu tanecik arasındaki elektrostatik itme kuvveti ile Van der Waals çekim kuvvetlerinin net etkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar [45,46]. İki yük arasındaki etkileşim aralarındaki mesafe azaldıkça artar. Ancak fiziksel olarak, atomik boyutlardaki mesafe söz konusu olduğunda birbirine yaklaşan atomların orbitalleri çakışır ve çok kuvvetli itmeler ortaya çıkar. Bu itmelere **Born itmeleri** denir. Born itmeleri orjinden yaklaşık bir atom boyutu mesafedeki potansiyel enerjiyle ifade edilir [47]. Kolloidal taneciklerin koagülasyonu için sürücü kuvvet Van der Waals çekim kuvvetleridir. Elektrostatik olarak kararlı kılınmış kolloidal taneciklerde kararlılık Deryaguin, Landau, Verwey ve Overbeek (DLVO) teorisi ile açıklanır. Bu

teori koloidal taneciklerin kararlılığını potansiyel enerji diyagramlarıyla açıklar. Etkileşimin toplam potansiyel enerjisinin (V_{toplam}) pozitif ve negatif işaretleri iki tanecik arasındaki net itme (V_{itme}) ve çekme ($V_{\text{çekme}}$) etkileşimlerini temsil etmek üzere iki küresel tanecik arasındaki etkileşimin potansiyel enerjisinin tanecikler arasındaki mesafeyle değişimi Şekil 2.3'de sunulmuştur.



Şekil 2.3 : İki yük arasındaki etkileşim aralarındaki mesafe.

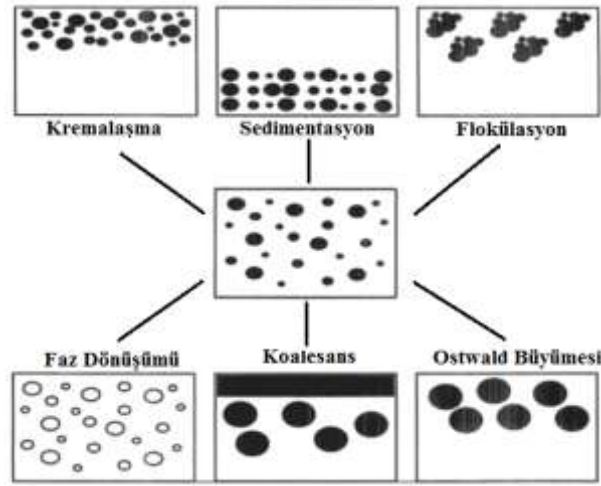
Etkileşimin toplam potansiyel enerjisi sıfıra yaklaştığında, yani iki tanecik arasındaki ayrılma mesafesi çok fazla olduğunda tanecikler arasındaki etkileşim kuvvetleri önemsiz olmaktadır. Tanecikler arasındaki mesafe azaldığında ise Van der Waals kuvvetlerinin etkisi ile tanecikler birbirini çekme eğilimi gösterir. Uzaklığın daha çok azalmasıyla tanecik çiftleri bir miktar daha elektrostatik itme kuvvetine maruz kalır. Taneciklerin birbirine en yakın olduğu durumda, toplam potansiyel enerji bariyeri, birbirini etkileyen bu taneciklerin devam eden bu yaklaşımına karşı koyar. Elektrostatik olarak kararlılığı sağlanmış iki küresel tanecik arasındaki kısa mesafeli yüzey ayrılmalarında potansiyel enerji eğrisinde derin bir minimum gözlenir, buna primer minimum denir. Primer minimum noktasında tanecikler arasındaki uzaklık en yakın yaklaşma mesafesidir (r_0). Bu durumda potansiyel enerji diyagramında gözlenen derinlik yüzey enerjisinin dağıtıcı kuvvetiyle ilişkilidir (~2 katı kadardır). Primer minimuma ulaşan iki tanecik arasında baskın olan kuvvetler çekim kuvvetleridir. Bu nedenle de taneciklerin aktivasyon enerjisi birbirine ve sıfıra yaklaşır, potansiyel enerji ise maksimum olur. Bunun sonucunda koloidal kararlılık bozulur, tanecikler birbirine yaklaşır ve kümelenir. Bu olaya koagülasyon denir. Orta

mesafeli etkileşimlerde ise elektrostatik itme kuvvetlerinin katkısı çekim kuvvetlerinin katkısından daha fazladır. Taneciklerin birbirini itmesiyle potansiyel enerji diyagramında bir maksimum gözlenir. Maksimum gözlendiği bu nokta primer maksimum noktası olarak adlandırılır. Bu durumda koloidal kararlılık korunmaktadır. Uzun mesafeli etkileşimlerde potansiyel enerji diyagramında eğrinin değişimi, r tanecikler arası mesafe olmak üzere, çekim kuvvetlerinin $1/r$ 'ye bağlılığına ve itmenin eksponansiyel olarak azalmasına karşı hassastır. Bu durum eğride sekonder bir minimum noktasına karşılık gelir ve bu noktada küresel tanecikler bir araya gelirler, bu olaya flokülasyon denir. Sekonder minimumdaki birleşme küçük bir enerji ile (çalkalama gibi) tersine çevrilebilir ancak primer minimumda birleşen taneciklerin ayrılması için çok yüksek bir enerji gerekir. Sekonder minimumda iki taneciği birbirinden ayırarak dispers etmek için gereken aktivasyon enerjisi $\Delta V_f/kT$ iken, primer minimumda $\Delta V_b/kT$ 'dir. Genellikle $\Delta V_b \gg \Delta V_f$ 'dir. Bu da primer minimumda bir araya gelen taneciklerin ayrılmasını ifade etmektedir. $V_m > 10kT$ olduğu durumda ise taneciklerin kinetik enerjisi kararlı kolloidaller oluşturmak için yeterlidir. ΔV_f 'nin yeterince küçük olduğu durumda primer minimumda tanecikler yapışmaz (Şekil 2.3).

DLVO teorisi, yüzeydeki yük yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak elektrolit konsantrasyonunun artmasıyla koloidal kararlılığın azalmasını açıklamaktadır [45,46]. Koloidal sistemlerin kararlılığını açıklayan bir diğer önemli kural ise Shultz-Hardy kuralıdır. Bu kural 1882 yılında Schultz negatif yüklü iyonlarla yaptığı bir çalışma ile tuzların koagülasyon etkisinin katyonların yük sayısı arttıkça arttığını gözlemlemiştir. Ardından 1900 yılında Hardy pozitif yüklü taneciklerin koagülasyon yeteneğinin anyonların yüküne bağlı olduğunu söyleyerek kritik koagülasyon konsantrasyonu (ccc) için Eşitlik 2.1'de verilen denklemi önermiştir. Verilen eşitlikte a ve b DLVO teorisinin etkisine bağlı olarak türetilen birer sabit, U ise kimyasal yapısına bağlı olarak yükün büyüklüğünü ifade etmektedir.

$$\log [ccc] = a - bU \quad (2.1)$$

Bir emülsiyonun kararlılığını bozan olaylar; kremalaşma (sedimentasyon), flokülasyon, koagülasyon, faz ayrılması, koalesans ve Ostwald damlacık büyümesi olarak tanımlanır. Emülsiyonun bozulmasıyla sonuçlanan kararsızlaşma proseslerinin herbiri aşağıda açıklanmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 : Emülsiyonlarda görülen kararsızlık durumları.

2.2.1 Kremalaşma (Sedimentasyon)

Kremalaşma olayı bir emülsiyonda aynı büyüklükte olmayan damlacıkların hareketi olarak da kabul edilir. Damlacıkların bu hareketi yerçekimi ve santrifüjden kaynaklanan dış kuvvetlerdir. Hareketler birbirini etkiler ve damlacıklar deforme olur. Dış fazın viskozitesi artırılarak emülsiyonun fiziksel kararlılığı artırılabilir. İki faz arasında yoğunluk farkı büyük olduğunda, dış fazın viskozitesi daha azdır. Damlacıkların çapı kremalaşma hızının tayini için en önemli faktördür. Damlacık çapını ve sürekli fazın yoğunluğunu azaltmakla kremalaşma hızı minimuma getirilebilir [48].

Bir emülsiyonda sürekli ve dispers fazların yoğunluk farkları yüksekse ve dağılan faz damlalarının boyutu homojen değilse bu damlaları hareket ederek bir araya gelir ve bir tabaka oluşturur. O/W türündeki bu emülsiyonlarda bu olay kremalaşma olarak gözlenir ve dağılan faz damlaları emülsiyon yüzeyinde bir tabaka oluşturur. Çünkü bu durumda dağılan faz yoğunluğu daha düşüktür. W/O türündeki emülsiyonlarda ise dağılan fazın yoğunluğu daha yüksek olduğundan dağılan faz damlaları yerçekiminin etkisiyle emülsiyonun altına doğru hareket eder ve bu kez de emülsiyonun altında bir tabaka oluşturur. Bu olay sedimentasyon olarak adlandırılır. Kremalaşma (sedimentasyon) olayları dış fazın viskozitesine, fazların yoğunluk farkına ve damlacık çapına bağlıdır [48].

2.2.2 Koalesans

Emülsiyon damlacıklarının birleşerek tek bir damla oluşturmasına koalesans denir. Emülsifiye olmuş damlacıklar zamanla üst üste yığılarak daha büyük damlacıklar oluşturur ve sonuç olarak emülsiyonu oluşturan fazlar birbirinden tamamen ayrılır. Bu durum büyük damlacıkların oluşmasını önlemek için elektriksel bariyerlerin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Emülsiyonlarda koalesansın önlenmesinde en önemli etken arayüzey bariyerinin mekanik dayanıklılığıdır. Elektriksel etkilerin ihmal edilebileceği, non-iyonik yüzey aktif madde içeren w/o ve o/w türündeki emülsiyonlarda bu olay özellikle geçerlidir [48,49]. Koalesans, makromolekül veya katı partikülleri içeren kalın arayüzey filmin oluşumu ile önlenir [48].

2.2.3 Flokülasyon

Dispers olan fazın flokülasyonu, kremalaşmadan önce, kremalaşma esnasında yada kremalaşmadan sonra meydana gelebilir [49]. Flokülasyon damlacıklar arasındaki kuvvetlere bağlı olarak zayıf (tersinir) yada çok kuvvetli (tersinmez) olabilir. Topaklar, yarıçaplarından dolayı bağımsız damlalara göre daha hızlı hareket ederler. Bu yüzden flokülasyon genelde kremalaşmayı hızlandırır. Fakat konsantre emülsiyonlarda jelimsi ağ yapıların kararlılık sağlayıcı etkileri yüzünden istisnai bir durum söz konusu olabilir. Küçük ve büyük damlaların kremalaşma hızlarının farklı olması onları monodispers sistemlerde birbirlerine daha fazla yaklaştırır. Bu da polidispersitenin flokülasyonu hızlandırdığı anlamına gelmektedir [48].

2.2.4 Ostwald Damlacık Büyümesi

Ostwald damlacık büyümesi büyük ve küçük damlacıklar arasındaki kimyasal potansiyel ve yüzey gerilimindeki farklılığın bir sonucu olarak meydana gelir. Küçük damlacıklar Kelvin etkisinin bir sonucu olarak sürekli fazdaki yüksek çözünürlüğe uğrar. Kelvin etkisi, sıvıyla beraber birleşen buhar basıncı ve bir sıvının yüzeyinin eğriliği arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır. Eğimli yüzey, düz yüzeylerden daha yüksek buhar basıncı sergiler. Bu nedenle küçük damlacıklar büyük damlacıklardan daha yüksek buhar basıncına sahiptir. Sonuç olarak, daha küçük damlacıklar çözünmeye ve arayüzey tabakasından difüzlennmeye daha elverişlidir. Damlacık koalesansı arayüzey tabakasının incilmesi ve sonradan parçalanmasının sonucu olarak meydana gelir [50,51].

2.2.5 Faz Ayrışması

Faz ayrışması geri dönüşümü olmayan bir kararsızlaşma prosesidir. Bu olayda damlacıkları çevreleyen film zamanla bozulur ve bu nedenle de bir süre sonra karıştırma ile iç faz globülleri dağıtılamaz duruma gelir, emülsiyonu oluşturan fazlar tamamen birbirinden ayrılır. Faz ayrışması damlacık büyüklüğüne, dispersiyon ortamının viskozitesine ve fazların hacim oranına bağlıdır. Fazların hacim oranının emülsiyon kararlılığına olan etkisi ikinci derecedendir. o/w türündeki emülsiyonlarda bu olay yağ oranının %74'den fazla olduğu durumda yağ globüllerinin birleşmesi ile ortaya çıkar. Bir emülsiyonda faz ayrışmasının gözlemlendiği iç faz hacim oranını veren değer kritik nokta olarak tanımlanır [48].

2.2.6 Faz Dönüşümü

Bir emülsiyonun w/o türünden o/w türüne dönmesine veya bunun tam tersine, yani başlangıçta emülsiyonu oluşturan fazların yer değiştirmesine faz dönüşümü denir. Bu olay emülsiyonun hazırlanması esnasında iki fazın karıştırılması, ısıtılması ve emülsiyonun soğutulması sırasında görülebilir. Dönüşümün meydana geldiği üç fazlı bölgenin tam ortasındaki sıcaklık değeri faz dönüşüm sıcaklığı (phase inversion temperature, PIT) olarak adlandırılır [48].

2.3 Emülsiyon Polimerizasyonu

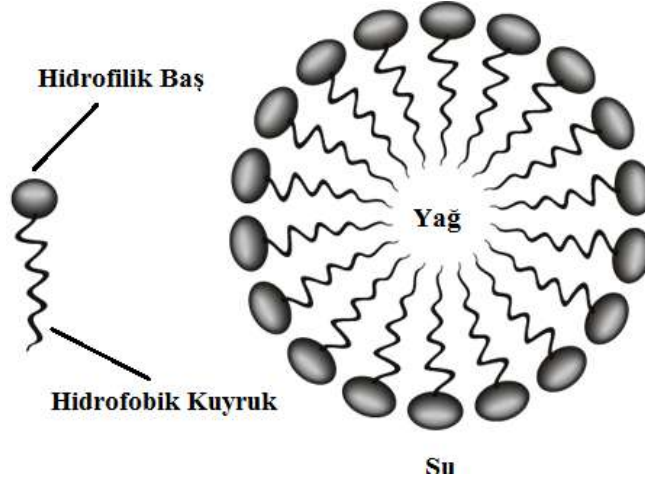
Emülsiyon polimerizasyonu su ortamında yürütülen bir polimerizasyon tekniğidir. Laboratuvar ölçekli bir reçetede emülsiyon polimerizasyonu için gerekli olan bileşenler su, monomer, başlatıcı, yüzey aktif madde ve zincir transfer ajanıdır (chain transfer agent, CTA). Bu dört temel bileşenin belirlenen sıcaklıkta bir yüzey aktif madde (emülgatör) yardımı ile karıştırılmasıyla sürekli fazda dağılmış monomer damlacıklarının kararlı bir emülsiyonu oluşur. Ticari emülsiyon polimerizasyonu reçetesi ise genellikle daha karmaşıktır. Bileşenlerin karmaşıklığı ve sistem kinetiğinin hassasiyeti, reçetedeki yada reaksiyon koşullarındaki küçük değişiklikler istenmeyen kalitedeki ürün oluşumuna sebep olabilmektedir. Bu sebepten ötürü uzun yıllardan beri kullanılmakta olan emülsiyon polimerizasyonunun reaksiyon mekanizması net bir şekilde bilinmemektedir. Emülsiyon polimerizasyonunun diğer polimerizasyon proseslerine göre göreceli olarak yüksek polimerizasyon hızı,

sıcaklık kontrolünün kolay olması, göreceli olarak yüksek molekül ağırlıklı polimerler üretilebilmesi ve ortam viskozitesinin çözelti ve kütle proseslerine göre daha düşük olması gibi avantajları bu prosesi ön plana çıkarmaktadır [52].

Emülsiyon polimerizasyonunda suda sınırlı oranda çözünen monomerler kullanılır. Bu kapsamda en çok kullanılan monomerler; stiren, bütadien, vinil asetat, akrilatlar, metakrilatlar, akrilik asit ve vinil klorürdür. Başlatıcı olarak ise genellikle suda çözünen başlatıcılar kullanılır. Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen proseslerde en yaygın kullanılan suda çözünen başlatıcılar amonyum persülfat, sodyum persülfat ve potasyum persülfat tuzlarıdır. Bunu takiben suda çözünen azo bileşikleri, özellikle iyonik grup içeren 2,2'-azobis (2-metil propinamidin) dihidroklorür kullanılır. Ticari emülsiyon polimerizasyonunda ise genellikle redoks başlatıcıları tercih edilir. Redoks sisteminin en tipik örneği ise tert-butil hidroperoksit ve sodyum metabisülfat redoks başlatıcılarıdır [52].

Emülsiyon polimerizasyonu sistemlerinin en önemli bileşeni ise yüzey aktif maddelerdir. Bir yüzey aktif madde (emülgatör olarak tanımlanır) hem hidrofilik hem de hidrofobik kısımlar içeren bir moleküldür (Şekil 2.5). Emülgatörlerin emülsiyon polimerizasyonu sistemlerinde kullanılmasının üç temel nedeni; su fazında dağıtılan monomer damlalarının kararlılığını sağlamak, polimerizasyon için izole reaksiyon bölgelerinin (misellerin) oluşumunu sağlamak ve kararlı son ürün oluşumu için büyüyen polimer partiküllerinin kararlılığını sağlamaktır [53].

Emülgatör molekülleri bir sıvıda az oranda çözünsün de sıvının arayüzey yada yüzey özelliklerini çarpıcı bir şekilde değiştiren maddelerdir. Bu yüzden çok düşük miktarlarda bile çözücülerin yüzey enerjisini hızlı bir şekilde düşürürler. Emülgatör moleküllerinin ana çözeltideki konsantrasyonlarının belli bir değeri aşması ile bu moleküllerin büyük bir kısmı misel olarak adlandırılan küçük kolloidal parçacıkları oluşturmak için toplanır. Emülgatör miktarının artması ile daha çok sayıda küçük boyutlu misel parçacıkları oluşur (Şekil 2.5). Bu durum çözeltideki emülgatörler ile miseller arasında dinamik bir denge olduğunu ispatlamaktadır [53,54].



şekil 2.5 : Yüzey aktif madde ve miselin yapısı.

Misellerin oluştuğu en düşük konsantrasyon kritik misel konsantrasyonu (CMC) olarak tanımlanır. CMC'nin altında kararlı bir emülsiyon oluşmazken, üstündeki konsantrasyonlarda misel oluşumu artış sergiler. Dolayısıyla emülsiyon polimerizasyonu sistemlerinde misel oluşumu ve sürekliliği açısından CMC değerinin korunması gerekir [54].

Yüzey aktif maddelerin (emülgatörlerin) sınıflandırılması hidrofilik gruplarına bağlı olarak yapılır. Buna göre; hidrofilik grubu anyon olan türler anyonik yüzey aktif maddeler, kation olanlar kationik yüzey aktif maddeler, iyonik olmayan bileşen türler ise non-iyonik yüzey aktif maddeler olarak sınıflandırılır. Hidrofilik grubun özelliklerinin pH'a bağlı olduğu durumda ise amfoterik yüzey aktif maddeler olarak gruplandırılırlar [52].

Bir emülgatörün hidrofilik ve lipofilik gruplarının oranı hidrofil-lipofil dengesi (Hydrophilic-Lipophilic Balance, HLB) değeri ile verilir. Bu değer emülsiyon polimerizasyonu için uygun yüzey aktif madde kullanımına karar verilmesini sağlar [55]. Yüzey aktif maddelerde eğer yağı seven grupların oranı daha fazla HLB değerleri daha düşüktür. Bunun tam tersi durumda ise, yani suyu seven hidrofilik grupların baskın olduğu durumda HLB değeri daha yüksektir [56].

Yukarıda sayılan ve emülsiyon polimerizasyonunun temel bileşenlerini oluşturan türler dışında elektrolitler, zincir transfer ajanları (Chain Transfer Agent, CTA) ve kompleks yapma ajanları da emülsiyon polimerizasyonu proseslerinde kullanılmaktadır. Elektrolitler; pH'ı kontrol etmek, yüzey aktif maddelerin hidrolizini önlemek ve başlatıcı etkinliğini korumak için eklenir. Elektrolitlerin eklenmesi ile

emülsiyon damlalarının boyut dağılımı daralır ve monodispers bir lateks oluşur. Ancak elektrolit türlerin varlığı aynı zamanda koagülasyona da sebep olabilir. CTA'lar ise molar kütle kontrol etmek için kullanılır. Bu amaçla en sık kullanılan CTA türleri merkaptanlardır. CTA'lar monomer ile beraber reaktöre beslenir ve zamana bağlı tükenme hızları ile monomer tükenme hızı dengelenir. Redoks başlatıcılarının kullanıldığı sistemlerde kullanılan kompleks yapıcı ajanlar ise çözeltide metal iyonlarını tutar ve bu iyonların kontrolsüz bir şekilde radikal türleri katalizlemesini önler [52].

2.4 Gözenekli Polimerler

Gözenekli polimerler düşük yoğunluk ve geniş yüzey alanları sayesinde ayırıcı membranlar [30], filtrasyon [57] ve kromatografi [58], doku mühendisliği [3], kataliz işlemleri [59], kontrollü ilaç salınım sistemleri [60], sensörler [61], gaz depolama aygıtları [62-64] vb. uygulamalarda birçok kullanım alanına sahiptir. Bu uygulamalarda uygun gözenekli polimerlerin kullanımı uygulamanın çeşidine göre birçok faktöre bağlıdır. Bu durumda, kullanılan polimerin kimyasal özellikleri olduğu kadar gözenek morfolojisi ve boyutu da önem taşımaktadır.

Gözenekli polimerlerin üretilmesinde farklı kimyasal bileşimlere sahip monomerler ve buna bağlı olarak da farklı polimerleştirme teknikleri kullanılabilir. Böylece farklı kimyasal fonksiyonallere sahip, farklı fiziksel ve morfolojik özellikler sergileyen gözenekli polimerler üretilir. Gözenekli polimerlerde gözeneklerin boyutu, nanometreden yüzlerce mikrona kadar değişen geniş bir aralıkta olabilir. Bu polimerlerin farklı uygulamalardaki etkinliği gözenek boyutlarına ve yüzey alanlarına kuvvetle bağlıdır. Bunların dışında gözenek geometrisi ve düzeni (hiyerarşik yapı), gözenekler arası geçişlerin olması (açık gözeneklilik) ve gözenek duvarlarında reaktif kimyasal grupların olması da uygulamalar açısından önem taşımaktadır.

International Union of Pure and Applied Chemistry'e (IUPAC'a) göre gözenek boyutunu esas alınarak gözenekli polimerler mikrogözenekli, mezogözenekli ve makrogözenekli olarak sınıflandırılır. Mikrogözenekli polimerler gözenek boyutu 2 nm'den küçük olan; mezogözenekliler 2-50 nm arasında olan ve makrogözenekliler 50 nm'den fazla olan polimerlerdir. Küçük gözenek boyutuna sahip mikrogözenekli

polimerler, mezo- ve makrogözenekli polimerlerden daha geniş bir yüzey alanına sahiptir.

2.4.1 Gözenekli Polimerlerin Üretim Yöntemleri

2.4.1.1 Çözücü Dökme

Doku iskeleleri hazırlamak için kullanılan bu yöntem, çok basit ve ucuzdur. Büyük ekipmanlar gerektirmez. Yöntemin esası çözelti buharlaştırılması işlemine dayanır. Yöntem iki farklı şekilde uygulanabilir. Bunlardan ilki kalıbın polimerik bir çözelti içine daldırılması ve sonra çözülden geri çekilmesi ile polimerik bir membran tabakasının hazırlanmasıdır. Diğeri ise uygun bir kalıba bir polimer çözeltinin eklenmesi ve ardından çözücünün uzaklaştırılması ile polimerik membran tabakası oluşturulmasıdır. Bu yöntem aşağıda kısaca açıklanan parçacık uzaklaştırma yöntemi ile birleştirilerek de kullanılabilir [65].

2.4.1.2 Parçacık Uzaklaştırma

Parçacık uzaklaştırma yöntemi, gözenekli polimer üretiminde kullanılan popüler yöntemlerden biridir. Kanallar yada gözenekleri üretmek için tuz, wax yada şekerler porojen olarak kullanılır. Burada tuz küçük parçalara ayrılır ve istenen boyuta sahip bu parçacıklar bir kalıba dökülür ve porojenle doldurulur. Ardından tuz dolu kalıba bir polimer çözeltisi dökülür. Çözücünün buharlaşmasından sonra, bu tuz kristalleri gözenekleri oluşturmak için suyun kullanılmasıyla yıkanır ve uzaklaştırılır [66].

Parçacık uzaklaştırılmış iskeleler yaklaşık 500 µm gözenek boyutuna ve %94-%95 civarında gözeneklilikle istenen kristaliniteye sahiptirler. Bu yöntemin uygulanması kolaydır. Porojenin şekli, boyutu ve porojen miktarının kontrolü ile gözenek boyutu da kolaylıkla kontrol edilir [66].

Bu yöntemin dezavantajı gözenek morfolojisinin kontrol edilememesidir. Bu dezavantajlar yüzünden yeni yöntemler geliştirilmiştir [66].

2.4.1.3 Gaz Köpürtme

Gözenekli polimerlerin üretim yöntemlerinin birçoğu organik çözücü kullanımı ve yüksek sıcaklık gerektirir. Proses tamamlandıktan sonra oluşan polimerin yapısında kalan türler bu malzemelerin kullanıldıkları ortamda yoğunlaşarak istenmeyen etkilere neden olur. Gaz köpürtme yöntemi ile gözenekli polimerler hazırlanırken

organik çözücüler kullanılmadığından ve bu proses yüksek sıcaklıklar gerektirmediğinden istenmeyen yan etkiler gözlenmez [67]. Bu yöntemde gözeneklilik genellikle yüksek basınçlı CO₂ ile sağlanır. Gözeneklilik polimer içinde çözünen gaz miktarına bağlıdır. Proses 800 psi gibi yüksek bir basınçta gerçekleştirilir. Bu koşullar altında çözünen CO₂ kararsız hale gelir ve polimerden faz ayrılmasına uğrar. Gözenek çekirdeklenmesi CO₂ molekülünün serbest enerjisi minimize etmek için kümelenmesi ile gerçekleşir. Oluşan gözenekler polimer hacminin önemli ölçüde genişlemesine sebep olur ve polimer yoğunluğu azalır. Köpürtme prosesinin tamamlanmasından sonra, birbirleriyle bağlantılı, üç boyutlu gözenekli yapılar oluşur [67]. Gözeneklerin morfolojisi proses şartlarının değiştirilmesi ile kısmen kontrol edilebilir.

2.4.1.4 Faz Ayrımı

Homojen çok bileşenli bir sistem bilinen koşullarda termodinamik olarak kararsızdır ve düşük serbest enerji için tek fazdan daha çok faza ayrılmaya eğilimlidir. Gözenekli polimerlerin üretilmesine yönelik faz ayrımı yöntemi, bir polimer çözeltilisini polimerce zengin faz ve polimerce az faz olmak üzere iki faza ayırma ilkesine dayanan sıcaklık değişimini gerektirir. Bu iki fazın ayrılmasından sonra çözücü uzaklaştırılır. Polimerce zengin faz katılaştırılır [68]. Faz ayırma yönteminin avantajı kontrol edilebilen gözenek morfolojisiyle üç boyutlu yapılar dizayn etmek için parçacık uzaklaştırma yöntemi gibi diğer gözenekli polimer üretim yöntemleri ile birlikte kolayca kullanılabilir olmasıdır [69]. Faz ayırma yöntemleri, filtrasyon ve gözenekli membranları üretimi için kullanılmaktadır.

2.4.1.5 Eriyik Esaslı Teknolojiler

Gözenekli polimer üretiminde kullanılan diğer bir yöntem de eriyik esaslı teknolojilerdir. Eriyik esaslı teknolojiler ekstrüzyon ve enjeksiyon kalıplamayı içerir. Polimerler, ekstruder veya enjeksiyon kalıplama makinalarında bozunma sıcaklığı dikkate alınarak önceden seçilmiş şişirme ajanları ile karıştırılır. Ardından bu karışım, ekstrüzyon ve enjeksiyon kalıplarına doldurulur. Proseste şişirme ajanının bozunması ile CO₂ ve H₂O açığa çıkar ve böylece gözenekli yapıya sahip polimerlerin oluşması sağlanır.

2.4.1.6 Fiber Bağlama

Fiber bağlama yöntemi, eriyik eğirme yada polimerik çözeltilerden kuru yada yaş sarmayla önceden üretilmiş fiberlerin fiziksel bağlanma yada örülmesine yönelik çok geniş çeşitlilikte proses yöntemlerini içermektedir. Belirli uzunluk ve çaptaki fiberler atmosfer ortamında indirgenerek gözenekli polimerleri oluşturur. Bu yöntem ile elde edilen gözenekli polimerlerin dayanımı oldukça yüksektir. Yöntemin dezavantajı ise porozite ve çözücülerin kontrol edilememesidir [70].

2.4.1.7 Dondurarak Kurutma

Dondurarak kurutma yöntemi, üç boyutlu bir gözenek yapısı oluşturmak üzere polimer çözeltisinin ilk önce uygun bir çözücüde çözünmesi ve ardından kriyojenik şartlar altında çalışan cihaza yerleştirilmesi esasına dayanır. Bu metotun temeli süblimleşmedir [71]. Örneğin, PLGA gibi sentetik polimerlerin buzlu asetik asitte yada benzende çözünür ve çözelti daha sonra gözenekli matrisler elde etmek üzere dondurarak kurutulur [72].

Bu tekniğin en önemli avantajı yüksek sıcaklık ve uzaklaştırma adımını içermemesidir. Dezavantajı ise küçük gözenek boyutu ve uzun proses zamanı gerektirmesidir [71]. Gözenek boyutu, dondurma hızı ve pH ile kontrol edilebilir.

2.4.1.8 Emülsiyon Kalıplama (Kolloidal Kalıplama)

Gözenekli polimerlerin yukarıda anlatılan tüm yöntemler ile üretilmesi mümkündür; ancak elde edilen nihai ürünün morfolojik özelliklerinin kontrol edilebilirliğinde zorluk yaşanmaktadır. Son yıllarda birçok araştırmacı yüksek gözenek yapısına sahip polimerleri elde etmek için emülsiyon kalıplama yöntemine yönelmiştir. Bu yöntem ile çoğunlukla açık hücreli yapı, düşük yoğunluklu ve yüksek gözenekli polimerler üretilmektedir [73,74]. Ayrıca yöntemin hızlı ve pratik olması ile düşük maliyetler içermemesi sebebi ile emülsiyon kalıplı gözenekli polimerler hem endüstride hem de biyolojik uygulamalarda potansiyel kullanım alanına sahiptir.

2.5 Emülsiyon Kalıplama (Kolloidal Kalıplama) Yöntemi

Emülsiyon kalıplama yöntemi ile hazırlanan açık hücreli yapı polimerler, yüksek gözenekli ve geniş yüzey alanlı yapıları ve birbirine bağlanmış gözeneklerin sağladığı avantajlar nedeniyle pek çok farklı alanda kullanım olanağına sahiptir [13].

Bu yöntem yüksek iç fazlı emülsiyonların (HIPE'lerin) polimerleştirilmesi esasına dayanır. HIPE'ler sürekli bir faz içinde yüksek orandaki iç fazın homojen damlalar halinde dağıtılması ile elde edilen konsantre sistemlerdir. Bir HIPE'de dağılan faz hacmi toplam emülsiyonun en az %74'ünü oluşturur ve uygun şartlarda bu oran %99'a kadar çıkabilmektedir [12]. 0.74 hacim oranı düzenli ve deforme olmamış küresel olarak paketlenmiş damlaların maksimum hacim oranını temsil eder.

HIPE'lerin temeli 1962-1963 yıllarında Bartl ve Bonin ile 1973 yılında Lissant'ın su içeren reçine sistemlerinin (w/o) türündeki emülsiyonlarla polimerizasyonu konusundaki çalışmaları ile atılmıştır. Ayrıca HIPE'lerin non-Newtonian yapısı ve tiksotropik özellikleri ilk kez Lissant tarafından açıklanmıştır. HIPE'ler Bingham akışkan özelliğine sahip emülsiyonlardır [12,43]. Bu emülsiyonlar aynı zamanda konsantre emülsiyonlar [75,76], jel emülsiyonlar [77-79] ve hidrokarbon jeller [80] olarak adlandırılır.

2.5.1 HIPE Kararlılığı

HIPE'ler termodinamik olarak kararsızdır; ancak kinetik kararlılık derecesi değişkenlik gösterir. HIPE'nin kararlılığı büyük oranda iç faz hacim oranına bağlı olduğu kadar emülgatörün türü ve konsantrasyonu, monomerlerin hidrofilik özelliklerine, çapraz bağlayıcının türü, sıcaklık, karıştırma hızı ile su fazındaki elektrolit miktarına da bağlıdır.

İlk olarak iç faz hacim oranı kararlı HIPE oluşumu için büyük önem taşımaktadır. İç faz hacim oranı %74'ün üzerine çıktığında, çok yüzlü monodispers damlacıklar deforme olabilir. Teorik analizler, çok yüzlü monodispers bir sistemin polidispers bir sisteme tercih edilebileceğini gösterir. Bu konuyla ilgili bir çalışmada %74-94 oranında iç faz varlığında romboidal dodekahedral paketlenmenin, %94'ün üzerindeki iç faz varlığında düzgün dört yüzlü paketlenmenin olduğu vurgulanır [43]. Daha sonraki çalışmalar ise pentagonal dodekahedral paketlenmenin %96'nın üzerindeki iç faz oranlarında oluşabileceğini gösterir. PS esaslı HIPE'lerden elde edilen gözenekli polimerlerin ilk araştırmaları ise polimer yapısındaki boşlukların kısmen monodispers ve çok yüzlü şekilde olduğunu vurgular [81].

Emülgatörler HIPE'yi kararlı hale getirmek için kullanılır, bu yüzden faz ayrılması yada faz dönüşümünü engellemek için sürekli fazda tamamen çözünmelidir. Bunun

yanı sıra emülgatörün moleküler geometrisi de HIPE kararlılığı için oldukça önemlidir. Su-yağ arayüzeyinde emülgatör moleküllerinin adsorplanarak film tabakası oluşturması gerekmektedir. Emülsiyon bileşiminde yardımcı emülgatörlerin kullanımı ile de HIPE kararlılığı değişkenlik göstermektedir.

Karıştırma hızı ve süresinin HIPE yapısı üzerine önemli bir etkisi vardır. Viskozitenin artışı ile koalesans azalır ve kararlılıkta optimum bir artış gözlenir. Ancak çok yüksek viskozitelerde yüksek kayma hızı neden ile iç faz damlalarının dağıtılması zorlaşır. Damlalar karıştırma ile daha monodispers bir hale getirilebilir. Fakat polidispersitenin azalması HIPE'yi daha viskoz yapar ve karıştırmayı daha da zorlaştırır.

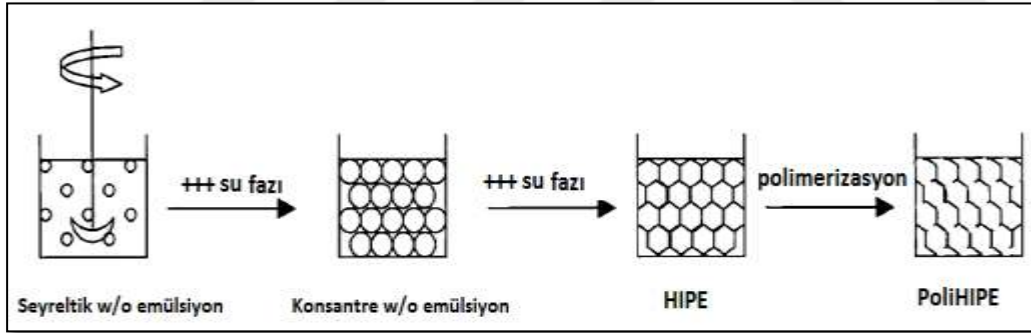
Kararlı bir HIPE elde etmek için bir diğer parametre ise emülgatör ile dispers faz arasında çok daha düşük arayüzey gerilimi olması, rijit bir arayüzey filmi oluşması ve emülgatörün hızlı bir şekilde arayüzeyde adsorplanmasıdır. HIPE kararlılığı kinetiktir ve iç faz damlacıkları arasındaki itmeye bağlıdır. İyonik emülgatörler HIPE'leri elektrostatik itme yolu ile kararlı hale getirirken, non-iyonik emülgatörler HIPE'leri sterik itme ile kararlı kılar. Fazlar arasındaki yüksek arayüzey gerilimi, güçlü bir arayüzey filmi oluşturmak için arayüzde emülgatör adsorpsiyonunu artırır. Koalesansa karşı eğilim, arayüzey film kuvvetinin artmasıyla azalır. Emülsiyon içindeki tuzun varlığı ise ayrıca düzenli yapı oluşturmak için yüzey aktif grupların paketlenilme kabiliyetini artırır.

HIPE kararlılığına ilişkin yapılan bir literatür çalışmasında emülsiyona NaCl'nin eklenmesi ile w/o HIPE'lerde arayüzey filminin sertliğinin arttığı görülmüştür. HIPE'lerin elastik modülü ve görünür akma gerilmesi yükselmiş ve kararlılıkları artmıştır [82]. Kalsiyum klorür hidrat ve potasyum sülfat içeren çeşitli tuzlar HIPE'leri kararlı hale getirmek için kullanılır. Kullanılan tuzun yapısı önemlidir [83]. Tuzlar, su fazında non-iyonik emülgatörlerin etkileşimini azaltır, dolayısı ile emülgatör-emülgatör etkileşiminin artması ve daha düzenli bir arayüzeyin oluşumu HIPE kararlılığının artışında daha da etkilidir [84]. Ayrıca tuzlar, Ostwald damlacık büyümesini engelleyerek kararlılığı artırır. HIPE'lerin kararlılığı, hem w/o hem de o/w sistemler için su-yağ arayüzey serbest enerjisi ile ilişkilendirilir. Daha geniş arayüzey serbest enerjisi ile mükemmel HIPE kararlılığı sağlanır.

W/O türündeki bir HIPE'de organik bileşenin (monomerin) polaritesi de kararlılığı önemli ölçüde etkiler. Polar organik bileşenler daha hidrofobik emülgatörler gerektirirken, hidrofobik organik bileşenler daha hidrofilik emülgatörler gerektirir. Çünkü alifatik organik gruplu HIPE'leri oluşturmak aromatik gruplu HIPE'leri oluşturmaktan çok daha kolaydır [85]. O/W türündeki bir HIPE'de yağ fazı aromatik yada halojenli organikler içerdiğinde, emülgatör ve dispers faz arasındaki ilişki yüzünden non-iyonik emülgatör kullanarak bir HIPE oluşturmak çok zordur. Sürekli fazın viskozitesinin artması ile dispers faz miktarı azalır [86].

2.5.2 HIPE'lerin Polimerleştirilmesi

HIPE'lerin monomer içeren sürekli fazının çapraz bağlanması yada polimerizasyonu ile hiyerarşik, makrogözenekli ve açık hücresel yapı polimerler elde edilir (*bknz.. Şekil 2.6*). Bu yöntem ile açık hücresel yapı polimerlerin sentezi ilk kez 1985 yılında Unilever araştırmacıları Barby ve Haq tarafından St ve DVB esaslı HIPE'lerin çapraz bağlanmasıyla gerçekleştirildi ve elde edilen polimerler "poliHIPE" adı ile patentlendi [13].



Şekil 2.6 : HIPE'lerden hiyerarşik makrogözenekli poliHIPE eldesi.

Çapraz bağlı ve yüksek gözenekli poliHIPE'lerin gözenek morfolojisi HIPE kalıpları tarafından belirlenir. Kısacası istenilen morfolojik özelliklere sahip bir poliHIPE elde etmek için ilk kriter HIPE kararlılığının sağlanmasıdır; HIPE kararlılığını etkileyen tüm parametreler poliHIPE morfolojisini de etkiler. Termodinamik olarak kararlı HIPE'lerin oluşumundaki en önemli faktör kullanılan emülgatörün yapısı ve konsantrasyonudur. Birbiriyle bağlantılı açık hücresel yapının çapraz bağlanma sonucunda sürekli fazın büzülmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. HIPE'lerde dağılan faz damlacıklarının kontrolü ile 1 µm'den 100 µm'ye kadar değişen boşluk (hücre) çapına sahip polimerler elde edilir. PoliHIPE'ler hazırlanan emülsiyonların uygun

kalıplar içinde polimerleştirilmesiyle üç boyutlu yapı kazanır ve elde edilen polimer kullanılan kalıbın şeklini alır. Bu nedenle de bu polimerler monolit, mikroküre veya film şeklinde hazırlanabilir.

Barby ve arkadaşlarının poliHIPE patentini almasından sonra günümüze kadar geçen süre içerisinde poliHIPE'lere yönelik geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır [9,87]. PoliHIPE'lerin üç boyutlu yapısını etkileyen faktörler tüm detaylarıyla araştırılmıştır. Bu araştırmalar poliHIPE'lerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin geliştirilmesini, sentez yöntemlerini ve farklı uygulamalarda kullanılmak üzere fonksiyonlandırılmasını içermektedir. Fonksiyonlu poliHIPE'lerin üretiminde HIPE formülasyonunda kullanılacak fonksiyonlu monomerlerin sayısı, monomerlerin polarlığı ve bu sebeple emülgatör seçiminin zorlaşmasına bağlı olarak oldukça sınırlıdır [95]. Bu yüzden poliHIPE'lerin hazırlanmasında en yaygın kullanılan monomer ve çapraz bağlayıcı sırası ile St ve DVB'dir [13,88-91]. Yüksek hidrofobik yapıya sahip olan St ile %90 iç faz oranına kadar çıkabilen w/o türünde HIPE'ler üretilir [92,93]. Ancak son yıllarda poliHIPE'lerin uygulama alanlarının artırılması amacıyla farklı monomer ve çapraz bağlayıcıların kullanılması ile yeni poliHIPE sistemlerinin sentezi konusunda büyük gelişmeler kaydedilmiştir.

Glisidil metakrilat (GMA), yapısındaki epoksi grupları sayesinde fonksiyonel polimerlerin hazırlanması için sıklıkla kullanılan reaktif bir monomerdır. GMA esaslı ilk poliHIPE sentezi Krajnc ve arkadaşları tarafından 2005 yılında GMA ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) esaslı HIPE'lerin çapraz bağlanması ile gerçekleştirilmiştir [94]. Uygun çapraz bağlayıcı varlığında elde edilen GMA esaslı poliHIPE'ler kromatografik uygulamalarda kullanım potansiyeline sahiptir. Ayrıca elde edilen GMA esaslı poliHIPE'lerin mekanik özelliklerini geliştirmek için 2-etil hegzil akrilat (EHA) monomeri de kullanılmaktadır [1]. Böylece poliHIPE'lerin biyoreaktörlerde ve protein saflaştırılmasında kullanımını kolaylaştırmıştır. 2009 yılında Barbeta ve arkadaşları GMA ve DVB kullanarak hazırladıkları HIPE'lerin çapraz bağlanması ile GMA-DVB esaslı poliHIPE'leri sentezlemiş ve yüksek kimyasal kararlılık ile hızlı kütle transferine sahip polimer parçaları elde etmişlerdir [95]. 2012 yılında ise Mert vd. tarafından poliHIPE'lerin ağır metal giderimindeki etkinlikleri incelenmek için doymamış poliester reçinesi ile GMA kullanılarak poliester-GMA esaslı poliHIPE'lerin sentezi gerçekleştirilmiştir [24].

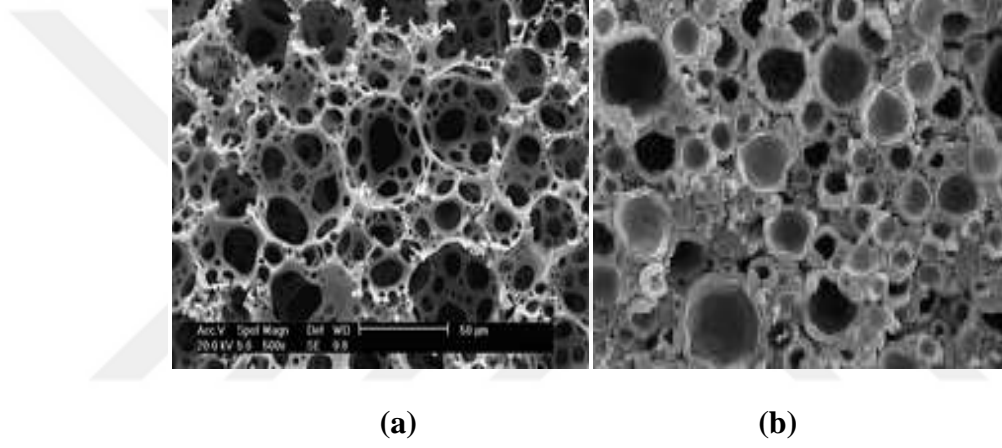
4-vinilbenzen klorür (VBC) fonksiyonel poliHIPE'lerin sentezinde kullanılan hidrofilik monomerler arasında önemli bir yere sahiptir. VBC esaslı poliHIPE'lerin sentezine ilişkin araştırma ilk kez 2005 yılında Krajnc tarafından gerçekleştirilmiştir [29]. Katı ve çözelti fazındaki organik sentezler için destek malzemeler olarak kullanılmak üzere elde edilen bu poliHIPE'ler daha sonraki yıllarda Krajnc ve Cameron tarafından [96] geliştirilmiştir.

Son yıllarda biyoyumlu ve biyobozunur malzeme üretimine yoğun bir ilgi söz konusu olmuştur. Bunun sonucunda biyobozunur poliHIPE'lerin sentezlenmesi amacıyla yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Christenson v.d. tarafından sırası ile poli(propilen fumarat) (PPF) makromonomeri ve propilen fumarat diakrilat (PFDA) çapraz-bağlayıcısı kullanılarak doku mühendisliği uygulamaları için fumarat esaslı biyobozunur poliHIPE'ler elde edilmiştir [35]. Daha sonraki yıllarda ise Yumelsky ve Silverstein tarafından emülsiyon kalıplama yöntemi kullanılarak yine doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmak üzere yarı-biyobozunur poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) içeren St ve akrilat esaslı biyobozunur gözenekli polimerler elde edilmiştir [33]. Literatürde biyobozunur ve enjekte edilebilir propilen fumarat dimetakrilat (PFDMA) esaslı poliHIPE'lere ilişkin çalışmalar Cosgriff-Hernandez tarafından gerçekleştirilmiştir. (PFDMA) esaslı poliHIPE'lerin *in vitro* hücre üremesi incelemeleri yapılmıştır ve bu incelemelerin sonucunda bu poliHIPE'lerin doku mühendisliği uygulamalarında, kemik greftlerinde kullanılabilecek potansiyel birer aday oldukları saptanmıştır [36].

Son yıllarda başta tıp ve diğer endüstriyel uygulamalarda kullanılmak üzere magnetik özellik gösteren polimerik destek malzemeleri üretimine olan ilgi artmıştır. Bu malzemeler uygulanan magnetik alana cevap verebilme yeteneğine sahiptir [97]. Bu yüzden poliHIPE'lere magnetik özellik kazandırılması ile elde edilen malzemelerin çok çeşitli alanlarda kullanılması amaçlanmıştır. Fakat emülsiyon sistemi içerisinde inorganik parçacıkların kararlılığının zor olması sebebi ile inorganik parçacık içeren poliHIPE'lerin sentezlenmesini kısıtlanmıştır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için parçacıkların uygun bileşiklerle kaplanması sonucunda elde edilen emülsiyonlar Pickering emülsiyonlar sentezlenmiştir [89,98-100]. 2012 yılında Mert vd. tarafından yapılan bir çalışmada ise humik asit ile modifiye edilen magnetik nanopartiküller klasik HIPE sistemlerine katılarak magnetik alanda cevap veren poliHIPE'lerin sentezini gerçekleştirilmiştir [24].

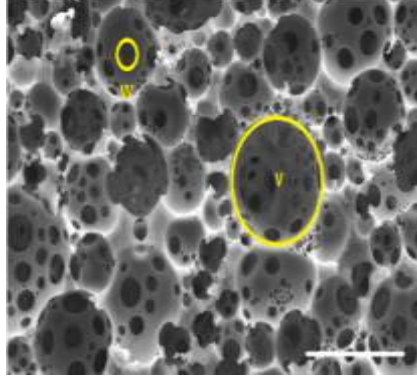
2.5.3 PoliHIPE Morfolojisi

PoliHIPE'ler hiyerarşik gözenek dağılımına sahiptir. Hiyerarşik gözenekler genellikle 5 µm-100 µm aralığındadır ve bu aralık klasik poliHIPE morfolojisinin görülmesi anlamına gelmektedir. PoliHIPE'lerdeki gözenekler aynı zamanda "boşluk" olarak adlandırılmaktadır. Gözenek morfolojisi emülgatör çeşidi ve miktarı ile alakalıdır. Emülgatör miktarı sürekli faz hacmine göre %5'in altındayken kapalı hücre yapısına sahip polimerler, %7'nin üzerinde iken gözenek geçitleri ile hücreleri birbirine bağlı açık hücresel yapıya sahip polimerler oluşur [89] (Şekil 2.7). HIPE bileşimindeki emülgatör miktarının artmasıyla dispers faz damlacıklarının boyutu azalır çünkü damlacıkları çevreleyen dış faz örtüsünün kalınlığı azalır.



Şekil 2.7 : (a) Açık gözenekli poliHIPE ve (b) kapalı gözenekli poliHIPE [94].

PoliHIPE'ler karmaşık bir gözenek morfolojisine sahip yüksek gözenekli ve geçirgen polimerlerdir. Boşluk/hücre olarak adlandırılan büyük gözenekler kimi zaman pencere veya koridor olarak adlandırılan daha küçük boyutlu gözenek geçitleriyle birbirine bağlıdır. Gözenek boyutları nanometreden mikrometre seviyesine kadar değişebilir [100]. Gözenek geçitleri polimerizasyon boyunca [101] emülsiyon kalıplarında komşu damlacıkların bağlantı noktalarında şekillenebilir ve poliHIPE'lerin geçirgenliğinden sorumludur. Klasik bir poliHIPE'nin SEM görüntüsü Şekil 2.8'de sunulmuştur.



Şekil 2.8 : Klasik bir poliHIPE'nin SEM görüntüsü: (v) boşluk/hücre; (w) pencere/koridor [101].

Gözenek geçitlerinin oluşum mekanizması emülgatör miktarı ve iç faz hacim oranına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda poliHIPE'lerdeki gözenek geçidi oluşum prosesi için farklı yaklaşımlar öne sürülmüştür: Cameron ve arkadaşları [102] monomerlerin polimerlere dönüşümü boyunca özgün (içsel) hacim daralması sebebiyle şekil aldığını, Menner ve Bismark [103] ise emülgatörün fazla polimerin az olduğu bölgelerde polimerizasyon boyunca damlacıklar arasındaki bağlantı alanlarında polimerleşen organik fazın emülgatörün faz ayrılmasından dolayı şekil aldığını önermiştir. Kolloidal tanecikler kullanılarak emülgatörsüz hazırlanan Pickering HIPE'lerden üretilen poliHIPE'lerde (bunlar genellikle poli-Pickering-HIPE'ler olarak adlandırılır) ise gözenek geçitleri genellikle tıkanmıştır ve yapıya kapalı hücre morfolojisi hakimdir [100,101]. Sonuç olarak gözeneklerin oluşumu ve gözenek geçitleri iyi tanımlanmış poliHIPE'ler, HIPE'lerin kompozisyonunun uygun hale getirilmesiyle elde edilebilir. PoliHIPE'lerin yüzey alanı genellikle $5-20 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ arasında değişir. HIPE bileşimine organik bir çözücünün eklenmesiyle gözeneklilik ve buna bağlı olarak geçirgenlik ile yüzey alanı organik sürekli faza porojenlerin ilavesiyle artırılabilir [103-107]. HIPE bileşimine organik bir çözücünün eklenmesiyle yüzey alanları $700 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ 'e kadar çıkarılabilir. Bunun nedeni organik çözücünün yapıda daha küçük boyutlu ikincil gözenekler oluşturmasıdır. Bu ikincil gözenek yapısı, polimerleşme boyunca HIPE'nin sürekli fazında oluşan faz ayrılmasının bir sonucudur. Böylece organik çözücü faz ayrılmasının başlamasını geciktirmiş olur ve daha küçük gözenekler üreterek daha yüksek yüzey alanlı polimerlerin oluşumuna olanak sağlar [104,105,107]. Klasik poliHIPE'lerin yoğunluğu 0.1 g cm^{-3} iken, emülgatör türü ve miktarı değiştirilerek veya farklı

miktarlarda organik çözücüler kullanılarak yoğunluğu 0.0126 gcm^{-3} gibi çok daha düşük değerlere ulaşan poliHIPE'ler sentezlenebilir [108].

2.5.4 PoliHIPE'lerin Mekanik Özellikleri

Farklı kimyasal fonksiyonallitelere sahip monomerlerin kullanılması ile hazırlanan poliHIPE'lerin yapısal özelliklerinin üstün morfolojik özellikleriyle birleştirilmesi, bu malzemelere endüstriyel ve biyolojik uygulamalarda oldukça geniş bir kullanım potansiyeli sağlamaktadır. Ancak yapılarında yüksek oranda boşluklar bulunması sebebiyle mekanik özellikleri oldukça zayıftır ve bu durum poliHIPE'lerin gerçek uygulamalarını sınırlandırmaktadır. PoliHIPE'lerin zayıf mekanik özellikleri farklı yaklaşımlarla geliştirilebilir. Bu yaklaşımlar genel olarak polimer matrisin takviyelendirilmesini, daha dayanıklı bir polimer iskeleti oluşturabilmek için esnekliği ve tokluğu artıran ve aynı zamanda kırılabilirliği azaltan monomerlerin kullanılmasını veya polimerin içerisindeki boşluk oranının azaltılmasını kapsamaktadır [103]. Boşluk oranının azaltılması poliHIPE'lerin yoğunluğunu arttırdığından tercih edilen bir yaklaşım değildir. Çünkü özellikle doku mühendisliği ve kemik greftlerinde kullanılan malzemelerin düşük yoğunluklu olması beklenir. Takviyelendiricilerin emülsiyon sistemine eklenmesi ise farklı araştırmalara konu olmuştur. Örneğin Menner vd. (2008) emülsiyon bileşimine titanyum nanopartikülleri ve karbon nanotüpler eklerken Wu vd. (2010) silanlanmış silika nanopartiküllerini takviyelendirici olarak kullanmıştır. Başka bir çalışmada ise Shirshova vd. (2011) çimento ekleyerek hazırladıkları HIPE'leri çapraz bağlayarak kompozit yapılı poliHIPE'ler sentezlemiştir. Konsantre emülsiyon sistemlerinin kalıp olarak kullanılması ise mekanik dayanımı arttırmak için uygulanan başka bir yaklaşımdır. Bu kapsamda orta iç fazlı emülsiyon (MIPE) olarak adlandırılan ve sürekli faz hacmi toplam emülsiyon hacminin %40'ına kadar arttırılan sistemler kalıp olarak kullanılmıştır ve bu yaklaşım ile poliMIPE olarak adlandırılan malzemeler elde edilmiştir [103].

Kovačić vd. (2012) ise; klasik fonksiyonlu monomerlerin yerine yapısal halkalı monomerler kullanarak mekanik özellikleri geliştirmeyi tercih etmiştir. Bu amaçla halka açılması metatez polimerizasyonu (ROMP) ile disiklopentadien (DCPD) esaslı poliHIPE'ler sentezleyerek elde edilen poliHIPE'lerin mekanik özelliklerini incelemiştir. 2011 yılında yayınlanan bu çalışma ile elde edilen poliHIPE'ler

günümüze kadar sentezlenen benzerleri arasında en yüksek mekanik dayanımlı malzemeler olma özelliğine sahiptir [109].



3. MATERYAL VE METOD

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Gliserol 1,3-digliserolat diakrilat (GDA, %98, Aldrich), 2-etilhegzil akrilat (EHA, %98, Aldrich), 1,3-butandiol dimetakrilat (BDDMA, %95, Aldrich), Pluronic L121 (poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli(etilen glikol), \overline{M}_w :4400, Aldrich), hidroksiapatit (HA, %97, Aldrich), sodyum klorür (NaCl, %99, Aldrich), sodyum bikarbonat (NaHCO₃, %99.7, Aldrich) potasyum klorür (KCl, %99, Aldrich), potasyum bifosfat (K₂HPO₄, %98, Aldrich), magnezyum klorür heksahidrat (MgCl₂.6H₂O, %99, Aldrich), hidroklorik asit (HCl, %37, Aldrich), kalsiyum klorür (CaCl₂, %99, Aldrich), sodyum sülfat (Na₂SO₄, %99, Aldrich), 2-Amino-2-(hidroksimetil) (Tris, %99.8, Aldrich) ve toluen (%99.8, Aldrich) herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan direkt kullanıldı. 2,2'-Azobisizobütironitril (AIBN, Merck) etanolden kristallendirilerek kullanıldı. Tüm deneysel çalışmalarda ultra saf deiyonize su kullanıldı.

3.2 Karakterizasyon

3.2.1 Morfolojik Özellikler

Hazırlanan poliHIPE monolitlerin morfolojik özellikleri, Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Arge Merkez Laboratuvarı'nda FEI-Philips XL30 ESEM-FEG (Philips, Eindhoven, The Netherlands) model Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM) kullanılarak belirlendi. PoliHIPE numuneleri 1.0 mm x 1.0 mm boyutunda kesildi. Hazırlanan numuneler çift yönlü bant ile metal ayaklar üzerine tutturuldu. Numunelerin yüzeyi iletken olmadığı için hazırlanan numunelerin yüzeyi vakum altında altın ile kaplandı. Daha sonra bu numuneler farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri çekilmesi için örnek yuvasına yerleştirildi.

PoliHIPE monolitlerinin spesifik yüzey alanı, ortalama gözenek boyutu ve ortalama gözenek hacmi Micromeritics Gemini VII 2390t Tam Otomatik BET Yüzey Alanı

ve Gözenek Boyutu Analiz Cihazı ile ölçüldü. Yüzey alanı ve gözeneklilik tayini Yalova Üniversitesi Polimer Mühendisliği Bölümü BET Laboratuvarı'nda yapıldı. Tüm ölçümler poliHIPE numuneleri toz haline getirildikten ve 80°C'de 24 sa süre ile degaz edildikten sonra gerçekleştirildi. Degaz işlemi Micromeritics FlowPrep 060 Preparation Station ile yapıldı.

3.2.2 Isıl Özellikler

PoliHIPE monolitlerinin ısıl kararlılıkları termogravimetrik analiz (TGA) ile 25°C-650°C aralığında, 10°C /dak ısıtma hızı ile inert ortamda gerçekleştirildi. Analizlerde Seiko TG/DTA 6300 (Seiko Instruments Inc., Tokyo, Japan) Termal Gravimetrik Analiz (TGA) cihazı kullanıldı ve ölçümler Yalova Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.2.3 Mekanik Özellikler

PoliHIPE monolitlerinin mekanik özellikleri 10 kN kapasiteli Zwick Roell Z020 (Zwick GmbH & Co.KG, Germany) Universal Test Cihazı kullanılarak Yalova Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda belirlendi. Ölçümlerde 15 mm x 10 mm boyutlarında hazırlanan poliHIPE monolitleri test numunesi olarak kullanıldı. Numunelerin basma modülleri ve basma dayanımları 1.0 mm/dk hızında basma kuvveti uygulanarak ölçüldü. Her bir poliHIPE örneği için en az üç farklı test numunesi kullanılarak ölçümler tekrarlandı ve üç ölçümün ortalaması alınarak basma modülleri ve basma dayanımları hesaplandı.

3.2.4 Biyobozunma Özellikleri

PoliHIPE monolitlerinin *in vitro* değerlendirmeleri stimüle vücut sıvısı (situmuli body fluid, SBF) ortamında yapıldı. Biyobozunma davranışları ise SBF içine daldırılan numunelerin kütle kayıplarının ölçülmesi ile incelendi. Bu amaçla hazırlanan poliHIPE'lerden kesilen belirli ağırlıklardaki numunelerin vücut ısısına ayarlanmış inkübatör ortamındaki ağırlık kayıpları zamana bağlı olarak incelendi. SBF'nin hazırlanması ve inkübatör ortamında gerçekleştirilen biyobozunma deneyleri aşağıda ayrıntılı olarak açıklandı.

SBF Hazırlanması

Vücut sıcaklığına kalibre edilmiş (~36°C) 500 ml ultra saf bidestile suya manyetik karıştırma eşliğinde (200 rpm) 8.036 g NaCl eklendi. NaCl'nin çözünmesinin ardından karışıma sırasıyla 0.352 g NaHCO₃, 0.225 g KCl, 0,15 g K₂PO₄, 0,311 MgCl₂.6H₂O eklendi. Daha sonra bu karışıma damla damla 1 M'lık HCl çözeltisinden 25 ml eklendi ve ardından sırasıyla 0.293 g CaCl₂ ve 0.072 g Na₂SO₄ katıldı. Karıştırma işlemine tüm maddeler çözünene ve homojen bir çözelti elde edilene kadar devam edildi. Daha sonra çözeltinin hacmi 450 mL ultra saf bidestile su ilave edilerek 950 ml'ye tamamlandı. Ardından çözeltinin pH'si 6.118 g tris ve 12.5 ml HCl (1M) kullanılarak HI 2211pH/ORP Meter (Inna Instruments) model bir pH-metre ile ayarlandı. Bu işlem sırasında tris ve HCl tamamen tükenene kadar pH önce tris eklenerek pH=7.45'e, sonra HCl eklenerek 7.42'ye ayarlandı. Tris ve HCl tamamen tükendikten sonra pH değeri 7.42 olan SBF elde edildi. hazırlanan SBF oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kullanıldı.

Biyobozunma Testi

Homopolimer ve kopolimer yapılarında hazırlanan poliHIPE monolitlerinden disk şeklinde kesilen numunelerin tartımı alındıktan sonra numuneler SBF içeren petri kaplarına yerleştirildi ve bir başka petri kabı ile ağızları kapatılarak numunelerin SBF içine tamamen batması sağlandı. Ardından numuneler 36°C'deki inkübatöre yerleştirildi. 2, 4, 6 ve 8 haftalık zaman periyotlarında SBF ortamında bekleyen numuneler çıkartıldı, ve vakum etüvünde 40°C'de 24 sa kurutulduktan sonra tekrar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Biyobozunma davranışları kütle kayıplarına bağlı olarak karakterize edildi. 8 haftanın sonunda inkübatörden alınarak vakum etüvünde kurutulan numunelerin morfolojik özelliklerinin değişimi SEM ile karakterize edildi.

3.3 PoliHIPE Monolitlerinin Hazırlanması

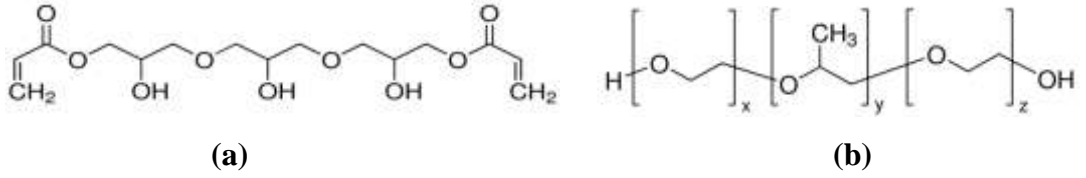
3.3.1 Poli(Gliserol 1,3-Digliserolat Diakrilat) Monolitleri (PoliGDA Monolitleri)

PoliGDA monolitleri GDA esaslı w/o türündeki HIPE kalıplarının polimerleştirilmesi ile hazırlandı. Örnek bir denemede toplam emülsiyon hacmine göre %75 oranında iç faz ve %25 oranında sürekli faz içeren HIPE'ler kullanıldı. HIPE'lerin sürekli fazı GDA monomeri, emülgatör (Pluronic L 121) ve başlatıcının

(AIBN) iki boyunlu bir reaktörde karıştırılması ile hazırlandı. Ardından hazırlanan sürekli faza sabit karıştırma eşliğinde (300 rpm) iç faz (deiyonize su) damlalar halinde eklendi. İç faz tamamen eklendikten sonra homojen bir emülsiyon elde etmek amacıyla karıştırma işlemine 30 dak daha devam edildi. Karıştırma işlemi bittikten sonra krema benzeri viskoz emülsiyonlar elde edildi. Bu emülsiyonlar polietilen tüplere aktarıldı ve tüplerin ağzı kapatılarak 24 sa süre ile 70°C'deki etüvde polimerizasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Ardından kalıptan çıkarılan poliGDA monolitleri emülgatör ve diğer reaksiyon kalıntılarının yıkanarak uzaklaştırılması amacıyla 24 sa süreyle sokslet ekstraktöründe toluen ile ekstrakte edildi ve sonrasında 50°C'deki vakum etüvünde sabit tartıma gelinceye dek kurutuldu. PoliGDA monolitlerinin hazırlanmasında kullanılan örnek bir reçete Çizelge 3.1'de sunuldu. Kullanılan monomer ile emülgatörün kimyasal yapısı ise Şekil 3.1'de verildi.

Çizelge 3.1 : PoliGDA, poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) monolitlerinin hazırlanmasında kullanılan örnek HIPE Bileşimi.

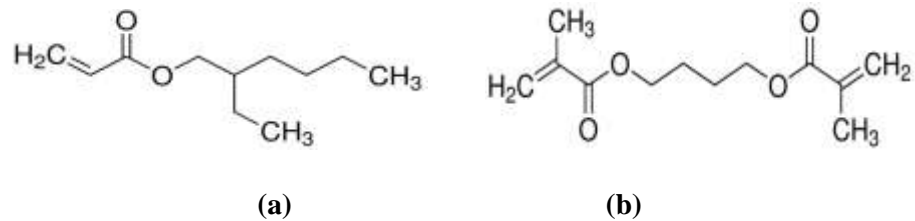
	HIPE Bileşimi	Miktar	
PoliGDA	Sürekli Faz	%25	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)
	GDA	%100	toplam monomer miktarına göre (hacimce)
	Pluronic L121	% 30	
	AIBN	%1.5	toplam monomer miktarına göre (molce)
	İç Faz (Deiyonize Su)	%75	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)
Poli(GDA-ko-EHA) veya Poli(GDA-ko-BDDMA)	Sürekli Faz	%25	toplam monomer miktarına göre (hacimce)
	GDA	%98	
	EHA veya BDDMA	%2	
	Pluronic L121	%30	toplam monomer miktarına göre (molce)
	AIBN	%1.5	
	İç Faz (Deiyonize Su)	%75	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)



Şekil 3.1 : GDA monomeri (a) ve Pluronic L 121 emülgatörünün (b) kimyasal yapısı.

3.3.2 Poli(Gliserol-1,3-Digliserolat Diakrilat-ko-2-Etil Hegzil Akrlat) ve Poli(Gliserol-1,3-Digliserolat Diakrilat-ko-1,3-Butandiol Dimetakrilat) Monolitleri (Poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) Monolitleri)

Poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) monolitleri GDA ile sırasıyla EHA veya BDDMA komonomeri kullanılarak hazırlanan w/o türündeki HIPE kalıplarının çapraz bağlanması ile elde edildi. Örnek bir denemede toplam emülsiyon hacmine göre %75 oranında iç faz ve %25 oranında sürekli faz içeren HIPE'ler kullanıldı. HIPE'lerin sürekli fazı GDA monomerinin EHA veya BDDMA komonomerlerinin, emülgatörün (Pluronic L 121) ve başlatıcının (AIBN) iki boyunlu bir reaktörde karıştırılması ile hazırlandı. Ardından hazırlanan sürekli faza sabit karıştırma (300 rpm) eşliğinde iç faz (deiyonize su) damlalar halinde eklendi. İç faz tamamen eklendikten sonra homojen bir emülsiyon elde etmek amacıyla karıştırma işlemine 30 dak daha devam edildi. Karıştırma işlemi bittikten sonra elde edilen krema benzeri viskoz emülsiyonlar polietilen tüplere aktarıldı ve ağzı kapatılarak 24 sa süre ile 70°C'deki etüvde çapraz bağlanma reaksiyonu gerçekleştirildi. Çapraz bağlanma işleminin ardından emülgatör ve diğer reaksiyon kalıntılarının uzaklaştırılması için 24 sa süreyle sokslet ekstraktöründe toluen ile ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Bu işlemin sonrasında poliHIPE monolitleri 50°C'deki vakum etüvünde sabit tartıma gelene kadar kurutuldu. Şekil 3.2'de kopolimer yapılı poliHIPE monolitlerinin hazırlanmasında kullanılan komonomerlerin kimyasal yapısı Şekil 3.2'de sunuldu ve kopolimer yapılı poliHIPE monolitlerinin hazırlanmasında ilişkin örnek bir reçete Çizelge 3.1'de sunuldu.



Şekil 3.2 : EHA ve BDDMA komonomerlerinin kimyasal yapısı.

3.4 PoliHIPE/Hidroksiapatit (HA) Kompozitlerinin Hazırlanması

3.4.1 PoliGDA/HA Kompozitleri

PoliGDA/HA poliHIPE kompozitleri w/o türündeki HIPE kalıplarının çapraz bağlanması ile hazırlandı. Örnek bir denemede toplam emülsiyon hacmine göre %75 oranında iç faz ve %25 oranında sürekli faz içeren HIPE'ler kullanıldı. HIPE'lerin sürekli fazı GDA monomeri, emülgatör (Pluronic L 121), HA ve başlatıcının (AIBN) iki boyunlu bir reaktörde karıştırılması ile hazırlandı. Ardından hazırlanan sürekli faza sabit karıştırma eşliğinde (300 rpm) iç faz (deiyonize su) damlalar halinde eklendi. İç faz tamamen eklendikten sonra homojen bir emülsiyon elde etmek amacıyla karıştırma işlemine 30 dak daha devam edildi. Karıştırma işlemi bittikten sonra krema benzeri viskoz emülsiyonlar elde edildi. Bu emülsiyonlar polietilen tüplere aktarıldı ve tüplerin ağzı kapatılarak 24 sa süre ile 70°C'deki etüvde çapraz bağlanma reaksiyonu gerçekleştirildi. Çapraz bağlanma işleminin ardından kalıptan çıkarılan poliHIPE numuneleri emülgatör ve diğer reaksiyon kalıntılarının yıkanarak uzaklaştırılması amacıyla 24 sa süreyle sokslet ekstraktöründe toluen ile ekstrakte edildi. Bu işlemin sonrasında poliHIPE monolitleri 50°C'deki vakum etüvünde sabit tartıma gelinceye dek kurutuldu. Bunun ardından poliHIPE kompozitleri 1 M'lık NaOH çözeltisi içine daldırılarak 15 dak beklendi. Çözelti içinden alınan poliHIPE kompoziti peçete ile bir miktar kurutularak 500 mL deiyonize su içinde 15 dak daha bekletildi. Ardından pH'ı 7.0 olana kadar poliHIPE kompozitleri deiyonize su ile yıkandı. PoliGDA/HA poliHIPE kompozitlerinin hazırlanmasında kullanılan örnek bir reçete Çizelge 3.2'de sunuldu.

3.4.2 Poli(GDA-ko-EHA)/HA ve Poli(GDA-ko-BDDMA)/HA Kompozitleri

Poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA poliHIPE kompozitleri de yukarıda açıklanan prosedür takip edilerek hazırlandı. Ancak bu monolitler hazırlanırken sürekli faz bileşimine GDA'nın yanı sıra komonomer olarak sırasıyla EHA veya BDDMA katıldı. Kullanılan örnek bir reçete Çizelge 3.2'de sunuldu.

Çizelge 3.2 : PoliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA poliHIPE monolitlerinin hazırlanmasında kullanılan örnek HIPE bileşimi.

	HIPE Bileşimi	Miktar	
PoliGDA/HA	Sürekli Faz	%25	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)
	GDA	%100	toplam monomer miktarına göre (hacimce)
	Pluronic L121	%30	
	AIBN	%1.5	toplam monomer miktarına göre (molce)
	HA	%1, 3 veya 5	
	İç Faz (Deiyonize Su)	%75	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)
Poli(GDA-ko EHA)/HA veya Poli(GDA-ko-BDDMA)/HA	Sürekli Faz	%25	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)
	GDA	%98	toplam monomer miktarına göre (hacimce)
	EHA veya BDDMA	%2	
	Pluronic L121	%30	
	AIBN	%1.5	toplam monomer miktarına göre (molce)
	HA	%1, 3 veya 5	
	İç Faz (Deiyonize Su)	%75	toplam emülsiyon miktarına göre (hacimce)

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 PoliGDA Monolitlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

PoliHIPE monolitlerinin doku mühendisliği uygulamalarındaki kullanım potansiyellerinin araştırılmasını ve geliştirilmesini hedefleyen bu tez çalışmasının ilk aşamasında GDA monomeri kullanılarak homopolimer yapılı, hiyerarşik makrogözenekli ve biyobozunur poliHIPE monolitlerinin optimum hazırlanma koşulları belirlendi.

Emülsiyon kalıplama yöntemi ile hazırlanan poliHIPE monolitlerinde hiyerarşik makrogözenekli morfolojinin elde edilebilmesi için ilk koşul kararlı bir emülsiyon hazırlamaktır. Emülsiyonlar termodinamik olarak kararsızdır, ancak kararlılık kinetik bir olaydır. Özellikle iç faz hacim oranının %74'ün üzerinde olduğu HIPE sistemlerinde yüksek orandaki su fazının homojen olarak yağ fazı içerisinde dağıtılması ve dağılan damlaların koalesans ve/veya Ostwald damlacık büyümesi gibi kararsızlaşma olaylarına uğramaması öncelikle uygun emülgatörlerin kullanılmasına bağlıdır. Bu noktada emülgatör seçimi yapılırken kullanılan yağ fazının, yani monomer(ler)in hidrofilik karakteri göz önünde bulundurulmalı ve HLB değeri uygun olan bir emülgatör seçilmelidir. GDA oldukça hidrofilik bir monomerdir. GDA monomerinden oluşan sürekli faz içerisinde yüksek oranda su damlacıklarının homojen olarak dağıtılabilmesi ve oluşan emülsiyonlarda uzun süreli kararlılık sağlanabilmesi için düşük HLB değerine sahip (HLB~0.5) emülgatörlerin kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle de GDA esaslı w/o türündeki kararlı HIPE'lerin hazırlanması amacıyla yapılan tüm deneylerde emülgatör olarak Pluronic L121 kullanıldı.

Emülsiyon kalıplama yöntemi ile hazırlanan monolit yapılı polimerlerde açık ve kapalı olmak üzere iki tür hücre morfolojisi söz konusudur. PoliHIPE monolitlerinde gözenekliliğin oluşumu kullanılan iç faz hacim oranı ile doğrudan ilişkilidir. Bunun nedeni gözenekliliğin, emülsiyonların monomer içeren fazının (bu çalışmada sürekli faz) uygun koşullarda çapraz bağlanmasının ardından, polimerleşen matris arasında

hapsolan iç fazın uzaklaştırılması ile elde edilmesidir. Sonuç olarak iç faz hacim oranı arttıkça son ürünün nominal gözeneklilik oranı da artmaktadır [63]. Ancak yüksek gözenekliliğe ulaşmak amacıyla iç faz hacim oranının artırılması özellikle kullanılan monomer(ler)in ve iç fazın kimyasal yapısına (polaritesine) ve emülgatör konsantrasyonuna bağlı olarak emülsiyonların kinetik kararlılığını etkilemektedir. Polaritesi yüksek, göreceli olarak hidrofilik karakterli monomerlerin varlığında özellikle su gibi yüksek polariteye sahip bir iç faz kullanılıyorsa, iç faz hacminin artırılması ile birlikte monomer(ler)in yağ fazından su fazına difüzyonu da artacağından faz dönüşümü ve Ostwald damlacık büyümesi gibi emülsiyon kararsızlaşmasına neden olan prosesler de artar. Bu noktada eğer ortamda yeterli miktarda yüzey aktif madde molekülü yoksa, yani kullanılan emülgatör konsantrasyonu yeterli değilse kararsızlaşma olayları daha hızlı gerçekleşir.

HIPE'lerin kalıplanması yolu ile hazırlanan poliHIPE monolitlerinde morfolojinin belirlenmesindeki bir diğer önemli parametre de kullanılan yağ fazının bileşimidir. Yağ fazını oluşturan monomerlerin kimyasal yapısı ve polaritesi hem emülsiyon kararlılığını hem de nihai ürünün morfolojik özelliklerini etkilemektedir. PoliHIPE'lerde monomer içeren fazın çapraz bağlanması ve çapraz bağ oranının artırılması gözenekliliği arttırmaktadır. Diğer yandan çapraz bağ oranının artması ile birlikte elde edilen malzemelerin mekanik dayanımları da iyileşmektedir.

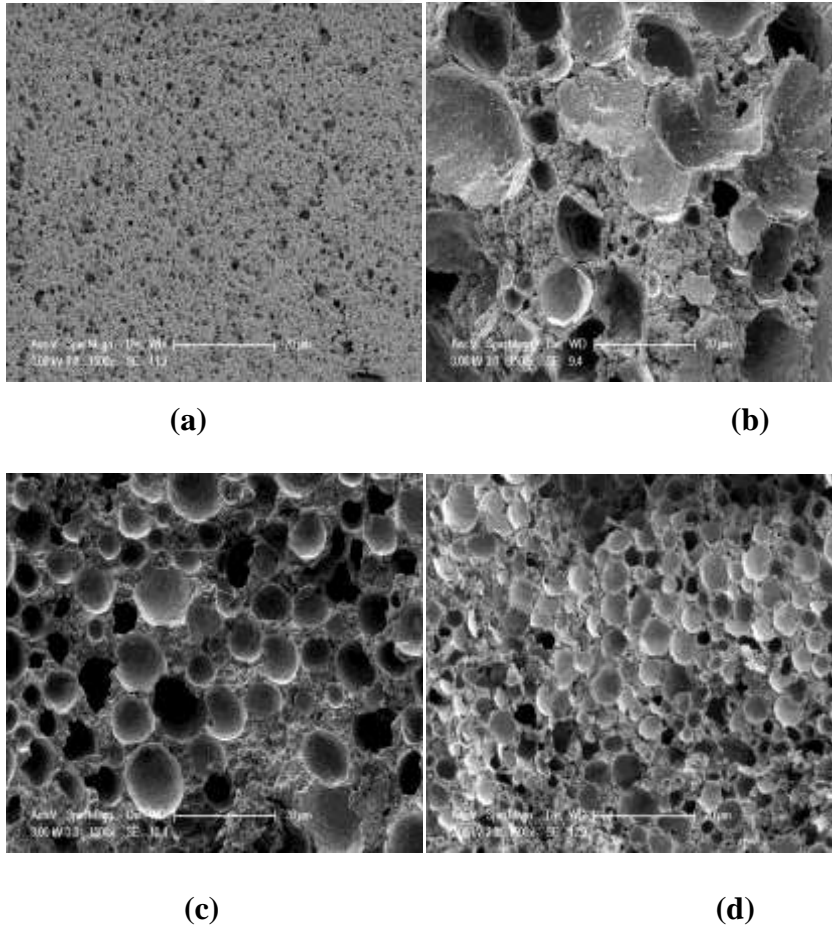
Yukarıda bahsi geçen noktalar dikkate alınarak tez çalışmasının bu aşamasında yapılan deneyler optimum emülgatör oranının etkisinin, iç faz hacim oranının etkisinin ve komonomer etkisinin belirlenmesi olmak üzere üç alt başlıkta toplandı. Yapılan çalışmalar ve elde edilen bulgular aşağıda ayrıntılı olarak tartışıldı.

4.1.1 Emülgatör Oranının Etkisi

Bu başlık altında yapılan denemelerde iç faz hacim oranı %75'de (toplam emülsiyon hacmine göre) sabit tutularak emülgatör konsantrasyonu toplam monomer hacmine göre %15 ile %30 aralığında değiştirildi kararlı emülsiyon oluşumu gözlemlendi. Ardından elde edilen emülsiyonlar çapraz bağlanarak hazırlanan poliHIPE'lerin morfolojik yapısı SEM ile incelendi ve en uygun morfolojik yapının oluşumunu destekleyen emülgatör oranı saptandı.

Yapılan denemeler sonucunda çalışılan bütün emülgatör oranlarında kararlı HIPE'lerin oluştuğu belirlendi. Emülsiyonların kararlı kalma süreleri ise oda koşullarında gözlemlendi. Bu amaçla şeffaf, ağzı kapaklı polietilen tüplere aktarılan emülsiyonların faz ayrılmasına uğrama süreleri ölçüldü. Hazırlanan emülsiyonların oda koşullarında, kullanılan emülgatör oranına bağlı olarak 5-10 gün arasında değişen sürelerde tamamen faz ayrılmasına uğradığı saptandı. Yüksek oranda emülgatör içeren emülsiyonların göreceli olarak daha uzun süre kararlılıklarını koruduğu belirlendi.

Farklı emülgatör oranları kullanılarak hazırlanan emülsiyonların kararlı kalma süresi çapraz bağlanma koşullarında da gözlemlendi. 70°C'de gerçekleştirilen çapraz bağlanma reaksiyonu süresince tüm emülsiyonların kararlılığını koruduğu ve faz ayrılmasına uğramadığı belirlendi. Sonuç olarak kararlılığı bozulmayan HIPE'lerin çapraz bağlanması ile monolit yapıları poliHIPE'ler elde edildi. Elde edilen poliGDA monolitlerinin SEM görüntüleri Şekil 4.1'de sunuldu.



Şekil 4.1 : Toplam monomer hacmine göre (a) %15, (b) %20, (c) %25 ve (d) %30 oranlarında emülgatör kullanılarak elde edilen poliGDA poliHIPE monolitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 20 µm).

Şekil 4.1'de sunulan SEM görüntüleri incelendiğinde %15 oranında emülgatör kullanılarak hazırlanan HIPE kalıplarının çapraz bağlanması ile elde edilen poliGDA monolitlerinde (Şekil 4.1(a)) yapının mikrojellerin yığınlar halinde bir araya gelmesi ile oluştuğu saptandı. Bu durum kullanılan emülgatör miktarının emülsiyon kararlılığının sağlanmasındaki yetersizliğinin net bir göstergesidir ve oluşan yapı emülsiyonların çapraz bağlanması esnasında faz dönüşümüne uğradığına işaret etmektedir. Bu olay, hidrofilik karakterli monomerin, ortamdaki yüzey aktif madde miktarının yeterli olmamasına bağlı olarak yüksek sıcaklıkta su fazına difüzlenererek burada polimerleşmesi ile açıklanabilir. Sonuç olarak çapraz bağlanma sıcaklığında emülsiyonlar faz ayrılmasına uğramamasına rağmen su ve yağ fazları yer değiştirmiştir.

Şekil 4.1 (b)'de sunulan ve HIPE'lerin hazırlanmasında %20 oranında emülgatör kullanılarak elde edilen poliGDA monolitinin SEM görüntüsü incelendiğinde, emülgatör oranında %5'lik bir artışın faz dönüşümünü azalttığı ancak yine de tam olarak engellemediği gözlemlendi. Buna göre; oluşan yapının kapalı hücre morfolojisi ile faz dönüşümüne işaret eden ve mikrojellerin yığılması ile meydana gelen bölgeleri birlikte barındırdığı saptandı. Emülgatör oranı arttıkça emülsiyon kararlılığının arttığı gözlemlendi. Şekil 4.1 (d)'de poliHIPE'lerden beklenen göreceli olarak hiyerarşik hücreli monolitlerin oluştuğu, ancak oluşan hücrelerin büyük oranda kapalı hücre morfolojisine sahip olduğu saptandı.

Elde edilen poliGDA monolitlerinin spesifik yüzey alanları ise azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermine BET metodu uygulanarak ölçüldü. Elde edilen veriler Çizelge 4.1'de sunuldu. Çizelge 4.1'de sunulan veriler incelendiğinde SEM görüntüleri ile uyumlu olarak en geniş yüzey alanına sahip olan poliHIPE monolitinin %30 oranında emülgatör ile hazırlanan HIPE'lerden elde edilen poliGDA numunesi olduğu saptandı. SEM görüntülerinin ve yüzey alanı ölçümlerinin değerlendirilmesi sonucunda optimum emülgatör oranı toplam monomer hacminin %30'u olarak belirlendi.

Çizelge 4.1 : PoliGDA monolitlerinin spesifik yüzey alanı, ortalama gözenek boyutu ve gözenek hacmi.

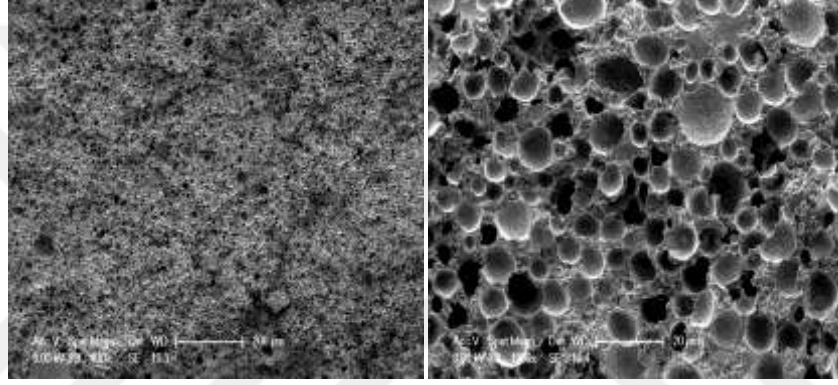
Emülgatör Oranı (%)	İç Faz Oranı (%)	$S_{BET}^{(a)}$ ($m^2 g^{-1}$)
15	75	2.63
20	75	1.36
25	75	1.51
30	75	4.33
30	80	1.62
30	85	0.54
^(a) BET spesifik yüzey alanı		

4.1.2 İç Faz Hacim Oranının Etkisi

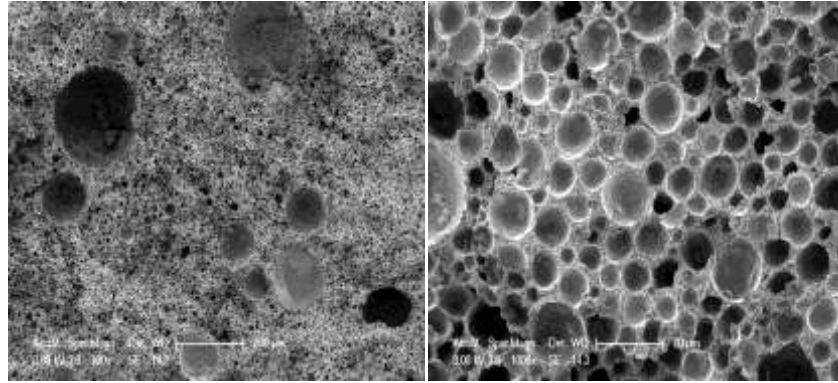
Tez çalışmasının bu aşamasında iç faz hacim oranının etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan denemelerin tümünde bir önceki adımda yapılan denemelerle belirlenen optimum emülgatör oranı (toplam monomer hacmine göre %30) kullanıldı ve iç faz hacim oranı toplam emülsiyon hacmine göre %75, 80, 85 ve 90 olan HIPE'ler hazırlandı. Hazırlanan HIPE'lerin öncelikle kararlı kalma süreleri incelendi. Ardından farklı iç faz hacim oranına sahip kararlı HIPE'lerin çapraz bağlanması ile hazırlanan poliGDA monolitlerinin morfolojik yapısı SEM ile araştırıldı ve optimum iç faz hacim oranı saptandı. Yapılan denemeler sonucunda toplam emülsiyon hacmine göre %90 oranında iç faz kullanılması ile elde edilen emülsiyonların oda koşullarında 3 sa içerisinde faz ayrılmasına uğradığı gözlemlendi. Bu HIPE'lerden çapraz bağlanma reaksiyonu ile poliHIPE monoliti elde edilemedi. %75, 80 ve 85 oranında iç faz ile hazırlanan emülsiyonların ise oda koşullarında 7 gün kararlılıklarını koruduğu saptandı. Bu emülsiyonların çapraz bağlanma koşullarında da faz ayrılmasına uğramadığı belirlendi. Çapraz bağlanma ile elde edilen farklı nominal gözenekliliğe sahip poliGDA monolitlerinin SEM görüntüleri Şekil 4.2'de sunuldu. Şekil 4.2 (c)'de sunulan ve %85 oranında iç faz ile hazırlanan poliHIPE'nin SEM görüntüsü incelendiğinde yüksek iç faz oranına çıkıldığında poliHIPE morfolojisinin deforme olduğu, hiyerarşik gözenek yapısının bozulduğu ve hücrelerin çoğunlukla mikrojellerin yığılması ile meydana geldiği (*bknz.* Şekil 4.1 (c) - sağ sütun) saptandı. Bu durumun iç faz hacim oranının artması ile polar karakterli monomerin iç faza difüzyonundan ve polimerizasyonun çoğunlukla su fazında ilerlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. %85 oranında iç faz kullanılarak elde edilen poliGDA monolitinin aksine, %75 ve %80 oranlarında iç faz

ile hazırlanan monolitlerde oluşan yapının klasik poliHIPE morfolojisi ile uyum sağladığı, ancak hücrelerin çoğunlukla kapalı olduğu gözlemlendi. %75 oranında iç faz ile hazırlanan monolitlerde (*bkz.* Şekil 4.2 (a) - sol sütun) hücre boyut dağılımının %80 oranında iç faz ile hazırlananlara göre (*bkz.* Şekil 4.2 (b) - sol sütun) daha homojen olduğu belirlendi.

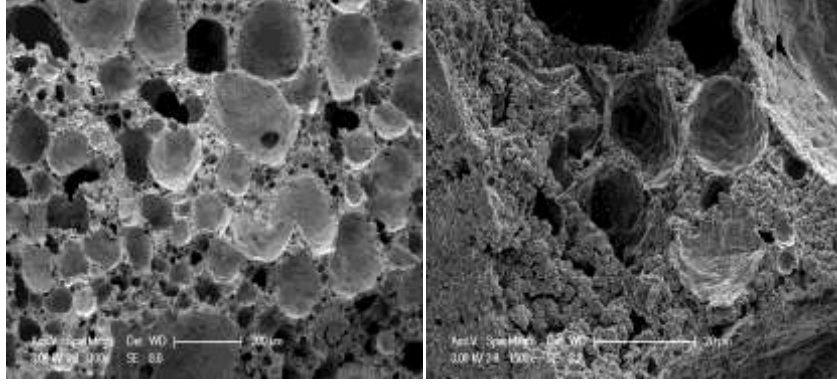
Elde edilen poliGDA monolitlerinin spesifik yüzey alanı azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermine BET metodu uygulanarak ölçüldü. Elde edilen veriler Çizelge 4.1’de sunuldu. Çizelgede sunulan veriler incelendiğinde iç fazın hacim oranı arttıkça azalan emülsiyon kararlılığının bir sonucu olarak elde edilen monolitlerin spesifik yüzey alanlarının beklenildiği gibi azaldığı saptandı.



(a)



(b)

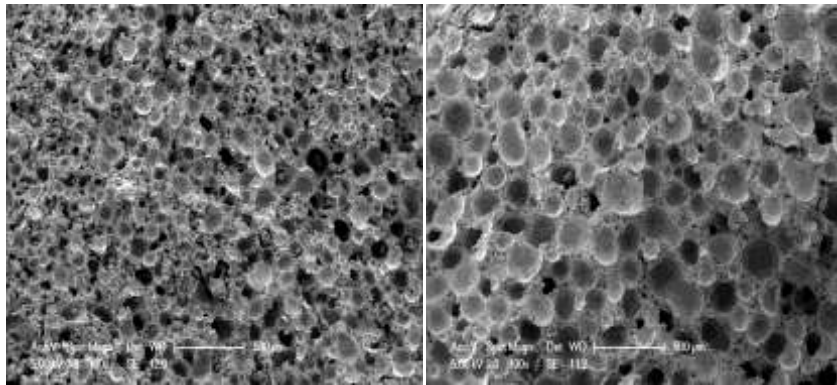


(c)

Şekil 4.2 : Toplam emülsiyon hacmine göre (a) %75, (b) %80, (c) %85 iç faz kullanılarak elde edilen poliGDA poliHIPE monolitlerinin SEM görüntüsü (sol sütun skalası: 200 µm, sağ sütun skalası: 20 µm).

4.1.3 Komonomer Etkisi

Tez çalışmasının bu bölümünde HIPE kalıplarının sürekli fazına GDA monomeri ile birlikte uygun komonomerler de katılarak çapraz bağlı bir yapı elde edildi. Komonomerler, hazırlanan malzemelerin biyolojik uygulama alanlarındaki kullanım olanakları da dikkate alınarak seçildi. Bu kapsamda EHA ve BDDMA komonomerleri ile sırasıyla poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) monolitleri hazırlandı. Tüm denemelerde belirlenen optimum emülgatör oranı (toplam monomer hacmine göre %30) ve iç faz hacim oranı (toplam emülsiyon hacmine göre %75) kullanıldı. Sürekli fazı oluşturan monomer/komonomer (GDA/EHA veya BDDMA) oranı ise toplam monomer hacmi dikkate alınarak 98/2 oranında sabit tutuldu. Hazırlanan monolitlerin morfolojik yapıları SEM ile incelendi ve Şekil 4.3'de verildi.



(a)

(b)

Şekil 4.3 : (a) Poli(GDA-ko-EHA) ve (b) poli(GDA-ko-BDDMA) poliHIPE monolitinin SEM görüntüsü (Skala: 500 µm).

Şekil 4.3'de sunulan SEM görüntüleri incelendiğinde sürekli faz bileşimine EHA ve BDDMA komonomerlerinin katılmasıyla hazırlanan monolitlerin her ikisinin de klasik poliHIPE morfolojisi sergilediği belirlendi. Ancak poliGDA monolitlerinde olduğu gibi elde edilen poliHIPE'lerin morfolojisine çoğunlukla kapalı hücrelerin hakim olduğu saptandı. Poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA) monolitlerinin SEM görüntüleri karşılaştırıldığında, poli(GDA-ko-EHA) monolitinin hücre çaplarının göreceli olarak daha küçük olduğu, ancak hücre boyut dağılımlarının daha geniş bir aralıkta değiştiği gözlemlendi.

Hazırlanan monolitlerin Çizelge 4.2'de sunulan ve azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermine BET metodu uygulanarak ölçülen spesifik yüzey alanları karşılaştırıldığında ise her iki komonomer ile hazırlanan monolit örneğinin de yüzey alanı değerlerinin poliGDA monolitine göre daha düşük olduğu saptandı. Ancak SEM görüntülerinden analiz edilen hücre boyutları ile uyumlu olarak sürekli faz bileşimine BDDMA katılmasıyla hazırlanan monolitlerde yüzey alanının daha fazla azaldığı belirlendi

Çizelge 4.2 : PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin spesifik yüzey alanı ve ortalama hücre çapı.

Sürekli Faz Bileşimi	HA (%)	S_{BET} ($m^2 g^{-1}$)
GDA	-	3.16
	1	2.14
	3	1.69
	5	1.36
GDA/EHA	-	1.73
	1	1.26
	3	1.16
	5	0.61
GDA/BDDMA	-	0.21
	1	0.71
	3	1.33
	5	1.16

4.2 PoliHIPE/HA Kompozitlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Metalik olmayan yapay kemik dokular organik veya inorganik kaynaklı olabilir. İnorganik kaynaklılar hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat veya seramik bağlayıcılar içerir. Organik kaynaklılar ise doğal ve sentetik polimer esaslı olabilir. Bu tür yapay kemik dokulara bir diğer alternatif ise kompozit esaslı polimerler ve

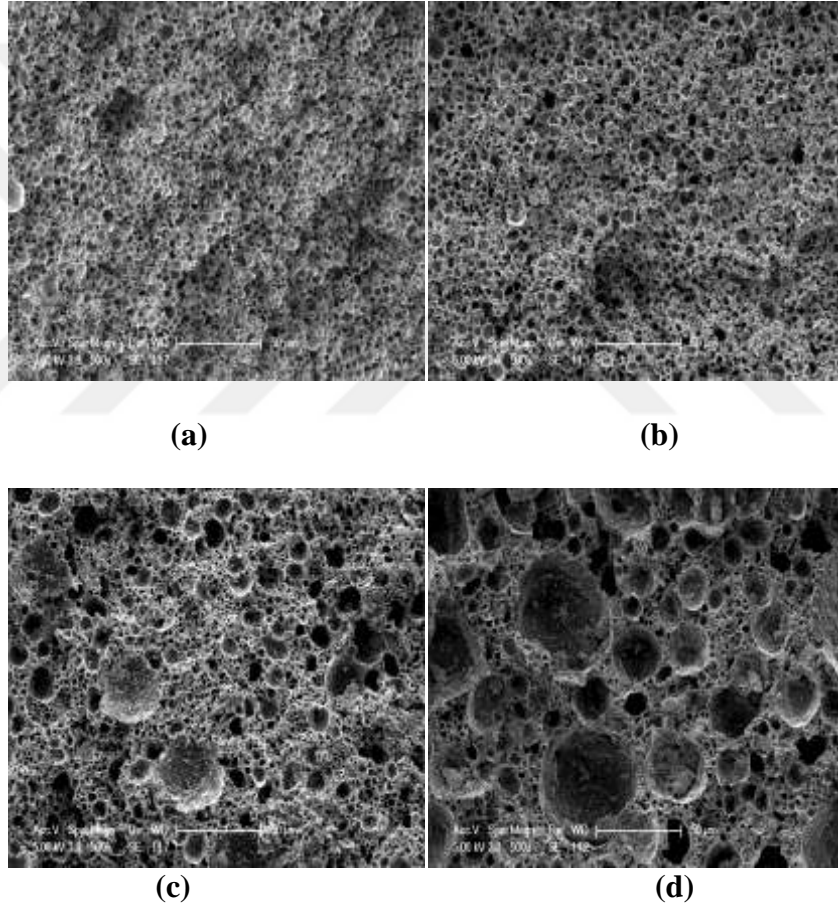
seramiklerdir [111]. Kemik doku malzemelerinin, osteoprogenitör hücrelerin dokular üzerine yapışması, çoğalması ve böylece yeni kemik oluşturması için aynı zamanda osteoiletken olması gerekir [112]. HA, doğal kemiğin mineral yapısına benzer bir yapıya sahiptir; oldukça iyi bir osteoiletkendir ve kemik oluşturma kabiliyeti yüksektir [113]. Ancak HA doğal yapısından ötürü oldukça kırılgandır ve işlenmesi güçtür [114]. Bu nedenle de HA'nın osteoiletkenliğinin biyobozunur polimer matrislerle birleştirilmesi amacıyla polimer/seramik kompozitlerinin hazırlanması doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [116]. Bu yaklaşım az miktarda kullanılan inorganik bir bileşen ile hazırlanan doku iskelelerinin mekanik özelliklerinin geliştirilmesi yönünden de önemli bir katkı sağlamaktadır.

Bu tez çalışmasında hem doğal kemik dokusunun mikroyapısını ve mineral bileşimini taklit edebilmek amacıyla hem de hücrelerin polimer matrisi içerisine nüfuzunu ve göç etmesini sağlamak için [38,39] farklı oranlarda HA kullanılarak hazırlanan ve farklı sürekli faz bileşimine sahip w/o türündeki HIPE'lerin polimerleştirilmesi ile poliHIPE/HA kompozitleri hazırlandı. Bu kapsamda GDA, GDA/EHA ve GDA/BDDMA monomer bileşimli sürekli fazlara toplam monomer bileşimine göre molce % 1, 3 ve 5 oranlarında HA katılması ile sırasıyla poliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitleri elde edildi. Tüm denemelerde belirlenen optimum emülgatör oranı (toplam monomer hacmine göre %30) ve iç faz hacim oranı (toplam emülsiyon hacmine göre %75) kullanıldı. Kopolimerleşme ile elde edilen kompozitlerde sürekli fazı oluşturan monomer/komonomer (GDA/EHA veya GDA/BDDMA) oranı ise toplam monomer hacmine göre 98/2 oranında sabit tutuldu. Hazırlanan poliHIPE kompozitlerinin morfolojik, mekanik ve ısıl özellikleri HA miktarına bağlı olarak karakterize edildi. Elde edilen bulgular aşağıda ayrıntılı olarak tartışıldı.

4.2.1 Morfolojik Özellikler

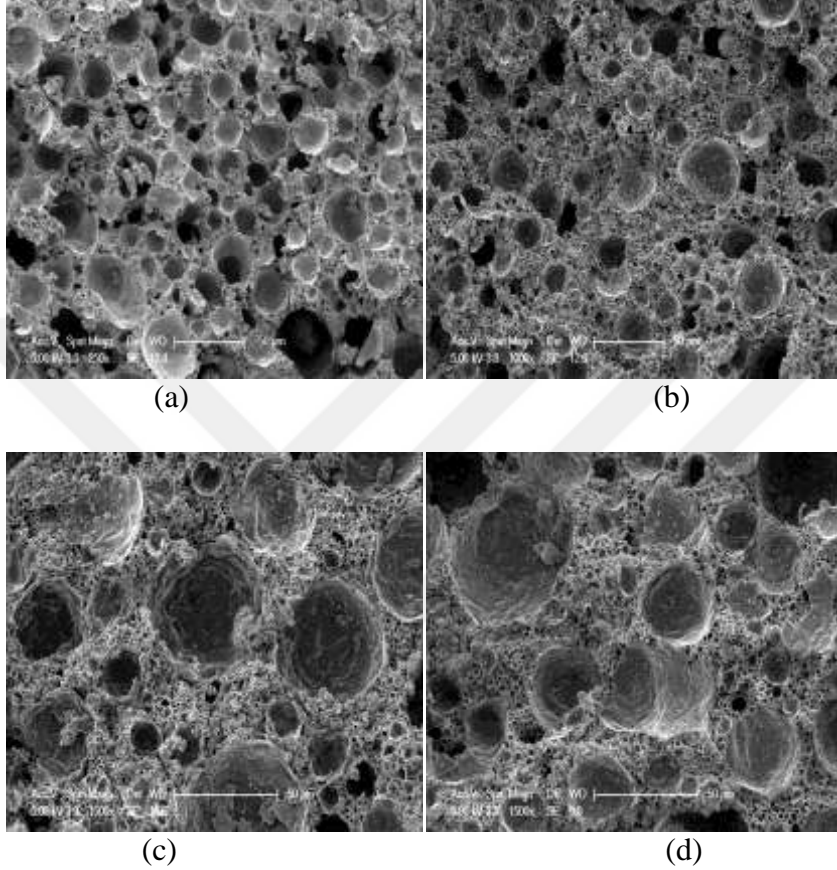
PoliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA poliHIPE kompozitlerinin morfolojik özellikleri SEM ile incelenerek elde edilen kompozitlerin SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.4, 4.5 ve 4.6'da sunuldu. Elde edilen kompozitlerin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermine BET metodu uygulanarak ölçülen spesifik yüzey alanları ise Çizelge 4.2'de sunuldu.

Şekil 4.4, 4.5 ve 4.6’da sunulan SEM görüntüleri incelendiğinde elde edilen poliHIPE/HA kompozitlerinin tümünün kapalı hücre morfolojisi sergilediği saptandı. Bununla birlikte Şekil 4.4 (b-d)’de verilen ve farklı oranlarda HA içeren poliGDA/HA kompozitlerine ait SEM görüntülerinin poliGDA/HA poliHIPE kompozitinin SEM görüntüsü ile karşılaştırılması sonucunda (Şekil 4.4 (a)) bileşime %1 oranında HA katılmasının hücre boyutlarında önemli bir değişim yaratmadığı gözlemlendi. Ancak kullanılan HA miktarı arttıkça hücre boyutlarının dikkat çekici bir oranda arttığı ve hücre boyut dağılımının genişlediği belirlendi. Ayrıca Çizelge 4.2’de sunulan veriler incelendiğinde HA miktarının artması ile birlikte elde edilen poliGDA/HA kompozitlerinin yüzey alanlarının azaldığı saptandı.



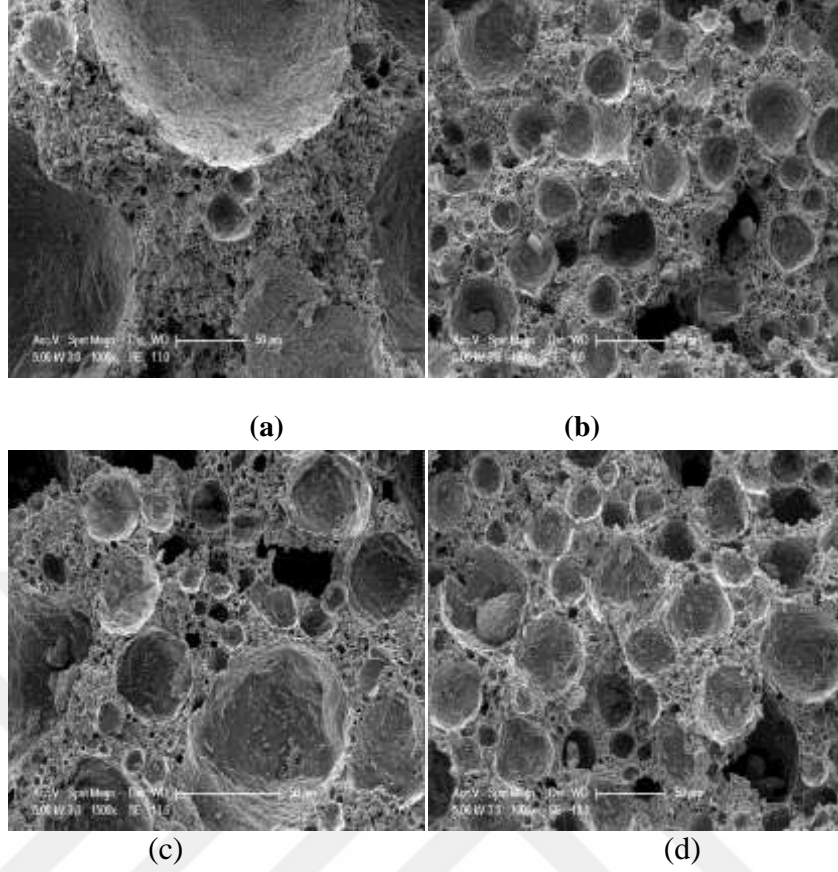
Şekil 4.4 : (a) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (b) %1, (c) %3 ve (d) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 50 µm).

Şekil 4.5’de sunulan SEM görüntüleri incelendiğinde ise poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin hücre boyutlarının HA miktarı ile orantılı olarak arttığı saptandı. SEM görüntülerinde belirlenen bu artışın Çizelge 4.2’de sunulan yüzey alanı değerleri ile orantılı olduğu ve hücre boyutu artan monolitlerin, HA oranının artması ile spesifik yüzey alanlarının azaldığı belirlendi.



Şekil 4.5 : (a) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (b) %1, (c) %3 ve (d) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 100 µm).

Poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin Şekil 4.6’da sunulan SEM görüntüleri incelendiğinde hazırlanan kompozitlerin hücre boyutlarının aynı koşullarda hazırlanan referans poli(GDA-ko-BDDMA) monolitine göre dikkat çekici bir oranda azaldığı, hücre boyut dağılımlarının ise oldukça geniş olduğu saptandı. Buna ek olarak bu poliHIPE kompozitlerinin spesifik yüzey alanlarının da HA eklenmesi ile birlikte arttığı ancak %5 oranında HA katılması ile tekrar azaldığı belirlendi (*bkz.* Çizelge 4.2).



Şekil 4.6 : (a) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (b) %1, (c) %3 ve (d) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SEM görüntüsü (Skala: 100 µm).

4.2.2 Mekanik Özellikler

PoliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA poliHIPE kompozitlerinin mekanik özelliklerinin HA miktarına bağlı olarak değişimi basma testi için hazırlanan belirli boyutlardaki numunelere tek yönlü basma kuvveti uygulanması ile ölçüldü. Malzemelerin basma modülü ve basma dayanımı değerleri cihazın orijinal yazılımından hesaplandı ve Çizelge 4.3’de sunuldu. Elde edilen sonuçlar aynı monomer bileşimi ile aynı koşullarda hazırlanan ancak HA içermeyen monolitlerin mekanik özellikleri ile karşılaştırılarak tartışıldı.

Çizelge 4.3’de sunulan veriler incelendiğinde poliGDA/HA kompozitlerinin basma modüllerinin ve basma dayanımlarının HA içermeyen referans poliGDA monoliti ile karşılaştırıldığında önemli bir değişim sergilemediği saptandı. Ancak emülsiyon bileşimine monomer miktarına göre molce %1 ve 3 oranlarında HA eklenmesi ile basma modülünün önce bir miktar arttığı, HA oranı %5’e ulaştığında ise tekrar

azaldığı saptandı. Bununla birlikte, %1 ve 3 oranlarında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin basma dayanımlarının referans monolite göre bir değişim göstermediği, ancak HA oranı %5'e çıkarıldığında azaldığı belirlendi. Emülsiyon bileşimine toplam monomer miktarına göre molce % 5 oranında HA katılması ile mekanik özelliklerde gözlenen bu azalma göreceli olarak yüksek oranda kullanılan HA'nın polimer matrisi içinde homojen dağılmamasına bağlı olarak açıklanabilir.

Çizelge 4.3 : PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin mekanik özellikleri.

Sürekli Faz Bileşimi	HA (%)	Basma Modülü (MPa)	Basma Dayanımı (MPa)
GDA	-	91.5	0.31
	1	101.0	0.31
	3	113.0	0.31
	5	89.3	0.11
GDA/EHA	-	72.5	0.46
	1	167.0	0.35
	3	162.0	0.31
	5	56.7	0.30
GDA/BDDMA	-	173.0	0.17
	1	192.0	0.32
	3	176.0	0.32
	5	196.0	0.22

Poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin Çizelge 4.3'de sunulan mekanik özellikleri incelendiğinde ise bu malzemelerin basma kuvveti altındaki davranışlarının da poliGDA/HA kompozitleri ile benzerlik gösterdiği belirlendi. Buna göre; emülsiyon bileşimine monomer miktarına göre molce %1 ve 3 oranlarında HA eklenmesi ile basma modülünün arttığı, ancak %5 oranında HA içeren kompozitlerde tekrar azaldığı saptandı. Bununla birlikte; %1 ve 3 oranlarında HA içeren poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin basma modüllerinin poliGDA/HA kompozitlerine göre çok daha yüksek olduğu ve basma modülü değerlerindeki artış ve azalmaların çok daha belirgin olarak gerçekleştiği saptandı. Bu kompozitlerin yüksek modül değerleri kopolimer zincirinde göreceli olarak esnek bir komonomer olan EHA birimlerinin bulunmasına bağlı olarak açıklanabilir. %5 oranında HA içeren kompozitlerin basma modüllerinde gözlenen azalma ise yine yüksek orandaki HA'nın polimer matrisi içinde homojen dağılmamasına bağlı olarak açıklanabilir.

Çizelge 4.3’de verilen veriler incelendiğinde tez çalışması kapsamında hazırlanan kompozitler içinde mekanik dayanımı en yüksek olanların GDA/BDDMA/HA esaslı w/o türündeki emülsiyonlardan elde edilen poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitleri olduğu belirlendi. Ancak bu kompozitlerin basma modülü ve basma dayanımı değerlerinin bileşime katılan HA ile orantılı olarak değişmediği, artan-azalan bir değişim sergilediği gözlemlendi. Bu davranış emülsiyonların hazırlanmasında kullanılan monomer ve komonomerin polarite farklarına bağlı olarak emülsiyon kararlılığının sağlanmasındaki güçlük nedeni ile HA partiküllerinin sürekli faz içinde dağıtılmasındaki zorluğa bağlı olarak açıklanabilir. Poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin göreceli olarak yüksek basma dayanımları ise BDDMA komonomerinin esnek yapısı ile açıklanabilir. Hazırlanan emülsiyonların çapraz bağlanması ile oluşan kopolimer zincirlerinde yer alan BDDMA birimleri kompozitlerinin basma kuvvetine karşı dayanımını arttırmaktadır.

4.2.3 Isıl Özellikler

PoliHIPE/HA kompozitlerinin ısıl özelliklerinin HA miktarına bağlı olarak değişimi inert atmosferde ve sabit ısıtma hızında gerçekleştirilen termogravimetrik analiz (TGA) ile kütle kayıplarının ölçülmesine bağlı olarak saptandı ve aynı monomer bileşimine sahip HA içermeyen monolitlerin TGA ile belirlenen ısıl özellikleri ile karşılaştırılarak tartışıldı. Elde edilen poliHIPE monolitlerine ve poliHIPE/HA kompozitlerine ait TGA ve DTG termogramları Şekil 4.7 - 4.12’de sunuldu. TGA ve DTG termogramları kullanılarak cihazın orijinal yazılımından saptanan bozunma başlangıç sıcaklığı (T_{d10} : %10 kütle kaybının gözlemlendiği sıcaklık değeri), orta nokta bozunma sıcaklığı (T_{d50} : %50 kütle kaybının gözlemlendiği sıcaklık değeri), maksimum bozunma sıcaklığındaki bozunma hızı (T_{max} ’da V_{max}) ve kalan kül miktarı değerleri Çizelge 4.4’de verildi.

PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin Şekil 4.7 - 4.12’de sunulan TGA ve DTG termogramları incelendiğinde hazırlanan tüm poliHIPE malzemelerinde yoğun kütle kayıplarının yaklaşık 180°C’den başlayıp 450°C’ye kadar iki adımlı olarak gerçekleştiği belirlendi. İki adımlı gerçekleşen bu kütle kayıpları gliserol birimleri ile poli(akrilat)/poli(metakrilat) birimlerinin bağ kuvvetlerinin farkından kaynaklanır. Daha düşük sıcaklıklarda gözlenen düşük

miktarlardaki kütle kayıpları ise hücreler içinde hapsolan su moleküllerinin uzaklaşmasına ilişkindir.

Çizelge 4.4 : PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin ısı özellikleri.

Sürekli Faz Bileşimi	HA (%)	T _{d10} (°C)	T _{d50} (°C)	T _{max} 'da V _{max} (°C 'de %dak ⁻¹)	Kül (%)
GDA	-	294.0	382.0	402.8'de 9.4	6.0
	1	314.8	382.2	389.7'de 10.5	5.5
	3	312.9	388.4	392.7'de 9.8	9.9
	5	269.6	380.2	406.9'de 8.01	6.7
GDA/EHA	-	299.3	387.3	401.0'da 10.3	4.1
	1	310.7	381.5	401.9'da 7.7	10.8
	3	312.2	387.9	402.3'de 9.24	10.5
	5	329.1	389.9	390.8'de 10.4	9.8
GDA/BDDMA	-	321.8	387.0	396.6'da 10.3	3.2
	1	314.7	386.2	404.0'da 8.7	8.9
	3	330.7	394.3	395.6'da 9.6	10.5
	5	330.0	392.2	394.9'da 10.5	8.6

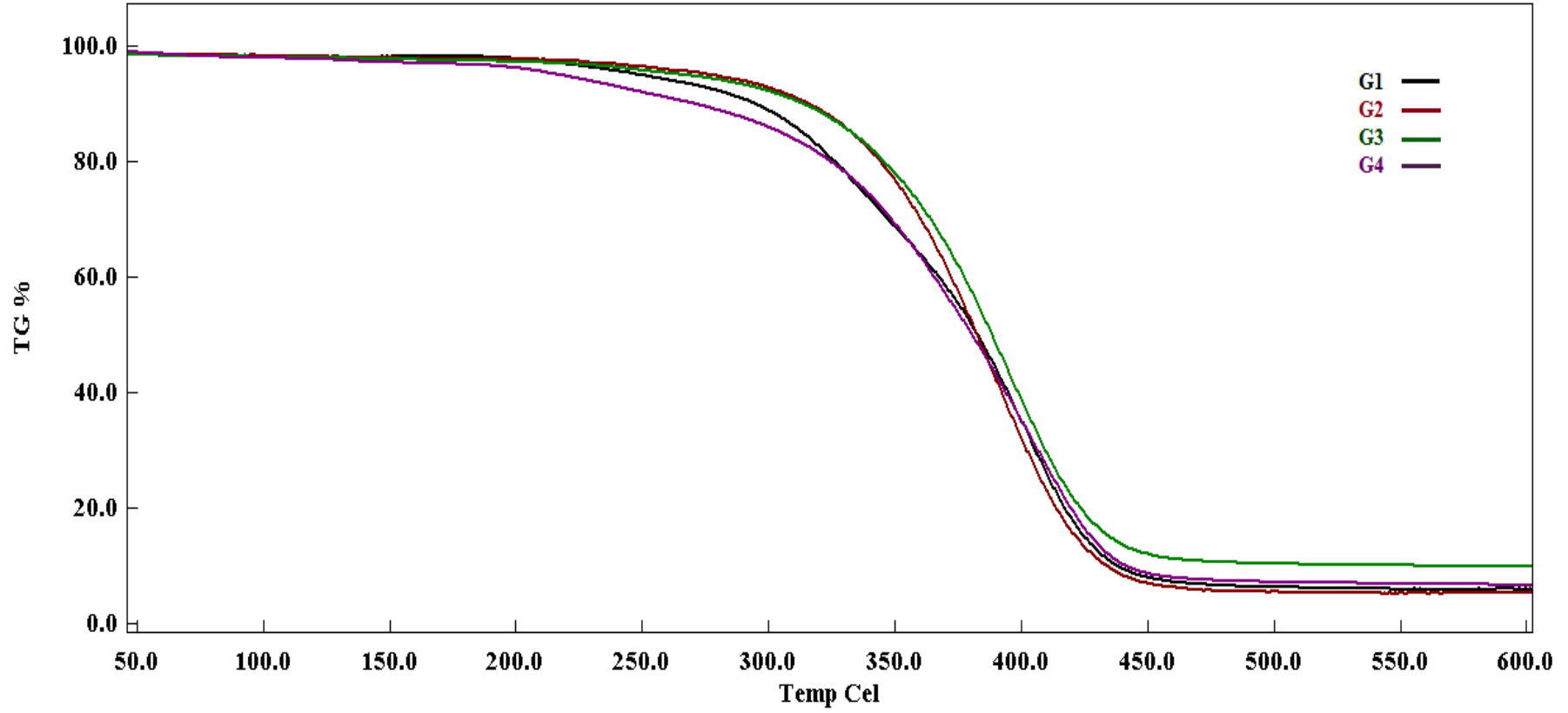
Çizelge 4.4'de sunulan veriler incelendiğinde emülsiyon bileşimine %1 ve 3 oranlarında HA katılması ile hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin T_{d10} sıcaklıklarının poliGDA monolite göre yaklaşık 20°C arttığı, ancak %5 oranında HA ile hazırlanan kompozitlerde referans monolite göre 24°C azaldığı saptandı. Hazırlanan kompozitlerin T_{d50} sıcaklıklarının ise poliGDA ile kıyaslandığında önemli bir değişim göstermediği belirlendi. Diğer yandan poliGDA monolitleri ile poliGDA/HA kompozitlerinin T_{max}'da V_{max} değerleri incelendiğinde hazırlanan kompozitlerin T_{max} değerlerinin HA içermeyen referans monolite göre önce azaldığı ancak artan HA miktarı ile birlikte tekrar arttığı saptandı. Bununla birlikte emülsiyon bileşimine HA katılmasının T_{max}'da gözlenen bozunma hızlarını belirgin olarak etkilemediği, V_{max} değerlerinin poliGDA monolite göre önce arttığı ancak HA oranının artması ile tekrar azaldığı belirlendi. V_{max} değerlerinde gözlenen bu değişimin yaklaşık olarak ±1.4°C olduğu saptandı. TG analizi sonucunda referans poliGDA monoliti ile poliGDA/HA kompozitlerinin 600°C'deki kalan kül miktarları karşılaştırıldığında (*bkz.* Çizelge 4.4) ise %kül değerlerinin beklenildiği gibi artan HA miktarına bağlı olarak artmadığı ve gözlenen değişimin kompozitlerin

hazırlanmasında kullanılan HA miktarı ile orantılı olmadığı tespit edildi. Buna göre; %1 ve 5 oranlarında HA kullanılarak hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin ısıl bozunması sonucunda geriye kalan kül miktarlarının referans poliHIPE monolitinin kalan kül miktarı ile karşılaştırılması sonucunda aradaki farkın sırasıyla %0.5 ve 0.7 olduğu tespit edildi. Ancak %3 oranında HA ile hazırlanan kompozit numunesinin kalan kül miktarının referans monolite göre %3.9 oranında arttığı belirlendi. Hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin ısıl bozunması sonucunda geriye kalan kül miktarlarındaki bu orantsız değişim malzemelerin morfolojik yapıları ile açıklanabilir (*bknz.* Şekil 4.4): GDA esaslı poliHIPE/HA kompozitlerinde bileşime %1 oranında HA katılması hücre morfolojisinde önemli bir değişime neden olmamaktadır. Ancak %3 ve 5 oranlarında HA içeren kompozitlerde hiyerarşik yapı deforme olmakta ve hücre boyut dağılımı genişlemektedir. Bunun sonucunda elde edilen malzemelerde boşlukların toplam polimer hacmi içindeki dağılımı homojen olmadığından ısıl bozunma sonucunda kalan kül miktarları da düzensiz bir değişim göstermektedir.

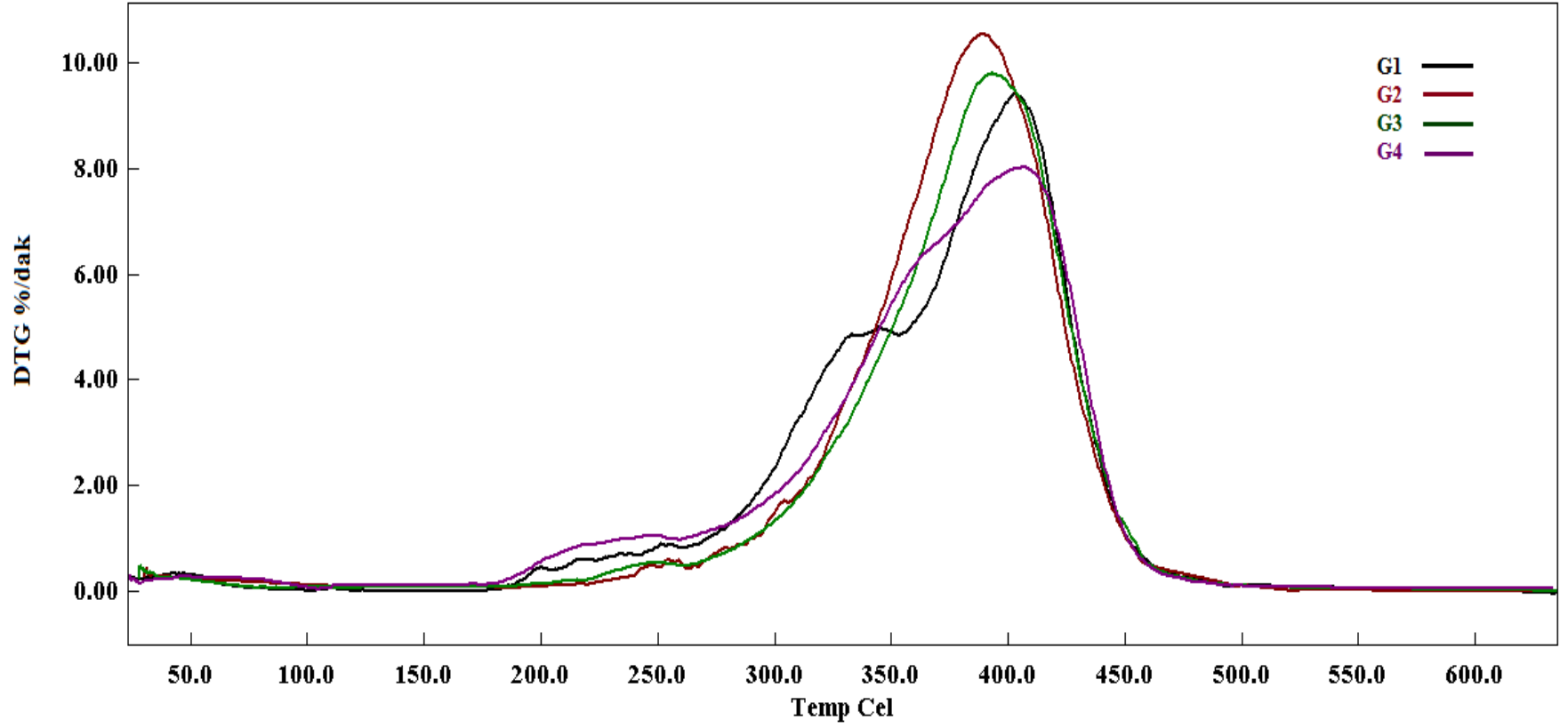
Poli(GDA-ko-EHA) monoliti ile emülsiyonların %1, 3 ve 5 oranında HA ile birleştirilmesi ile hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitleri için Çizelge 4.4’de sunulan veriler incelendiğinde HA miktarı ile orantılı olarak T_{d10} değerlerinin arttığı, ancak T_{d50} değerlerinde önemli bir değişim olmadığı gözlemlendi. Buna göre; bileşime %1 oranında HA katılmasıyla T_{d50} değerinin önce yaklaşık 6°C azaldığı, ancak daha sonra tekrar arttığı saptandı. T_{d10} ve T_{d50} değerlerinde gözlenen bu değişimlere ek olarak emülsiyon bileşimine %1 ve 3 oranlarında HA katılmasının T_{max} ’da dikkat çekici bir değişim yaratmadığı, ancak %5 oranında HA kullanılmasının T_{max} ’ı yaklaşık 10°C azalttığı belirlendi. Bununla birlikte T_{max} ’da gözlenen bozunma hızlarının (V_{max}) da emülsiyon bileşimine farklı oranlarda HA katılması ile önemli bir değişim göstermediği tespit edildi. Buna göre; %1, 3 ve 5 oranlarında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin ısıl bozunması sonucunda geriye kalan kül miktarlarının referans poliHIPE monolite göre ortalama %6.3 oranında arttığı saptandı.

GDA/BDDMA esaslı w/o türündeki emülsiyonlardan hazırlanan referans monolit ile emülsiyonların %1, 3 ve 5 oranında HA ile birleştirilmesi ile elde edilen kompozitlerin Çizelge 4.4’de sunulan ısıl analiz verileri incelendiğinde bileşime %1 oranında HA katılması ile T_{d10} değerinin önce azaldığı ancak %3 ve 5 oranlarında

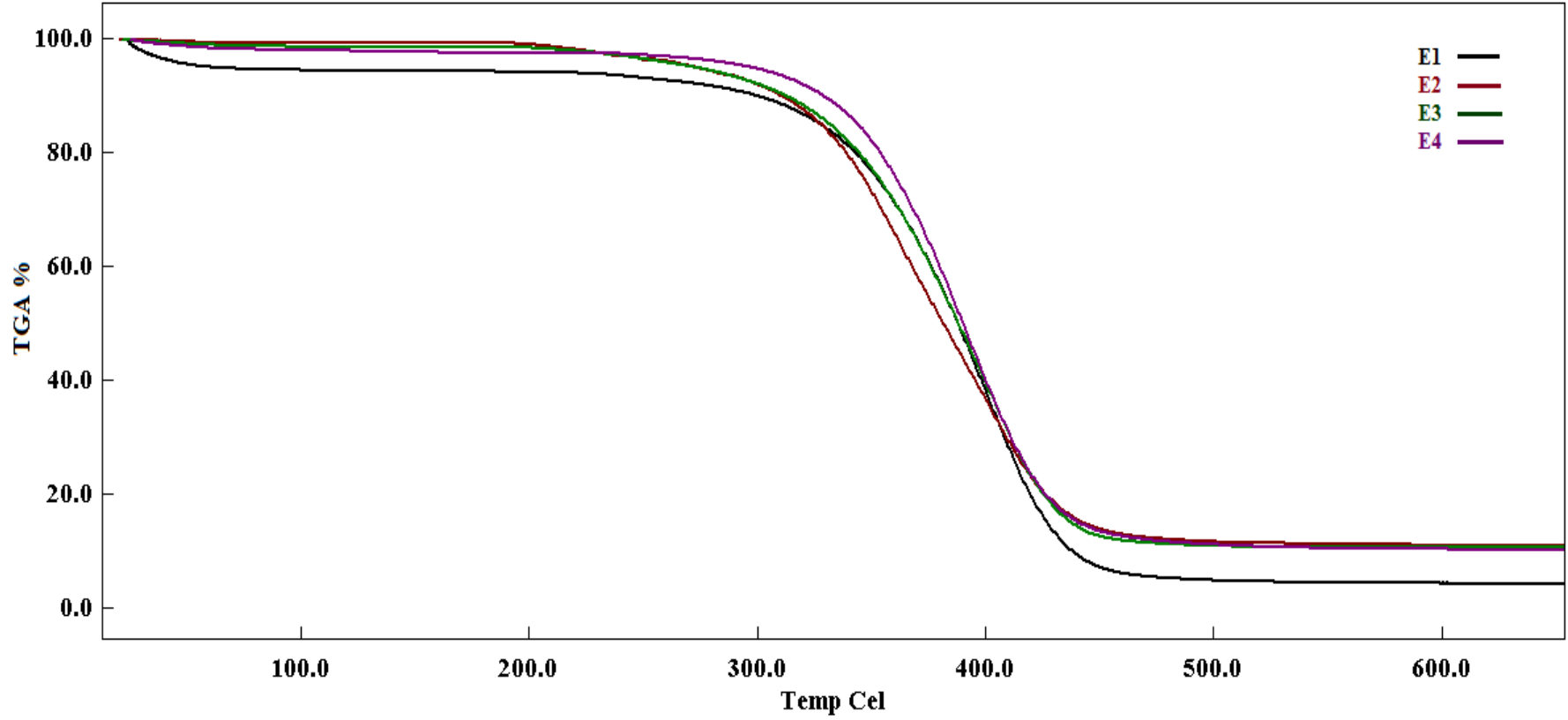
HA kullanılması ile referans monolite göre yaklaşık 8°C'lik bir artış meydana geldiği tespit edildi. Bununla birlikte emülsiyon bileşimine HA katılmasının T_{d50} değerlerinde referans poli(GDA-ko-BDDMA) monolitine kıyasla dikkat çekici bir değişim yaratmadığı saptandı. Buna göre; %3 ve 5 oranında HA kullanılması T_{d50} değerlerini referans monolite göre sırasıyla 5 ve 7°C arttırdığı belirlendi. Ayrıca, emülsiyon bileşimine %1 oranında HA katılmasının T_{max} 'ı yaklaşık 7°C arttırdığı, ancak HA oranının artmasıyla T_{max} 'ın azaldığı ve %3 ve 5 oranında HA içeren kompozitlerin T_{max} değerlerinin referans monolit ile benzer değerlerde olduğu tespit edildi. T_{max} 'da gözlenen bozunma hızlarının (V_{max}) ise tüm poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinde referans monolite göre ihmal edilebilecek düzeyde bir değişim (ortalama $\pm 0.8^\circ\text{C}$) gösterdiği belirlendi. Poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin ısıl bozunması sonucunda geriye kalan kül miktarlarının ise referans poli(GDA-ko-BDDMA) monolitine göre belirgin olarak arttığı ama bu artışın HA miktarı ile bir korelasyon göstermediği saptandı. Bu durum elde edilen kompozitlerin göreceli olarak düzensiz hücre boyutları ve geniş hücre boyut dağılımları ile açıklanabilir (*bknz.* Şekil 4.6).



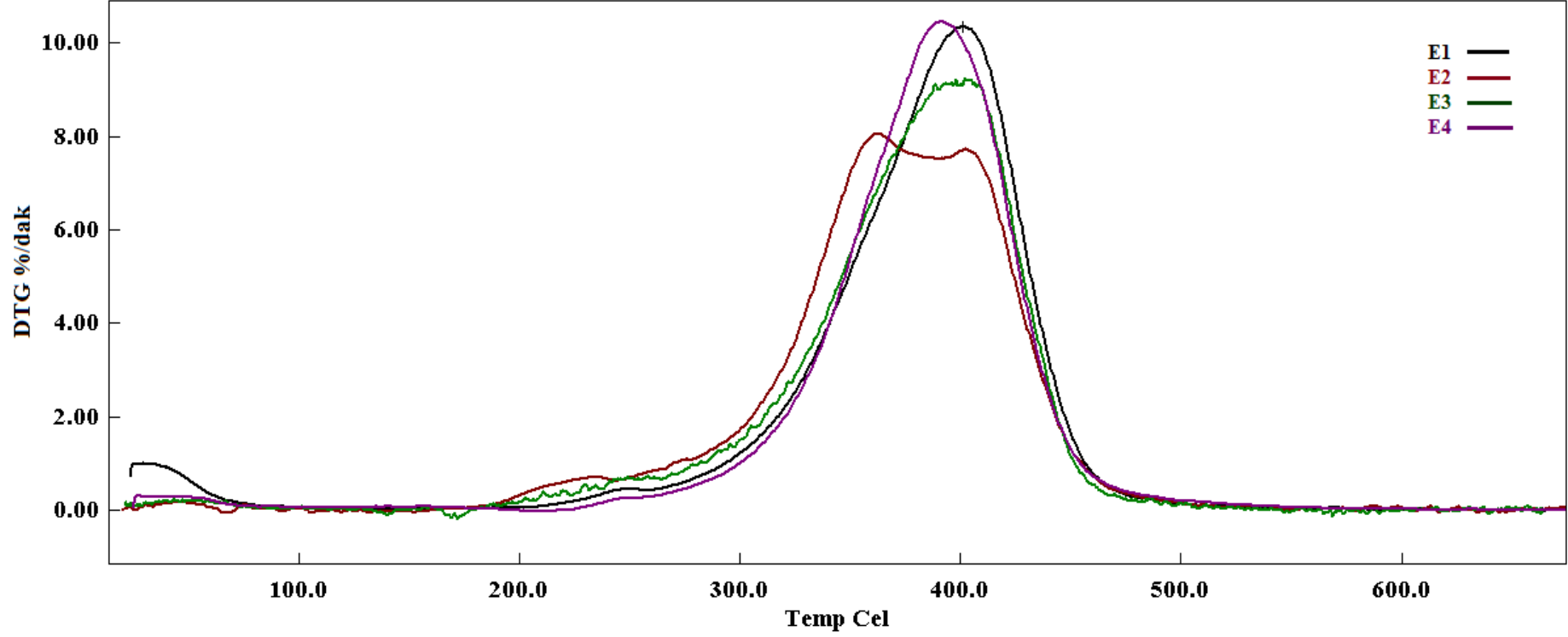
Şekil 4.7 : (G1) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (G2) %1, (G3) %3 ve (G4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin TGA termogramları.



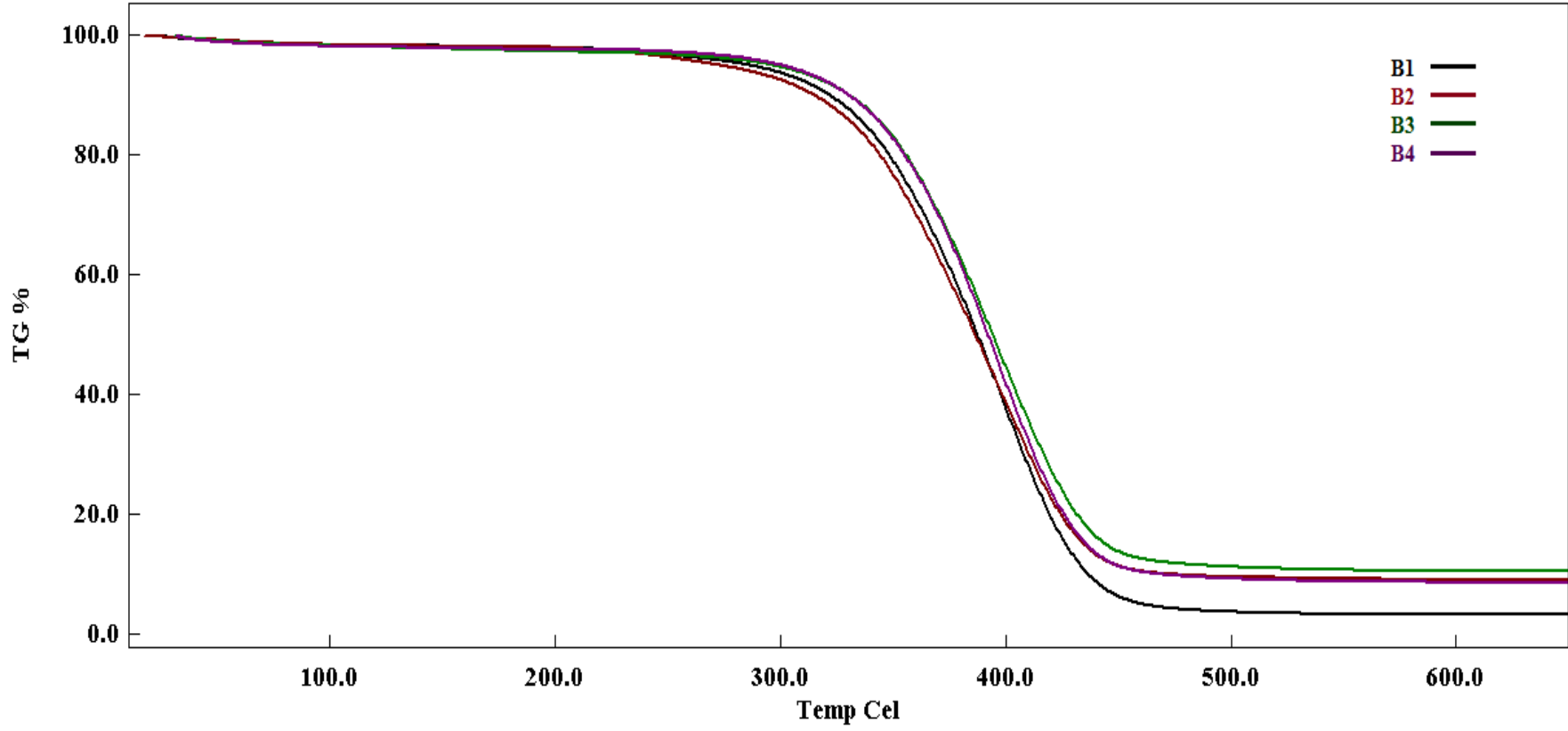
Şekil 4.8 : (G1) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (G2) %1, (G3) %3 ve (G4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin DTG termogramları.



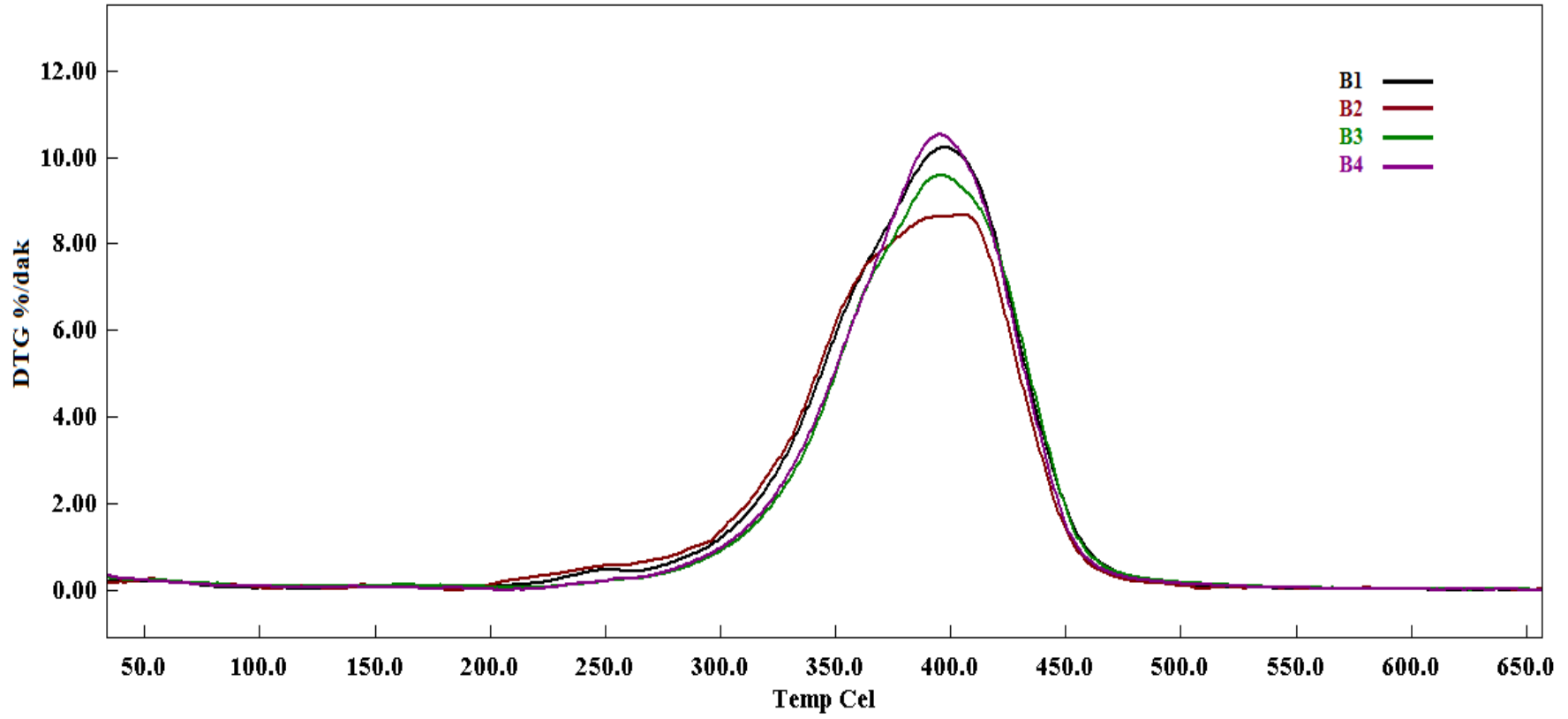
Şekil 4.9 : (E1) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (E2) %1, (E3) %3 ve (E4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin TGA termogramları.



Şekil 4.10 : (E1) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (E2) %1, (E3) %3 ve (E4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin DTG termogramları.



Şekil 4.11 : (B1) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (B2) %1, (B3) %3 ve (B4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin TGA termogramları.



Şekil 4.12 : (B1) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (B2) %1, (B3) %3 ve (B4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin DTG termogramları.

4.3 PoliHIPE Monolitlerinin ve Kompozitlerinin Biyobozunması

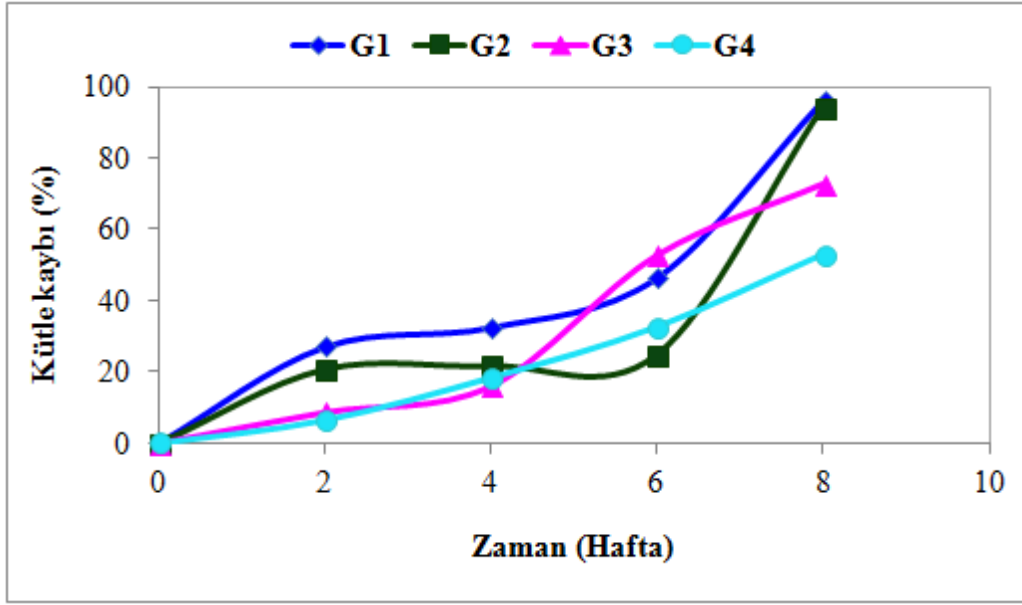
GDA, GDA/EHA ve GDA/BDDMA esaslı w/o türündeki HIPE'lerden yola çıkılarak elde edilen poliHIPE monolitlerinin ve emülsiyonların bileşimine HA katılarak hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin *in vitro* değerlendirmeleri 8 haftalık bir periyot boyunca 36°C'deki inkübatörde SBF içinde bekletilerek gerçekleştirildi. PoliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin biyobozunma davranışı SBF içine daldırılan malzemelerin 2 haftalık zaman aralıklarıyla kütle kayıplarının ölçülmesi ile incelendi ve bozunma hızı % kütle kaybı türünden hesaplandı.

PoliHIPE'lerin 8 hafta SBF içinde bekletilmesi ile gözlenen kütle kayıpları Şekil 4.13, 4.14 ve 4.15'de verildi. Sunulan grafikler incelendiğinde bileşiminde HA içermeyen saf monolitler de dahil olmak üzere elde edilen tüm poliHIPE'lerin SBF içindeki kütle kaybının zamana bağlı olarak arttığı saptandı.

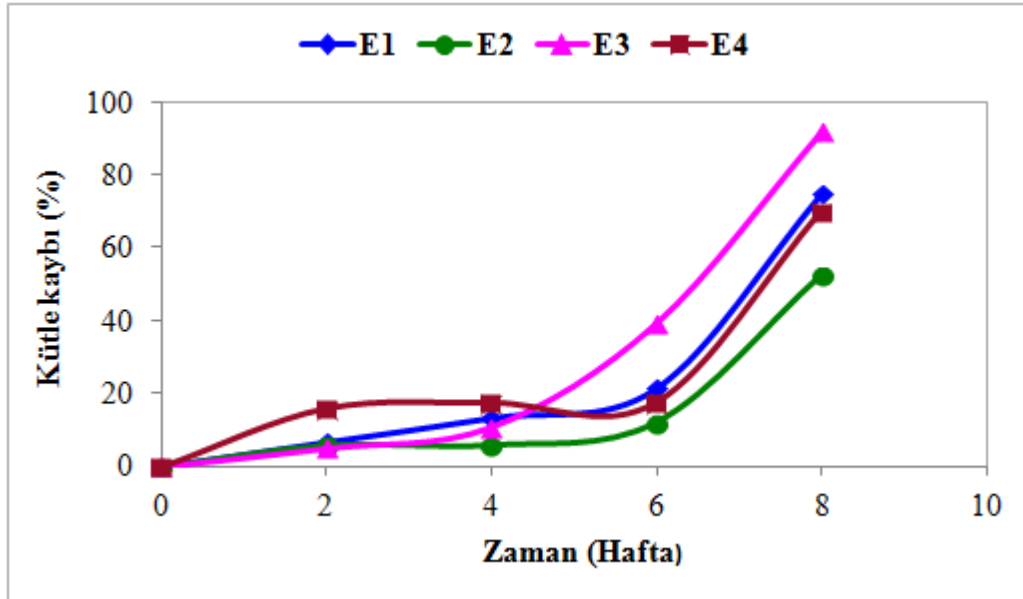
PoliGDA monoliti ile emülsiyon bileşimlerine %1, 3 ve 5 oranlarında HA katılması ile hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin 8 haftalık periyot boyunca sürekli olarak devam eden bir kütle kaybı izlediği, özellikle 4. haftadan itibaren hem HA içermeyen referans poliGDA monolitinin hem de poliGDA/HA kompozitlerinin bozunma hızının arttığı saptandı. 8 haftalık periyodun sonunda poliGDA monolitinin toplam kütle kaybı %96.0 olarak bulunurken %1, 3 ve 5 oranında HA içeren kompozitlerde bu değer sırasıyla %94.0, %72.6 ve %52.7 olarak hesaplandı.

Poli(GDA-ko-EHA) monoliti ile bileşiminde %1, 3 ve 5 oranlarında HA içeren poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin de GDA esaslı poliHIPE monoliti ve kompozitleri ile benzer bir bozunma profili sergilediği ve bozunma hızlarının 4. haftadan itibaren dikkat çekici bir hızla arttığı saptandı. Referans monolit ile %1, 3 ve 5 oranlarında HA kullanılarak hazırlanan kompozitlerin 8 hafta sonundaki kütle kayıpları ise sırasıyla %74.9, %52.6, %91.9 ve %70.2 olarak hesaplandı.

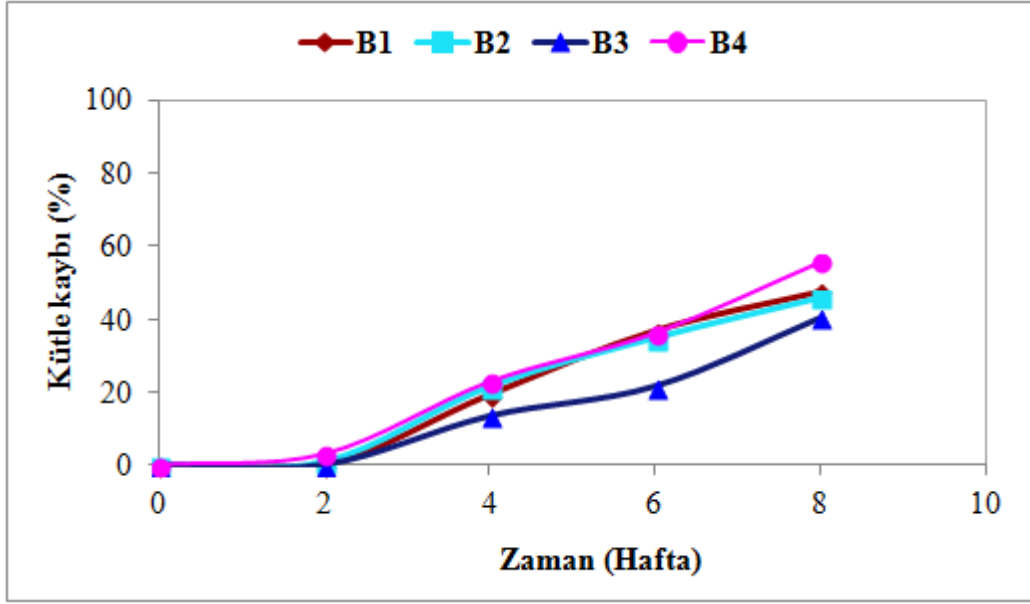
GDA/BDDMA ve GDA/BDDMA/HA esaslı w/o türündeki HIPE'lerin çapraz bağlanması ile hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA) monoliti ile bileşiminde %1, 3 ve 5 oranlarında HA içeren poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin ise ilk 2 haftada kütle kaybına uğramadığı, ancak 2 haftadan sonra kütle kaybının başladığı saptandı. Referans monolit ile %1, 3 ve 5 oranlarında HA kullanılarak hazırlanan kompozitlerin 8 hafta sonundaki kütle kayıpları sırasıyla %47.7, %45.8, %40.3 ve %55.9 olarak hesaplandı.



Şekil 4.13 : (G1) PoliGDA monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (G2) %1, (G3) %3 ve (G4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin SBF içindeki zamana bağlı kütle kaybı.

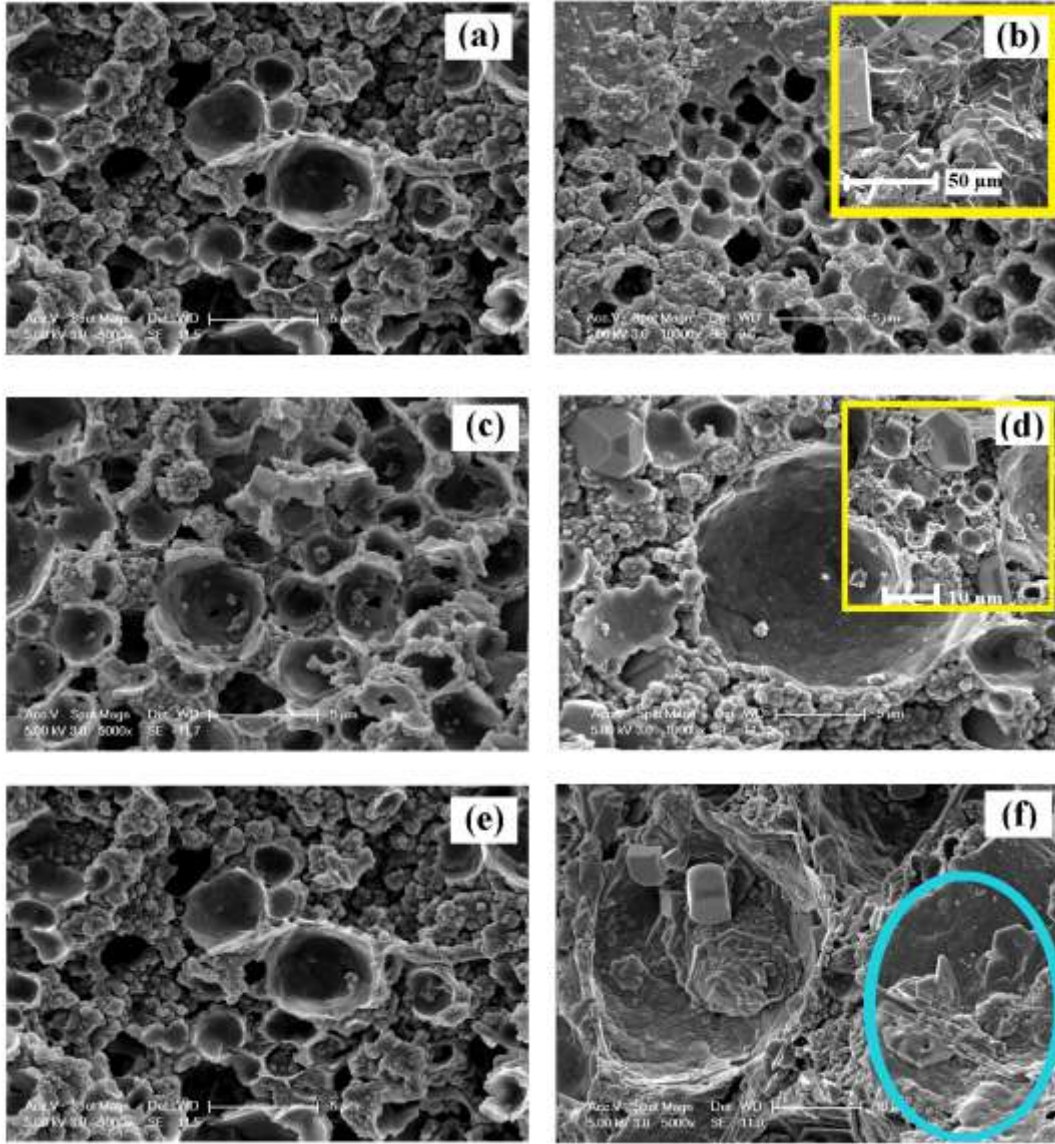


Şekil 4.14 : (E1) Poli(GDA-ko-EHA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (E2) %1, (E3) %3 ve (E4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin SBF içindeki zamana bağlı kütle kaybı.

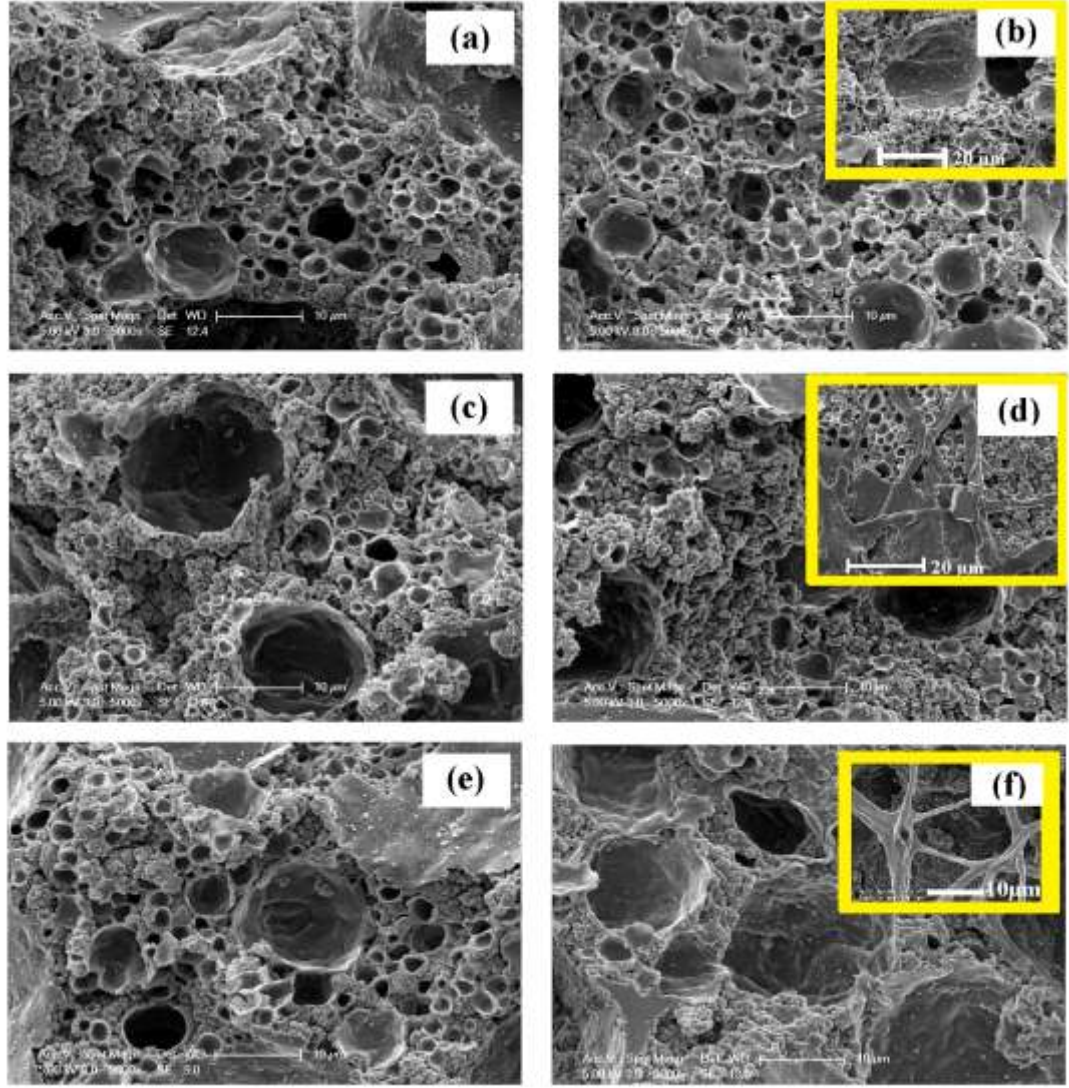


Şekil 4.15 : (B1) Poli(GDA-ko-BDDMA) monolitinin ve toplam monomer miktarına göre molce (B2) %1, (B3) %3 ve (B4) %5 oranında HA kullanılarak hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SBF içindeki zamana bağlı kütle kaybı.

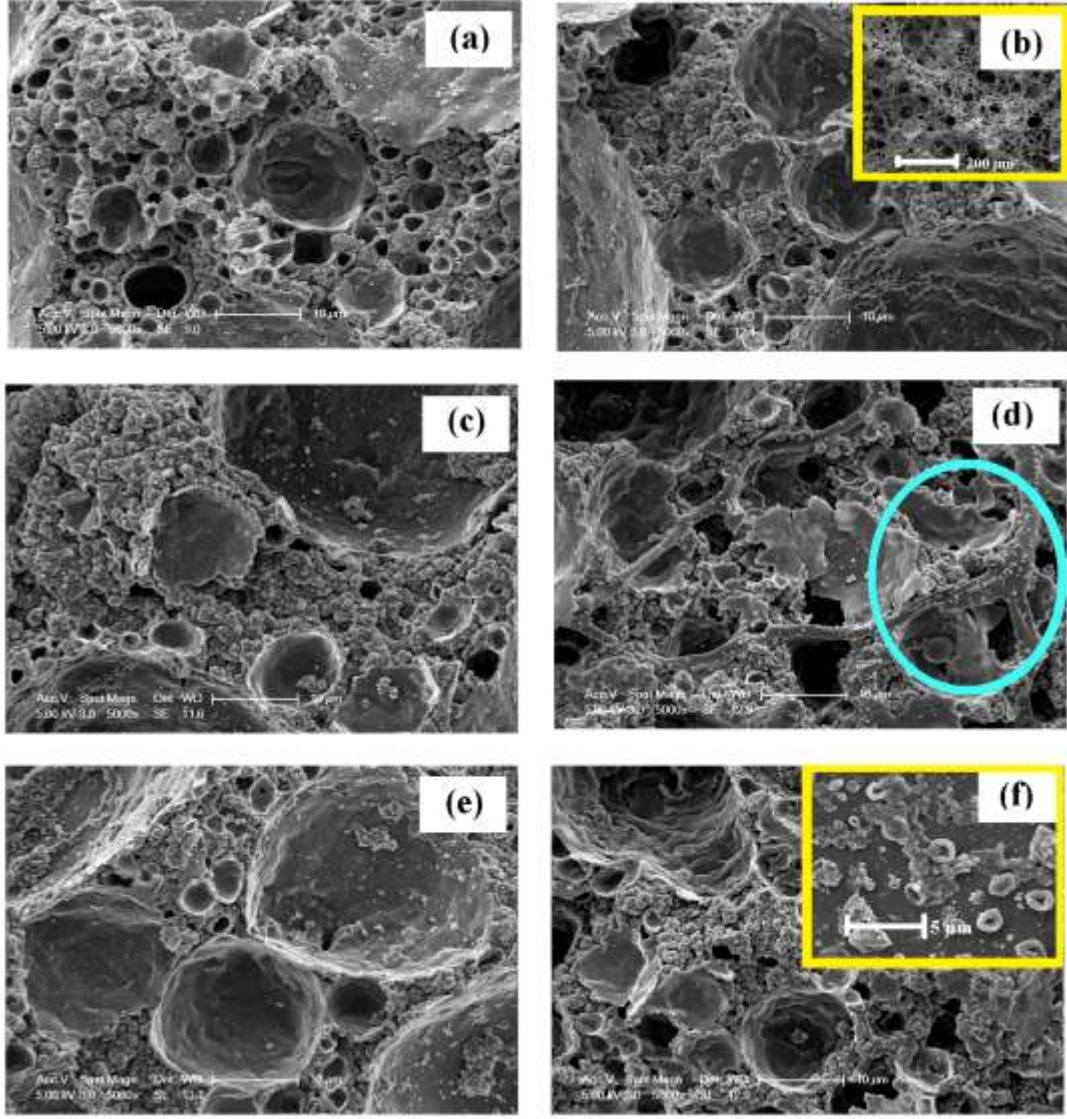
Toplam monomer bileşimine göre molce %1, 3 ve 5 oranlarında HA kullanılarak hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin mineralizasyonu 8 haftalık periyodun sonunda çekilen SEM görüntüleri ile incelendi. PoliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan önce ve SBF'de 8 hafta bekletildikten sonra çekilen SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.16, 4.17 ve 4.18'de sunuldu. Sunulan SEM görüntüleri incelendiğinde 8 hafta sonunda tüm kompozit numunelerinin yüzeyinin daha sert ve pürüzlü bir yapıya dönüştüğü, bazı partiküllerin yüzeyde heterojen olarak dağıldığı ve kompozit yüzeylerinin mineralize olduğu saptandı. Sunulan SEM görüntülerinde mineralizasyona işaret eden bölgeler çerçeve içerisine alınarak gösterildi.



Şekil 4.16 : (a) %1, (c) %3, (e) %5 oranında HA ile hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan çekilen SEM görüntüleri. SBF içinde bekletilen ve (b) %1, (d) %3, (f) %5 oranında HA ile hazırlanan poliGDA/HA kompozitlerinin 8 hafta sonunda çekilen SEM görüntüleri.



Şekil 4.17 : (a) %1, (c) %3, (e) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan çekilen SEM görüntüleri. SBF içinde bekletilen ve (b) %1, (d) %3, (f) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-EHA)/HA kompozitlerinin 8 hafta sonunda çekilen SEM görüntüleri.



Şekil 4.18 : (a) %1, (c) %3, (e) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin SBF'ye daldırılmadan çekilen SEM görüntüleri. SBF içinde bekletilen ve (b) %1, (d) %3, (f) %5 oranında HA ile hazırlanan poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitlerinin 8 hafta sonunda çekilen SEM görüntüleri.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 SONUÇ

PoliHIPE'ler üstün morfolojik özellikleri ve düşük yoğunlukları sebebi ile iyon değişimi, protein saflaştırılması, kromatografi, katalizör sistemleri, enzim immobilizasyonu ve doku mühendisliği gibi birçok alanda potansiyel kullanıma sahiptir. Özellikle son yıllarda poliHIPE'ler doku mühendisliği uygulamaları ve üç boyutlu hücre kültürü hazırlama çalışmalarında ilgi odağı haline gelmiştir. Bu sebeple bu tez çalışmasında farklı kimyasal bileşime sahip poliHIPE kompozitlerinin geliştirilmesi ve biyobozunur doku iskelesi olarak kullanımlarının araştırılması hedeflenmiştir.

Bu tez çalışması ile biyobozunur bir polimer matrisi elde edebilmek amacıyla GDA monomeri seçilmiş ve bu monomerin sürekli faz olarak kullanılması ile w/o türünde HIP emülsiyonları hazırlanmıştır. Bu kapsamda kararlı emülsiyonlar oluşturmak ve optimum morfolojik özelliklere sahip poliHIPE'ler elde edilebilmek amacıyla öncelikle emülgatör miktarının emülsiyon kararlılığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla yapılan incelemeler sonucunda GDA esaslı kararlı HIPE'lerin oluşturulması ve istenilen gözenek morfolojisine ulaşılması için en uygun emülgatör miktarının toplam monomer hacmine göre %30 olduğu tespit edilmiştir. Optimum emülgatör oranının saptanmasının ardından sırasıyla iç faz hacim oranının ve sürekli faz bileşiminin (monomerleri içeren yağ fazının), oluşturulan HIPE'lerin polimerleştirilmesi ile elde edilen poliHIPE'lerin gözenek yapısı üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu incelemeler sonucunda ise GDA esaslı kararlı HIPE'lerin hazırlanmasında kritik hacim oranının toplam emülsiyon hacmine göre %75 olduğu, iç faz hacmi için bu kritik değer aşıldığında ise HIP emülsiyonlarının polimerizasyon esnasında kararlılığının bozulmasına bağlı olarak elde edilen poliHIPE'lerin (poliGDA'ların) gözenek morfolojilerinin deforme olduğu saptanmıştır.

HIPE'lerin sürekli faz bileşiminin, bu emülsiyonlardan türetilen polimerlerin morfolojik yapıları üzerindeki etkisi ise sürekli faz bileşimine çapraz bağlayıcı bir

komonomer eklenmesi ile araştırılmıştır. Bu amaçla GDA monomeri ile birlikte EHA veya BDDMA monomeri kullanılarak GDA/EHA ve GDA/BDDMA esaslı HIPE'ler hazırlanmıştır. Hazırlanan HIPE'lerin çapraz bağlanması ile elde edilen kopolimer yapılı poliHIPE'lerin (poli(GDA-ko-EHA) ve poli(GDA-ko-BDDMA)'nın) morfolojik yapılarının değerlendirilmesi sonucunda ise her iki monolit de klasik poliHIPE morfolojisi sergilediği ancak yapıya çoğunlukla kapalı hücrelerin hakim olduğu saptanmıştır.

Sunulan tez çalışması kapsamında doku iskelesi olarak kullanılmak üzere tasarlanan poliHIPE monolitlerinin gözenek duvarlarının hücre yapışması ve büyümesi için uygunlaştırılması amacıyla HIP emülsiyonları toplam monomer bileşimine göre molce %1, 3 ve 5 oranlarında HA ile birleştirilerek kompozit yapılı poliHIPE'ler (poliGDA/HA, poli(GDA-ko-EHA)/HA ve poli(GDA-ko-BDDMA)/HA) elde edilmiştir. Hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin morfolojik, mekanik ve ısı özellikleri ise HA miktarına bağlı olarak araştırılmıştır.

PoliHIPE/HA kompozitlerinin mekanik özelliklerinin emülsiyon bileşimine katılan HA miktarı ile değişiminin saptanması amacıyla yapılan incelemeler sonucunda genel olarak mekanik dayanımın HA içermeyen saf poliHIPE monolitlerine göre arttığı belirlenmiştir. Ancak göreceli olarak yüksek oranda HA kullanılması durumunda HIP emülsiyonlarında partiküllerin homojen dağılımının güçleşmesiyle elde edilen poliHIPE/HA kompozitlerinde de homojen bir dağılım meydana gelmediği ve mekanik özelliklerin azaldığı gözlenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda mekanik dayanımı en yüksek olan poliHIPE/HA kompozitlerinin, GDA/BDDMA/HA bileşimli emülsiyonlardan elde edilen ve kopolimer zincirinde göreceli olarak esnek komonomer (BDDMA) birimleri içeren poli(GDA-ko-BDDMA)/HA kompozitleri olduğu saptanmıştır.

PoliHIPE/HA kompozitlerinin ısı kararlılıklarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen termogravimetrik analiz sonucunda tüm kompozit numunelerinde yoğun kütle kayıplarının yaklaşık 180°C'den başlayıp 450°C'ye kadar iki adımlı olarak gerçekleştiği belirlenmiştir. Buna bağlı olarak vücut içi doku iskelesi olarak kullanım potansiyelleri araştırılan bu malzemelerin yüksek sıcaklıklara kadar ısı kararlılıklarını koruduğu ve yapılarının bozunmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte; poliHIPE/HA kompozitlerinin ısı özelliklerinin HA miktarına bağlı olarak değişiminin belirlenmesi amacıyla yapılan analizlerde ise emülsiyon bileşimine HA

katılmasının, HA içermeyen referans monolit numuneleri ile karşılaştırıldığında, bozunma başlangıç ve orta nokta bozunma sıcaklıklarında (T_{d10} ve T_{d50}) önemli farklanmalara yol açmadığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak poliHIPE'lerin yapısına HA dahil edilmesinin elde edilen poliHIPE/HA kompozitlerinin maksimum bozunma sıcaklığındaki (T_{max}) bozunma hızlarında (V_{max})'da belirgin bir değişime yol açmadığı tespit edilmiştir.

Tez çalışmasının son aşamasında ise farklı polimer bileşimleri ile hazırlanan poliHIPE monolitlerinin ve poliHIPE/HA kompozitlerinin *in vitro* değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu amaçla vücut sıcaklığındaki bir inkübatörde SBF içine daldırılarak bekletilen monolitlerin ve kompozitlerin biyobozunmaya bağlı kütle kayıpları 8 haftalık bir zaman periyodu boyunca gözlemlenmiştir. Sonuç olarak; hazırlanan tüm poliHIPE/HA kompozitlerinin ve HA içermeyen referans monolit numunelerinin SBF içindeki kütle kayıplarının zamana bağlı olarak arttığı saptanmıştır. Tüm bunlara ek olarak SBF içinde bekletilen poliHIPE/HA kompozit numunelerinin 8 haftalık periyodun sonunda daha sert ve pürüzlü bir yüzeye sahip olduğu ve kompozit yüzeylerinin mineralize olduğu tespit edilmiştir.

5.2 ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında yapılan araştırmalar hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin doku mühendisliği uygulamaları için aday birer malzeme olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hazırlanan malzemelerin gözenek morfolojilerinin geliştirilmesi bu malzemelerin potansiyel uygulamaları için fayda sağlayacaktır. Bu noktada gelecekte HIP emülsiyonlarının iç faz hacim oranının artırılması veya uygun porojenlerin kullanılması ile daha yüksek gözeneklilik derecesine sahip poliHIPE'lerin hazırlanması konusunda çalışmalar yapılabilir. Ayrıca poliHIPE/HA kompozitlerinin hazırlanmasında emülsiyon bileşimine katılan HA partiküllerinin sürekli faz içinde homojen dağılımını destekleyecek ve böylece emülsiyon kararlılığını arttıracak yaklaşımlar üzerinde durulması ve daha yüksek oranlarda HA kullanılmasının malzemelerin morfolojik ve mekanik özellikleri ile biyobozunma davranışları üzerindeki etkisinin araştırılması doku mühendisliği uygulamalarında daha etkin olarak kullanılmalarına olanak sağlayacaktır.

Son olarak; hazırlanan poliHIPE/HA kompozitlerinin özellikle kemik doku mühendisliği gibi gerçek uygulamalarda kullanılabilirliğinin belirlenmesi amacıyla hücre büyümesi ve sitotoksosite çalışmaları da tamamlanmalıdır.



KAYNAKLAR

- [1] **Silverstein, M.S., Normatov, J.**, 2007: Porous interpenetrating network hybrids synthesized within high internal phase emulsions, *Polymer* 48: 6648-6655.
- [2] **Alexandratos, S.D., Crick, D.W.**, 1996: Polymer-Supported Reagents: Application to Separation Science, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35: 635-644.
- [3] **Akay, G., Birch, M.A., Bokhari, M.A.**, 2004: Microcellular polyHIPE polymer supports osteoblast growth and bone formation in vitro, *Biomaterials*, 25: 3991–4000.
- [4] **Ottens, M., Leene, G., Beenackers, A.A.C.M., Cameron, N.R., Sherrington, D.C.**, 2000: PolyHIPE: A New Polymeric Support for Heterogeneous Catalytic Reactions: Kinetics of Hydration of Cyclohexene in Two- and Three-Phase Systems over a Strongly Acidic Sulfonated PolyHIPE, 39(2): 259-266.
- [5] **Busby, W., Cameron, N.R., Jahoda, C.A.**, 2001: Emulsion-derived foams (PolyHIPEs) containing poly(epsilon-caprolactone) as matrixes for tissue engineering, *Biomacromolecules*, 2(1): 154-164.
- [6] **Tu, J., Du, Z., Li, H., Zhang, C.**, 2011: Development and characterization of porous epoxy monoliths via pore-initiated polymerization, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 375: 68-75.
- [7] **Hsu, Y.Y, Gresser, J.D, Trantolo, D.J, Lyons, C.M, Gangadharam, P.R.J., Wise, D.L.**, 1997: Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of in vitro controlled release of isoniazid from compressed foam matrices, *Journal of Biomedical Material Science* 35: 107-116.
- [8] **Yang, X.Y., Léonard, A., Lemaire, A., Su, G.T., Su, B.L.**, 2011: Self-formation phenomenon to hierarchically structured porous materials: design, synthesis, formation mechanism and applications, *Chemical Communications*, 47: 2763-2786.
- [9] **Cameron, N.R.**, 2005: High internal phase emulsion templating as a route to well-defined porous polymers, *Polymer*, 46(5): 1439-1449.
- [10] **Bartl, H., Bonin, W.**, 1962: Über die Polymerisation in umgekehrter Emulsion, *Die Makromolekulare Chemie*, 57(1): 74-95.
- [11] **Bartl, H., Bonin, W.**, 1963: Über die polymerisation in umgekehrter emulsion. II, *Die Makromolekulare Chemie*, 66(1): 151–156.
- [12] **Lissant, K.J.**, 1974: *Emulsions and Emulsion Technology Surfactant Science Series*, Vol 6: Marcel Dekker, New York.
- [13] **Barby, D., Haq, Z.**, 1982: Eur. Patent 0060138.
- [14] **Gurevitch, I., Silverstein, M.S.**, 2011: Nanoparticle-Based and Organic-Phase-Based AGET ATRP PolyHIPE Synthesis within Pickering HIPEs and Surfactant-Stabilized HIPEs, 44(9): 3398-3409.
- [15] **Deleuze, H., Faivre, R., Herroquez, V.**, 2002: Preparation and functionalisation of emulsion-derived microcellular polymeric foams

(polyHIPEs) by ring-opening metathesis polymerisation (ROMP), Royal Society of Chemistry, 5: 2822-2823.

- [16] **Menner, A., Haibach, K., Powell, R., Bismarck, A.**, 2006: Tough reinforced open porous polymer foams via concentrated emulsion templating, *Polymer*, 47: 7628-7635.
- [17] **Kovacic, S., Krajnc, P.**, 2009: Macroporous monolithic poly(4-vinylbenzyl chloride) columns for organic synthesis facilitation by in situ polymerization of high internal phase emulsions, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 47: 6726–6734.
- [18] **Kimmins, S.D., Cameron, N.R.**, 2011: Functional porous polymers by emulsion templating: Recent advances, *Advanced Functional Materials*, 21: 221–225.
- [19] **Kovacic, S., Stefanec, D., Krajnc, P.**, 2007: Highly porous open-cellular monoliths from 2-hydroxyethyl methacrylate based high internal phase emulsions (HIPEs): Preparation and void size tuning, *Macromolecules*, 40: 8056–8060.
- [20] **Melle, S., Lask, M., Fuller, G.G.**, 2005: Pickering Emulsions with Controllable Stability, *Langmuir*, 21(6): 2158–2162.
- [21] **Menner, A., Verdejo, R., Shaffer, M., Bismarck, A.**, 2007: Particle-Stabilized Surfactant-Free Medium Internal Phase Emulsions as Templates for Porous Nanocomposite Materials: poly-Pickering-Foams, 23(5): 2398-2403.
- [22] **Kimmins, S.D., Cameron, N.R.**, 2010: Functional Porous Polymers by Emulsion Templating: Recent Advances, *Advanced Functional Materials*, 21(2): 211-225.
- [23] **Ling, L., Wong, C., Vivian, O., Menner, A., Bismarck, A.**, 2011: Macroporous Polymers with Hierarchical Pore Structure from Emulsion Templates Stabilised by Both Particles and Surfactants, *Macromolecular Rapid Communications*, 32(19): 1563-1568.
- [24] **Mert, E.H., Kaya, M.A., Yildirim, H.**, 2012: Preparation and Characterization of Polyester–Glycidyl Methacrylate PolyHIPE Monoliths to Use in Heavy Metal Removal, *Designed Monomers and Polymers*, 15(2): 113-126.
- [25] **Mert, E.H., ve Yildirim, H.**, 2014: Porous functional unsaturated polyester-co-glycidyl methacrylate-co-divinylbenzene polyHIPE beads through w/o/w multiple emulsions: preparation, characterization and application, *e-polymers*, 14(1): 65-73.
- [26] **Ottens, M., Leene, G., Beenackers, A., Cameron, N.R., Sherrington, D.C.**, 2000: Highly Permeable Macroporous Polymers Synthesized From Pickering Medium And High Internal Phase Emulsion Templates, *Industrial & Chemistry Research*, 39: 259.
- [27] **Wakeman, R.J., Bhungara, Z.G., Akay, G.**, 1998: Ion exchange modules formed from polyhipe foam precursors, *Chem.Eng. J.(Lausanne)*, 70(2):133-141.

- [28] **Barbetta, A., Cameron, N.R., Cooper, S.J.**, 2000: High internal phase emulsions (HIPEs) containing divinylbenzene and 4-vinylbenzyl chloride and the morphology of the resulting polyHIPE materials, *Chemical Communications*, 2000: 221–222.
- [29] **Stefanec, D., and Krajnc, P.**, 2005: 4-vinylbenzyl chloride based porous spherical polymer supports derived from water- in-oil-in-water emulsions, *Reactive and Functional Polymers*, 65: 37–45.
- [30] **Pulko, I., Smrekar, V., Podgornik, A., Krajnc, P.**, 2011: Emulsion templated open porous membranes for protein purification, *Journal of Chromatography A*, 1218(17), 2396–2401.
- [31] **Zhang, H., Cooper, A.I.**, 2002: Synthesis of monodisperse emulsion-templated polymer beads by oil-in-water-in-oil (O/W/O) sedimentation polymerization, *Chemistry of Materials*, 14(10), 4017–4020.
- [32] **Švec, F., Hradil, J., Čoupek, J., Kálal, J.**, 2003: Reactive polymers I. Macroporous methacrylate copolymers containing epoxy groups, *Macromolecular Materials and Engineering*, 48(1), 135–143.
- [33] **Lumelsky, Y., Inbal L.M., Levenberg, S., Silverstein, M.S.**, 2009: A degradable, porous, emulsion-templated polyacrylate, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 47(24), 7043-7053.
- [34] **David, D., Silverstein, M.S.**, 2009: Porous polyurethanes synthesized within high internal phase emulsions, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 47(21), 5806-5814.
- [35] **Christenson, E.M., Soofi, W., Holm, J.L., Cameron, N.R., Mikos, A.G.**, 2007: Biodegradable fumarate-based PolyHIPEs as tissue engineering scaffolds, *Biomacromolecules*, 8(12): 3806–3814.
- [36] **Moglia, R.S., Holm, J.L., Sears, N.A., Wilson, C.J., Harrison, D.M., Cosgriff-Hernandez, E.**, 2011: Injectable polyHIPEs as high-porosity bone grafts, *Biomacromolecules*, 12(10), 3621-3628.
- [37] **Yang, S., Zeng, L., Li, Z.C., Zhang, X., Liu, H., Nie, C., Liu, H.**, 2014: Tailoring the morphology of emulsion-based (glycidylmethacrylate-divinylbenzene) monoliths, *European Polymer Journal*, 57: 127-136.
- [38] **Bajpai, P.K., Yamamuro, T., Hench, L.L., Wilson, J.**, 1990: Ceramic Amino Acid Composites for Repairing Traumatized Hard Tissues. In: *Handbook of Bioactive Ceramics, Ca-P and HA Ceramics.* and Eds CRC Pres., 2: 255-270.
- [39] **Bajpai, P.K., Fuchs, C.M.**, 1985: Development of a hydroxyapatite bone grout. In: *proceedings of the first annual scientific session of the academy of surgical research, San Antonio, Texas*, Hall, C.W. Ed., Pergamon Pres, New York.
- [40] **Becker, C.E., and Paul, D.R.**, 1971: IUPAC.
- [41] **Rosen, M.J.**, 2004: *Surfactants and Interfacial Phenomena, Chapter 1 Characteristic Features of Surfactants*, Third Edition John Wiley & Sons, Inc., Publication.

- [42] **Davis, S.S., Hadgraft, J., Palin, K.J.**, 1985: Encyclopaedia of Emulsion technology, Medical and Pharmaceutical application of emulsions, Vol.2, Marcel Dekker, New York,.
- [43] **Lissant, K.J.**, 1966: Geometry of high-internal-phase-ratio emulsions. Journal of Colloid and Interface Science, 22: 462-468.
- [44] **Rieger, M.**, 1986: "Emulsions", The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Philadelphia, 502-533.
- [45] **Glass, J.E.**, 1978: Coating Technology, Wiley, 50-56.
- [46] **Chern, C.S.**, 2008: Principles and Applications of Emulsion Polymerization, John Wiley & Sons, Inc.
- [47] **Alemdar, A.**, Nisan 2001: Bentonit ve Montmorilonit Dispersiyonlarının Reolojik, Viskoelastik ve Kolloidal Özellikleri Üzerine Organik ve İnorganik Tuzların Etkisi, Doktora Tezi, İTÜ.
- [48] **Binks, B.P.**, 1998: Modern Aspects of Emulsion Science, RSC, Cambridge.
- [49] **Emsap, W., Siepmann, J.**, 2002: Disperse systems Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker Inc., New York, 237-285.
- [50] **Freire, M.G., Dias, A.M., Coelho, A.Z., Coutinho, J.A., Marrucho, I.M.**, 2005: Journal of Colloid and Interface Science, 224-232.
- [51] **Tadros, T.F.**, 2009: Emulsion Science and Technology. Wiley, 978-983.
- [52] **Herk, A.V.**, 2013: Chemistry and Technology of Emulsion Polymerisation 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd.
- [53] **Myers, D.**, 1999: Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Applications, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.
- [54] **Baysal, B.**, 1994: Polimer Kimyası, ODTÜ Yayınları, 2.Baskı, Ankara.
- [55] **Griffin, W.C.**, 1949: Classification of Surface Active Agents by HLB., J. Soc. Cosmet. Chem., 1: 311-326.
- [56] **Road, N.P., East, M.**, 2014: Determination of Hydrophilic-Lipophilic Balance Value, International Journal of Science and Research, 3(4), 2319-7064.
- [57] **Jackson, E.A., Hillmyer, M.A.**, 2010: Nanoporous Membranes Derived from Block Copolymers: From Drug Delivery to Water Filtration, Acs Nano, 4(7), 3548-3553.
- [58] **Liang, Y., Zhang, L.H., Zhang, Y.K.**, 2013: Recent Advances in Monolithic Columns for Protein and Peptide Separation by Capillary Liquid Chromatography, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 405(7): 2095-2106.
- [59] **Kimmins, S.D., Wyman, P., Cameron, N.R.**, 2014: Amine-functionalization of glycidyl methacrylate-containing emulsion-templated porous polymers and immobilization of proteinase K for biocatalysis, Polymer, 55(1): 416-425.
- [60] **Silverstein, M.S., Tai, H.W., Sergienko, A., Lumelsky, Y.L., Pavlovsky, S.**, 2005: Porous Polymers, 6682-6694.

- [61] **Wood, C.D., Tan, B., Trewin, A., Niu, H., Bradshaw, D., Rosseinsky, M.J., Khimyak, Y. Z., Campbell, N.L., Kirk, R., Stöckel E., Cooper, A.I.**, 2007: *Chemistry of Materials*, 19: 2034-2048.
- [62] **Wood, C.D., Tan, B., Trewin, A., Su, F., Rosseinsky, M.J., Bradshaw, D., Sun, Y., Zhou, L., Cooper, A.I.**, 2008: *Advanced Materials*, 20: 1916- 1921.
- [63] **Martin, C.F., Stoeckel, E., Clowes, R., Adams, D.J., Cooper, A.I., Pis, J.J., Rubiera, F., Pevida, C.**, 2011: *Journal of Materials Chemistry*, 21: 5475- 5483.
- [64] **Chao, C.C., Wang, T.C., Ho, R.M., Georgopoulos, P., Avgeropoulos, A., Thomas, E.L.**, 2010: *Acs Nano*, 4, 2088-2094.
- [65] **Strawhecker, K.E., Kumar, S.K., Karim, A., Douglas, J.F.**, 2001: The Critical Role of Solvent Evaporation on the Roughness of Spin-Cast Polymer Films, *Macromolecules*, 34(14): 4669–4672.
- [66] **Gokmen, M.T., Du Prez F.E.**, 2012: Porous polymer particles a comprehensive guide to synthesis, characterization, functionalization and applications, *Progress in Polymer Science*, 37(3): 365-405.
- [67] **Leon, J.M., Maartje, J., Kemmere, F., Keurentjes, J.T.**, 2008: Sustainable polymer foaming using high pressure carbon dioxide: a review on fundamentals, processes and applications, *Royal Society of Chemistry*, 10(7): 731-738.
- [68] **Susanto, H., Ulbricht, M.**, 2009: Characteristics, performance and stability of polyethersulfone ultrafiltration membranes prepared by phase separation method using different macromolecular additives, *Journal of Membrane Science*, 327(1–2): 125–135.
- [69] **Witte, P., Dijkstra, P.J., Berg, J.W.A., Feijen, J.**, 1996: Phase separation processes in polymer solutions in relation to membrane formation, *Journal of Membrane Science*, 117(1-2): 1-31.
- [70] **Moseley, J.C., Schaffer, R.E.**, 1971, US, 3616038 A.
- [71] **Hou, Q., Dirk, W., Feijen, G., Feijen J.**, 2003: Preparation of interconnected highly porous polymeric structures by a replication and freeze-drying process, *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 67(2): 732-40.
- [72] **Hsu, Y.Y., Gresser, J.D., Trantolo, D.J., Lyons, C.M., Gangadharam, P.R.J., Wise, D.L.**, 1997: Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of in vitro controlled release of isoniazid from compressed foam matrices, *Journal of Biomedical Material Science* 35(1): 107-116.
- [73] **Silverstein, M.S.**, 2014: PolyHIPEs: Recent advances in emulsion-templated porous polymers, *Progress in Polymer Science*, 39(1): 199-234.
- [74] **Silverstein, M.S.**, 2014: Emulsion-templated porous polymers: A retrospective perspective, *Polymer*, 55(1): 304-320.
- [75] **Leskela, M., Ritala, M.**, 2003: *Angewandte Chemie International Edition*, 42(11): 5548–5554.
- [76] **Fischer, A., Antonietti, M., Thomas, A.**, 2007: Growth Confined by the Nitrogen Source: Synthesis of Pure Metal Nitride Nanoparticles in Mesoporous Graphitic Carbon Nitride, *Advanced Materials*, 19: 264–267.
- [77] **Thurn-Albrecht, T., Schotter, J., Kastle, G.A., Emley, N., Shibauchi, T., Krusin-Elbaum, L., Guarini, K., Black, C.T., Tuominen, M.T., Russell, T.P.**, 2000: Ultrahigh-

Density Nanowire Arrays Grown in Self-Assembled Diblock Copolymer Templates, *Science*, 290(5499): 2126–2129.

- [78] **Park, M., Harrison, C., Chaikin, P.M., Register, R.A., Adamson, D.H.**, 1997: Block copolymer lithography: periodic arrays of ~10¹¹ holes in 1 square centimeter, *Science*, 276(5317): 1401–1404.
- [79] **Weber, J., Antonietti, M., Thomas, A.**, 2007: Mesoporous Poly(benzimidazole) Networks *via* Solvent Mediated Templating of Hard Spheres, *Macromolecules*, 40(4): 1299–1304.
- [80] **Weber, J., Thomas, A.J.**, 2008: Toward Stable Interfaces in Conjugated Polymers: Microporous Poly(*p*-phenylene) and Poly(phenyleneethynylene) Based on a Spirobifluorene Building Block, *Journal of the American Chemical Society*, 130(20): 6334–6335.
- [81] **Caruso, R.A., Antonietti, M.**, 2001: Sol-gel nanocoating: An approach to the preparation of structured materials *Chemistry of Materials*, 13: 3272–3282.
- [82] **Pons, R., Solans, C., Stebe, M.J., Erra, P., Ravey, J.C.**, 1992: Stability and rheological properties of gel emulsions, *Progress in Colloid & Polymer Science*, 89:110–113.
- [83] **Kunieda, H., Yano, N., Solans, C.**, 1989: The stability of gel-emulsions in a water/nonionic surfactant/oil system, *Colloids and Surfaces*, 36(3): 313–322.
- [84] **Rajagopalan, V., Solans, C., Kunieda, H.**, 1994: ESR study on the stability of w/o gel-emulsions, *Colloid and Polymer Science*, 272(9): 1166–1173.
- [85] **Kunieda, H., Solans, C., Shida, N., Parra, J.L.**, 1987: The formation of gel-emulsions in a water/nonionic surfactant/oil system, *Colloids and Surfaces*, 24 (2-3): 225–237.
- [86] **Chen, H.H., and Ruckenstein, E.J.**, 1991: Effect of the nature of the hydrophobic oil phase and surfactant in the formation of concentrated emulsions, *Journal of Colloid and Interface Science*, 145(1): 260–269.
- [87] **Zhang, H.F., and Cooper, A.I.**, 2005: Synthesis and applications of emulsion-templated porous materials, *Soft Matter*, 1: 107–113.
- [88] **Cameron, N.R., and Sherrington, D.C.**, 1996: High internal phase emulsions (HIPEs)-Structure, properties and use in polymer preparation, *Advanced in Polymer Science*, 126: 163–214.
- [89] **Williams, J.M., and Wroblewski, D.A.**, 1988: Spatial Distribution of the Phases in Water-in-Oil Cross-Linked Polystyrene Emulsions. Open and Closed Microcellular Foams from Crosslinked Polystyrene, *Langmuir*, 4: 656-662.
- [90] **Hainey, P., Huxham, I.M., Rowatt, B., Sherrington, D.C.**, 1991: Synthesis and ultrastructural studies of styrene-divinylbenzene PolyHIPE polymers, *Macromolecules* 24: 117–121.

- [91] **Desforges, A., Arpontet, M., Deleuze, H., Mondain, O.**, 2002: Synthesis and functionalisation of polyHIPE beads, *React. Funct. Polym.* 53: 183-192.
- [92] **Horie, K., Mita, I., Kambe, H.J.**, 1967: Copolymerization of unsaturated polyester with styrene in inverted emulsion, *Journal of Applied Polymer Science*, 11: 57–71.
- [93] **Horie, K., Mita, I., Kambe, H.J.**, 1968: *Appl Polym Sci*, 12: 13–21.
- [94] **Krajnc, P., Leber, N., Stefanec, D., Kontrec S., Podgornik, A.**, 2005: Preparation and characterisation of poly(high internal phase emulsion) methacrylate monoliths and their application as separation media, *Journal of Chromatography A.*, 1065: 69-73.
- [95] **Barbetta, A., Dentini, M., Leandri, L., Ferraris, G., Coletta, A., Bernabei, M.**, 2009: Synthesis and characterization of porous glycidylmethacrylate–divinylbenzene monoliths using the high internal phase emulsion approach, *Reactive and Functional Polymers*, 69(9): 724-736.
- [96] **Lu, A.H., Salabas, E.L., Schüth, F.**, 2007: Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46(8): 1222-1244.
- [97] **Menner, A., Verdejo, R., Shaffer, M., Bismarck, A.**, 2007: Particle-stabilized surfactant-free medium internal phase emulsions as templates for porous nanocomposite materials: poly-Pickering-Foams, *Langmuir* 23(5): 2398-2403.
- [98] **Ikem, V.O., Menner, A., Bismarck, A.**, 2008: High Internal Phase Emulsions Stabilized Solely by Functionalized Silica Particles, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47: 8277-8279.
- [99] **Gurevitch, I., Silverstein, M.S.**, 2010: Polymerized pickering HIPEs: Effects of synthesis parameters on porous structure, *Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Part A*, 48(7): 1516-1525.
- [100] **Lepine, O., Birot, M., Deleuze, H.**, 2007: Elaboration of open-cell microcellular nanocomposites *J Polym Sci A Polym Chem*, 45(18): 4193–4203.
- [101] **Benson, J.R.**, 2003: Highly porous polymers, *US*, 35: 44- 46,48-52.
- [102] **Cameron, N.R., Krajnc, P., Silverstein, M.S.**, 2011: *Colloidal Templating, Porous Polymers*, Wiley.
- [103] **Menner, A., Bismarck, A.**, 2006: New evidence for the mechanism of the pore formation in polymerising high internal phase emulsions or why polyHIPEs have an interconnected pore network structure. *Macromolecular Symposia*, 242: 19-24.
- [104] **Barbetta, A. and Cameron, N.R.**, 2004: Morphology and Surface Area of Emulsion-Derived (PolyHIPE) Solid Foams Prepared with Oil-Phase Soluble Porogenic Solvents: Three-Component Surfactant System. *Macromolecules*, 37 (9): 3202-3213.

- [105] **Cameron, N.R. and Barbeta, A.**, 2000: The influence of porogen type on the porosity, surface area and morphology of poly(divinylbenzene) PolyHIPE foams. *Journal of Materials Chemistry*, 10 (11): 2466-2471.
- [106] **Sergienko, A.Y., Tai, H., Narkis, M., Silverstein, M.S.**, 2004: Polymerized High Internal Phase Emulsions Containing a Porogen: Specific Surface Area and Sorption. *Journal of Applied Polymer Science*, 94: 2233-2239.
- [107] **Hainey, P., Huxham, I.M., Rowatt, B., Sherrington, D.C., Tetley, L.**, 1991: *Macromolecules*, 24: 117–121.
- [108] **Richez, A., Deleuze, H., Vedrenne, P., Collier, R.**, 2005: Preparation of ultra-low-density microcellular materials, *J. Applied Polym. Sci.*, 96: 2053-2063.
- [109] **Kovačič, S., Jerabek, K., Krajnc, P., Slugovc, C.**, 2012: Ring Opening Metathesis Polymerisation of emulsion templated dicyclopentadiene giving open porous materials with excellent mechanical properties, *Polymer Chemistry*, 3: 325-328.
- [110] **Sylwester, G.**, 2001: *Nonmetallic Materials For Bone Substitutes*, *European Cells and Materials Vol. 1. Suppl. 2*: 54-55.
- [111] **Zhang, R., Ma, P.X.**, 1999: Porous poly(l-lactic acid)/apatite composites created by biomimetic process. *J Biomed Mater Res*, 45:285–93.
- [112] **LeGeros, R.Z.**, 2002: Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop*, 395:81–98.
- [113] **Cooke, F.W.**, 1992: Ceramics in orthopedic surgery. *Clin Orthop*, 276:135–46.
- [114] **Guobao, W., Peter X.M.**, 2004: Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering, *Biomaterials*, 25: 4749–4757.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad:Fatma Nur PARIN

Doğum Yeri ve Tarihi: Aydın / 06.02.1991

E-Posta: nurparin@hotmail.com

Lisans: Yalova Üniversitesi / Polimer Mühendisliği / 2009-2014

Yüksek Lisans: Yalova Üniversitesi / Polimer Mühendisliği ABD / 2014-2016

Mesleki Deneyim ve Ödüller:

- Araştırma Görevlisi / Bursa Teknik Üniversitesi / Doğa Bilimleri, Mimarlık ve Mühendislik Fakültesi / Lif ve Polimer Mühendisliği Bölümü / 2016-Devam Ediyor
- Yalova Üniversitesi / Mühendislik Fakültesi 3.lüğü / 2014
- Yalova Üniversitesi / Polimer Mühendisliği Bölümü 2.ligi / 2014

Yayın ve Patent Listesi:

- **Fatma Nur PARIN**, Funda ÇİRA, E. Hilal MERT. "Hiyerarşik Makrogözenekli Biyobozunur PoliHIPE'lerin Sentezi ve Karakterizasyonu", V. Ulusal Fiziksel Kimya Kongresi, Konya (16-19 Mayıs 2015).
- **Fatma Nur PARIN**, Elif YÜCE, E. Hilal MERT, Peter KRAJNC, Nevim SAN, Dila KAYA. "Poly-Pickering-HIPEs as Heterogenous Photocatalysts", International Conference and Exhibition on Material Chemistry Congress, Valencia, Spain (31 Mart-1 Nisan 2016).
- Elif YÜCE, **Fatma Nur PARIN**, E. Hilal MERT, Peter KRAJNC. "Novel Macroporous Poly-Pickering-HIPE Composites for Heterogeneous Photocatalysts", International Conference and Exhibition on Material Chemistry Congress, Valencia, Spain (31 Mart-1 Nisan 2016).
- E. Hilal MERT, Peter KRAJNC, Elif YÜCE, **Fatma Nur PARIN**, Nevim SAN, Dila KAYA. "The Design of Macroporous Nanocomposites as Heterogenous Photocatalysts", 13th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies – NN16, Thessaloniki, Greece (5-8 Temmuz 2016).

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

- **Fatma Nur PARIN**, Funda ÇİRA, E. Hilal MERT. "Hiyerarşik Makrogözenekli Biyobozunur PoliHIPE'lerin Sentezi ve Karakterizasyonu", V. Ulusal Fiziksel Kimya Kongresi, Konya (16-19 Mayıs 2015).
- **Fatma Nur Parın**, E. Hilal MERT. "Emulsion Templated Biodegradable Polymers: Preparation and Characterization". The International Conference on Engineering and Natural Sciences 2016 (ICENS 2016), Saraybosna, Bosna-Hersek (24-28 Mayıs 2016).
- **Fatma Nur Parın**, Elif Yüce, E. Hilal MERT. "Emulsion Templated Biodegradable Polymers: Tailoring the Morphological, Mechanical and Thermal Properties". The International Conference on Engineering and Natural Sciences 2016 (ICENS 2016), Saraybosna, Bosna-Hersek (24-28 Mayıs 2016).

