

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİTRİK ASİT ESASLI BİYOBOZUNUR POLİMERLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kevser ÖZDEMİR

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Polimer Mühendisliği Programı

TEMMUZ 2013

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİTRİK ASİT ESASLI BİYOBOZUNUR POLİMERLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Kevser ÖZDEMİR
(115101009)**

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı

Polimer Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gülay BAYRAMOĞLU

TEMMUZ 2013

YALOVA Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün **115101009** numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Kevser ÖZDEMİR**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**SİTRİK ASİT ESASLI BİYOBOZUNUR POLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Yrd. Doç. Dr. Gülay BAYRAMOĞLU**
Yalova Üniversitesi



Jüri Üyeleri : **Yrd. Doç. Dr. Gülay BAYRAMOĞLU**
Yalova Üniversitesi



Yrd. Doç. Dr. M. Arif KAYA
Yalova Üniversitesi



Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ESEN
Yalova Üniversitesi



Teslim Tarihi : **20 Haziran 2013**
Savunma Tarihi : **8 Temmuz 2013**

Aileme,

ÖNSÖZ

Bu Yüksek Lisans tez çalışması, Yalova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Polimer Mühendisliği programında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans çalışmamın yönetimini kabul eden ve bu zaman içerisinde aktarmış olduğu birikimler, gerek tez gerek tez dışı göstermiş olduğu yakın ilgi ve destekten dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Gülay Bayramoğlu'na,

Her zaman destek ve moral kaynağı olan, teknik açıdan her türlü desteğiyle ve dostluğuyla en zor zamanlarımda yanımda olan Tuğba Silahtaroglu'na,

Tez çalışmam süresince değerli öneri ve katkılarından dolayı Sadife Aydın'a ve Pınar Akay'a, en sıkıntılı durumlarda bile sabır etmenin önemini öğreten Zuhâl Kurt'a, tez süresince maddi-manevi yanımda olan İsmail Gücük'e, ayrıca destekleriyle yanımda olan anabilim dalımdaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Bu süreçte ve hayatımın her anında sıkıntılarımın çoğunu üstlenen, başarıma benden çok inanan, her yıkılmamda beni ayağa kaldıran, manevi desteğiyle çalışmamın en başından sonuna kadar çok büyük bir katkı sağlayan, tez çalışmamı sayesinde gerçekleştirebildiğim eşi bulunmaz dostum Mehmet Arabacı'ya,

Tüm eğitim, mesleki ve özel yaşantım boyunca bana maddi ve manevi büyük desteklerinden dolayı anneannem ve dedem başta olmak üzere tüm aileme,

Beni yüksek lisans yapmam için cesaretlendiren ve tüm bu süreç boyunca yanımda olan canım kardeşime,

Eğitim hayatıma devam etmem konusundaki memnuniyetini her fırsatta bildirerek beni destekleyen babama,

Hayatını bana adanmış, huzur ve mutluluğum için kendinden vazgeçmiş, tüm sıkıntılı süreçlerimde çözüm üreten, tüm yüreğiyle her şartta yanımda duran, sahip olduğum tüm başarıların sebebi hayatımın anlamı canım anneme

İçtenlikle teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Haziran 2013

Kevser ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ	21
1.1 Tezin Amacı	21
1.2 Literatür Özeti	22
2. GENEL BİLGİLER.....	25
2.1 Polimer Malzemeler	25
2.1.1 Polimer malzemelerin tanımlanması.....	25
2.1.2 Polimerlerin sınıflandırılması	25
2.1.2.1 Isıya ve /veya çözücülere gösterdikleri davranışa göre.....	26
2.1.2.2 Kimyasal yapılarına göre	28
2.1.2.3 Zincir yapılarına göre.....	30
2.1.2.4 Sentez yöntemlerine göre	31
2.1.2.5 Morfolojilerine göre	31
2.1.2.6 Kullanım yerlerine göre	33
2.1.2.7 Kimyasal esaslara göre.....	33
2.2 Polimerizasyon Reaksiyonları	33
2.2.1 Kondenzasyon polimerizasyonu	34
2.2.2 Katılma polimerizasyonu	34
2.3 Polimerlerin Özellikleri	34
2.3.1 Mekanik özellikler	34
2.3.1.1 Çekme özellikleri	35
2.3.1.2 Gevşeme ve sürünme	36
2.3.1.3 Yorulma	36
2.3.1.4 Sönüm	36
2.3.1.5 Çarpma direnci	37
2.3.2 Isıl Özellikler.....	37
2.4 Biyopolimerler	37
2.4.1 Biyopolimer malzemelerin kullanım alanları	39
2.4.1.1 Doku mühendisliğinde kullanılan biyomalzemeler	39
Doku mühendisliği yapı iskeleleri	42
2.5 Fotopolimerizasyon	44
2.5.1 Fotopolimerizasyon mekanizması.....	45
2.5.2 Biyoyumlu fotobaşlatıcılar.....	47
2.6 Fotopolimerize Biyopolimerler	49
2.7 Fotopolimerizasyonun Doku Mühendisliğindeki Uygulamaları.....	50

3. METOT VE MATERYALLER	51
3.1 Kullanılan Kimyasallar.....	51
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	55
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	57
4.1 Poli(tetraetilen glikol itakonat sitrat) (PTGIC) Eldesi.....	57
4.2 Poli(oktametilen itakonat sitrat) (POIC) Eldesi	58
4.3 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol sentezi	59
4.4 Poli(ditiya oktametilen itakonat sitrat) (PTIC) Eldesi.....	60
4.6 Glisidil Metakrilat İle Modifiye Edilmiş Poli(oktametilen sitrat) (M-POC) Eldesi	62
4.7 Glisidil Metakrilat İle Modifiye Edilmiş Poli(ditiya oktametilen sitrat) (M-PTC) Eldesi	63
4.8 UV Işınları İle Sertleştirilen Filmlerin Hazırlanması	64
4.9 Elastomerler Üzerinde Yapılan Çalışmalar	65
4.9.1 Parçalanma Çalışmaları.....	65
4.9.2 Elastomerlerin Şişme Davranışları.....	66
4.10 Elastomerler Üzerinde Yapılan Hücre Etkileşim Çalışmaları.....	66
5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME	67
5.1 PTIC Reçinesinin Karakterizasyonu	67
5.2 M-PTC Reçinesinin Karakterizasyonu	69
5.3 POIC Reçinesinin Karakterizasyonu	71
5.4 M-POC Reçinesinin Karakterizasyonu	73
5.5 PTGIC Reçinesinin Karakterizasyonu	75
5.6 M-PTGC Reçinesinin Karakterizasyonu	77
5.7 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol Karakterizasyonu.....	78
5.8 Elastomerler Üzerinde Yapılan Parçalanma Çalışmaları	79
5.9 Elastomerlerin Şişme Davranışları	80
5.10 Elastomerlerin Mekanik Davranışları.....	80
5.11 Elastomerler Üzerinde Yapılan Hücre Etkileşim Çalışmaları.....	81
6. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME	85
KAYNAKLAR	89
ÖZGEÇMİŞ	93

KISALTMALAR

AIBN	: 2,2'-azobisisobütironitril
CA	: Sitrik asit
DO	: 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol
IA	: İtakonik asit
M-POC	: Modifiye Edilmiş Poli(oktametilen sitrat)
M-PTGC	: Modifiye Edilmiş Poli(tetraetilen glikol sitrat)
M-PTC	: Modifiye Edilmiş Poli(ditiya oktametilen sitrat)
OD	: 1,8-Oktandiol
PGA	: Poli(glikolik asit)
PLA	: Poli(laktik asit)
POIC	: Poli(oktametilen itakonat sitrat)
PPF	: Poli(propilen fumarat)
PTGIC	: Poli(tetraetilen glikol itakonat sitrat)
PTIC	: Poli(ditiya oktametilen itakonat sitrat)
TEG	: Tetraetilen glikol

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 :Bazı benzoil ya da fenil keton içeren başlatıcılar.....	49
Çizelge 4.1:Hazırlanan formülasyonlardaki maddeler ve miktarları.....	65
Çizelge 5.1 :Elastomerlerin parçalanma çalışmalarına ait değerleri	79
Çizelge 5.2 :Elastomerlere ait % şişme değerleri	80
Çizelge 5.3 :Elastomerlerin mekanik davranışlarının değerleri	81

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Termoplastiklerin genel formu.....	26
Şekil 2.2 : Elastomerlerin genel formu.....	27
Şekil 2.3 : Random kopolimer.....	29
Şekil 2.4 : Alternatif kopolimer.....	29
Şekil 2.5 : Blok kopolimer.....	29
Şekil 2.6 : Graft kopolimer.....	29
Şekil 2.7 : a) Doğrusal. b) Dallanmış. c) Çapraz bağlı.....	30
Şekil 2.8 : Amorf polimer.....	31
Şekil 2.9 : Kristal yapı polimer.....	32
Şekil 2.10 : Yarı kristal yapı polimer.....	32
Şekil 2.11 : Gerilmenin uzama hızı ile ilişkisi.....	35
Şekil 2.12 : Termal etkiyle faz ayrımı yöntemi ile yapı iskelesi üretimi.....	42
Şekil 2.13 : Çözücü ile dökme ve parçacık özütleme yöntemi.....	43
Şekil 2.14 : Elektro-eğirme.....	44
Şekil 2.15 : Vinil monomerlerinin fotopolimerizasyonu.....	46
Şekil 2.16 : Çok fonksiyonel vinil grupları içeren makromerlerin fotoçapraz bağlanması.....	46
Şekil 2.17 : AIBN nin dekompozisyonu ile reaktif radikallerin oluşumu.....	48
Şekil 2.18 : Benzoyl peroksitin dekompozisyonu ile reaktif radikallerin oluşumu....	48
Şekil 3.1: Cam kalıp.....	55
Şekil 3.2 : Teflon kalıp.....	56
Şekil 4.1 : PTGIC'in reaksiyon mekanizması.....	57
Şekil 4.2 : POIC'in reaksiyon mekanizması.....	58
Şekil 4.3 : 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol'ün reaksiyon mekanizması.....	59
Şekil 4.4 : PTIC'in reaksiyon mekanizması.....	60
Şekil 4.5 : M-PTGC'nin reaksiyon mekanizması.....	61
Şekil 4.6 : M-POC'un reaksiyon mekanizması.....	62
Şekil 4.7 : M-PTC'nin reaksiyon mekanizması.....	63
Şekil 5.1 : PTIC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.....	67
Şekil 5.2 : PTIC Reçinesinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	68
Şekil 5.3 : M-PTC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.....	69
Şekil 5.4 : M-PTC Reçinesinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	70
Şekil 5.5 : POIC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.....	71
Şekil 5.6 : POIC Reçinesinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	72
Şekil 5.7 : M-POC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.....	73
Şekil 5.8 : M-POC Reçinesinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	74
Şekil 5.9 : PTGIC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.....	75
Şekil 5.10 : PTGIC Reçinesinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	76
Şekil 5.11 : M-PTGC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.....	77
Şekil 5.12 : 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol'ün FT-IR Spektrumu.....	78

Şekil 5.13 : a-) Hücre ekimi yapılmamış M-PTC'nin optik mikroskop görüntüsü. b-) M-PTC'nin 24 saat sonunda hücre kültür ortamı.....	82
Şekil 5.14 : a-) Hücre ekimi yapılmış M-PTC'nin ekim sonrası optik mikroskop görüntüsü. b-) Hücre ekimi yapılmış M-PTC'nin 24 saat sonunda optik mikroskop görüntüsü.....	82
Şekil 5.15 : 24 saat sonunda Trypan Blue ile a-) M-PTC'nin boyanmamış optik mikroskop görüntüsü. b-) M-PTC'nin boyanmış hücrelerine ait optik mikroskop görüntüsü.....	83
Şekil 5.16 : 24 saat sonunda M-PTC üzerinde yayılmış hücrelere ait optik mikroskop görüntüsü.....	83

SİTRİK ASİT ESASLI BİYOBOZUNUR POLİMERLERİN SENTEZİ VE KAREKTERİZASYONU

ÖZET

Biyobozunur polimerler, ilaç salınımı ve doku mühendisliğinin de dahil olduğu bir çok biyomedikal mühendislik alanında oldukça önemli bir yere sahiptirler. Özellikle hücre ekilmiş yapı iskelelerinin hasta ya da hasarlı dokularla değiştirilerek gerçekleştirilen tedaviler giderek yaygınlaşmaktadır. İdeal olarak doku mühendisliğinde kullanılacak bir yapı iskelesinin doğal dokunun fiziksel özelliklerini taşıması, yeni gelişecek dokuya yapısal kararlılık kazandırması, toksik olmaması, mekanik darbelere karşı dayanıklı olması, vücut içine yerleştirildikten sonra da yeni oluşacak dokunun ihtiyacı olan materyalleri iletebilmesi gerekir. Dünyada sağlık örgütleri tarafından vücut içerisinde kullanımına izin verilen polilaktonlar, polilaktik asitler, poliglikolik asitler ve bunların kopolimerleri başta olmak üzere az sayıda polimer bulunmaktadır. İzin verilen bu polimerler ise yumuşak doku uygulamaları için yeterince yumuşak olmamaktadır. Biyobozunur elastomerler zorlu mekanik etkilere maruz kalan bölgelerde çevre dokulara zarar vermeden işlevlerini yerine getirirler. Parçalanmış sentetik matristen gerilimi aşamalı olarak yeni oluşan dokuya aktarılmasıyla, üzerine dairesel mekanik gerilim uygulanmış yapı iskelelerinin vasküler kas hücrelerinde kolojen ve elastin üretimini arttırdığı da bilinmektedir. Birçok biyobozunur elastomerler doku mühendisliği uygulamaları için üretilmiş ve kan damarları, kalp kapakçıkları, sinirler, kıkırdak ve deri gibi şekillerde kullanılmıştır. Bu tür elastomerlerin sentezi incelendiğinde en yaygın olarak kullanılan monomerin Krebs çevriminin metabolik ürünü olan, toksik etki göstermeyen ve Gıda&İlaç örgütlerince kullanımına izin verilen sitrik asit olduğu görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda üstün mekanik özelliklere sahip, farklı çapraz bağlanma yöntemlerinin uygulanabildiği, nanogözenekli ve fotoluminesan etkili sitrik asit esaslı polimerler üzerine yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmada, özellikle doku mühendisliği alanında kullanım potansiyeline sahip sitrik asit esaslı yeni bir biyobozunur elastomerlerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilecektir. Elde edilecek malzemenin toksik özellik taşıması, üstün mekanik özelliklerinin olması, biyobozunur malzeme olması, kolay işlenebilir olması, hücrelerle uyumlu olması ve ekonomik olması sağlanacaktır.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CITRIC ACID BASED BIODEGRADABLE POLYMERS

SUMMARY

Biodegradable polymers have an important place in many areas of biomedical engineering including drug delivery and tissue engineering. Especially the treatments performed by changing diseased or damaged tissues with cell cultivated scaffolds become widespread. Ideally, a scaffold used in tissue engineering applications should resemble the physical properties of the native tissue, provide structural stability to developing tissue, must be non-toxic, strong enough to withstand the mechanical impacts and once implanted inside a body be able to transfer all the materials that newly developing tissue needs. Small amounts of polymers allowed to be used in the body, by health organizations around the world such as polylactones, polylactic acids, polyglycolic acids and their co-polymer. These polymers are not soft enough for soft tissue applications. Biodegradable elastomers can sustain and recover from multiple deformations without causing irritation to the surrounding tissue in a mechanically demanding environment. It is known that, by gradually transferring stress from the degrading synthetic matrix to the newly forming tissue, scaffolds with applied cyclic mechanical strains increase collagen and elastin production in vascular smooth muscle cells. Numerous biodegradable elastomers have been developed for tissue engineering, and used as blood vessels, heart valves, nerves, cartilage and skin. When the synthesis of such elastomers investigated, one can see that the most common used monomer is citric acid which is a non-toxic metabolic product of the Krebs cycle and has been approved by the Food and Drug Administrations. Recent developments concentrate on citric acid based polymers with enhanced mechanical properties, different cross-linking methods applicable, nanoporous and have photoluminescent properties.

In this study, synthesis and characterization of citric acid based biodegradable elastomers for tissue engineering applications will be realized. The obtained material will be non-toxic, have enhanced mechanical properties, biodegradable, easily processed, compatible with cells and economic.

1. GİRİŞ

1.1 Tezin Amacı

İnsan vücudu özellikli işlevlere sahip farklı doku ve organların oluşturduğu karmaşık bir sistemdir. Bu dokular herhangi bir etki ile hasar gördüklerinde (karaciğer ve kısmen deri hariç) vücut tarafından yenilenemezler. Bu nedenle doku mühendisliği tarafından geliştirilen yapı iskeleleri hasarlı doku yerine uygulanarak kullanılır. Yapı iskelesi olarak birçok sentetik polimer kullanılmaktadır ancak bu polimerlerin kullanılabilmesi için çeşitli gereksinimleri yerine getirmeleri gerekir. Öncelikli olarak yapı iskelesi ile uygulanacak bölgedeki doku arasında fiziksel ve kimyasal olarak bir uyum sağlanmalıdır. Doğal dokuların mekanik özellikleriyle biyomalzemeleri eşleştirmek mümkünken, sentetik malzemelerde bu uyum sağlanamadığı için doku mühendisliğinde başarılı uygulamalara engel olmuştur. Doku ile malzeme arasındaki uyum sağlanmadığında ortaya çıkan sorunların başında dokuda oluşan mekanik tahriş gelmektedir. Doku ile malzeme arasında uyum sağlandığında ise tahriş gözlenmez. İstenilen biyouyumluluk profilleri, üstün degradasyon kinetiği ve yumuşak dokularla yakından eşleşen mekanik özellikleri nedeniyle biyobozunur elastomerik malzemeler yeni bir malzeme sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, doku benzeri yapıların geliştirilmesi için biyolojik olarak çözülebilir ve elastomerik yapıda çok çeşitli maddelerin sentezi, özellikleri ve uygulamaları üzerine odaklanılmıştır.

Bazı yüksek üretim maliyetine sahip malzemeler, doku mühendisliğinin ticari ve klinik uygulamalarını engelleyen masraflı sentez prosedürleri gerektirir. Ekonomik olarak uygun olması için düşük molekül ağırlıklı dioller, sitrik asit ve fonksiyonel asitler kullanılarak biyobozunur elastomer sentezi gerçekleştirilmektedir. Polifonksiyonel olan sitrik asit, dioller ve doymamış asitler kullanılarak çapraz bağ sayısı kontrol edilebilir polyeşter ağ yapısı meydana gelir, böylece elde edilen materyalin elastik ve biyobozunur olması sağlanır. Polifonksiyonel monomerlerden sitrik asidin seçilme sebebi; toksik olmaması, metabolik bir ürün olması, kolay ulaşılabilmesi ve ucuz olmasıdır. Sitrik asit aynı zamanda, polyeşter ağ içinde

hidrojen bağı etkileşimleri yapabilen reaktif bir monomerdir. Sitrik asit ve alifatik diollerden elde edilen oligomerler çapraz bağlanarak elastomerik polyester olan poli(diolsitrat)ları oluştururlar. Poli(diolsitrat)lar vasküler graft kaplamalarda, küçük çaplı kan damarları üretiminde, kırık dokularda, ortopedik sabitleme araçlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Var olan biyobozunur elastomerlerle kıyaslandığında poli(diolsitrat)lar düşük maliyetlerinin yanı sıra sentezi ve şekillendirmesi kolay malzemelerdir.

Bu çalışmada ise farklı türlerde poli(diolsitrat)lar sentezlenerek karakterizasyonları gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmanın amacı, ucuz, doğal ve çok fonksiyonlu bir monomer olan sitrik asit ve çeşitli dioller kullanarak yumuşak doku benzeri mekanik özellikler taşıyan biyobozunur elastomerlerin sentezi ve karakterizasyonunun gerçekleştirilmesidir. Bu çalışma kapsamında sitrik asidin yanı sıra doymamış gruplar içeren farklı diasitler kullanılacak, buna bağlı olarak kullanılan yardımcı asitlerin çapraz bağlanma yöntemi ve özelliklerine (yoğunluk vs) etkisi incelenecektir. Çalışma sonunda elde edilen elastomerlerin malzeme performansını etkileyen parametreler belirlenecektir.

1.2 Literatür Özeti

Son yıllarda insanlarda görülen hastalıklar, organ ve dokuların tamamen kaybı ya da işlevlerini yitirmesine yol açmaktadır. Her ne kadar hastaların tedavisinde başka bireyden ya da kendi vücudundan organ/doku nakli yapılması yaygın bir uygulama olsa da bu tedavinin gerçekleşebilmesi için birçok kısıtlama mevcuttur [1]. Yapay doku/organ nakli gerçekleştirilse bile vücudun nakledilen transplantı immünolojik olarak kabul etmemesi, nakil sonrasında immünoşüpresyon tedavisi gerektirmektedir [2]. Bu noktada karşılaşılan bu tür problemleri çözmek için doku mühendisliği ortaya çıkmıştır. Doku mühendisliği temelde bir hücre kaynağından faydalanarak bir doku/organ geliştirme sürecini içerir ve genellikle yeni doku oluşturmak yerine kontrollü hücre gelişimi ve farklılandırılması için polimerik yapı iskelelerini kullanır[3,4]. Doku mühendisliğinde hücrelerin büyümesi ve düzgün ayırt edilmesi için üç boyutlu yapıların oluşturulması gerekmektedir. Genellikle bu ideal yapılar, biyouyumlu, biyobozunur, yeterli hücre yüklemesi yapılabilen, hücre çoğalması ve farklılaşmasını kolaylaştıran ve hedef uygulama için gerekli uygun mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olmalıdırlar[5].

İnsan vücudundaki birçok doku elastomerik özelliğe sahiptir ve bu nedenle gelişmekte olan teknolojiler, doku ile mekanik olarak uyumlu ve doğal kaynaklı yeni biyobozunur elastik polimerlerin araştırılmasına ilgiyi arttırmıştır[6]. Biyobozunurelastomerler kontrol edilebilir kullanım ömürleri, kimyasal ve mekanik özellikleri nedeniyle doku mühendisliği, ilaç salınımı ve biyogörüntüleme gibi birçok farklı uygulama alanında kullanılmaktadır[7-9]. Yapılan araştırmalarda uyumlu yapı iskelelerinin geliştirilmesi için biyolojik olarak çözülebilir ve elastomerik özellik içeren çok çeşitli maddelerin sentezi, özellikleri ve uygulamaları üzerine odaklanılmış ve doğal doku ile eşleşebilen mekanik özelliklere sahip olduklarından dolayı sentetik polyester elastomerler yumuşak doku mühendisliği için çok popüler seçeneğe haline gelmiştir[6,10]. Özellikle gliserol, ksilitol, sorbitol ve laktik asit, sebasik asit, sitrik asit, süksinik, α -ketoglutaric ve fumarik asit esaslı polyesterler insan metabolizmasına uyumlu monomerlerden üretildiklerinden daha çok tercih edilmektedir.

Çok fonksiyonlu bir monomer olan Sitrik asit vücudun (Krebs çevrimi) zehirli olmayan metabolik bir ürünü olup poli(diol sitrat)lar, çapraz bağlı üretan dop polyesterler, poli(alkilen maleat sitrat)lar ve fotoluminesans polimerler gibi birçok biyobozunur elastomerlerin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır[11-21]. Sitrik asit, parçalanabilir ester bağı oluşumunu ve biyokonjugasyon için asılı grupları sağlar, polyester ağ içinde hidrojen bağı etkileşimleri yapar, polimerlerin hidrofilitesi ve vücuda uyumluluğunu artırır[22]. Çapraz bağlanma sıcaklığı ve süresi, vakum, başlangıç monomer molar oranları gibi sentez şartları kontrol edilerek elastomerin mekanik özellikleri ayarlanabilir[5].

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polimer Malzemeler

2.1.1 Polimer malzemelerin tanımlanması

Çok sayıda aynı veya farklı atomik grupların kimyasal bağlarla az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli veya dallanmış yapıda yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir[23].

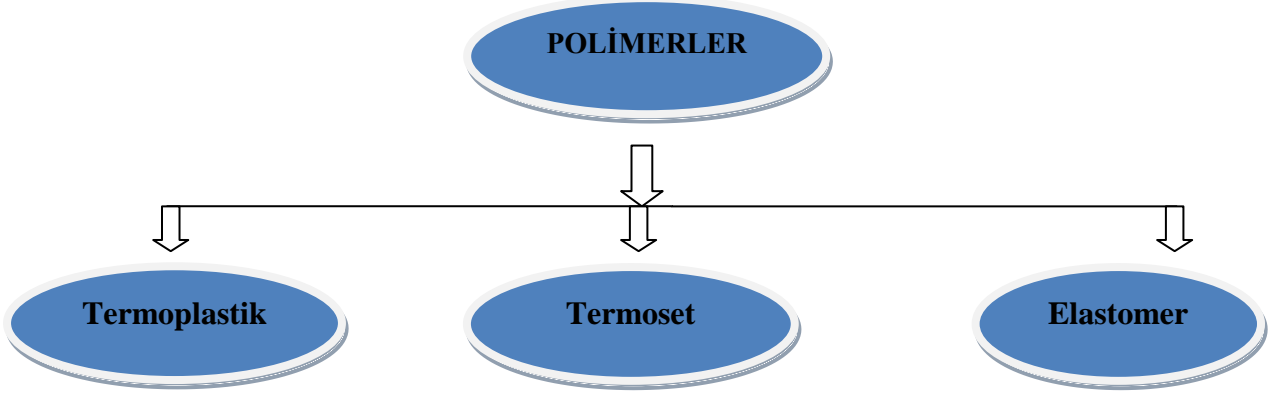
Diğer bir ifade ise “büyük moleküllerden oluşan hidrokarbonlardır” şeklindedir. Yani, yapı esasen C ve H atomlarından oluşur. Ancak birleşimlerine O, N, Cl, S gibi metaller veya yumuşak metaller de girebilir. Na, K gibi alkali metal içerenler de vardır. Dev molekül oluşumunun nedeni olan karbonun yine karbon ile birleşebilme özelliği silisyumda da vardır. Ve dev molekülü Si bileşimleri de polimerler grubuna dahil edilebilirler[24].

2.1.2 Polimerlerin sınıflandırılması

Polimerler;

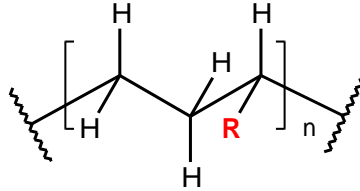
- Isıya ve /veya çözücülere gösterdikleri davranışa göre
- Kimyasal yapılarına göre
- Zincir yapılarına göre
- Sentez yöntemlerine göre
- Morfolojilerine göre
- Kullanım yerlerine göre
- Kimyasal esaslarına göre sınıflandırılırlar.

2.1.2.1 Isıya ve /veya çözücülere gösterdikleri davranışa göre



Termoplastik Polimerler

Termoplastiklerin yapısı, uzun zincir formunda monomerlerin birbirlerine ilavesi şeklindedir. Zincir molekülleri, lineer veya dallanmış zincirlidir. Doğrusal yapıda olduklarından çoğu kez lineer polimerler olarak adlandırılırlar. Tek moleküller sadece iki adet reaksiyon kabiliyeti olan noktaya sahiptir. Enerji ilavesi zincirin ısıl hareketini artırır, sekonder bağlar zayıflar, böylece zincir molekülleri birbirleri arasında kaydırılabilirler. Dolayısıyla polimer plastik olarak şekil değiştirebilir[25-28]. Isı ve basınç altında yumuşarlar, akarlar, uygun çözücülerde çözünebilir ve çeşitli formlara dönüştürülebilirler. Soğumaya terk edildiklerinde tekrar ilk sertliklerine dönebilen maddelerdir[29]. Daha yüksek sıcaklıklarda primer bağlar parçalanır ve küçük zincirler oluşur (gazlar,sıvılar). Malzeme hasar görür, dışarıdan renk değişimi, kabarcık teşekkülü ve kömürleşme ile kendini belli eder[30].



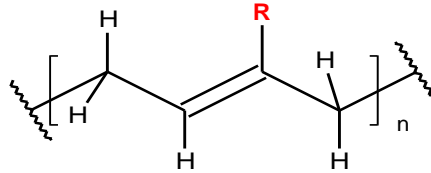
Şekil 2.1 : Termoplastiklerin genel formu.

Termoset Polimerler

Termosetler, üç boyutlu kuvvetli ağlaşmış makro moleküllerdir. Çapraz (zincirli) bağlıdırlar. Tek molekülüler reaksiyon kabiliyeti olan üç veya daha çok noktaya sahiptirler. Isı ilavesi ile ağ şeklinde ve iç içe örülmüş makro moleküller birbirleri arasında kaymazlar. Ergitilemez, hemen hemen hiç çözülmez, sert ve dayanıklı polimerlerdir. Ancak yüksek sıcaklıkta zarar görürler ve sıcaklık sonucu oluşan hasar varsa kalıcıdır. Ağ oluşumunun derecesi polimerin mekanik özelliklerini etkiler[25]. Yapıda çapraz bağların sayısı az ise elastik ve plastik deformasyon kabiliyeti yüksek katılar, bağların sayısı çok fazla ise plastik deformasyon göstermeyen gevrek katılar ortaya çıkar[31].

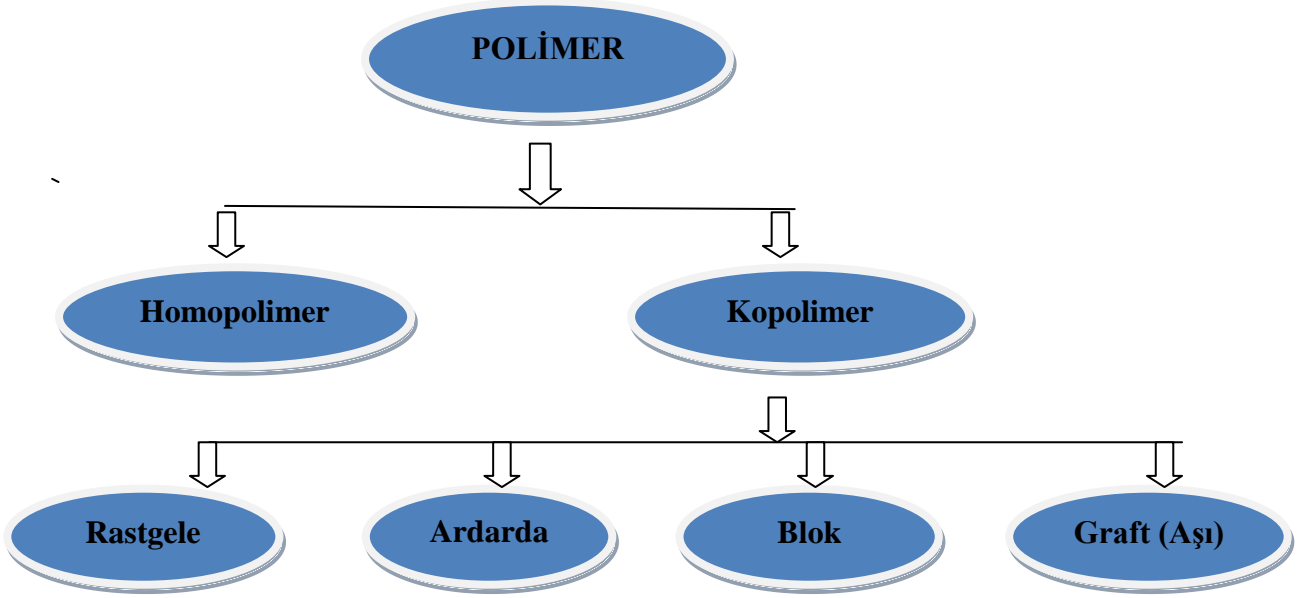
Elastomer Polimerler

Elastomerlerde zincir molekülleri düşük ağ teşekkülüdür. Zincir molekülleri primer bağlarla geniş aralıklı ağlar oluşturur. Böylece zincirlerin kayması mümkün olmaz fakat zincirlerin ağ düğüm noktaları arasında uzama imkanı doğar. Elastomerler, yapı oluşumundan sonra artık sıvılaşamazlar, ergime özellikleri yoktur, yumuşaktırlar, elastiktirler (lastik), eski halini alma kabiliyetleri yüksektir[25].



Şekil 2.2 : Elastomerlerin genel formu.

2.1.2.2 Kimyasal yapılarına göre



Homopolimer

Polimer moleküllerini oluşturmak üzere birbiriyle kimyasal bağlarla bağlanan ve polimer zincirinde tekrarlanan küçük moleküllere monomer denir. Zincirlerinde tek tip monomer içeren polimerlere “homopolimer” denir. Zincir “AAAAA” şeklinde bir yapı gösterir (A=monomer).

Kopolimer

İki veya daha çok farklı monomer birimlerinin bağlanması ile elde edilen polimerlere “kopolimer” denir. Kopolimerler, yapısındaki monomerlerin çeşitlerinin ve miktarlarının değiştirilmesi ile hemen hemen sınırsız sayıda farklı polimerler elde etme olanağını sağlamaktadır[9].

a) Rastgele (Random, Gelişigüzel) kopolimer

Bu kopolimerlerde farklı türdeki monomer birimleri yani “mer”ler (A ve B), zincir boyunca gelişigüzel dizilir ve zincirin yapısı aşağıda gösterildiği gibidir.



Şekil 2.3 : Random kopolimer.

b) Ardarda (alternatif, Ardışık) kopolimer

Bu kopolimerlerde farklı türdeki monomer birimlerinin yani “mer”lerin (Örneğin A ve B), zincir boyunca dizilişinde belirli bir düzen vardır ve zincirin yapısı aşağıda gösterildiği gibidir.



Şekil 2.4 : Alternatif kopolimer.

c) Blok kopolimer

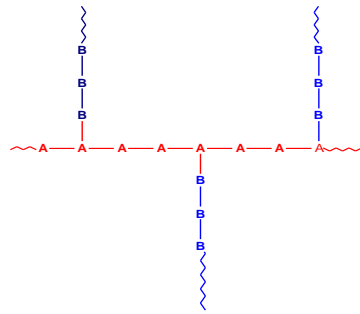
Bu kopolimerde polimer zinciri, her bir monomerin belirli boyutlarda ki polimerlerinin bloklar halinde birbirine bağlanması ile oluşmaktadır. Polimer zincirinin yapısı aşağıda gösterildiği gibidir.



Şekil 2.5 : Blok kopolimer.

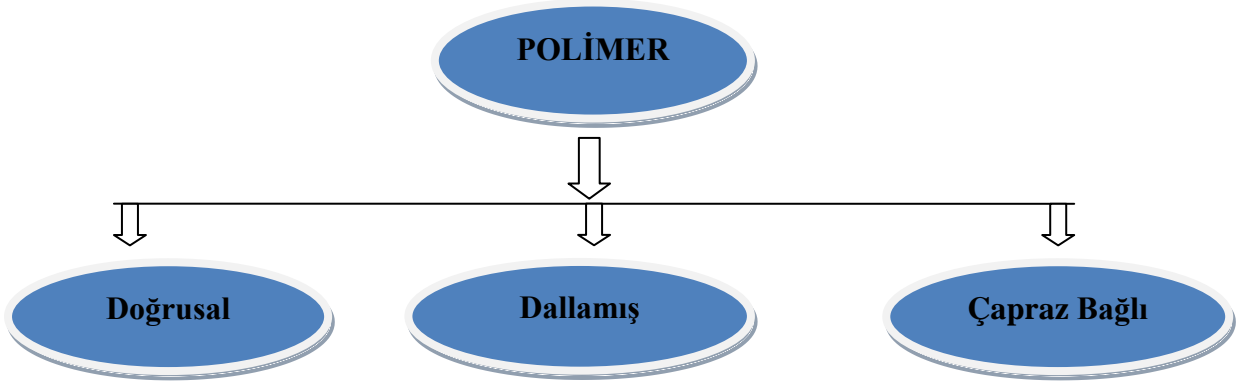
d) Graft (Aşı) kopolimer

Bir monomerden elde edilen polimer zincirine bir başka monomerden, nispeten daha kısa polimer zinciri yan zincir olarak bağlanmaktadır. Polimer zincirinin yapısı aşağıda gösterildiği gibidir.



Şekil 2.6 : Graft kopolimer.

2.1.2.3 Zincir yapılarına göre



a) Doğrusal polimerler

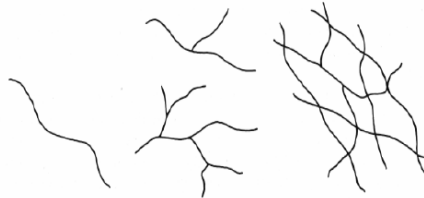
Polimer molekülleri uzun bir zincir şeklindedir. Örnek: Termoplastikler.

b) Dallanmış polimerler

Uzun polimer zincirlerine bağlı bazı yan zincirler vardır. Bu yan zincirler kısa ya da uzun olabilirler. Örnek: Termoplastikler.

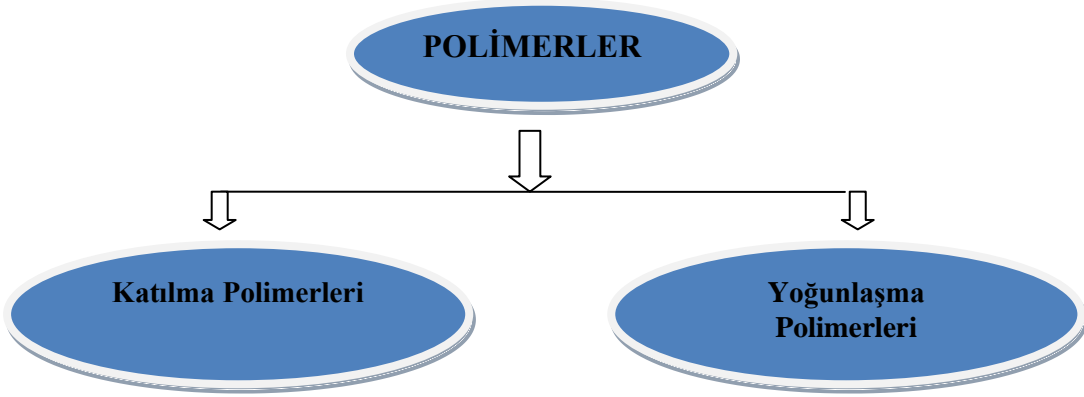
c) Çapraz bağlı (Network) polimerler

Polimer zincirleri birbirine ara zincirlerle bağlanarak üç boyutlu bir ağ yapı oluşturur. Çapraz bağlı polimerlerde bir zincirle diğeri arasında zayıf Van der Waals bağlar yerine kovalent bağlar vardır. Örnek: Termosetler.

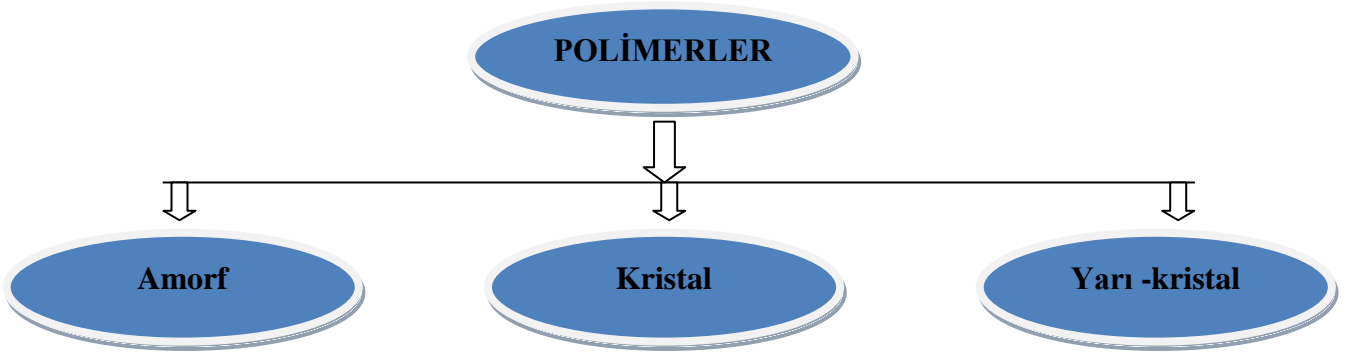


Şekil 2.7 :a) Doğrusal. b) Dallanmış. c) Çapraz bağlı.

2.1.2.4 Sentez yöntemlerine göre



2.1.2.5 Morfolojilerine göre



a)Amorf polimerler

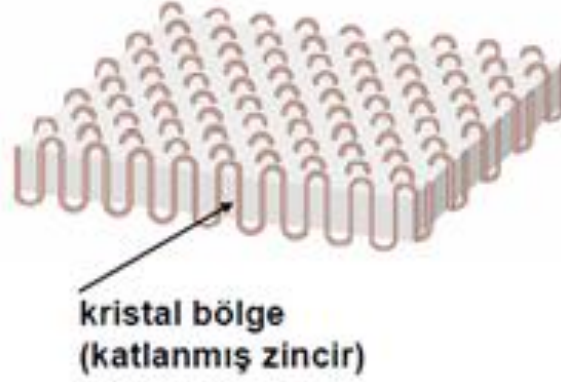
Polimer zincirinde yapısal düzen gözükmeyen polimerlerdir. Moleküller arasında kendi kendini tekrar eden düzenli boşluklar veya mesafeler yoktur. Bu tür polimerler, karışık ve dağınık olarak birarada bulunan polimer zincirlerinden oluşur.



Şekil 2.8:Amorf polimer.

b)Kristal polimerler

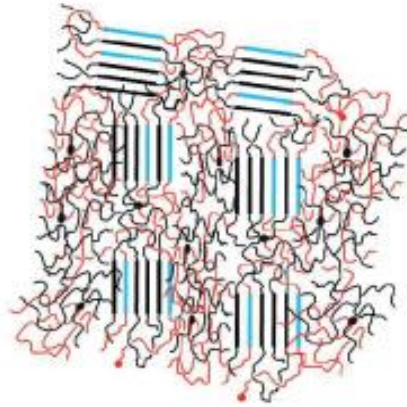
Bu tür polimerlerde polimer zincirlerinin bazı bölümleri bir araya gelerek düzenli bir biçimde dizilebilmekte, moleküller arasında kendikendini tekrar eden düzenli boşluklar ve mesafeler oluşabilmektedir. Böylece polimer yapı içinde üç boyutlu ve düzenli yapılar meydana gelebilmektedir.



Şekil 2.9 :Kristal yapılı polimer.

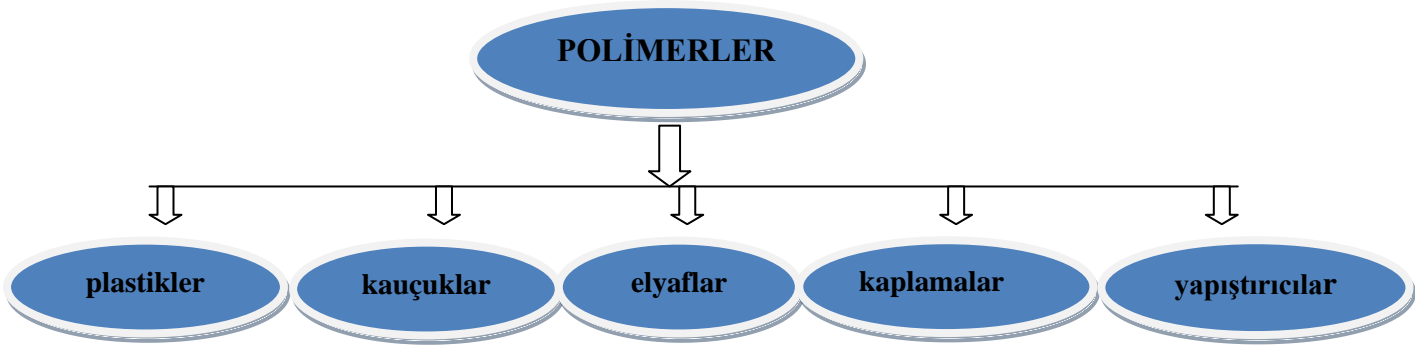
c)Yarı kristal polimerler

Yarı-kristal polimerlerin örgüsünde amorf ve kristal bölgeler birlikte bulunur. Bu polimerler camı geçiş sıcaklıkları altında, amorf polimerler gibi kırılırlar. Yapıdaki kristal bölgeler, amorf bölgeler için çapraz bağlayıcı görevi yaparak polimer örgüsünü sıkıca bir arada tutar.

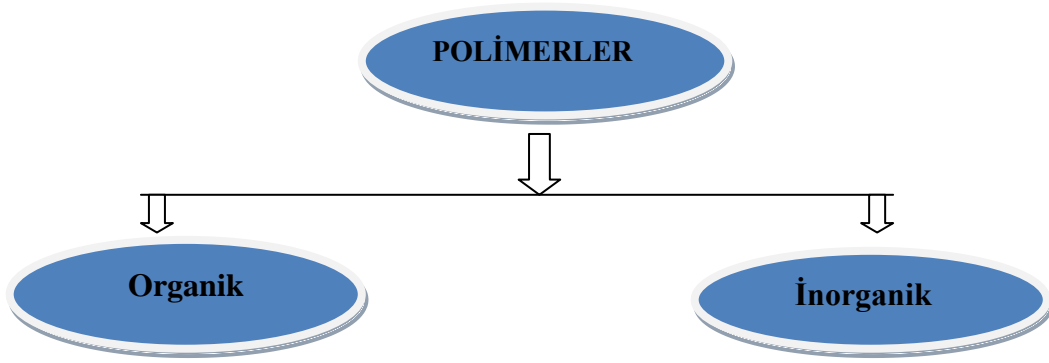


Şekil 2.10 :Yarı kristal yapılı polimer.

2.1.2.6 Kullanım yerlerine göre



2.1.2.7 Kimyasal esaslara göre



2.2 Polimerizasyon Reaksiyonları

Monomer birimlerinden başlayarak polimer moleküllerinin elde edilmesine kadar olan reaksiyonlara “polimerizasyon reaksiyonları”denir. Polimerizasyon tepkimelerinin gerçekleşmesi için monomerlerin en az iki fonksiyonel grup içermeleri gerekmektedir. Tek fonksiyonel grup içeren monomerler dimer oluştururlar[32].

2.2.1 Kondenzasyon polimerizasyonu

Basamaklı polimerizasyon olarak ta adlandırılan bu reaksiyonda, iki veya daha fazla fonksiyonlu grup içeren moleküller birbirlerine bağlanarak daha büyük moleküller oluştururken reaksiyon sonucu, yan ürün olarak genellikle su veya reaksiyona giren maddelerin yapısına göre amonyak, karbondioksit, azot, metanol vb. küçük moleküller ayrılmaktadır. Bu reaksiyon polimerlerin molekül ağırlıklarının yavaş yavaş artması ile ilerlemektedir. Polimerizasyon derecesi, reaksiyon süresinin bir fonksiyonu olduğundan istenilen molekül ağırlığı, reaksiyonu uygun bir süre sonunda durdurmakla elde edilebilmektedir. Reaksiyona giren maddelerden birinin tamamen tükenmesi ve bütün zincirlerin her iki yönde aynı fonksiyonlu gruplarla sonlanması ile durdurulmuş olmaktadır.

2.2.2 Katılma polimerizasyonu

Zincir reaksiyonları ile monomerlerin doğrudan doğruya polimer moleküllerine girmeleri ile oluşur. Zincir taşıyıcı bir iyon olduğu gibi, çiftlenmemiş bir elektronu bulunan ve serbest radikal denen etkin bir madde de olabilir.

- Radikal Polimerizasyon
- İyonik Zincir Polimerizasyonu

2.3 Polimerlerin Özellikleri

Polimer malzemelerin özelliklerini mekanik, kimyasal ve fiziksel olarak üç grupta inceleyebiliriz.

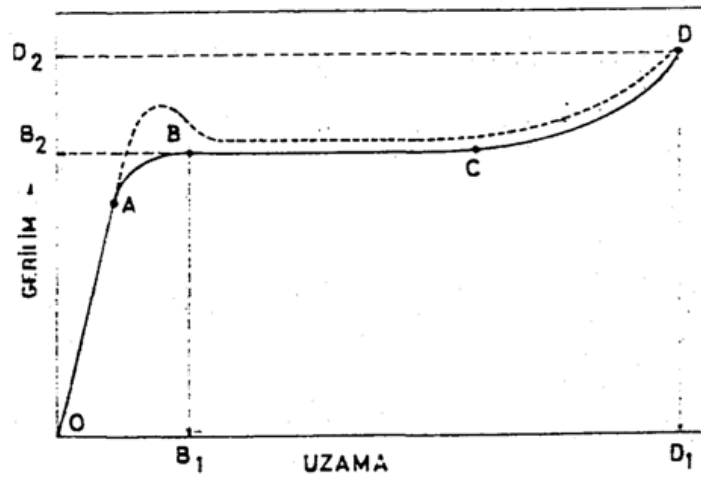
2.3.1 Mekanik özellikler

Polimerik malzemeler yapılarına, işleme tekniklerine ve kullandıkları çevre koşullarına göre değişen mekanik özellikler gösterirler. Beklentilerin başında, malzemenin kullanılacağı yere göre belli sertlikte ve sağlamlıkta olması, mekanik özelliklerini istenilen süre koruyabilmesi gelmektedir. Genellikle mekanik özellikler denilince, dış kuvvetlerin etkisiyle ortaya çıkan uzama, akma, kopma vb. deformasyonlar akla gelir. Polimerik malzemelerin en önemli özelliği bu deformasyonların sıcaklık ve zamana bağımlılığıdır[33]. Polimer malzemelerin değişik tipleri bağlar, zincirler arası uzunluklar, moleküller arası düzen ve yapısal

duruma göre uygulanan kuvvetler karşısında değişik davranışlar gösterirler. Polimerik malzemeler gerilim uygulandığında plastik, elastik ve viskoelastik şekil değişimi ortaya çıkar. Gerilme uygulanmış bir malzemede yönlenmiş yapı gözlenir. Gerilme altında fazla bekletilen malzemede moleküllerin birbirlerine göre konumlarında değişiklik gözlenir ve molekül sel kayma başlar.

2.3.1.1 Çekme özellikleri

Gerilme uzama eğrileri polimerik malzemenin mekanik özellikleri ile ilgili birçok bilgi vermektedir.



Şekil 2.11 :Gerilmenin uzama hızı ile ilişkisi.

- O-A bölgesi elastik deformasyonu gösterir. Doğrunun eğimi; malzeme sertliğini gösteren youngmodülü, doğru altında kalan alan; malzemenin kalıcı deformasyona uğramadan absorblayabileceği enerji miktarını verir.
- A-B bölgesinde viskoelastik deformasyon görülür. Malzemede az da olsa kalıcı deformasyon (sürünme) olmuştur.
- B noktası akma verimidir. Polimerik malzemede kalıcı deformasyon olmadan malzemenin taşıyabileceği yük miktarını ve uzayabileceği değeri(elastik sınır) verir. Akma gerilmesinin yüksek ve düşük değerleri sırasıyla malzemenin kuvvetli ve zayıf olduğu ayrıca akma gerilmesine ulaşmadan kırılıp kopan malzeme için de gevrek malzeme (elastomerler ve fiber) ifadesi kullanılır.
- B-C bölgesinde gerilmede değişim olmadan, malzemenin önemli oranda uzadığı gözükmemektedir. Bu bölge plastik akma diye tanımlanır. Plastik malzemelerde gözükmemektedir. Polimer zincirlerinin birbiri

üzerinden kaydığı dolayısıyla şiddetli viskoz deformasyonun oluştuğu gözlenir.

- C-D bölgesinde gerilmeye önemli oranda artış gözlenir. Bu artış polimer zincirlerinin yapı içerisinde aşırı yüklenmesi sonucu sertliğin artmasını ifade eder.
- D noktasında kopma gözlenir. Bu noktaya karşılık okunan uzama ve gerilme değerleri sırasıyla kopmada uzama ve kopma gerilmesi şeklinde ifade edilir. Kopmada uzama değeri ne kadar büyükse malzeme o kadar dayanıklıdır. Kopma gerilmesi malzemenin kopmadan taşıyabileceği yükü gösterir. OABCD eğrisi altında kalan alan malzemenin sağlamlılığının ölçüsüdür.

2.3.1.2 Gevşeme ve sürünme

Polimerik malzemelerin mekanik özellikleri zamana bağlı olarak değişir. Bunun incelenmesi için sabit uzamada tutulan polimerik malzemede gerilimin zamanla azalmasının ölçümü olan gevşeme ve sürünme testleri uygulanır.

2.3.1.3 Yorulma

Polimerik malzemenin hangi koşullarda ne kadar süre kullanılabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Polimer malzemede üretim esnasında hata oluştu ise gerilim ve gerinim altında bu hatalardan başlayan deformasyonlar zamanla büyüyüp yayılır ve sonunda malzeme yorulur,kopar. Bu olaya çatlak yürümesi de denir.

2.3.1.4 Sönüm

Plastik bir malzemenin sönüm kapasitesi alternatif gerilmeler uygulandığında ısıya çevrilen mekanik enerji miktarı ile ölçülür. Mükemmel esnek malzemelerin sönüm kapasiteleri sıfırdır. Gerilim uygulandığında enerji absorblanarak potansiyel enerji halinde depolanır. Gerilim kaldırıldığında malzeme ilk durumuna döner. Viskoz sıvılar esnek olmayan malzemelerdir. Plastikler viskoelastik özellik gösterdiklerinden gerilim altında esnek ve viskoz malzemelerin özelliklerini birlikte gösterirler.Bu sebeple mekanik enerjinin bir kısmı ısıya dönüşür. Açığa çıkan ısının dışarıya transferi şarttır. Aksi halde sıcaklık yükselerek plastiğin bozulmasına sebep olur.

2.3.1.5 Çarpma direnci

Polimerik malzemenin ani darbe Şeklinde gelen çarpmaya karşı gösterdiği dirençtir. Polimerik malzemede çarpmayla kırılma, kırılğan kırılma ve kırılğan olmayan kırılma Şeklinde gerçekleşir. Enerji absorblama kabiliyeti dŐuk olan polimerler kırılğan kırılma gösterirler. KırılmıŐ yüzeylerin düzgün ve önemli deformasyonun olmadığı kırılmadır. Enerji absorblama kabiliyeti yüksek olan polimerler ise çarpma enerjisini yapı içinde dağıtabilecekleri için kırılğan kırılma göstermezler. KırılmıŐ yüzeylerde önemli oranda uzama gözlenir.

2.3.2 Isıl zellikler

Polimerlerdeki enerji transferi polimer zincir moleküllerinin titreŐimi ile mümkündür. Isıl iletim değerlerinin büyüklüğü, polimerlerin kristallenme derecesine bağlıdır. Yüksek kristallenme derecesine ve düzenli diziliŐe sahip bir polimerin ısıl iletkenliği, eŐdeĐer amorf malzemeden daha fazladır. Bunun nedeni, yüksek kristallenme derecesinde molekül zincirlerinin daha koordineli Şekilde titreşim hareketi yapabilmeleridir. Polimerler dŐuk ısıl iletkenliğe sahip olmalarından dolayı genellikle “ısıl yalıtkan” malzemeler olarak kullanılırlar. Seramiklerde olduğu gibi malzeme içerisinde kk hava boŐlukları oluŐturularak polimerlerinde ısıl yalıtkanlık özellikleri arttırılabilir (köpürtülmüŐ polistiren).

2.4 Biyopolimerler

Biyopolimerler hakkında bir tanımlama yapmadan önce bazı temel kavramlar üzerinde açıklama yapılmalıdır. Bu tanımlar kısaca aŐaĐıdaki gibidir.

- ❖ **Bozunma (degradasyon) :** Malzemenin yapısında geri dönüŐümsüz olarak meydana gelen, genellikle bütünlük, yapı, molekül ağırlığı ve mekanik davranıŐı gibi özelliklerinde gözlenen azalma ile tanımlanan belirgin deĐiŐikliklidir. Bozunma evresel koŐullardan etkilenir ve belirli bir süreçte bir ya da daha fazla adımda gerçekleşir.
- ❖ **Bozunur Malzeme:** Belirli bir süre zarfında belirli test yöntemleri kullanılarak bozunma miktarı ölçülebilen malzemedir.
- ❖ **Parçalanma:** Ambalaj malzemelerinin çeşitli bozunma mekanizmaları ile çok kk parçalara ayrılmasıdır.

- ❖ **Çürüeyebilen Polimerler:** Biyolojik olarak degradasyona uğrayarak görünür, ayırt edilebilir ya da zehirli kalıntı bırakmayan CO₂, su, inorganik bileşenler ve biyokütle oluşturan polimerlerdir[12].
- ❖ **Biyobozunur Polimerler:** Doğal olarak varolan mikroorganizmalar, bakteriler, mantarlar algler tarafından bozunmaya uğrayabilen polimerlerdir[34].

Biyobozunur malzemelerin kimyasal, fiziksel, mekanik ve biyolojik özellikleri zamana bağlıdır ve bozunma ürünleri başlangıç malzemesiyle kıyaslandığında farklı doku uyumluluk seviyelerine sahiptirler. Biyobozunur bir malzemenin sahip olması gereken başlıca özellikler:

- Malzeme vücuda uygulandığında iltihap oluşturmamalı ve toksik etki göstermemelidir.
- Malzeme kabul edilebilir bir kullanım süresine sahip olmalıdır.
- Malzemenin bozunma süresi, dokunun iyileşme ve yenilenme süresi ile uyum sağlamalıdır.
- Malzemenin mekanik özellikleri uygulama alanı ile uyum sağlarken, bozunma dokunun iyileşme ve yenilenme sürecinde mekanik özellikleri olumsuz yönde etkilememelidir.
- Bozunma ürünleri toksik olmamalı, metabolize edilebilmeli ve vücuttan kolayca atılmalıdır.
- Malzeme uygulama alanına göre istenilen şekli alabilmeli ve uygun geçirgenlikte olmalıdır.

Biyobozunur polimerler, doğal ve sentetik olmak üzere iki genel başlık altında toplanabileceği gibi bozunma türüne bağlı olarak “hidrolitik olarak bozunan polimerler” ve “enzimatik olarak bozunan polimerler” olarak iki genel başlık altında toplanabilmektedir[35]. Polimer zinciri üzerinde bulunan bazı bağların hidrolitik ya da enzimatik olarak kırılarak polimerin erozyona uğramasına polimerik biyomalzemelerin biyobozunmaları denir. Doğal polimerlerin çoğu enzimatik olarak bozunurlar.

Doğal polimerler klinik olarak kullanılan ilk biyobozunur biyopolimerlerdir[36]. Enzimatik olarak bozunan doğal polimerlerin in vivo bozunma oranları uygulandıkları bölgeye ve maruz kaldıkları enzimin derişimine bağlıdır. Bu tür

polimerlerin kimyasal modifikasyonları da bozunma miktarını etkiler. Doğal polimerler biyoaktivite, hücre bağlayıcı ligandlar için reseptör özelliği gösterme ve yeniden şekillendirilebilme gibi bazı avantajlara sahiptir.

Sentetik biyobozunur polimerler ise kontrollü şartlarda üretilen ve bu nedenle genel olarak sergileyeceği davranışları önceden tahmin edilebilen; bozunma hızı, gerilme dayanımı, elastik modül ve bunlar gibi mekanik ve fiziksel özellikleri tekrarlanabilen biyolojik olarak inert malzemelerdir. Sentetik malzemelerde malzeme saflığı da kontrol edilebilir. Yapı iskelesi üretiminde genellikle sentetik biyobozunur polimerler tercih edilmektedir. Doymuş alifatik polyesterler doku mühendisliğinde üç-boyutlu yapı iskeleleri için en sık kullanılan biyobozunur sentetik polimerlerdir.

2.4.1 Biyopolimer malzemelerin kullanım alanları

İlaç dağılımı, cerrahi iplik, kemik yerine sabitleme, vasküler graflar, yapışma engelleyici, yapay deri, dolgu, paket, kutu, kontrollü salınım, doku uyumlu yapay tendon ve bağların üretimi, ameliyatlara için biyobozunur ve alerji yapmayan ameliyat ipliği üretimi, dayanıklı tekstil ürünleri, kurşun geçirmez zırh, optik ve elektromekanik kablo üretimi, biyosensör uygulamalarında kullanılır[37].

2.4.1.1 Doku mühendisliğinde kullanılan biyomalzemeler

Biyomalzeme bilimi gibi gelişmekte olan teknolojiler, doku ile mekanik olarak uyumlu ve doğada bulunan yeni biyobozunur elastik polimerlerin geliştirilmesi için yoğun çaba harcamaktadırlar. Biyomalzemeler, insan vücudundaki hasta, hasarlı ya da eksik dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik yöntemlerle elde edilen malzemelerdir. Kan, mukoza, tükürük gibi vücut akışkanlarıyla temas eden biyomalzemeler genellikle tıbbi uygulamalarda kullanılmalarına karşın, hücre teknolojisinde hücre ve hücresel ürün üretiminde destek malzeme, atık su arıtımında adsorban (yakalayıcı tutucu), biyosensörler, biyoayırma işlemleri, enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonu ve biyoçipler gibi biyoteknolojik alanlarda da geniş kullanım alanlarına sahiptirler[38].

Bu alanda yapılan bilimsel çalışmalar yeni olmalarına karşın, biyomalzemelerin kullanımı çok eskilere dayanır. Milattan önceki yıllardan kalan bronz ve kemik implantlar, Mısır mumyalarında bulunan burun, yapay göz ve dişler, altının diş hekimliğinde kullanıldığının örneğidir. 19. yüzyıl ortasından itibaren ise yabancı

malzemelerin vücut içerisinde kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Örneğin 1880’de fildişi protezler vücuda yerleştirilmiştir. İlk metal protez ise vitalyum alaşımından 1938’de üretilmiştir. 1972’de alumina ve zirkonya adında iki seramik yapı biyolojik olumsuzluğa sebep vermeden kullanılmaya başlanmıştır. Aynı zamanlarda geliştirilen biyocam ve hidroksiapatit gibi biyoaktif seramiklerin kullanımı büyük dikkat çekmiştir[39].

İlk başarılı sentetik implantlar, iskeletteki kırıkların tedavisinde kullanılan kemik plakalarıdır. 1937’poli(metilmetakrilat) ın diş hekimliğinde kullanılmaya başlanması, 1950’lerde yapay kalp kapakçıklarının, 1960’larda ise kalça protezlerinin geliştirilmesi, 1970’lerde ilk sentetik, bozunur yapıdaki ameliyat ipliğinin kullanılması ile biyomalzemeler giderek daha büyük önem kazanmışlardır[40-42].

İnsan vücudu çok değişken koşullara sahip bir mekanizmadır. Bu nedenle insan vücudunda kullanılacak biyomalzemenin bu çok değişken koşullara dayanıklı olması gerekmektedir[39].

Geçmişten günümüze kadar tahta, kauçuk gibi doğal malzeme ile altın, cam gibi yapay malzemelerin biyomalzeme olarak kullanılması denenmiştir. Ancak vücut kullanılan tüm malzemelere karşı farklı davranışlar sergilemiştir. Belirli koşullar altında bazı malzemeler vücut tarafından kabul edilirken, aynı malzemeler koşullar değiştiğinde vücut tarafından kabul edilmemiştir. Son yıllarda, canlı ve cansız malzemeler arasındaki büyük farklılıklar saptanarak, biyomalzeme ile doku arasındaki etkileşimlerin anlaşılması konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Böylece “biyouyumlu malzeme” tanımı ortaya çıkmıştır. Kullanılacak malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneğine “biyouyumluluk” denir. “Biyomalzeme” ve “biyouyumluluk” terimleri, malzemenin biyolojik performansını belirtmek için ortaya çıkmıştır. Biyomalzemenin en önemli özelliği biyouyumluluğudur[43]. Kendisini çevreleyen dokuların normal değişim ve gelişimlerine engel olmayan, dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu,vb.) meydana getirmeyen malzemelere “biyouyumlu malzemeler” yani “vücutla uyuşabilen malzemeler” denir[44].

Biyouyumlu malzemeler, vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olması anlamında kullanılan “yüzey uyumluluğu” ve malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumu belirten “yapısal uyum”

olmak üzere iki farklı yönden ele alınmıştır. Bu sebeple tüm biyoyumlu malzemeler biyomalzeme olarak adlandırılmaktadır.

Biyoyumlu malzemeler;

- Metal ve alaşımlar (altın, tantal, paslanmaz çelik ve titanyum alaşımları),
- Seramikler (alüminyum oksit, biyoaktif cam, karbon ve hidroksiapatit),
- Kompozitler,
- Polimerler (polietilen, poliüretan, polimetilmetakrilat, polietilenteraftalat, silikon, polilaktik asit ve poliglikolik asit) olarak gruplandırılır.

Son yıllarda polimerler, lif, film, jel, boncuk, nanopartikül gibi birçok farklı şekillerde ve bileşimlerde hazırlanabilmeleri nedeni ile biyomalzeme olarak geniş kullanım alanına sahiptirler. Ancak doku mühendisliğinde yapı iskelesi üretiminde kullanılan başlıca biyomalzemeler "biyobozunur polimerik malzemeler" olduğundan bu tür malzemelerle ilgili olan çalışmalar yoğunluktadır.

Polimerik biyomalzemenin;

- kimyasal yapısı,
- molekül ağırlığı,
- çözünürlüğü,
- implantın şekli ve yapısı,
- hidrofobluğu ya da hidrofilliği,
- kayganlığı,
- yüzey enerjisi,
- suabsorbsiyonu,
- parçalanma mekanizması,
- aşınma gibi fiziksel özellikleri

malzemelerin biyoyumluluğunu etkileyen parametrelerdir[45,35].

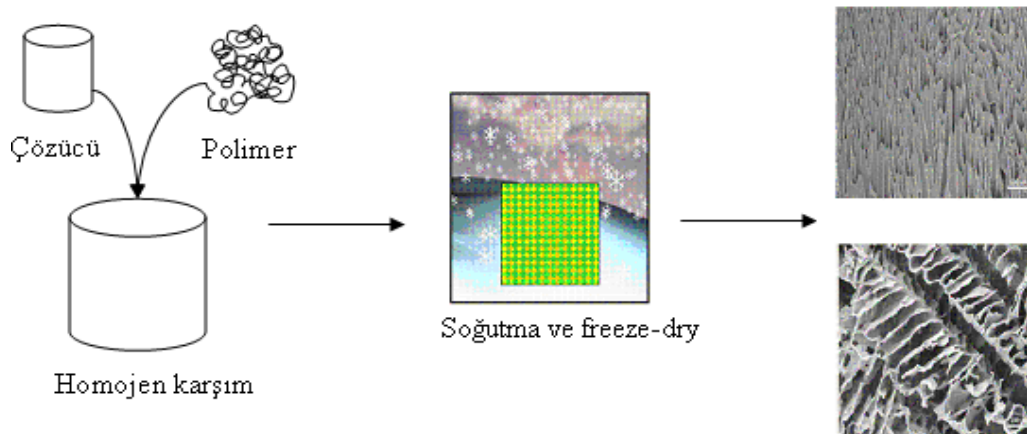
Doku mühendisliği yapı iskeleleri

Çevresindeki dokulardan göç eden veya doğrudan kendisi üzerine ekilmiş hücrelerin gelişimini kontrol eden, hücrelerin üzerine rahatlıkla tutunabildiği, burada çoğalabildiği ve farklılaşabildiği geçici taşıyıcı destek malzemelere “yapı iskeleleri” denir. Yapı iskelelerinin sahip olması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- ❖ **Biyoyumluluk:** Kendisi ve bozunma ürünleri toksik etki göstermemelidir.
- ❖ **Biyobozunurluk:** Hidrolitik veya enzimatik olarak vücut içerisinde bozunmalı, bozunma ürünleri zararsız olmalıdır. Bozunma aşamalı olarak gerçekleşmeli yani bozunma hızı ile yeni doku oluşum hızı yakın olmalıdır.
- ❖ **Morfoloji:** 3-D doku oluşumunun tamamlanması süresince sağlam dokular arasında yük transferini sağlayacak sağlamlıkta olmalıdır.
- ❖ **İşlenebilirlik:** Kolay, ucuz, tekrarlanabilir, istenilen şekilde olmalıdır.

Yüksek gözeneklilikte polimerik yapı elde etmek için birçok üretim tekniği vardır.

- ❖ **Termal etkiyle faz ayrımı (TIPS) :** Uygun bir çözücüde çözünen biyobozunur polimer ile inorganik maddeler karıştırıldıktan sonra istenen biçimde şekillendirilir. Daha sonra sıcaklık solventin donma sıcaklığı altına düşürülerek solvent kristallendirilir ve “freeze-drying” yöntemi ile yapı içerisinde uzaklaştırılır [46]. Bu yöntem sinir, kas, tendon, bağ doku, bağırsak, kemik ve diş gibi doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan yapı iskelelerinin üretilmesinde kullanılır.



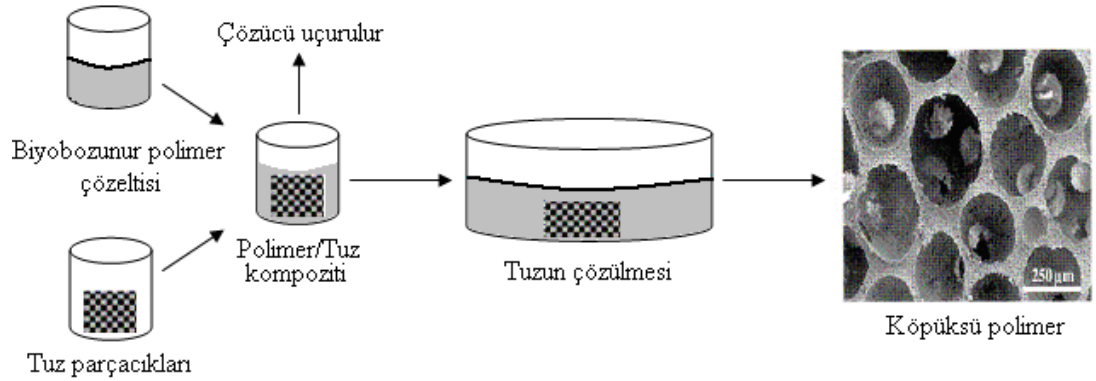
Şekil 2.12 : Termal etkiyle faz ayrımı yöntemi ile yapı iskelesi üretimi.

Elde edilen yapı iskelesi anizotropik kanalsı yapıda olup yüksek oranda gözeneklidir. TIPS methoduyla üretilen kürelerin mikro-gözenekliliği, gözenek morfolojisi, mekanik özellikleri, biyoaktivite ve bozunma oranları, çeşitli polimer konsantrasyonları, hacimsel fraksiyon, sıcaklık ve kullanılan polimer-solvent ile kontrol edilebilir[47]. Bu yöntemin dezavantajı; tekrarlanabilirliğinin az olması, toksik solventler kullanılması ve üç boyutlu üretimin zor olmasıdır.

❖ Çözücü ile dökme ve parçacık özütleme:

Bu yöntem 4 aşamada gerçekleşir. Aşamalar sırasıyla

1. Polimerin organik çözücünde çözünmesi,
2. Seramik parçacıklarla karıştırılması,
3. Çözeltinin 3-boyutlu bir kaba dökülmesi,
4. Çözücünün buharlaştırılarak parçacıkların özütlenmesidir.

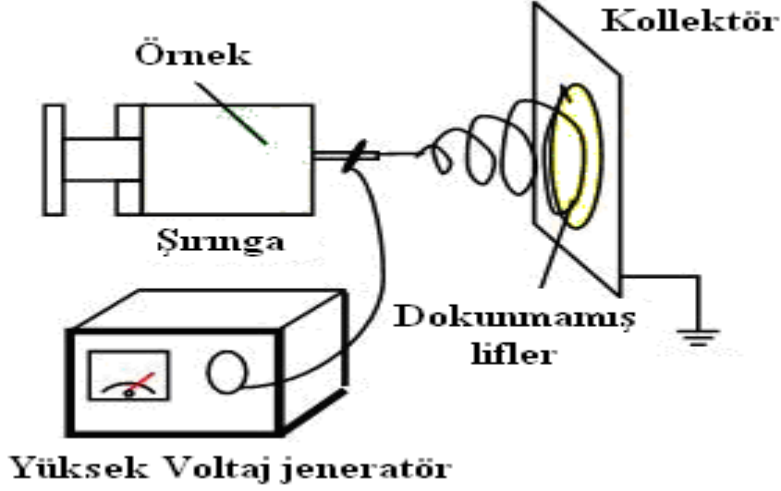


Şekil 2.13 :Çözücü ile dökme ve parçacık özütleme yöntemi.

Bu yöntem kolay uygulanabilir olduğu ve fazladan ekipman gerektirmediği için tercih edilse de, sadece belirli şekillerde üretim yapılması (düz yaprak veya tüp), polimerden toksik çözücünün tamamen uzaklaştırılamaması, çözücü kullanarak polimere birleşmiş olan protein veya diğer moleküllerin bozunması gibi dezavantajlara sahiptir.

❖ **Hızlı prototipleme (serbest katı formlama) (RP):** Bu yöntemle birbirleriyle tamamen bağlantılı gözenekli ağ yapıya sahip, tekrarlanabilirliği yüksek yapı iskelesi üretilebilir[48]. RP üretimi konvansiyonel köpük yapı iskelesi üretim prosedürüyle birleştirilerek, kontrollü mikro-makro gözenekli yapı iskelesinin geliştirilmesi için kullanılabilir. Bu metot henüz sadece biyoaktif faz olarak kalsiyum fosfat içeren kompozitler için kullanılır[48].

- ❖ **Elektro-eğirme:** Dokunmamış liflerden yapı iskelesi üretimi için kullanılan yöntemdir[49]. Uygun derişime sahip bir polimer çözeltisi, elektrik alanı altında bir şırınga kullanılarak dönen bir silindire doğru fişkırtılır. Bu sırada oluşan nano boyutlu lifler belirli düzene sahip olmayan bir şekilde sarılarak toplanırlar. Bu yöntemle elde edilen yapı iskeleleri genelde ince tabakalar halindedir ve 3-boyutlu şekillendirilmeleri oldukça zordur.



Şekil 2.14 :Elektro-eğirme.

Yapı iskelelerinin üretiminde kullanılan bu yöntemler giderek gelişmekte olmalarına rağmen seri üretime uygun olmadıkları ve maliyetlerinin yüksek olmaları sebebi ile laboratuvar koşullarında küçük ölçeklerde üretilmektedirler. Bu sebeple daha az zahmetli, süreç koşullarının daha kolay kontrol edildiği ve solventlerin mümkün olduğunca az kullanıldığı üretim yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemlerden en önemlisi enjekte edilebilir ve UV ışınları ile sertleşebilen sistemlerdir.

2.5 Fotopolimerizasyon

Foto polimerizasyon, monomer ya da oligomerlerin daha uzun zincir uzunluğuna sahip polimerik yapı oluşturmak için foto başlatıcı varlığında ışık yardımı ile başlatılan reaksiyonlardır. Foto polimerizasyon hakkında yapılan araştırmalar ve deneysel çalışmalar sonucunda reaksiyonun mekanizması daha iyi anlaşılmiş böylece birçok yeni endüstriyel ve medikal uygulama alanları ortaya çıkmıştır. Genel anlamda foto polimerizasyon sıvı kompozisyonların ışık yardımı ile sertleştirilerek istenen dayanıklı yapının elde edilmesi işlemini anlatmaktadır. Reaksiyon genellikle

tersinmezdir. Foto polimerizasyon yöntemi kullanılarak entegre devreler, kablo bağlantıları ve biyomalzemeler üretilebilmesinin yanı sıra diş dolgusundan ilaca kadar birçok tıbbi malzeme de hazırlanabilir.

Foto polimerizasyon, monomer ya da oligomerlerin reaktif grupları sayesinde polimerize olarak lineer makromolekülleri meydana getirmeyi kapsar. Foto-çapraz bağlanma, düz ya da dallanmış monomer ve oligomer zincirleri üzerindeki fonksiyonel grupların çapraz bağlanarak üç boyutlu bir ağ yapı oluşturmasını tanımlar. Foto-graftlama ise fonksiyonel katkıların polimerik matrikse ya da polimer yüzeyine ışık yardımıyla kovalent olarak bağlanmasıdır. Foto-graftlama biyomalzemenin yüzey modifikasyonu için kullanılan son derece önemli bir yöntemdir.

Foto polimerizasyon malzemenin faz, çözünürlük, yapışma, renk, optik indeks ve elektrik özellikleri gibi fiziksel özelliklerinde büyük değişiklikler meydana getirir. Malzeme sentezi için kullanılan bu yöntem mikro-fabrikasyon, kaplama, cihaz ve malzemelerin yüzey modifikasyonu işlemleri ile elektronik, optik ve elektro-optik malzemelerin üretilmesinde de geniş bir kullanım alanı bulmuştur[50]. Günümüzde ise sahip olduğu üstünlükleri nedeni ile foto polimerizasyon birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Foto-polimerize olan biyomalzemelerin büyük bir kısmını akrilik esaslı sistemler oluşturmaktadır.

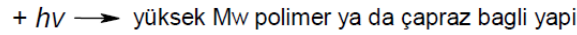
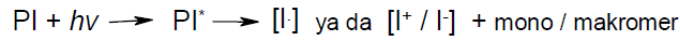
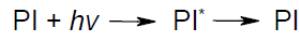
2.5.1 Fotopolimerizasyon mekanizması

Foto polimerizasyon prosesinde ortamda üç temel bileşenin bulunması gerekmektedir. Bu bileşenler;

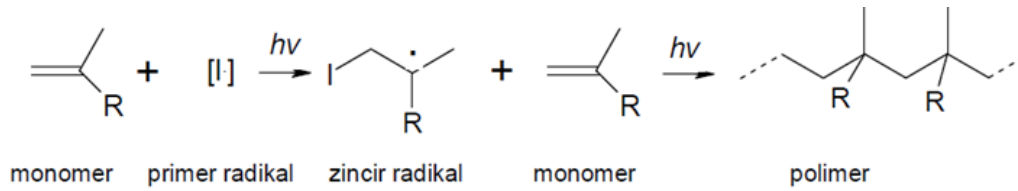
1. Elektro manyetik ışımaya ($h\nu$),
2. Kromofor gruplar içeren foto başlatıcı (PI),
3. Vinil grupları ve stiren, akrilat ya da metakrilat türevleri gibi doymamış gruplar içeren monomer, reaktif çözücüler ve oligomerlerdir.

Foto-polimerizasyon için ultraviyole (UV:190-400 nm) ve görünür ışık (Vis: 400-800 nm) kullanılır. Bu nedenle PI kromoforların (karbon-karbon ya da karbonoksijen π -elektronları PI'nın moleküler yapısında konjuge olur) maksimum absorpsiyon dalga boyu (λ_{max}) değerleri göreceli olarak yüksek şiddetli UV ya da yakın UV görünür aralıkta yoğunlaşmıştır.

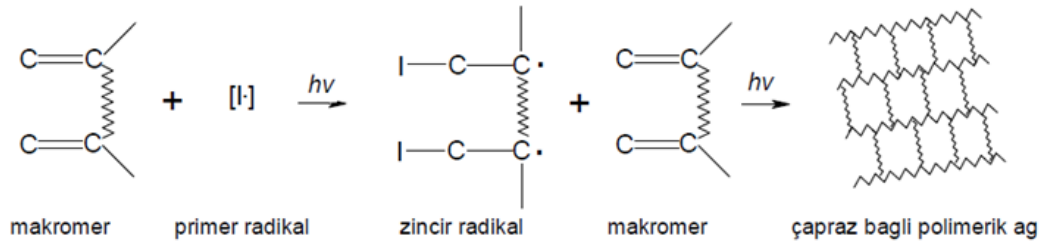
Başarılı bir foto polimerizasyon reaksiyonu etkin bir başlama ve çoğalma reaksiyonlarına bağlıdır. Uygun frekanstaki ışımaya maruz kalmış fotonlar daha yüksek enerjili orbitale çıkarılmış PI kromoforlarına ait konjuge π elektronları tarafından absorbe edilir. Bu uyarılmış kuantum hali mikrosaniyeden (μsec) daha kısa yarı ömre sahiptir ve foton emisyonu ya da moleküler örgünün titreşimini azaltan orjinal haline hızla geri döner. Foto başlatıcılar, kimyasal olarak radikal $[I\cdot]$ ya da iyon $[I^+, I^-]$ gibi reaktif parçalara bölünür. Aktif ortamlarda bu parçacıklar daha kararlı yapıdadır ve radikal polimerizasyon ya da anyonik/katyonik polimerizasyon için doğrudan başlatıcı olarak davranırlar.



Birçok biyomedikal uygulamada kullanılan foto polimerizasyon yöntemi, vinil grubu içeren monomer ya da oligomer moleküllerinin katılma polimerizasyonunu başlatmak için uygun fonksiyonalliteye sahip olmalıdırlar.



Şekil 2.15 :Vinil monomerlerinin fotopolimerizasyonu.



Şekil 2.16 :Çok fonksiyonel vinil grupları içeren makromerlerin fotoçapraz bağlanması.

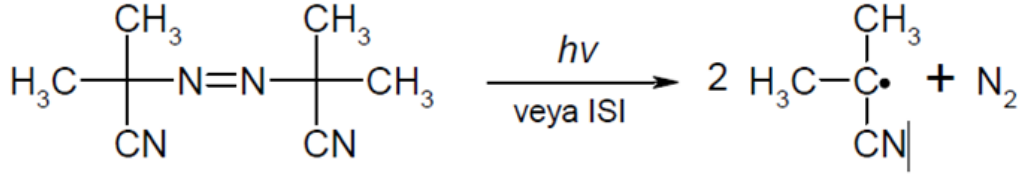
Termal yöntemle gerçekleştirilen radikalik polimerizasyonlarda radikallerin oluşabilmesi, zincir başlaması ve çoğalması için genellikle 40°C den yüksek sıcaklıklara gereksinim vardır. Buna karşın, elektromanyetik ışınla gerçekleştirilen radikal polimerizasyonlarda ise fotobaşlatıcıların [PI] uyarılması için çok yüksek enerjiler sağlamaktadır ve foto başlama ve zincir çoğalması fizyolojik koşullara uyumlu (37°C) daha düşük sıcaklıklarda (10-40°C) gerçekleşmektedir. Termal radikalik reaksiyonda, reaksiyonu sonlandıran zincir transfer reaksiyonları minimize edilmiştir. Zincir çoğalmasının sonlanması genellikle standart radikal birleşmesi ve ortamdaki oksijenin de dahil olduğu β -hidrojen göçü yoluyla doymamışlık değişimi ile gerçekleşir[51].

2.5.2 Biyouyumlufotobaşlatıcılar

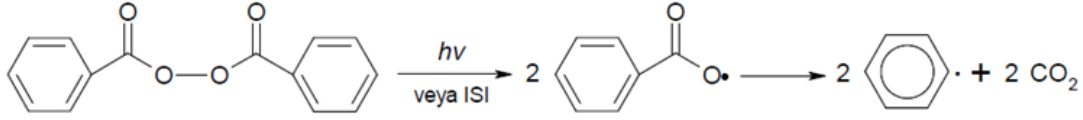
Foto başlatıcıların foto polimerizasyon reaksiyonlarındaki görevi çift bağların polimerizasyonunu başlatacak reaktif ara ürünleri (serbest radikaller) oluşturmaktır. Foto-başlama;

- Foton absorpsiyonu,
- Foto başlatıcının moleküler uyarılmasını,
- Foto başlatıcıların parçalanmasından sonra reaktif kısmın oluşmasını içerir. Foton absorpsiyonunun işleyişi foto başlatıcının moleküler yapısında bulunan delokalize π -elektronu içeren kromoforlar tarafından yürütülür ve konjuge π -elektron kısımların sınırında ard arda ışıkla uyarılmış PI bölünmesi meydana gelir. Her kromofor belirli bir maksimum absorpsiyon dalga boyuna (λ_{max}) ve bu dalga boyunda foton absorblama değerinin deneysel ölçüsü olan molar söndürme katsayısına (ϵ , mol⁻¹, cm⁻¹) sahiptir. A absorpsiyon şiddeti, c kromoforun derişimi ve ışık yolunun uzunluğu olmak üzere; $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ eşitliği kullanılarak hesaplanır.

Sıkça kullanılan azo ve peroksit başlatıcılar gib termel termal radikal başlatıcılar da foto başlatmayı gerçekleştirebilirler. En yaygın türleri ise 2,2'-azobisisobütironitril (AIBN, $\lambda_{max}=350$ nm) ve benzoil peroksit (BPO, $\lambda_{max}=230$ ve 270 nm) tir. Şekil 2.17'de ve 2.18'de ışıkla başlatılan radikal oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 2.17 :AIBN nin dekompozisyonu ile reaktif radikallerin oluşumu.



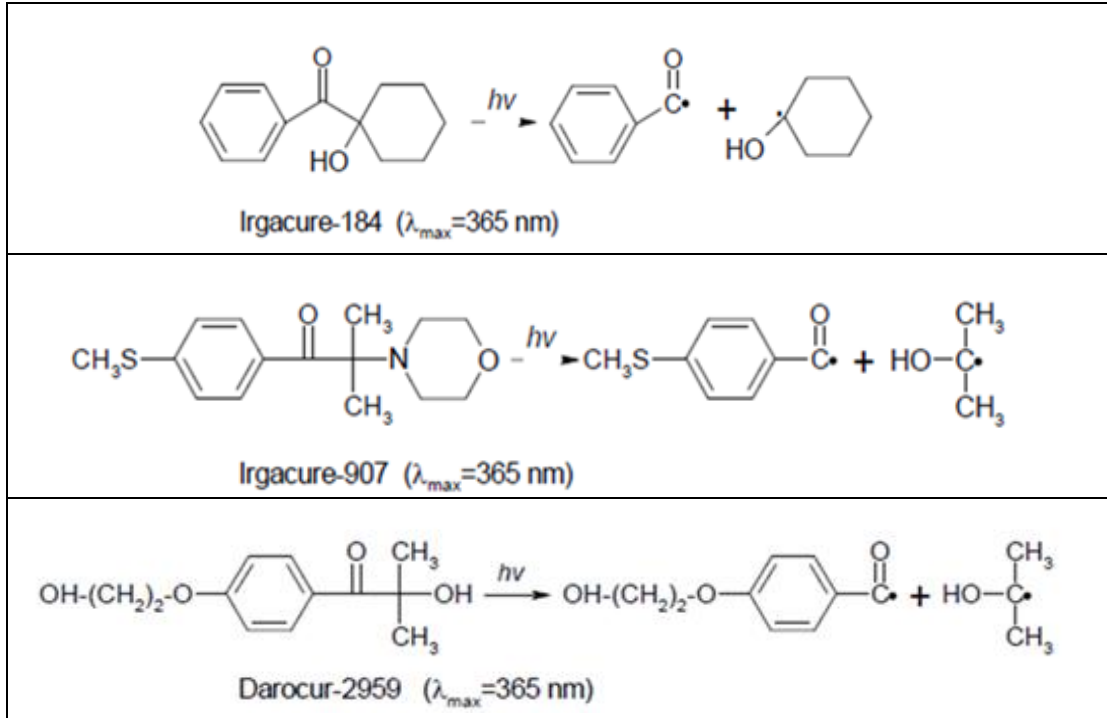
Şekil 2.18 :Benzoil peroksitin dekompozisyonu ile reaktif radikallerin oluşumu.

Ancak bu bileşikler hücre toksisitesine ve düşük foto başlatma etkinliğine sahip suda çözünmeyen bileşiklerdir. Bu nedenle biyolojik uygulamalarda sınırlı olarak kullanılırlar. Başlatıcının sudaki çözünürlüğünün düşük olması etkinliğinin düşük olmasının ve toksik olmasının nedeni olarak görülmektedir. Başlatıcının sudaki çözünürlüğü, başlatıcının etanol içindeki % 70 lik stok çözeltisinde başlatıcıyı çözerek artırılabilir.

Elektromanyetik ışınma, reaktiflerin kimyasal özellikleri ve başlatıcının ara ürünleri polimerizasyon sisteminin toksik oluşuna sebep olur. Foto polimerizasyonun etkinliğini arttırmak ve toksisiteyi düşürmek için ışığın şiddeti ve dalga boyu değiştirilebilir. Daha şiddetli ya da daha kısa dalga boyuna sahip ışık başlatıcı etkinliğini arttırırken hücre ve doku hasarının giderek artmasına neden olur. Diğer taraftan düşük ışınma şiddeti ile gerçekleştirilen polimerizasyonda daha uzun ışınma süresi gerekmektedir. Bu durumda canlı hücre ve dokuların varlığın sürdürülebilmesi için zararlı olabilir. Bu olumsuzlukları gidermek için biyoyumlu aralıktaki ultraviyole ($\lambda \geq 365$ nm) ya da görünür mavi ışık ($\lambda = 420-500$ nm) kullanılabilir[52]. Benzoil ya da fenil keton içeren başlatıcılar bu aralıkta dalga boyu değerlerine sahiptir.

Foto başlatıcıların potansiyel toksisitesi çeşitli hücreler kullanılarak incelenmiştir. Bu deneylerde hücreler, PI çözeltisi içerisinde tutulmakta ve ardından doğrudan ışığa maruz bırakılmaktadırlar.

Çizelge 2.1 : Bazı benzoil ya da fenil keton içeren başlatıcılar.



2.6 FotopolimerizeBiyopolimerler

Metal, seramik, sentetik organik malzemeler ve doğal makromolekülleri de içine alan biyomalzemeler içerisinde fonksiyonel polimerler en büyük gruplardan biridir. Biyomalzemelerin üretimi için foto polimerizasyon sisteminin kullanılmasının bazı avantajları bulunmaktadır. Bu avantajlar;

- Kısa reaksiyon süresi,
- Ilıman reaksiyon koşulları,
- Yerinde jelleşme,
- Biyouyumluluk

şeklinde sıralanmaktadır.

Bir foto polimerizasyon sistemi monomer, oligomer, foto başlatıcı, proses katkıları ve sulu reaksiyon ortamındaki fonksiyonel katkıları içerir. Doku mühendisliği uygulamaları için ayrıca yaşayan hücreler de ortama ilave edilir. Monomerler ve oligomerler genelde hidrofilitirler ve polimerizasyon için gerekli doymamış gruplar içerirler. Bozunur kısımlar ve fonksiyonel gruplar ise istenen özellikleri elde etmek amacıyla hidrojeller içine sıkça dahil edilirler.

Poli(ortoesterler), poli(propilen fumarat) (PPF), polifosfoesterler, poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA), polianhidrit ve doğal makromoleküller polimerik yapı iskelesi olarak kullanılacak hidrojeller içine sıkça eklenen bozunur kısımlardır. Proteinler, şekerler, enzimler ve büyüme faktörleri gibi biyo-sinyaller, polimer iskeleti üzerinde bulunan asılı gruplara bağlanır ya da fonksiyonel katkı olarak sistem içine fiziksel olarak karıştırılırlar.

2.7 Fotopolimerizasyonun Doku Mühendisliğindeki Uygulamaları

Foto polimerizasyon yöntemi ile hazırlanmış biyomalzemeler, hücre içermeyen dolgular, hücre büyümesini hızlandırıcılar ve 2 ya da 3 boyutlu hücre kültürü için matriksler gibi birçok işlevi içine alan doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmıştır.

Hücre içermeyen foto polimerizasyon yöntemi ile hazırlanmış biyomalzemeler, dış dokuları ve diğer sert dokularda kusur giderici malzemeleri kapsamaktadır.

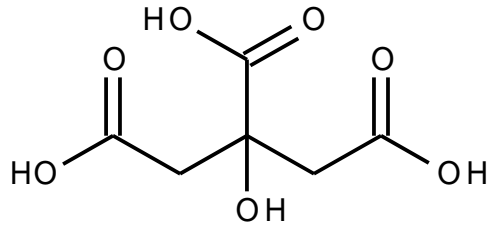
Dolgu yenileme sürecinde foto polimerizasyon yöntemi ile hazırlanmış hidrojellerin, hücrelerin çoğalmasına neden olduğu görülmüştür[53,60].

Foto polimerizasyon teknikleri, iki boyutlu hücre kültür sistemleri uygulamalarında genellikle yüzey modifikasyonu için kullanılmaktadırlar. Biyolojik sinyal ve ligandlar, hücre-malzeme ara yüzeyi hücre yapışması ve çoğalması için optimize edildikten sonra foto-graftlama tekniği kullanılarak biyomalzemelerin yüzeyine immobilize edilirler. Bunun yanı sıra birçok muskuloskeletal (kas ve iskelet ile ilgili) hücre için üç boyutlu sistemler geçerlidir.

3. METOT VE MATERYALLER

3.1 Kullanılan Kimyasallar

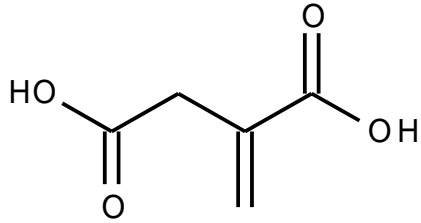
- Sitrik asit:



Alfa Aesar firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 192.13g/mol Saflık = %99 d=1.665 g/cm³

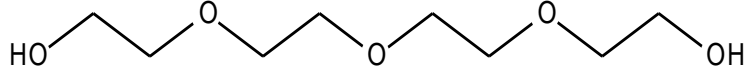
- İtakonik asit



Alfa Aesar firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 130.10 g/mol Saflık = %99 d=1.630 g/cm³

- Tetraetilen glikol



Alfa Aesar firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 194.23 g/mol Safılık = %99 d=1.125 g/mL

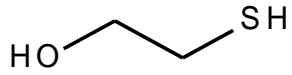
- 1,8-Oktandiol



Alfa Aesar firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 146.23 g/mol Safılık = %98+

- 2-merkaptoetanol



Sigma Aldrich firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 78.13 g/mol Safılık = %99

- 1,2-dikloroetan



Merckfirmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 98.97 g/mol Safılık = %99+ d= 1.25 g/mL

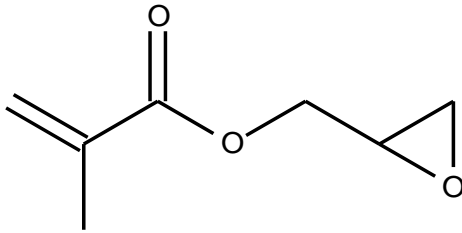
- 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol



Laboratuvarda tarafımızdan sentezlendi.

Molekül ağırlığı= 182.31 g/mol $E_n = 64^\circ\text{C}$

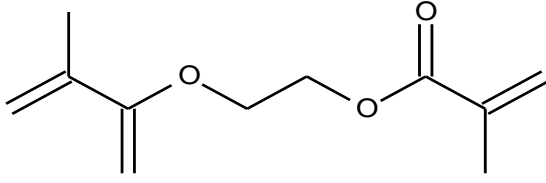
- Glisidimetakrilat



Alfa Aesar firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı= 142.15 g/mol Safılık = %97d=1.042 g/Ml

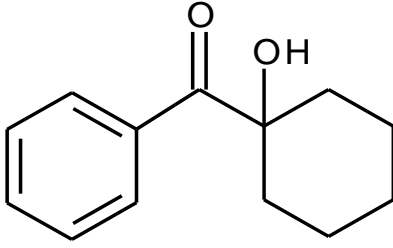
- Etilen glikol metakrilat



Sigma Aldrich firmasından temin edildi.

Molekül ağırlığı= 198.22 /mol Saflık = %98 d=1.051 g/MI

- IRGACURE[®] 184 (1-Hidroksi sikloheksilfenil keton)



Ciba Speciality Chemicals firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanıldı.

Molekül ağırlığı=204.3 g/mol E_n=45-49 °C

- Kullanılan Çözücüler:

DeneySEL çalışmaların çeşitli aşamalarında değişik amaçlarla teknik saflıkta metanol, aseton, dimetil sülfoksit gibi çözücüler hiçbir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

3.2 Kullanılan Cihazlar

FT-IR Spektroskopisi

Yapılan tüm reaksiyonların ilerleyişi FTIR ile izlenmiştir. Perkin Elmer marka Spectrum 100 FT-IR spektrofotometre cihazı kullanılmıştır. Numuneler ATR-IR (Annual Total Reflectance) fonksiyonu kullanılarak analiz edilmiştir.

UV Lambası (OSRAM ULTRA- VITALUX 300W-230V AC)

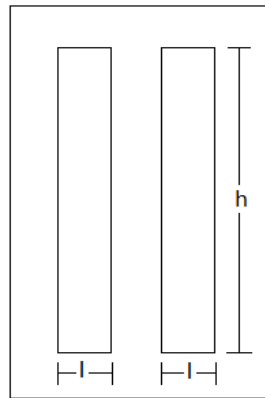
Hazırlanan formülasyonların sertleştirilme işlemlerinde kullanılmıştır.

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

Hazırlanan polimerik filmlerin termal özelliklerini incelemek amacıyla Seiko marka Exstar SII DSC 7020 Model DSC cihazı kullanılmıştır.

Cam Kalıp

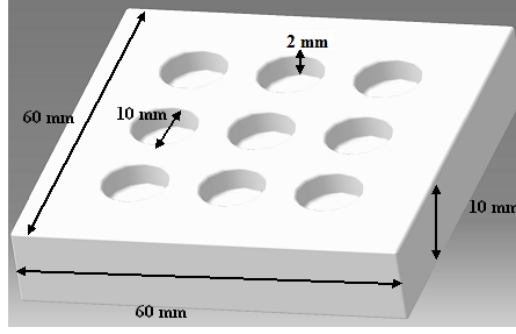
Şekil 3.1’de görülen cam kalıp, 50 mm X 100 mm X 1 mm boyutlarında 2 adet bölmeden oluşacak şekilde dizayn edilmiş ve HF ile cam aşındırma tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Bölmelerin yüzeyi mekanik aşındırma yolu ile pürüzsüz hale getirilerek kullanılmıştır.



Şekil 3.1: Cam kalıp.

Teflon Kalıp

Şekil 3.2’de görülen Teflon kalıp, 10 mm çapında 2 mm derinliğinde diskler içerecek şekilde dizayn edilmiştir.



Şekil 3.2 : Teflon kalıp.

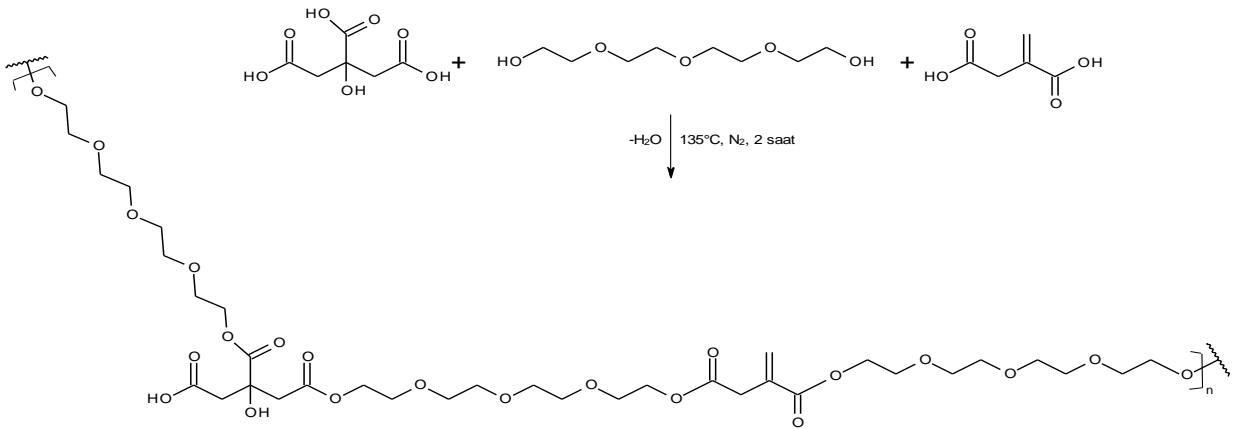
Universal Tip Çekme Kopma Test Cihazı

Polimerik filmlerin germe gerilme mukavemetlerini ve % uzama değerlerini ölçmek amacıyla Zwick Roell marka Z 1.0 model tensilon cihazı kullanıldı. Deneyler sırasında çekme hızı 5 mm/dk olarak ayarlandı.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1 Poli(tetraetilen glikol itakonatsitrat) (PTGIC) Eldesi

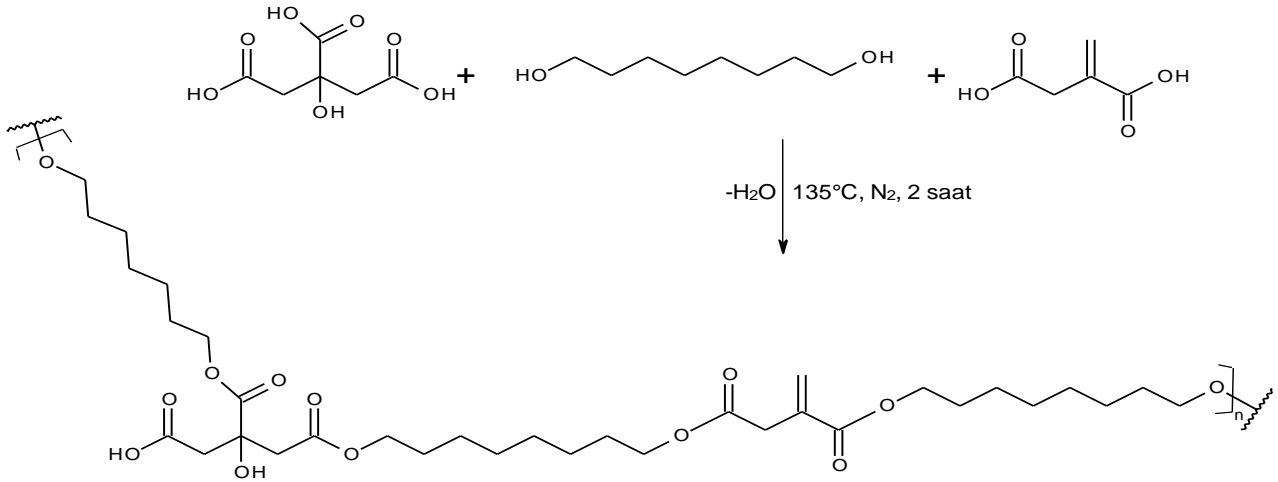
500 ml'lik üç boyunlu balon, geri-soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, sitrik asit, itakonik asit ve TEG yüklendi. CA:IA mol oranları 8:2, 6:4, 4:6 ve 5:5 olacak şekilde gerçekleştirilen ön çalışmalar sonunda CA:IA:TEG oranı 4:6:10 olarak belirlendi. Elde edilecek ürün hücre kültür çalışmalarında kullanılacağı için, kondenzasyon reaksiyonu sonucunda açığa çıkacak olan su moleküllerini uzaklaştırmak amacıyla toluen gibi toksik bir azeotropik ajan kullanılması gerekliliğinden dolayı Dean-Stark yöntemi tercih edilmedi. Bunun yerine reaksiyon şiddetli azot gazı akımında yürütülerek su moleküllerinin reaksiyon kabı dışına sürüklenmesi sağlandı. Reaksiyon sıcaklığı 165°C'ye ayarlanarak manyetik karıştırıcı yardımı ile reaktiflerin tamamen eriyip karışması sağlandı. Homojen olarak karışan sistemin sıcaklığı 20 dakika sonra 135°C'ye düşürülerek reaksiyona 2 saat devam edildi. Balon yağ banyosundan çıkarılarak birkaç dakika soğumaya bırakıldı. Reçine dioksanda çözüldükten sonra reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için de-iyonize suda çöktürüldü. Çöken polimer kurutulduktan sonra koyu renkli, kapaklı bir cam kavanozun içine alınarak karanlıkta muhafaza edildi.



Şekil 4.1 : PTGIC'in reaksiyon mekanizması.

4.2 Poli(oktametilenitakonatsitrat) (POIC) Eldesi

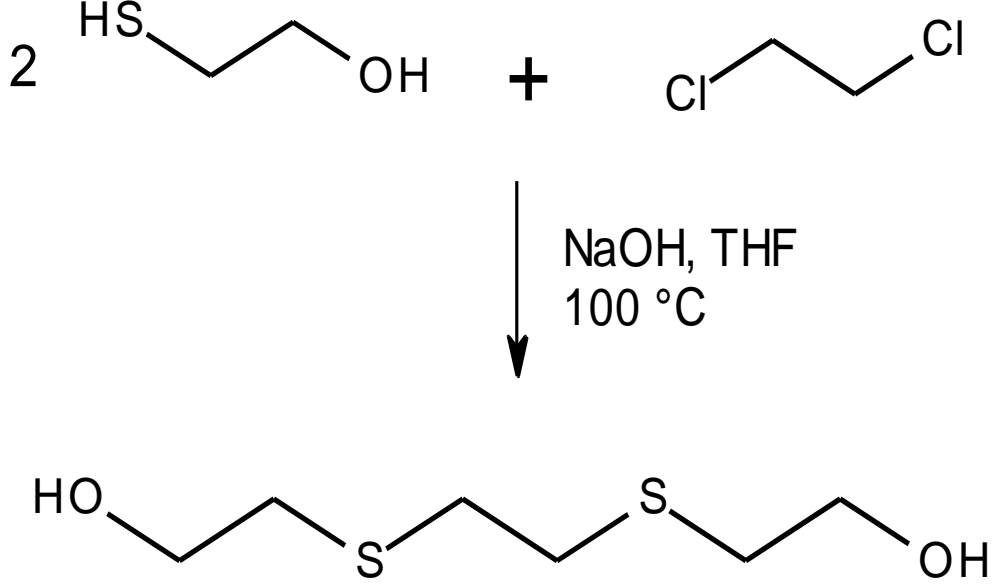
500 ml'lik üç boyunlu balon, geri-soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, sitrik asit, itakonik asit ve 1,8-Oktandiol yüklendi. Çalışmalar sonunda ürünlerin birbirleri ile kıyaslanabilir özellikte olması için CA:IA:OD oranı 4:6:10 olarak korundu. Elde edilecek ürün hücre kültür çalışmalarında kullanılacağı için, kondenzasyon reaksiyonu sonucunda açığa çıkacak olan su moleküllerini uzaklaştırmak amacıyla toluen gibi toksik bir azeotropik ajan kullanılması gerekliliğinden dolayı Dean-Stark yöntemi tercih edilmedi. Bunun yerine reaksiyon şiddetli azot gazı akımında yürütülerek su moleküllerinin reaksiyon kabı dışına sürüklenmesi sağlandı. Reaksiyon sıcaklığı 165°C'ye ayarlanarak manyetik karıştırıcı yardımı ile reaktiflerin tamamen eriyip karışması sağlandı. Homojen olarak karışan sistemin sıcaklığı 20 dakika sonra 135°C'ye düşürülerek reaksiyona 2 saat devam edildi. Balon yağ banyosundan çıkarılarak birkaç dakika soğumaya bırakıldı. Reçine dioksanda çözüldükten sonra reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için de-iyonize suda çöktürüldü. Çöken polimer kurutulduktan sonra koyu renkli, kapaklı bir cam kavanozun içine alınarak karanlıkta muhafaza edildi.



Şekil 4.2 :POIC'in reaksiyon mekanizması.

4.3 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol sentezi

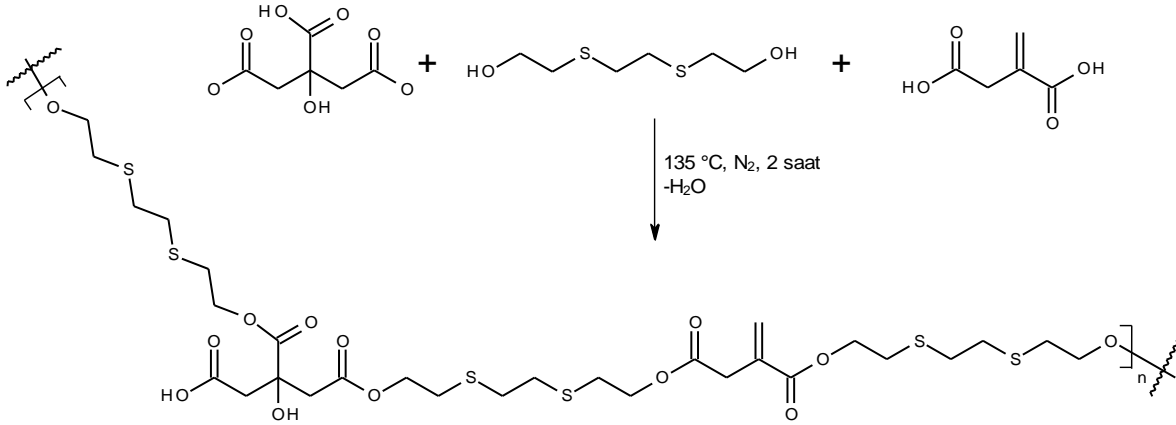
500 ml'lik üç boyunlu balon, geri soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, 40 g Sodyum hidroksit (1 mol) ve 20 g su (1.11 mol) yüklendi. Sodyum hidroksit tamamen çözüldüğünde 78.13 g 2-Merkaptoetanol (1 mol) damlatma hunisi yardımı ile ortama yavaş yavaş ilave edildi. Merkaptoetanol ilavesi bittikten sonra ortama 72.11 g tetrahidrofuran (1.11 mol) eklenerek sıcaklık 60°C'ye çıkarıldı. Reaksiyon sıcaklığı 60°C'ye ulaştığında 49.48 g 1,2-dikloroetan (0.5 mol) damlatma hunisi yardımı ile ortama yavaş yavaş ilave edildi. Dikloroetan ilavesinden sonra reaksiyon karışımı 1 gece reflüks edildi. Reflüks sonrası soğutulan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak üstte toplanan organik faz çekildi. Döner buharlaştırıcı kullanılarak karışım içinde kalan THF uzaklaştırıldı. Oluşan beyaz katı diklorometan ile yıkanarak kurutuldu. Reaksiyon verimi % 92 olarak hesaplandı.



Şekil 4.3 :3,6-Ditiya-1,8-oktandiol'ün reaksiyon mekanizması.

4.4 Poli(ditiyaoktametilenitakonatsitrat) (PTIC) Eldesi

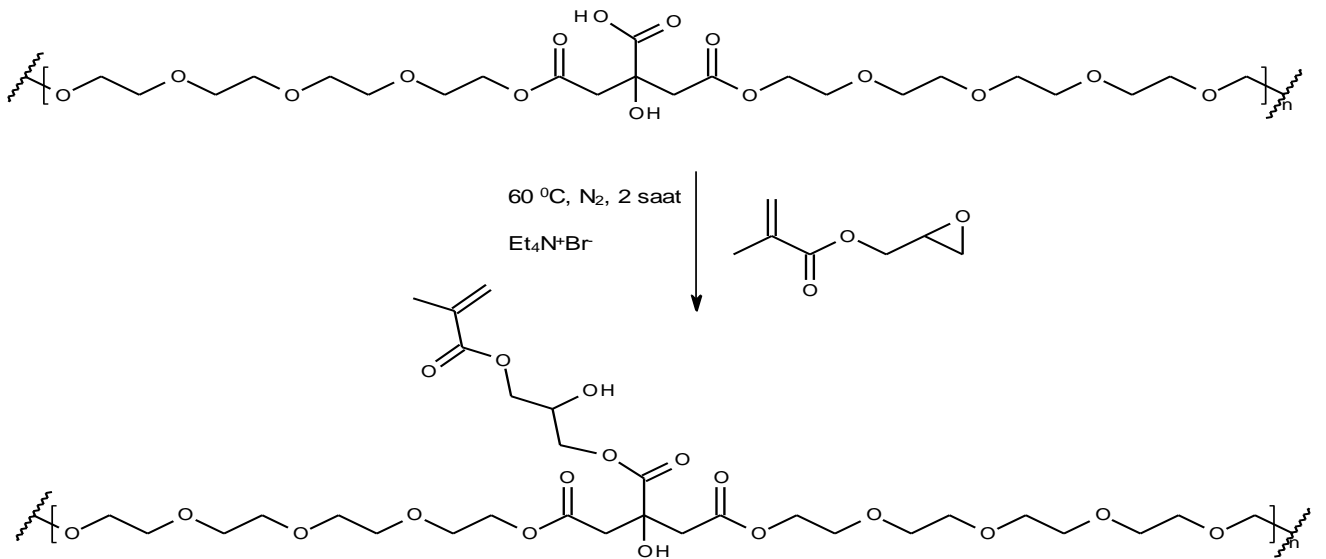
500 ml'lik üç boyunlu balon, geri-soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, sitrik asit, itakonik asit ve 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol yüklendi. Çalışmalar sonunda ürünlerin birbirleri ile kıyaslanabilir özellikte olması için CA:IA:DO oranı 4:6:10 olarak korundu. Elde edilecek ürün hücre kültür çalışmalarında kullanılacağı için, kondenzasyon reaksiyonu sonucunda açığa çıkacak olan su moleküllerini uzaklaştırmak amacıyla toluen gibi toksik bir azeotropik ajan kullanılması gerekliliğinden dolayı Dean-Stark yöntemi tercih edilmedi. Bunun yerine reaksiyon şiddetli azot gazı akımında yürütülerek su moleküllerinin reaksiyon kabı dışına sürüklenmesi sağlandı. Reaksiyon sıcaklığı 165°C'ye ayarlanarak manyetik karıştırıcı yardımı ile reaktiflerin tamamen eriyip karışması sağlandı. Homojen olarak karışan sistemin sıcaklığı 20 dakika sonra 135°C'ye düşürülerek reaksiyona 2 saat devam edildi. Balon yağ banyosundan çıkarılarak birkaç dakika soğumaya bırakıldı. Reçine dioksanda çözüldükten sonra reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için de-iyonize suda çöktürüldü. Çöken polimer kurutulduktan sonra koyu renkli, kapaklı bir cam kavanozun içine alınarak karanlıkta muhafaza edildi.



Şekil 4.4 :PTIC'in reaksiyon mekanizması.

4.5 Glisidil Metakrilat İle Modifiye Edilmiş Poli(tetraetilen glikol sitrat) (M-PTGC) Eldesi

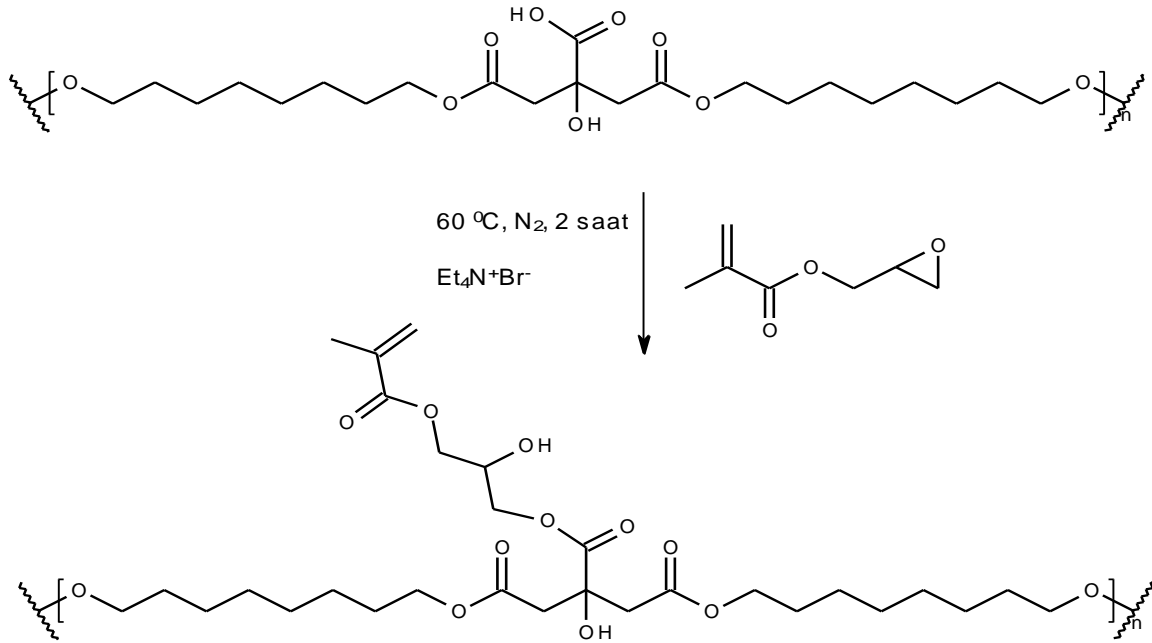
500 ml'lik üç boyunlu balon, geri soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, 192.24 g sitrik asit (1 mol) yüklendi. Reaksiyon sıcaklığı 155°C'ye ayarlanarak manyetik karıştırıcı yardımı ile sitrik asit tamamen erimesi sağlandı. Erime işlemi gerçekleştikten sonra sıcaklık 120°C'ye düşürülerek 194.22 ml TEG (1.125 mol) yüklendi. Homojen olarak karışan sistemin sıcaklığı 2 saat sonra 50°C'ye düşürülerek 102.315 ml glisidil metakrilat (0.75) molyüklenildi ve reaksiyona 20 dakika devam edildi. Balon yağ banyosundan çıkarılarak birkaç dakika soğumaya bırakıldı. Reçine dioksanda çözüldükten sonra reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için de-iyonize suda çöktürüldü. Çöken polimer kurutulduktan sonra koyu renkli, kapaklı bir cam kavanozun içine alınarak karanlıkta muhafaza edildi.



Şekil 4.5 :M-PTGC'nin reaksiyon mekanizması.

4.6 GlisidilMetakrilat İle Modifiye Edilmiş Poli(oktametilensitrat) (M-POC) Eldesi

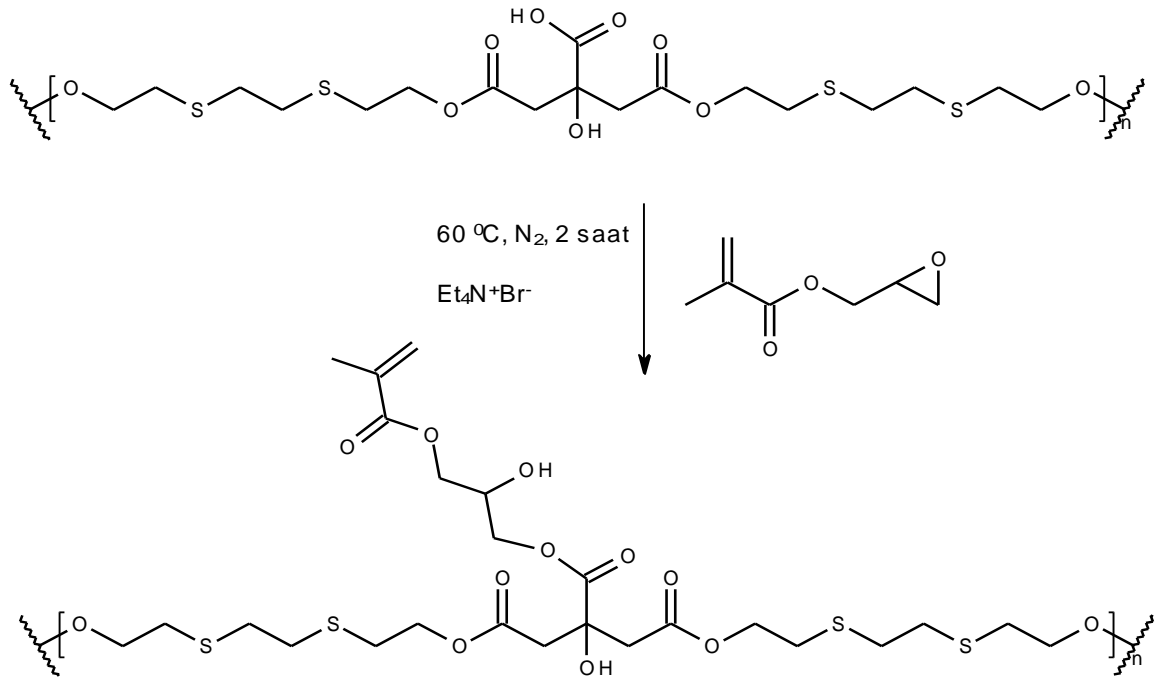
500 ml'lik üç boyunlu balon, geri soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, 192.24 g sitrik asit (1 mol) yüklendi. Reaksiyon sıcaklığı 155°C'ye ayarlanarak manyetik karıştırıcı yardımı ile sitrik asit tamamen erimesi sağlandı. Erime işlemi gerçekleştikten sonra sıcaklık 120°C'ye düşürülerek 164.51 g 1,8-Oktandiol (1.125 mol) yüklendi. Homojen olarak karışan sistemin sıcaklığı 2 saat sonra 50°C'ye düşürülerek 102.315 ml glisidil metakrilat (0.75) molyükendi ve reaksiyona 20 dakika devam edildi. Balon yağ banyosundan çıkarılarak birkaç dakika soğumaya bırakıldı. Reçine dioksanda çözüldükten sonra reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için de-iyonize suda çöktürüldü. Çöken polimer kurutulduktan sonra koyu renkli, kapaklı bir cam kavanozun içine alınarak karanlıkta muhafaza edildi.



Şekil 4.6 :M-POC'un reaksiyon mekanizması.

4.7 GlisidilMetakrilat İle Modifiye Edilmiş Poli(ditiyaoktametilensitrat) (M-PTC) Eldesi

500 ml'lik üç boyunlu balon, geri soğutucu, manyetik karıştırıcı, termometre ve azot gazı girişinden oluşan reaksiyon düzeneği azot gazı altında kuruldu. Balon içerisine, 192.24 g sitrik asit (1 mol) yüklendi. Reaksiyon sıcaklığı 155°C'ye ayarlanarak manyetik karıştırıcı yardımı ile sitrik asit tamamen erimesi sağlandı. Erime işlemi gerçekleşikten sonra sıcaklık 120°C'ye düşürülerek 205.09 g 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol (1.125 mol) yüklendi. Homojen olarak karışan sistemin sıcaklığı 2 saat sonra 50°C'ye düşürülerek 102.315 ml glisidil metakrilat (0.75) molyüklendi ve reaksiyona 20 dakika devam edildi. Balon yağ banyosundan çıkarılarak birkaç dakika soğumaya bırakıldı. Reçine dioksanda çözüldükten sonra reaksiyona girmemiş monomerleri uzaklaştırmak için de-iyonize suda çöktürüldü. Çöken polimer kurutulduktan sonra koyu renkli, kapaklı bir cam kavanozun içine alınarak karanlıkta muhafaza edildi.



Şekil 4.7 :M-PTC'nin reaksiyon mekanizması.

4.8 UV Işınları İle Sertleştirilen Filmlerin Hazırlanması

Sentezlenen oligomerlere çapraz bağlayıcı olarak etilen glikoldimetakrilat ve fotobaşlatıcı (Irgacure 184) Çizelge 4.1’de verilen oranlarda ilave edilerek 5 g’lık dört farklı kompozisyonda örnekler hazırlandı. Beher içinde hazırlanan her bir kompozisyon bir cam baget yardımıyla iyice karıştırıldı. Karıştırmanın neden olduğu hava kabarcıklarının uzaklaştırılması için 50°C’de birkaç dakika ısıtılmış karışımlara vakum pompasına bağlanmış bir desikatör içerisinde 5 dakika süre ile vakum uygulandı. Bütün bu işlemler sırasında çevreden gelecek ışınların hazırlanan örneklerde istenmeyen polimerizasyona neden olmamaları için numuneler alüminyum folyo ile desikatör ise koyu renkli bir örtü ile sarılarak ışıktan korundu. Hazırlanan örneklerden yaklaşık 1 g alınarak mekanik testlerde kullanılmak üzere 1 x 10 x 50 mm ebatlarındaki cam kalıba; hücre çalışmalarında kullanılmak üzere 10 mm çapında 2 mm derinliğinde disk şeklindeki Teflon kalıplara döküldü. Elde edilecek filmin homojen bir biçimde yayılmasını ve sertleştirme işlemi boyunca kalıp üzerinde bulunacak cama yapışmamasını sağlamak için 0,1 mm kalınlığında saydam bir teflon film reçine üzerine bölmeleri tamamen örtecek biçimde yayıldı. En üste cam plaka yerleştirilerek UV ışığı altında lambadan 15 cm uzaklıkta 2 dakika süre ile sertleştirildi. Mekanik testlerde kullanılmak amacıyla elde edilen filmler, kalıptan çıkarıldıktan sonra kenarlarında oluşan istenmeyen pürüzler “1200” numara su zımparası yardımıyla temizlendi.

Çizelge 4.1 :Hazırlanan formülasyonlardaki maddeler ve miktarları.

Örnek Kodu	Standart Çözelti (5g)		
	(Reçine) (%80) g	(Çapraz Bağlayıcı) Etilen Glikoldimetakrilat (%20) g	(Fotobaşlatıcı) Irgacure®184 (%2) g
POIC	4	1	0,1
PTIC	4	1	0,1
PTGIC	4	1	0,1
M-POIC	4	1	0,1
M-PTIC	4	1	0,1
M-PTGIC	4	1	0,1

4.9 Elastomerler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

4.9.1 Parçalanma Çalışmaları

Hazırlanan hidrojel 24 saat destile su içerisinde bekletildikten sonra bir kurulama kağıdı vasıtasıyla jellere zarar gelmeyecek bir biçimde jel yüzeyindeki su damlacıkları yumuşak temaslarla kurulandı, ardından tartımları alındı. Tartımları belli jeller, içerisinde vücutla uyumlu fosfat buffer salin (pH:7.4) çözeltisi bulunan kapalı cam kavanozlara alındı. Jeller belirli zaman aralıklarında tampon çözümden çıkarılarak yukarıdaki gibi dikkatli biçimde kurulanıp tartılmış ve kütle kayıp oranları belirlenmiştir.

4.9.2 Elastomerlerin Şişme Davranışları

Sertleştirilen jellerin tartımları alındıktan sonra 24 saat destile su içerisinde bekletilerek şişme oranları belirlenmiştir.

$$\% \text{ Şişme} = (M_1 - M_0) / M_0 \times 100$$

M_1 :Jellerin şişmelerinden sonraki ağırlıkları

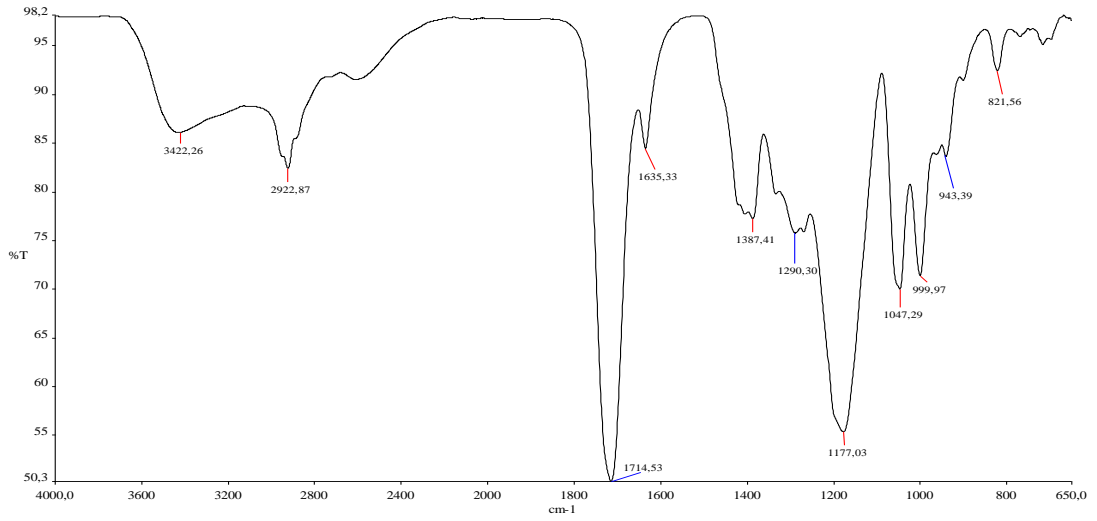
M_0 :Jellerin şişmeden önceki ağırlıkları

4.10 Elastomerler Üzerinde Yapılan Hücre Etkileşim Çalışmaları

Hidrojellerin hücre çalışmaları için ön deneme olarak 3t3 fare fibroblast hücreleri ile inceleme yapıldı. % 10 FCS (fetal dana serumu), 100 IU/ ml penicilin, 0.1 mg/ml streptomycin içeren DMEM/F12 ortamı içinde 3t3 fibroblast hücreleri 37 °C'de % 5 CO₂'li inkübatörde üretildi. Confluent duruma ulaşan hücreler tripsin-EDTA ile tabandan çözülüp seyreltilerek pasajları yapıldı. Hücreler, 6 kuyulu hücre kültür plaklarına ml'de 105 hücre olacak şekilde ekildi. Daha sonra, saf alkol içinde 30 dakika bekletilerek steril edilen hidrojel (alkolün etkisi PBS ile yıkanarak uzaklaştırıldı) kültür ortamına kondu. Ön denemeler neticesinde hidrojellerin toksik olmadığı ve yüzeyine tutunan hücrelerin bölünmeye başladığı gözlemlendi.

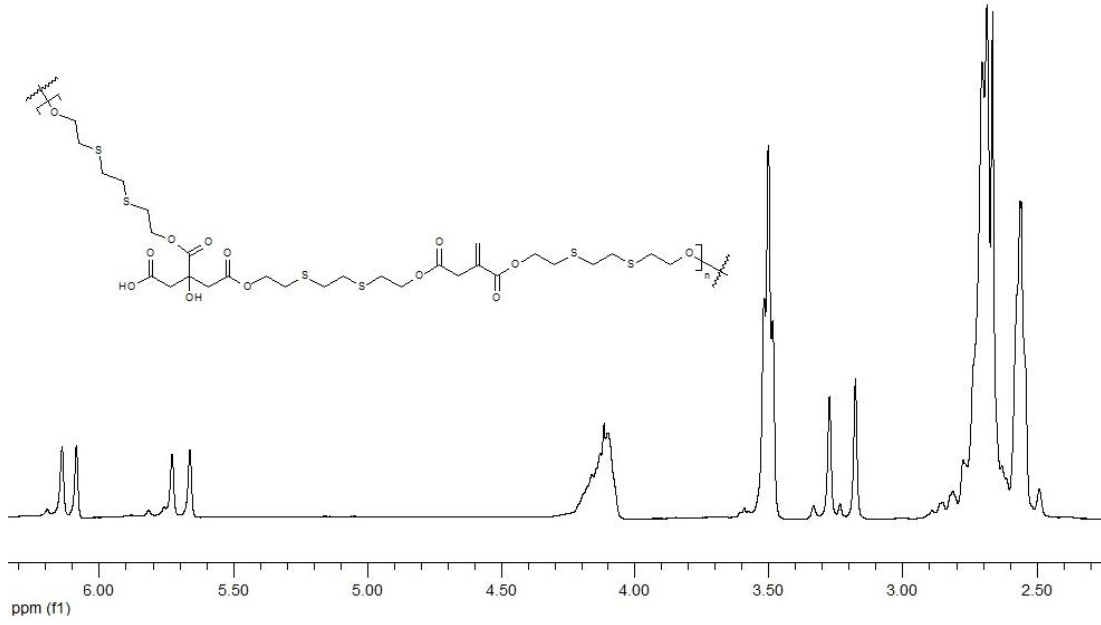
5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

5.1 PTIC Reçinesinin Karakterizasyonu



Şekil 5.1 :PTIC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.

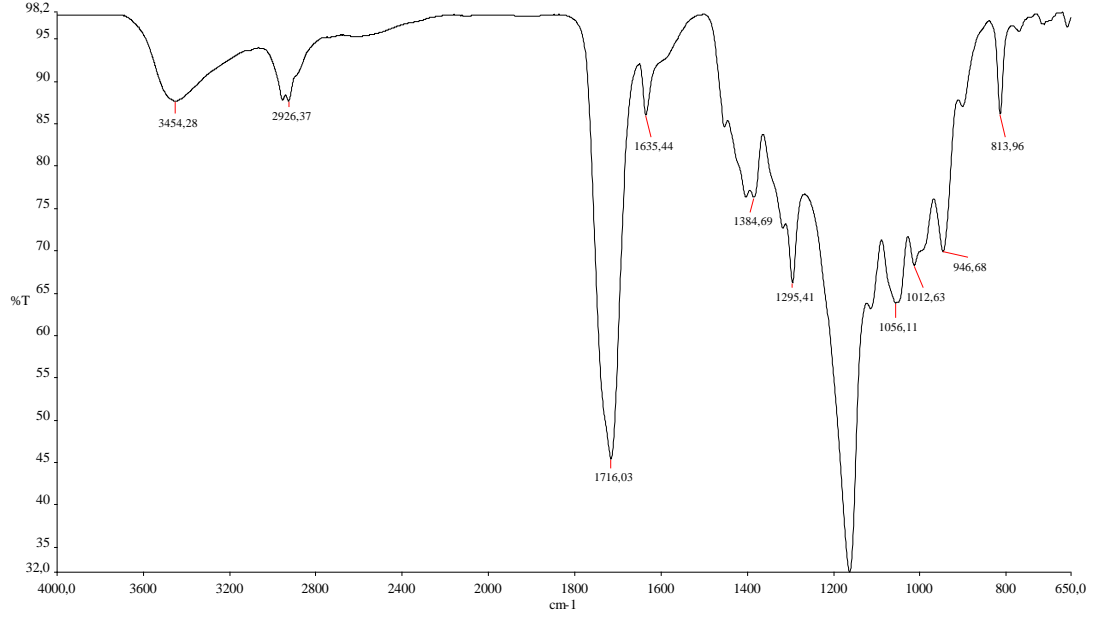
3,6-Ditiya-1,8-oktandiol, itakonik asit ve sitrik asit ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen PTIC kopolimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 5.1’de verilmiştir. Reaksiyonun başarıyla gerçekleştiği, FT-IR spektrumunda 1715 cm⁻¹’de görülen karbonil (C=O) gruplarına ait banttan anlaşılmaktadır. 2921 cm⁻¹ civarında görülen bantlar, diasit/diol bileşiklerinde bulunan metilen gruplarına ait bantlardır. 1635cm⁻¹’de görülen karbon-karbon çift bağına ait (C=C) karakteristik bant polimer zinciri üzerinde itakonik asit birimlerinin olduğunu doğrulamaktadır. 3422 cm⁻¹’de yer alan yayvan bant ise hidrojen bağlı karboksil ve hidroksil gruplarına aittir.



Şekil 5.2 :PTIC Reçinesinin ¹H-NMR Spektrumu.

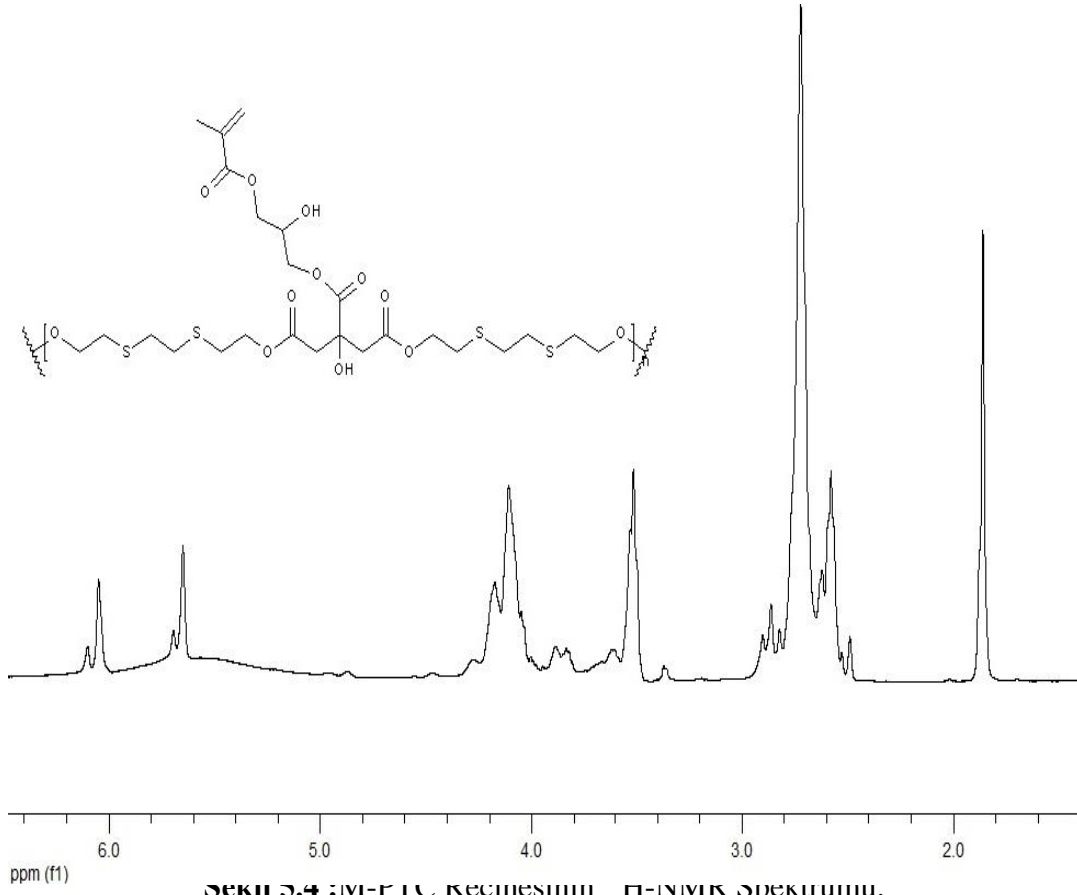
Sentezlenen PTIC kopolimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.2’de verilmiştir. 5.4-6.2 ppm de görülen pikler itakonik asitten gelen karbon-karbon çift bağına (C=C); 4.1 ppm deki sinyaller sitrik asit üzerinde bulunan serbest hidroksil (OH) gruplarındaki protona aittir. 3.5 ppm de görülen pik polimer zinciri üzerinde bulunan serbest haldeki karboksilik asit (COOH) gruplarının varlığını doğrulamaktadır. 3.2 ppm de 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol bloğuna ait –CH₃protonları görülmektedir.

5.2 M-PTC Reçinesinin Karakterizasyonu



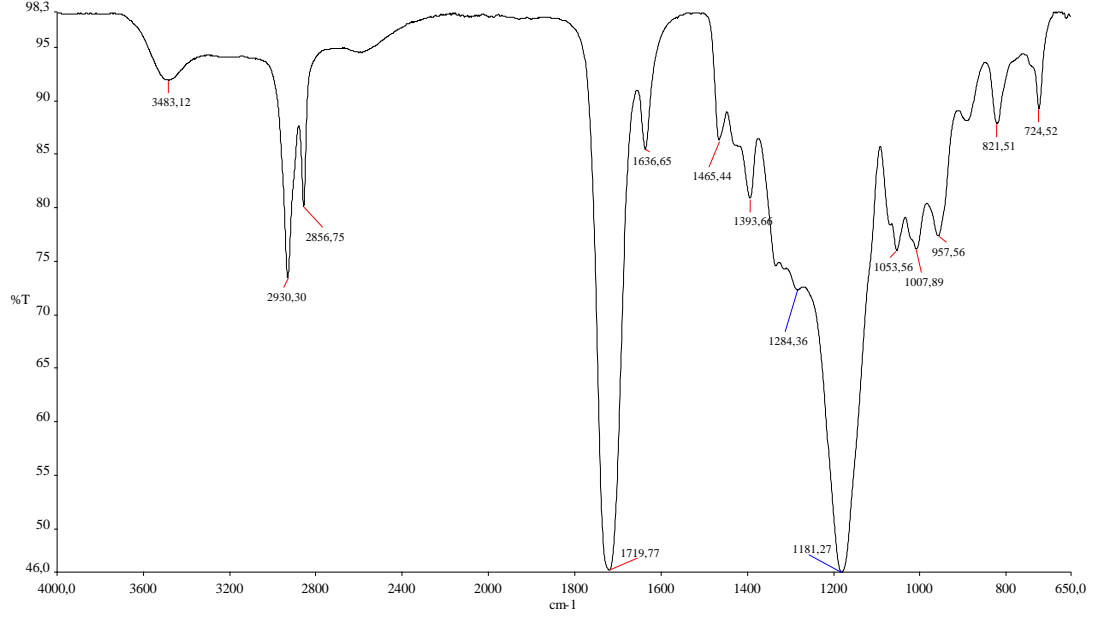
Şekil 5.3 :M-PTC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.

3,6-Ditiya-1,8-oktandiol, sitrik asit ve glisidil metakrilat bölüm 4.7’de anlatıldığı gibi reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu elde edilen metakrillenmiş PTC reçinesine ait FT-IR spektrumu Şekil 5.3’de verilmiştir. Reaksiyonun işleyişi, 910 cm^{-1} ’de bulunan glisidil metakrilat üzerinde bulunan epoksi gruplarına ait karakteristik bandın kaybolmasıyla izlenmiştir. 1635 ve 813 cm^{-1} ’de görülen bantlar ve 1580 cm^{-1} ’de görülen omuz polimer zinciri üzerinde metakrilat gruplarının olduğunu doğrulamaktadır.



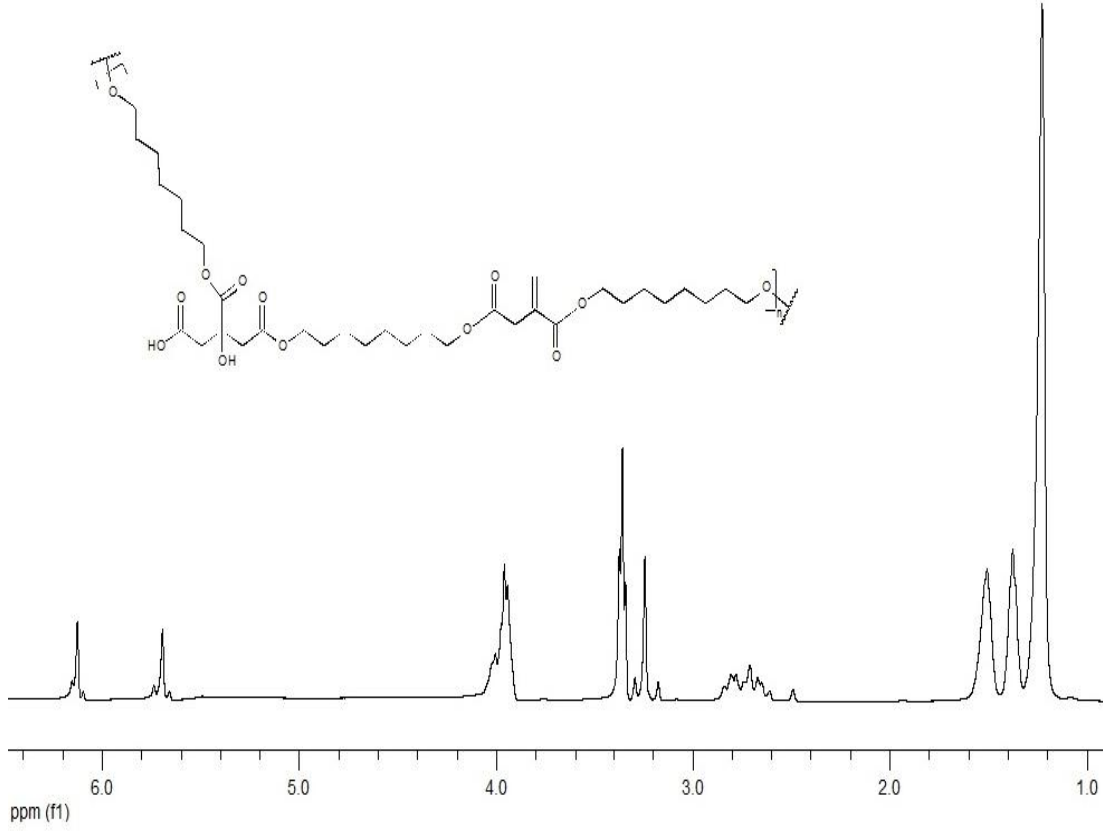
Şekil 5.4’de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 5.6- 6.1 ppm deki pikler metakrilat gruplarının varlığını doğrulamaktadır.

5.3 POIC Reçinesinin Karakterizasyonu



Şekil 5.5 :POIC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.

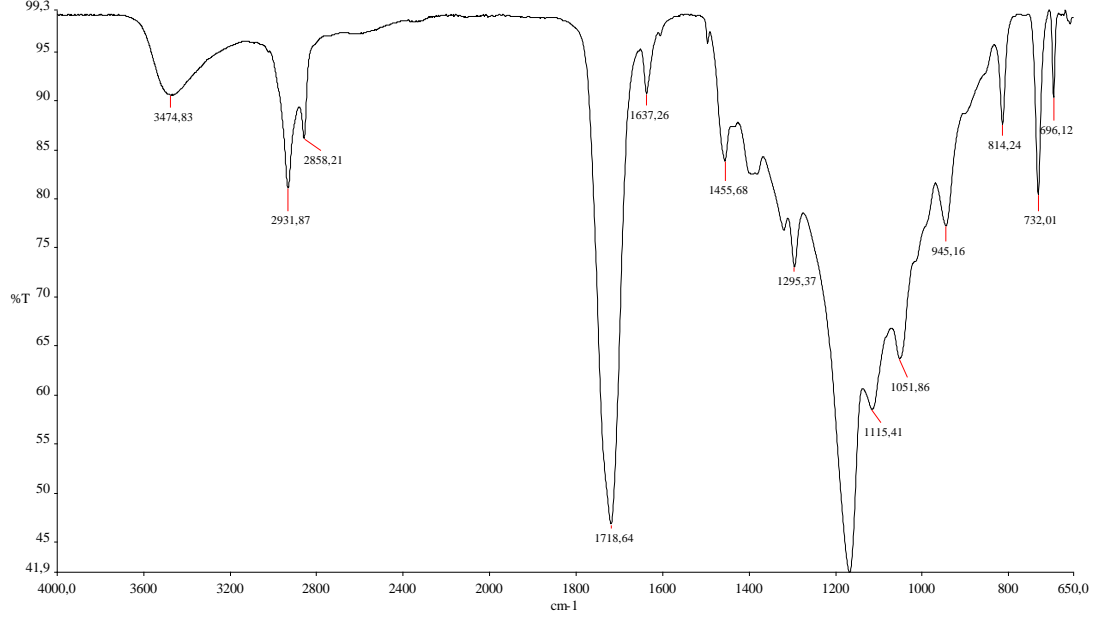
1,8-Oktandiol, itakonik asit ve sitrik asit ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen POICkopolimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 5.5’de verilmiştir. Reaksiyonun başarıyla gerçekleştiği, FT-IR spektrumunda 1720 cm^{-1} de görülen karbonil (C=O) gruplarına ait banttandır. 2856 ve 2930 cm^{-1} civarında görülen bantlar 1,8-Oktandiol molekülünden gelen metilen gruplarına ait bantlardır. 1636 cm^{-1} de görülen karbon-karbon çift bağına ait (C=C) karakteristik bant polimer zinciri üzerinde itakonik asit birimlerinin olduğunu doğrulamaktadır. 3480 cm^{-1} de yer alan yayvan bant ise hidrojen bağlı karboksil ve hidroksil gruplarına aittir.



Şekil 5.6 :POIC Reçinesinin ¹H-NMR Spektrumu.

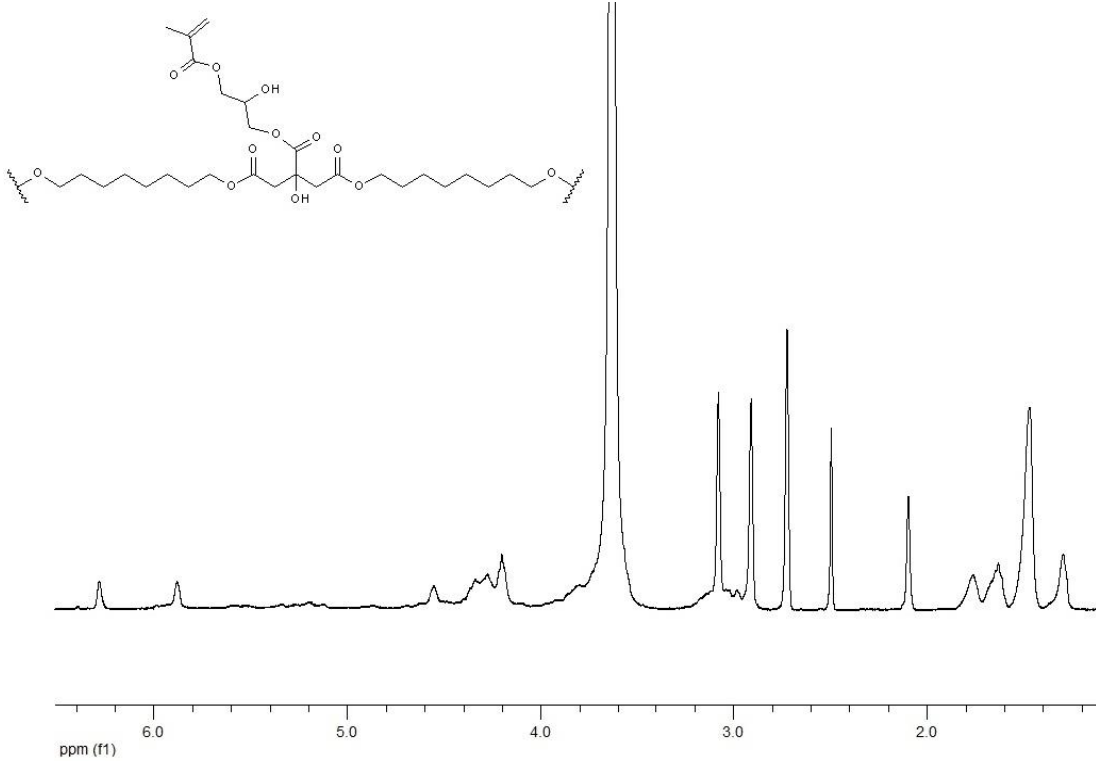
Sentezlenen POIC kopolimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.6’da verilmiştir. 5.65-6.1 ppm de görülen pikler itakonik asitten gelen karbon-karbon çift bağına (C=C); 4.0 ppm deki sinyaller sitrik asit üzerinde bulunan serbest hidroksil (OH) gruplarındaki protona aittir. 3.5 ppm de görülen pikler polimer zinciri üzerinde bulunan serbest haldeki karboksilik asit (COOH) gruplarının varlığını doğrulamaktadır. 3.2 ppm de 1,8-Oktandiol bloğuna ait –CH₃protonları görülmektedir.

5.4 M-POC Reçinesinin Karakterizasyonu



Şekil 5.7 :M-POC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.

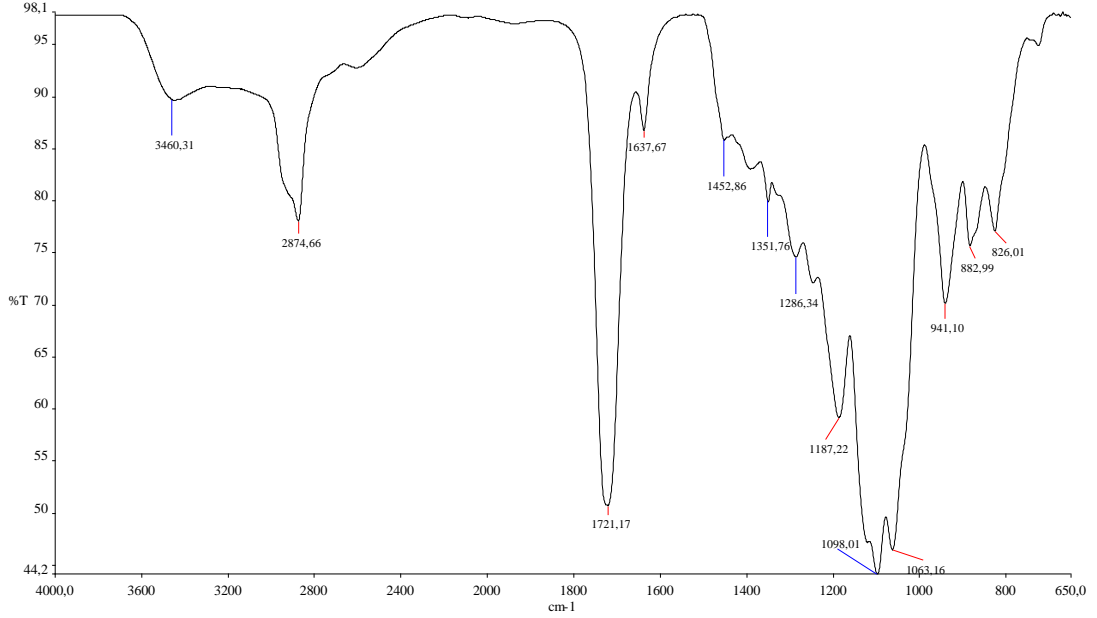
1,8-Oktandiol, sitrik asit ve glisidil metakrilat bölüm 4.6'da anlatıldığı gibi reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu elde edilen metakrillenmiş POC reçinesine ait FT-IR spektrumu Şekil 5.7'de verilmiştir. Reaksiyonun işleyişi, 910 cm^{-1} de bulunan glisidil metakrilat üzerinde bulunan epoksi gruplarına ait karakteristik bandın kaybolmasıyla izlenmiştir. 814 cm^{-1} de görülen bant, 1635 cm^{-1} ve 1580 cm^{-1} de görülen omuzlar polimer zinciri üzerinde metakrilat gruplarının olduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 5.8 :M-POC Reçinesinin ¹H-NMR Spektrumu.

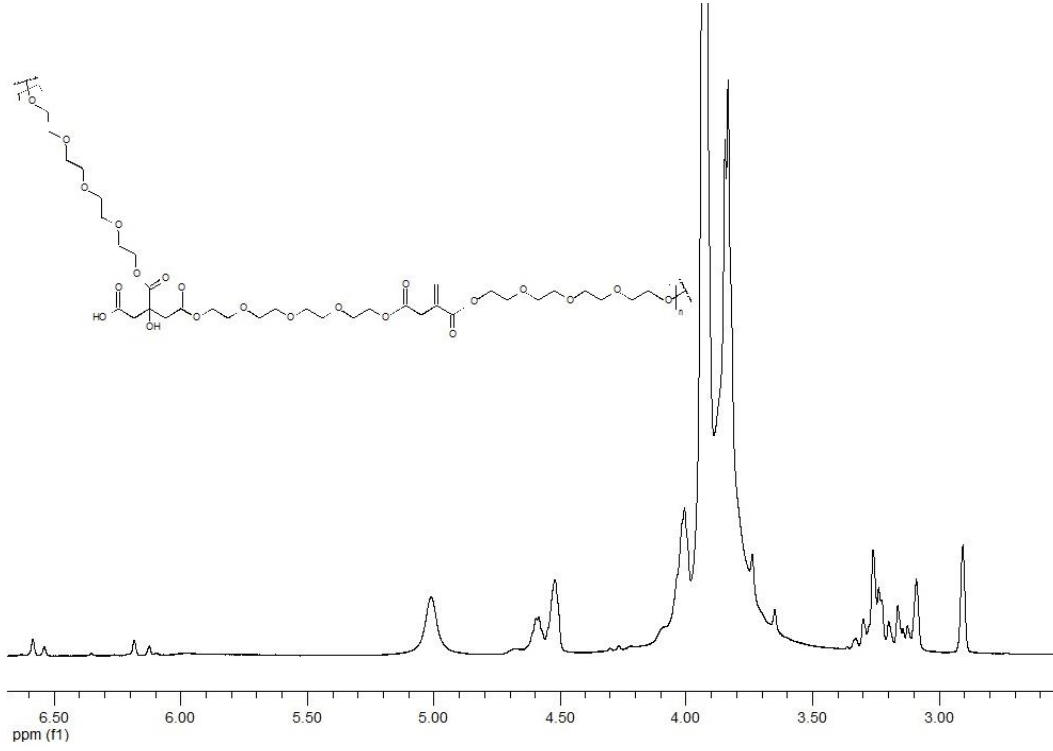
Şekil 5.8’de verilen ¹H-NMRspektrumu incelendiğinde 5.8-6.2 ppm deki pikler metakrilat gruplarının varlığını doğrulamaktadır.

5.5 PTGIC Reçinesinin Karakterizasyonu



Şekil 5.9 :PTGIC Reçinesinin FT-IR Spektrumu.

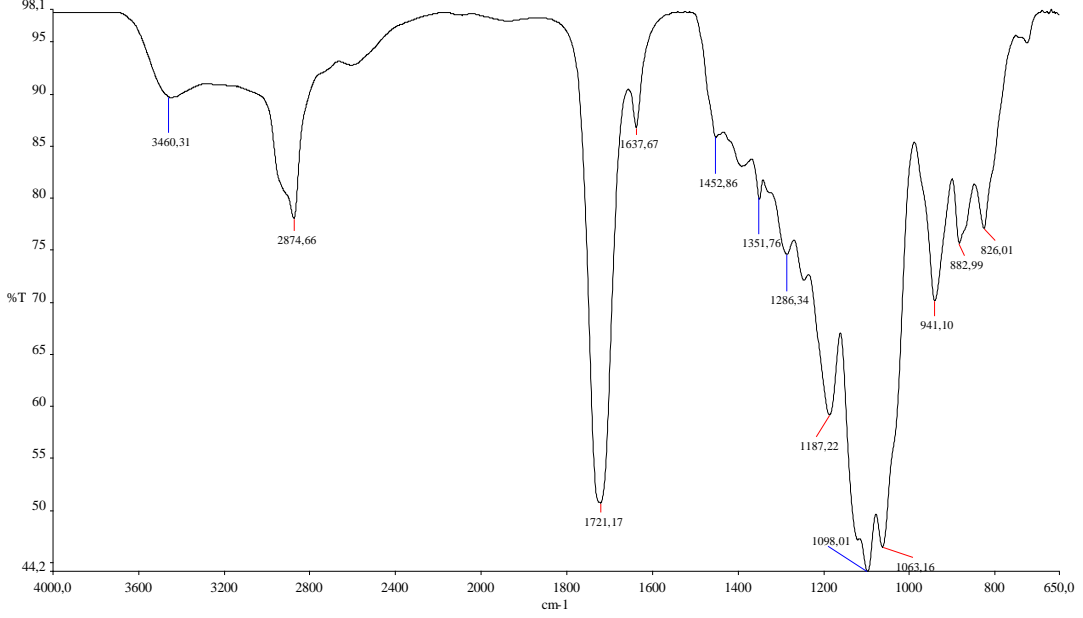
Tetraetilen glikol (TEG), itakonik asit ve sitrik asit ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen PTGIC kopolimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 5.9'da verilmiştir. Reaksiyonun başarıyla gerçekleştiği, FT-IR spektrumunda 1721 cm^{-1} de görülen karbonil (C=O) gruplarına ait banttandır. 2875 cm^{-1} civarında görülen bantlar TEG molekülünden gelen metilen gruplarına ait bantlardır. 1637 cm^{-1} de görülen karbon-karbon çift bağına ait (C=C) karakteristik bant polimer zinciri üzerinde itakonik asit birimlerinin olduğunu doğrulamaktadır. 3460 cm^{-1} de yer alan yayvan bant ise hidrojen bağlı karboksil ve hidroksil gruplarına aittir.



Şekil 5.10 :PTGIC Reçinesinin ¹H-NMR Spektrumu.

Sentezlenen PTGIC kopolimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.10’da verilmiştir. 6.6-6.2 ppm de görülen karbon-karbon çift bağına (C=C) ait pikler itakonik asitin varlığını göstermektedir. 3.1-3.3 ppm deki sinyaller sitrik asitteki hidroksil (OH) gruplarından gelen protonlara aittir. 4.0 ppm de görülen pik polimer zinciri üzerinde bulunan serbest haldeki karboksilik asit (COOH) gruplarının varlığını doğrulamaktadır. 3.7 ppm de tetraetilen glikol bloğuna ait –CH₃protonları görülmektedir.

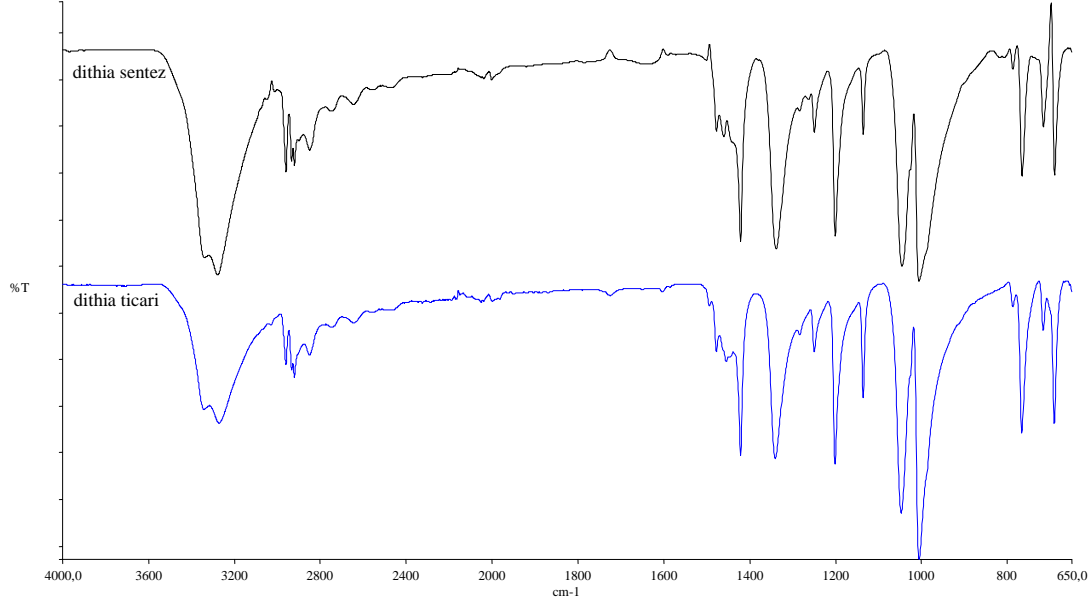
5.6 M-PTGC Reçinesinin Karakterizasyonu



Şekil 5.11 :M-PTGC ReçinesininFT-IR Spektrumu.

Tetraetilen glikol, sitrik asit ve glisidil metakrilat bölüm 4.5’de anlatıldığı gibi reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonucu elde edilen metakrillenmiş PTGC reçinesine ait FT-IR spektrumu Şekil 5.11’de verilmiştir. Reaksiyonun işleyişi, 910 cm⁻¹’de bulunan glisidil metakrilat üzerinde bulunan epoksi gruplarına ait karakteristik bandın kaybolmasıyla izlenmiştir. 1635 cm⁻¹ civarında görülen bant, 1580cm⁻¹ve 814cm⁻¹ de görülen omuzlar polimer zinciri üzerinde metakrilat gruplarının olduğunu doğrulamaktadır.

5.7 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol Karakterizasyonu



Şekil 5.12 :3,6-Ditiya-1,8-oktandiol'ün FT-IR Spektrumu.

Sentezlenen 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol'un karakterizasyonu FT-IR spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapının doğruluğu ticari olarak temin edilen 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol'un FT-IR spektrumu ile karşılaştırılarak incelenmiş; 3400 cm^{-1} de görülen O-H gerilim bandının ve 2850 ve 2830 cm^{-1} civarında görülen metilen gruplarına ait gerilme bantlarının varlığından anlaşılmıştır.

5.8 Elastomerler Üzerinde Yapılan Parçalanma Çalışmaları

Fosfat buffer salin (pH:7.4) çözeltisinde belirli bir süre bekletilmiş olan filmler üzerinde gerçekleştirilen parçalanma çalışmalarının sonuçları aşağıda verilmiştir. 90 gün sonunda en fazla kütle kaybına uğrayan bozunan örnek PTGIC yani tetraetilen glikol, itakonik asit ve sitrik asit kullanılarak üretilen poliester esaslı malzemedir.

Çizelge 5.1 : Elastomerlerin parçalanma çalışmalarına ait değerleri.

Gün	POIC (%)	PTIC (%)	PTGIC (%)	M-POC (%)	M-PTC (%)	M-PTGC (%)
1	1	1	2	1	1	1
2	1	1	3	1	1	2
3	2	2	4	2	2	2
5	4	3	5	3	3	4
10	7	7	9	6	5	7
15	9	8	10	8	7	9
21	11	10	13	10	10	12
42	19	19	21	18	17	19
52	26	25	27	24	22	25
72	31	27	34	28	26	31
90	45	41	48	38	34	40

5.9 Elastomerlerin Şişme Davranışları

Bu çalışmada tartımları alınarak 24 saat destile su içerisinde bekletilmiş jellerde şişme oranları belirlenmiştir.

Çizelge 5.2 : Elastomerlere ait % şişme değerleri.

Örnek	Jel Yüzdesi (% ağırlık)	Şişme (% ağırlık)
POIC	78	310
PTIC	86	200
PTGIC	82	360
M-POC	87	180
M-PTC	92	120
M-PTGC	88	195

5.10 Elastomerlerin Mekanik Davranışları

Bölüm 4.8’de hazırlanışı anlatılan serbest filmlerden hazırlanan test örneklerinin kalınlıkları, dört değişik noktadan mikrometre ile ölçülerek ortalamaları alındı. Filmler uçlarından Üniversal çekme kopma test cihazının çeneleri arasına tutturuldu ve iki çene arasındaki mesafe hassas bir şekilde ayarlandı. Çekme testine kopma anına kadar devam edildi. Mekanik testler her bir örnek için 4 kez tekrarlandı. Üniversal çekme kopma test cihazında germe-gerilme deneyleri ASTM metoduna göre ve oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Uzamaya karşılık gelen çekme kuvveti değerleri kullanılarak % uzama ve nihai kuvvet değerleri bulundu.

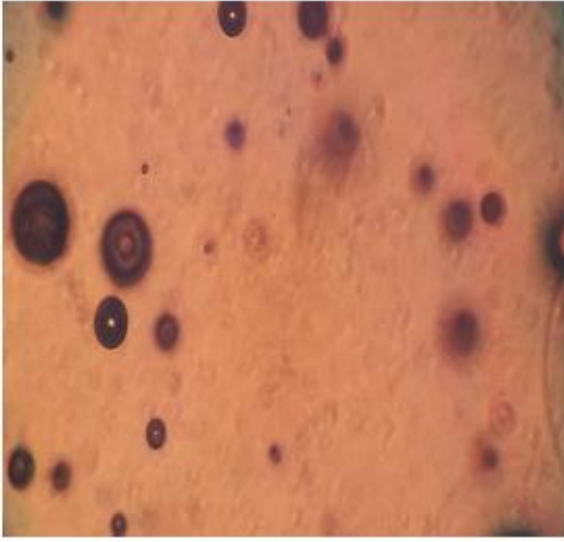
Çizelge 5.3 : Elastomerlerin mekanik davranışlarının değerleri.

Örnek	Kopma Anındaki Mukavemet (MPa)	Kopma Uzaması (%)	Modül (MPa)
POIC	4.66	3.9	211
PTIC	5.39	3.1	218
PTGIC	1.13	1.7	77.9
M-POC	8.22	7.4	202
M-PTC	7.38	6.1	203
M-PTGC	1.28	1.7	99.7

Sonuçlardan görüldüğü gibi, kullanılan diolün yapısına bağlı olarak malzemelerin mekanik davranışlarında değişiklik görülmektedir.

5.11 Elastomerler Üzerinde Yapılan Hücre Etkileşim Çalışmaları

Hidrojellerin hücre çalışmaları için ön deneme olarak 3t3 fare fibroblast hücreleri ile inceleme yapıldı. % 10 FCS (fetal dana serumu), 100 IU/ ml penicilin, 0.1 mg/ml streptomycin içeren DMEM/F12 ortamı içinde 3t3 fibroblast hücreleri 37 °C'de % 5 CO₂'li inkübatörde üretildi. Confluent duruma ulaşan hücreler tripsin-EDTA ile tabandan çözülüp seyreltilerek pasajları yapıldı. Hücreler, 6 kuyulu hücre kültür plaklarına ml'de 105 hücre olacak şekilde ekildi. Daha sonra, saf alkol içinde 30 dakika bekletilerek steril edilen hidrojeller (alkolün etkisi PBS ile yıkanarak uzaklaştırıldı) kültür ortamına kondu. Ön denemeler neticesinde hidrojellerin toksik olmadığı ve yüzeyine tutunan hücrelerin bölünmeye başladığı gözlemlendi.

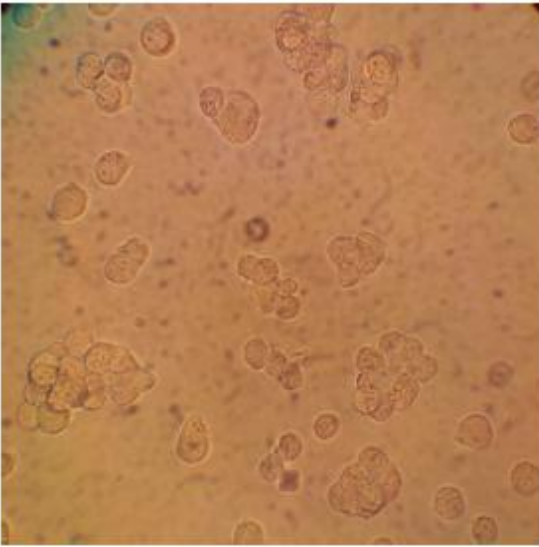


a-)

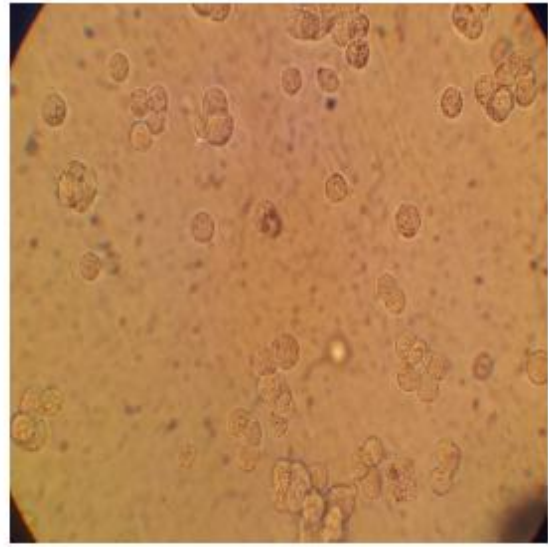


b-)

Şekil 5.13 : a-) Hücre ekimi yapılmamış M-PTC'nin optik mikroskop görüntüsü. b-) M-PTC'nin 24 saat sonunda hücre kültür ortamı.

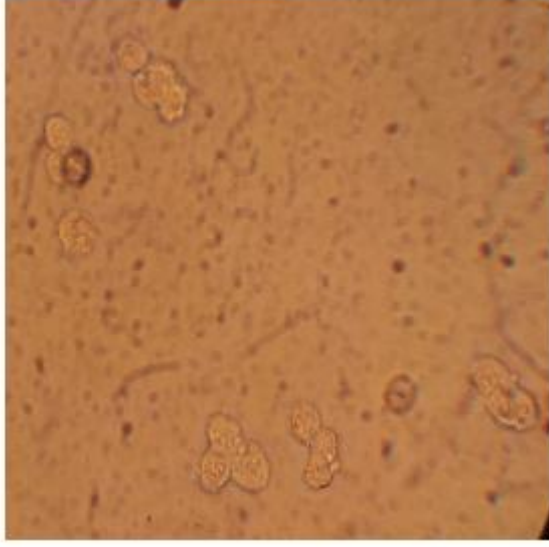


a-)

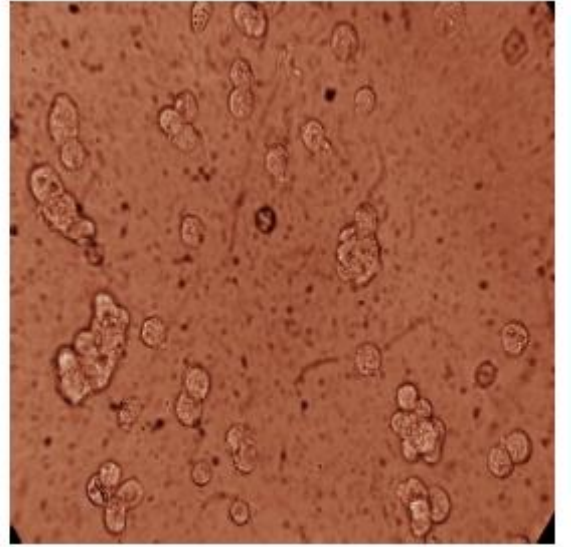


b-)

Şekil 5.14 : a-) Hücre ekimi yapılmış M-PTC'nin ekim sonrası optik mikroskop görüntüsü. b-) Hücre ekimi yapılmış M-PTC'nin 24 saat sonunda optik mikroskop görüntüsü.

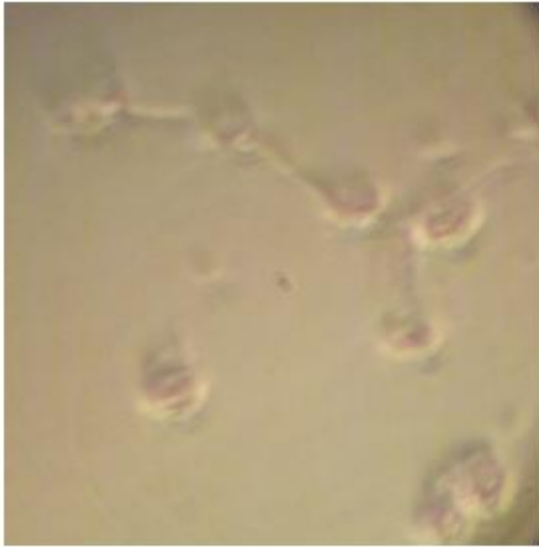


a-)

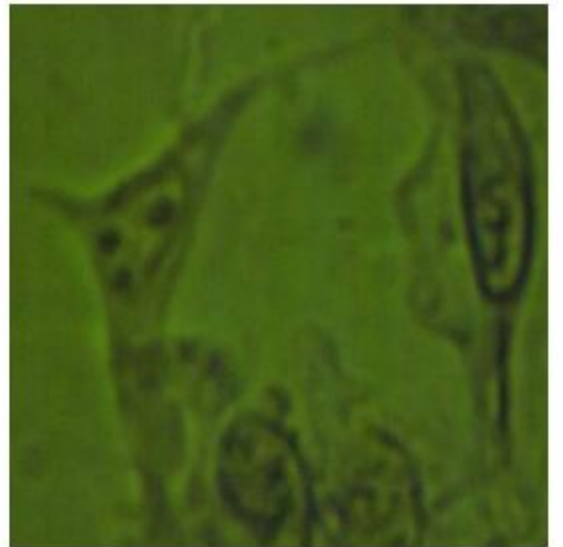


b-)

Şekil 5.15 :24 saat sonunda Trypan Blue ile a-) M-PTC'nin boyanmamış optik mikroskop görüntüsü. b-) M-PTC'nin boyanmış hücrelerine ait optik mikroskop görüntüsü.



a-)



b-)

Şekil 5.16 :24 saat sonunda M-PTC üzerinde yayılmış hücrelere ait optik mikroskop görüntüsü.

6. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Bu çalışmanın amacı, ucuz, doğal ve çok fonksiyonlu bir monomer olan sitrik asit ve çeşitli dioller kullanarak yumuşak doku benzeri mekanik özellikler taşıyan biyobozunurelastomerlerin sentezi ve karakterizasyonunun gerçekleştirilmesidir. Bu çalışmada UV ışınları ile sertleştirilebilen metakrilatmodifiyeoligomerler sentezlenmiş ve bunlardan esnek yapıda çeşitli formülasyonlar hazırlanmıştır.

Bu çalışmada öncelikle, sitrik asit, çeşitli dioller (1,8-Oktandiol, 1,6-Hekzandiol, tetraetilenglikol, 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol vs) ve doymamış grup içeren bir diasit olan itakonik asit kullanılarak çeşitli prepolimerler (oligomerler) sentezlenmiştir. Oligomerlerin sentezlenmesinden sonra uygun fotobaşlatıcı (IRGACUR 184) ve çapraz bağlanma ajanı (etilenglikol dimetakrilat) kullanılarak formülasyonlar hazırlanmış ve bu formülasyonlar kalıplara dökülerek UV ışınları yardımıyla sertleştirilmiştir. İkinci adımda ise sitrik asit ve çeşitli dioller (1,8-Oktandiol, 1,6-Hekzandiol, tetraetilenglikol, 3,6-Ditiya-1,8-oktandiol vs) kullanılarak farklı prepolimerler (oligomerler) sentezlenmiştir. Elde edilen bu oligomerler sitrik asitten gelen reaksiyona girmemiş asit grupları kullanılarak glisidil metakrilat (GMA) ile modifiye edilmiş böylece yapıya fotopolimerizasyon için gerekli doymamış gruplar kazandırılmıştır. Metakrilat modifiye oligomerler, fotobaşlatıcı ve çapraz bağlanma ajanı (etilenglikol dimetakrilat) kullanılarak hazırlanan ikinci seri formülasyonlar da UV ışınları yardımıyla sertleştirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatılmıştır. GMA ile yapılan metakrilleme reaksiyonlarının başarı ile gerçekleştiği, epoksi halkasına ait 910 cm⁻¹'deki titreşim bandının tamamen kaybolması ve 1640 cm⁻¹ bölgesinde C=C bağına ait bantların oluşmasından anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada hazırlanan hidrojellerin % jelleşme oranları ve şişme oranları Çizelge 5.2'de verilmiştir. Sentezlerimizde hücre tutunmasının artması gibi nedenlerden dolayı kullanılan sitrik asit miktarı yapı içinde reaksiyona girmemiş -COOH fonksiyonel grupları olacak şekilde ayarlanmıştır. UV ile sertleşme sonrasında

polimerik ağ yapı içinde reaksiyona girmeden kalan asılı -COOH grupları su içinde iyonlaşarak polimer zincirini yüklü hale getirmekte ve böylece zincirler arasında bir itme etkisi oluşmaktadır. İtme etkisine bağlı olarak şişme miktarları da artmaktadır. Aynı etki parçalanma çalışmaları için de söylenebilir. Serbest -COOH grupları, polimer ve su moleküllerinin daha kolay etkileşmesini sağladığından ester bağları daha hızlı hidroliz olmaktadır. Metakrillenmiş oligomerlerle hazırlanan formülasyonlarda ise GMA ve -COOH grupları arasındaki reaksiyondan dolayı serbest -COOH grubu miktarı azdır. Bu nedenle su ve polimer etkileşimi daha zorlaşmakta, fimler daha yavaş şişmektedir. Aynı şekilde ester bağlarının hidrolizi de yavaş olmaktadır. Jellerin çapraz bağ yoğunluğunun şişme oranları üzerinde ters orantılı olduğu yapılan daha önceki çalışmaların sonuçlarından bilinmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler literatür çalışmalarıyla uyum sağlamaktadır.

Hidrolitik parçalanma çalışmaları çoğunlukla fizyolojik koşullardaki (37°C, pH 7.4) fosfat bufer salin (PBS) tampon çözeltisinde gerçekleştirilir. Bu çalışmada hidrojellerin *in vitro* degradasyon çalışmaları PBS içerisinde fizyolojik koşullar altında gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar Çizelge 5.1'de verilmiştir. Sonuçlara göre ilk 10 günde nispeten yavaş bir kütle kaybı gerçekleşmiş olmasına rağmen ilerleyen günlerde kütle kaybında hızlanma gözlenmiştir. 90 gün sonunda POIC %45 oranında kütle kaybına uğrarken PTIC %41, PTGIC ise % 48 oranında kütle kaybına uğramış olup bu durum poliester yapısındaki itakonik asidin çapraz bağ oluşturmaya rağmen ester bağlarından hidroliz olmasına bağlanabilir. Esterlerin parçalanma hızlarının yüksek olması nedeniyle gerçekleşen kütle kaybı daha hızlıdır. Buna karşın metakrilat modifiye formülasyonlardaki parçalanma hızı nispeten daha düşüktür. M-POC %38 oranında kütle kaybına uğrarken M-PTC %34, M-PTGC ise % 40 oranında kütle kaybına uğramıştır. Bu durum yukarıda da bahsedildiği gibi serbest COOH grupları yerini metakrilik grupların alması ve böylece su-ester bağı etkileşimlerin azalması, çapraz bağ yoğunluğunun daha fazla olması şeklinde açıklanabilir.

Bilindiği gibi insan derisinin en dış tabakası olan stratum corneum'un çekme mukavemeti 20-40 kPa, miyokard dokunun 3-15 kPa civarındadır. Bu tür yumuşak dokuların mekanik özellikleri elde ettiğimiz malzemelerin mekanik özelliklerine yakındır. Sonuçlardan anlaşıldığı üzere çapraz bağ yoğunluğunun artmasına bağlı

olarak çekme mukavemeti değerleri artarken, malzeme elastik özelliğini kaybetmektedir.

Literatürde hidrofilitik polimerlerin hücre tutunması için uygun malzemeler olduğu belirtilmiştir. Kısaca hücreler uygun hidrofilititeye sahip yüzeylerde daha kolay tutunur ve yayılırlar. Polimer zinciri üzerinde yer alan asılı -COOH fonksiyonel gruplarının hücre ile konjugasyonu sağlayarak hücre tutunmasını arttırması hedeflenmiştir.

Hidrojel üzerindeki hücre çalışmaları ön deneme olarak 3t3 fare fibroblast hücreleri ile yapıldı. % 10 FCS (fetal dana serumu), 100 IU/ ml penicilin, 0.1 mg/ml streptomycin içeren DMEM/F12 ortamı içinde fibroblast hücreleri 37 °C'de % 5 CO₂'li inkübatörde üretildi. Confluent duruma ulaşan hücreler tripsin-EDTA ile tabandan çözülüp seyreltilerek pasajları yapıldı. Hücreler, 6 kuyulu hücre kültür plaklarına ml'de 105 hücre olacak şekilde ekildi. Jellerin hazırlanmasında sterilizasyon etkisi de olduğu bilinen UV ışınları kullanıldığından ekstra bir sterilizasyon işlemi uygulanmadı. Ön denemeler neticesinde hidrojellerin toksik olmadığı ve yüzeyine tutunan hücrelerin bölünmeye başladığı gözlemlendi. Şekil 5.13-5.16'da de açıkça görüldüğü üzere hücreler yüzeye filopodial kollar çıkararak tutunmakla kalmayıp bölünmeye de başlamışlardır. PTIC serisinde gerçekleştirilen sitotoksite çalışmalarında hücrelerin % 100 canlı kladıkları gözlenmiştir. Hücrelerin canlılığı Trypan Blue kullanılarak gözlenmiştir. Negatif yüklü kromofor gruba sahip trypan blue, hücre duvarı zarar görmediği müddetçe hücre ile etkileşime girmediğinden sadece ölü hücrelerin boyanmasına neden olmaktadır. Canlılık testinde hücre ekilmiş jeller kültür ortamından çekilerek boş medyum ile yıkanmıştır. Daha sonra hücre kültür plaklarına yerleştirildiler. Üzerlerine 0.1 ml 0.4% Trypan Blue çözeltisi eklenerek 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Ortamdan çekilen jeller mikroskopta incelenerek hücrelerin boyanıp boyanmadığı incelendi. Deney sonunda hücrelerin boyanmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir ki, jeller fibroblast hücreleri ile hücrelerarası etkileşim açısından yüksek performans gösterdiklerinden ve biyouyumlu olmalarından dolayı doku mühendisliğinde kullanılabilir yapılardır.

Sonuç olarak elde edilen malzemelerin biyobozunur karakterde olduğu, mekanik özelliklerinin insan yumuşak dokularına uyumlu olduğu görülmüştür. Farklı kompozisyonlar ve doymamış grupların çalışılmasıyla geliştirmeye açık bir çalışma olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- [1] **DiBardino DJ.** The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J* 1999; 26:198-205.
- [2] **Calne R.** Clinical transplantation: current problems, possible solutions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360:1797-801.
- [3] **Langer R, Vacanti JP.** Tissue engineering. *Science* 1993; 260:920-6.
- [4] **Ikada Y.** Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface* 2006; 3:589-601.
- [5] **Yang J., Webb A., Ameer G.A.** Novel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering. *Advanced Materials*, 16, 511-516, 2004
- [6] **Amsden BG, Misra G, Gu F, Younes HM.** Synthesis and characterization of a photo-cross-linked biodegradable elastomer. *Biomacromolecules* 2004; 5(6): 2479-86.
- [7] **Richard T. Tran, Yi Zhang, Dipendra Gyawali and Jian Yang** Recent Developments on Citric Acid Derived Biodegradable Elastomers. *Recent Patents on Biomedical Engineering* 2009, 2, 216-227
- [8] **Jian Yang, Yi Zhang, Santosh Gautama, Li Liu, Jagannath Deya, Wei Chend, Ralph P. Mason, C.A. Serrano, K.A. Schuge, Liping Tang** Development of aliphatic biodegradable photoluminescent polymers, *PNAS* June 23, 2009 vol. 106 no. 25
- [9] **D. Gyawali, R.T. Tran, K.J. Guleserian, L.Tang, J.Yang.** Citric-Acid-Derived Photo-cross-Linked Biodegradable Elastomers. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2010 ; 21(13): 1761–1782
- [10] **Shen JY, Pan XY, Lim CH, Chan-Park MB, Zhu X, Beuerman RW.** *Biomacromolecules* 2007;8:376.
- [11] **Yang J, Webb AR, Pickerill SJ, Hageman G, Ameer GA.** Synthesis and evaluation of poly(diols citrate) biodegradable elastomers. *Biomaterials* 2006;27: 1889-98.
- [12] **Yang J, Motlagh D, Allen JB, Webb AR, Kibbe MR, Aalami O, et al.** Modulating expanded polytetrafluoroethylene vascular graft host response via citric acid based biodegradable elastomers. *Adv Mater* 2006;18:1493-8.
- [13] **Yang J, Webb AR, Ameer GA.** Novel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering. *Adv Mater* 2004;16:511-6.
- [14] **Qiu HJ, Yang J, Kodali P, Koh J, Ameer GA.** A citric acid-based hydroxyapatite composite for orthopedic implants. *Biomaterials* 2006;27:5845-54.
- [15] **Dey J, Xu H, Shen JH, Thevenot P, Gondi SR, Nguyen KT, et al.** Development of biodegradable crosslinked urethane-doped polyester elastomers. *Biomaterials* 2008;29:4637-49.

- [16] **Dey J, Xu H, Nguyen KT, Yang JA.** Crosslinked urethane doped polyester biphasic scaffolds: potential for in vivo vascular tissue engineering. *J Biomed Mater Res A* 2010;95A:361-70.
- [17] **Gyawali D, Nair P, Zhang Y, Tran RT, Zhang C, Samchukov M, et al.** Citric acid-derived in situ crosslinkable biodegradable polymers for cell delivery. *Biomaterials* 2010;31:9092-105.
- [18] **Tran RT, Thevenot P, Gyawali D, Chiao JC, Tang LP, Yang J.** Synthesis and characterization of a biodegradable elastomer featuring a dual crosslinking mechanism. *Soft Matter* 2010;6:2449-61.
- [19] **Yang J, Gyawali D, Stark JM, Akcora P, Nair P, Tran RT, et al.** A rheological study of biodegradable injectable PEGMC/HA composite scaffolds. *Soft Matter* 2012. <http://dx.doi.org/10.1039/c1sm05786c>.
- [20] **Yang J, Zhang Y, Gautam S, Liu L, Dey J, Chen W, et al.** Development of aliphatic biodegradable photoluminescent polymers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:10086-91.
- [21] **Tran RT, Thevenot P, Zhang Y, Gyawali D, Tang L, Yang J.** Scaffold sheet design strategy for soft tissue engineering. *Materials* 2010;2:1375–1389.
- [22] **M. Mehdizadeh , H. Weng , D. Gyawali, L. Tang , J. Yang,** Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure, *Biomaterials* 33 (2012) 7972-7983
- [23] **Baysal, B.** Polimer Kimyası Cilt 1, İTÜ yayınları, (1981)
- [24] **AKMAN, M. S.;** "Yapı Malzemeleri", İ.T.Ü. İnşaat Fakültesi Ders Notları, 128-154, 1987
- [25] **ANIK, S.; ANIK, E. S.;** "Malzeme Bilgisi ve Muayenesi", 1984, İstanbul, Birsen Kitabevi
- [26] **AKKURT, S.;** "Plastik Malzeme Bilgisi", İ.T.Ü., Mak. Fak., 1991, İstanbul, Birsen Kitabevi.
- [27] **ARAN, A.;** "Elyaf Takviyeli Karma Malzemeler", İ.T.Ü. Mak. Fak., 1990, İstanbul
- [28] **ÖZDEMİR, H. İ.;** "Genel Anorganik ve Teknik Kimya", İ.T.Ü., Kimya Fak., 1970, İstanbul, Cilt-II, Arı Kitabevi.
- [29] **AKAR, A.;** "Polimer Ders Notları", İ.T.Ü., Ağustos, 1981, Ayazağa, İstanbul.
- [30] **ASHBY, M. F.; JONES. D. R. H.;** "Engineering Materials 2, An Introduction to Microstructures, Processing and Design". Engineering Department, Cambridge University, England, 1986, (International series on materials science and technology, V. 39), Pergamon Press 201-240.
- [31] **SEVİNÇ, V.;** "Metal Dışı Malzeme Üretimi", İ.T.Ü., Sakarya Müh. Fak., 1985, Şubat.
- [32] http://w3.balikesir.edu.tr/~taner/dersler/polimer_kimyasi/polimerizasyon.htm, alındığı tarih: 08.02.2013.
- [33] **PİŞKİN, E.;** "Polimer Teknolojisine Giriş", Hacettepe Üniv. Kimya Müh. Böl., 1987, İstanbul, İnkilap Kitabevi Yayını.

[34]ASTM D 6400-99

[35] **Lakshmi S. Nair, Cato T. Laurencin** “Biodegradable polymers as biomaterials” *Prog. Polym. Sci.* 32 (2007) 762–798

[36] **Reis RL, Cunha AM, Allan PS, Bevis MJ.** “Mechanical behavior of injectionmolded starch-based polymers.” *Polym Adv Technol*, 7 (1996) 784–90.

[37] **Polymer Handbook 4e v1-9, J. John Wiley & Sons 1999, Brandrup, E. H. Immergut and E. A. Grulke, Ullmans’ Encyclopedia of Industrial Chemistry 6e v1-40, Wiley-VCH 2006.**

[38]**Amass W, Amass A, Tighe B.**” A review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies.” *Polym Int* 47, (1998), 89-144.

[39]<http://www.afbmetal.com>, son güncelleme 13 Ekim 2008,

[40] “Comparison of the Dimensional Accuracy of Injection-Molded Denture Base Materials to that of Conventional Pressure-Pack Acrylic Resin” *Journal ofProsthodontics* 13 (2) (2004) 83-89

[41]**Osteoarthritis of the Hip:** Hip Joint Replacement Copyright 2003 © *AmericanAcademy of Orthopaedic Surgeons*, page 4-1

http://www.aaos.org/Research/documents/OAinfo_hip_jointrepl.pdf

[42]**Clifford W. Lober, Neil A. Fenske.** “Suture materials for closing the skin and subcutaneous tissues” *Aesthetic Plastic Surgery* 10, (1986), 245-247

[43]**Gül Özbilen Acar** “Doku Mühendisliği ve Hücre Kültürü Kaynaklı Yeni Tedavi Seçenekleri” *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 38 (2007) 32 – 39.

[44]**J. Mayer, E. Karamuk,T. Akaike, E. Wintermantel** “Matrices for tissue engineering-scaffold structure for a bioartificial liver support system” *Journal ofControlled Release* 64 (2000) 81-90

[45]**Pathiraja A.Gunatillake and Raju Adhikari.** “Biodegradable Synthetic Polymers For Tissue Engineering” *European Cells and Materials.* 5 (2003) 1-16

[46]**Jae Sung Lee , Hwan Kwang Lee , Je Young Kim , Suong-Hyu Hyon , Sung Chul Kim** “Thermally induced phase separation in poly(lactic acid)/dialkyl phthalate systems.” *Journal of Applied Polymer Science*, 88 (2003) 2224 – 2232

[47]**Rezwana K, Chena, Q.Z, Blakera J.J, Boccaccinia A B,** “Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering.” *Biomaterials*, 35 (2006) 3414-3426.

[48]**Taboas JM, Maddox RD, Krebsbach PH, Hollister SJ.** “Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymerceramic scaffolds”. *Biomaterials* 24 (2003) 181–94.

[49]**Seeram Ramakrishna, Teik-Cheng Lim, Wee-Eong Teo, Kazutoshi.** *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers.* World Scientific PublishingCompany, Singapore. (2005)

[50]**Peiffer, R.W.** “Applications of Photopolymer Technology. In *Photopolymerization Fundamental and Applications*”; Scranton, A.B., Bowman,

C.N., Peiffer, R.W., Editors.; *ACS Symposium Series*, American Chemical Society: Washington DC, 673 (1996) 1-15.

[51] **Belfield, K.D.; Crivello, J.V.** *Photoinitiated Polymerization*; American Chemical Society: Washington DC, (1996)

[52] **Bryant, S.J.; Nuttelman, C.R.; Anseth, K.S.** "Cytocompatibility of UV and Visible light photoinitiating system on culture NIH/3T3 fibroblast in vitro." *J.Biomater. Sci. Polym.Ed.* 11 (2000) 439-457

[53] **Wang, D.A.; Williams, C.G.; Li, Q.; Sharma, B.; Elisseff, J.H.** "Synthesis, photopolymerization, and characterization of a novel biodegradable phosphatecontaining hydrogel." *Biomaterials.* 24 (22), (2003), 3969-3980.

[54] **Nakayama, Y.; Kim, J.Y.; Nishi, S.; Uneo, H.; Matsuda, T.** "Development of high performance stent: Gelations photogel-coated stent that permits drug delivery and gene transfer." *J.Biomed. Mater. Res.* 57 (4), (2001), 559-566.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad:Kevser Özdemir

Doğum Yeri ve Tarihi: Yalova 08.07.1984

Adres: Bağlaraltı Cad. Bahçıvan Sk. No: 14 Yalova

E-Posta: kevs_ozdemir@hotmail.com

Lisans: Selçuk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2007

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

1. Bayramoglu G., **Özdemir K.** , "*Citric Acid Based UV Curable Biodegradable Elastomers* "2013: EPF2013, European Polymer Federation Congress, 16-21 June, Pisa, ITALY