

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

**UV-KÜRLENEBİLİR POLİÜRETAN-AKRİLAT TEMELLİ
MULTİFONKSİYONEL KEMİK YAPIŞTIRICILARININ HAZIRLANMASI
VE STERNAL KAPAMADA KULLANIMI**

SEVGİ BALCIOĞLU

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

HAZİRAN 2019

Tezin Başlığı: UV-Kürlenebilir Poliüretan-Akrilat Temelli Multifonksiyonel Kemik Yapıştırıcılarının Hazırlanması ve Sternal Kapamada Kullanımı

Tezi Hazırlayan: Sevgi BALCIOĞLU

Sınav Tarihi: 19.06.2019

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

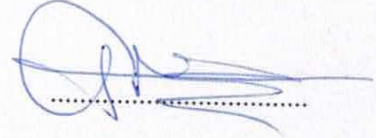
Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Burhan ATEŞ
İnönü Üniversitesi



Prof. Dr. İsmet YILMAZ
İnönü Üniversitesi



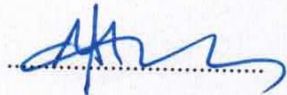
Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE
İnönü Üniversitesi



Prof. Dr. Rana SANYAL
Boğaziçi Üniversitesi



Prof. Dr. Meltem ASİLTÜRK
Akdeniz Üniversitesi




Prof. Dr. Halil İbrahim Adıgüzel
Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “UV-Kürlenebilir Poliüretan-Akrilat Temelli Multifonksiyonel Kemik Yapıştırıcılarının Hazırlanması ve Sternal Kapamada Kullanımı” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Sevgi BALCIOĞLU





Anneme...

ÖZET

Doktora Tezi

UV-KÜRLENEBİLİR POLİÜRETAN-AKRİLAT TEMELLİ MULTİFONKSİYONEL KEMİK YAPIŞTIRICILARININ HAZIRLANMASI VE STERNAL KAPAMADA KULLANIMI

Sevgi BALCIOĞLU

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

193+xxv sayfa

2019

Danışman: Prof. Dr. Burhan ATEŞ

Sternal kapama, açık kalp ameliyatları sonrası açılan göğüs kafesinin tekrardan birleştirilmesidir. Halihazırda sternal kapamada mekanik yöntemler (çelik tel) kullanılmakta olup sternumun doğru kapatılmaması nedeniyle yüksek ölüm oranları görülmektedir. Bu yüksek ölüm sayısının temelinde mekanik yöntemlerin dezavantajları ve enfeksiyonlar gibi etkenler yatmaktadır. Tez kapsamında bu sorunları ortadan kaldırmaya yönelik bir biyoyapıştırıcı formülasyonu geliştirilmiştir. Bu bağlamda tamamen biyoyumlu ve biyomimetik dizayn içeren, antibakteriyel özellikte ve enjekte edilebilir formda, UV-kürlenebilir, hızlı ve güçlü yapıştırma özelliklerine sahip bir biyoyapıştırıcı geliştirilmiştir.

Oluşturulan formülasyon; iki bileşenli, UV-kürlenebilir poliüretan-akrilat sistemini içermektedir. Formülasyondaki birinci bileşen çift bağlı açık uçlar içeren enjekte edilebilen bir pre-polimerdir. İkinci bileşen UV-kürleme yapacak dopamin metakrilamid ve kürleme ajanından oluşturulmuştur. Değişik monomer oranları ile 27 adet yapıştırıcı formülasyonu öncelikle pre-poliüretan formunda sentezlenmiştir. Pre-poliüretanlar için poliöl kaynakları olarak β -siklodekstrin, protein (jelatin (GEL), serisin (SER) ve kollajen (COL)) ve polietilen glikol (P200/P400/P600); izosiyanat kaynağı olarak ise 4,4'-metilenbis(sikloheksil izosiyanat) (HMDI) kullanılmıştır. Pre-poliüretan yapıları -OH uçlarından 2-izosiyanatoetil metakrilat ile çift bağ fonksiyonel pre-polimerler haline dönüştürülerek, antibakteriyel karakter kazandırmak için gentamisin katılmıştır. Pre-polimerler, dopamin metakrilamid ve fotobaşlatıcı ile UV'ye maruz bırakılarak 5-15 dk aralığında kürlenmiştir. Nihai yapıştırıcılar yapısal, termal ve morfolojik olarak karakterize edilmiştir.

Poliüretan-akrilatlardan yapıştırma gücü sonuçlarına göre 3 adet (HMDI-GEL-P400-20-AC, HMDI-SER-P200-20-AC, HMDI-COL-P600-20-AC) formülasyon seçimi yapılmış ve bunlara biyobozunurluk, gentamisin salımı, antibakteriyel özellik, protein adsorpsiyonu ve *in vitro* biyoyumluluk deneyleri gerçekleştirilmiştir. Daha sonra *in vitro* biyoyumluluk verilerine göre 1 adet (HMDI-SER-P200-20-AC) poliüretan-akrilat formülasyonunun seçimi yapılmış ve bu örnekler üzerinde *in vivo* biyoyumluluk ve sternal kapama deneyleri gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak tez kapsamında hızlı kürlenebilen, yüksek yapıştırma gücüne sahip, antibakteriyel ve biyoyumlu yapıştırıcı formülasyonları geliştirilmiş ve sternal kapamada kullanılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Poliüretan-akrilat, sternal kapama, yapıştırıcı güç, biyoyumluluk, biyomedikal yapıştırıcı

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

PREPARATION OF UV-CURABLE POLYURETHANE-ACRYLATE BASED MULTIFUNCTIONAL BONE ADHESIVES AND THEIR USAGE FOR STERNAL CLOSURE

Sevgi BALCIOĞLU

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

193+xxv pages

2019

Supervisor: Prof. Dr. Burhan ATEŞ

Sternal closure is a re-closure of the opened thorax after open heart surgery. Currently, mechanical methods (steel wire) are used for sternal closure and high mortality rates are observed due to not being closed properly of sternum. The basis of the high number of deaths is due to the disadvantages of mechanical methods and infections. Within the scope of the thesis, an adhesive formulation was created to eliminate these problems. In this context, a biocompatible, antibacterial, UV-curable and injectable adhesive have been developed with fast and strong adhesive properties including biomimetic design.

The formulation was formed from two-component UV-curable polyurethane-acrylate system. The first component is an injectable prepolymer comprising double bonded open ends. The second component consists of UV-curing dopamine methacrylamide and curing agent. 27 adhesive formulations with different monomer ratios were first synthesized in the form of pre-polyurethane. β -cyclodextrin, protein (gelatin (GEL), sericin (SER) and collagen (COL)) and polyethylene glycol (P200/P400/P600) were used as polyol sources and 4,4-methylenebis (cyclohexyl isocyanate) (HMDI) was used as isocyanate source in pre-polyurethane synthesis. Pre-polyurethane structures were converted to double bond functional pre-polymers with 2-isocyanatoethyl methacrylate from the -OH ends and gentamycin was added to provide antibacterial character to the structure. Pre-polymers were cured by UV exposure with dopamine methacrylamide and photoinitiator for 5-15 min. The final adhesives were characterized structurally, thermally and morphologically.

According to the results of the adhesion strength of polyurethane-acrylates, 3 formulations (HMDI-GEL-P400-20-AC, HMDI-SER-P200-20-AC, HMDI-COL-P600-20-AC) were selected and biodegradability, gentamicin release, antibacterial property, protein adsorption and *in vitro* biocompatibility tests were performed to the formulations. Then, according to *in vitro* results, HMDI-SER-P200-20-AC formulation was selected and *in vivo* biocompatibility and sternal closure tests were performed.

As a result, highly adhesive, rapid curing, antibacterial and biocompatible adhesive formulations have been developed and used in sternal closure.

KEYWORDS: Polyurethane-acrylate, sternal closure, adhesive strength, biocompatibility, biomedical adhesive

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bana her türlü maddi ve manevi desteği sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, deneysel çalışmalarım sırasında sabırla her türlü yardımı sağlayan sayın danışman hocam Prof. Dr. Burhan ATEŞ'e,

Deneysel çalışmalarım sırasında beni engin bilgi ve deneyimleriyle aydınlatan, izlemem gereken yollar hakkında sürekli bilgilendiren sevgili hocam Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE'ye,

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarına başvurduğum arkadaşlarım Ahmet ULU, Samir Abbas Ali NOMA, Canbolat GÜRSES, Onural ÖZHAN, Azibe YILDIZ ve Merve Gökşin KARAASAN'a,

Hayvan deneyleri konusunda yardımlarına başvurduğum sevgili hocalarım Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR ve Doç. Dr. Mehmet Cengiz ÇOLAK'a,

Her konuda desteklerini gördüğüm, her zaman yanımda olan sevgili hocam İdil KARACA AÇARI'ya, ayrıca manevi desteklerini gördüğüm sevgili arkadaşım İmren ÖZCAN'a,

Tüm hayatım boyunca arkamda desteklerini hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve manevi olarak güçlü kalmamı sağlayan babam Ali BALCIOĞLU ve kardeşlerim Şeymanur BALCIOĞLU, Feyzanur BALCIOĞLU ve Samet BALCIOĞLU'na,

teşekkür ederim.

Çalışmayı 116Z501 nolu “Sternum Kapamada Kullanılmak Üzere Enjekte Edilebilen UV-Kürlenabilir Multifonksiyonel Poliüretan Yapıştırıcıların Hazırlanması ve Uygulanması” başlıklı proje ile destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| ONUR SÖZÜ..... | ii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| TEŞEKKÜR | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ | xvii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | xviii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. KURAMSAL TEMELLER..... | 5 |
| 2.1. Poliüretan Kimyası..... | 5 |
| 2.1.1. Polioller..... | 6 |
| 2.1.2. İzosiyanatlar..... | 6 |
| 2.1.3. Katalizörler | 8 |
| 2.1.4. Zincir Uzaticılar ve Çapraz Bağlayıcılar | 8 |
| 2.2. Poliüretanların Biyobozunurluk Özellikleri..... | 9 |
| 2.2.1. Hidroliz | 10 |
| 2.2.2. Oksidasyon..... | 12 |
| 2.3. Poliüretanların Biyouyumluluk Özellikleri..... | 12 |
| 2.3.1. Polimer Toksisitesi..... | 12 |
| 2.3.2. <i>In vitro</i> Sitotoksisite Testleri..... | 13 |
| 2.3.3. Doku reaksiyonu | 13 |
| 2.4. Poliüretan Sentezinde Kullanılan Proteinler | 14 |
| 2.4.1. Jelatin | 14 |
| 2.4.2. Serisin | 15 |
| 2.4.3. Kollajen..... | 15 |
| 2.5. Poliüretan Temelli Yapıştırıcılarda Biyomimetik Yaklaşımlar | 16 |
| 2.5.1. Midye Mimetik Yapıştırıcılar | 16 |
| 2.5.2. Gecko Mimetik Yapıştırıcılar | 20 |
| 2.6. Kemik Çimentoları..... | 22 |
| 2.7. Sternal Kapama İşleminde Uygulanan Geleneksel Yöntemler | 26 |
| 2.8. Biyomedikal Uygulamalarda Fotopolimerizasyon Tekniği | 28 |
| 2.9. Tez Çalışmasının Amacı | 31 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM..... | 32 |
| 3.1. Materyal | 32 |
| 3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler | 32 |
| 3.1.2. Çalışmada Kullanılan Araç-Gereçler | 34 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.2. | Yöntem..... | 35 |
| 3.2.1. | Pre-Poliüretanların Sentezi | 35 |
| 3.2.2. | Pre-poliüretan Yapılarındaki Serbest Hidroksil Sayılarının Belirlenmesi | 36 |
| 3.2.3. | Çift Bağ İçeren Uç Graplara Sahip Pre-polimerlerin Hazırlanması | 37 |
| 3.2.4. | Pre-polimerlere Gentamisin Katkılanması..... | 38 |
| 3.2.5. | Pre-polimerlerin UV-Kürleme İşlemleri..... | 39 |
| 3.2.5.1. | Dopamin Metakrilamid (N-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid) Sentezi | 40 |
| 3.2.6. | Nihai Yapıştırıcıların Yapısal, Termal ve Morfolojik Karakterizasyonu | 41 |
| 3.2.7. | Nihai Yapıştırıcılarının Yapıştırma Güçlerinin Belirlenmesi | 42 |
| 3.2.8. | Nihai Yapıştırıcıların Biyobozunurluk Özelliklerinin Belirlenmesi | 44 |
| 3.2.9. | Nihai Yapıştırıcıların Gentamisin Salım Düzeylerinin Belirlenmesi..... | 44 |
| 3.2.10. | Nihai Yapıştırıcıların Antibakteriyel Özelliklerin İncelenmesi | 44 |
| 3.2.11. | Nihai Yapıştırıcıların Protein Adsorpsiyonu Özelliklerinin İncelenmesi .. | 45 |
| 3.2.12. | Nihai Yapıştırıcıların <i>In Vitro</i> Biyouyumluluk Özelliklerin İncelenmesi.. | 45 |
| 3.2.13. | Nihai Yapıştırıcıların <i>Ex Vivo</i> Basma Dayanımı Güçlerinin Belirlenmesi | 46 |
| 3.2.14. | Nihai Yapıştırıcıların <i>In Vivo</i> Biyouyumluluk Özelliklerinin İncelenmesi | 47 |
| 3.2.14.1. | Histolojik Değerlendirme..... | 49 |
| 3.2.14.2. | Biyokimyasal Değerlendirme | 49 |
| 3.2.14.2.1. | Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü | 50 |
| 3.2.14.2.2. | Nitrik Oksit (NO) Ölçümü | 50 |
| 3.2.15. | Sternal Kapama Cerrahi İşleminde Yapıştırıcıların Etkinliğinin Belirlenmesi | 50 |
| 3.2.15.1. | Histolojik Değerlendirme..... | 52 |
| 3.2.15.2. | Biyokimyasal Değerlendirme | 52 |
| 3.2.16. | İstatistiksel Analizler..... | 53 |
| 4. | BULGULAR VE TARTIŞMA | 54 |
| 4.1. | Sentez ve Kürleme Basamaklarında Genel İşlemlere Bağlı Olarak Gerçekleşen Yapısal ve Nitel Değişiklikler..... | 54 |
| 4.2. | HMDI-GEL-P200 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu | 56 |
| 4.3. | HMDI-GEL-P400 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu | 64 |
| 4.4. | HMDI-GEL-P600 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu | 71 |
| 4.5. | HMDI-SER-P200 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu..... | 77 |
| 4.6. | HMDI-SER-P400 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu..... | 84 |
| 4.7. | HMDI-SER-P600 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu..... | 90 |
| 4.8. | HMDI-COL-P200 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu..... | 95 |
| 4.9. | HMDI-COL-P400 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu..... | 103 |
| 4.10. | HMDI-COL-P600 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu..... | 112 |
| 4.11. | Sentezlenen Poliüretan-Akrilatların SEM Analiz Sonuçları..... | 119 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.12. | Sentezlenen Poliüretan-Akrilatların AFM Analiz Sonuçları | 126 |
| 4.13. | Poliüretanların Serbest Hidroksil Sayısının Ölçülmesi..... | 127 |
| 4.14. | Poliüretanların NMR Analizleri..... | 130 |
| 4.14.1. | Dopamin Metakrilamid (<i>N</i> -(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid) Sentezi .. | 137 |
| 4.15. | Yapıştırıcı Güç Analizleri | 138 |
| 4.15.1. | HMDI-GEL İçeren Yapıların Yapıştırma Güçleri | 139 |
| 4.15.2. | HMDI-SER İçeren Yapıların Yapıştırma Güçleri..... | 140 |
| 4.15.3. | HMDI-COL İçeren Yapıların Yapıştırma Güçleri | 141 |
| 4.16. | Biyobozunurluk Çalışmaları | 143 |
| 4.17. | Gentamisin Salım Çalışmaları | 145 |
| 4.18. | Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları | 146 |
| 4.19. | Protein Adsorpsiyonu Çalışmaları | 148 |
| 4.20. | <i>In Vitro</i> Biyouyumluluk Çalışmaları..... | 149 |
| 4.21. | <i>Ex Vivo</i> Basma Dayanımı Analizleri | 150 |
| 4.22. | <i>In Vivo</i> Biyouyumluluk Çalışmaları | 151 |
| 4.22.1. | Histolojik Analizler..... | 152 |
| 4.22.2. | Biyokimyasal Analizler..... | 155 |
| 4.22.2.1. | MPO Analizi | 155 |
| 4.22.2.2. | NO Analizi | 156 |
| 4.22.2.3. | Kan Örneklerinde BUN ve CR Analizi..... | 156 |
| 4.22.3. | <i>In Vivo</i> Biyouyumluluk Yapılan Formülasyonların SEM Analizleri..... | 157 |
| 4.23. | Sternal Kapama Cerrahi İşleminde Yapıştırıcıların Etkinliğinin Belirlenmesi.. | 158 |
| 4.23.1. | Histolojik Analizler..... | 159 |
| 4.23.2. | Biyokimyasal Analizler..... | 161 |
| 4.23.2.1. | MPO Analizi | 161 |
| 4.23.2.2. | NO Analizi | 162 |
| 4.23.2.3. | Kan Örneklerinde BUN ve CR Analizi..... | 163 |
| 5. | SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 164 |
| 6. | KAYNAKLAR | 167 |
| | ÖZGEÇMİŞ..... | 182 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|-------------|---|----|
| Şekil 1.1. | Sternum operasyonlarının şematik gösterimi. A) Sternum bölgesine ulaşma, B) Sternumun yukarıdan aşağıya açılması, C) Sternumun operasyon sonrası mekanik yöntemlerle kapatılması. | 2 |
| Şekil 1.2. | Sternal yapıştırıcı uygulamasına ait diyagram | 3 |
| Şekil 2.1. | Poliüretan genel sentez mekanizması | 5 |
| Şekil 2.2. | Hint yağı ve lignin kullanılarak izosiyanatsız PU sentezi | 8 |
| Şekil 2.3. | Hidrolik degradasyon mekanizmaları. A: Bulk degradasyon, B: Yüzey degradasyonu | 11 |
| Şekil 2.4. | İmplant edilmiş biyomateryallerin zamana bağlı doku reaksiyonu | 14 |
| Şekil 2.5. | Midye yapışma proteinlerinin farklı yüzeylere DOPA bazlı yapışma mekanizması. Proteinler ve farklı substrat yüzeyleri arasındaki muhtemel bağlar metal-DOPA koordinasyon bağı, hidrojen bağı ve aromatik etkileşimlerdir. | 17 |
| Şekil 2.6. | Dopamin içeren poliüretan polimerinin NaIO ₄ temelli çapraz bağlanma mekanizması | 18 |
| Şekil 2.7. | Gecko ayağında bulunan kılcalların farklı yakınlıklardaki SEM görüntüleri | 20 |
| Şekil 2.8. | PU bazlı Gecko mimetik yapıştırıcı sütunların optik görüntüleri (A) 90°, (B) 80°, (C) 70° and (D) 60° eğim açısı | 21 |
| Şekil 2.9. | PUA bazlı Gecko mimetik yapıştırıcıların mikro/nano boyuttaki SEM görüntüleri | 22 |
| Şekil 2.10. | Sternumun kısımları | 27 |
| Şekil 2.11. | Geleneksel sternal kapama yöntemleri | 28 |
| Şekil 3.1. | Pre-poliüretan ve pre-polimerlerin monomer dizaynı ve sentezine ait şematik gösterim | 38 |
| Şekil 3.2. | Sentezlenen pre-polimerin uygulama aşamasında dopamin metakrilamid ile UV-kürlenmesi | 40 |
| Şekil 3.3. | N-(3.4-dihidroksifenil)metakrilamid sentezi | 41 |

| | | |
|--------------------|--|----|
| Şekil 3.4. | Poliüretan-akrilat yapılarının yapıştırıcı gücünü ölçmedeki işlem basamakları. A-F: Yapıştırma testi için işlem basamakları, G: Test sonucunda alınan ölçüm diyagramı | 43 |
| Şekil 3.5. | Basma dayanımı testi için genel gösterim | 47 |
| Şekil 3.6. | Yapıştırıcı formülasyonunun ratlara implantasyon aşamaları. A:Ratın sırt bölgesinde sağ ve sol kısımlara kesi açılması, B:Deri altına formülasyonun implantasyonu ve B:Örnekler yerleştirildikten sonra derinin sütur ile kapatılmasını temsil eder. | 48 |
| Şekil 3.7. | Sternal kapama cerrahi operasyonu adımları. A:Toraksın genel yapısı, B:Sternumun dental drill ile açılması, C: Açılmış sternum, D:Sternumun çelik tel ile kapatılması, E:Sternumun ticari embolizan ajan (siyanoakrilat) ile kapatılması ve F:Sternumun sentezlenen yapıştırıcı formülasyonu ile kapatılması | 52 |
| Şekil 4.1. | Genel sentez ve kürlenme aşamasında polimerlerin her bir basamaktaki yapısal ve nitel değişimleri | 56 |
| Şekil 4.2. | HMDI-GEL-P200-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 58 |
| Şekil 4.3. | HMDI-GEL-P200-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 59 |
| Şekil 4.4. | HMDI-GEL-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 60 |
| Şekil 4.5. | HMDI-GEL-P200 temelli yapıların DSC termogramları | 61 |
| Şekil 4.6. | HMDI-GEL-P200 temelli yapıların DTA termogramları | 61 |
| Şekil 4.7. | HMDI-GEL-P200-20 temelli yapıların TGA termogramları | 62 |
| Şekil 4.8. | HMDI-GEL-P200-30 temelli yapıların TGA termogramları | 63 |
| Şekil 4.9. | HMDI-GEL-P200-40 temelli yapıların TGA termogramları | 63 |
| Şekil 4.10. | HMDI-GEL-P400-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 65 |
| Şekil 4.11. | HMDI-GEL-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 65 |
| Şekil 4.12. | HMDI-GEL-P400-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 66 |
| Şekil 4.13. | HMDI-GEL-P400 temelli yapıların DSC termogramları | 67 |
| Şekil 4.14. | HMDI-GEL-P400 temelli yapıların DTA termogramları | 68 |
| Şekil 4.15. | HMDI-GEL-P400 temelli yapıların TGA termogramları | 69 |
| Şekil 4.16. | HMDI-GEL-P400-20 temelli yapıların TGA termogramları | 69 |

| | | |
|--------------------|--|----|
| Şekil 4.17. | HMDI-GEL-P400-30 temelli yapıların TGA termogramları | 70 |
| Şekil 4.18. | HMDI-GEL-P400-40 temelli yapıların TGA termogramları | 70 |
| Şekil 4.19. | HMDI-GEL-P600-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 72 |
| Şekil 4.20. | HMDI-GEL-P600-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 72 |
| Şekil 4.21. | HMDI-GEL-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 73 |
| Şekil 4.22. | HMDI-GEL-P600 temelli yapıların DSC termogramları | 74 |
| Şekil 4.23. | HMDI-GEL-P600 temelli yapıların DTA termogramları | 74 |
| Şekil 4.24. | HMDI-GEL-P600-20 temelli yapıların TGA termogramları | 75 |
| Şekil 4.25. | HMDI-GEL-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları | 76 |
| Şekil 4.26. | HMDI-GEL-P600-40 temelli yapıların TGA termogramları | 76 |
| Şekil 4.27. | HMDI-SER-P200-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 78 |
| Şekil 4.28. | HMDI-SER-P200-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 79 |
| Şekil 4.29. | HMDI-SER-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 80 |
| Şekil 4.30. | HMDI-SER-P200 temelli yapıların DSC termogramları | 81 |
| Şekil 4.31. | HMDI-SER-P200 temelli yapıların DTA termogramları | 81 |
| Şekil 4.32. | HMDI-SER-P200-20 temelli yapıların TGA termogramları | 82 |
| Şekil 4.33. | HMDI-SER-P200-30 temelli yapıların TGA termogramları | 83 |
| Şekil 4.34. | HMDI-SER-P200-40 temelli yapıların TGA termogramları | 83 |
| Şekil 4.35. | HMDI-SER-P400-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 84 |
| Şekil 4.36. | HMDI-SER-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 85 |
| Şekil 4.37. | HMDI-SER-P400-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 85 |
| Şekil 4.38. | HMDI-SER-P400 temelli yapıların DSC termogramları | 86 |
| Şekil 4.39. | HMDI-SER-P400 temelli yapıların DTA termogramları | 87 |
| Şekil 4.40. | HMDI-SER-P400 temelli yapıların TGA termogramları | 88 |
| Şekil 4.41. | HMDI-SER-P400-20 temelli yapıların TGA termogramları | 88 |

| | | |
|--------------------|--|-----|
| Şekil 4.42. | HMDI-SER-P400-30 temelli yapıların TGA termogramları | 89 |
| Şekil 4.43. | HMDI-SER-P400-40 temelli yapıların TGA termogramları | 89 |
| Şekil 4.44. | HMDI-SER-P600-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 90 |
| Şekil 4.45. | HMDI-SER-P600-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 91 |
| Şekil 4.46. | HMDI-SER-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 91 |
| Şekil 4.47. | HMDI-SER-P600 temelli yapıların DSC termogramları | 92 |
| Şekil 4.48. | HMDI-SER-P600 temelli yapıların DTA termogramları | 93 |
| Şekil 4.49. | HMDI-SER-P600-20 temelli yapıların TGA termogramları | 93 |
| Şekil 4.50. | HMDI-SER-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları | 94 |
| Şekil 4.51. | HMDI-SER-P600-40 temelli yapıların TGA termogramları | 94 |
| Şekil 4.52. | HMDI-COL-P200-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 97 |
| Şekil 4.53. | HMDI-COL-P200-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 98 |
| Şekil 4.54. | HMDI-COL-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 98 |
| Şekil 4.55. | HMDI-COL-P200 temelli yapıların DSC termogramları | 100 |
| Şekil 4.56. | HMDI-COL-P200 temelli yapıların DTA termogramları | 101 |
| Şekil 4.57. | HMDI-COL-P200-20 temelli yapıların TGA termogramları | 102 |
| Şekil 4.58. | HMDI-COL-P200-30 temelli yapıların TGA termogramları | 102 |
| Şekil 4.59. | HMDI-COL-P200-40 temelli yapıların TGA termogramları | 103 |
| Şekil 4.60. | HMDI-COL-P400-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 105 |
| Şekil 4.61. | HMDI-COL-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 105 |
| Şekil 4.62. | HMDI-COL-P400-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 107 |
| Şekil 4.63. | HMDI-COL-P400 temelli yapıların DSC termogramları | 108 |
| Şekil 4.64. | HMDI-COL-P400 temelli yapıların DTA termogramları | 109 |
| Şekil 4.65. | HMDI-COL-P400 temelli yapıların TGA termogramları | 109 |
| Şekil 4.66. | HMDI-COL-P400-20 temelli yapıların TGA termogramları | 110 |
| Şekil 4.67. | HMDI-COL-P400-30 temelli yapıların TGA termogramları | 111 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Şekil 4.68. | HMDI-COL-P400-40 temelli yapıların TGA termogramları | 111 |
| Şekil 4.69. | HMDI-COL-P600-20 temelli yapıların FTIR spektrumları | 113 |
| Şekil 4.70. | HMDI-COL-P600-30 temelli yapıların FTIR spektrumları | 113 |
| Şekil 4.71. | HMDI-COL-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları | 114 |
| Şekil 4.72. | HMDI-COL-P600 temelli yapıların DSC termogramları | 116 |
| Şekil 4.73. | HMDI-COL-P600 temelli yapıların DTA termogramları | 116 |
| Şekil 4.74. | HMDI-COL-P600-20 temelli yapıların TGA termogramları | 117 |
| Şekil 4.75. | HMDI-COL-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları | 118 |
| Şekil 4.76. | HMDI-COL-P600-40 temelli yapıların TGA termogramları | 118 |
| Şekil 4.77. | HMDI-GEL-P200, HMDI-GEL-P400 ve HMDI-GEL-P600 yapılarının film yüzey görüntüleri | 120 |
| Şekil 4.78. | HMDI-GEL-P200, HMDI-GEL-P400 ve HMDI-GEL-P600 yapılarının kırılma yüzey görüntüleri | 121 |
| Şekil 4.79. | HMDI-SER-P200, HMDI-SER-P400 ve HMDI-SER-P600 yapılarının film yüzey görüntüleri | 122 |
| Şekil 4.80. | HMDI-SER-P200, HMDI-SER-P400 ve HMDI-SER-P600 yapılarının kopma sonrası yüzey görüntüleri | 123 |
| Şekil 4.81. | HMDI-COL-P200, HMDI-COL-P400 ve HMDI-COL-P600 yapılarının film yüzey görüntüleri | 124 |
| Şekil 4.82. | HMDI-COL-P200, HMDI-COL-P400 ve HMDI-COL-P600 yapılarının kopma sonrası yüzey görüntüleri | 125 |
| Şekil 4.83. | HMDI-GEL-P200 yapılarının kopma sonrası yüzey morfolojileri | 125 |
| Şekil 4.84. | HMDI-GEL-P400 ve HMDI-SER-P400 ve HMDI-COL-P400 yapılarının film yüzey AFM görüntüleri | 126 |
| Şekil 4.85. | HMDI-GEL-P400 formülasyonları için potansiyometrik titrasyon eğrisi | 129 |
| Şekil 4.86. | HMDI-SER-P400 formülasyonları için potansiyometrik titrasyon eğrisi | 129 |
| Şekil 4.87. | HMDI-COL-P400 formülasyonları için potansiyometrik titrasyon eğrisi | 130 |

| | | |
|---------------------|---|-----|
| Şekil 4.88. | HMDI-GEL-P400-30 ve HMDI-GEL-P400-30-A yapılarının ¹ H-NMR spektrumları | 134 |
| Şekil 4.89. | HMDI-SER-P400-30 ve HMDI-SER-P400-30-A yapılarının ¹ H-NMR spektrumları | 135 |
| Şekil 4.90. | HMDI-COL-P400-30 ve HMDI-COL-P400-30-A yapılarının ¹ H-NMR spektrumları | 136 |
| Şekil 4.91. | <i>N</i> -(3.4-dihidroksifenil)metakrilamid'in kimyasal yapısı | 137 |
| Şekil 4.92. | <i>N</i> -(3.4-dihidroksifenil)metakrilamid yapısına ait FTIR spektrumu | 138 |
| Şekil 4.93. | <i>N</i> -(3.4-dihidroksifenil)metakrilamid yapısına ait NMR spektrumu | 138 |
| Şekil 4.94. | HMDI-GEL formülasyonları için yapıştırıcı test sonuçları | 139 |
| Şekil 4.95. | HMDI-SER formülasyonları için yapıştırıcı test sonuçları | 141 |
| Şekil 4.96. | HMDI-COL formülasyonları için yapıştırıcı test sonuçları | 142 |
| Şekil 4.97. | HMDI temelli formülasyonların biyobozunurluk sonuçları | 144 |
| Şekil 4.98. | HMDI temelli formülasyonların gentamisin salım sonuçları | 145 |
| Şekil 4.99. | HMDI temelli formülasyonların <i>E.Coli</i> , <i>S. Aureus</i> ve <i>P. Aeruginosa</i> bakterileri üzerindeki antibakteriyel özellikleri ve zon çapları | 147 |
| Şekil 4.100. | HMDI temelli formülasyonların <i>E.Coli</i> , <i>S. Aureus</i> ve <i>P. Aeruginosa</i> bakterileri üzerinde Gentamisin cinsinden % zon çapları | 148 |
| Şekil 4.101. | HMDI temelli formülasyonların biyoyumluluk sonuçları. A) % hücre canlılığı (harfler p<0.05: a; HMDI-GEL-P400-20-AC vs HMDI-SER-P200-20-AC; b; HMDI-GEL-P400-20-AC vs HMDI-COL-P600-20-AC); B) % konfluent oranı | 149 |
| Şekil 4.102. | HMDI temelli formülasyonların L-929 hücreleri üzerindeki morfolojik etkileri | 150 |
| Şekil 4.103. | Sığır kemiği ile <i>ex vivo</i> yapıştırıcı sonuçları | 151 |
| Şekil 4.104. | HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun <i>in vivo</i> biyoyumluluk deneyi için 0, 1 (akut) ve 4 (kronik) hafta sürelerinde doku ile etkileşimlerinin gösterimi | 152 |

| | | |
|---------------------|--|-----|
| Şekil 4.105. | Damar ve sınırlar çevresinde mast hücreleri (oklar) izlenmekte. TM; x40. | 153 |
| Şekil 4.106. | Yer yer diffüz veya odaklar halinde izlenen hafif düzeyde lenfosit infiltrasyonu (oklar). H-E; x40. | 153 |
| Şekil 4.107. | Bağ dokuda izlenen makrofajlar (oklar). PAS; x40. | 154 |
| Şekil 4.108. | Akut gruplarla karşılaştırıldığında, kronik gruplardaki kollajen yoğunluğunda (yeşil alan) belirgin bir artış dikkati çekmekte. MT; x40 | 154 |
| Şekil 4.109. | <i>In vivo</i> biyouyumluluk deneyi sonrası kas çevresinden alınan dokulardaki MPO sonuçları | 155 |
| Şekil 4.110. | <i>In vivo</i> biyouyumluluk deneyi sonrası kas çevresinden alınan dokulardaki NO miktarları | 156 |
| Şekil 4.111. | <i>In vivo</i> biyouyumluluk deneyi sonrası alınan kan örneklerinde BUN ve CR düzeyleri | 157 |
| Şekil 4.112. | Ratlara implante edilen HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun 0, 1 ve 4. haftalardaki SEM görüntüleri | 158 |
| Şekil 4.113. | Sternal kapama işleminden 1 hafta sonra hayvanların farklı gruplar için toraks görüntüleri | 159 |
| Şekil 4.114. | Kontrol grubu dışında diğer deney gruplarında sternum çevresinde infiltratif hücreler (oklar) dikkati çekmekte. H-E; x40. | 160 |
| Şekil 4.115. | Kontrol grubu dışında diğer deney gruplarında sternum çevresinde gelişmekte olan kemik trabekülleri H-E; x20. | 160 |
| Şekil 4.116. | Sternal kapama işleminde kas çevresinden alınan dokulardaki MPO sonuçları. a;Kontrole göre, b;Çelik Tel grubuna göre, c;Siyanoakrilat grubuna göre anlamlı sonuçları içerir. | 162 |
| Şekil 4.117. | Sternal kapama işleminde kas çevresinden alınan dokulardaki NO miktarları. a;Kontrole göre, b;Siyanoakrilat grubuna göre anlamlı sonuçları içerir. | 162 |
| Şekil 4.118. | Sternal kapama işlemi sonrası alınan kan örneklerinde BUN ve CR düzeyleri | 163 |

TABLULAR DİZİNİ

| | | |
|--------------------|---|-----|
| Tablo 2.1. | PU sentezinde kullanılan izosiyanatların kimyasal yapıları | 7 |
| Tablo 2.2. | Kemik hasarlarının tamirinde yaygın uygulama bulan ticari kemik çimentoları | 25 |
| Tablo 3.1. | Sentez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler | 32 |
| Tablo 3.2. | Pre-poliüretan formülasyonlarındaki mol cinsinden monomer oranları | 36 |
| Tablo 4.1. | Serisin, jelatin, kollajen ve PEG400 içeren poliüretan formülasyonları için hesaplanan OH sayıları | 128 |
| Tablo 4.2. | HMDI-GEL ve farklı PEG yapıları içeren örneklere ait yapıştırıcı test sonuçları (kPa) | 139 |
| Tablo 4.3. | HMDI-SER ve farklı PEG yapıları içeren örneklere ait yapıştırıcı test sonuçları (kPa) | 140 |
| Tablo 4.4. | HMDI-COL ve farklı PEG yapıları içeren örneklere ait yapıştırıcı test sonuçları (kPa) | 142 |
| Tablo 4.5. | Literatürdeki farklı yapıştırıcıların farklı substratlardaki lap-shear yapıştırma testi ile ölçülmüş yapıştırma güçleri | 143 |
| Tablo 4.6. | Formülasyonların BSA ve fibrinojen adsorpsiyonu sonuçları ($\mu\text{g protein}/ 0,1 \text{ g polimer}$) | 148 |
| Tablo 4.7. | <i>In vivo</i> biyouyumluluk deneyi için histolojik değerlendirme sonuçları | 154 |
| Tablo 4.8. | p değerleri | 155 |
| Tablo 4.9. | Sternal kapama işleminde tüm grupların inflamasyon skorları | 161 |
| Tablo 4.10. | p değerleri | 161 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|---|
| ACP | Amorf kalsiyum fosfat |
| AFM | Atomik kuvvet mikroskobu |
| BSA | Sığır serum albümini |
| BUN | Üre azotu |
| CC | Kalsiyum karbonat |
| COL | Kollajen |
| CR | Kreatinin |
| DAPCO | 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan |
| DCP | Dikalsiyum fosfat |
| DCPA | Dikalsiyum fosfat anhidroz |
| DCPD | Dikalsiyum fosfat dihidrat |
| DMCHA | Dimetilsikloheksil amin |
| DMEA | Dimetiletanol amin |
| DMSO | Dimetil sülfoksit |
| DOPA | 3,4-dihidroksifenil-L-alanin |
| DSC | Diferansiyel taramalı kalorimetre |
| DTA | Diferansiyel termal analiz |
| FBS | Fetal sığır serumu |
| GEL | Jelatin |
| HA | Hidroksiapatit |
| HDI | 1,6-hekzametilen diizosiyanat |
| H-E | Hematoksilen-eozin |
| HETAB | Hekzadesiltrimetilamonyum bromür |
| HMDI | 4,4'-Metilenbis(sikloheksil izosiyanat) |

| | |
|----------------------------|--|
| HMDI-COL-P200-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P200-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P200-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P200-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P200-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P200-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P200-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P200-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P200-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200 ve kollajen temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P400-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P400-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P400-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P400-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P400-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P400-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P400-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P400-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |

| | |
|----------------------------|---|
| HMDI-COL-P400-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400 ve kollajen temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P600-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P600-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P600-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P600-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P600-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P600-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P600-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli poliüretan |
| HMDI-COL-P600-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-COL-P600-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600 ve kollajen temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P200-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P200-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P200-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P200-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P200-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P200-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |

| | |
|----------------------------|---|
| HMDI-GEL-P200-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P200-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P200-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P400-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P400-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P400-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P400-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P400-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P400-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P400-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P400-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P400-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P600-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P600-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P600-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |

| | |
|----------------------------|---|
| HMDI-GEL-P600-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P600-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P600-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P600-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan |
| HMDI-GEL-P600-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-GEL-P600-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve jelatin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P200-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P200-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P200-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P200-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P200-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P200-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P200-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P200-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P200-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG200, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |

| | |
|----------------------------|---|
| HMDI-SER-P400-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P400-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P400-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P400-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P400-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P400-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P400-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P400-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P400-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P600-20 | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P600-20-A | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P600-20-AC | %20 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P600-30 | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P600-30-A | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P600-30-AC | %30 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli kurlenmiş poliüretan-akrilat |

| | |
|----------------------------|---|
| HMDI-SER-P600-40 | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan |
| HMDI-SER-P600-40-A | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli poliüretan-akrilat |
| HMDI-SER-P600-40-AC | %40 hidroksil içeren HMDI, PEG600, β -siklodekstrin ve serisin temelli kürlenmiş poliüretan-akrilat |
| IPDI | İzoforon diizosiyanat |
| KHP | Potasyum hidrojen ftalat |
| KOH | Potasyum hidroksit |
| MCPM | Monokalsiyum fosfat monohidrat |
| MDI | Metilen difenil diizosiyanat |
| mfp | Mussel foot proteins, midye ayak proteini |
| MMA | Metil metakrilat |
| MT | Masson trikrom |
| MTT | Tiazol blue tetrazolyum bromür |
| OPA | <i>o</i> -ftalaldehit |
| P200 | Polietilen glikol 200 |
| P400 | Polietilen glikol 400 |
| P600 | Polietilen glikol 600 |
| PAS | Periodik asit shiff |
| PCL | Polikaprolakton |
| PEG | Polietilen glikol |
| PMMA | Polimetil metakrilat |
| PP | Polipropilen |
| PS | Polistiren |
| PTFE | Politetrafloro etilen |

| | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| PU | Poliüretan |
| PUA | Poliüretan-akrilat |
| SDS | Sodyum dodesil sülfat |
| SEM | Taramalı elektron mikroskobu |
| SER | Serisin |
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| TBAOH | Tetrabütül amonyum hidroksit |
| TDI | Toluen diizosiyanat |
| TEA | Trietilamin |
| TEDA | Trietilendiamin |
| Tg | Camsı geçiş sıcaklıkları |
| TGA | Termogravimetrik analiz |
| THF | Tetrahidrofuran |
| TM | Toluidin mavisi |
| TSI | <i>p</i> -toluensülfonil izosiyanat |
| TTCP | Tetrakalsiyum fosfat |
| α-TCP | α -trikalsiyum fosfat |

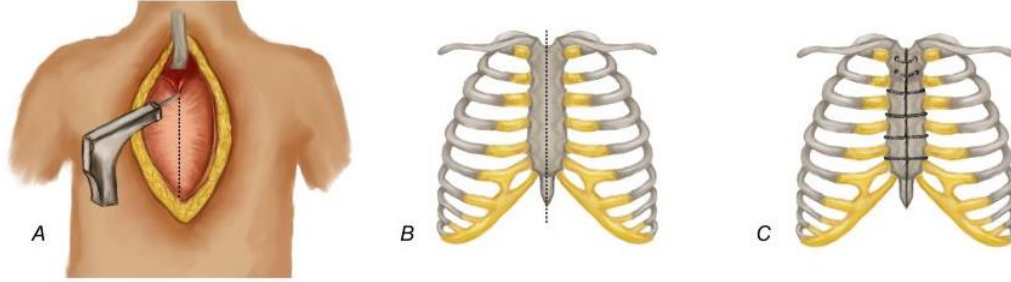
1. GİRİŞ

Cerrahi operasyonlar sonrası çevre dokuların yapısal ve fonksiyonel olarak iyileşmesi ve eski mukavemetine kavuşması önemlidir. Geleneksel olarak dokuları birleştirmek için dikiş, zımba ve tel kullanılmaktadır. Doku birleştirilmesinin temel amaçları biyolojik sıvı sızıntısını önlemek ve travmayı minimuma indirmektir. Mekanik yöntemler bu işlemlerde yaygın olarak kullanılmalarına rağmen dokuda travma oluşturmaları, birleştirme esnasında oluşan uygulayıcı kaynaklı hatalar ve enfeksiyon riski gibi birçok dezavantaja sahiptir. Özellikle akciğer, karaciğer, dalak, kıkırdak ve böbrek gibi organlar kolay yırtılabilir yapısı sebebiyle mekanik yöntemlerin kullanımına uygun değildir. Bu dezavantajlar doğrultusunda cerrahi yapıştırıcıların geliştirilmesi elzemdir. Cerrahi yapıştırıcılar kullanım kolaylığı, operasyon süresinde azalma, sızdırmazlık özelliği, biyobozunurluk özellikleri ile invaziv olmayan doğası sayesinde mekanik yöntemlere alternatif oluşturmaktadır[1]. Bu nedenle doku yapıştırıcılarının ve hemostatik ajanların cerrahi operasyonlarda kullanımı son yıllarda büyük önem kazanmıştır ve 2010 yılında cerrahi operasyonların yaklaşık %35.2'sinde doku yapıştırıcıları kullanılmıştır [2].

Dünya çapında yılda yaklaşık 1,4 milyon kişi göğüs kafesinin açılmasını (sternum) içeren açık kalp ameliyatı geçirmektedir[3]. Sternal kapama, özellikle bütün açık kalp ameliyatlarının başlangıcında kalbe ulaşımın sağlanması amacıyla, sternumun uzunlamasına iki eş parçaya ayrılması ve ameliyat sonunda çeşitli mekanik sternal sabitleme malzemelerinin kullanılması ile gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.1). Sternal kapama özellikle mekanik yöntemlerle gerçekleştirildiğinde hastanın yaşı ve uygulayıcı cerrahin tecrübesi çok önemlidir. Açık kalp ameliyatlarında mekanik yöntemlerin dezavantajı ve uygulayıcının yetkinliğine bağlı olarak sternal komplikasyonların görülme oranı % 0.8-8 arasında ve ölüm oranı ise %10-40 arasında değişmektedir[4]. Bu durum sternal operasyonların sayısı düşünüldüğünde yaklaşık 45.000 kişinin kaybı gibi oldukça yüksek bir bilanço ortaya çıkarmaktadır.

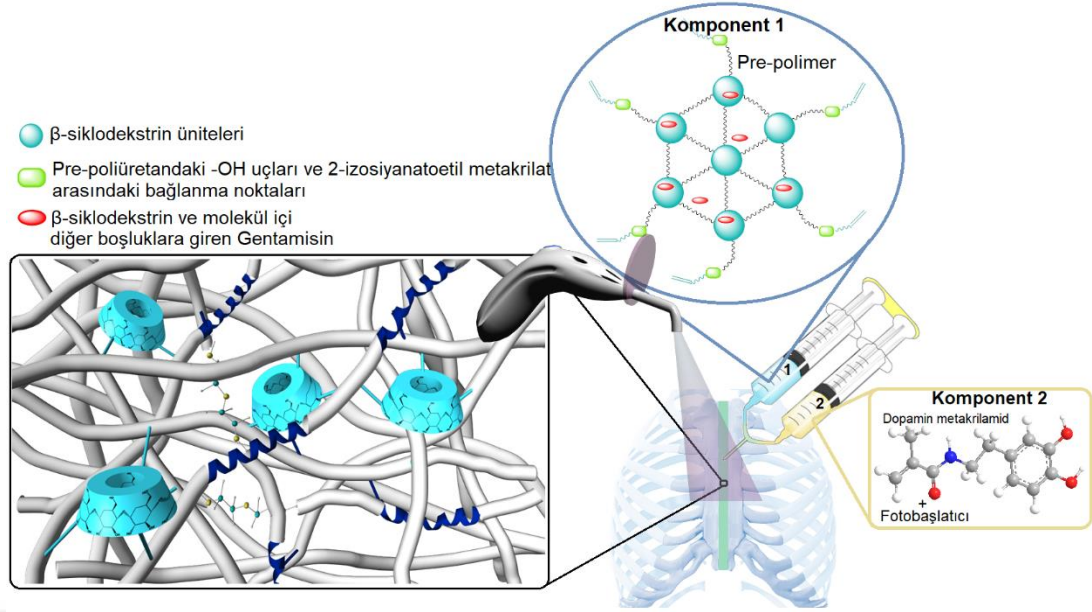
Başta en yaygın kullanılan çelik teller olmak üzere sternal kapamada kullanılan mekanik yöntemler önemli dezavantajlar içermektedir. Özellikle açık kalp ameliyatlarının yaygın olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde uygulanması ve bu yaşlarda meydana gelen kemik erimesi gibi nedenler mekanik yöntemleri kullanırken ve uygularken çok dikkatli olunması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca bu yöntemlerin maliyet gibi dezavantajlarının yanında sternal komplikasyonların ortaya çıkması hastanın hastane kalış süresi ve maliyetini artırmakta ve ayrıca yüksek

oranlarda ölümlle sonuçlanan birçok vakaya yol açmaktadır. Bu nedenle kullanılan mekanik yöntemlere alternatif ve/veya destekleyici, sternal komplikasyonları azaltan biyolojik yapıştırıcı sistemleri hayati öneme sahip olup yüksek katma değer oluşturabilirler.



Şekil 1.1. Sternal operasyonlarının şematik gösterimi. A) Sternum bölgesine ulaşma, B) Sternumun yukarıdan aşağıya açılması, C) Sternumun operasyon sonrası mekanik yöntemlerle kapatılması.

Tez kapsamında iki bileşenli tamamen biyoyumlu, güçlü yapışabilen ve 5-15 dakikalık bir yapıştırma süresine sahip, antibakteriyel özellikte UV-kürlenebilir bir poliüretan-akrilat sistemi oluşturulmuştur. İki bileşenli yapıştırıcı sisteminde birinci bileşen tamamen biyoyumlu poliol kaynakları ve alifatik izosiyanatlardan oluşan çift bağlı açık uçlar içeren pre-polimer, ikinci bileşen ise biyomimetik yaklaşım içeren ve çift bağlardan UV-kürleme ile kenetleme yapabilen dopamin metakrilamid ve kürleme ajanı Irgakür-2959'den oluşturulmuştur. İki ayrı enjektör ile bileşenler sternum kapama işlemi esnasında karıştırılmış ve kemik-kıkırdak bölgesine uygulanmıştır. Uygulama işlemi bittikten ve istenilen şekil verildikten sonra UV-kürleme yapılarak hızlı bir şekilde yapıştırma sağlanmıştır. Genel yapıştırıcı dizaynı Şekil 1.2'deki gibidir. Komponent 1 sentezlenen çift bağ uç gruplu pre-polimeri, komponent 2 ise Irgakür-2959 ve dopamin metakrilamidi içermektedir. Sternal kapama işlemi için seçilen 1 formülasyon, UV ışık altında komponentler karıştırıldığı zaman 5 dakika gibi kısa bir süre zarfında kürlenmiş ve sternumu başarılı bir şekilde kapamıştır.



Şekil 1.2. Sternal yapıştırıcı uygulamasına ait diyagram

Tez kapsamında elde edilen pre-polimerler için biyoyumluluğu öne çıkarmak açısından bir sikloalifatik izosiyanat olan 4,4'-metilenbis(sikloheksil izosiyanat) (HMDI) kullanılmıştır. Poliöl kaynakları ise farklı amaçları içerecek şekilde türevlendirilmiştir. Enjekte edilebilir formun oluşması, biyobozunurluk ve biyoyumluluk açısından polietilen glikol (PEG) önemli rol oynamakta olup tez kapsamında 3 farklı moleküler ağırlığa sahip PEG200, PEG400 ve PEG600 üniteleri kullanılmıştır. Polimer sentezinde kullanılan ve diğer poliöl kaynağı olan β -siklodekstrin, çalışma kapsamında iki farklı amaç için kullanılmıştır. Birincil amaç içerdiği 21 adet serbest -OH grubu sayesinde çapraz bağlayıcı olarak görev yapması ve bu sayede daha büyük molekül ağırlıklı ve sert polimerler elde etmektir. İkincil amaç ise nihai yapıştırıcı formülasyonlarının antibakteriyel özellik taşıması açısından gentamisin antibiyotiği ile konuk-konak etkileşimleri yapabilmesi yeteneği nedeniyle β -siklodekstrini kullanmaktır. Bu antibiyotik açık kalp operasyonlarında en sık kullanılan antibiyotiktir. Ayrıca diğer polioller olan jelatin, kollajen ve ipek serisin proteinleri de biyoyumluluk ve yapısal esneklik sağlaması açısından tercih edilmiştir. Poliüretan sentezi bittikten sonra fazladan -OH uç grupları bırakılmış olan polimerler pre-poliüretan olarak adlandırılmıştır. Bu adımda polimerlerdeki serbest hidroksil gruplarının sayısı belirlenmiş ve aynı sitokiyometride polimerlere 2-izosiyanatoetil metakrilat bağlanarak çift bağ uç gruplu polimerler elde edilmiştir. Son adımda ise elde edilen polimerler UV ışık ile kürlenerek istenilen sürede (Tez kapsamında optimum süre *in vivo* sternal kapama operasyonu için 5 dakika olarak belirlenmiştir.)

yapıştırma sağlanabilmiştir. Kütleme esnasında polimerlere ayrıca dopamin metakrilamid katılmıştır. Bunun amacı dopamin metakrilamid yapısının L-DOPA benzeri grupları içermesi nedeniyle nihai ürüne biyomimetik dizayn (midye biyomimetik) ve şelatlama özelliği katma isteğidir.

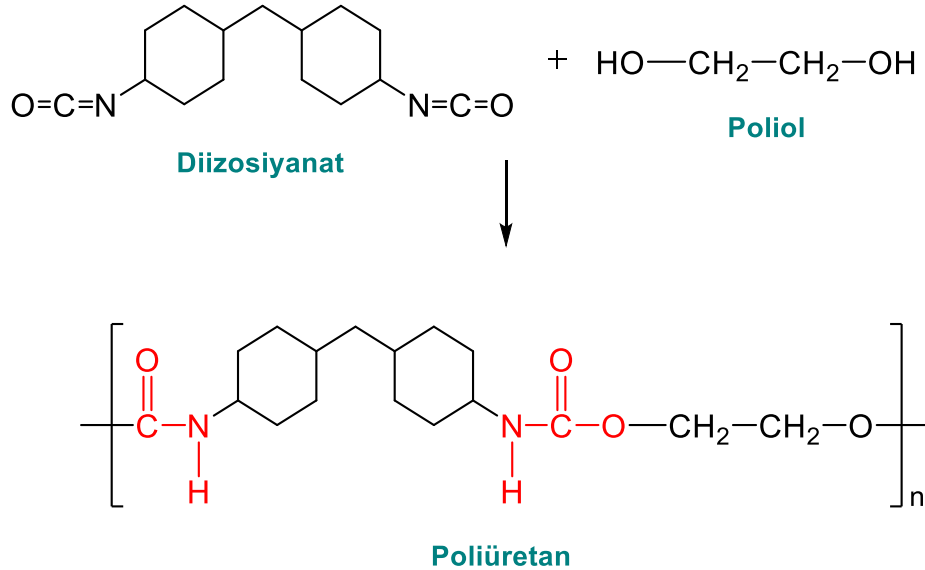
Tez kapsamında yukarıda sayılan monomerlerin farklı oranları ile sentezlenen **27 adet** pre-poliüretan yapısı mevcuttur. Bu polimerler FTIR ile karakterize edilmiş ve serbest -OH uçlarının sayımı gerçekleştirilmiştir. -OH uç grup sayısına göre aynı sitokiyometrik oranda 2-izosiyanatoetil metakrilat kullanılmış ve çift bağ içeren uç gruplar oluşturulmuştur. Bu yapılar FTIR, DTA, DSC, TGA ve NMR ile karakterize edilmiştir. Elde edilen pre-polimerler ağırlıkça %2,5 oranında gentamisin içermekte olup bu oran yapıştırıcıya antibakteriyel özellik sağlamak için yeterlidir[5]. UV-kütleme aşamasında ikinci bileşen sistemi Irgakür-2959 ve dopamin metakrilamid olarak belirlenmiştir. Bu aşamada sertleşme süreleri ve yapıştırma kuvvetleri belirlenmiştir. Bu karakterizasyon sonuçları ve uygulama amacına uygun olarak yapıştırma gücü sonuçlarına göre elde edilen yapılar içinden **seçilen 3 adet yapıştırıcı formülasyonu** için *in vitro* biyobozunurluk, gentamisin salım miktarları ve antibakteriyel etkinliği belirlenmiştir. Ayrıca ileri biyokimyasal karakterizasyon işlemleri olarak seçimi yapılmış 3 adet yapıştırıcı formülasyonuna protein adsorpsiyonu, *in vitro* hücre kültür sisteminde biyoyumluluk özellikleri tespit edilmiştir. Bu aşamada tekrar bir değerlendirme yapılarak **seçilen 1 adet** biyoyapıştırıcı formülasyonu için *ex vivo* basma dayanımı, *in vivo* biyoyumluluk ve temel hedef olan yapıştırıcının sternal kapamada kullanılabilirliği *in vivo* rat model sisteminde araştırılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Poliüretan Kimyası

Poliüretanlar (PU), diğer plastik türlerin çoğundan farklı ve üstün özelliklere sahip olan özel polimerik malzemelerdir. Endüstride biyomedikal malzemeler, yapıştırıcılar, boyalar, sıvı kaplamalar, elastomerler, izolatörler, elastik lifler, köpükler, integral kaplamalar gibi pekçok farklı alanda PU kullanılmaktadır. 1937 yılında Alman kimyacı Otto Mayer tarafından diizosiyanat ve poliesterdiolün reaksiyona sokulması ile PU icat edilmiştir[6–9].

Üretan bağı, PU polimerindeki majör grup olup alkol (-OH) ve izosiyanat (NCO) üniteleri arasındaki reaksiyondan meydana gelmektedir (Şekil 2.1). Ancak PU'lar bu grupların yanısıra eter, ester, üre ve bazı aromatik grupları içerebilir[10,11]. Monomer içeriğindeki ayarlanabilir çeşitlilik sebebiyle çok farklı özelliklerde PU eldesi mümkündür. Bu özelliklerden bazıları, esnek, rijit, termoplastik, su bazlı, bağlayıcı, kaplama materyali, yapıştırıcı, mühürleyici ve elastomer olarak sıralanabilir[12]. Günümüzde en çok kullanılan PU formu köpük olup bunu kaplama ve elastomer endüstrisi takip etmektedir[13–15]. PU sentezinde genellikle yumuşak elastik polimer eldesi için esneme özelliği sağlayabilecek uzun zincirli polioller kullanılırken rijit polimer eldesi için yüksek çapraz bağlanma gereklidir. Uzayan (streç) polimer eldesi için düşük çapraz bağlanma oranı ve uzun zincirli polioller gerekirken, sert polimerler için kısa zincirli polioller ve yüksek çapraz bağlanma olmalıdır. Öte yandan uzun zincirli polioller ile ortalama çapraz bağlanma oranı sonucu uygun polimerik köpük eldesi mümkündür[16].



Şekil 2.1. Poliüretan genel sentez mekanizması

PU sentezinde diizosiyanat ve poliölün yanısıra farklı katkı maddeleri ve katalizör de yer alabilir. Bu katkı maddeleri alev geciktirici, çapraz bağlayıcı, pigment, dolgu maddesi veya sürfaktan olabilir.

2.1.1. Polioller

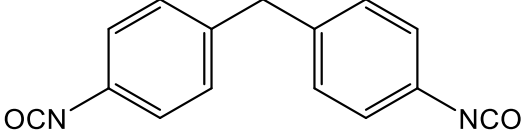

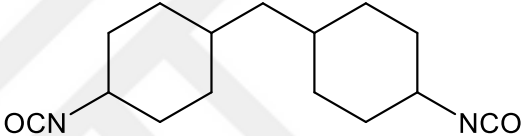
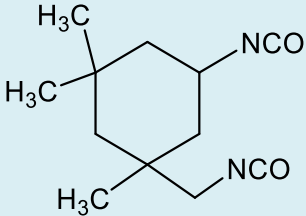
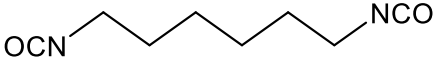
Polioller çoklu hidroksil fonksiyonel grup içeren monomerler olup PU sentezinde kullanılan poliollerin çoğu polieter poliöl veya poliester poliöldür. Polieter polioller epoksit ve aktif hidrojen içeren gruplar arasındaki reaksiyondan veya epoksi monomerlerin halka açılma reaksiyonundan elde edilir[17,18]. Poliester polioller ise hidroksil gruplarının ve multifonksiyonel karboksilik asitlerin polikondenzasyonundan elde edilmektedir. Ayrıca molekül ağırlıklarına göre de polioller sınıflandırılabilir. Yüksek molekül ağırlıklı (2000-10.000) polioller esnek polimer sentezinde, düşük molekül ağırlıklı polioller ise rijit polimer sentezinde kullanılır[16]. En çok kullanılan polioller gliserin, polietilen glikol, polipropilen glikol, şekerler ve şeker alkolleridir. PU sentezinde son ürünün toksisitesini minimuma indirmek için poliöl seçimi oldukça önem arz etmektedir. Özellikle yenilenebilir kaynakların PU sentezinde kullanımı son zamanlarda çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Soya yağı ve hint yağı başta olmak üzere aspir yağı, ayçiçek yağı, palmiye yağı ve kanola yağı gibi bitkisel yağlar ya direkt yapılarında ya da reaktif hidroksil grubu oluşturularak poliöl kaynağı olarak poliüretan sentezinde sıklıkla kullanılmaktadır[19–21].

2.1.2. İzosiyanatlar

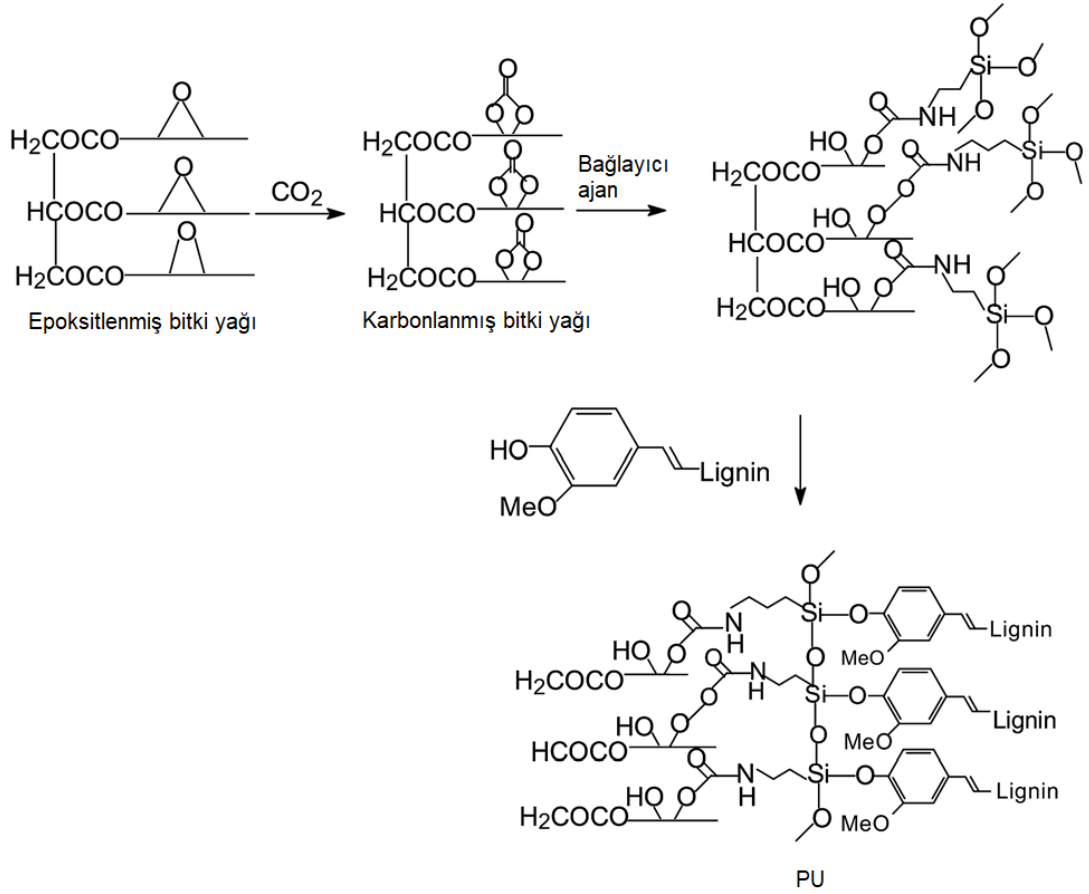
İzosiyanatlar PU sentezindeki en önemli monomerlerden biridir. Difonksiyonel, heterofonksiyonel, aromatik veya alifatik olabilirler. En çok kullanılan izosiyanatlar metilen difenil diizosiyanat (MDI) ve toluen diizosiyanattır (TDI). MDI ve TDI hem daha ucuz hem de reaktif olmaları sebebiyle esnek ve kalıp köpük üretiminde kullanılırlar. Potansiyel toksisiteyi sebebiyle medikal alanlarda kullanımları sınırlıdır. Nispeten daha az kullanılan ancak daha biyouyumlu olan izosiyanat grupları da alifatik ve sikloalifatik izosiyanatlardır. Bu izosiyanatlar biyomedikal alanlarda ve kaplama teknolojilerinde oldukça yaygın kullanım alanı bulurlar. Kaplama teknolojisinde kullanımlarının temel sebebi oluşan polimerik ürünün transparan olmasıdır. Aromatik izosiyanatlarla üretilen polimerler ışığa maruz kaldıklarında kararır meydana getirirler[22]. En çok kullanılan alifatik ve sikloalifatik izosiyanatlar izoforon diizosiyanat (IPDI), 1,6-hekzametilen diizosiyanat (HDI) ve 4,4'-

metilenbis(sikloheksil diizosiyanat) (HMDI)'dır. Ayrıca biyomedikal yapıştırıcı kimyasında biyoyumluluk özelliklerini artırmak için de alifatik ve sikloalifatil izosiyanatlar kullanılmaktadır. Bu izosiyanatların genel kimyasal yapıları Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. PU sentezinde kullanılan izosiyanatların kimyasal yapıları

| | |
|---|--|
| Metilen difenil diizosiyanat |  |
| Toluen diizosiyanat |  |
| 4,4'-metilenbis(sikloheksil diizosiyanat) |  |
| İzoforon diizosiyanat |  |
| 1,6-hekzametilen diizosiyanat |  |

Son yıllarda izosiyanatların genel toksisiteleri sebebiyle izosiyanatsız PU sentezleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır[23]. Bir çalışmada karbonlanmış soya fasulyesi yağı, 3-aminopropiltrioksolan ve ligninden izosiyanatsız PU sentezi gerçekleştirilmiştir[24–26]. İzosiyanatsız PU sentezinde genellikle lignin kullanılmaktadır. Lignin ile polimerik malzemenin çapraz bağlanma oranı ve sertliği ayarlanabilmektedir. Genel sentez mekanizması Şekil 2.2'deki gibidir.



Şekil 2.2. Hint yağı ve lignin kullanılarak izosiyanatsız PU sentezi [9]

2.1.3. Katalizörler

PU reaksiyonlarında kullanılan katalizörler metal kompleksleri ve amin grupları olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir. Amin katalizörler genellikle tersiyer aminlerden oluşur. Dimetilsikloheksil amin (DMCHA), dimetiletanol amin (DMEA), 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO), trietilamin (TEA) ve trietilendiamin (TEDA) bunlara örnek verilebilir. Tersiyer amin çeşidinin seçimi reaksiyonda üre, üretan bağı veya izosiyanat trimerizasyonu kurulmasına bağlıdır. Metal olarak bizmut, kurşun, çinko, kalay veya civa kompleksleri kullanılabilir. Kaplama ve elastomer üretiminde civa karboksilatlarının katalizör olarak kullanılması daha etkili sonuçlar vermektedir. Ancak civalı komplekslerin genellikle toksik olması sebebiyle diğer metal kompleksleri daha çok kullanılmaktadır. Katalizör seçimi daha çok polimerin istenilen fiziksel özelliklerine göre yapılmaktadır.

2.1.4. Zincir Uzaticılar ve Çapraz Bağlayıcılar

PU sentezinde kullanılan diğer önemli bir grup monomerler de zincir uzaticılar ve çapraz bağlayıcılarıdır. Bunlar genellikle düşük molekül ağırlıklı hidroksil veya

amin fonksiyonel gruplar içeren moleküllerdir. Zincir uzatıcılar iki adet, çapraz bağlayıcılar ise üç veya daha fazla adet fonksiyonel grup içerir. Bu grup monomerler yapıştırıcı, elastomer ve fiber sentezi gibi bir çok farklı sentez mekanizmasında genel morfolojiden sorumludur. Polimerin elastomerik özellikleri yumuşak veya sert segment içeriğine bağlıdır. Çapraz bağlayıcılar genellikle sert segmentleri oluşturur. Yumuşak segmentler ise zincir uzatıcı yüksek molekül ağırlıklı monomerlerden oluşur. Sert segment özelliğini aynı zamanda izosiyanat grupları da sağlar ve polimerin hareketsiz ve sert noktalarını oluştururlar. Öte yandan genellikle poliollerin oluşturduğu yumuşak segmentler polimere mobilite ve serbest hareket kabiliyeti katar. Polimerdeki bu sert ve yumuşak segmentlerin kovalent bağlanması sonucu polimerin elastomerik özellikleri oluşur. Bu polimerlerin mekanik deformasyonu sonucu yumuşak segmentlerin olduğu noktalardan uzama oluşmakta bu da sert kısımların stres yönü boyunca hizalanmasını sağlamaktadır. Bu yönelme sonucu sert segmentler hidrojen bağı oluşturmakta ve bu da polimere yüksek gerilme mukavemeti, yırtılma direnci ve iyi uzama özellikleri sağlamaktadır[27]. Ayrıca zincir uzatıcının seçimi polimerin kimyasal ve ısı dayanıklılığını da etkiler. En çok kullanılan zincir uzatıcılar 1,4-bütandiol, sikloheksan dimetanol, etilen glikol, 1,6-hekzandiol ve polietilen glikoldür (PEG).

2.2. Poliüretanların Biyobozunurluk Özellikleri

Tüm polimerlerde olduğu gibi poliüretanların da degradasyonunda radyoaktif, termal, mekanik ve kimyasal olmak üzere 4 ana mekanizma etkilidir[28]. Radyasyon degradasyonu radikal veya iyonik ara moleküllerin oluşması ile ilerler. Biyomedikal ürünlerdeki radyasyon degradasyonu genellikle γ -sterilizasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır[29]. Termal degradasyon da polimerdeki kovalent bağı kırabilmek için gerekli ısı enerjisi verildiğinde oluşan radikaller sonucu meydana gelir. Biyomedikal polimerlerde termal degradasyon vücut sıcaklığının sabit olması sebebiyle çok önemli değildir[30]. Mekanik degradasyon herhangi bir mekanik stres altında meydana gelebilir. Biyomedikal amaçlı polimerlerde vücut hareketleri ile bu bozunma türü meydana gelebilir. Kimyasal degradasyon biyomedikal polimerlerde temel bozunma mekanizmasını oluşturmaktadır. Kimyasal degradasyon hidroliz ve oksidasyon olmak üzere iki spesifik mekanizma ile meydana gelebilir. Oksidasyon genellikle hücre varlığında gerçekleşirken hidroliz pasif olarak biyolojik moleküllerdeki su veya enzimatik reaksiyonlar varlığında gerçekleşmektedir[31].

2.2.1. Hidroliz

Biyomedikal uygulamalar için geliştirilen tüm polimerler hidrolize olabilen bağları içerdiği için temel bozunma mekanizmaları hidrolizdir. Bazı biyopolimerler haricinde çoğu biyobozunur polimerin bozunma mekanizması pasif hidrolizdir[32]. Materyal özellikleri, geometrik özellikler ve uygulanacak bölgeye göre bu bozunma oranı değişiklik gösterebilir. Hidrolitik bozunma bulk bozunma ve yüzeyden bozunma olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.3). Polimerik materyal nispeten daha az su absorbe ediyorsa ve materyalin sadece yüzey kısmından bozunma süreci devam ediyorsa yüzeyden bozunma meydana gelir. Bu bozunma şekli genellikle ince formulu polimerlerde daha çok oluşmaktadır (Şekil 2.3B). Polimerik materyal nispeten daha çok su absorbe ediyorsa polimerin her bölgesinden bozunma aynı anda devam eder. Bu tür bozunma bulk bozunma olarak adlandırılır (Şekil 2.3A). Genellikle polimerlerde bu iki bozunma şekli beraber ortaya çıkmaktadır.

Hidroliz mekanizmasını etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan en temel olanları bağ cinsi, pH, su ile etkileşim özellikleri, polimer morfolojisi ve bölgedeki enzim etkisi olarak sıralanabilir. Bu faktörlerden en önemlisi polimerdeki kimyasal bağın cinsidir.

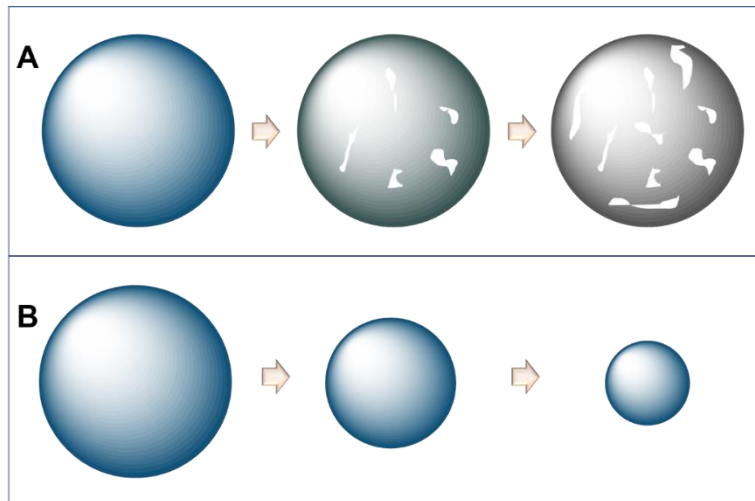
Üretan, üre ve karbonat grupları gibi hetero elementleri içeren (N veya O) karbonil bağları hidrolize yatkındır ve biyomedikal PU'larda kullanılmaktadır.

Diğer bir etki olan pH, bağ üzerinde katalizör etki göstererek biyobozunurluk sürecini hızlandırabilir. Ester ve amid bağı gibi bağlar kolaylıkla hidroliz olduğundan bağın parçalanması sonucu karboksilik asit türevi ürünler oluşur. Bu da ortamın pH'ını değiştireceğinden otokataliz yoluyla degradasyon hızını artırabilir[33]. Ayrıca bulk degradasyon sürecinde materyalde oluşan porlarda, bahsedilen polimerlerde lokal asitliğin artışı sonucu bu porlar büyür ve degradasyon dramatik olarak hızlanır. Bu özellik kontrollü ilaç salımı yapılacak olan biyomalzemelerde oldukça önem arz etmektedir.

Poliüretan materyallerdeki fonksiyonel grupların su ile etkileşimleri sonucu da hidroliz hızlanmaktadır. Bu nedenle hidrofilik polimerler hidrofobik olanlara göre daha hızlı bozunmaktadırlar. Su ile etkileşim özelliklerinde de pH'ın etkisine benzer olarak polimerik materyal, su ile hidrolizi sonucu bozunmaya başladığında fonksiyonel grup sayısı artacağından bozunurluk da buna paralel olarak hızlanmaktadır. Ayrıca polimerlerdeki çapraz bağlanma oranı azaldıkça da moleküller arasına su daha rahat girebileceği için materyalin biyobozunurluğu artmaktadır[34].

Poliüretan morfolojisinin hidroliz üzerindeki etkisi polimerin yarı-kristal veya amorf özellikte olması ile ilgilidir. Yarı-kristal polimerlerdeki kristal kısımlar yoğun bir biçimde paklendiği için suyun polimer içine penetrasyonu zordur. Bu nedenle amorf polimerler daha hızlı biyobozunma gösterirler. Ayrıca kopolimerlerde kristal kısımlar daha da azalacağından bozunma da buna paralel olarak hızlanır[35].

Enzim bazlı degradasyon etkisinde görevli olan temel enzimler hidrolazlardır. Bu enzimler sentetik polimerlerdeki C-O, C-N ve C-C bağlarını hidrolize ederler[36]. Hidrolazlar kendi içlerinde peptidaz ve proteinaz olarak sınıflandırılır. Peptidazlar polipeptid zincirindeki uç grupları katalizlerken proteinazlar polimerik zincir içindeki bağı katalizler. Hidrolitik enzimlerin temel kaynağı implantasyon ve inflamasyon bölgesindeki fagositik hücrelerdir (nötrofil ve makrofajlar). Bu enzimler genellikle nötral veya asidik pH'da aktiftir ve lizozomlardan salındığında hidroliz süreci başlar. Diğer degradasyon parametrelerine benzer olarak hidroliz bir kez başladığında lokal olarak asidik pH oluşturur ve bu da enzimatik degradasyonu hızlandırır. Polipeptid zinciri içermese dahi PU'ların hidrolitik enzimler vasıtasıyla degradasyonunun hızlandığı kanıtlanmıştır[37]. Ayrıca yarı kristalin polimerlere kıyasla amorf polimerlerdeki mobilite daha yüksek olduğundan enzim-substrat etkileşimi bu polimerlerde daha kolay başlar ve degradasyon hızlanır[38]. Proteinler gibi doğal polimerlerin vücut açısından biyouyumluluğu yüksek olsa da aynı zamanda biyobozunurlukları da yüksek olduğu için mekanik mukavemetleri nispeten zayıftır. Bu nedenle polimerik materyallerdeki biyobozunurluğu artırmak için amino asit, peptid veya proteinler farklı sentetik polimerlere inkorpore edilmektedir[39–42].



Şekil 2.3. Hidrolitik degradasyon mekanizmaları. A: Bulk degradasyon, B: Yüzey degradasyonu

2.2.2. Oksidasyon

Polimerlerin oksidasyon yoluyla bozunması biyolojik çevrede çok önemli değildir. Ancak fagositik hücrelerden salınan bazı oksidatif türler polimerik bozunmaya katkı sağlayabilir. Hücrelerden bu türlerin implantasyon bölgesine salınmasının temel sebebi vücutta detoksifikasyon mekanizması ile ilgilidir. Burada akut ve kronik inflamasyon süreçlerinde bölgedeki hücre içeriği farklılaşacağından bölgeye salınan oksidatif türlerde de farklılıklar olacaktır. Örneğin akut süreçte nötrofil ve kronik süreçte makrofaj hücreleri yoğunluktadır[43]. Makrofaj hücreleri implantasyon bölgesine süperoksit anyonunu (O_2^-) salmakta olup bu molekül çok kararsız ve toksiktir. Ancak bu anyonun bizobozunurluğa yüksek oranda katkı sağlamadığı bildirilmiştir[44]. Antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit anyonunun hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüşümünü katalizler. Hidrojen peroksit de metal varlığında başka aktif molekül olan hidroksil (OH^\cdot) radikaline dönüşür. Literatürde bu radikalın polimerik bozunma sürecine katkı sağladığı bildirilmiştir[45]. Bu reaktif türler kısa ömürlü olduklarından inflamatuvar hücreleri tarafından implantasyon bölgesine salınması amacıyla sürekli olarak üretilmektedirler[46].

2.3. Poliüretanların Biyouyumluluk Özellikleri

Biyomalzemeler istenilen fiziksel ve biyobozunurluk özelliklerinin yanında biyouyumluluk özelliği de taşımak zorundadır. Biyouyumluluk klinik bir operasyon sonucu hastada minimum düzeyde oluşan yan etki olarak tanımlanabilir. Bu yan etkilerden bazıları toksik etki, aşırı inflamasyon ve tromboembolizmdir. Hücre-polimer etkileşimleri, inflamatuvar yanıt ve bozunma ürünlerinin sitotoksitesisi biyomalzemelerin sitotoksitesisini belirlemedeki en belirgin faktörlerdir.

2.3.1. Polimer Toksisitesi

Polimer toksisitesi iki şekilde ortaya çıkabilir. Bunlardan birincisi materyalden salınan bir kimyasal bileşik olabilir. Bu kimyasal bileşik genellikle polimerik bozunma ürünleri olmaktadır. İkincisi ise hücre-materyal etkileşimleri sonucu ortaya çıkabilecek toksisitedir. Bu toksisite şeklini diğerine kıyasla belirlemek daha komplikedir ve organizmada çok farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Buna bir örnek olarak implante edilen materyalin birçok farklı yolla tümör oluşumunun uyarılmasına sebep olan katı-faz karsinojenite denilen etki verilebilir[47]. Biyobozunur olmayan polimerler genellikle toksisite göstermez. Ancak içerisinde bulunan toksik katkı

maddeleri ve monomer kalıntıları bu polimerlerde bir toksisite oluşumuna yol açar. Polimerlerin genel toksisiteleri 3 yolla çalışılabilir; 1) *in vitro* indirekt toksisite testi, 2) *in vitro* direkt toksisite testi ve 3) *in vivo* implantasyon çalışmaları. *In vitro* çalışmalar her zaman *in vivo* çalışmaları yansıtmasa da hayvan kullanımını en aza indirmek, zaman ve maliyetten tasarruf etmek için ön çalışma olarak yapılmalıdır[48].

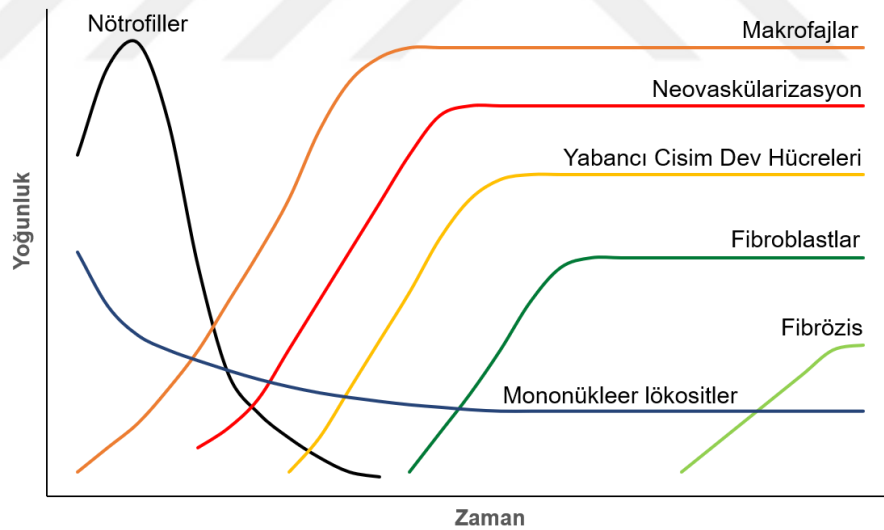
2.3.2. *In vitro* Sitotoksosite Testleri

Hücre testleri bazal ve spesifik hücre testleri olarak yapılabilir. Bazal testler genel hücre morfolojisini yansıtmaması açısından farklılaşmamış, sonlu veya sonsuz ömre sahip hücre hatları ile yapılabilir[49]. Öte yandan spesifik hücreler ile yapılan testler *in vivo* sonuçları daha iyi yansıtmaktadır. *In vitro* indirekt toksisite testinde polimerik materyal farklı sürelerde hücre besiyerinde inkübe edilir ve daha sonra bu besiyeri direkt olarak hücrelere uygulanır[50,51]. *In vitro* direkt toksisite testinde genel olarak tek katmanlı olacak şekilde hücre ekimi yapılır ve polimerik materyal dikkatli bir şekilde hücrelerin üzerine bırakılır. Hücre proliferasyonunun baskılanması toksisite oranını verir[52]. Hücre toksisitesi sadece proliferasyonunun engellenmesi oranı ile değil aynı zamanda hücre ölümü ve morfolojinin farklılaşması ile de ölçülebilir. Hücre proliferasyonu ölçümünde materyal uygulandıktan sonra hücrelerin sayılması ve kontrole göre kıyaslanmasıyla sonuç alınırken hücre ölümü ölçümünde hücre membranının bütünlüğü önemlidir. Hücre ölümü mikroskopik veya spektrofotometrik olarak ölçülebilir. En çok kullanılan spektrofotometrik metod MTT testidir. Bu testte sarı renk tetrazolyum tuzunun (3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür, MTT) canlı hücre mitokondrisinde indirgenmesi sonucu mor renge dönüşümü ölçülür. Hücre sitotoksitesini belirlemede en yaygın kullanılan metottur[53].

2.3.3. Doku reaksiyonu

Polimer organizmaya implante edildiğinde doku hasarı denilen bir dizi reaksiyon meydana gelmektedir. İnflamasyondan iyileşmeye kadar bir süreç gerçekleşir ve genellikle fibröz doku tarafından materyalin enkapsülasyonu ile sonuçlanır. Şekil 2.4'te görülen doku iyileşme sürecindeki fazlar implantasyon bölgesine ve polimere bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, yüksek degradasyon gösteren polimerlerde bozunma ürünleri irritantsa yüksek düzeyde inflamasyon meydana gelir. Aynı şekilde yüksek doku reaksiyonu sonucu da polimerin degradasyonu hızlanabilmektedir. Doku çevresinde oluşan iflamasyon aynı zamanda yabancı cisim reaksiyonunu da

hızlandırmaktadır. En genel yabancı cisim reaksiyonu bağ dokusu, neovaskularizasyon (yeni kan damarı oluşumu), makrofaj, fibroblast ve yabancı cisim dev hücre oluşumudur. Yabancı cisim dev hücreleri birkaç makrofajın füzyonu ile oluşur ve implantın dokuda kalma süresi boyunca implant çevresinde kalarak büyük polimer parçalarını (~50 µm) yutar[54]. Bundan daha küçük polimer parçaları ise makrofaj fagositoz reaksiyonu ile sindirilir. Biyomateryale dokunun son reaksiyonu implant çevresinde fibröz kapsül oluşturmaktır. Bu kapsül fibroblastlardan salınan kollajenden oluşur ve vaskülarize edilebilir. Kapsülleme mekanizmasının amacı, yabancı cismi vücudun geri kalan kısmından izole etmektir, çünkü fagositoz yoluyla kolayca yok edilemez. Fibröz kapsül implantın degradasyonu tamamen bitene kadar bölgede kalır ve implant tamamen degrade olduğunda yıkıma uğrayarak yerini normal hücre yenilenmesine bırakır[55,56]. Genellikle bu fibröz dokunun kalınlığı materyalin biyouyumluluğu hakkında bilgi verir. Fibröz doku ne kadar kalınsa materyal de o kadar irritant demektir[57]. Ancak fibröz kapsül implantın yüzey özelliklerine bağlı olarak da oluşabilmektedir ve bu yüzden biyouyumluluğu değerlendirmedeki tek parametre değildir[58].



Şekil 2.4. İmplant edilmiş biyomateryallerin zamana bağlı doku reaksiyonu [59]

2.4. Poliüretan Sentezinde Kullanılan Proteinler

Tez kapsamında poliüretan sentezinde jelatin (GEL), serisin (SER) ve kollajen (COL) olmak üzere üç adet protein kullanılmıştır. Bu proteinlerin genel özellikleri ve kullanım amaçları aşağıda açıklanmıştır.

2.4.1. Jelatin

Jelatin kollajenden hidrolize edilmiş renksiz, tatsız ve kokusuz bir proteindir. Yüksek biyoyumluluk ve jelleşme özelliği sayesinde doku mühendisliği ve ilaç salımı gibi biyomedikal alanda birçok farklı uygulamada kullanılmaktadır. Ancak hızlı biyobozunması ve yetersiz mekanik mukavemeti nedeniyle genellikle farklı polimerlere biyobozunurluk ve biyoyumluluk kazandırması amacıyla inkorpore edilmektedir. Asadi ve ark., jelatin/PCL-PEG bazlı hidrojel hazırlamışlar ve kırıkta rejenerasyonu için kullanmışlardır[60]. Sanhueza ve ark., jelatin ve polihidroksialkonatlar ile elektroğrılmış membranlar hazırlamışlar ve mekanik özelliklerini incelemişlerdir[61]. Thi ve ark., gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etkisini artırmak amacıyla katekol ile zenginleştirilmiş kompozit hazırlamışlardır[62].

2.4.2. Serisin

İpekböceği tarafından üretilen ipek, fibroin ve serisin olmak üzere iki ana proteinden oluşur[63]. İpek fibroini doku mühendisliğinde kullanılan bir biyomateryaldir[64]. İpek serisini ise, stabil bir fibroin-serisin ikili koza yapısı oluşturmak için iki fibroini bir arada tutan ve tutkal görevi gören globüler bir proteindir. Serisin; karboksil, hidroksil ve amino gruplarını içeren çok sayıda fonksiyonel amino asit içerir[65]. Bu sayede polimerik reaksiyonlarda çapraz bağlanma, kopolimerizasyon ve kompozit oluşturmada kullanılabilir. %32.3'lük bir serin içeriğine sahiptir ve bu da polimerik yapılara yüksek çapraz bağlanma ve hidrofilité özelliği sağlar[66]. % 63'ü amorf yapıda olduğu için polimerlerde amorf yapıya katkı sağlar. Ayrıca yüksek biyoyumluluk, düşük immünojenite ve biyobozunurluk özellikleri ile doku mühendisliğinde hidrojel, film ve sünger oluşturmada kullanılmaktadır[67–69]. Ancak düşük mekanik mukavemeti nedeniyle diğer biyolojik moleküllerde olduğu gibi polimerik materyallere inkorpore edilerek kullanılmaktadır[70].

2.4.3. Kollajen

Kollajen bağ dokusunun temel bileşeni olup kollajen ve kollajen hidralizatları (jelatin vb), yıllardır gıda sanayii, ilaç, kozmetik ve biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle hücre yenileyici ve biyobozunurluk özelliği sayesinde doku mühendisliğinde yapay deri, kemik, tendon ve kırıkta yapımında çok tercih edilmektedir[71,72]. Ayrıca ilaç salımı, membran ve hidrojel sentezi çalışmalarında da yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak diğer doğal polimerlerde olduğu gibi tek

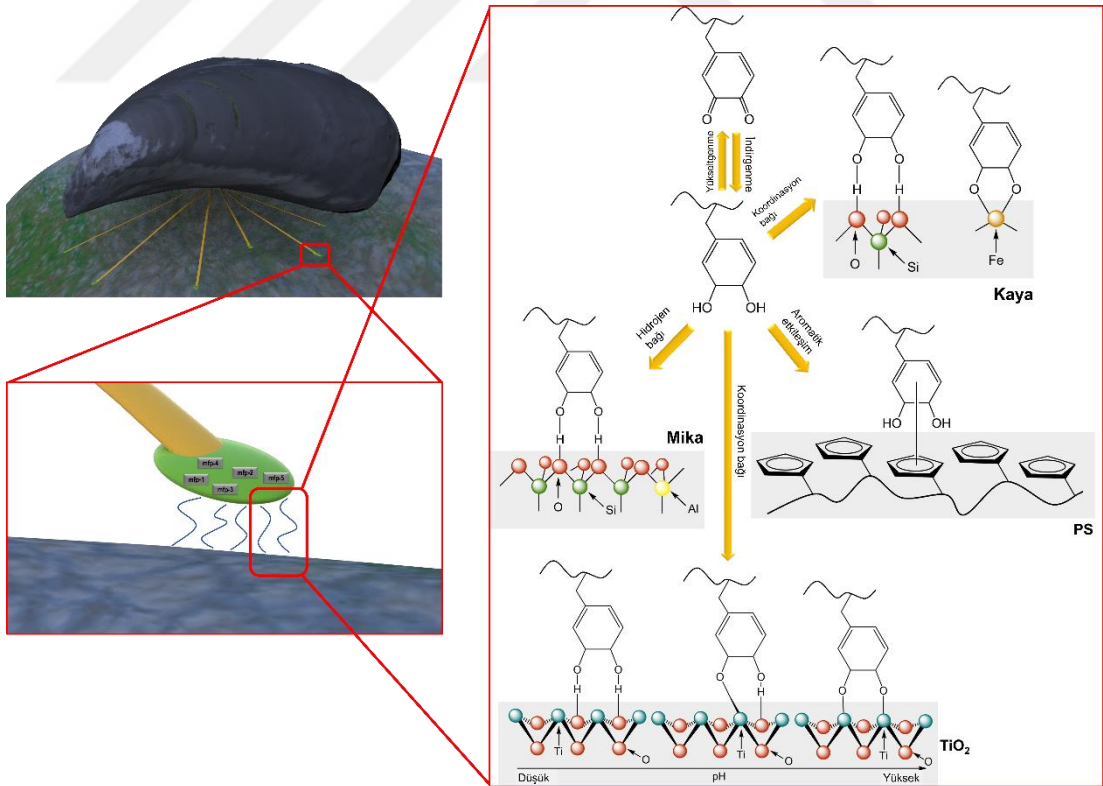
başına mekanik mukavemeti çok düşüktür ve farklı polimerlere inkorpore edilerek kullanılmaktadır. Cheng ve ark., şekil hafızalı poliüretana kollajen inkorpore ederek *in vivo* çalışmalarda materyalin biyouyumluluğunu artırdığını bildirmiştir[73]. Dolete ve ark., elektroegirme metodu ile kollajen/kitosan yara örtü materyali oluşturarak antimikrobiyal etkisini incelemişlerdir[74]. Islam ve ark., hidroksiapatit ve kollajenden kemik doku iskelesi oluşturularak mekanik özelliklerini incelemişlerdir[75].

2.5. Poliüretan Temelli Yapıştırıcılarda Biyomimetik Yaklaşımlar

2.5.1. Midye Mimetik Yapıştırıcılar

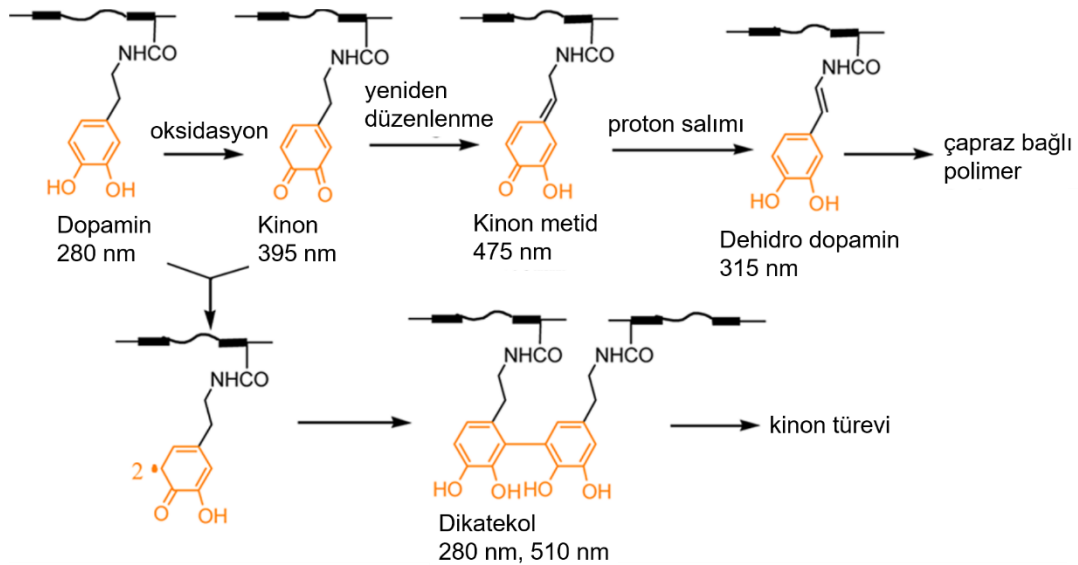
Doku yapıştırıcısı geliştirmede en büyük problemlerden biri nemli ortamda yapışmanın sağlanmasıdır. Son zamanlarda farklı tasarımlarda yüksek yapışma mukavemetine sahip bir çok biyoyapıştırıcı geliştirilmesine rağmen su altında yapışma gücü düşük olduğu için ticari boyuta ulaşamamıştır. Midyeler ıslak ve düzensiz ortamlarda neredeyse bütün yüzeylere (kayalık, mika, TiO₂, polistiren (PS)) hatta yapışmaya dayanıklı politetrafloroetilen (PTFE) yüzeylere bile sıkıca yapışabilmektedir[76,77]. Bu yapışma yeteneği midyelerin ayak uçları sayesinde seçilen yüzeyi algıladıktan sonraki yüzeye tutunma ve ardından bu bölgeden salınan proteinler ((mfp) mussel foot proteins, midye ayak proteini) vasıtasıyla yapışma sürecini içermektedir. Salınan proteinler mfp-1, mfp-2, mfp-3, mfp-4 ve mfp-6 olarak adlandırılmakta ve farklı oranlarda 3,4-dihidroksifenil-L-alanin (DOPA) içermektedir [78–80]. Yapışmadan başlıca sorumlu proteinler mfp-3 ve mfp-5'tir ve sırasıyla ~%25 ve ~%30 mol oranında DOPA içerirler[81–84]. Diğer salınan proteinler genellikle okside olan DOPA'yı tekrar indirgemekle ve korumakla sorumludur[85–92]. Yapılan çalışmalar yapışmanın DOPA amino asidinden kaynaklı olduğunu vurgulamaktadır. Mfp-3 proteini ile yapılan bir çalışmada DOPA amino asitlerinden arındırılmış proteinin yapışma gücünün çok azaldığı veya ihmal edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir[76]. Ayrıca protein içeriğindeki DOPA amino asidi arttıkça yapışma gücünün de arttığı görülmüştür[93]. Şekil 2.5'de görüldüğü gibi DOPA amino asidi, opozit yüzey ile yaptığı hidrojen bağı, metal-katekol koordinasyonu, elektrostatik etkileşimler, katyon- π ve π - π aromatik etkileşimleri sayesinde ıslak ortamlarda yapışmayı sağlamaktadır[76,94–97]. Mfp proteinleri midye ayağından salınmadan önce asidik çevrede yer aldığından (pH=5-6) sıvı formda salınabildiği, ancak alkali deniz suyu ile etkileştiğinde (pH=8) DOPA ile opozit yüzeyler arasında oluşan ikincil etkileşimlerden dolayı jelleşmenin gerçekleştiği ve yapışma sağlandığı rapor

edilmiştir[77]. Ancak DOPA'nın pürüzlü yüzeyde daha düzgün yüzeylere nazaran daha geç sürede yapıştığı rapor edilmiştir. Bir çalışmada mfp-3 proteininin daha pürüzlü olan SiO₂ yüzeye (~1 nm) daha düzgün olan olan mika yüzeyden daha geç yapıştığı (~0.2 nm) görülmüş ve bunun nedeninin de protein-yüzey arası etkileşim oluşumunun daha fazla zaman gerektirmesi olduğu düşünülmüştür[98]. Öte yandan midyelerden bu proteinin yüksek miktarda elde edilmesi çok zordur. Bu nedenle DOPA içeren peptidler sentezlenmiş ve *Escherichia coli* bakterisi ile çeşitli rekombinant mfp proteinleri yüklü miktarlarda üretilmiştir. Ancak düşük verim, düşük DOPA içeriği ve yetersiz yapışma gücü gibi istenmeyen sonuçlar elde edilmiştir[99–104]. Bu nedenle biyomalzemelerde biyolojik olarak mfp proteinleri kullanmak yerine daha kolay bir yöntem olan polimer zincirine DOPA, dopamin ya da katekol grubu inkorpore edilmektedir. Bu kapsamda kitosan-pluronik F-127, hyalüronik asit-pluronik F-127, hyalüronik asit, polietilen glikol, poliallil amin, poliakrilat/polimetakrilat ve poliüretan gibi polimerlere DOPA, dopamin veya katekol grupları inkorpore edilerek daha ucuz ve kolay yollarla su altında yapışabilen yapıştırıcılar geliştirilmiştir[77,105–111].



Şekil 2.5. Midye yapışma proteinlerinin farklı yüzeylere DOPA bazlı yapışma mekanizması. Proteinler ve farklı substrat yüzeyleri arasındaki muhtemel bağlar metal-DOPA koordinasyon bağı, hidrojen bağı ve aromatik etkileşimlerdir. [76]

Sun ve ark., lizin-dopamin molekülünü sentezleyerek bu molekülü heksametilen diizosiyanat ve PEG ile sentezledikleri pre-poliüretan yapısına zincir uzatıcı olarak inkorpore etmişlerdir. Bu sayede enjekte edilebilir bir hidrojel yapıştırıcı elde etmişlerdir. Elde edilen polimeri öncelikle asidik koşullarda $FeCl_3$ ile karıştırarak pH-duyarlı hidrojel oluşturmuşlar ve farklı pH'larda oluşan mono, bis ve tris Fe^{3+} -katekol kompleksi ile jelleşme (1-2 s) koşullarını istedikleri gibi ayarlamayı başarmışlardır. Ayrıca bu şekilde elde edilen hidrojinin kendi kendini iyileştirebilme özelliği gösterdiğini de rapor etmişlerdir. Ayrıca sentezlenen polimerleri $NaIO_4$ ile etkileştirerek jelleşme zamanını istedikleri gibi ayarlamayı başarmışlardır. Malzemede öncelikle dopamin içeriğinin arttıkça jelleşme zamanının buna bağlı olarak azaldığını ve dopamin içeriğinin %6.4 tutulduğunda; $NaIO_4$:dopamin içeriği 1:1 iken jelleşme zamanının 19 dk, 1:2 iken 7 dk olduğunu tespit etmişlerdir. Bu işlemleri yüksek pH'da yaptıklarında bu sürenin bir kaç saniyeye düştüğünü belirtmişlerdir. Bu mekanizmanın UV-visible spektrofotometre ile asidik koşullarda (pH 6.2) $NaIO_4$ eklenince katekol miktarının azalarak *o*-kinon oluşumu üzerinden ilerlediğini ve zamanla *o*-kinon miktarının da azalarak yeni ürün oluşumu ve sonuç olarak bis-katekol oluşumu ile çapraz bağlanmanın sağlandığını ispatlamışlardır (Şekil 2.6). Ayrıca yan ürün olarak dehidro-dopamin oluşumu üzerinden de çapraz bağlanma gerçekleştiğini rapor etmişlerdir (Şekil 2.6)[77].



Şekil 2.6. Dopamin içeren poliüretan polimerinin $NaIO_4$ temelli çapraz bağlanma mekanizması [77]

Ateş ve arkadaşları klorojenik asit molekülünün katekol fonksiyonel uç gruplarından yararlanmak için 4,4'-methylenbis(siklohekzil izosiyanat) ve

PEG200'den oluşan poliüretan ana zincirine klorogenik asit inkorpore ederek yapıştırıcı özellikleri artırıp artırmadığını incelemiştir. Poliüretan zincirinde klorogenik asit miktarının arttıkça yapışma gücünün de arttığını ve çapraz bağlanma arttığı için biyozounurluğun düştüğünü belirlemiştir. Ayrıca RAOEC hücre hattı üzerinde yapılan *in vitro* sitotoksikite testine göre de ISO-10993-5'a göre Grade 1 düzeyinde hücre uyumluluğu gösterdiğini bulmuşlardır[112].

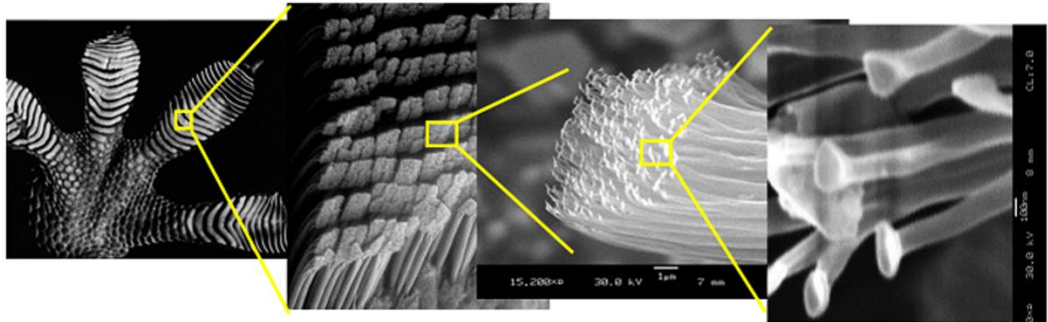
Kim ve Chung, poliüretanın biyoyuyumluluğunu artırmak için kullanılan alifatik izosiyanatların poliüretan kürlenmesini yavaşlatması nedeniyle poliüretana L-DOPA inkorpore etmişlerdir. İnkorporasyon yapılırken esterifikasyon, amidleme ve demetilasyon metodlarını kullanmışlar ve farklı verimlerde reaksiyonu gerçekleştirebilmişlerdir. Bu sayede poliüretanların yapışma gücünü artırabildiklerini rapor etmişlerdir[113].

Sun ve ark., poliüretana dopamin graft etmişler ve yapışma gücünün çok yükseldiğini bulmuşlardır. Ayrıca Fe ile çapraz bağlanma yapılmış yapışma gücünün %30 oranında artarak 5.2 MPa olduğunu rapor etmişlerdir[114].

Literatürde sadece doku yapıştırıcısı formunda değil farklı amaçlarla da DOPA inkorpore edilmiş poliüretan yapıları mevcuttur. Duan ve ark., farklı katekol fonksiyonel gruplar sentezlemişler ve bu fonksiyonalityi ispatlamak için poliüretana inkorpore ederek kaplama malzemesi olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır[115]. Chen ve ark., katekol içeren tanninleri poliüretan sentezinde kullanmışlar ve katekolün Ag(I)'i Ag(0)'a indirgeme potansiyelinden faydalanarak poliüretanın Ag salımı ve antibakteriyel özelliklerini incelemiştir[116]. You ve ark., heparin ile dopamin konjugasyonu yaparak heparin sentezlemişlerdir. Daha sonra kan uyumluluğu ve antikoagulan aktiviteyi artırmak; ve kan pıhtılaşması ve trombosit adezyonunu engellemek için heparini PU yüzeye kaplamışlardır[117]. Ayrıca son zamanlarda poliüretan üzerine poli(dopamin) kaplama yapılar sertlik, antibakteriyel özellik, UV bloklama özelliği, yapıştırma gücü ve kopma mukavemeti gibi özelliklerin iyileştirilmesi sağlanmıştır[118,119]. Bu çalışmalar ışığında dopamin inkorpore edilmiş poliüretanların kaplama materyali olarak bir çok farklı yüzeye yüksek yapışma sağladığı sonucuna varılmaktadır. Tez kapsamında sentezlenen yapıştırıcılara biyomimetik yaklaşım içermesi açısından dopamin metakrilamid inkorpore edilmiştir.

2.5.2. Gecko Mimetik Yapıştırıcılar

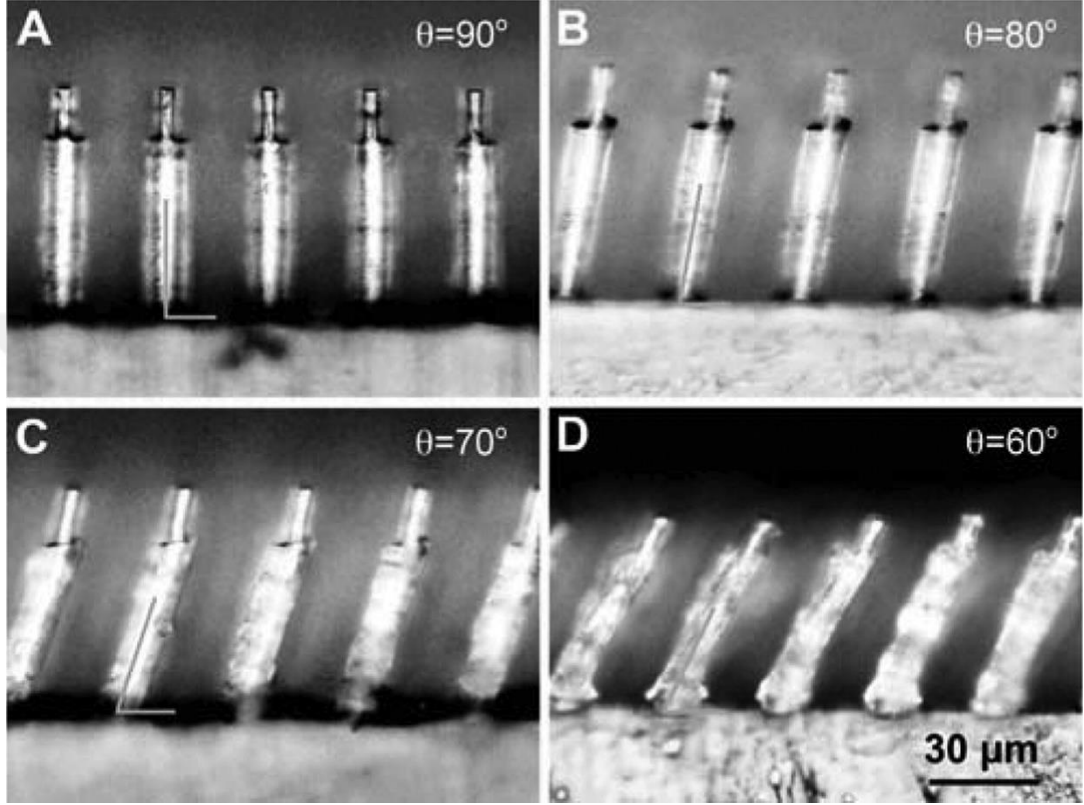
Geckolar dikey pürüzsüz yüzeylere bile tırmanabilecek yeteneğe sahiptir. Üstelik her defasında kolayca tutunma-ayrılama prosesini rahatlıkla yapabilmektedir. Yapılan çalışmalarda Gecko hayvanının bu prosesi rahatlıkla yapabilmesinin altındaki nedenin ayakları ve yüzey arasındaki van der Waals kuvvetleri olduğu ispatlanmıştır. Van der Waals kuvvetleri Gecko vücut ağırlığına sahip bir hayvan için oldukça zayıf bir kuvvettir. Ancak Şekil 2.7’de görüldüğü gibi bir Gecko ayak parmağı yaklaşık 1,000,000 adet seta ve her bir setada ortalama 100-1000 adet spatulae içerir. Her seta aralarındaki temasın engellenmesi için kare formunda ve her biri arasında 18 μm boşluktan oluşmaktadır. Bu da Gecko’nun her yüzeye yapışabilmesi için gerekli yüzey alanını sağlar. Autumn ve ark., Gecko ayağındaki tek bir fiberin yapışma gücünü ölçmüşlerdir. Sonuçlara göre 200-500 nm arasında bir yarıçapa sahip olan spatula şekilli yapıların 0.4 μN ve her bir seta’nın da 40-400 μN adezyon gücüne sahip olduğunu belirtmişlerdir[120]. β -keratinden oluşmuş bu ayak yapısı 45° eğimli formda olup yüzeye yaptığı sürtünme kuvveti sayesinde yüksek yapışma kuvvetlerine ulaşabilmektedir[121]. Bu sayede Geckolar geri dönüşümlü bir şekilde her yüzeye tutunma-bırakma işlemi yapabilmektedir.



Şekil 2.7. Gecko ayağında bulunan kılcalların farklı yakınlıklardaki SEM görüntüleri

Jin ve ark., Gecko’nun yapışma mekanizmasını taklit etmek için 90°, 80°, 70° ve 60°’lik açılarla PU mikro-nano yapılar üretmiş ve tutunma ve bırakma kuvvetlerini incelemişlerdir (Şekil 2.8). PU yapıştırıcı pedleri iki hiyerarşik seviyede üretmişlerdir. Silindirik sütunlardan oluşan birinci kısım 60 μm boyunda ve 20 μm yarıçapında, ve daha ince yapılardan oluşan ikinci kısım ise 7 μm kalınlığında ve 20 μm genişliğinde üretilmiştir. Burada yapışma ve sürtünme olmak üzere iki kuvvetin etki ettiği belirtilmiştir. Yaptıkları tribolojik çalışmalarda sekiz döngülük bir tutunma-bırakma prosesinde sürtünme kuvvetinin yapışma kuvvetine oranla tutunmada daha yüksek

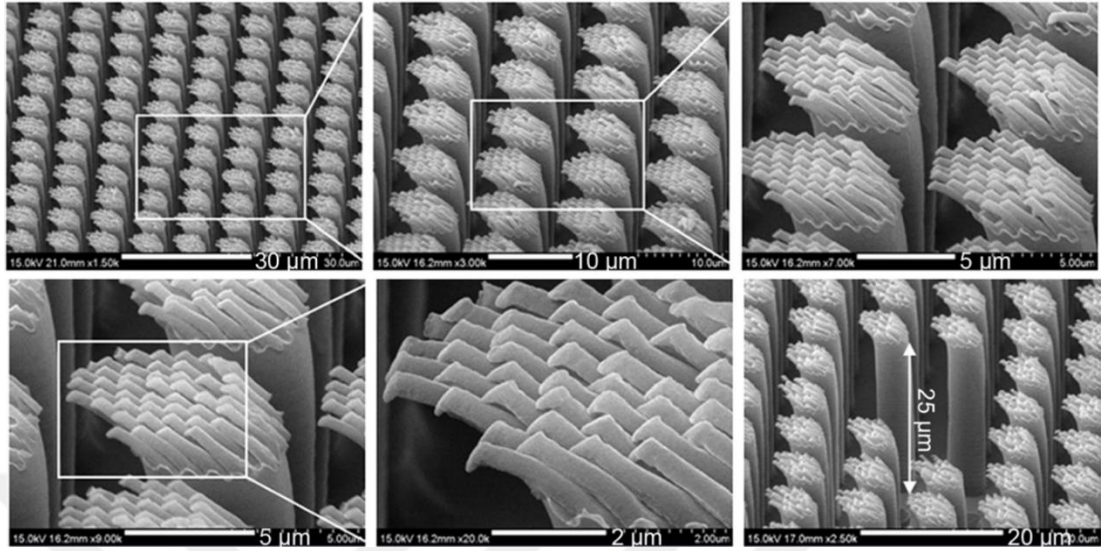
bırakmada daha düşük mukavemet gösterdiğini rapor etmişlerdir. Buna karşılık sürtünme kuvvetleri döngü sayısı ile düşerken yapışma anlamlı bir değişim göstermemiştir. En iyi yapışma mukavemetinin eğim açısı azaldıkça arttığını rapor etmişler ve 60°'lik açıyla tutunma kuvvetini ~5mN ve bırakma kuvvetini de ~ -3mN olarak bulmuşlardır[122].



Şekil 2.8. PU bazlı Gecko mimetik yapıştırıcı sütunların optik görüntüleri (A) 90°, (B) 80°, (C) 70° and (D) 60° eğim açısı [122]

Jeong ve ark., poliüretan-akrilat (PUA) bazlı nano ve mikro-nano boyutta hiyerarşik sütunların fabrikasyonu yapmışlardır (Şekil 2.9). Ürettikleri bu basit ve hiyerarşik nano boyuttaki kılcalların yapışma güçlerini test etmişler ve düz yüzeylerde basit yapıdakilerin (~ 21 N/cm²) hiyerarşiğe (~ 9 N/cm²) oranla daha yüksek yapışma gücü gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bunun nedeninin yüzey başına düşen nano kılcal sayısının basitte hiyerarşik olana oranla daha yüksek sayıda olmasından kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak pürüzlü yüzeylerde pürüz oranı arttıkça (<20 µm) basit nano yapıların yapışma gücünün dramatik bir şekilde azaldığı ancak hiyerarşik yapıların 10 µm'ye kadar anlamlı bir düşüş göstermediğini rapor etmişlerdir. Bunun nedeninin hiyerarşik nano yapıların daha uzun olması (25 µm) dolayısıyla pürüzlü

yüzeylerde ara kısımlara daha iyi penetre olmasından kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir[123].



Şekil 2.9. PUA bazlı Gecko mimetik yapıştırıcıların mikro/nano boyuttaki SEM görüntüleri [123]

2.6. Kemik Çimentoları

Günümüzde kemikteki hasarlı bölgelerin onarımında yardımcı olan polimerik özellikteki kemik çimento sistemleri oldukça önemlidir. Kemik çimentoları kemik erimelerine bağlı kemik tedavilerinde plaka ve vidalar gibi implantların sabitleştirilmesinde ve güçlendirmesinde kullanılmaktadır. İdeal kemik çimentoları hücre bağlanmasını ve büyümesini kolaylaştırmalı, mekanik ve fiziksel bütünlüğünü koruyarak çevredeki dokuya zarar vermeden çapraz bağlanma ile bir ağ oluşturarak polimerize olmalı, kemik ve implant arasındaki boşluğu doldurarak hareketini engellemelidir. Polimetil metakrilat (PMMA) temelli çimentolar, kalsiyum fosfat temelli çimentolar ve poliüretan temelli kemik çimentoları olmak üzere üç temel çimento kemik hasarlarının tamirini içeren uygulamalarda kullanılmaktadır.

Akrilik kemik çimentoları 40 yıldan fazla bir süredir ortopedik operasyonlarda en geniş kullanıma sahip biyomalzemelerdir. Akrilik kemik çimentosu ilk kez 1960'ların başlarında İngiliz ortopedist Dr. John Charnley tarafından total kalça değişimi ameliyatı için kullanılmıştır[124]. Kalça protezi ameliyatlarının yaklaşık %80'inde, diz protezi ameliyatlarının %90'ında kemik çimentosunun kullanıldığı bilinmektedir. Akrilik kemik çimentoları temel olarak toz kısmı içeren bir paket ve sıvı kısmı içeren cam bir ampül olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Katı kısım PMMA partikülleri ve polimer başlatıcısı, sıvı kısım metil metakrilat (MMA) monomeri ve

polimerizasyon hızlandırıcısı içerir. Ticari olarak piyasada çeşitli akrilik kemik çimentoları bulunmaktadır (Tablo 2.2). Ortopedik işlemlerde akrilik çimentolar büyük önem arz etmekle birlikte birçok dezavantajı da bünyesinde barındırmaktadır. Yüksek polimerizasyon sıcaklığı nedeniyle termal hücre ölümlerine sebebiyet vermesi, içerdiği monomer kalıntısının kimyasal toksisiteye sebep olması, çevre dokularla olan etkileşimde gözlenen inflamatuvar etki, mekanik dayanımın yetersizliği sonucu çatlak ve kırılma oluşumu, çimento ve kemik arasında sertlik uyumsuzluğu bu dezavantajlar arasındadır[125]. Ayrıca PMMA kemik çimentosunun hastaya uygulanmasından belirli bir süre geçtikten sonra çimentonun polimerleşme özelliğinden dolayı, hacimde küçülme ve dolayısıyla çimentoda çekme davranışı gözlenmesi sonucu istenilen etkiyi gösterememesi önemli bir dezavantajdır.

Güncel yaklaşımlar bu dezavantajların ortadan kaldırılmasına yönelik çok sayıda araştırmayı içermektedir. Akrilat temelli yapıştırıcı sistemlerin biyouyumluluğunu artırmak amacıyla doğal kemik yapısına benzeyen hidroksiapatit (HA) parçacıklarının ilave edilmesi bu araştırmalardan biridir. Hidroksiapatit parçalarının PMMA ana yapısına eklenmesinin, yapıştırıcı sistemin kemik hücrelerinin üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir[126]. Ayrıca PMMA-HA kompozitlerinin mekanik özellikleri birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Kemik çimentosuna ağırlıkça %40'a kadar HA eklenmesinin kırılma dayanımını ve esneklik modülüsünü arttırdığı; çekme ve basma dayanımlarında bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. İlave olarak, HA'nın açığa çıkan ısıyı emerek ısı azaltıcı görevi gördüğü ve sonuç olarak sertleşme sıcaklığını düşürdüğü belirtilmiştir[127].

Akrilik kemik çimentolarının diğer bir dezavantajı cerrahi işlem yapılan bölgede enfeksiyon oluşumuna neden olmasıdır. Enfeksiyon oluşumunu engellemek amacıyla antibiyotik yüklü kemik çimentoların sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaç doğrultusunda gentamisin yüklü kemik çimentolarının, ameliyat sonrası enfeksiyon oranını %6'dan %1,6'ya düşüğünü rapor edilmiştir[128]. Ayrıca ısıya dayanıklı tobramisin, eritromisin, vanomisin ve klindamisin gibi diğer antibiyotikler de toz halinde çimentoya eklenmesinin enfeksiyona karşı etkili olduğu ve mekanik özelliklerinde değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir[129].

Son yıllarda ise özellikle doğal maddelerin katkılanması ile kemik çimentolarının dezavantajlarının iyileştirilebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda kitosanın, biyouyumluluğu arttırmak amacıyla ticari olarak uygulanan çimento formülasyonlarına eklendiği çalışmalar mevcuttur. Kitosanın özellikle HA gibi

biyoaktif maddeler ile birlikte farklı oranlarını içeren kompozitlerin kemik dokusunu tamir etmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ayrıca ortopedik cerrahide kullanılmak üzere doğal HA kemik tozu, toz kitosan ve ticari PMMA'dan oluşan bir kompozisyon geliştirilmiştir. Kitosanın katkılanmasıyla kemik çimentosunun gözenekli bir yapıya sahip olduğu ve böylece kemik dokusunun çimentonun içine doğru büyümesine olanak sağlayarak daha dayanıklı bir hal aldığı bildirilmiştir[130].

Akrilik kemik çimentolarına uygulanan bu modifikasyonlar çimentonun özelliklerine olumlu etki yaratmasına rağmen çimentonun kemik ve implant arasında direkt bir ilişkisinin bulunmaması biyoaktif kemik çimentolarını gündeme getirmiştir. Bu bağlamda yapılan araştırmalar biyoaktif özellik sergileyen kalsiyum fosfat çimentoları üzerine yönelmiştir[125]. Kalsiyum fosfat çimentolar özellikle diş ve tıbbi uygulamalarda önemli bir yer tutmaktadır. Kalsiyum fosfat çimentoları toz ve sıvı olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Toz kısmı, amorf kalsiyum fosfat (ACP), dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD), dikalsiyum fosfat anhidroz (DCPA), α -trikalsiyum fosfat (α -TCP), dikalsiyum fosfat (DCP), tetrakalsiyum fosfat (TTCP), monokalsiyum fosfat monohidrat (MCPM) veya kalsiyum karbonat (CC) bileşenlerinden bir veya birkaçını sıvı kısmı ise, sodyum fosfat ve su içermektedir[131].

Kalsiyum fosfat çimentoları, sert dokuya benzemesi, biyoyumlu olması, polimerizasyon yerine su ile etkileşimi sonucu çimento özelliğini göstermesi, ısı nekrozuna sebebiyet vermemesi[132,133] gibi önemli özelliklere sahip olmasına rağmen; zayıf mekanik özelliklere sahip olması, makro-boşlukların bulunmaması ve yavaş biyobozunur özellik göstermesi kullanımını sınırlamaktadır (Tablo 2.2) [134,135].

Tüm bu bilgiler ışığında kemik tedavilerinde uygulama bulan hem akrilik çimentolar hem de kalsiyum fosfat çimentolar yoğun ilgi görmekle birlikte uygulama sonrasında istenmeyen birçok dezavantajı bünyesinde barındırdığı ve kemik onarımını içeren tedavilerinin başarısını sınırladığı sonucuna varılmaktadır. Bu olgu alternatif yaklaşımların dikkate alınması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Poliüretan yapılarının hem mükemmel biyoyumluluğu hem de istenilen özelliklerde yapıştırıcı mekanizmaların hazırlanmasına olanak vermesi ise poliüretan temelli bir kemik çimentosunun alternatif olabileceği fikrini kuvvetlendirmiş ve araştırmaların bu alana yönelmesine zemin hazırlamıştır.

Tablo 2.2. Kemik hasarlarının tamirinde yaygın uygulama bulan ticari kemik çimentoları

| KEMİK ÇİMENTO | TİCARİ ADI | BİLEŞENLER |
|-----------------------------|-------------------|--|
| Akrilik Kemik Çimentoları | Palacos® R | Metilakrilat ile kopolimeri P(MMA/MA) |
| | Genta Cement® 1&3 | Poli (metil metakrilat) (PMMA),metil metakrilat (MMA), bütül metakrilat, gentamisin sülfat |
| | CMW® 1&3 | Poli (metil metakrilat) (PMMA),metil metakrilat (MMA) |
| | Simplex P | Poli (metil metakrilat) (PMMA) stiren kopolimeri P(MMA/ST) |
| Kalsiyum Fosfat Çimentoları | Biobon® | Dikalsiyum fosfat dihidrat, alfa-trikalsiyum fosfat |
| | BoneSource® | Dikalsiyum fosfat anhidroz, tetrakalsiyum fosfat |
| | Norian SRS® | Monokalsiyum fosfat monohidrat, kalsit, alfa-trikalsiyum fosfat |

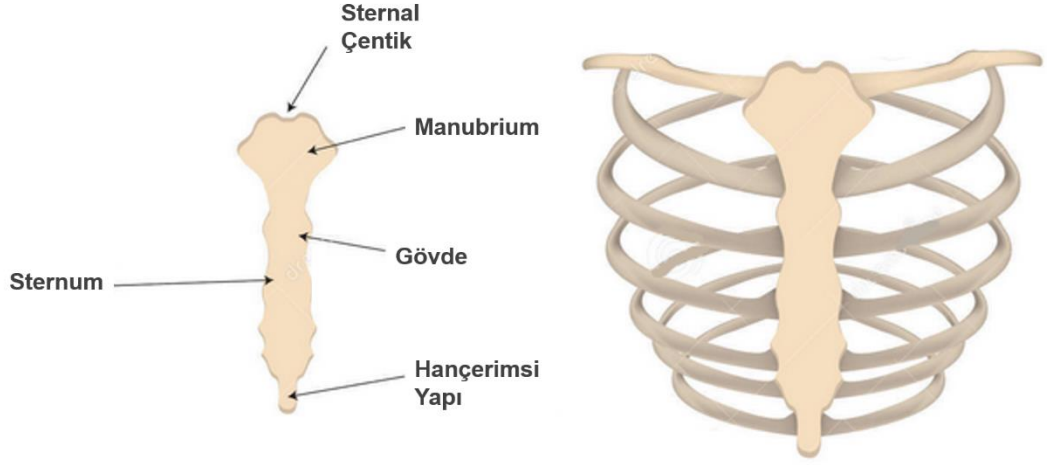
Son yıllarda poliüretan temelli kemik yapıştırıcıların en belirgin örneği Kryptonite ticari ismiyle bilinmektedir. Kryptonite, hint yağı temelli kemik çimentosu olup cerrahi operasyon sırasında karıştırılabilir reaktif izosiyanat ve kalsiyum karbonat dolgu maddesi ihtiva etmektedir. Esas olarak kemik dolgu maddesi amacıyla geliştirilen Kryptonite'in kemik yapıştırıcısı olarak kullanımı da önerilmekte ve bazı kemik parçalanmalarını içeren vakalarda kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca Kryptonite'in kemik çimentosunun sternum kapatma operasyonları sonrası sternal komplikasyonları üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar da mevcuttur[3,136]. Bu bağlamda Fedak ve arkadaşları sternum kapatma operasyonlarında çimentonun kullanımının potansiyel yara enfeksiyonlarını azaltacağı, iyileşmede olumlu etkisi olabileceği fikrini savunmuştur. Ancak yapılan çalışmada cerrahi operasyonlarda karşılaşılan sorunları içermeyen kadavra sisteminin kullanılmasının gerçeği temsil etmediği ve çalışmanın bir adım ileri adıma taşınması gerektiği rapor edilmiştir[3]. Bununla beraber Kryptonite kemik çimentosunun kısa sürede gerçekleşen polimerizasyonu (8 dk) sonucu isteğe bağımsız bir şekilde donma özelliği uygulayıcılar için dezavantaj yaratmakta ve çalışmada kısıtlamalara neden olmaktadır.

Yine Kryptonite kemik çimentosunun pre-polimer olarak -NCO açık uçlu aromatik diizosiyanatlardan oluşması homojen bir polimerizasyon gerçekleşmemesi durumunda biyouyumluluğu ile ilgili büyük endişeler ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca Kryptonite üretici firmasının el değiştirmesi nedeniyle 2016'dan itibaren üretime ara verilmiş olup ürüne ulaşım oldukça kısıtlıdır.

2.7. Sternal Kapama İşleminde Uygulanan Geleneksel Yöntemler

Sternal komplikasyonlardan kaçınabilmek için iyi bir sternal sabitleme şarttır[137]. Bu amaçla pratikte birçok mekanik teknik geliştirilmesine karşın hala yüksek oranlarda ölümle sonuçlanan problemler mevcuttur. Bu teknikler avantaj ve dezavantajlarına göre özetlenirse;

- Bu tekniklerin başında tekli çelik teller ile sternal sabitleme gelmekte ve mevcut teknikler arasında kullanım olarak ilk sırayı almaktadır. Çelik tellerle yapılan standart kapamada toplamda 6-7 adet paslanmaz çelik tel, ikisi manubriumda (Şekil 2.10) sternumun içinden, kalanlar gövdede kaburgalar arası boşluklardan tam olarak karşılıklı gelecek biçimde geçirilerek sternum kapatılır (Şekil 2.11A) [138,139]. Çelik tellerle kapama tekniği, ucuz olması ve uygulayıcının deneyimine bağlı olarak görece güvenli olması ilk yaygınlaştığı dönemlerde en etkili kapama tekniği olarak görülmüştür[140]. Bununla birlikte uygulayıcının tecrübesine bağlı olması, tellerin gevşeyip açılması, kırılması veya kemiği kesmesi gibi nedenlerle sternal ayrılmanın meydana gelebildiği birçok kez rapor edilmiş ve bu sayılan durumlar çelik telle sabitlemenin dezavantajları olarak ortaya konmuştur[141]. Ayrıca çelik tellerin kemiği kesmesi ve bir açıklık oluşması sonucu meydana gelen enfeksiyon durumu hastanın hem yatış süresi hem de hastahane maliyetini artırmakta ve ölüm olaylarında önemli bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için çift çelik teller geliştirilmiş olmakla beraber çift çelik telin sonundaki lehimli kısmın, telin manubrium içinden geçirilmesine imkân vermemesi önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilmektedir[142].

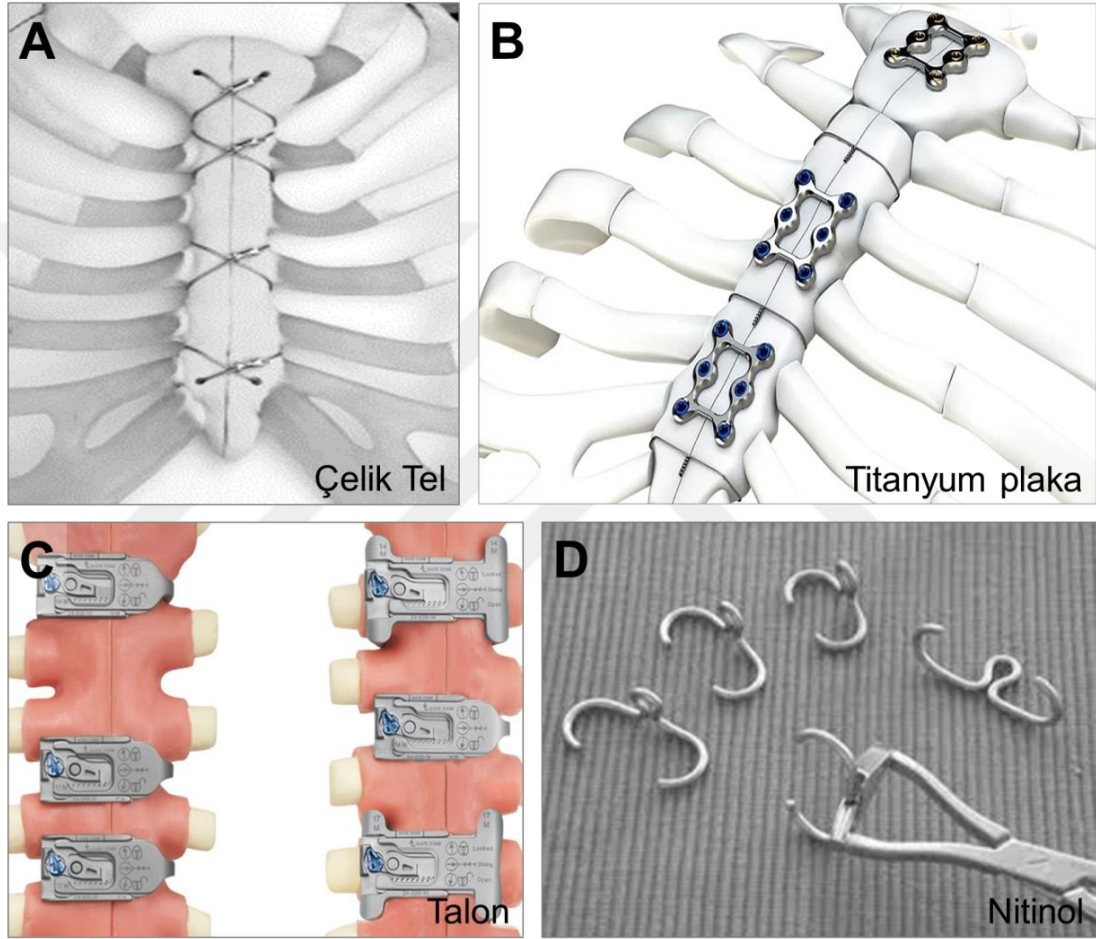


Şekil 2.10. Sternumun kısımları

- Titanyum plaklarla sternal kapama, rijit sabitleme tekniği olarak 1950'lerden bu yana uygulama alanı bulmaktadır. Bu yöntem çoğunlukla telle kapamanın uygun olmadığı durumlarda ve özellikle tellerin kırılma riski taşıdığı kemik erimesi olan hastalarda tercih edilmektedir[143]. Ayrıca kullanılacak plak türleri belirli olup hangi plak tipinin ve sayısının seçimi ile plakların sternum üzerinde yerleştirileceği yerlerin belirlenmesi uygulayıcı cerrahın öngörü ve tecrübesine bağlıdır. Ortalama bir sternum kapamada 5-7 plak kullanılmakta ve vida sistemi içermekte olup sternal kapama işlemi uzun sürmektedir (Şekil 2.11B). Rijit sabitlemenin yaygın kabul görmemesinin en önemli nedeni olarak plak ve vida sisteminin çelik tellere oranla çok daha pahalı olması ve acil bir durumda göğüs boşluğuna tekrar müdahale etmenin zorluğu gelmektedir[144].
- Yine çelik tel ve plaklara alternatif olarak geliştirilen Talon adı verilen diğer bir mekanik sternal kapama yönteminde iki eş parçadan oluşan titanyumdan yapılmış aparatlar, kaburgalar arası boşluklara karşılıklı olarak yerleştirilmektedir (Şekil 2.11C). Bacak ve ayak kısımlarıyla sternumu saran bu iki eş parça, sternumun üzerinde cırcırlı bir kilit mekanizmasıyla birbirlerine kenetlenmektedirler[145]. Bu yöntemin diğer mekanik yöntemlere göre oldukça pahalı olması ve kişinin kaburga kemiklerine uyum sorunu gibi önemli dezavantajları içermesi nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır.
- Bu yöntemlere ek olarak Nitinol isminde nikel ve titanyum karışımından oluşan şekil hafızalı kapama sistemine sahip aparatlar geliştirilmiştir (Şekil 2.11D). Bu aparatların pahalı olması, sıcaklığa bağlı bir şekil hafızaya sahip kilit sistemi nedeniyle ortam sıcaklığından etkilenmesi ve darbe dayanımının düşük olması

nedeniyle kemikte kırılma meydana getirmesi dezavantajları olarak rapor edilmiştir[146].

- Polimer temelli bir sistem olan mersilene şerit, 5 mm genişliğinde ve 30 cm uzunluğunda, iki ucunda büyük iğneler bulunan poliesterden dokunmuş bir malzemedir[147]. Bu yöntem çelik tellere alternatif olarak geliştirilmiş olmasına rağmen uygulamadaki bazı zorluklar ve pahalı olması nedeniyle cerrahlar arasında kabul görmemiştir[148].



Şekil 2.11. Geleneksel sternal kapama yöntemleri

2.8. Biyomedikal Uygulamalarda Fotopolimerizasyon Tekniği

Fotopolimerizasyon; fotobaşlatıcının uygun bir dalgaboyundaki ışık absorpsiyonu sonucu oluşan ve monomer ya da pre-polimer yapılarını çapraz bağlı yapılara dönüştürülmesiyle polimerin elde edilmesini içeren bir tekniktir. Son otuz yıl içerisinde çok sayıda araştırmaya konu olan fotopolimerizasyon tekniği hem oda sıcaklığında polimerizasyona olanak sağlaması hem de polimerizasyon süresinin hızlı ve kontrol edilebilir olması yönüyle ilgi odağı haline gelmiştir. Günümüzde özellikle

kemik ve doku mühendisliğinde kullanılan biyomateryallerde fotopolimerizasyon tekniği dikkat çeken bir uygulamadır[149–152].

Biyomateryallerde fotopolimerizasyon tekniğininin termal polimerizasyon tekniğine tercih edilmesi önemli avantajlara sahip olmasından kaynaklanır. Fotopolimerizasyon tekniğinde, polimerlerin fizyolojik değerlere yakın sıcaklık ve pH'da sentezlenmesi, çözücüsüz ortamda polimerleşebilmesi nedeniyle çevreye olumlu etkisi, polimerleşme süresinin hızlı ve kontrol edilebilir olması ve sağlığa zararlı yönünün bulunmaması önemli avantajlardır[153]. Fotopolimerizasyon tekniğinin uygulamalarında poliester-akrilat türevleri, polieter-akrilat, polioliol-akrilat türevleri, poliüretan-akrilat türevleri, yağ-akrilat türevleri ve tiyolen sistemler gibi çok sayıda kimyasal maddenin UV ışık ile kürlenebilme özelliği incelenmiştir[154]. Mikroçiplerde, optik reçinelerde, kil ve metal nanokompozitlerde, mikrolenslerde, iki foton polimerizasyonu, katı-faz polimerizasyonu, arayüz polimerizasyonu ve yapıştırıcı sistemler gibi çok sayıda uygulamada kullanıldığı da bilinmektedir[155].

Ayrıca güncel yaklaşımlar UV ışık ile kürlenebilme özelliğinin biyoyapıştırıcı sistemlerde önemli bir alan olduğu yönündedir. Bu bağlamda 1997 yılında N-vinilpirolidon dayalı UV-kürlenebilir ilk yapıştırıcı sentezlenmiştir[156]. Bu çalışmadan birkaç yıl sonra foto-çapraz bağlanabilir kitosan temelli güçlü sızdırmazlık yeteneğinde bir biyoyapıştırıcı üretilmiştir[157]. Sonraki çalışmalar ışığa hassas polimerlere dayalı bir biyoyapıştırıcı geliştirmek adına farklı malzemeleri ortaya koymuştur. Ferria ve ark., yaptıkları çalışmada 2-izosiyanoetil metakrilat ile modifiye edilen polikaprolakton polimerinin Irgakür® 2959 fotobaşlatıcı varlığında UV ışık altında polimerizasyona tabi tutarak bir formülasyon hazırlamışlardır[158]. Xue ve ark., akriol-poli (vinil alkol) (UV-PVA), dopamin metakrilamid (DMA) çapraz bağlayıcı ajan ve Darokür 1173® fotobaşlatıcı kullanımı ile UV ışık altında çaprazbağlanabilir bir biyoyapıştırıcı geliştirmiştir. Sonuç olarak fotopolimerizasyon tekniği ile elde edilen jellerin biyomedikal alanda kullanılabilecek özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir[159]. Marques ve ark., ise yaptıkları çalışmada fotopolimerizasyon tekniği ile biyoyapıştırıcı olarak kullanılacak olan laktik asit temelli düşük molekül ağırlıklı oligomerler sentezlemiştir. Sentezlenen laktik asit oligomerlerin işlevsel –OH uç gruplarının metakrilik anhidrit ile fotoreaktif pre-polimeri elde edilmiştir. Elde edilen biyoyapıştırıcının güçlü mikrobiyal ve biyoyumlu özellik sergilediği ve daha ayrıntılı bir karakterizasyon sonucunda biyoyapıştırıcı olarak uygulamalarda kullanılabileceği rapor edilmiştir[160]. Bir başka

çalışmada ise laktik asit temelli oligomer yapı, fotoreaktif özellik kazandırmak amacıyla fonksiyonel izosiyanat taşıyan doymamış akrilik ester (LAROMER® LR 9000) molekülüyle modifiye edilmiştir. Çalışma sonucunda üretilen malzemenin biyoyapıştırıcı olarak biyomedikal uygulamalar için uygun özellikler sergilediği bildirilmiştir[161]. Bu çalışmalarda ortaya çıkan önemli sonuç fotobaşlatıcı sistemleri içeren formülasyonların yapısal monomerinin biyouyumluluğuna bağlı olmakla birlikte biyolojik sistemlerde güvenle kullanılabileceği yönündedir[162–164]. Bu nedenle tez kapsamında hızlı ve güçlü yapıştırımayı sağlaması ve biyouyumluluk açısından bir sorun ortaya çıkarmaması, fotobaşlatıcı sisteminin tercih edilmesindeki temel noktalardan biridir.



2.9. Tez Çalışmasının Amacı

Tez kapsamında tamamen biyoyumlu ve biyomimetik dizayn içeren, uygulandığı kemik-kıkırdak bölgesi için yapısal uyumluluğa sahip, inflamasyona karşı antibakteriyel özellikte ve ayrıca uygulama kolaylığı bulunan UV-kürlenabilir hızlı ve güçlü yapıştırma özelliklerine sahip sternal kapamada kullanılacak yeni biyoyapıştırıcı formülasyonlarının geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu bağlamda sentezlenen polimerlerin yapısı ve hedeflenen özellik ilişkisine bakarsak aşağıdaki gibi yapıştırıcı formülasyonlarının geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Mekanik Dayanımı Yüksek Yapıştırıcı Eldesi: Tez kapsamında dizayn edilmiş poliüretan-akrilat sistemi, UV-kürleme aşaması içerdiği için yeterince mekanik dayanımı yüksek yapıştırıcıların oluşturulmasına imkan sağlamıştır. Ayrıca poliüretan sentezinde kullanılan alifatik izosiyanat da mekanik dayanıma katkı sağlaması ve PEG'ler ile yapıştırıcıya esneklik kazandırarak vücut içi uygulamalarda kullanılacak bir dengenin oluşturulması planlanmıştır.

Biyoyumlu ve Biyobozunur Yapıştırıcı Eldesi; Sternal kapamanın uygulandığı kısım vücut içi olup bu tür malzemelerin ASTM standartlarına göre en az "Grade 1" seviyesinde yüksek biyoyumluluk içermesi gerekmektedir. Bu nedenle yapıştırıcı dizaynında biyoyumluluğa katkı sağlayacak bileşenler kullanılmıştır. Sternal yapıştırma sonrası kemik ve kıkırdak dokusunun kendini yenileyerek o bölgeyi tekrardan doldurmasında yapıştırıcı formülasyonun biyobozunurluk ve ağ yapısı oldukça önemlidir. Bu nedenle hazırlanan sistemin PEG ve β -siklodekstrin yapılarını içermesi ve çapraz bağlı bir sistem oluşturulması bu amaca yönelik dizaynın bir yansımasıdır.

Enjekte Edilebilir Yapıştırıcı Eldesi: Uygulama sırasında ön hazırlama işlemi gerektirmeyen enjekte edilebilir formatta yapıştırıcının hazırlanması uygulayıcı açısından oldukça önemli olup poliöl oranları ve özellikle PEG moleküler ağırlığı ile bunun ayarlanması planlanmıştır.

Antibakteriyel Özellikte Yapıştırıcı Eldesi: Sternal kapama sonrası biyolojik komplikasyon ve enfeksiyon riskini azaltmada sistemik antibiyotikler önemli role sahiptir. Çalışmada sternal kapama sonrası hastaya damar yolu ile en yaygın olarak verilen antibiyotik olan gentamisin antibiyotiğinin, hem β -siklodekstrin halkaları hem de ağ sistemi içerisinde hapsedilerek antibakteriyel özellik kazandırılması amaçlanmıştır.

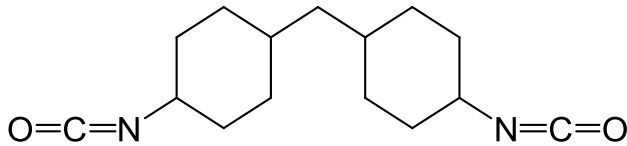
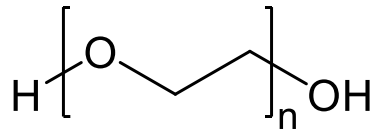
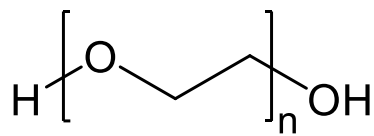
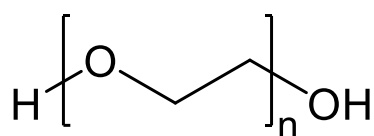
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

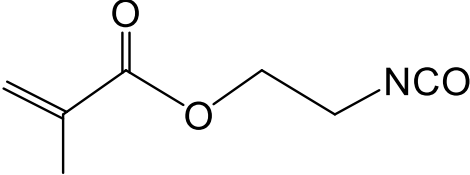
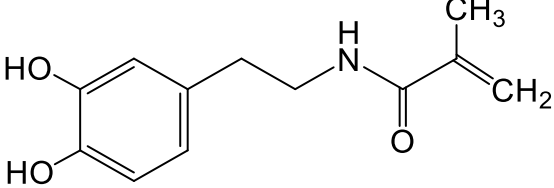
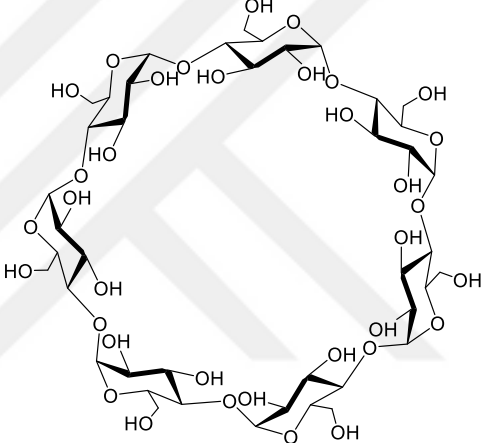
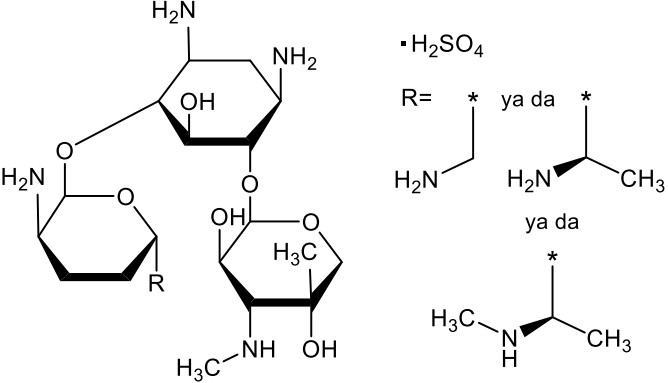
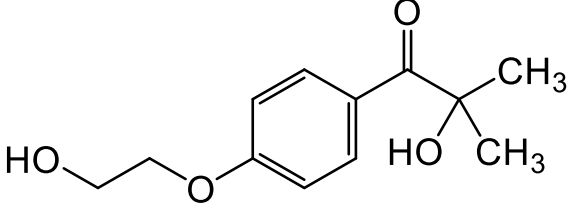
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez kapsamında kullanılan sentez amaçlı tüm maddeler kimyasal özellikleri ile Tablo 3.1’de verilmiştir. Biyolojik aktivite ve yapısal analiz çalışmaları için gerekli olan sığır serum albümini (BSA), fibrinojen, sodyum dodesil sülfat (SDS), tiazol blue tetrazolyum bromür (MTT), penisilin-streptomisin, Luria-Bertani broth, triptik soy broth, agar, hegzadesiltrimetilamonyum bromür (HETAB), DMSO-d₆, etanol, sodyum tetraborat (Na₂B₄O₇), sodyum bikarbonat (NaHCO₃), tetrahidrofuran (THF), sodyum hidroksit (NaOH), etil asetat, jelatin, kollajen, serisin, eozin Y, toluidin mavisi, DMEM ve *o*-dianizidin Sigma’dan; formaldehit, Schiff ajanı ve light green Merck’ten; ksilen Carlo Erba’dan; Hematoksilen Fischer Scientific’ten; fetal sığır serumu (FBS) Gibco’dan; nitrit/nitrat deney kiti Cayman Chemical’dan; ticari doku yapıştırıcı siyanoakrilat (embolizan ajan); Invamed/Venablock’tan ve periyodik asit AnalAR NORPAMUR’dan temin edilmiştir. Ayrıca *E. Coli*, *P. Aeruginosa* ve *S. Aureus* Atatürk Üniversitesi’nden ve L-929 hücreleri de Hacattepe Üniversitesi’nden temin edilmiştir.

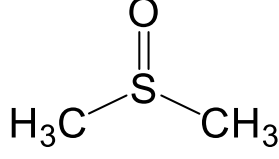
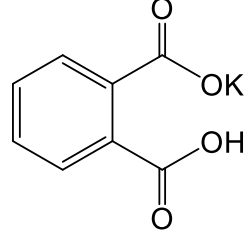
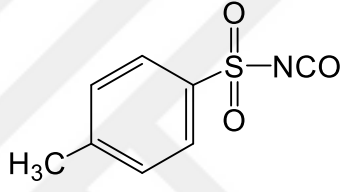
Tablo 3.1. Sentez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler

| | |
|--|--|
| 4,4'-Metilenbis (sikloheksil izosiyanat) (Sigma) |  |
| Polietilen glikol 200 (Sigma) |  |
| Polietilen glikol 400 (Sigma) |  |
| Polietilen glikol 600 (Sigma) |  |

Tablo 3.1. (devam)

| | |
|---|---|
| <p>2-izosiyanatoetil metakrilat (Sigma)</p> |  |
| <p>Dopamin metakrilamid</p> |  |
| <p>β-siklodekstrin (TCI)</p> |  |
| <p>Gentamisin sülfat (Sigma)</p> |  <p>•H₂SO₄ R= * ya da * H₂N-CH₂-CH₂-* ya da H₂N-CH(CH₃)-CH₂-* ya da H₃C-NH-CH(CH₃)-CH₂-*</p> |
| <p>Irgakür-2959 (2-hidroksi-4'-(2-hidroksietoksi)-2-metilpropiofenon) (TCI)</p> |  |

Tablo 3.1. (devam)

| | |
|--|---|
| Dimetil sülfoksit (DMSO) (Merck) |  |
| Potasyum hidrojen ftalat (Sigma) |  |
| <i>p</i> -toluensülfonil izosiyanat (Sigma) |  |

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Araç-Gereçler

Sentezlenen polimerlerin yapısal karakterizasyonu için Perkin Elmer UATR Two model FTIR ve Bruker 400 NMR spektroskopisi ve yüzey özellikleri için Leo EV40 SEM ve Park Systems XE-100E model AFM cihazı kullanılmıştır. AFM analizinde iğnenin yüzeye temas ettiği (contact mode) ile ölçümler gerçekleştirilmiştir. Kullanılan iğne ucunun yay sabiti 40 N.m⁻¹, iğnenin uzunluğu 30 µm, rezonans frekansı ise 325 kHz'dir. Tez kapsamında termal analizler Shimadzu 50 Diferansiyel Termal Analizör (DTA), Shimadzu 60 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Shimadzu 50 Termogravimetrik Analizör (TGA) ile gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sırasında FTIR ölçümleri 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında ve ATR yüzey tarama sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Termal analizlerde ısıtma hızı TGA, DTA ve DSC için 10 °C/dk olarak ayarlanmış olup numunelerdeki kütle kaybı değerleri TGA ile, termal bozulma sıcaklıkları DTA ile ve camsı geçiş sıcaklıkları (Tg) DSC ile belirlenmiştir. DSC kalibrasyonu indiyum ve çinko standartları ile gerçekleştirilmiştir. DTA ve DSC analizlerinde referans olarak α-Al₂O₃ kullanılmıştır. Örnek miktarı ise DTA ve TGA'da ~10 mg, DSC analizlerinde ~5 mg olarak ayarlanmıştır. Yapıştırma testi analizleri MTS E42 model Universal test cihazı ile gerçekleştirilmiş olup test için 2,5x1 cm²'lik cam lameller kullanılmıştır. Protein adsorpsiyonu, hücre kültür çalışmaları ve ilaç salım çalışmaları Biotek Eon marka Elisa mikropate okuyucu ile gerçekleştirilmiştir. Yine *in vitro* biyoyumluluk çalışmalarında Nüve marka CO₂ inkübatörü, Chemocell marka UV

biyogüvenlik kabini, Olympus CKX41 invert/floresan mikroskop ve JuLI FL invert/floresan canlı hücre analizörü kullanılmıştır. Histolojik analizler ise Leica DFC-280 araştırma mikroskopu ve Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd.,Cambridge, UK) kullanılarak yapılmıştır. Histoloji verilerinin istatistikleri IBM SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) ile yapılmıştır. Genel istatistikler GraphPad Prism 8 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Yöntem

Tez kapsamında dizayn edilmiş olan 27 adet formülasyonun sentez, karakterizasyon, yapıştırma güçleri ile *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar bu bölümde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

3.2.1. Pre-Poliüretanların Sentezi

Tez kapsamında sentezlenen 27 adet pre-poliüretan Tablo 3.2’de belirtilen monomer oranları ve 4,4’ metilenbis sikloheksil diizosiyanat (HMDI) kullanılarak hazırlanmıştır. Pre-poliüretan yapıları β -siklodekstrin, protein (kollajen, jelatin ve ipek serisin) ve PEG yapıları (PEG200, PEG400 veya PEG600) ile HMDI monomerlerini içermektedir.

Pre-poliüretanlar, Tablo 3.2’de belirtilen monomer oranlarında DMSO çözgeni içerisinde tüm monomerlerin eş zamanlı olarak katılmasıyla 24 saat 75 °C’ de inert ortamda çözelti polimerizasyon tekniği ile sentezlenmiştir[165]. Sentezin başarısı FTIR ile takip edilerek serbest izosiyanat piki kalmadığında reaksiyon sonlandırılmıştır. Reaksiyonda NCO/OH oranı teorik olarak 1/1.2, 1/1.3 ve 1/1.4 olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu aşamada elde edilen ürün ağ yapılı bir polimer ürün olup bu ürün pre-poliüretan olarak adlandırılmıştır (Şekil 3.1).

Tablo 3.2. Pre-poliüretan formülasyonlarındaki mol cinsinden monomer oranları

| Polimer | NCO/OH Oranı | İzosiyanat | β -siklodekstrin | PEG200 | PEG400 | PEG600 | Jelatin | Kollajen | Serisin |
|---------|--------------|------------|------------------------|--------|--------|--------|---------|----------|---------|
| 1 | 1/1,2 | 100 | 10 | 100 | - | - | 10 | - | - |
| 2 | 1/1,2 | 100 | 10 | 100 | - | - | - | 10 | - |
| 3 | 1/1,2 | 100 | 10 | 100 | - | - | - | - | 10 |
| 4 | 1/1,2 | 100 | 10 | - | 100 | - | 10 | - | - |
| 5 | 1/1,2 | 100 | 10 | - | 100 | - | - | 10 | - |
| 6 | 1/1,2 | 100 | 10 | - | 100 | - | - | - | 10 |
| 7 | 1/1,2 | 100 | 10 | - | - | 100 | 10 | - | - |
| 8 | 1/1,2 | 100 | 10 | - | - | 100 | - | 10 | - |
| 9 | 1/1,2 | 100 | 10 | - | - | 100 | - | - | 10 |
| 10 | 1/1,3 | 100 | 10 | 110 | - | - | 10 | - | - |
| 11 | 1/1,3 | 100 | 10 | 110 | - | - | - | 10 | - |
| 12 | 1/1,3 | 100 | 10 | 110 | - | - | - | - | 10 |
| 13 | 1/1,3 | 100 | 10 | - | 110 | - | 10 | - | - |
| 14 | 1/1,3 | 100 | 10 | - | 110 | - | - | 10 | - |
| 15 | 1/1,3 | 100 | 10 | - | 110 | - | - | - | 10 |
| 16 | 1/1,3 | 100 | 10 | - | - | 110 | 10 | - | - |
| 17 | 1/1,3 | 100 | 10 | - | - | 110 | - | 10 | - |
| 18 | 1/1,3 | 100 | 10 | - | - | 110 | - | - | 10 |
| 19 | 1/1,4 | 100 | 10 | 120 | - | - | 10 | - | - |
| 20 | 1/1,4 | 100 | 10 | 120 | - | - | - | 10 | - |
| 21 | 1/1,4 | 100 | 10 | 120 | - | - | - | - | 10 |
| 22 | 1/1,4 | 100 | 10 | - | 120 | - | 10 | - | - |
| 23 | 1/1,4 | 100 | 10 | - | 120 | - | - | 10 | - |
| 24 | 1/1,4 | 100 | 10 | - | 120 | - | - | - | 10 |
| 25 | 1/1,4 | 100 | 10 | - | - | 120 | 10 | - | - |
| 26 | 1/1,4 | 100 | 10 | - | - | 120 | - | 10 | - |
| 27 | 1/1,4 | 100 | 10 | - | - | 120 | - | - | 10 |

3.2.2. Pre-poliüretan Yapılarındaki Serbest Hidroksil Sayılarının Belirlenmesi

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen pre-poliüretan yapılarındaki serbest hidroksil (-OH) gruplarını belirlemek için ASTM E1899-08 potansiyometrik titrasyon standardı yöntemi kullanılmıştır[166]. Yöntemde öncelikle standardın korelasyon faktörünü belirlemek için standart olarak kullanılan potasyum hidrojen ftalat (KHP) 2 saat 120 °C'de kurutularak ardından 1 saat desikatörde bekletilmiştir. Sonra, 180 mg KHP 60 mL saf suda çözündürülerek üzerine asetonitrilde hazırlanmış 5 mL *p*-toluensülfonil izosiyanat (TSI) eklenmiş ve metanolde hazırlanmış 0.1 M tetrabutil amonyum hidroksit (TBAOH) ile dönüm noktasına kadar titre edilmiştir (denklem 3,1).

$$f = \frac{m}{VxM(TBAOH)xMA(KHP)} \quad (3,1)$$

f: Korelasyon faktörü

m: Standart miktarı (mg)

V: İlk dönüm noktası için harcanan titrant hacmi (mL)

M(TBAOH): TBAOH'un molaritesi (mol/L)

MA(KHP): KHP'in molekül ağırlığı

Bu aşamadan sonra örneklerin hidroksil sayısını belirlemek için 100-500 mg arası örnekler 5 mL asetonitrilde çözününceye kadar karıştırılmıştır. Daha sonra üzerine 5 mL TSI eklenerek reaksiyon başlatılmış ve karışım havanın neminden etkilenmemesi için parafilm ile kapatılmıştır. 10 dakika sonra reaksiyona girmemiş izosiyonatları körlemek için 0.25 mL distile saf su eklenerek 5 dakika karıştırılmıştır. Sonrasında karışıma 10 mL asetonitril eklenmiş ve 0.1 M TBAOH ile ikinci dönüm noktası görülene kadar titre edilmiştir. Her bir formülasyon için denklem 3,2'den yararlanarak OH sayıları hesaplanmıştır.

$$OH \text{ sayısı} = \frac{(V_2 - V_1) \times f \times M(TBAOH) \times MA(KOH)}{m} \quad (3,2)$$

V₂: İkinci dönüm noktası (mL)

V₁: Birinci dönüm noktası (mL)

f: Korelasyon faktörü

M(TBAOH): TBAOH'un molaritesi (mol/L)

MA(KOH): KOH'un moleküler ağırlığı (g/mol)

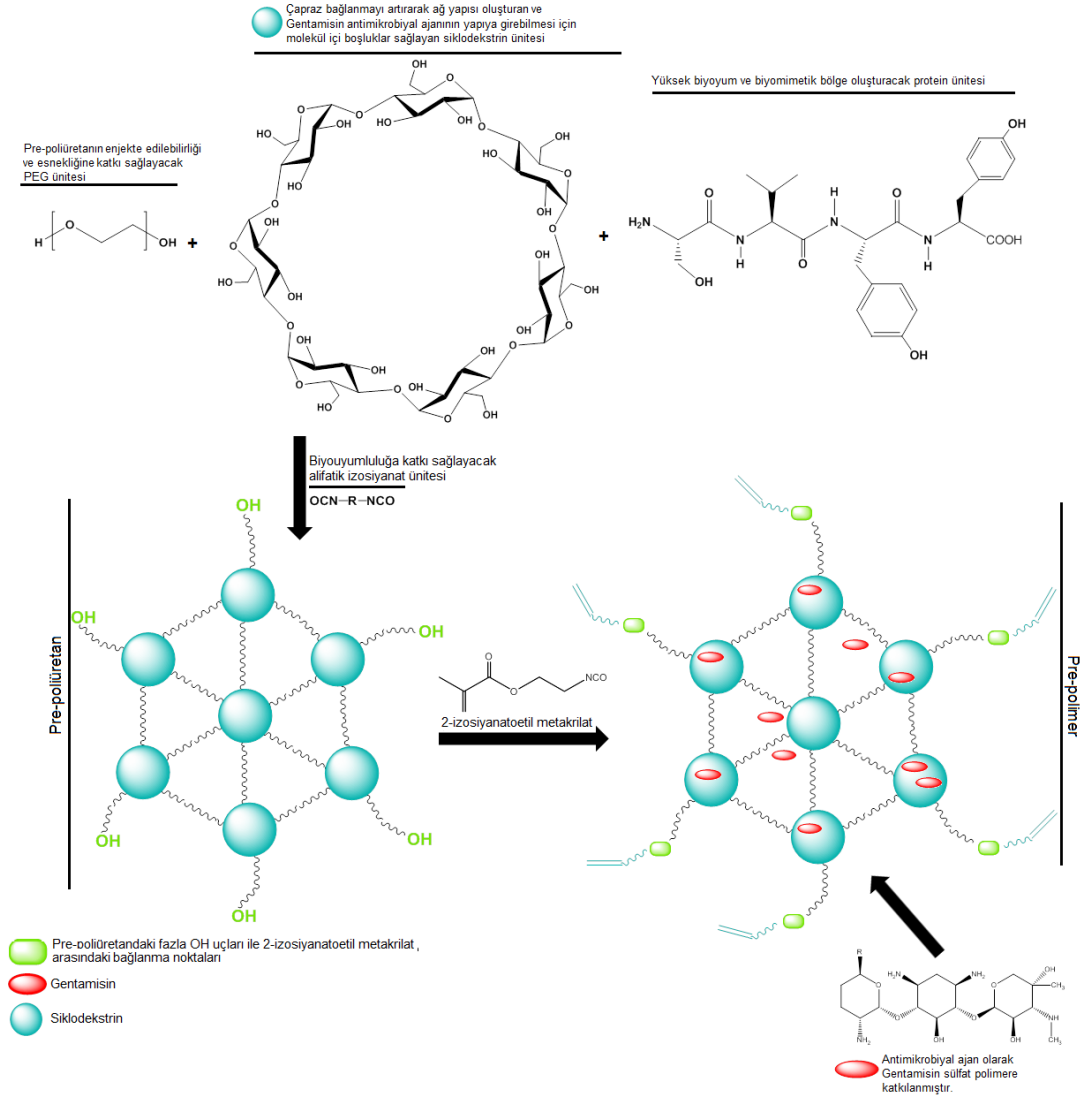
m: Örnek miktarı (g)

Yapılan deneyler sonucunda elde edilen veriler titrant hacimine karşılık potansiyeldeki % değişim olarak grafiğe dökülmüş ve yapılan hesaplamalar sonucu hazırlanan formülasyonlardaki serbest OH değeri, g numune başına mg potasyum hidroksit (KOH) olarak verilmiştir.

3.2.3. Çift Bağ İçeren Uç Gruplara Sahip Pre-polimerlerin Hazırlanması

Sentezlenen pre-poliüretanların serbest -OH grupları sayıldıktan sonra aynı sitokiyometrik oranda 2-izosiyanoetil metakrilat DMSO ortamında reaksiyon çözeltisine eklenmiştir. Oda sıcaklığında 6 saat inert atmosferde reaksiyon gerçekleştirilmiştir[167]. Sentez FTIR ile takip edilmiş olup 2265 cm⁻¹'deki serbest

izosiyanat pikinin kaybolması ile reaksiyon sonlandırılmıştır (Şekil 3.1). Bu aşamada elde edilen çift bağ fonksiyonel polimerler pre-polimer olarak adlandırılmıştır.



Şekil 3.1. Pre-poliüretan ve pre-polimerlerin monomer dizaynı ve sentezine ait şematik gösterim

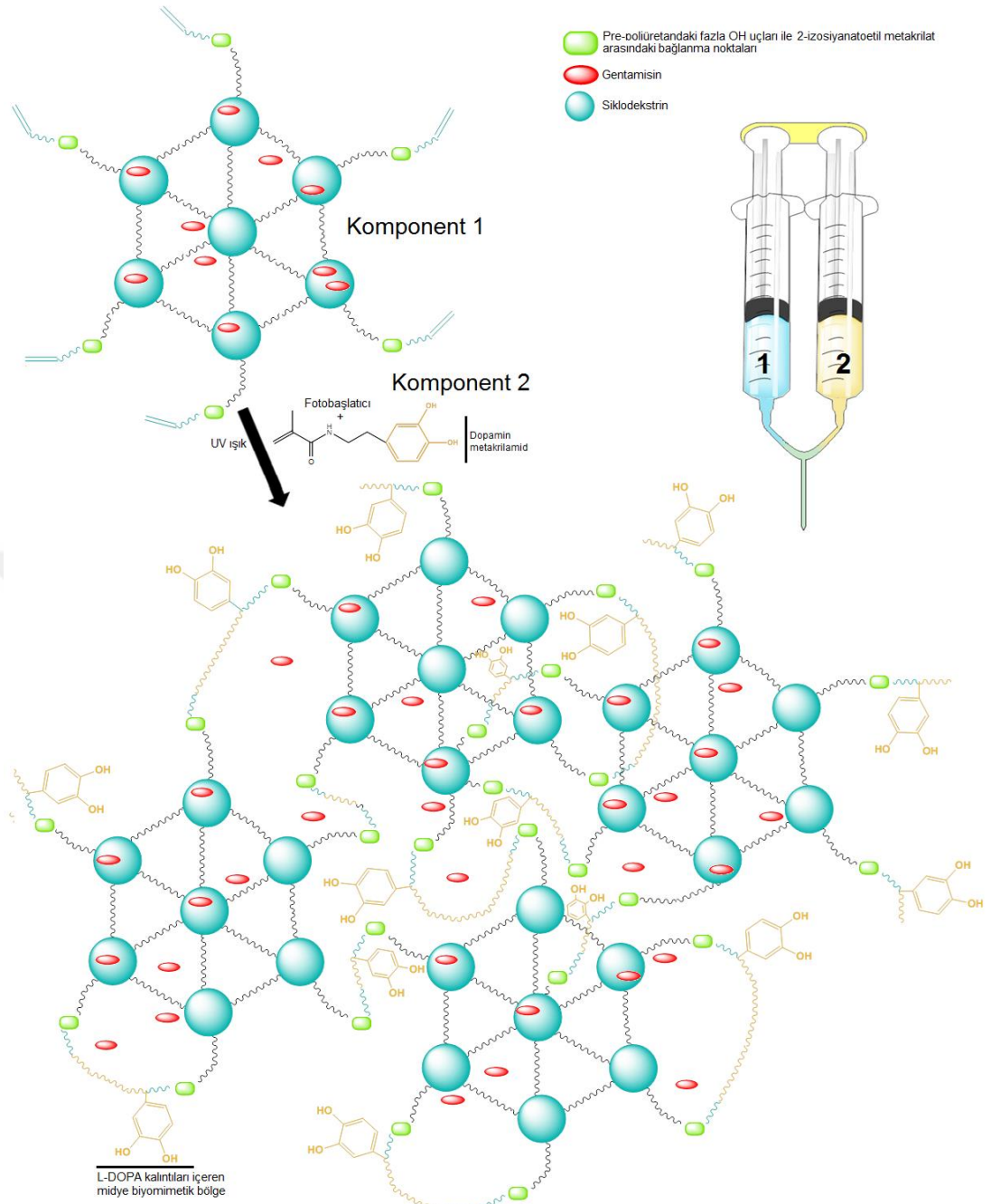
3.2.4. Pre-polimerlere Gentamisin Katkılanması

Hazırlanan pre-polimerlere antibakteriyel özellik kazandırmak için sternal operasyonlar sonrası en çok kullanılan sistemik antibiyotik olan gentamisin kullanılmıştır. Gentamisin miktarı biyoyapıştırıcıdaki son konsantrasyonu ağırlıkça %2,5'lik olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu konsantrasyon kemik çimentoları ile ilgili yapılan çalışmadaki en etkin doz olarak literatürden belirlenmiştir[5]. Deney için DMSO içerisinde sentezlenen çift bağ fonksiyonel pre-polimerlere Gentamisin sülfat antibiyotiği bu aşamada %2,5 oranında katılmıştır. Gentamisin polimer çözeltisine homojen dağılması ve β -siklodekstrin ile konuk-konak etkileşiminin

tamamlanabilmesi için 2 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır (Şekil 3.1). Örneklere Gentamisin katıldıktan sonra vakum altında çözümleri uzaklaştırılmıştır.

3.2.5.Pre-polimerlerin UV-Kürleme İşlemleri

Pre-polimer yapılarının kürleme işlemleri için örnekler fotobaşlatıcı ve dopamin metakrilamid ile UV ışık altında 15 dakika boyunca bekletilerek pre-polimerlerin tamamen katılaşması sağlanmıştır. Fotobaşlatıcı olarak ağırlıkça %1 oranında Irgakür-2959 (2-hidroksi-4'-(2-hidroksietoksi)-2-metilpropiofenon) kullanılmıştır. Deney için öncelikle 1 g pre-polimer tartılarak 500 µL kuru etanol içerisinde çözündürülmüş ve pre-polimerlerin akışkan bir kıvam alması sağlanmıştır. Başka bir tüp içerisinde 10 mg Irgakür-2959 ve 10 mg dopamin metakrilamid 50 µL kuru etanolde çözündürülerek pre-polimer ile karıştırılmıştır. Daha sonra pre-polimer-Irgakür2959-dopamin metakrilamid karışımı 15 dk UV ışık altında kürlenmiştir. UV-kürleme işlemlerinde dopamin metakrilamid kullanılmasının sebebi içerdiği katekol fonksiyonel gruplar sayesinde çift bağ açılması ile kürlemenin yanısıra midyemimetik bir kürleme mekanizması sağlanmasıdır. Bu sayede örneklerin iki farklı mekanizma ile daha hızlı kürlenme yapabilmesi sağlanmıştır. Sonuç ürün ağ yapılı çözünmez katı formda transparan polimerdir (Şekil 3.2). Deney için kullanılan dopamin metakrilamid Glass ve ark. göre dopamin ve metakrilat andiritten sentezlenmiştir[168].

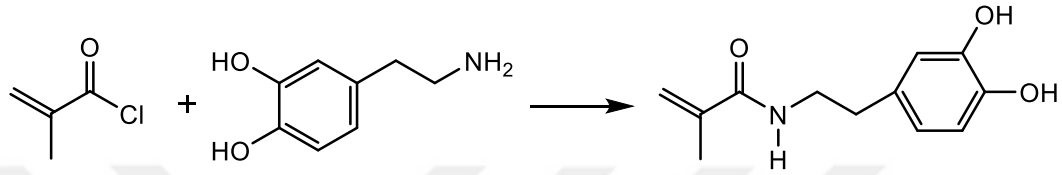


Şekil 3.2. Sentezlenen pre-polimerin uygulama aşamasında dopamin metakrilamid ile UV-kürlenmesi

3.2.5.1. Dopamin Metakrilamid (N-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid) Sentezi

Deney için öncelikle 20 g $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ve 8 g NaHCO_3 200 mL saf su içerisinde çözdürülerek çözeltilerden 30 dakika boyunca azot gazı geçirilmiştir. Daha sonra 10 g dopamin-HCl (52,8 mmol) 50 mL THF içerisinde çözdürülerek azot gazı altında karışıma eklenmiş ve üzerine damla damla 4.7 ml metakrilat anhidrit ilave edilmiştir. 1 M NaOH ile karışımın pH'ı 8'e ayarlanmıştır. Karışım 12 saat oda sıcaklığında ve azot atmosferinde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonunda elde edilen çamurumsu

karışım 50 mL etil asetat ile iki kere yıkanmıştır. Yapıdaki nemin uzaklaştırılması için $MgSO_4$ kullanılmıştır. Sulu çözelti rotary evaporatörde 25 mL kalana kadar kurutulmuş ve içerisine 250 mL hekzan eklenerek şiddetlice çalkalanmış ve açık kahverengi bir katı elde edilmiştir. Bu katı 20 mL etil asetat ve 300 mL hekzan içerisinde yeniden kristallendirilmiştir. Süzülerek ayrılan kristaller vakum etüvünde 40 °C'de bir gece kurutulmuştur. Sonuç olarak elde edilen yapı N-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid (dopamin metakrilamid) (Şekil 3.3) monomeridir[168]. Yapı NMR ile doğrulanmıştır.



Şekil 3.3. N-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid sentezi

3.2.6. Nihai Yapıştırıcıların Yapısal, Termal ve Morfolojik Karakterizasyonu

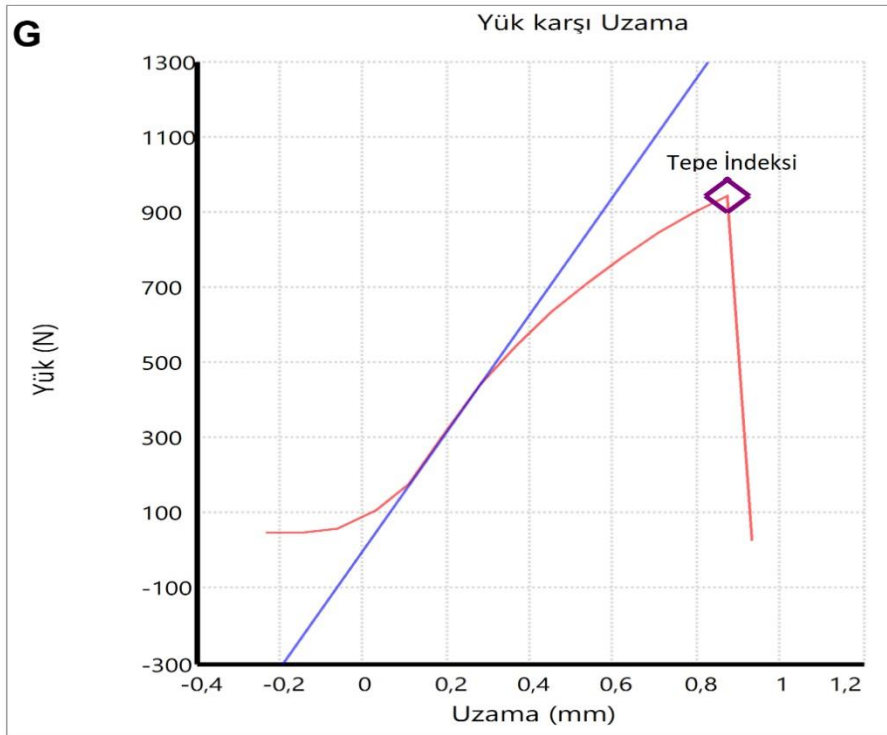
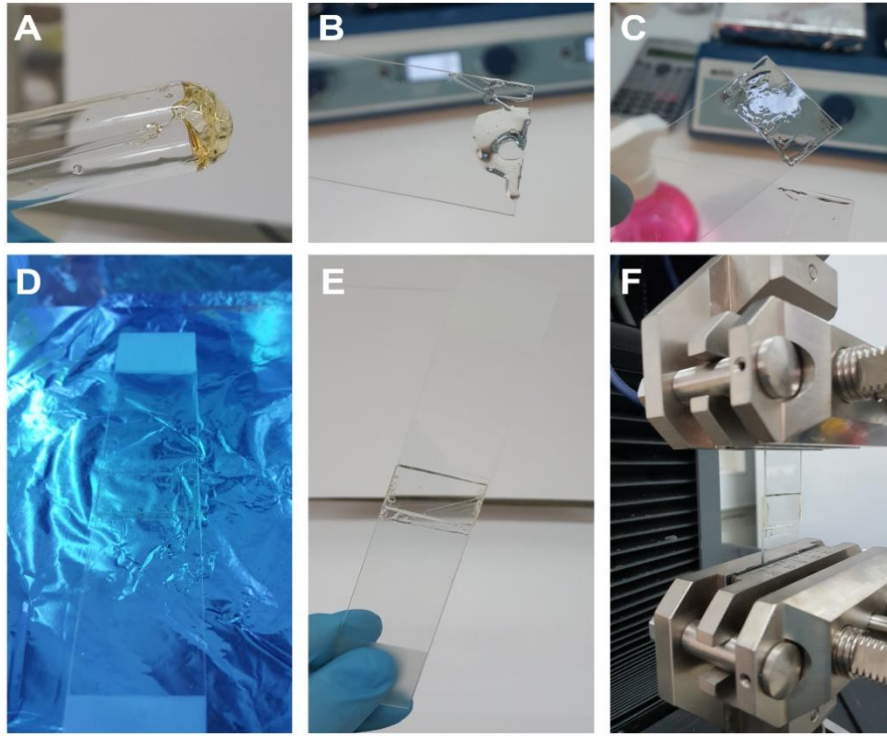
Tez kapsamında sentezlenen tüm yapıştırıcı formülasyonları için hem reaksiyon sürelerinin hem de her aşamada oluşan/kaybolan fonksiyonel grupların belirlenmesinde FTIR kullanılmıştır. Analizde tarama aralığı 400-4000 cm^{-1} olarak belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen pre-poliüretan ve pre-polimerlere yapının çift bağ fonksiyonel hale geldiğini ispatlamak için NMR analizi gerçekleştirilmiştir. Nihai UV-kütleme sonrası elde edilen formülasyonlar çözünür formda olmadıkları için bu örneklere NMR analizi yapılamamıştır. NMR analizleri için çözücü olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır.

Ayrıca sternal kapama operasyonları için uygulanabilirliğinin belirlenmesi amacıyla, UV-kütleme öncesi ve sonrasında örneklerin termal davranışlarını ve camı geçiş sıcaklıklarını (T_g) belirlemek için termogravimetrik analiz (TGA), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ve diferansiyel termal analiz (DTA) teknikleri kullanılmıştır. TGA analizi 25-600 °C, DTA analizi 25-500 °C ve DSC analiz de -40-100 °C aralığında gerçekleştirilmiştir. DSC soğutma işlemleri için sıvı azot kullanılmıştır.

UV-kütleme sonrası nihai polimer formülasyonlarının genel morfolojik yapılarını belirlemek amacıyla seçilen örneklere SEM (taramalı elektron mikroskobu) ve AFM (atomik kuvvet mikroskobu) analizi gerçekleştirilmiştir.

3.2.7. Nihai Yapıştırıcılarının Yapıştırma Güçlerinin Belirlenmesi

Sentezlenen yapıştırıcıların yapıştırma mukavemetini belirlemek için transparan cam lameller kullanılmıştır. Bu deney ASTM (F2255-03, “Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading”) standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 2,5x1 cm²'lik alana 50 mg polimer örneği uygulanarak “lap shear adhesion test” olarak adlandırılan belirli bir alanda iki lamın üstü üste getirilerek ardından universal bir cihaz ile çekme testinin uygulanmasıyla deney gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4)[169,170]. Deney için öncelikle 50 mg pre-polimer örneği 25 µL kuru etanolde çözündürülmüştür. Şekil 3.2’de gösterilen bu kısım komponent 1 olarak adlandırılmıştır. Ayrı bir tüpte de 2,5 µL kuru etanolde 0,5 mg Irgakür-2959 ve 0,5 mg dopamin metakrilamid karışımı hazırlanmıştır. Bu da yine Şekil 3.2’de görüldüğü gibi komponent 2 olarak adlandırılmıştır. İki komponentli hazırlanan bu ürün lam üzerinde karıştırılarak diğer lam belirtilen alanda üzerine konulmuş ve hafif bir şekilde bastırılmıştır. Daha sonra bu lam sistemi UV ışık altında 15 dk bekletilmiştir. Lamaların transparan özelliği sayesinde hazırlanan pre-polimerler hızlı bir şekilde kürlendirilmiştir. Ayrıca ortama Fe⁺³ eklendiğinde oluşan yeşil renkten dopamin metakrilamidin yapıya bağlanarak şelat yapabildiği görülmüştür. Deneyle en az 3 tekrarlı gerçekleştirilmiş olup sonuçlar kPa olarak verilmiştir.



Şekil 3.4. Poliüretan-akrilat yapılarının yapıştırıcı gücünü ölçmedeki işlem basamakları. A-F: Yapıştırma testi için işlem basamakları, G: Test sonucunda alınan ölçüm diyagramı

Bu aşamada örneklerin yapıştırma güçleri ve termal karakterizasyon özelliklerine bakılarak farklı yapısal özelliklere sahip 3 adet formülasyon seçilmiş olup biyobozunurluk, gentamisin salımı, antibakteriyel özellik, protein adsorpsiyonu, in vitro ve in vivo biyouyumluluk deneyleri bu örneklerle uygulanmıştır.

3.2.8. Nihai Yapıştırıcıların Biyobozunurluk Özelliklerinin Belirlenmesi

Nihai yapıştırıcı formülasyonlarından seçilen 3 adet örneğin *in vitro* biyobozunurluk özellikleri incelemek için öncelikle UV kürlenmiş film örneklerinden 1x1 cm²'lik filmler kesilmiş ve pH 7,4 olan 5 mL PBS tamponuna bırakılmıştır. Bu örnekler 4 hafta boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir. Örnekler 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda etüvden alınarak kurutulmuş ve tekrar tartılmıştır. % kütle kaybından degradasyon grafikleri çizilmiştir[171,172].

3.2.9. Nihai Yapıştırıcıların Gentamisin Salım Düzeylerinin Belirlenmesi

Tez kapsamında polimerlere Gentamisin yükleme amaçlarından biri sternal kapama operasyonlarında çok kullanılan sistemik bir antibiyotiğin zamana bağlı kontrollü salımını sağlayarak hastaya sürekli ilaç verilebilmesidir. Gentamisin salım kinetiğini incelemek için 1x1 cm² çapında 0,1 g örnekler hazırlanmış ve 10 mL pH 7,4, 50 mM PBS solüsyonuna daldırılmıştır. Örnek-solüsyonları 37 °C'de 5 gün boyunca inkübe edilerek belirli zaman aralıklarında (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 24, 48, 96 ve 120 saat) solüsyondan 100 µL örnek alınmış ve yerine taze PBS eklenmiştir. Solüsyon 0,45 µm por çapına sahip filtrelerden süzülerek içerisindeki salınan Gentamisin o-ftalaldehit (OPA) ile türevlendirilmiştir. Türevlendirme işlemi için 100 µL örnek üzerine 100 µL OPA çözeltisi (5mg OPA + 100 µl saf etanol + 5µl of β-2-merkaptotanol + 10ml PBS tamponu) eklenerek 2 dakika inkübe edilmiştir. Oluşan kompleks 340 nm'de spektrofotometrede ölçülerek zamana bağlı salınan Gentamisin miktarı % olarak ifade edilmiştir. Standart kalibrasyon grafiği için derişimi bilinen gentamisin sülfat çözeltisi kullanılmıştır[173]. Deney en az 3 tekrarlı çalışılmıştır.

3.2.10. Nihai Yapıştırıcıların Antibakteriyel Özelliklerin İncelenmesi

Nihai yapıştırıcı formülasyonlarının antimikrobiyal etkilerini belirlemek için agar disk difüzyon metodu kullanılmıştır. Mikrobiyal olarak *Escherichia coli* (E. coli ATCC 25922; Gram negatif)[172,174], *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa ATCC 27853; Gram negatif)[175] ve *Staphylococcus aureus* (S. aureus ATCC 23235; Gram pozitif)[172,176] mikroorganizmaları kullanılmıştır. *E. coli* ve *P.*

Aeruginosa'nın optimum büyümeleri için Luria-Bertani broth ve *S. aureus* için ise triptik soy broth hazırlanmıştır. Standart gentamisin disklerinin hazırlanmasında; gentamisin distile suda çözülerek her bir diskte örneklerdeki gentamisinin eşdeğer miktarı 1.25 mg/disk olacak şekilde damlatılıp disklerin emmesi sağlandıktan sonra yüzeyleri UV ile 30 dakika sterilize edilmiştir. Poliüretan-akrilat yapıştırıcı formülasyonlarından 50 mg kullanılmıştır. Bunların yanısıra, *E. coli* ve *P. Aeruginosa* için Luria-Bertani agar petriyer ve *S. aureus* için ise triptik soy agar petriyer hazırlanmıştır. Her bir petriye 37°C'de 0.5 McFarland standart bulanıklığına denk gelen üç mikroorganizmanın birinden 100 µl olacak şekilde spread plate tekniği ile yayılması sağlanmıştır. Petriyeri hazırlarken ayrı ayrı petriyerin ortasına bir diskin çapının uzunluğuna eşit olacak şekilde oyuk açılan yere malzemeler sırasıyla yerleştirilmiştir. Ayrıca her bir petriye, kontrol olarak UV'lenmiş fakat gentamisin içermeyen bir disk ve 3 tekrarlı olmak üzere gentamisinli diskler agarla temas edecek şekilde yerleştirilmiştir. Her bir petri 2 tekrarlı olarak çalışılmıştır. 37 °C'de 24 saat inkübe edilen petriyer gözlemlenerek fotoğrafları çekilmiş ve malzemelerin antimikrobiyal etkileri agar üzerinde oluşan zon çaplarının ölçülmesiyle belirlenmiştir.

3.2.11. Nihai Yapıştırıcıların Protein Adsorpsiyonu Özelliklerinin İncelenmesi

Bir biyoyumluluk parametresi olan protein (BSA ve fibrinojen) adsorpsiyonu testi biyomalzemelerin vücut içerisinde kullanılabilirliği açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla deneyde 0,1 g tartılan poliüretan-akrilatlar 0,32 mg/mL BSA ve 0,03 mg/mL fibrinojen içeren 5 mL çözeltilerde sırasıyla 16 saat ve 3 saat adsorpsiyon için bekletilmiştir. Daha sonra örnekler protein çözeltilerinden çıkarılarak PBS tamponu ile iki kez yıkanmıştır. Adsorpsiyon sonrası örneklerin % 1'lik SDS çözeltilisinin 1 mL'sinde 3 saat karıştırmasıyla tutunan proteinlerin çözeltiliye yeniden geçişi sağlanmıştır. Çözeltiliye alınan protein miktarı *o*-ftalaldehid türevlendirmesi kullanılarak 340 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar için adsorbe edilen protein miktarları µg protein/0,1 g polimer olarak hesaplanmıştır[165].

3.2.12. Nihai Yapıştırıcıların *In Vitro* Biyoyumluluk Özelliklerinin İncelenmesi

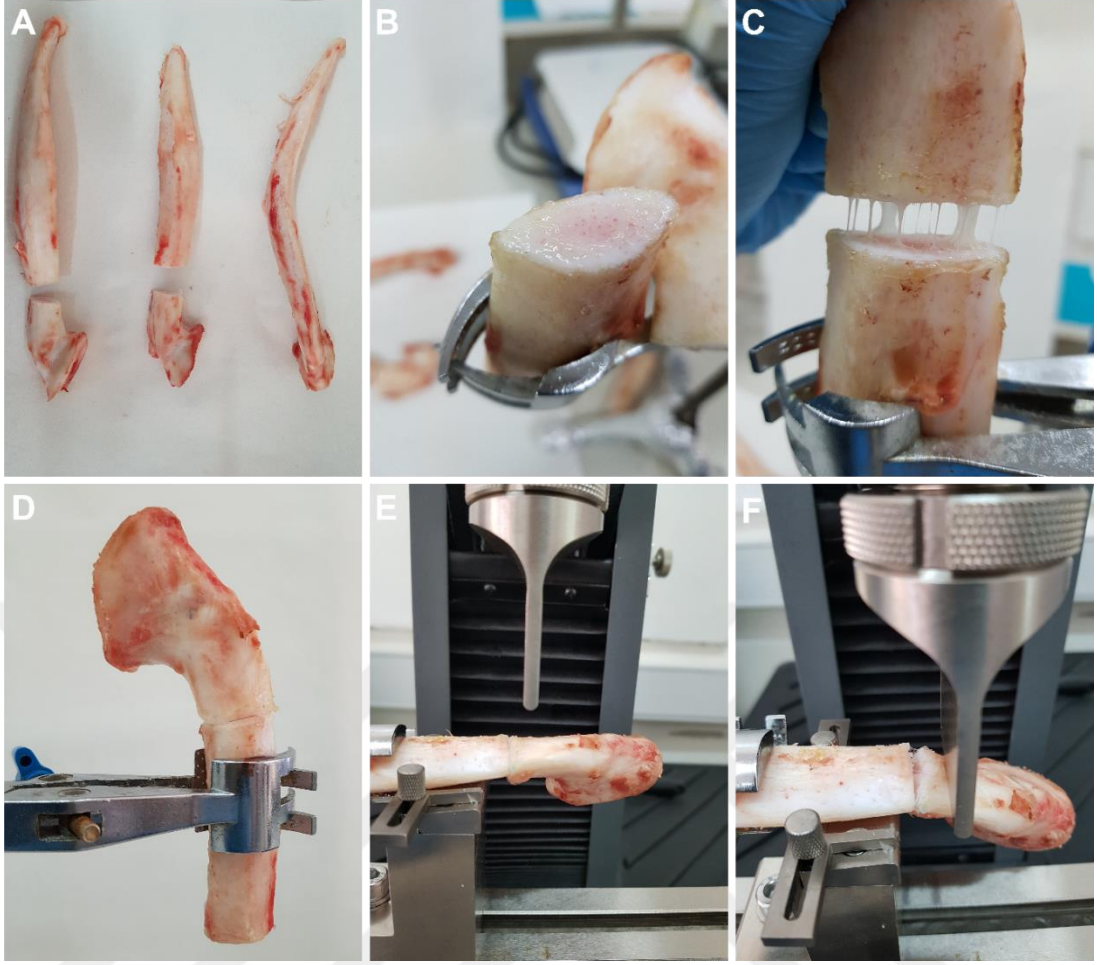
Nihai yapıştırıcı formülasyonlarının indirekt metotla gerçekleştirilen biyoyumluluk testinde sitotoksosite değerleri, MTT (tiazol blue tetrazolyum bromür) testi ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Deney protokolü ISO-10993-5 "Biological Evaluation of Medical Devices" standartlarına göre hazırlanmış olup çalışmada *Mus musculus* cinsi fare fibroblast hücreleri (L-929) kullanılmıştır.

Öncelikle örnekler steril PBS (pH 7.4) ile yıkanarak UV ışık altında 1 saat steril edilmiş ve 72 saat boyunca 37 °C'de %5 CO₂ içeren etüvde DMEM besiyeri ile inkübe edilmiştir. L-929 hücre hattı deney için DMEM besiyerinde 37 °C'de %5 CO₂ içeren etüvde %80 konfluent olana kadar çoğaltılmış, ardından %0,25'lik tripsin-EDTA çözültisi ile hücreler flasklardan kaldırılmıştır. 5 dakika 2000 rpm'de santrifüj edilerek alınan hücreler daha sonra 96 kuyucuklu plakalara 10⁴ hücre/kuyu olacak şekilde ekilmiş ve 24 saat aynı koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda hücrelerin üzerine örneklere maruz bırakılmış besiyeri uygulanarak 24 saat daha aynı koşullarda inkübe edilmiştir. Daha sonra hücreler üzerinden besiyeri kaldırılarak 90 µL taze besiyeri plakalara eklenmiştir. Üzerine PBS'de hazırlanmış 5 mg/ml MTT çözültisinden 10 µL eklenmiş ve karanlıkta aynı koşullarda 4 saat inkübe edilmiştir. Oluşan mor renk 550 nm'de Elisa mikroplate okuyucuda absorbanlar ölçülmüştür. Kontrol kuyularına 72 saat inkübatörde beklemiş besiyeri eklenmiş olup bu kuyular %100 canlı kabul edilmiştir. Örneklerin L-929 hücreleri üzerindeki kontrole oranla % hücre canlılıkları hesaplanmış ve hücre morfolojileri JuliFL hücre analizörü ile belirlenerek % konfluent oranları verilmiştir.

Çalışmanın bu aşamasında in vitro çalışmaları gerçekleştirilen 3 adet formülasyondan en iyi formülasyon seçilerek ex vivo ve in vivo çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

3.2.13. Nihai Yapıştırıcıların Ex Vivo Basma Dayanımı Güçlerinin Belirlenmesi

Basma dayanımı çalışmalarının uygulanmasına ait görüntüler Şekil 3.5'te verilmiştir. Bu çalışmalarda sığır kaburga bölgesinden alınan kemik dokusu (Şekil 3.5A) uygun formlarda kesilerek başlık 3.2.7'deki gibi hazırlanmış yapıştırıcılar arasına sürülmüş ve kürlendirilmiştir (Şekil 3.5B, Şekil 3.5C ve Şekil 3.5D). Daha sonra cihaza yerleştirilen kemik dokusu için yapılacak basma dayanımı testinde Şekil 3.5E'de görüldüğü üzere sol kol sabit sağ kol serbest halde yerleştirilmiştir. Üstten basma testini gerçekleştirecek aparat 0.02 mm/sn hız ile kemiğin üstüne baskı uygulayarak yapıştırıcıların basma dayanımları ölçülmüştür (Şekil 3.5F). Deneyler en az 3 tekrarlı gerçekleştirilmiştir[177].



Şekil 3.5. Basma dayanımı testi için genel gösterim

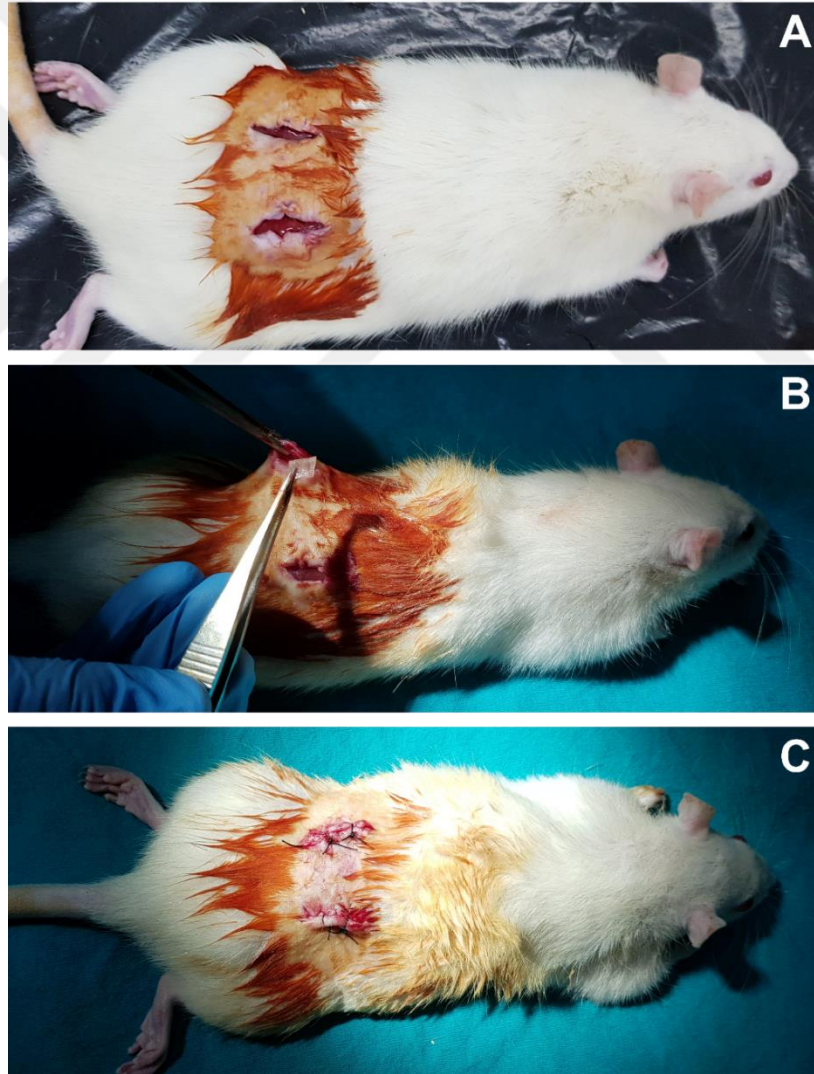
3.2.14. Nihai Yapıştırıcıların *İn Vivo* Biyoyumluluk Özelliklerinin İncelenmesi

In vitro biyoyumluluk testleri sonrası biyoyumluluk sonuçlarına göre ikinci kez seçim yapılarak *in vivo* deneylerde 1 adet yapıştırıcı formülasyonu kullanılmıştır. *In vivo* biyoyumluluk deneyi akut (1 hafta) ve kronik (4 hafta) olarak iki aşamalı gerçekleştirilmiştir. Deneyde 24 adet erkek erişkin Wistar cinsi sıçan öncelikle ürean ile anestezi altına alınmış ve her hayvanın sağ ve sol sırt bölgesine iki aynı örnek implante edilecek şekilde gruplara ayrılmıştır. 1x1 cm² boyutlarında hazırlanan örnekler %70'lik etil alkolde 1 saat ve UV ışık altında 1 saat olmak üzere iki aşamalı steril edilmiştir. Daha sonra hayvanların sağ ve sol sırt bölgelerine kesi açılarak (Şekil 3.6A) aynı örnekten 2 adet implante edilmiş (Şekil 3.6B) ve cerrahi sütur ile bölge dikilmiştir (Şekil 3.6C). Pozitif kontrol olarak hayvanlara SUPERSTOCK 1012P şeffaf polipropilen örnekler implante edilmiştir. Hayvanlar normal yaşam döngülerinde yaşatılarak sırasıyla 1. ve 4. haftanın sonunda anestezi altında sakrifiye edilmişlerdir. Örnek çevresindeki kas dokuları alınarak histolojik ve biyokimyasal

değerlendirmeler yapılmıştır. Deneyler 6 tekrarlı gerçekleştirilmiş olup her örnekten 12 adet implante edilmiştir[178,179]. Her aşamada polimer örneklerine SEM analizi gerçekleştirilerek *in vivo* biyozunma düzeyleri nitel olarak gözlenmiştir. Ayrıca Gentamisin ajanının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini incelemek için hayvanlardan alınan kan örneklerine BUN (üre azotu) ve CR (kreatinin) analizleri gerçekleştirilmiştir[180].

Gruplar aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

| Akut Uygulama (1 hafta) | Kronik Uygulama (4 hafta) |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Grup 1: Kontrol (n:6) | Grup 3: Kontrol (n:6) |
| Grup 2: Formülasyon (n:6) | Grup 4: Formülasyon (n:6) |



Şekil 3.6. Yapıştırıcı formülasyonunun ratlara implantasyon aşamaları. A:Ratın sırt bölgesinde sağ ve sol kısımlara kesi açılması, B:Deri altına formülasyonun implantasyonu ve B:Örnekler yerleştirildikten sonra derinin sütur ile kapatılmasını temsil eder.

3.2.14.1. Histolojik Değerlendirme

Histolojik değerlendirme aşamasında; eğer uygulanan malzeme inflamatuvar yanıt geliştirmişse uygulandığı bölgedeki hücreler etkilenecek doğal olmayan morfolojik görüntüler sergiler. Bu da malzemenin vücut içinde ne derece kullanılabilir olduğu hakkında fikir vermektedir. Akut ve kronik deney sonunda implantı çevreleyen dokular alınarak %10'luk formaldehit içerisinde tespit edilmiştir. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden geçirilerek parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında alınan kesitler lenfosit yoğunluğunu belirlemek için hematoksilin-eozin (H-E), makrofaj yoğunluğunu belirlemek için periodik asit Schiff (PAS), mast hücre yoğunluğunu belirlemek için toluidin mavisi (TM) ve kollajen yoğunluğunu belirlemek için Masson trikrom (MT) ile boyanmıştır[181,182].

Mast hücresi, lenfosit ve makrofaj yoğunluğu, rastgele seçilen 10 alanda 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olacak şekilde skorlanmıştır. Kollajen yoğunluğunun belirlenmesi için, her bir kesitten rastgele en az 10 görüntü elde edilmiştir. İmage J görüntü analiz programı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) ile her bir görüntüdeki boyanma yoğunluğu yüzde olarak denklem 3,3 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Boyanma} = \left(\frac{\text{boyanmış alan}}{\text{total alan}} \right) * 100 \quad (3,3)$$

Tüm analizler ve görüntü alma işlemleri, Leica DFC-280 araştırma mikroskobu ile Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd.,Cambridge, UK) kullanılarak yapılmıştır.

3.2.14.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Doku örneklerinin inflamasyon parametreleri biyokimyasal açıdan miyeloperoksidaz (MPO)[183] aktivitesi ve Nitrit oksit (NO) düzeyi (Cayman kolorimetrik kitleri)[184] ile belirlenmiştir. MPO ve NO parametreleri biyokimyasal açıdan inflamasyon parametreleri olarak literatürde birçok çalışmada kullanılmakta olup çalışmamızda da histolojik verilerle birlikte inflamasyonun düzeyinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır[185].

3.2.14.2.1. Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü

Miyeloperoksidaz aktivitesi için doku örnekleri 0,1 g tartılıp 1 mL 0,05 M fosfat tamponu (pH 6) içerisine bırakılarak buz izolasyonu altında homojenize edilmiştir. İşlemin ardından 15.000 G'de +4 °C' de 15 dakika santrifüj işlemi yapılmıştır. Peletler süpernatandan ayrılarak 500 µL fosfat tamponunda hazırlanmış %0,1'lik HETAB çözeltisine eklenmiştir. Daha sonra solüsyonlar 15 saniye sonifiye edilerek derin dondurucuya donması için bırakılmış ve ardından tekrar çözündürülmüştür. Çözülen örneklere aynı prosedürde tekrar 3 kez sonifikasyon-dondurma-çözdürme işlemi uygulanarak son kez sonifiye edilmiştir. Sonrasında örnekler 15 dakika 15.000 G' de santrifüj edilerek süpernatantları alınmış ve 96'lık well platelere 25 µL bu süpernatant ve 200 µL reaksiyon karışımı eklenerek 5 dakika sonra 460 nm dalga boyunda mikropate okuyucu ile absorbanslar ölçülmüştür. MPO aktivite sonuçları U/g yaş doku olarak verilmiştir.

Reaksiyon karışımı;

- 25 mL fosfat tamponu behere eklenmiştir,
- 28,4 µL %50'lik H₂O₂ çözeltisi eklenmiştir,
- 4,175 mg *o*-dianisidin eklenmiştir,
- Çözeltiye *o*-dianisidini çözecek kadar H₃PO₄ eklenmiştir,
- *o*-dianisidin çözüldükten sonra çözeltiye pH 6 olana kadar 0,1 M KOH çözeltisinden eklenmiştir.

3.2.14.2.2. Nitrik Oksit (NO) Ölçümü

Dokulardaki nitrik oksit düzeyi Cayman marka Nitrite/Nitrate Colorimetric Assay Kit kullanılarak belirlenmiştir. Dokular PBS (pH:7.4) tamponunda (1:5 doku/PBS oranında) homojenize edilmiştir. Yöntem Griss boyar maddeleri ile NO₂ arasındaki reaksiyonu sonucu oluşan azo boyar maddenin 540 nm'de spektrofotometrede ölçülmesi ile gerçekleştirilmiştir. NO sonuçları nmol/g yaş doku olarak verilmiştir.

3.2.15. Sternal Kapama Cerrahi İşleminde Yapıştırıcıların Etkinliğinin Belirlenmesi

Tez çalışmasının son aşamasında seçilen formülasyonun kemik yapıştırma etkinliğini belirlemek için sternal kapama işlemi 24 adet Wistar cinsi erkek rat ile gerçekleştirilmiştir. Bu deney *in vivo* biyoyumluluk deneyinde seçilmiş 1 adet

yapıştırıcı formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Sternal kapama işlemi literatürde genellikle insan deneyleri ile gerçekleştirilmektedir[186]. Daha önce ratlar ile gerçekleştirilmemiş olup ilk kez bu çalışma ile gerçekleştirilmiştir. Deneyde hayvanlar anestezi kokteyli (ketamin (75 mg/kg)+xylazine (8 mg/kg) altında iken, loop gözlük yardımı ve dental drill ile sternum bölgeleri longitudinal olarak iki parçaya ayrılmış ve kanama kontrolü koterizasyon ile sağlanmıştır (Şekil 3.7A, Şekil 3.7B ve Şekil 3.7C). Ayrılan sternumun baş ve son kısımları birer adet çelik tel ile bağlanmış, ardından seçilen formülasyonlar ile yapıştırılarak tekrar kapatılmıştır (Şekil 3F). Yapıştırma işlemi 5 dakika UV-kürleme işlemine maruz bırakılması ile gerçekleştirilmiştir (Grup 4). Kontrol grubunda sadece göğüs bölgesi açılmış olup sternum açılmamıştır (Grup 1) (Şekil 3.7A). Çelik tel grubunda sternum açılmış, kapama işlemi geleneksel yöntem olan çelik tellerle gerçekleştirilmiştir (Grup 2) (Şekil 3.7D). Ayrıca işlemin başarısı ticari bir cerrahi yapıştırıcı olan Venablock embolizan ajan (siyanoakrilat) ile kıyaslama yapılarak takip edilmiştir (Grup 3) (Şekil 3.7E). Bu grupta yapıştırıcı yerine 2 adet çelik tel+siyanoakrilat uygulanmıştır. Daha sonra alt ve üst cilt olmak üzere iki kez süturla deriler dikilmiştir. Ratlar 1 hafta sonunda anestezi altında sakrifiye edilerek çevre dokular alınmış histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

Gruplar aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

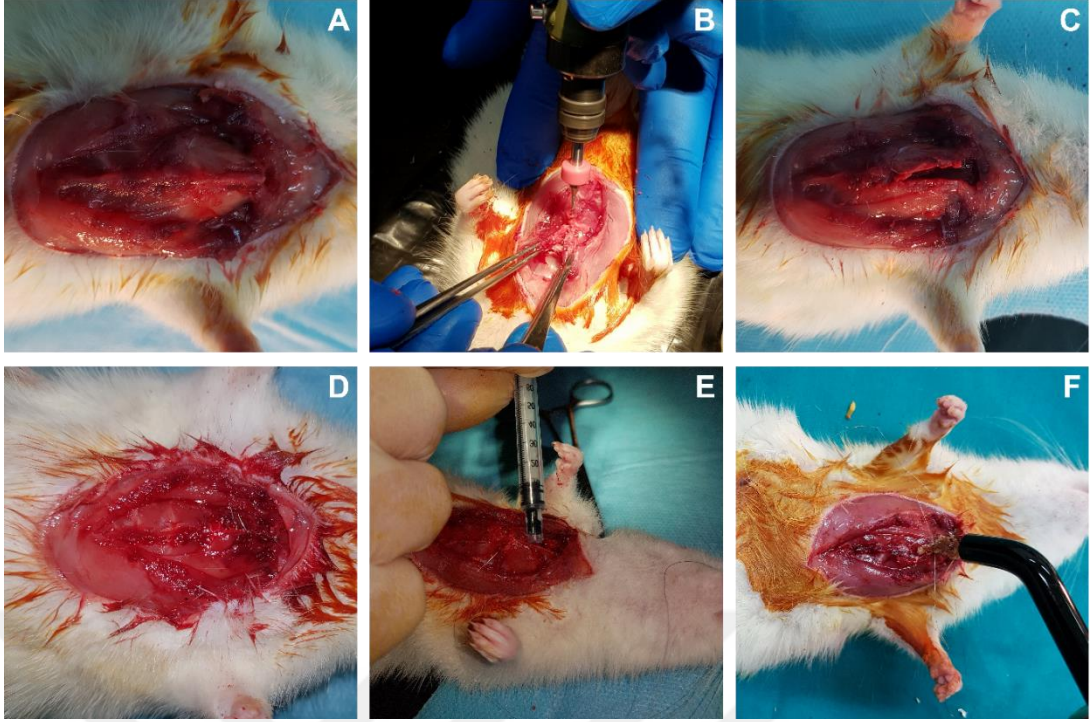
Sternal Kapama Uygulaması (Gruplar)

Grup 1: Kontrol (n:6)

Grup 2: Çelik tel (n:6)

Grup 3: Embolizan ajan (Siyanoakrilat) (n:6)

Grup 4: Formülasyon (n:6)



Şekil 3.7. Sternal kapama cerrahi operasyonu adımları. A:Toraksın genel yapısı, B:Sternumun dental drill ile açılması, C: Açılmış sternum, D:Sternumun çelik tel ile kapatılması, E:Sternumun ticari embolizan ajan (siyanoakrilat) ile kapatılması ve F:Sternumun sentezlenen yapıştırıcı formülasyonu ile kapatılması

3.2.15.1. Histolojik Değerlendirme

Deney sonunda çıkarılan sternum, dekalsifikasyon işleminden sonra %10'luk formaldehit içerisinde tespit edilmiştir. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden geçirilerek parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında alınan kesitler hematoksilin-eozin (H-E) ve Masson trikrom (MT) ile boyanmıştır. Histolojik değerlendirmeler, inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden yapılmıştır. İnfiltrasyon, sternum çevresinde rastgele seçilen 10 alanda 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olacak şekilde skorlanmıştır[181,182].

3.2.15.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Sternum operasyonu sonrası biyokimyasal değerlendirme 3.2.14.2 başlığındaki ile aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme için sternum bölgesinden alınan dokularda MPO[183] ve NO[184], kan örneklerinde ise BUN[180] ve CR[180] ölçümü yapılmıştır.

3.2.16. İstatistiksel Analizler

İn vitro çalışmalar için tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism 8 programı “one way anova” testi ile gerçekleştirilmiş olup sonuçlarda $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

Histolojik çalışmalar için istatistiksel analizler, IBM SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma, normal dağılım gösteren veriler için Anova (Tamhane veya Tukey) testi; normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis H testi ile yapılmıştır. Veriler, dağılıma bağlı olarak medyan (minimum-maksimum) veya aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

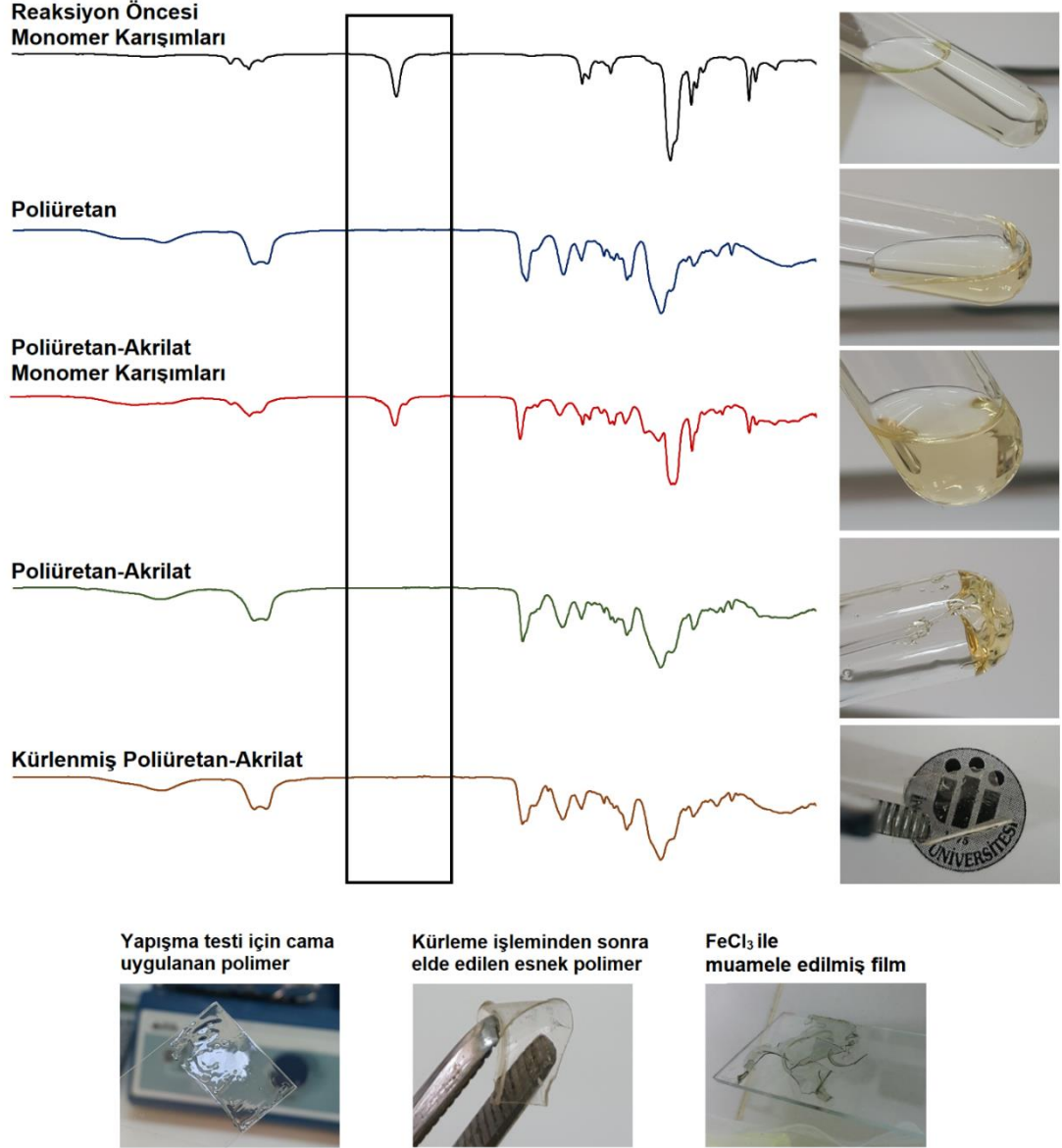
Tez kapsamında multifonksiyonel dizayn içeren kemik yapıştırıcıları hazırlanmış ve açık kalp ameliyatında kemik dokusunun yapıştırılmasını içeren sternum kapama işlemi için kullanılmıştır. Poliüretan-akrilat temelli hazırlanan polimerik materyallerin sentezleri, karakterizasyonları *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktiviteleri gerçekleştirilmiştir. Bu materyallerin yapısal tasarımında proteinler, çapraz bağlanma ünitesi olarak β -siklodekstrin ve yumuşak segment olarak PEG üniteleri kullanılmıştır. Enjekte edilebilir formülasyon açısından PEG ünitelerinin moleküler büyüklükleri 200, 400 ve 600 olarak belirlenmiştir. Elde edilen tüm ünitelerde yapıdaki serbest yüzey hidrosilleri oranları kullanılarak akrilat üniteleri bağlanmış ve bu sayede elde edilen doku yapıştırıcısını istenilen süre ve hızda kürlenebilir özellik alması sağlanmıştır. Sert segment olarak 4,4'-metilenbis(sikloheksil izosiyanat) (HMDI) kullanılmıştır. Çalışmada jelatin, ipek serisin ve kollajen üniteleri içeren her biri için 27 adet poliüretan, 27 adet akrilat bağlı poliüretan ve 27 adet kürlenmiş poliüretana ait veriler sunulmuştur. Bu bağlamda 81 adet materyal tasarımı gerçekleştirilmiş ve özellikleri yapısal olarak incelenmiştir. Bu yapısal karakterizasyon sonuçları proteine bağlı olarak verilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen yapıştırıcıların yapısal ve termal karakterizasyonu öncelikle FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC ile gerçekleştirilmiş olup yüzey özellikleri SEM ve AFM teknikleri ile incelenmiştir. Ayrıca sentezlenen yapıların yapıştırıcı güç ve uygulanabilirlik özellikleri dikkate alınarak bir seçim yapılmış ve 3 adet formülasyon için *in vitro* biyoyumluluk, biyobozunurluk, antibakteriyel özelliklerin belirlenmesi, protein adsorpsiyonu ve gentamisin salımı gibi ileri analizler gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerin sonucunda 3 adet formülasyon içerisinde bir seçim daha yapılarak 1 formülasyon için *ex vivo* yapıştırma gücü, *in vivo* biyoyumluluk ve sternal kapama operasyonu gerçekleştirilmiştir. Sentez, yapısal, termal ve ileri biyokimyasal karakterizasyon ile *ex vivo* ve *in vivo* deney sonuçları aşağıda detaylı olarak verilmiştir.

4.1. Sentez ve Kütleme Basamaklarında Genel İşlemlere Bağlı Olarak Gerçekleşen Yapısal ve Nitel Değişiklikler

Poliüretan sentezi öncesi gerekli izosiyanat ve poliöl kaynağı monomerlerin karıştırılarak alınan FTIR spektrumu Şekil 4.1'de görülmektedir. Siyah renkli spektrumda görüldüğü üzere $\sim 2260 \text{ cm}^{-1}$ 'de büyük bir serbest izosiyanat piki mevcuttur[187]. Nitel olarak ise çok açık renkte viskozitesi düşük sıvı görünümünde

bir çözelti elde edilmiştir. 24 saat inert ortamda reaksiyona tabi tutulduktan sonra poliüretan yapısında viskozite artmış ve FTIR spektrumunda serbest izosiyanat piki kaybolmuştur (mavi spektrum)[188]. Ayrıca çözeltinin rengi hafif koyulaşmıştır. Daha sonra yapıya 2-izosiyanatoetil metakrilat eklendiğinde alınan FTIR'da (kırmızı spektrum) tekrar aynı dalga boyunda serbest izosiyanat piki görülmüştür[189,190]. Yaklaşık 6 saat inert ortamdaki reaksiyonundan sonra (yeşil spektrum) izosiyanat piki tekrar kaybolmuş ve çift bağ fonksiyonel polimer elde edilmiştir[191]. Çözgeni uçurulduğunda ise Şekil 4.1'de görüldüğü gibi jel kıvamında ancak sürülebilir yapıda polimer elde edilmiştir. Son aşamada 15 dakika UV ışık altında dopamin metakrilamid ve Irgakür-2959 ile kütleme işlemi yapıldıktan sonra esnek ancak tamamen katı formda bir ürün elde edilmiştir[192]. Bu nihai film esnek, yapıştırma gücü yüksek ve şeffaftır. Ayrıca dopamin metakrilamid içeriğinden dolayı $FeCl_3$ ile muamele edildiğinde Şekil 4.1'de görüldüğü gibi Fe-dopamin hidroksil grupları kompleksinden dolayı yeşil renk oluşmuştur[193–195]. Bu yapısal analizler ve görünüm tez çalışmasında amaçları doğrular niteliktedir.

Tez kapsamında planlanan hedefler doğrultusunda elde edilen yapıştırıcıların biyoyuyumluluk ve dayanıklılığını artırabilmek için jelatin, serisin ve kollajen kullanılmıştır. Proteinlerden biri olan jelatin kollajenin parçalanmasıyla oluşmuş bir protein olup jelatinin tercih edilmesinin en önemli nedeni pek çok biyomedikal çalışmalarda direkt olarak adhesiv özelliğe sahip olması, yüksek biyoyuyumluluk göstermesi, düşük sıcaklıklarda katı ancak yüksek sıcaklıklarda sıvı formda bulunmasıdır[196,197]. Özellikle bu son özellik sentez sırasında avantaj sağlamaktadır. Düşük sıcaklıklarda katı formda olması sonuç ürünün katılma eğilimine ve kemik türü yapıların yapıştırılmasına katkı sağlayabilir. Ancak polimerizasyon sıcaklığında sıvı özellikte olması ise daha rahat reaksiyona girmesini ve yüksek verimde ürün elde edilmesini sağlamaktadır. Serisin proteini ise rejeneratif tıpta kullanılan, yapıştırma, biyobuzonurluk ve biyoyum özelliğine katkı sağlayan bir proteindir[70,198–201]. Son protein olan kollajenin ise bağ dokusunun temel bileşeni olması nedeniyle kemik dokusuna uyum özelliği ön plandadır[202]. Bu özellikleri nedeniyle formülasyonlarda bu üç protein tercih edilmiştir.



Şekil 4.1. Genel sentez ve kürleme aşamasında polimerlerin her bir basamaktaki yapısal ve nitel değişimleri

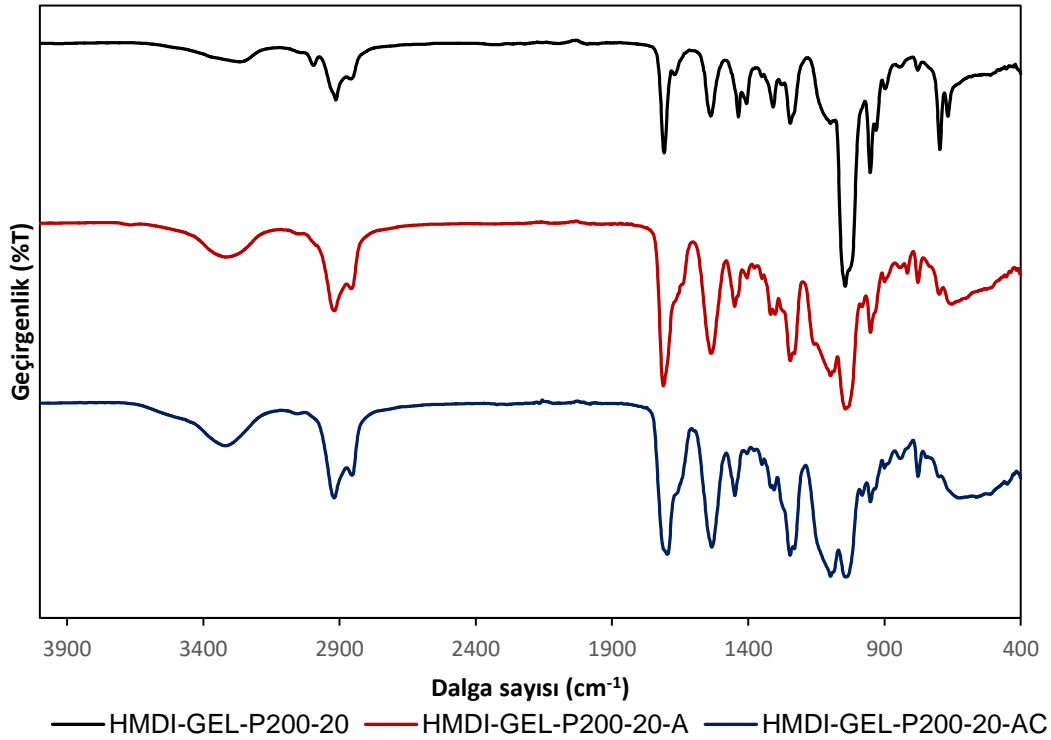
4.2. HMDI-GEL-P200 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

HMDI, Jelatin, PEG200 ve çapraz bağlayıcı olarak β -siklodekstrin içeren yapıştırıcılar üç kademeli olarak sentezlenmiştir. Birinci kademede literatürde mevcut poliüretan sentez yöntemi kullanılarak $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat refluks altında monomerlerin eş zamanlı polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sentezlerin tamamı argon atmosferinde gerçekleştirilmiş olup tüm solventler HPLC-grade olarak kullanılmıştır. İkinci kademede öncelikle yapıdaki toplam yüzey hidroksil miktarları potansiyometrik titrasyon yöntemiyle sayılmış ve hidroksil miktarına göre akrilat içerecek şekilde modifiye edilmiştir. Bu modifikasyonda akrilat ünitesi olarak 2-izosiyanatoetil metakrilat kullanılmıştır. Son aşamada ise bir UV kaynağı kullanılarak yüzeydeki

akrilat grupları kürlenmiştir. Elde edilen tüm yapılar öncelikle FTIR spektroskopisi, termal analiz yöntemleri (DTA, TGA ve DSC) ile karakterize edilmiş olup seçilen bazı örnekler için NMR, SEM ve AFM teknikleri kullanılarak detaylı yapısal tanımlama yapılmıştır.

FTIR ölçümleri $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında kaydedilmiştir. Polimerizasyon takibi sırasında özellikle izosiyanalara karakteristik bir pik olan 2265 cm^{-1} frekansındaki pik izlenmiş ve tamamen yok olduğunda reaksiyon sonlandırılmıştır. Farklı oranlarda PEG200 içeren yapıların FTIR spektrumları Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de verilmiştir. Şekil 4.2'de siyah spektrum poliüretan yapısını, kırmızı spektrum akrilat bağlı poliüretan yapısını, mavi spektrum ise kürlenmiş yapıya ait FTIR spektrumunu vermektedir. Tüm reaksiyonlarda reaksiyonun tamamlandığı, serbest izosiyanat gruplarının 2265 cm^{-1} dalga boyundaki karakteristik pikinin kaybolmasıyla ispatlanmıştır. Sonuç üründe alınan FTIR spektrumunda ise $3317-3600\text{ cm}^{-1}$ arasında geniş bir bant olarak üretan bağındaki -NH ve serbest hidroksil gruplarına ait -OH piklerinin hidrojen bağlarını görmekteyiz. 1738 cm^{-1} 'de üretan grubu karbonil gerilme titreşimini, $2850-2950\text{ cm}^{-1}$ 'de diizosiyanat ve PEG yapısından kaynaklı alifatik C-H gerilme titreşimleri görülmektedir. Yine üretan gruplarına ait 1530 cm^{-1} 'de N-H ve 1450 cm^{-1} 'de C-N gerilme titreşimlerini görmekteyiz. Ana iskelette bulunan PEG yapısından kaynaklı C-O-C simetrik gerilme titreşimleri ise 1270 cm^{-1} 'de görülmektedir. Tüm bu pikler istenilen üretan yapısının oluştuğunu bize net bir şekilde ispatlamaktadır. Benzer üretan yapısı akrilatlaşmış ve kürlenmiş yapılarda da bulunmaktadır. Ancak bu yapılardaki en önemli farklılık C=C gerilme titreşimlerinin yapıya girişimidir. Bu nedenle HMADI-GEL-P200-20-A yapısında sırasıyla $3100-3600\text{ cm}^{-1}$ arasında serbest hidroksil grupları üzerindeki H bağı, $2830-2940\text{ cm}^{-1}$ arasında alifatik C-H gerilme titreşimi, 1710 cm^{-1} 'de karbonil gerilme titreşimi, 1537 cm^{-1} 'de N-H ve 1452 cm^{-1} 'de C-N, 1247 cm^{-1} 'de C-O-C, 651 cm^{-1} 'de C=C gerilme titreşimleri net bir şekilde görülmektedir. Yapıya akrilat gruplarının bağlandığı bu FTIR'a göre rahatça söylenebilir. Kürlenme işleminden sonra ise artan metilik pikler ve 1616 cm^{-1} 'de görülen C-C gerilme titreşimleri istenilen hedef molekül yapısına ulaşıldığını bize ispatlamaktadır. Aynı zamanda kürlenme öncesi ve sonrası malzemenin fiziksel durumu da kürlenmenin etkin bir şekilde gerçekleştiğini bize göstermektedir. Kürlenme öncesi likit formda olan yapıştırıcı kürlenme sonrasında polimerik film (transparan ve renksiz) görünümündedir. Oldukça

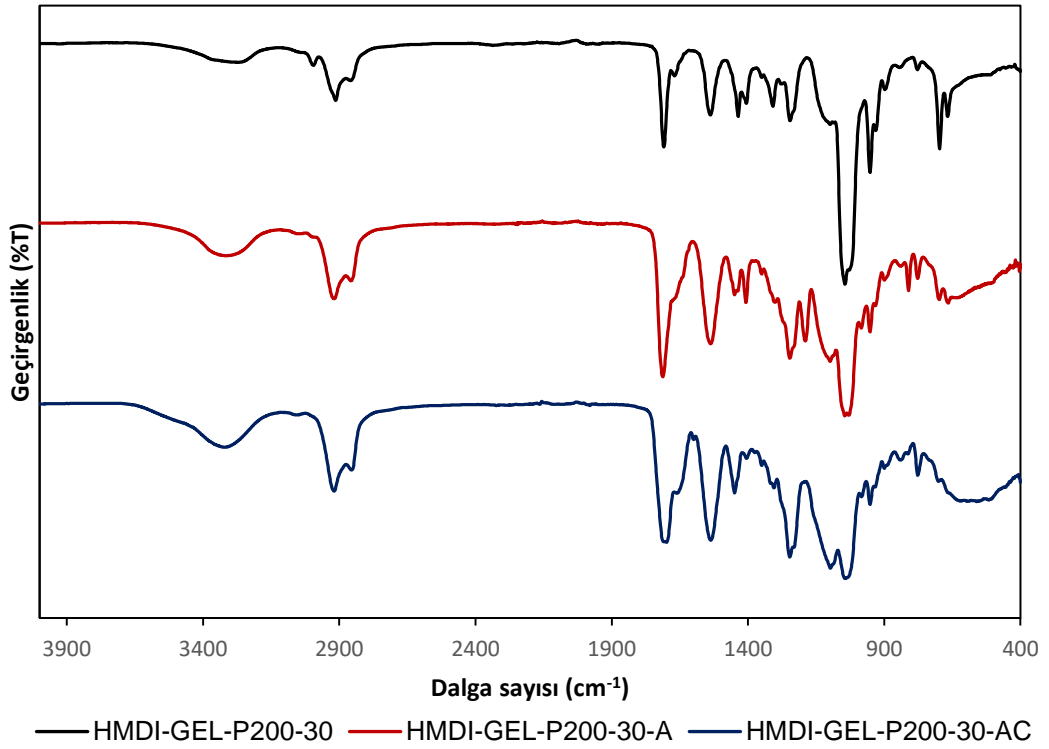
yüksek mekanik mukavemete sahiptir. Bu da çapraz bağlanma veriminin yüksek olduğunu bize ispatlamaktadır.



Şekil 4.2. HMDI-GEL-P200-20 temelli yapıların FTIR spektrumları

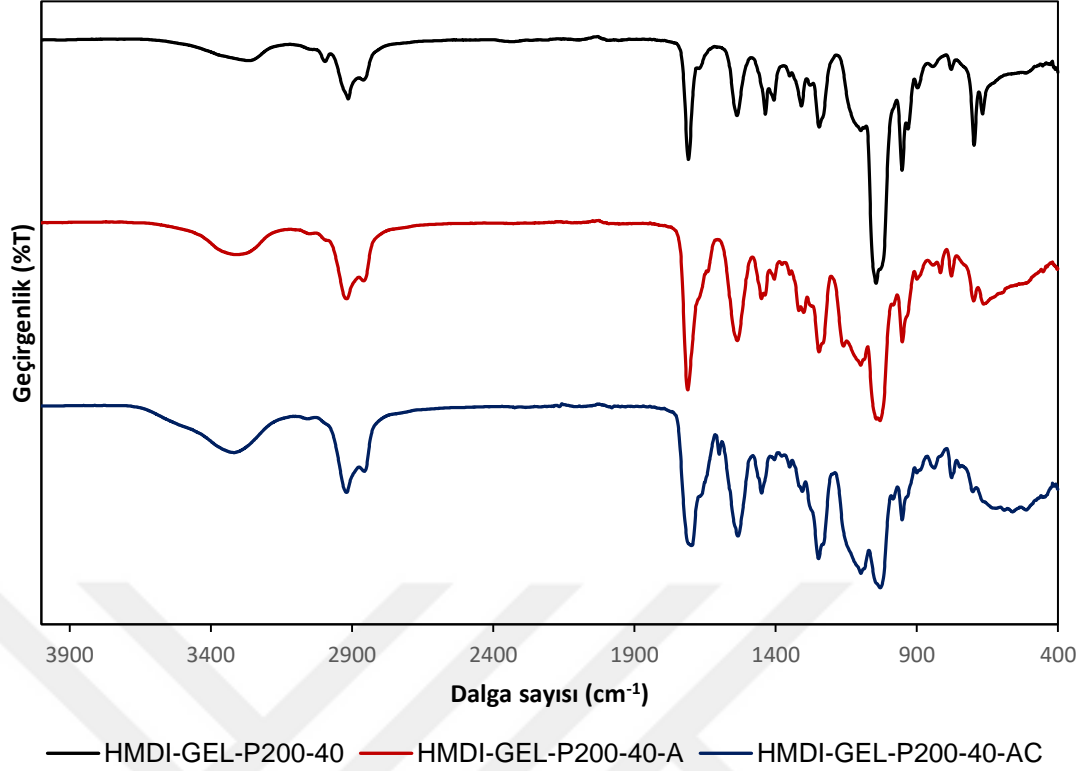
Şekil 4.3'te HMDI, jelatin, β -siklodekstrin ve PEG200 kullanılarak hazırlanmış olan ve serbest hidroksil grubu %30 fazla bırakılan yapıların FTIR spektrumları görülmektedir. Bu spektrumlarda ürean yapısı üzerinde C=O akseptör ve N-H donör gruplarının varlığından kaynaklı H bağları bulunmaktadır. Ayrıca yine serbest hidroksil gruplarından kaynaklı H bağları bulunmaktadır. Bu H bağları standart olarak 3300 ile 3600 cm^{-1} arasında geniş bir pik olarak görülmektedir. Ürean bağının C=O grupları ise 1710 cm^{-1} civarında görülmüştür. C-N gerilme titreşimi 1438 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} amid II piki ürean ünitesi üzerindeki N-H bending yapısı, 1246 cm^{-1} 'de PEG ünitelerinden kaynaklanan eterik gerilme titreşimleri net bir şekilde görülmektedir. Bu yapılar bize ilgili ürean yapısının oluştuğunu büyük oranda ispatlamaktadır. İlgili poliürean yapısı üzerine akrilat ünitelerinin bağlanmış olduğu kırmızı spektrumda ise ortama eklenen 2-izosiyanatoetil metakrilat yapısındaki izosiyanat grubunun 2265 cm^{-1} 'de gelen pikinin kaybolduğunu görmekteyiz. Bu, ilgili grubun yapıya dahil olduğunu bize ispatlamaktadır. Ayrıca, C=C çift bağından kaynaklı 675 cm^{-1} 'de C-H düzlem dışı eğilmesi akrilat yapılarının varlığına yorumlanabilir. Son spektrumda ise kütleme

sonrasında bu pik daha geniş ve bant karakteri almıştır. Literatürle beraber yorumlandığında ilgili pikin sadeleşmesi ve alifatik C-H gerilme titreşiminin (2830-2950 cm^{-1}) genişlemesi kürlemenin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Sonuç ürün kürlenmiş bir yapıya sahip yapısal özellikleri net bir şekilde göstermekte ve sağlam, esnek, transparan film yapısındadır.



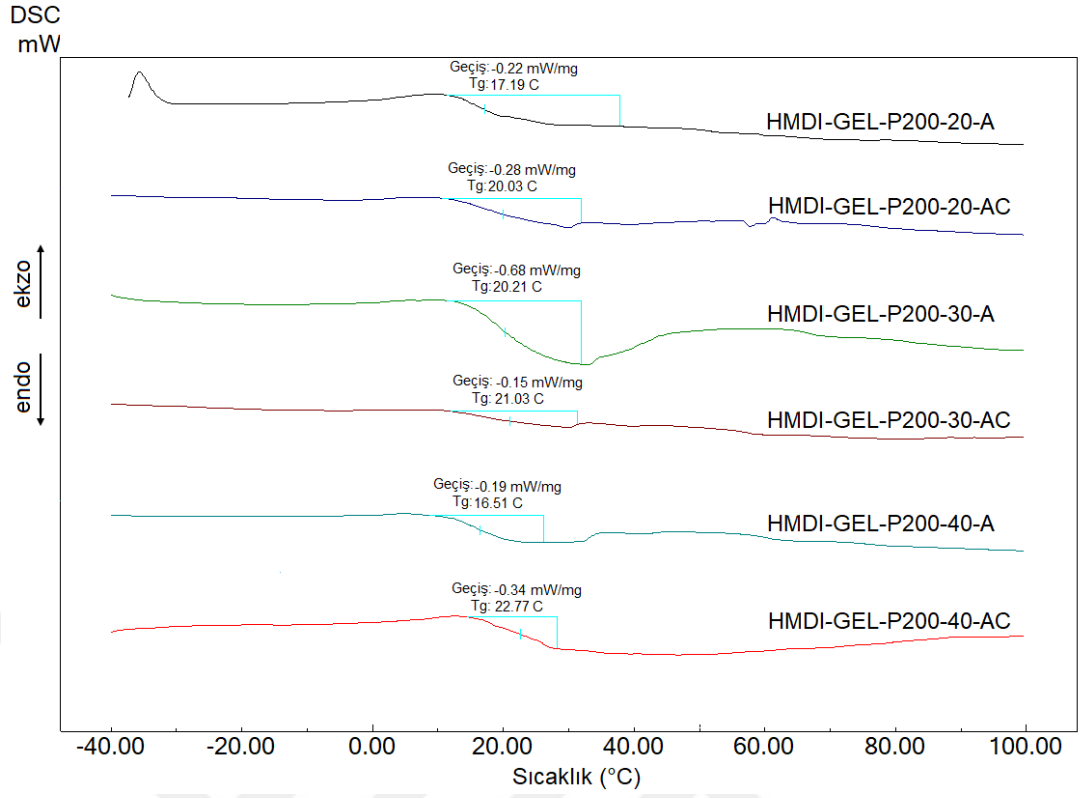
Şekil 4.3. HMDI-GEL-P200-30 temelli yapıların FTIR spektrumları

Şekil 4.4'te %40 serbest hidroksil grupları bulunduran yapıya ait spektrumlar net bir şekilde görülmektedir. Bu spektrumda diğerlerine benzer şekilde temel poliüretan pikleri göstermektedir. Bunlar, üç temel spektrumda da olan C=O (1720 cm^{-1}), N-H (1582 cm^{-1}) gerilme titreşimi, C-N gerilme titreşimi (1440 cm^{-1}), C-O-C gerilme titreşimi (1240 cm^{-1}) pikleridir. Bu tür yapılarda serbest izosiyanat piklerinin yok olup yerine bu piklerin oluşması yapıda üretan bağının kurulduğunu bize ispatlamaktadır. Ayrıca tüm yapılarda 1000-1092 cm^{-1} arasında karakteristik dekstrin yapılarına ait C-H gerilme titreşimlerini de net olarak görmekteyiz. Tüm bu piklerin varlığı istenilen poliüretan temelli yapıştırıcı formülasyonun elde edildiğini ispatlamaktadır.

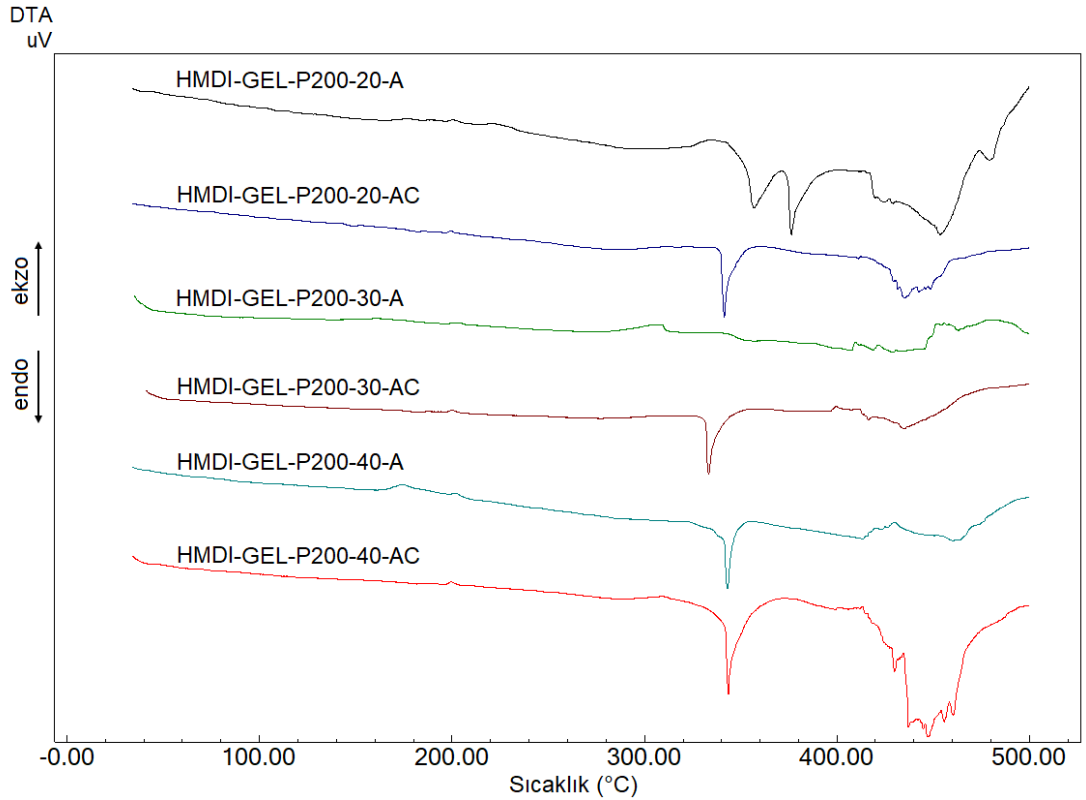


Şekil 4.4. HMDI-GEL-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

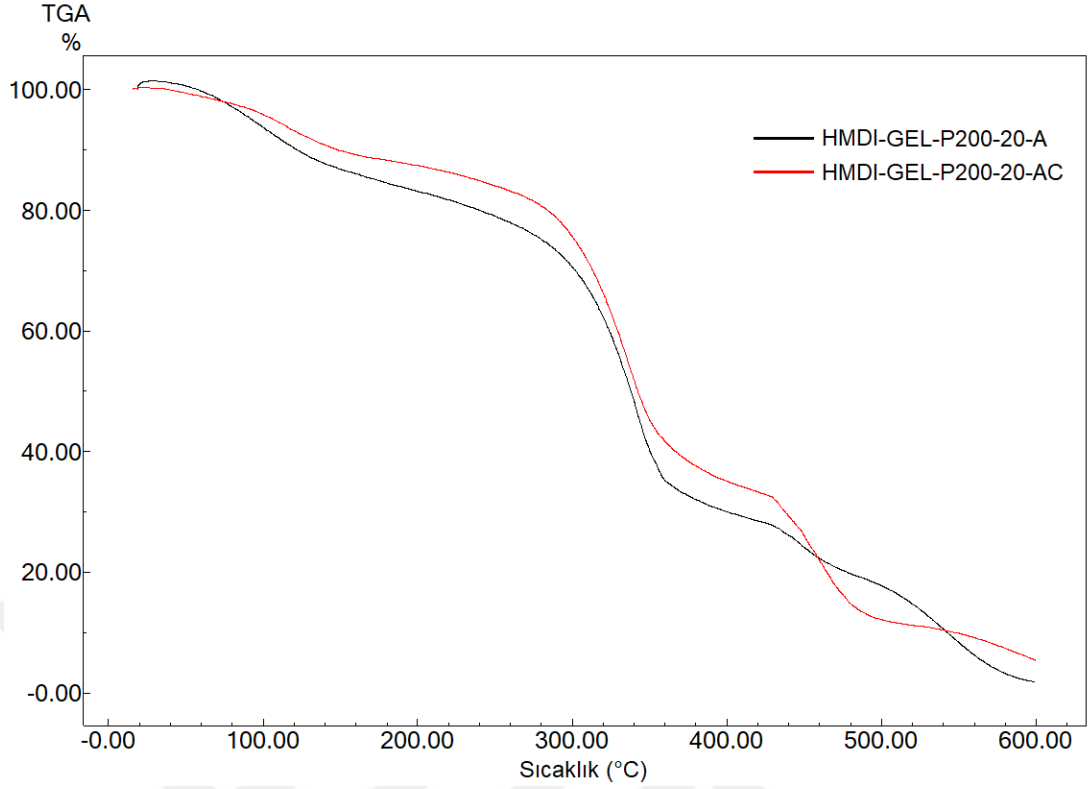
Tez kapsamında elde edilen poliüretan-akrilatların termal özelliklerini belirlemek için DSC, DTA ve TGA analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.5'te PEG200-Jelatin içeren yapıların (HMDI-GEL-P200) DSC termogramları görülmektedir. Bu analizlerde akrilik grupların polimerik yapıda bulunması ile Tg değerleri 17.19, 20.21 ve 16.51 °C olarak ölçülmüştür. Bu Tg değerleri akrilik yapıların UV kürleşmesi sırasındaki polimerleşme ile sırasıyla 20.03, 21.03 ve 22.77 °C'ye dönüşmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir ki kürleşme sırasında oluşan çapraz bağlanma ile yapı daha sert bir hal almakta ve Tg değeri artmaktadır. Aynı zamanda artan çapraz bağlanma ile polimer serbest iç hacmi azalmakta ve polimerik yapının termal kararlılığı da artmaktadır. Bu artış Şekil 4.6'da verilen DTA termogramında net olarak görülmektedir. DTA termogramlarında kürlenme öncesi termal kararlılık değerleri yaklaşık 250°C civarında iken kürlenme sonrasında her üç yapıda da 300°C civarına çıkmaktadır. Bu da kürlenme işlemi ile yapının rijiditesinin ve kararlılığının arttığını göstermektedir.



Şekil 4.5. HMDI-GEL-P200 temelli yapıların DSC termogramları



Şekil 4.6. HMDI-GEL-P200 temelli yapıların DTA termogramları

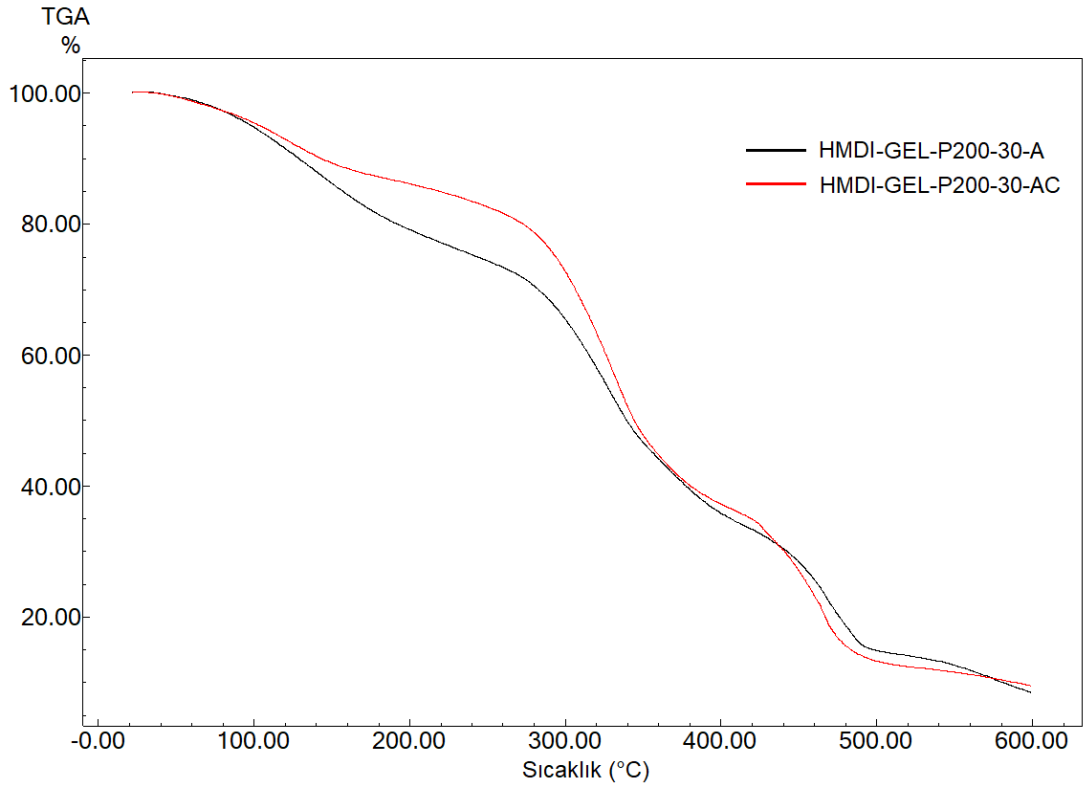


Şekil 4.7. HMDI-GEL-P200-20 temelli yapıların TGA termogramları

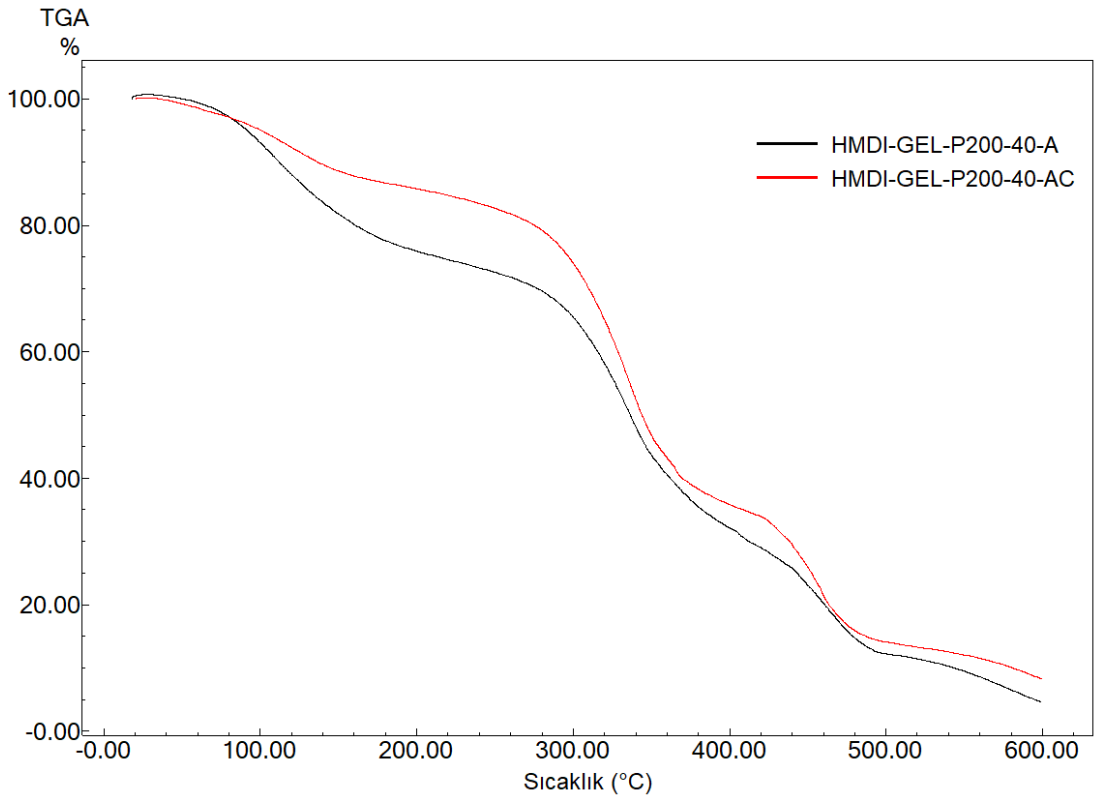
Sentezi gerçekleştirilen polimer yapılarının termal kararlılıklarındaki değişimi en iyi ortaya koyan teknik TGA tekniğidir. PEG200-jelatin içeren yapıların TGA termogramları Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’da verilmiştir. Öncelikle poliüretan-akrilat yapılarını inceleyecek olursak üç temel kütle kaybı görülmektedir. Bunlardan birincisinde yapıda bulunan nem uzaklaşmaktadır. Bu kütle kaybı 80-120 °C arasında gözlenmiştir. İkinci kütle kaybı 200-350 °C arasında gözlenen yumuşak segmetler olarak adlandırılan PEG ünitelerinin bozunmasıdır. Üçüncü kütle kaybı ise çapraz bağlanma noktalarının degradasyonu ve diizosiyanat yapısından kaynaklanan sert segmetlerin termal bozulmasına ait kütle kaybıdır. Bu değerler akrilik yapılarında kısmen değişmesine rağmen kürlenme sonrasında oldukça fazla değişmiştir. Ayrıca kürlenme sonrasında daha keskin bir kütle kaybı gözlenmiştir. Kürlenme ile ayrıca polimerlerde 600°C’deki kül verimi değerinin arttığı görülmektedir. Tüm bu bulgular kürlenme işleminin polimerin termal kararlılığını arttırdığını bize ispatlamaktadır.

Şekil 4.8’de PEG200-jelatin içeren ve %30 serbest hidroksil taşıyan yapıların TGA termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda yapının kürlenme sonrasında içerdiği nem miktarının azaldığı, termal kararlılığının arttığı ve kürlenmenin daha etkin olarak gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Şekil 4.9’da ise PEG200-jelatin içeren ve

%40 serbest hidroksil taşıyan yapıların TGA termogramları verilmiştir. Burada temel kütle kaybı değerleri 85, 298 ve 427 °C olarak verilmiştir.



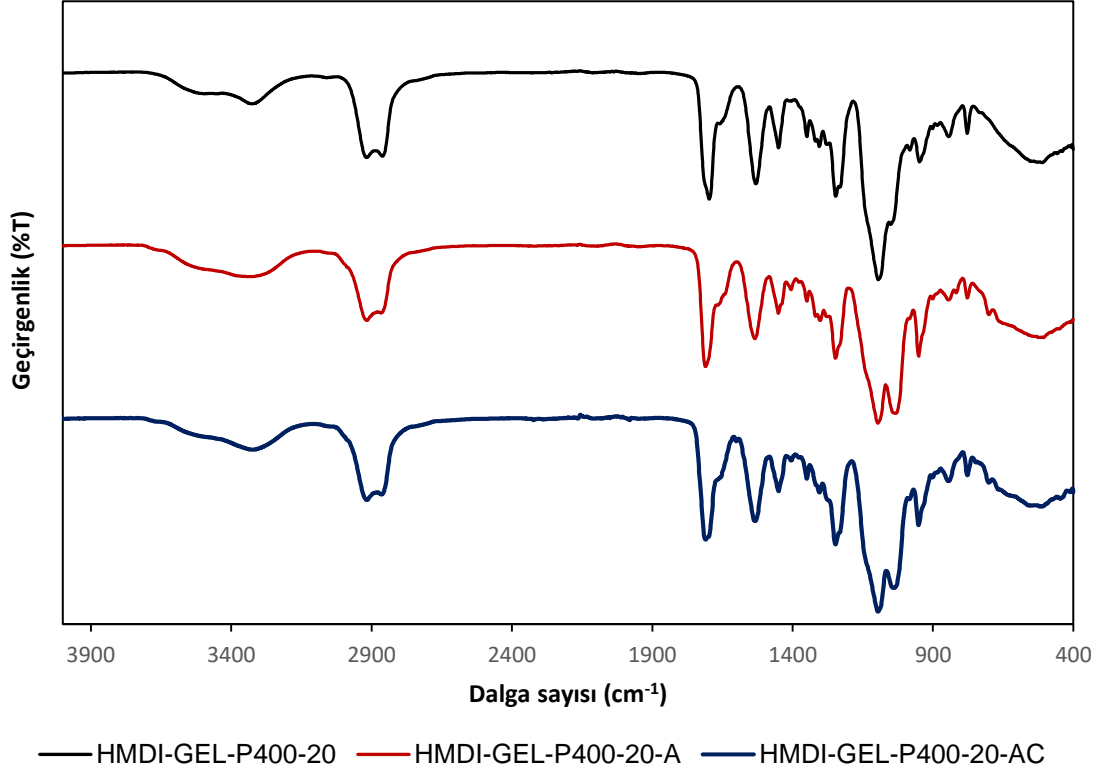
Şekil 4.8. HMDI-GEL-P200-30 temelli yapıların TGA termogramları



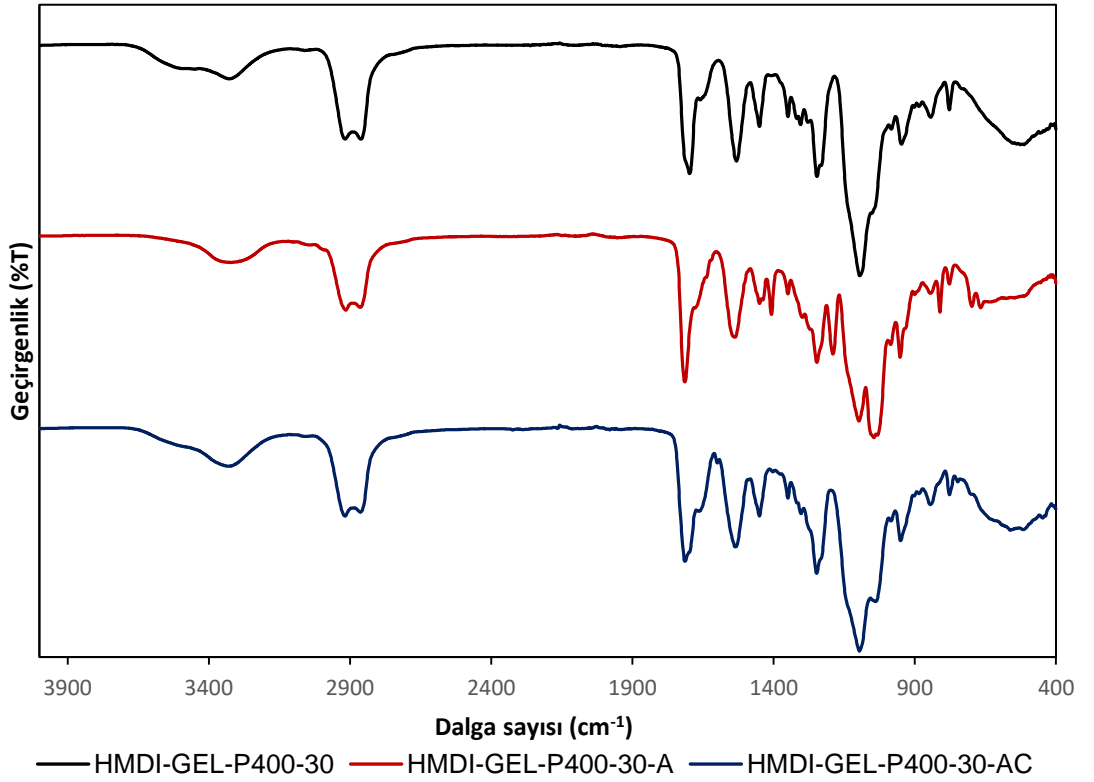
Şekil 4.9. HMDI-GEL-P200-40 temelli yapıların TGA termogramları

4.3. HMDI-GEL-P400 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

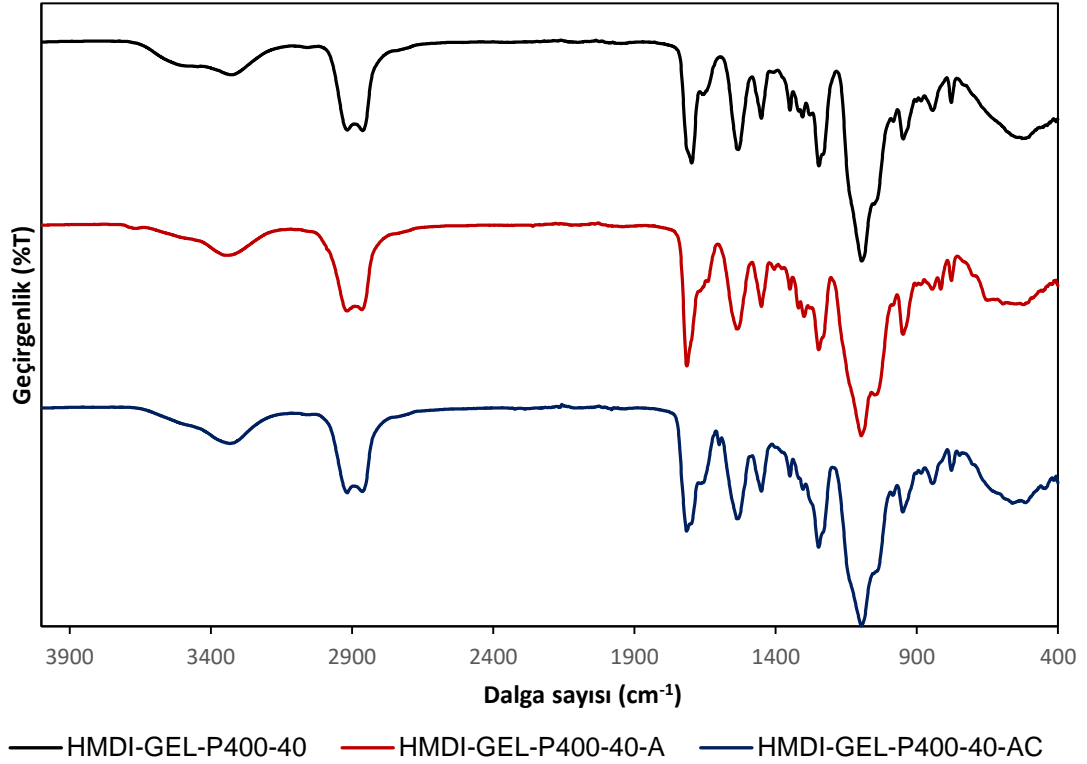
Çalışma kapsamında PEG yapısı zincir uzunluğu arttırılarak sternum kapama amacına en uygun esneklikte polimer yapısı elde edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle PEG400 yapısına geçilince elde edilen poliüretan, poliüretan-akrilat ve kürlenmiş yapıların tümünde PEG200 muadillerine göre daha yüksek bir esneklik elde edilmiştir. Buna bağlı olarak bazı polimerlerin Tg değerlerinde bir azalma gözlenmiştir. PEG400 üniteleri taşıyan jelatin temelli yapıştırıcıların sentezi ve karakterizasyonu benzer olarak öncelikle FTIR tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de verilmiştir. Şekil 4.10’daki FTIR spektrumları incelendiğinde öncelikle 2265 cm^{-1} ’de yapıda herhangi bir izosiyonat pikinin bulunmadığı görülmektedir. Bu sonuç polimerizasyonun tamamlandığını yapıda monomer kalıntısı bulunmadığını ispatlamaktadır. Ayrıca yapıda hiç serbest izosiyonat ünitesi görülmediği için bir biyomateryal olarak kullanılabileceğini gösterir. Diğer görünen pikleri dikkate aldığımızda öncelikle $3100\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$ ’de geniş bir hidroksil gerilme titreşimlerinin olduğunu görmekteyiz. Geniş bant karakterindeki bir pikin bulunması polimer yüzeyindeki hidroksil grup varlığını bize ispatlamaktadır. Diğer karakteristik pik ise $2850\text{-}2955\text{ cm}^{-1}$ ’de görülen alifatik C-H gerilme titreşimleridir. Bu pikler genel olarak hem dekstrin yapısından hem PEG ana morfolojisi üzerinden hem de alifatik karakterli izosiyonat yapısından geldiği için oldukça belirgin şekilde görülmektedir. Poliüretan yapısının oluştuğunu ispatlayan diğer bir bulgu ise üretan bağındaki karbonil gerilme titreşimlerinin 1760 cm^{-1} ’de görülmesidir. Üretan bağındaki N-H gerilme titreşimi ise 1560 cm^{-1} ’de ve C-N gerilme titreşimi 1442 cm^{-1} ’de oldukça belirgindir. Bu gruplar yapıda üretan bağının varlığını bize gösterir. Ayrıca PEG yapısından kaynaklı C-O-C eterik grupları 1276 cm^{-1} ’de belirgin olarak görülmektedir. Dekstrin yapısından kaynaklı olan temel gerilme titreşimleri $1026\text{-}1092\text{ cm}^{-1}$ ’de belirgin olarak görülmekte ve yapıya dekstrinin dahil olduğunu bize ispatlamaktadır. Saf dekstrin yapılarında görülen geniş hidrojen bağı ilgili polimerde oldukça azalmıştır. Bu sonuç ise dekstrinin hidroksil üzerinde bağlandığını ispatlamaktadır. Literatüre göre dekstrin yapılarında $764\text{-}576\text{ cm}^{-1}$ ’de karakteristik C-H gerilme titreşimleri görülmektedir[203]. Bu piklerin polimerlerimizde ait spektrumlarda görülmesi de dekstrinlerin polimer yapısına dahil olduğunu göstermektedir. Akrlat bağlanması sonrasında C=C gruplarına ait pikler spektrum üzerine dahil olurken kütleme sonrasında bu piklerin yerini C-C piklerindeki belirginleşme almaktadır.



Şekil 4.10. HMDI-GEL-P400-20 temelli yapıların FTIR spektrumları



Şekil 4.11. HMDI-GEL-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları



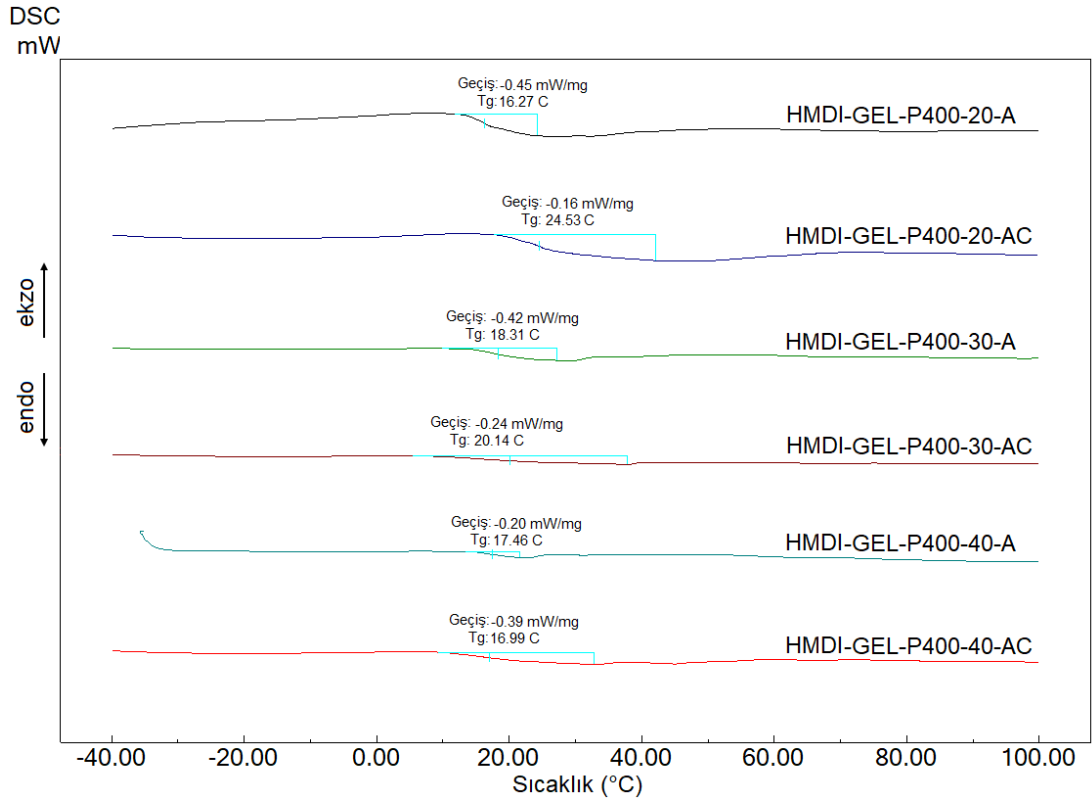
Şekil 4.12. HMDI-GEL-P400-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

PEG400-Jelatin içeren ve %30 serbest hidroksil taşıyan yapıların FTIR spektrumları Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Bu şekilde özellikle PEG, alifatik diizosiyanat ve dekstrin yapılarından kaynaklı olan alifatik -C-H gerilme titreşimleri dikkat çekmektedir. 2810-2970 cm^{-1} aralığında -CH₂ gruplarından kaynaklı alifatik -C-H piklerini belirgin olarak görülmektedir. PEG yapısından kaynaklı olan -C-O-C gerilme titreşimini 1275 cm^{-1} ’de ve ayrıca tüm polimer yapılarında serbest hidroksil gruplarından kaynaklı -OH gerilme titreşimlerini 3300-3600 cm^{-1} ’de görülmektedir. Üretan bağından kaynaklı olarak ise 1786 cm^{-1} ’de -C=O gerilme titreşimi 1580 cm^{-1} ’de azot bağı hidrojen gerilme titreşimi 1444 cm^{-1} ’de -C-N gerilme titreşimini belirgin olarak görülmektedir. Dekstrin yapılarına karakteristik C-H gerilme titreşimlerini ise 1000-1092 cm^{-1} ’de görülmektedir. Dekstrin yapısından kaynaklı 1095 ve 761 cm^{-1} ’de net bir -C-H gerilme titreşimi görülmektedir. Bu yapılar poliüretan yapısının oluştuğunu ispatlamaktadır. Kütleme sonrasında ise vinil polimerizasyon yapısından kaynaklı olarak -C-H gerilme titreşimi 725 cm^{-1} ’deki pikler ile yapıyı doğrulamaktadır.

PEG400-Jelatin içeren ve %40 serbest hidroksil taşıyan polimerlerin kimyasal yapısı FTIR ile incelenmiştir. Şekil 4.12’de ilgili poliüretanlara ait FTIR spektrumları

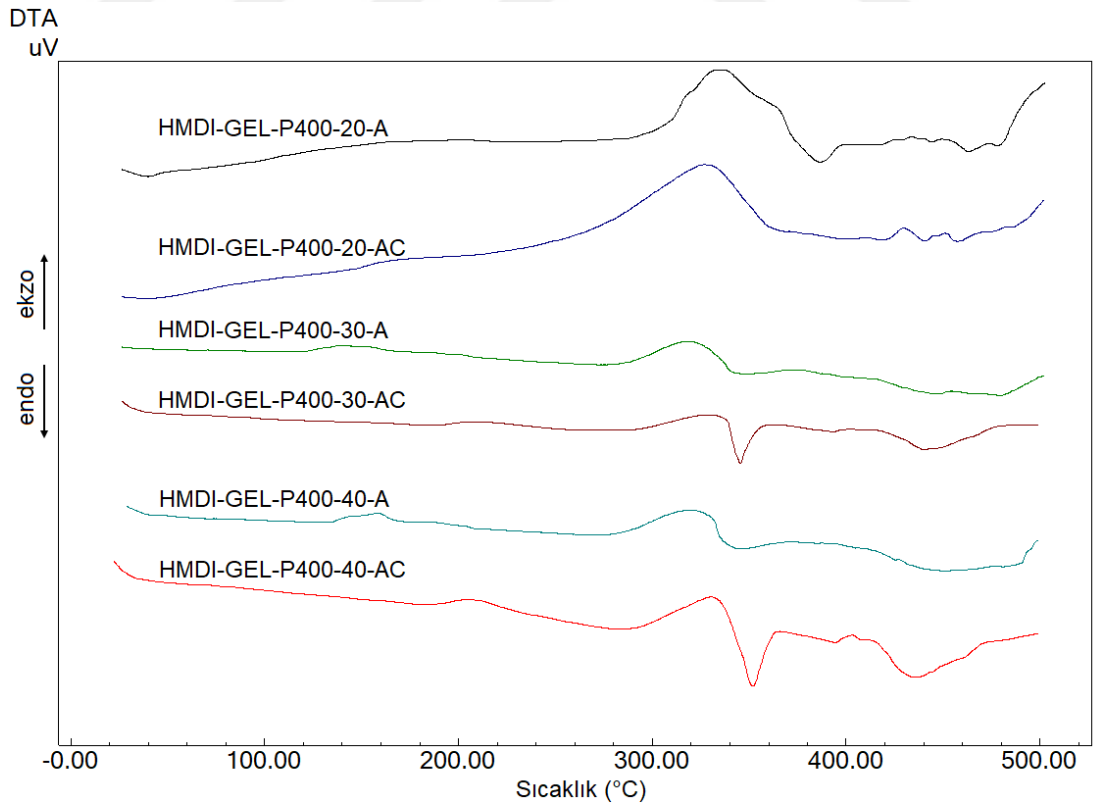
verilmiştir. Öncelikle ürethan bağı, 1780 cm^{-1} 'de karbonil piki 1582 cm^{-1} 'de -N-H gerilme piki 1444 cm^{-1} 'de C-N gerilme titreşimi olacak şekilde tüm spektrumlarda görülmektedir. Bu yapılardan dekstrin ünitesine ait 1024 cm^{-1} ve 1097 cm^{-1} 'de geniş bir bant görülmektedir. Ayrıca β -siklodekstrin ünitesinden kaynaklı alifatik C-H gerilme titreşimlerinin 568 cm^{-1} 'de oldukça belirgin olarak görülmektedir. Şekil 4.12'deki spektrumlarda ayrıca 1245 cm^{-1} 'de eterik gerilme titreşimlerini ve 1750-1950 cm^{-1} arasında geniş bir bant olarak alifatik C-H gerilme titreşimleri net bir şekilde görülmektedir.

PEG400 ve jelatin kullanılarak hazırlanan yapıların termal özellikleri DSC, DTA ve TGA termogramları ile belirlenmiştir. Şekil 4.13'te öncelikle farklı hidroksil yüzdelerinde poliüretanlar kullanılarak elde edilen polimerlerin Tg değerleri belirlenmiştir. Bu sıcaklık değerlerine dikkat edilirse saf poliüretan yapılarında bu değerler oldukça düşük iken akrilat grupları bağlandığında yapının termal özellikleri ve yapısal ikincil etkileşimler değişmektedir. Bu nedenle Tg değerleri poliüretan-akrilatlara göre artmaktadır. Kütleme sırasında ise bu değer genellikle 3-5 $^{\circ}\text{C}$ civarında artmaktadır.

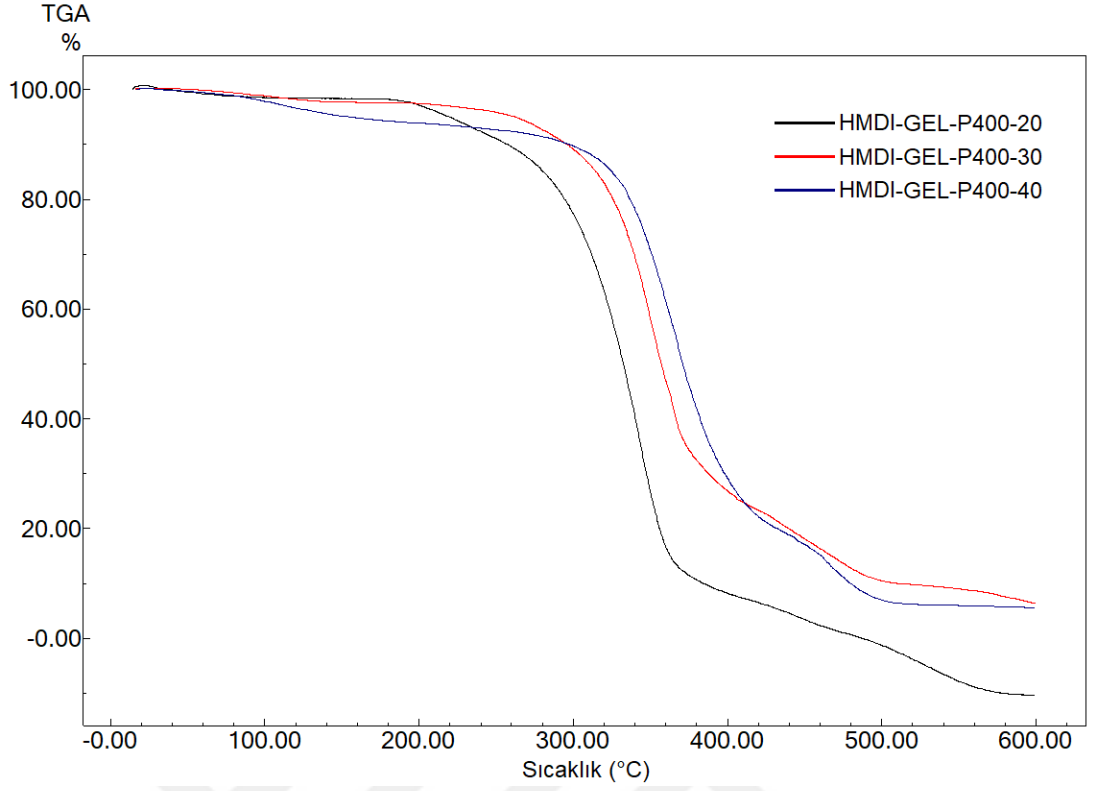


Şekil 4.13. HMDI-GEL-P400 temelli yapıların DSC termogramları

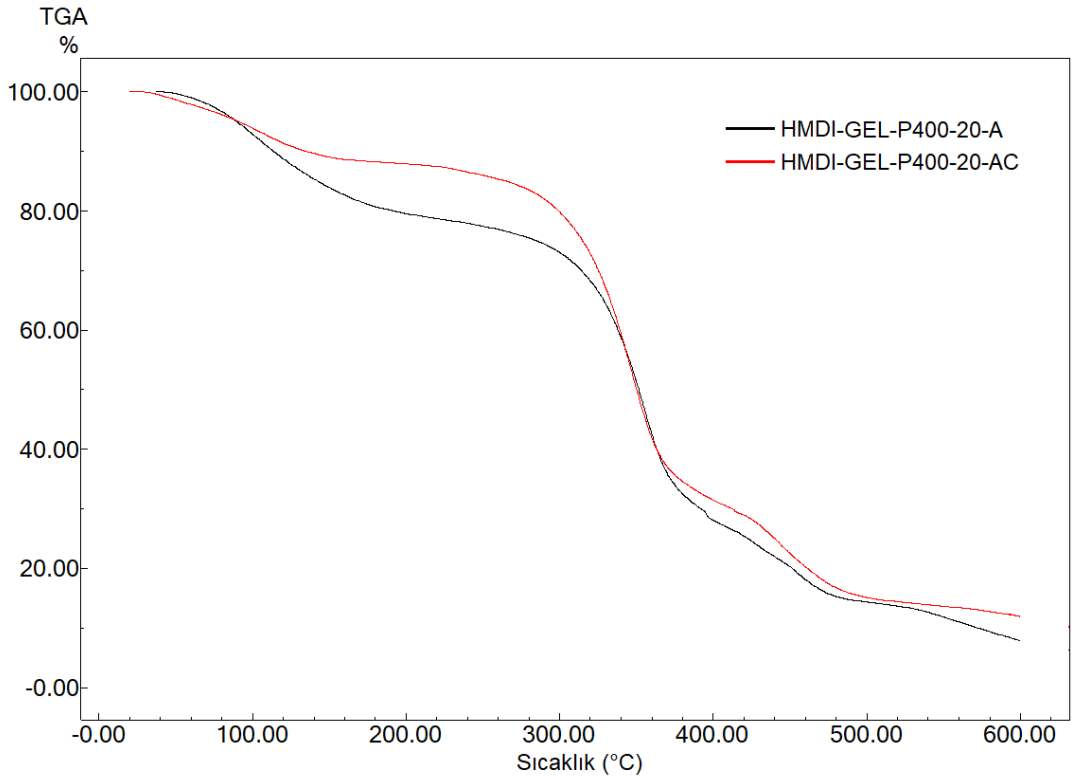
Şekil 4.14’de PEG400-Jelatin içeren yapıların DTA termogramları verilmiştir. Bu termogramlar incelendiğinde tüm yapıların termal kararlılıkları kürlenme sırasında artmaktadır. Aynı zamanda genel olarak bozunma başlangıç sıcaklıkları yaklaşık 275-280 °C civarındadır. Burada görülen temel degradasyon pikleri TGA termogramları ile kontrol edilmiştir. Genel olarak üç temel kütle kaybı görülmektedir. Şekil 4.15’te verilen termogramlarda HMDI-GEL-P400-20, HMDI-GEL-P400-30 ve HMDI-GEL-P400-40 için termal kararlılık ve bağıl nem miktarları rahatlıkla görülmektedir. %20 serbest hidroksil içeriğinden %40’a doğru gidildiğinde yapılarıdaki nem pikine bağlı kütle kaybı değeri artmaktadır. Yine %20 serbest hidroksil grubundan %40’a doğru gidildikçe polimerlerin termal kararlılığı 225, 280 ve 322°C olacak şekilde artmaktadır. Bunun nedeni yüzeydeki hidroksil yapısına bağlı olarak polimer zincirleri arası etkileşimlerin büyüklüğünün artmasıdır. Şekil 4.16, Şekil 4.17 ve Şekil 4.18’de bu yapılara bağlı akrilat modifiye ve kürlenmiş polimerlerin TGA analiz sonuçları verilmiştir. Bu termogramlarda kürlenmeye bağlı olarak ilk kütle kaybı değeri yapısal nemden kaynaklanmaktadır. İkinci kütle kaybı yumuşak segmentlerin degradasyonunu son kütle kaybı ise sert segmentler ile polimer yapısının karbonlaşmasından kaynaklanmaktadır.



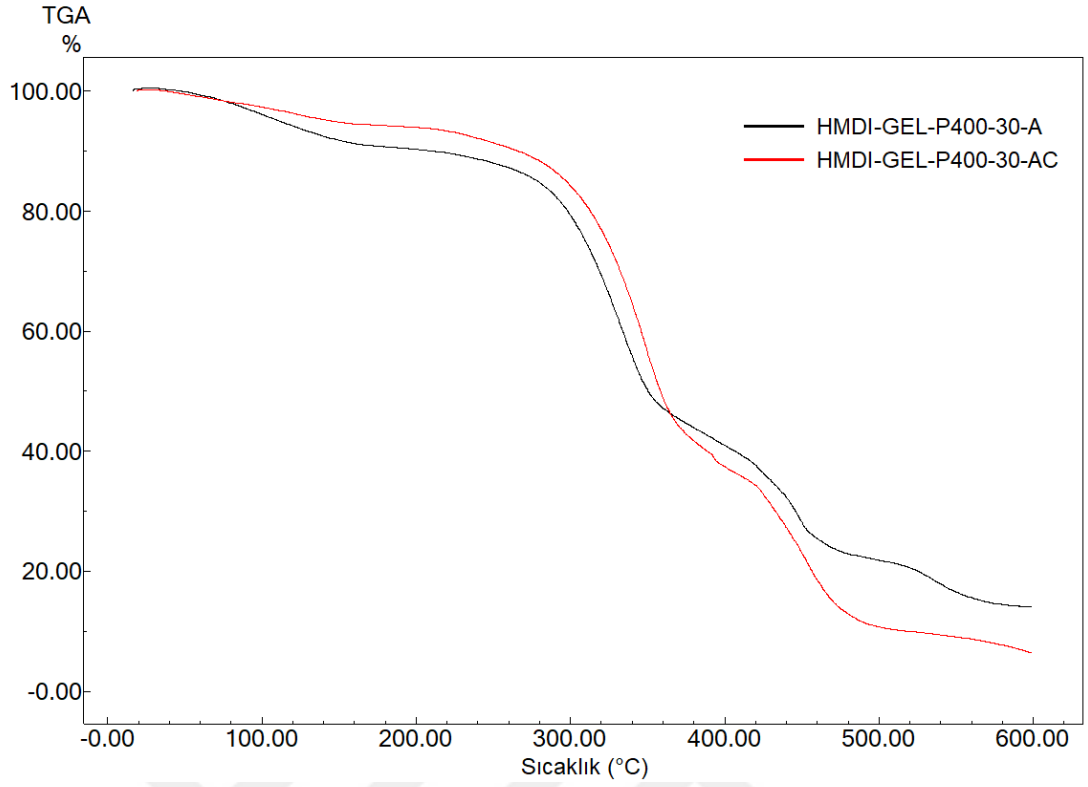
Şekil 4.14. HMDI-GEL-P400 temelli yapıların DTA termogramları



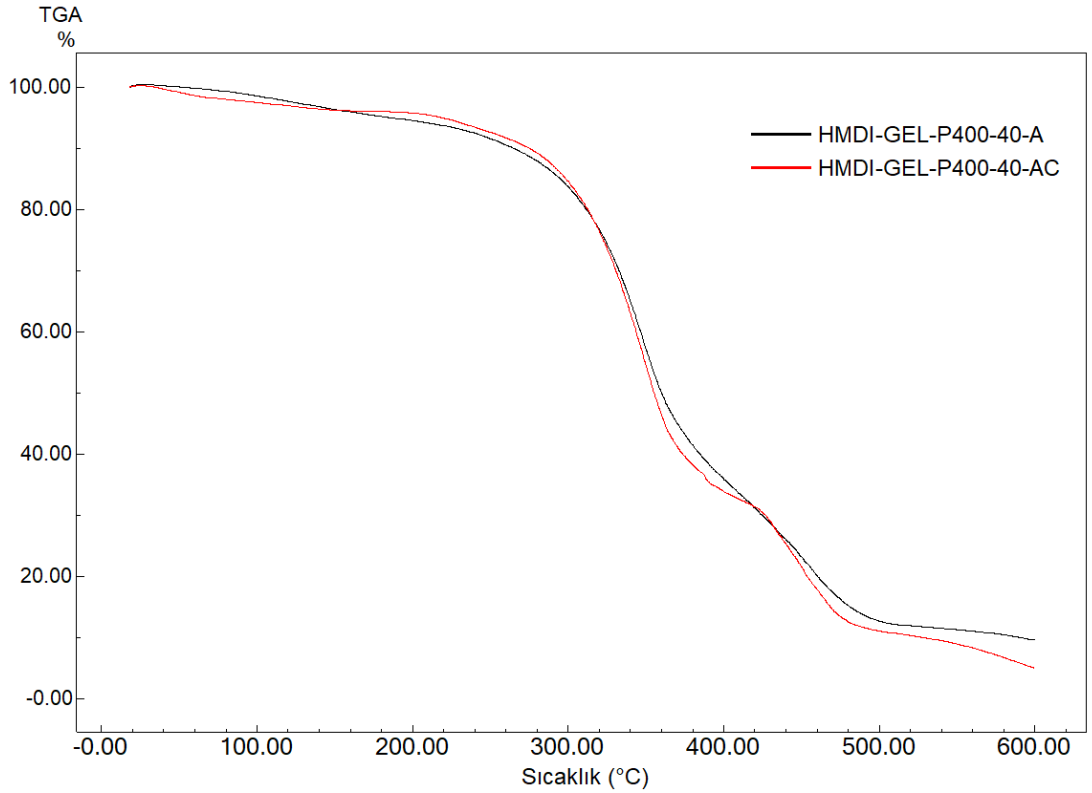
Şekil 4.15. HMDI-GEL-P400 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.16. HMDI-GEL-P400-20 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.17. HMDI-GEL-P400-30 temelli yapıların TGA termogramları



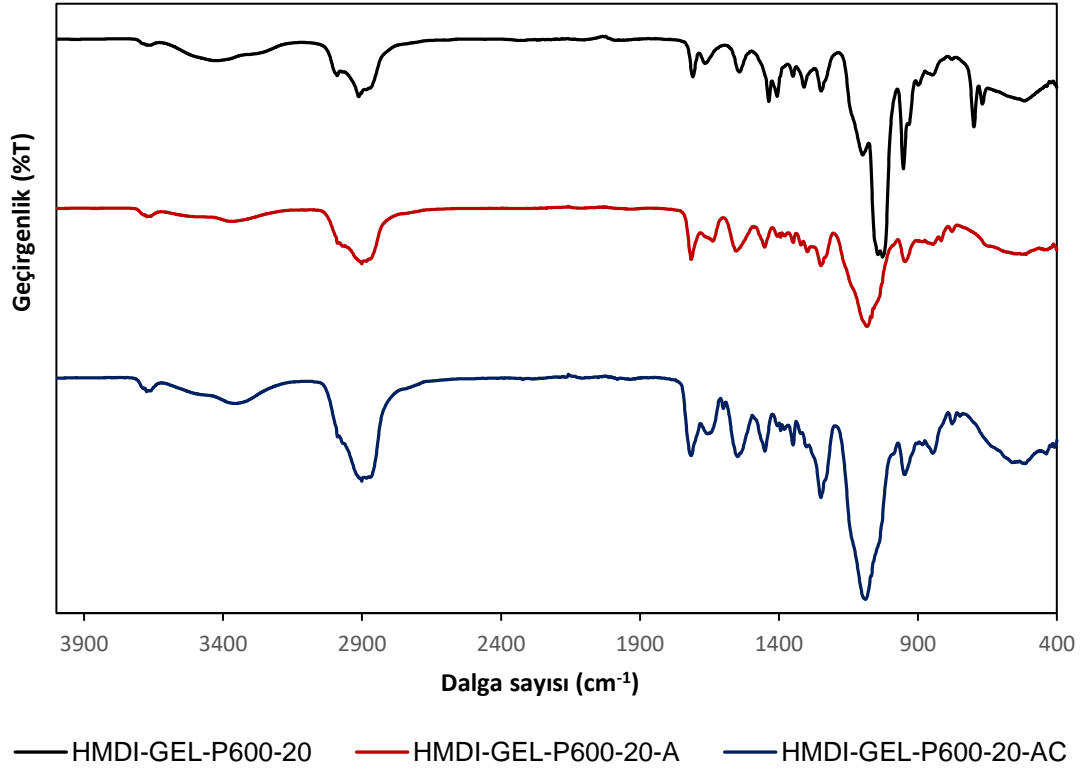
Şekil 4.18. HMDI-GEL-P400-40 temelli yapıların TGA termogramları

4.4. HMDI-GEL-P600 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

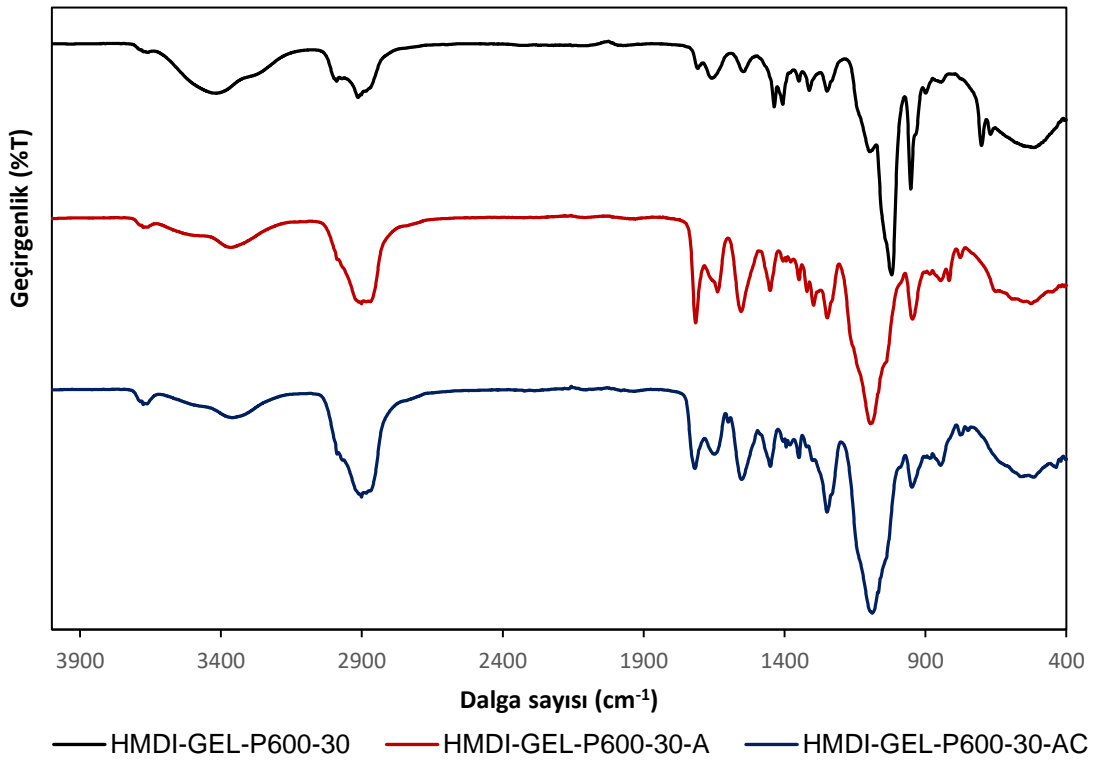
Jelatin kullanılarak hazırlanmış ve PEG600 üniteleri taşıyan poliüretanların oluşum reaksiyonları FTIR spektrumları ile takip edilmiş olup Şekil 4.19'da ilgili poliüretan yapısına ait FTIR spektrumları görülmektedir. 3317 cm^{-1} ve 3327 cm^{-1} dalga boylarında üretan bağı -NH , 1738 cm^{-1} dalga boyunda yine üretan yapısındaki -C=O ve 1440 cm^{-1} dalga boyunda üretan bağından kaynaklanan C-N gerilmesi sonucunda oluşan pikler görülmektedir. 1530 cm^{-1} dalga boyunda ise -NH ve -CH bükülmelerinden dolayı oluşan pikler görülmektedir. $2850\text{-}2910\text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilme titreşimleri ve 1270 cm^{-1} 'de PEG yapısından kaynaklanan C-O-C simetrik gerilmelerini görmekteyiz. Tüm bu pikler istenilen poliüretan yapısının elde edildiğini ispatlamaktadır.

PEG600-Jelatin içeren içeren ve %30 serbest hidroksil taşıyan yapıların FTIR spektrumu Şekil 4.20'de verilmiştir. OH gruplarından kaynaklı olan gerilme titreşimi $3100\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ 'de geniş bir bant olarak alifatik C-H gerilme titreşimleri $2750\text{-}2950\text{ cm}^{-1}$ 'de aralığında ikili bir pik olarak üretan bağı karbonil gerilme titreşimi 1720 cm^{-1} 'de üretan bağı N-H gerilme titreşimi 1580 cm^{-1} 'de üretan bağı C-N gerilme titreşimi 1442 cm^{-1} 'de belirgin olarak görülmektedir. Ayrıca alifatik C-H düzlem içi eğilmesi 1456 cm^{-1} 'de ve alifatik C-H düzlem dışı eğilme piki ise 982 cm^{-1} 'de görülmektedir.

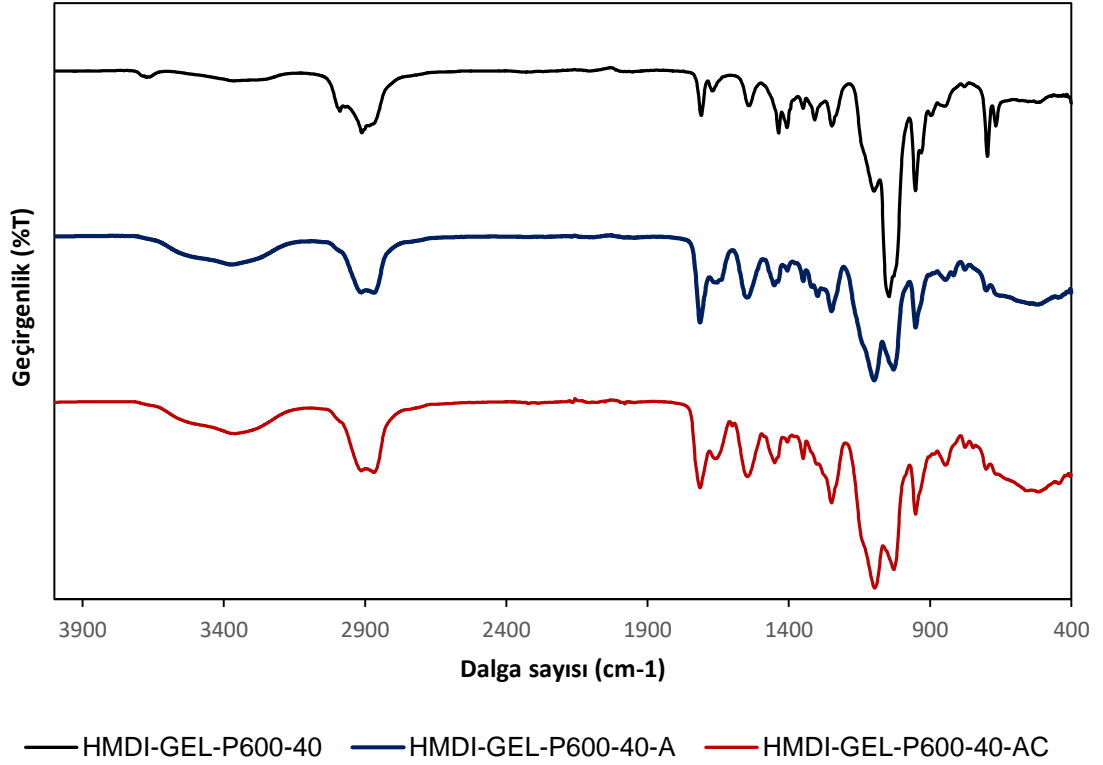
Şekil 4.21'de PEG600-Jelatin içeren ve %40 serbest hidroksil taşıyan yapıların FTIR spektrumları görülmektedir. Tüm poliüretanlarda 3325 cm^{-1} ve 3332 cm^{-1} dalga boylarında -NH , 1733 cm^{-1} dalga boyunda üretan yapısındaki -C=O ve 3002 cm^{-1} dalga boyunda benzen halkasında yer alan -CH gerilmesi sonucunda oluşan pikler görülmektedir. 1522 cm^{-1} dalga boyunda ise -NH ve -CH bükülmelerinden dolayı oluşan pikler görülmektedir. Yapıdaki kürlenme miktarı arttıkça alifatik C-H gerilme şiddeti artmakta ancak monomerik oran bozulmasından kaynaklı olarak aşırı çapraz bağlanma görülmektedir. Bu olay filmlerin esnekliğinin kaybolmasına neden olmaktadır.



Şekil 4.19. HMDI-GEL-P600-20 temelli yapıların FTIR spektrumları



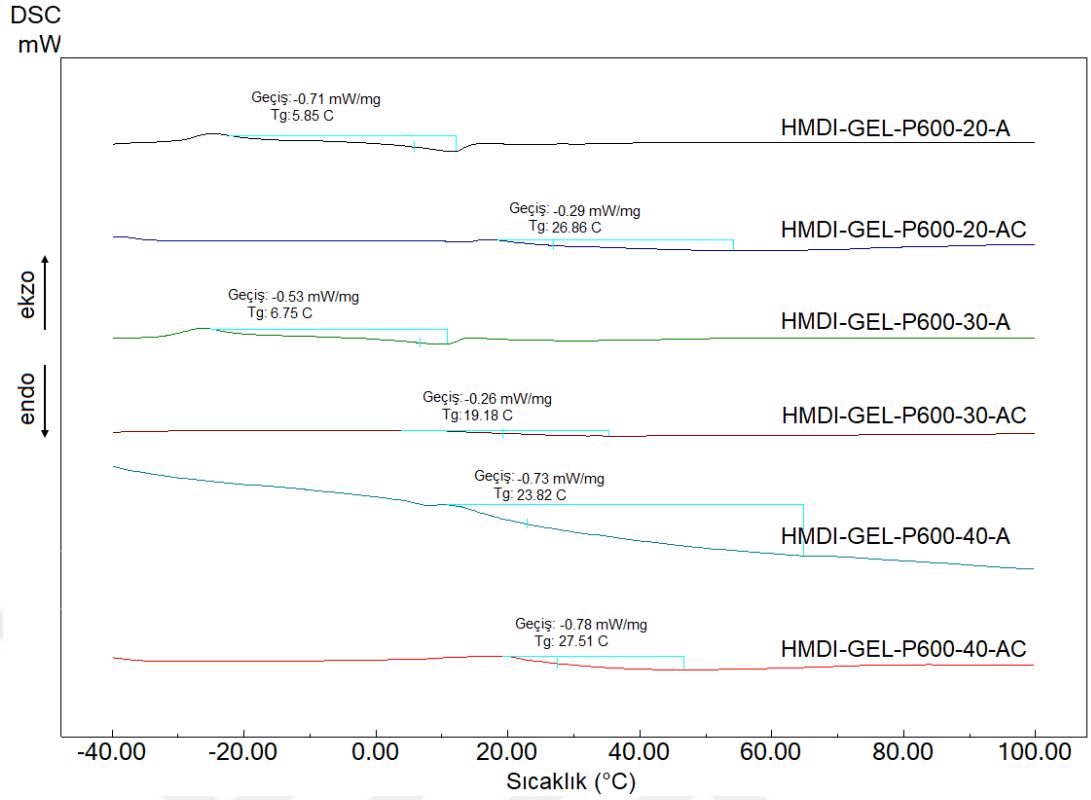
Şekil 4.20. HMDI-GEL-P600-30 temelli yapıların FTIR spektrumları



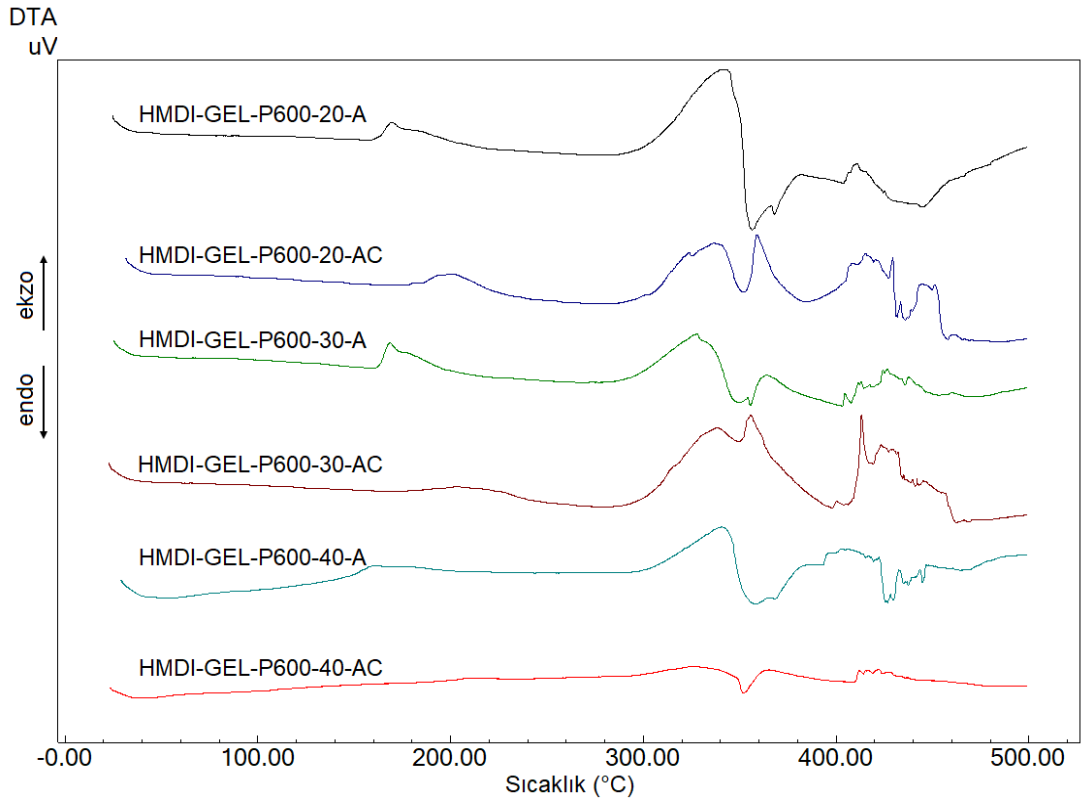
Şekil 4.21. HMDI-GEL-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

Şekil 4.22’de PEG600-Jelatin içeren yapıların DSC termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda akrilat bağlı polimerik yapılar için Tg değerleri yaklaşık 6°C civarında iken kütleme sonrasında bu değer 20°C civarına kadar yükselmektedir. Bu artış PEG200 ve PEG400 yapıli poliüretanlardan oldukça fazladır. PEG600 yapısı esnek bir poliüretan yapısı verdiği için kütleme sonrası bu Tg artışı nispeten düşük gözlenmiştir.

Çalışma kapsamında hazırlanan polimerlerin termal kararlılıkları numunelerin uygulanma sonrası davranışlarının tahmin edilmesi açısından oldukça önemlidir. Şekil 4.23 PEG600-Jelatin içeren yapıların DTA termogramlarını göstermektedir. Bu termogramlarda termal kararlılık akrilat yapılarında 180 °C iken kürlenmiş yapılarda yaklaşık 200°C civarındadır. Bu sonuçlar diğer PEG yapıları ile kıyaslandığında daha düşük olarak görülmektedir. Bunun nedeni polimer yapısına PEG600 moleküllerinin girişi ile zincir elastikiyeti artmakta ve polimerin yumuşama sıcaklığı düşmektedir. Bu değişim PEG200 ve PEG400 yapısına göre daha belirgin olmaktadır. Sonuç olarak polimerin kararlılığı PEG200 ve PEG400 içeren yapılardan daha düşük olarak kaydedilmiştir.

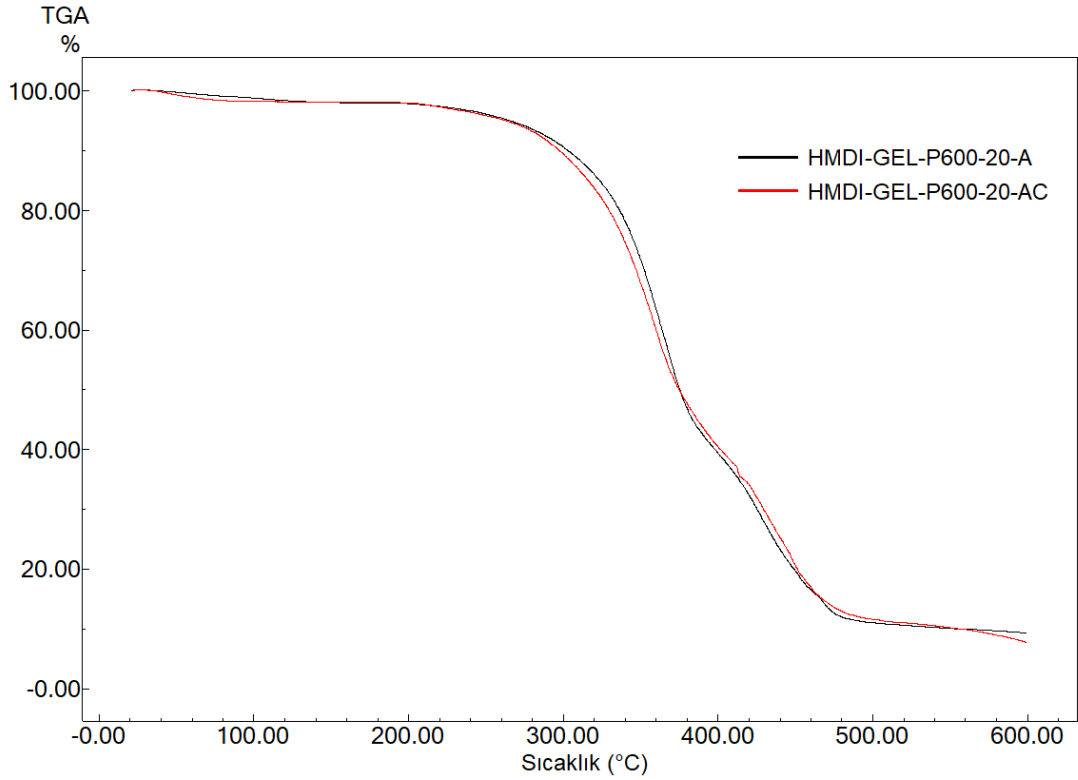


Şekil 4.22. HMDI-GEL-P600 temelli yapıların DSC termogramları

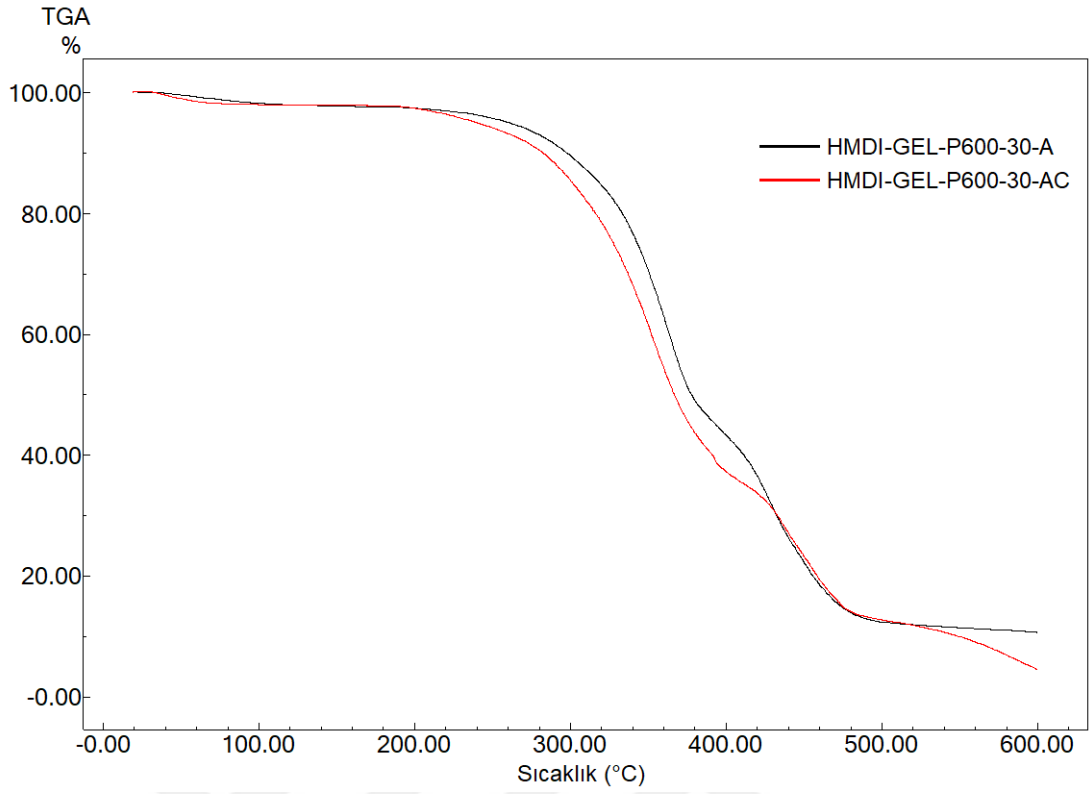


Şekil 4.23. HMDI-GEL-P600 temelli yapıların DTA termogramları

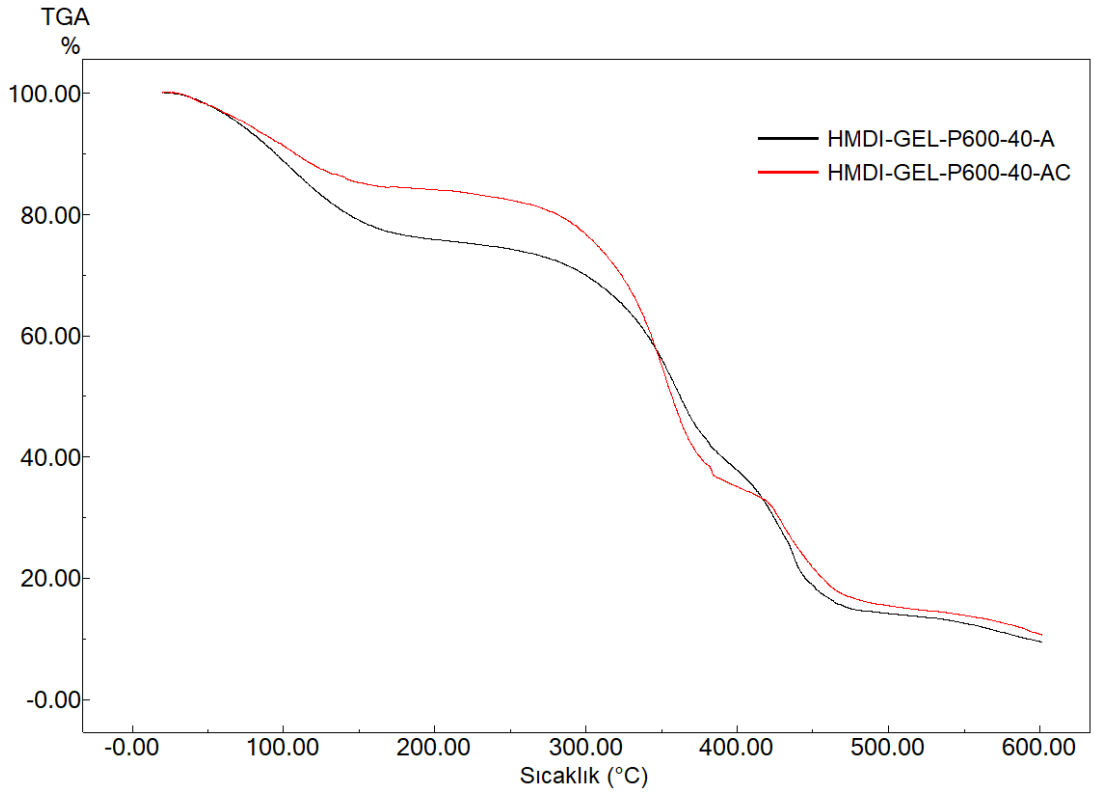
Şekil 4.24, Şekil 4.25 ve Şekil 4.26'da PEG600-GEL yapılarının akrilat modifiye ve kürlenmiş polimerlerin TGA analiz sonuçları verilmiştir. Bu termogramlarda küremeye bağlı olarak ilk kütle kaybı değeri yapısal nemden kaynaklanmaktadır. İkinci kütle kaybı yumuşak segmentlerin degradasyonunu son kütle kaybı ise sert segmentler ile polimer yapısının karbonlaşmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.24. HMDI-GEL-P600-20 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.25. HMDI-GEL-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları



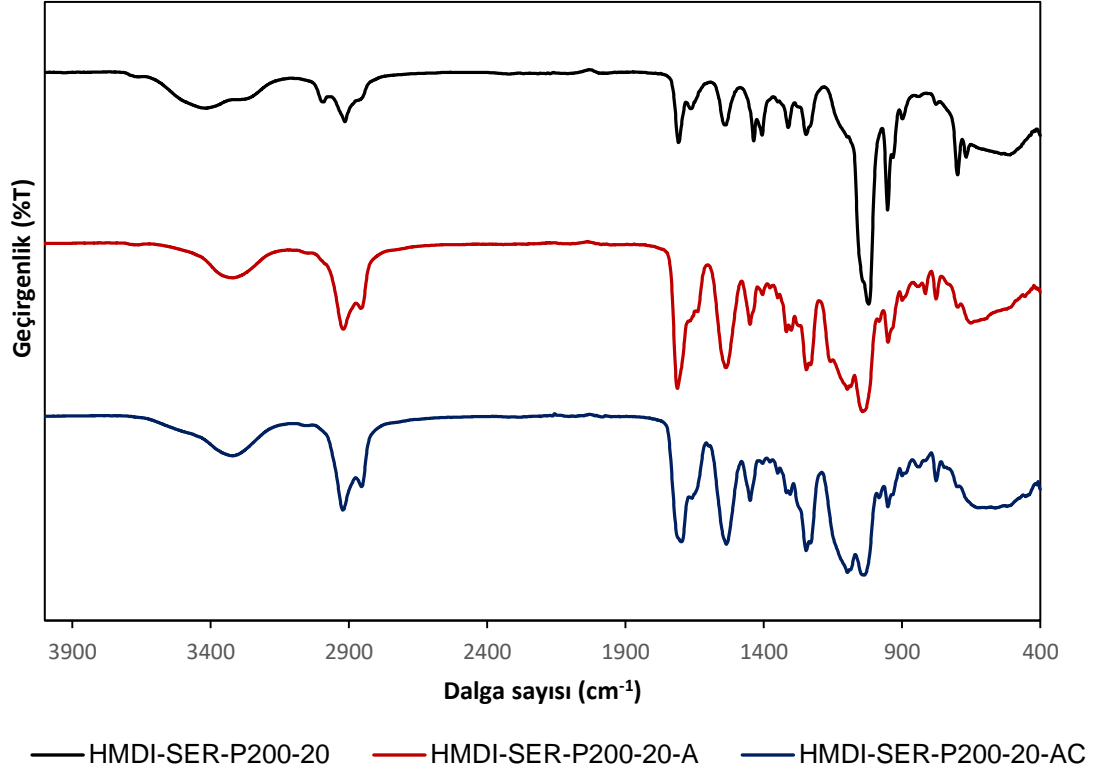
Şekil 4.26. HMDI-GEL-P600-40 temelli yapıların TGA termogramları

4.5. HMDI-SER-P200 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

Çalışma kapsamında kullanılan protein yapılarından bir tanesi de bir ipek proteini olan serisindir. Serisin; ipek kozasından elde edilen, yüksek molekül ağırlıklı ve suda çözünen bir proteindir. Deri ve saç keratinine çok etkin bir şekilde bağlanarak çok işlevli bir film tabakası oluşturur. Serisin, yüksek hidroksi amino asit içeriği (yaklaşık %46) ile yüksek su bağlayıcı kapasiteye sahiptir. Bu çalışmada serisinin yüksek hidroksil içeriği kullanılarak poliüretan yapısına kolayca dahil olma yeteneği ve dayanıklılık sağlama özelliğinden faydalanılmıştır. Serisin içeren poliüretan yapıları da PEG grubunun 200, 400 ve 600 olarak kullanılması ile çeşitlendirilmiştir. Bu sayede optimum mekanik ve biyouyumluluk özellikleri sağlayan kemik yapıştırıcısı elde edilmeye çalışılmıştır.

%20 hidroksil ve PEG200 üniteleri taşıyan serisin temelli yapıştırıcıları içeren polimerlerin FTIR spektrumları Şekil 4.27’de verilmiştir. Bu spektrumlarda klasik olarak poliüretan yapısından kaynaklı tüm titreşim pikleri ve ayrıca serisin yapısında bulunan amid titreşimleri görülmektedir. Poliüretan yapısından kaynaklanan C=O gerilme titreşimi 1711 cm^{-1} ’de, N-H gerilme titreşimi 3300 ve 1458 cm^{-1} ’de ve PEG ana gövde yapısından kaynaklanan alifatik C-H gerilme titreşimi $2900-2800\text{ cm}^{-1}$ civarında görülmektedir. Yine PEG ve β -siklodekstrin yapılarından kaynaklanan C-O-C gerilme titreşimleri 1274 ve 726 cm^{-1} ’de açıkça görülmektedir. Bu pikler istenilen poliüretan yapısının oldukça net bir biçimde elde edildiğini bize ispatlamaktadır.

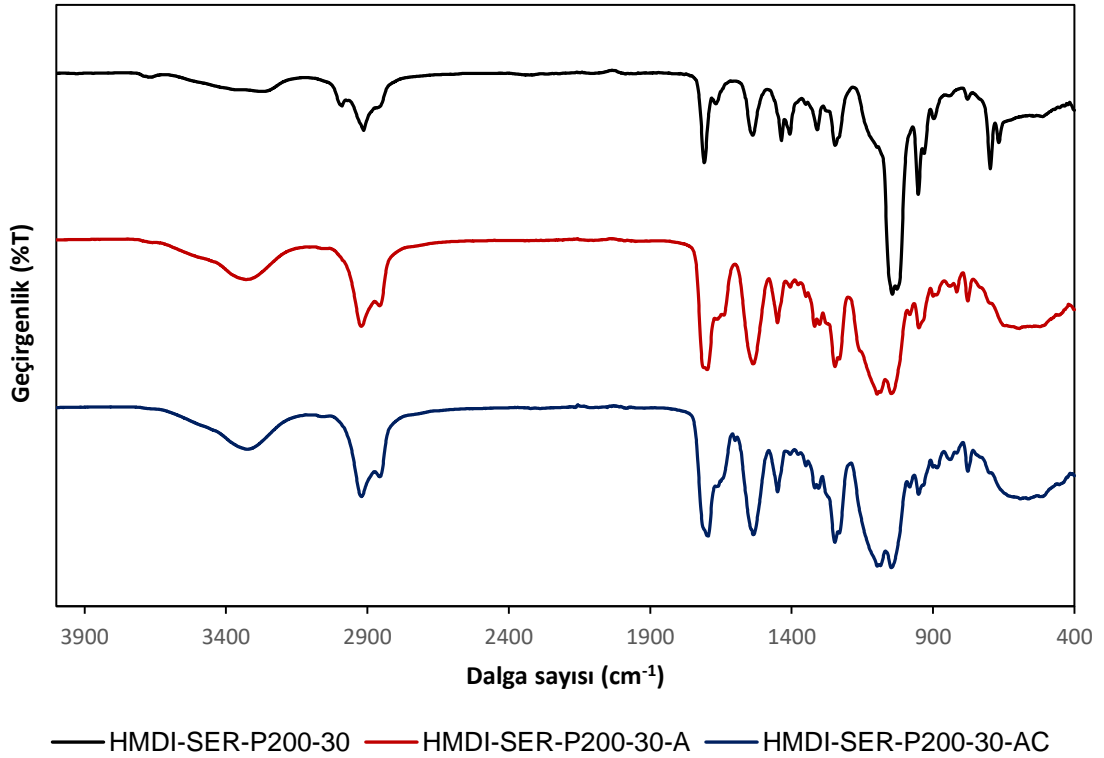
Yapıya akrilat gruplarının bağlandığı bu FTIR’a göre rahatça söylenebilir. Kürlenme işleminden sonra ise artan metilik pikler ve 1616 cm^{-1} ’de görülen C-C gerilme titreşimleri istenilen hedef molekül yapısına ulaşıldığını bize ispatlamaktadır. Aynı zamanda kürlenme öncesi ve sonrası malzemenin fiziksel durumu da kürlenmenin etkin bir şekilde gerçekleştiğini bize göstermektedir. Kürlenme öncesi likit formda olan yapıştırıcı kürlenme sonrasında transparan ve renksiz polimerik film görünümündedir. Oldukça yüksek mekanik mukavemete sahiptir. Bu da çapraz bağlanma veriminin yüksek olduğunu bize ispatlamaktadır.



Şekil 4.27. HMDI-SER-P200-20 temelli yapıların FTIR spektrumları

PEG200-serisinin içeren ve %30 serbest hidroksil taşıyan yapıların FTIR spektrumları Şekil 4.28'de gösterilmiştir. Poliüretanların spektrumunda 3439 cm^{-1} 'de $-\text{OH}$ piki görülmektedir. 2884 cm^{-1} 'de $-\text{CH}$, 1720 cm^{-1} 'de $-\text{COO}$ gerilmeleri görülmektedir. Polimer spektrumunda 1694 cm^{-1} NHCOO gerilmesinden, 3319 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$ gerilmesinden, 1537 cm^{-1} 'de N-H bükülmesinden dolayı oluşan pikler görülmektedir. Bu yapılar bize istenen üretan yapısının oluştuğunu büyük oranda ispatlamaktadır. İlgili poliüretan yapısı üzerine akrilat ünitelerinin bağlanmış olduğu kırmızı spektrumda ise ortama eklenen 2-izosiyanatoetil metakrilat yapısındaki izosiyanat grubunun 2265 cm^{-1} 'de gelen pikinin kaybolduğunu görmekteyiz. Bu, ilgili grubun yapıya dahil olduğunu bize ispatlamaktadır. Ayrıca $\text{C}=\text{C}$ çift bağından kaynaklı 675 cm^{-1} 'de C-H düzlem dışı eğilmesi akrilat yapılarının varlığına yorumlanabilir. Son spektrumda ise kürlenme sonrasında bu pik daha geniş ve bant karakteri almıştır. Literatürle beraber yorumlandığında ilgili pikin sadeleşmesi ve alifatik C-H gerilme titreşiminin ($2830\text{-}2950\text{ cm}^{-1}$) genişlemesi kürlenmenin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Sonuç ürün kürlenmiş bir yapıya sahip özellikleri net bir şekilde göstermektedir. Sağlam, esnek, transparan ve film özellikleri göstermektedir.

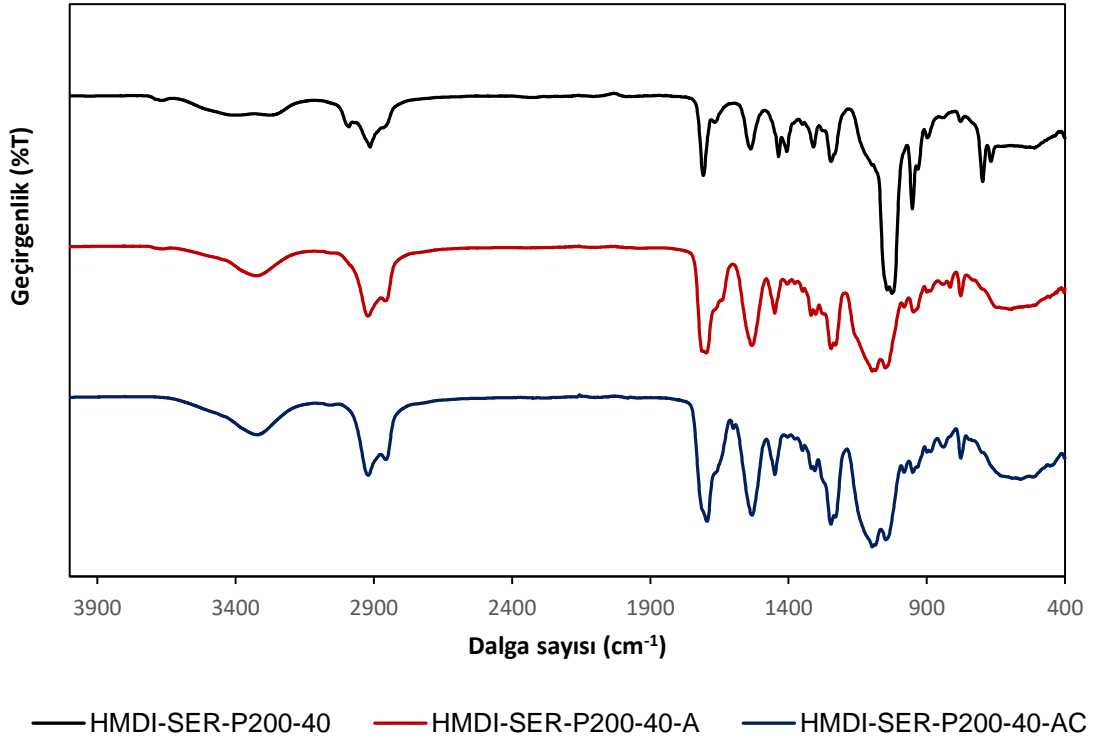
Çalışmalar kapsamında saf poliüretan yapısında yüzeyde reaksiyona girmemiş pek çok serbest –OH grubu bulunmaktadır. Bunun asıl nedeni β -siklodekstrin yapısında 21 tane –OH ve serisin yapısında da pek çok –OH bulunmasıdır. Bu grupların tamamı reaksiyon sırasında tamamen kapanmaz ve yüzeyde çok fazla serbest hidroksil grubu bulunur. Bu gruplar literatüre uygun olarak sayılmıştır ve aynı sitokiyometrik oranda akrilat grupları bağlanmıştır. Bu şekilde kütleme sırasında kullanılacak akrilat üniteleri taşıyan pre-polimerler elde edilmiştir.



Şekil 4.28. HMDI-SER-P200-30 temelli yapıların FTIR spektrumları

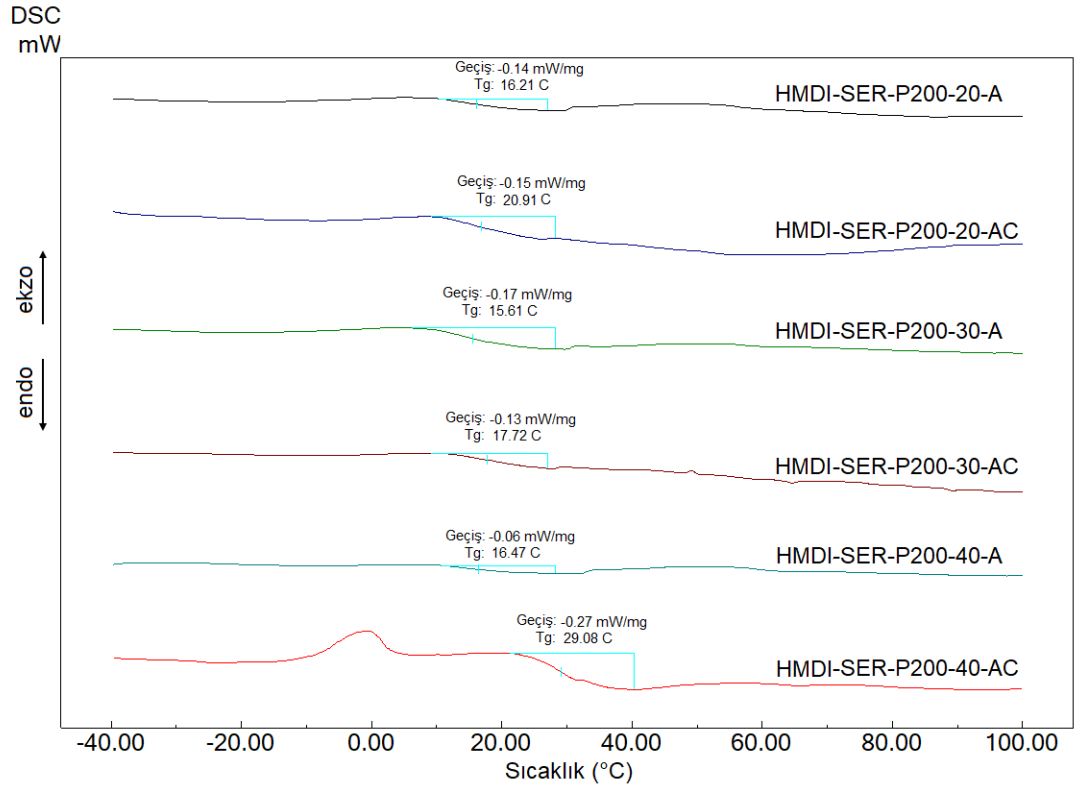
Şekil 4.29’da PEG200-serisin içeren %40 serbest hidroksil grupları bulunduran yapıya ait spektrumlar net bir şekilde görülmektedir. Bu spektrumda diğerlerine benzer şekilde temel poliüretan pikleri göstermektedir. Bunlar, klasik üreten yapısından kaynaklı pikler olan C=O (1720 cm⁻¹), N-H (1582 cm⁻¹) gerilme titreşimi, C-N gerilme titreşimi (1440 cm⁻¹), C-O-C gerilme titreşimi (1240 cm⁻¹) pikleridir. Bu piklerin her üç spektrumda bulunması yapının temel bileşeni olan üreten yapısını ispatlamaktadır. Ayrıca tüm spektrumlarda serbest izosiyanat piklerinin yok olup yerine bu piklerin oluşması yapıda üreten bağının kurulduğunu bize ispatlamaktadır. Diğer bir bileşen ise yapıda bulunan β -siklodekstrin gruplarıdır. Bu β -siklodekstrin gruplarından kaynaklı olarak tüm polimerik yapılarda 1000-1092 cm⁻¹ arasında karakteristik β -siklodekstrin

yapılarına ait C-H gerilme titreşimlerini de net olarak görmekteyiz. Tüm bu piklerin varlığı istenilen poliüretan temelli yapıştırıcı formülasyonun elde edildiğini ispatlamaktadır. Kürlenmiş sistemlerde istenilen polimerik film formülasyonu ve artan alifatik C-H gerilimleri kürlenmenin net olarak gerçekleştiğini bize göstermektedir.

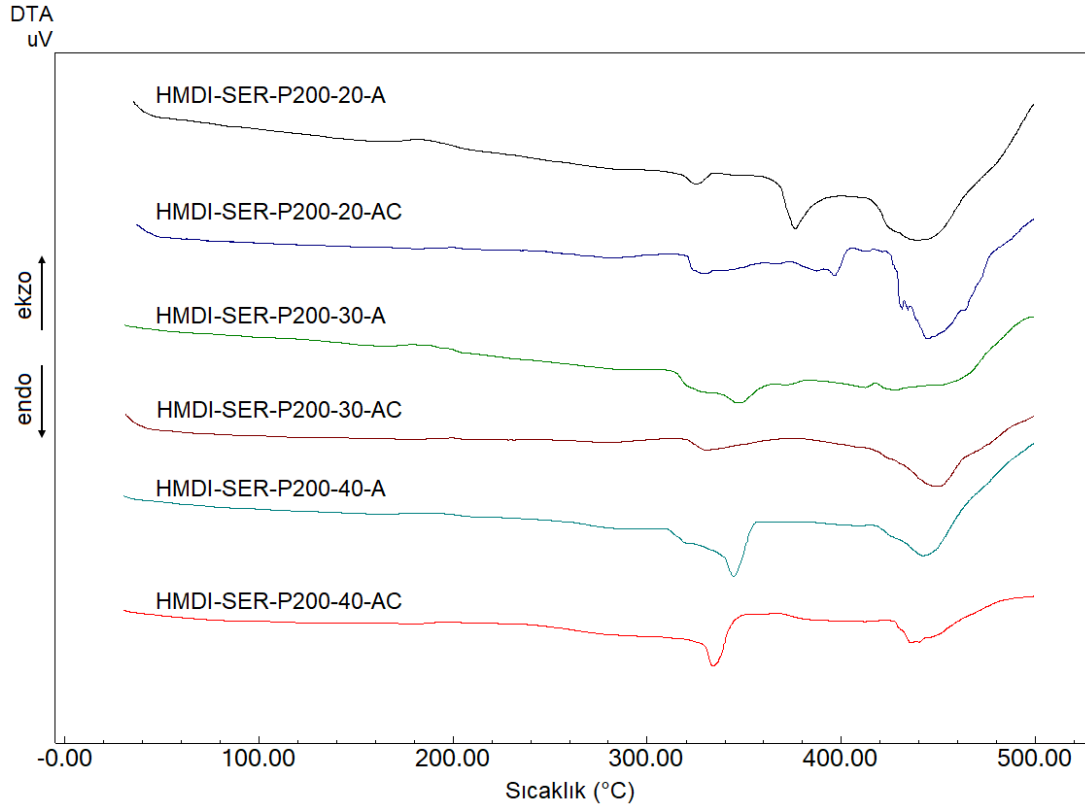


Şekil 4.29. HMDI-SER-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

Tez kapsamında elde edilen polimerlerde β -siklodekstrin, PEG ve protein oranının direkt olarak polimerin çapraz bağlanma oranına etkisi ve artan çapraz bağlanmayla beraber polimer kararlılığına olan etkisi termal analiz yöntemleriyle belirlenmiştir. Buna göre sentezlenen polimerlerin Tg değerleri sırasıyla 16.21, 15.61 ve 16.47 °C olarak görülmüştür (Şekil 4.30). Kürleme sonrası bu değerlerin arttığı görülmüştür. Bu da artan çapraz bağ oranıyla artan rijiditeden kaynaklanmaktadır. Bu yorum Şekil 4.31’de gösterilen DTA termogramlarıyla uyumlu olarak görülmüştür. DTA termogramlarında yapısal çapraz bağlanma arttıkça polimerin termal kararlılığı artar. Bozunma başlangıç sıcaklıkları daha yüksek bir değere taşınmaktadır.

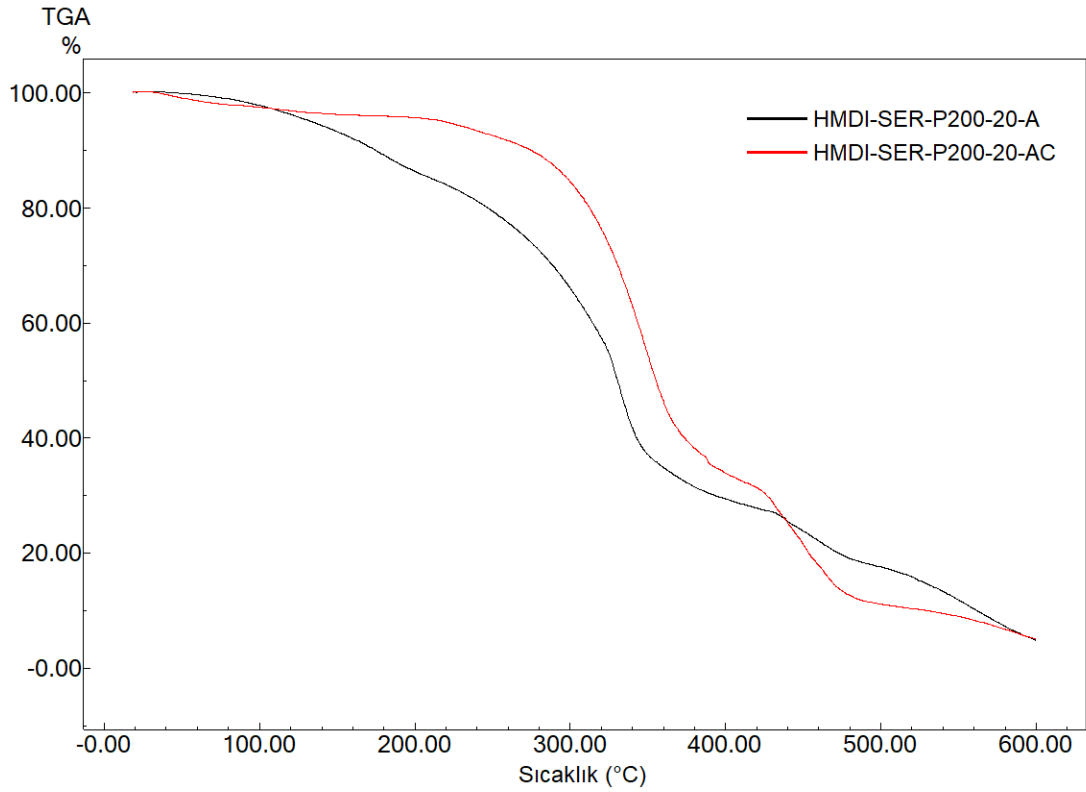


Şekil 4.30. HMDI-SER-P200 temelli yapıların DSC termogramları

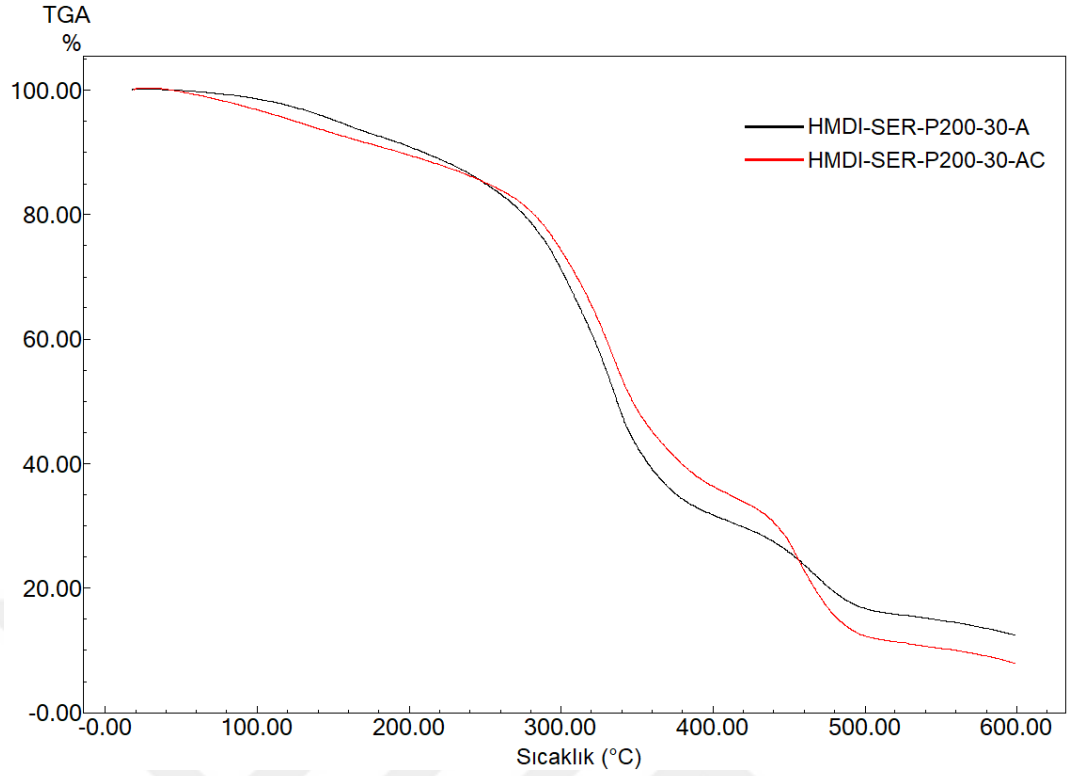


Şekil 4.31. HMDI-SER-P200 temelli yapıların DTA termogramları

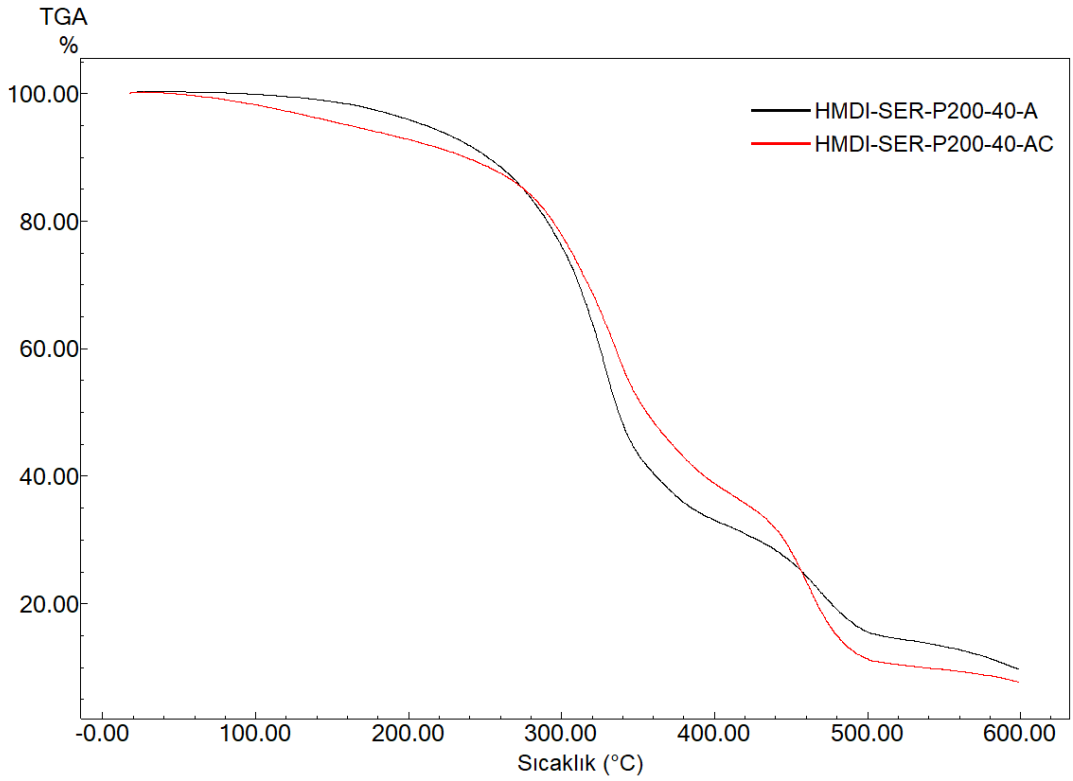
Şekil 4.32, Şekil 4.33 ve Şekil 4.34'de PEG200-serisinin içeren yapıların TGA termogramları görülmektedir. Bu termogramlarda belirgin olarak üç temel kütle kaybı bulunmaktadır. Birinci kütle kaybı 80°C ile 110 °C arasında, ikinci kütle kaybı 180-320 °C arasında ve son kütle kaybı ise 320-490 °C arasında görülmekte olup artan β -siklodekstrin oranıyla polimer termal kararlılığının arttığını bize ispatlamaktadır. Birinci kütle kaybı polimer yapısındaki kısmi nemden uzaklaşmasını, ikinci kütle kaybı yumuşak segment degradasyonunu son kütle kaybı ise polimerik yapının termooksidatif bozunmasını göstermektedir. Genel olarak ise 100 °C civarındaki ilk düşüş yapısal nemden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle polimerik yapıların termal kararlılıklarının yaklaşık 180 °C olduğunu görmekteyiz. Bu değer kütleme ile daha yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bu sonuçlar polimer yapılarının vücut içi ve vücut sıcaklığı dahilinde kullanımı için uygun olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.32. HMDI-SER-P200-20 temelli yapıların TGA termogramları



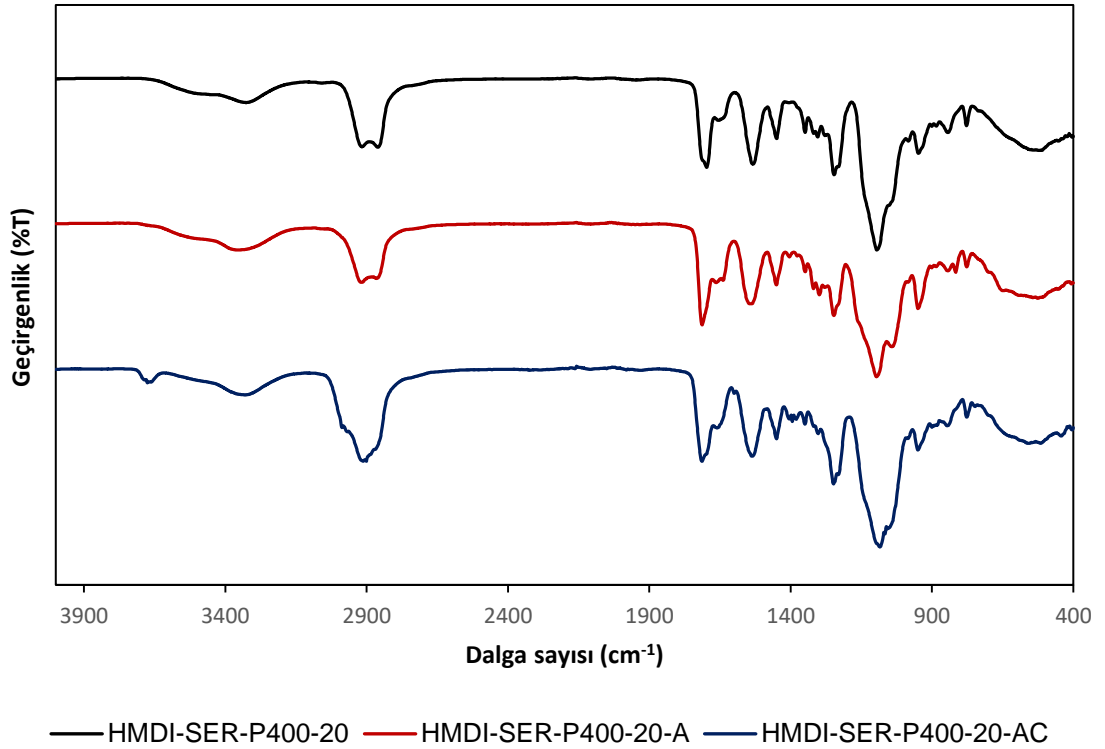
Şekil 4.33. HMDI-SER-P200-30 temelli yapıların TGA termogramları



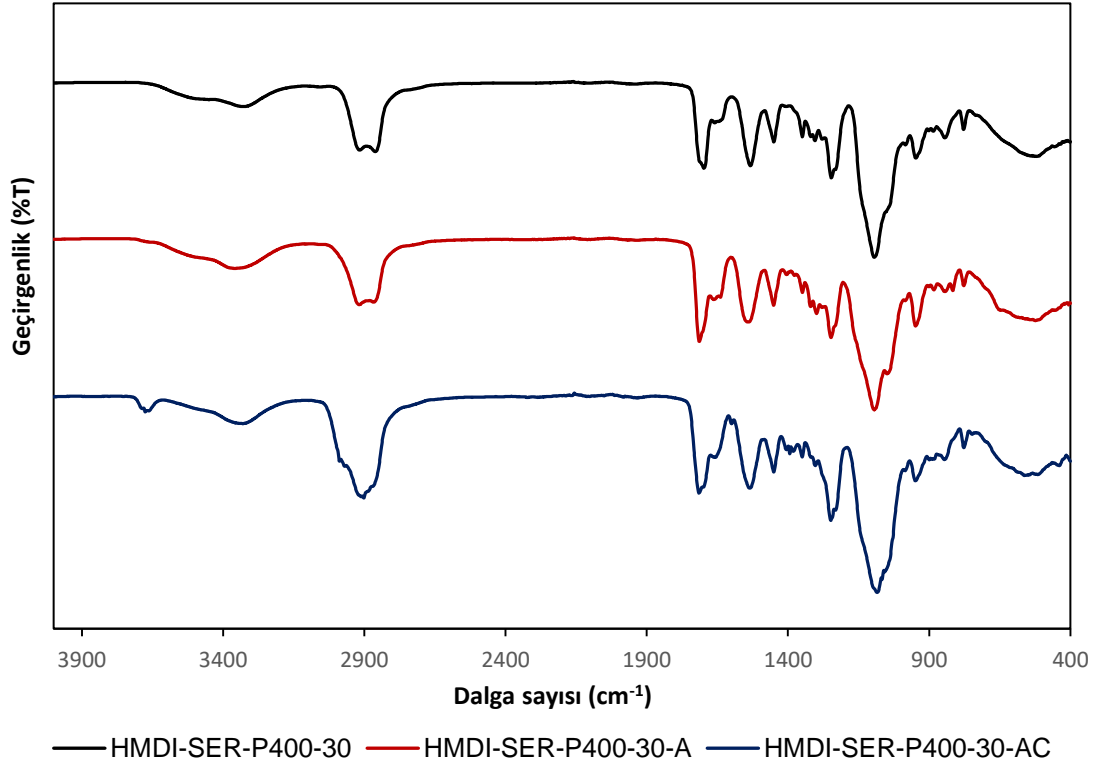
Şekil 4.34. HMDI-SER-P200-40 temelli yapıların TGA termogramları

4.6. HMDI-SER-P400 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

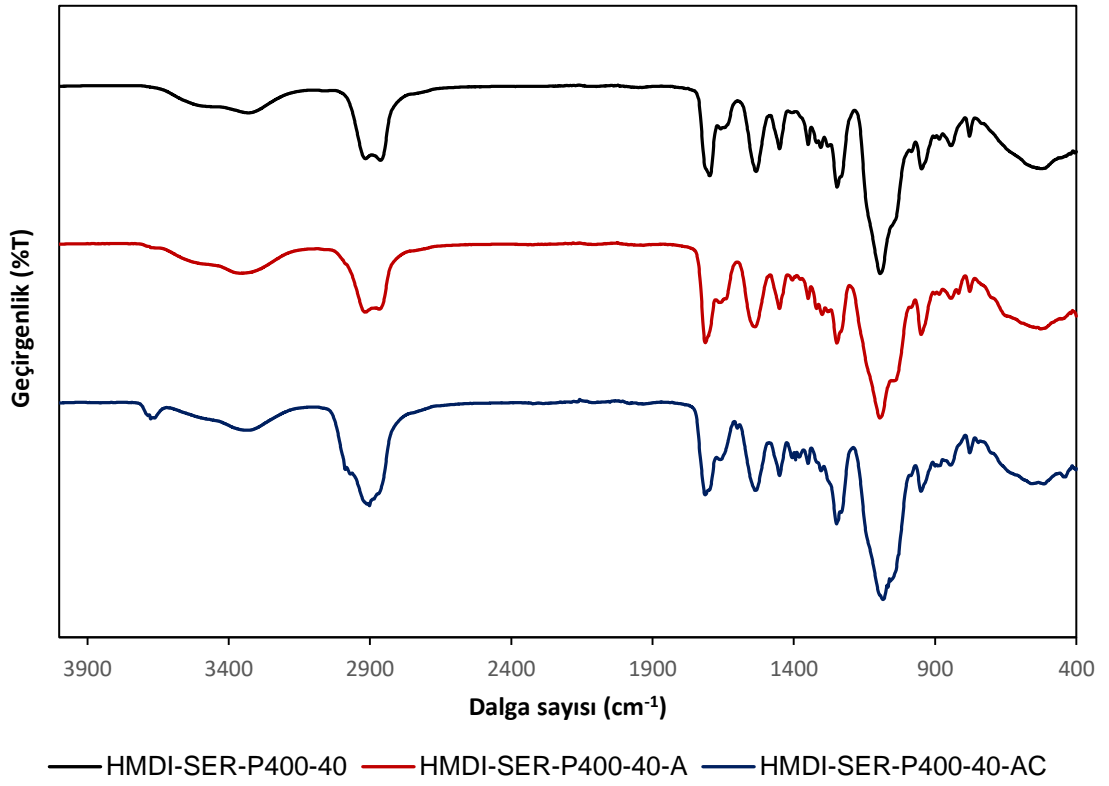
Çalışma kapsamında PEG400 üniteleri taşıyan serisin temelli yapıştırıcıların sentezi ve karakterizasyonu öncelikle FTIR spektrumları ile yapılmıştır. PEG yapısı zincir uzunluğu artırılarak polimerik yapıştırıcının uygulanabilirlik (sürülebilirlik), viskozite, yapısal esneklik, mekanik dayanım ve Tg değerleri istenilen sayısal oranda elde edilmeye çalışılmıştır. Sentezlenen poliüretan, poliüretan akrilat ve kürlenmiş yapılarında PEG yapısı PEG200'den PEG600'e doğru değiştirildiğinde daha yüksek bir esneklik elde edilmiştir. Aynı zamanda bir dezavantaj olarak ise polimerin uygulanabilirliği azalmış ve çözünürlüğü düşmüştür. PEG400 üniteleri taşıyan serisin temelli yapıştırıcıların sentezi ve karakterizasyonu öncelikle FTIR tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.35, Şekil 4.36 ve Şekil 4.37'de ayrı ayrı verilmiştir.



Şekil 4.35. HMDI-SER-P400-20 temelli yapıların FTIR spektrumları

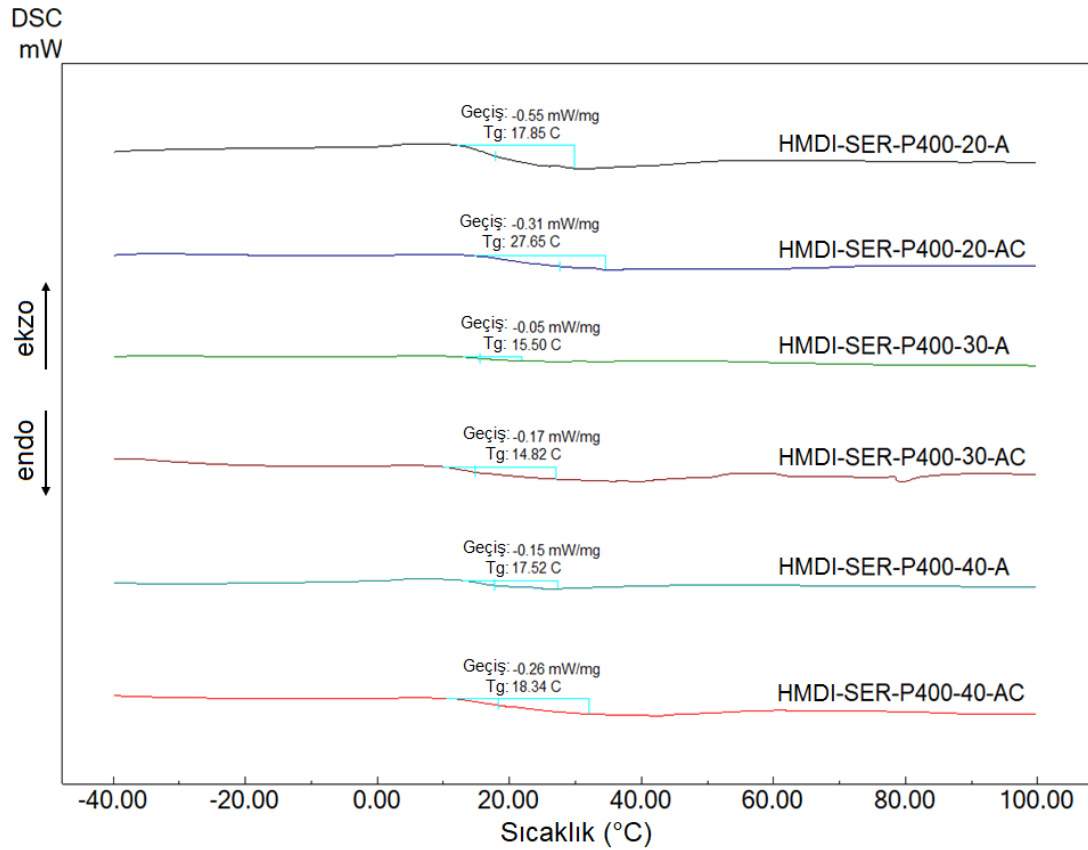


Şekil 4.36. HMDI-SER-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları



Şekil 4.37. HMDI-SER-P400-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

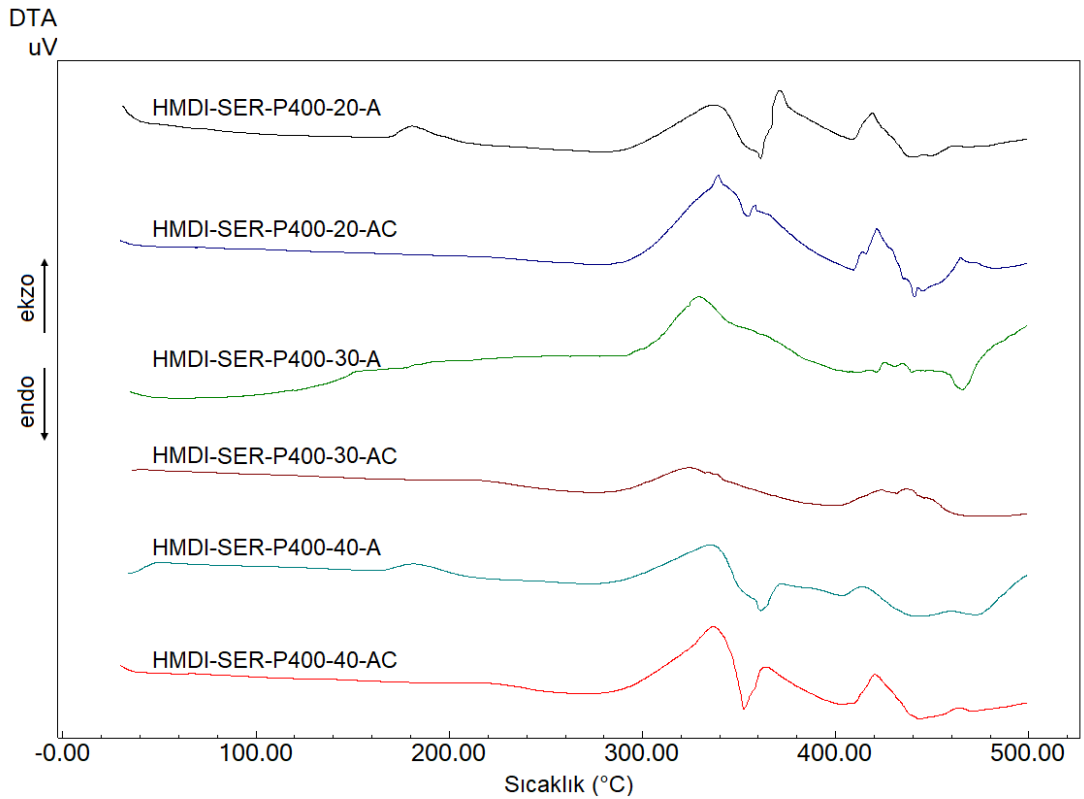
Şekil 4.35, Şekil 4.36 ve Şekil 4.37’de verilen spektrumlar incelendiğinde özellikle ürean bağının oluşumu ve monomerik olan serbest izosiyanat pikinin kaybolduğu görülmüştür. Şekil 4.35’de tüm oranlarda 2265 cm^{-1} civarında herhangi bir pikin bulunmayışı poliüretan yapısının oluştuğunun ve ortamda serbest izosiyanat grubunun kalmadığının bir göstergesidir. Yine serisin üniteleri ile polimerik bağın oluşumunu gösteren eterik bağlar 1274 cm^{-1} ’de açıkça görülmektedir. Bu piklerin haricinde yapıda bulunan ve bağlayıcı unsur olan ürean bağından kaynaklı 1716 cm^{-1} ’de karbonil gerilme titreşimi, 3200-3600 cm^{-1} ’de ürean bağı N-H gerilme titreşimi ve 1584 cm^{-1} ’de C-N-O gerilme titreşimi net bir şekilde görülmektedir. Farklı oranlarda serbest -OH grubu bulunduran poliüretanlardan elde edilen yapılarda eterik pikin şiddeti artmakta ve genel olarak kürlenme işlemine bağlı olarak metilik pik şiddetinde kısmi bir artış gözlenmektedir.



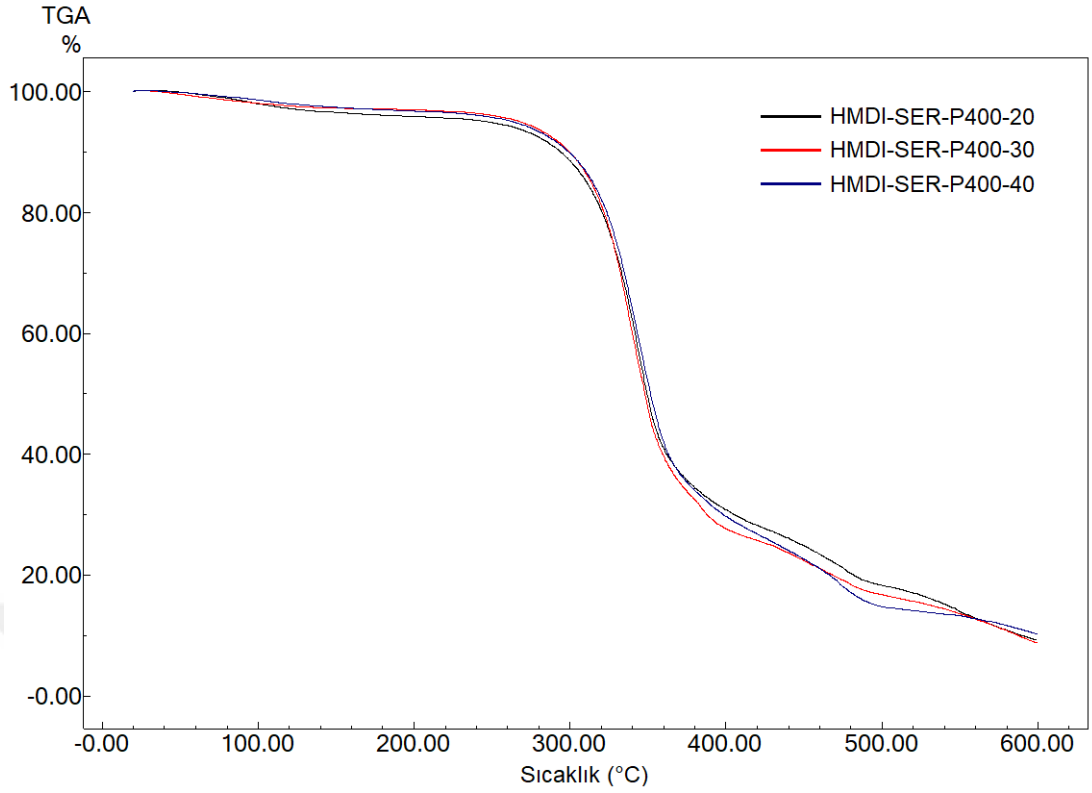
Şekil 4.38. HMDI-SER-P400 temelli yapıların DSC termogramları

Tez kapsamında sentezlenen PEG400-serisin polimerlerinin genel termal özelliklerdeki değişimi DTA, TGA ve DSC analizleriyle incelenmiştir. Şekil 4.38’de PEG400-serisin içeren yapıların DSC termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda PEG400-serisin yapılarının genel Tg değerleri 17 °C civarında izlenmiştir. Bu değer

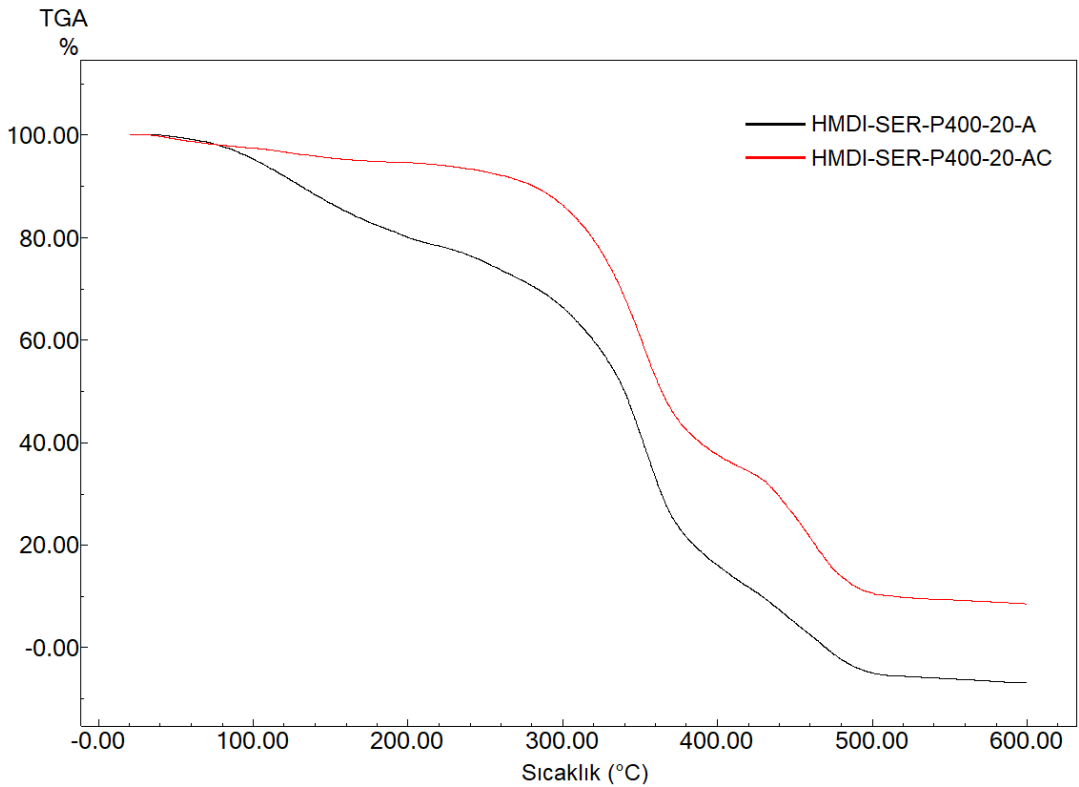
polimerin vücut için enjekte edilebilir ve uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Ayrıca kütleme ile bu değer artmaktadır. β -siklodekstrin yapısı polimer yapısına dahil olduğu sırada OH grupları azalmakta lineer PEG ve diizosiyonatlarla çapraz bağlanmaktadır. Ayrıca polimer yapısında üretan grupları da çapraz bağlanma noktalarını arttırmaktadır. Bu çapraz bağlanmalar neticesinde poliüretan zincirlerinin birbirine yaklaşması zorlaşmakta bu nedenle polimer evinimlerinde azalma meydana gelmektedir. Bu etkiye bağlı olarak polimerlerin Tg sıcaklıkları artmaktadır. Şekil 4.39'da verilen DTA termogramları bu bulguyu doğrulayacak şekilde iki net ekzoterm vermiştir. Bu termogramlarda polimerik yapıdaki bağlayıcı ünitelerin bozunmasına istinaden bir ekzoterm görülmektedir. Kütleme ile yapısal ve termal kararlılık belirgin olarak artmaktadır. Bu sonuçları TGA termogramları da desteklemektedir. TGA termogramlarında öncelikle %2 oranında yapısal nemin uzaklaşması 100-110 °C civarında görülmektedir. Daha sonra 250-350°C civarında poliüretan yapısındaki protein, PEG gruplarının bozunmasından kaynaklı bir kütle kaybı görülür. Son olarak ise β -siklodekstrin gruplarının bozunması ve termooksidatif degradasyon kütle kayıpları görülmektedir. Şekil 4.40, Şekil 4.41, Şekil 4.42 ve Şekil 4.43 bu durumu net olarak göstermektedir. Ayrıca yapı kürlendikçe yumuşak segment bozunması ve bozunma başlangıç sıcaklığı artmaktadır.



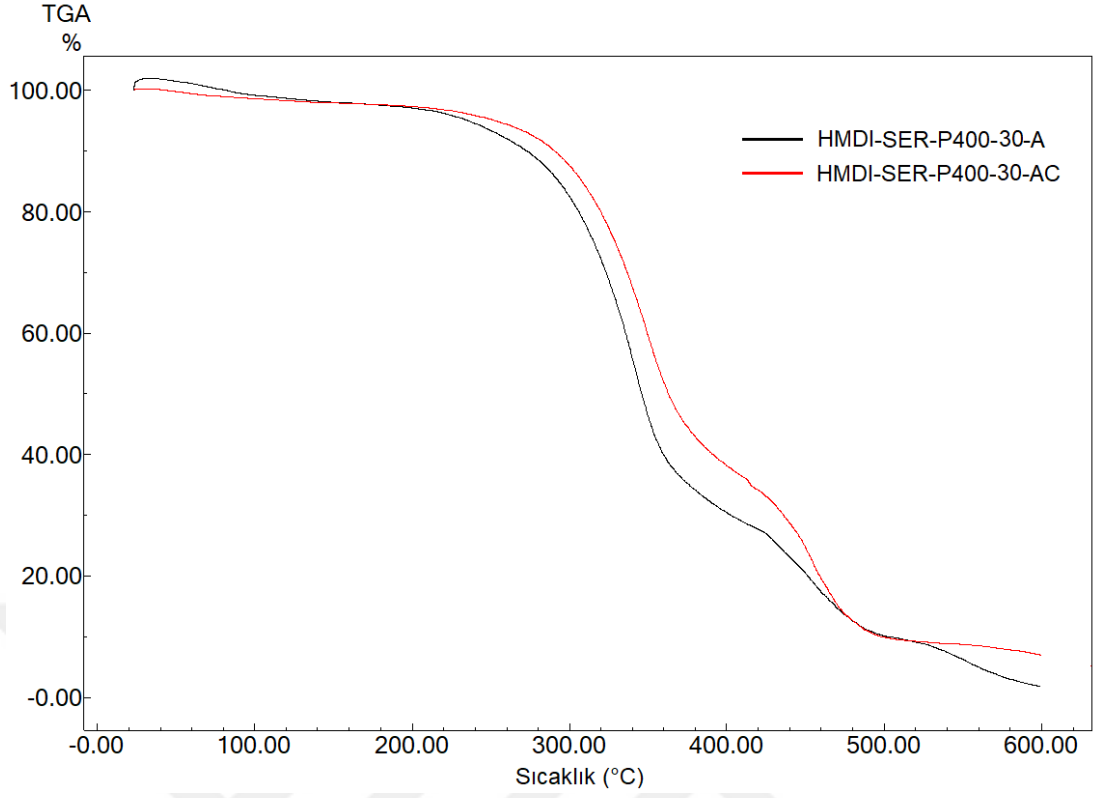
Şekil 4.39. HMDI-SER-P400 temelli yapıların DTA termogramları



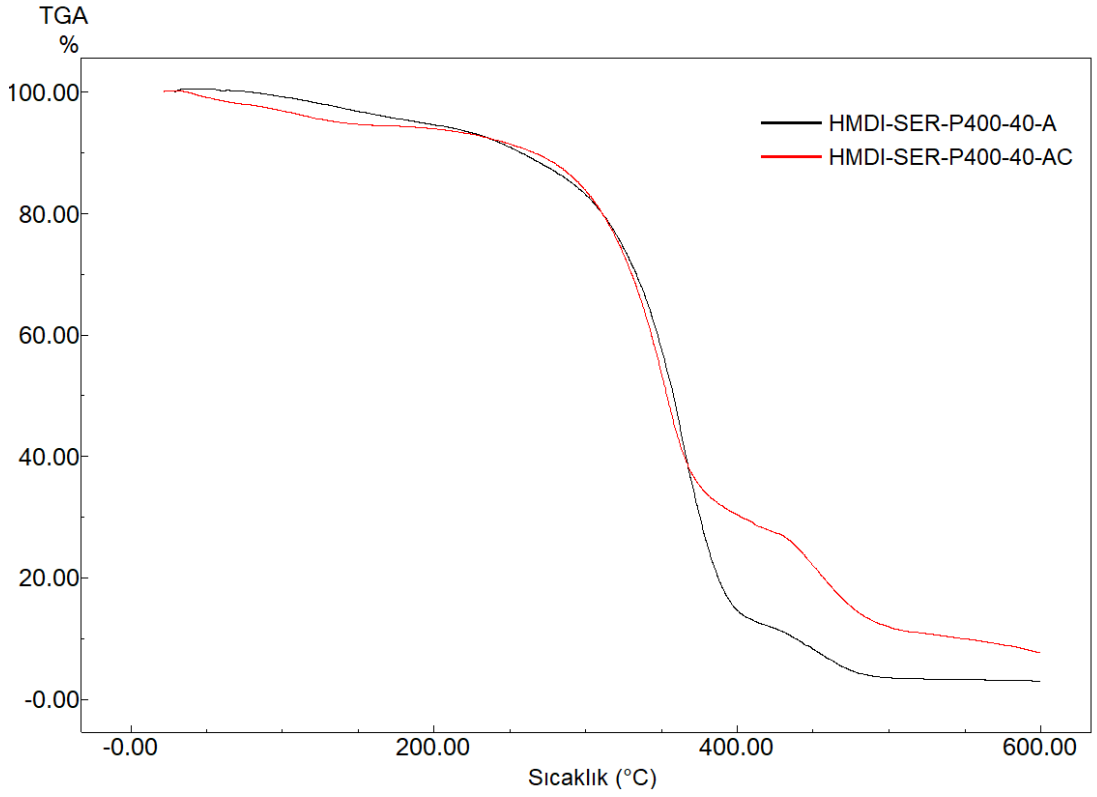
Şekil 4.40. HMDI-SER-P400 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.41. HMDI-SER-P400-20 temelli yapıların TGA termogramları



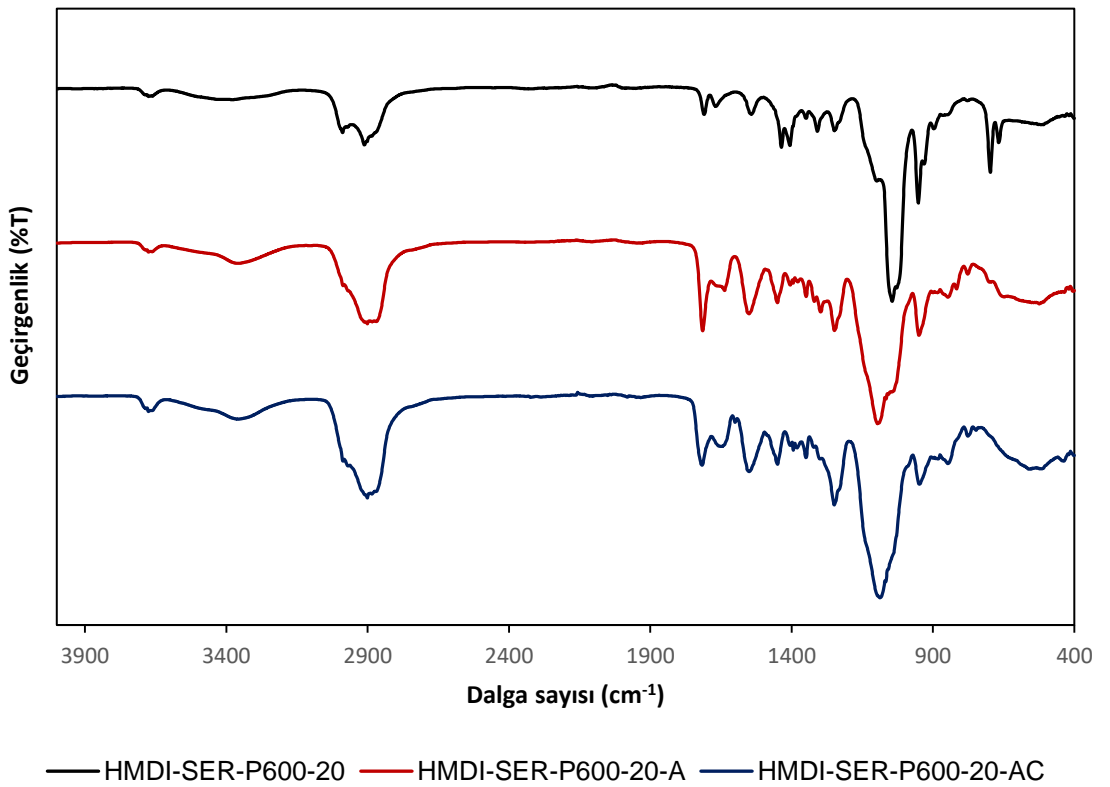
Şekil 4.42. HMDI-SER-P400-30 temelli yapıların TGA termogramları



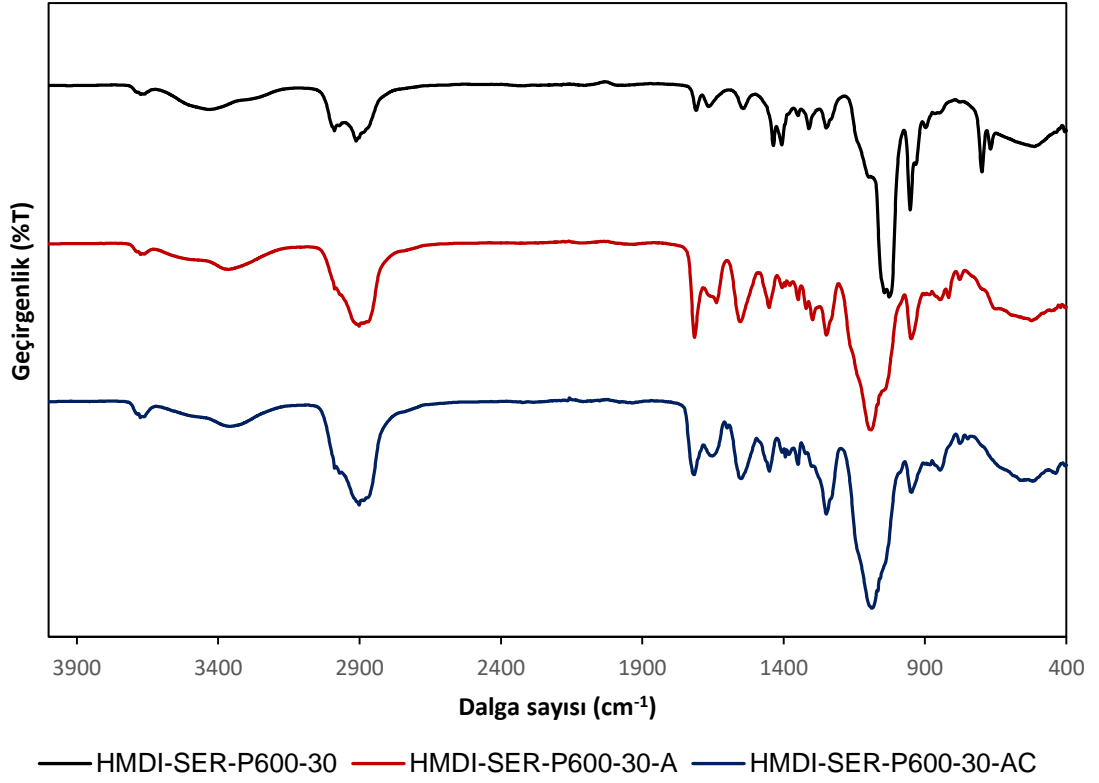
Şekil 4.43. HMDI-SER-P400-40 temelli yapıların TGA termogramları

4.7. HMDI-SER-P600 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

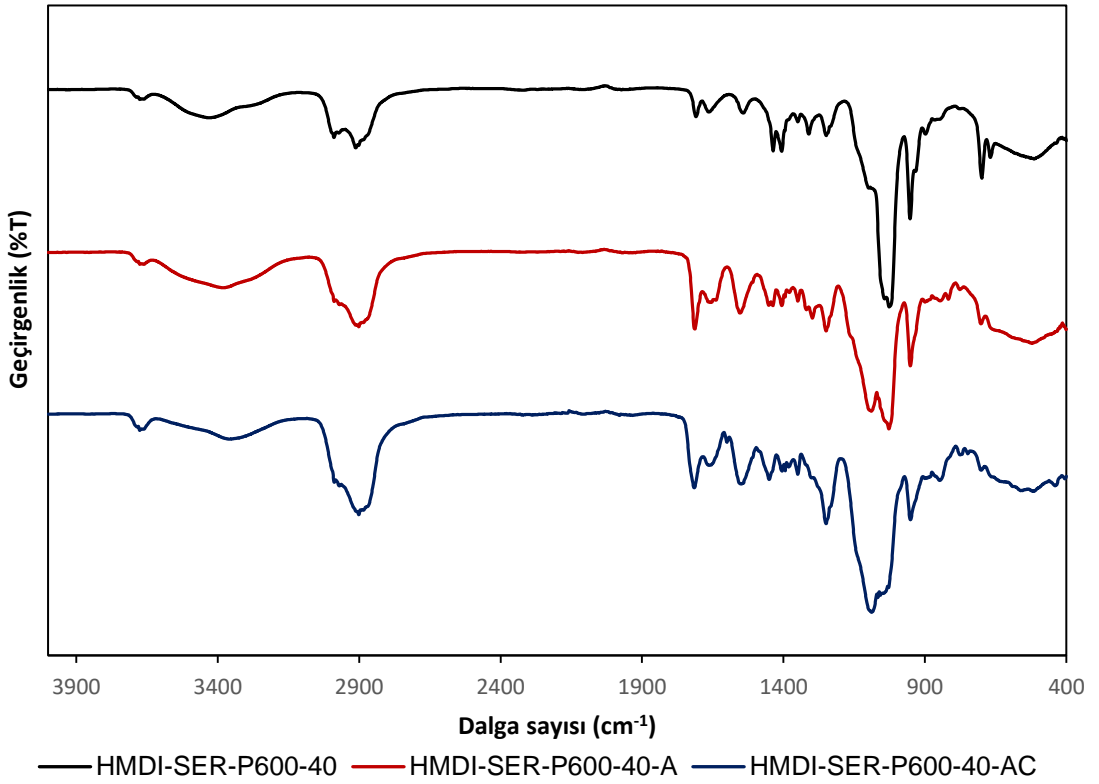
PEG600 üniteleri taşıyan serisin temelli yapıştırıcıların FTIR spektrumları Şekil 4.44, Şekil 4.45 ve Şekil 4.46’da verilmiştir. Bu spektrumlar incelendiğinde öncelikle 1708 cm^{-1} ’de poliüretan yapısından kaynaklı C=O gerilme titreşimini net bir şekilde görmekteyiz. Ayrıca yine bu bağdan kaynaklı $3220\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ ’ de N-H gerilme titreşimini orta şiddette bir pik olarak görmekteyiz. 1530 cm^{-1} civarında ise izosiyanat bağı üzerindeki N-O pikini net bir şekilde görmekteyiz. Bu pikler istenilen üretan bağının yapıda elde edilebilirliğini bize göstermektedir.



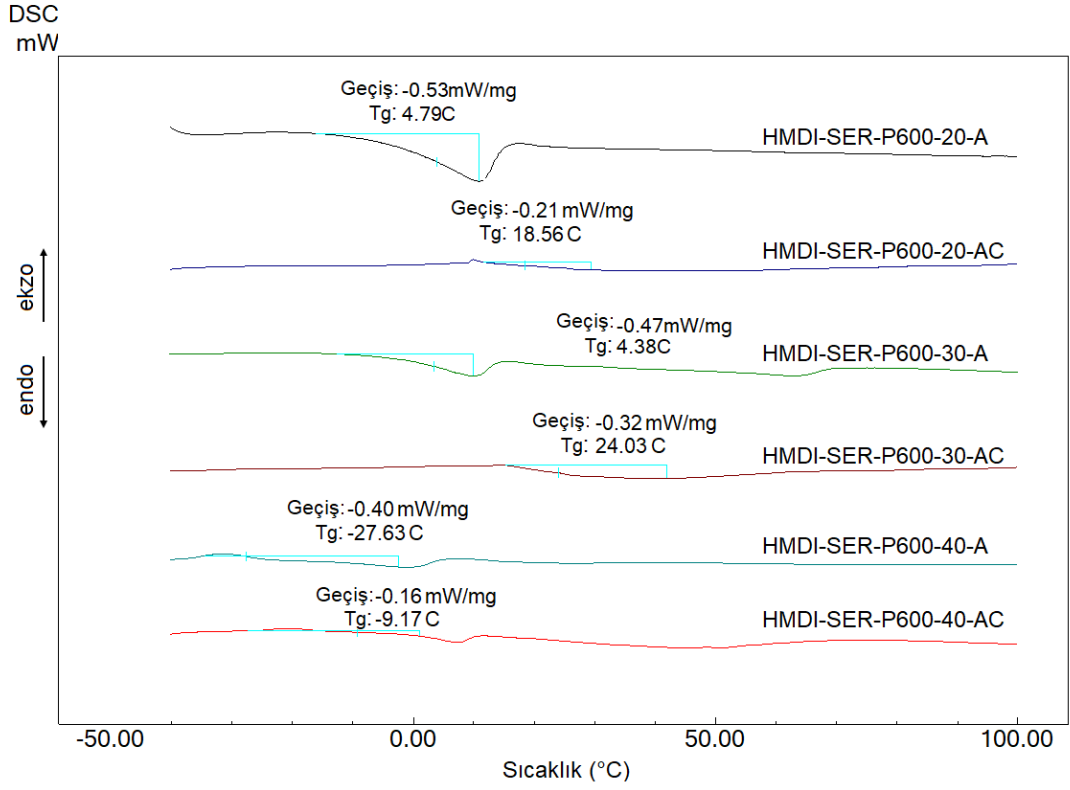
Şekil 4.44. HMDI-SER-P600-20 temelli yapıların FTIR spektrumları



Şekil 4.45. HMDI-SER-P600-30 temelli yapıların FTIR spektrumları



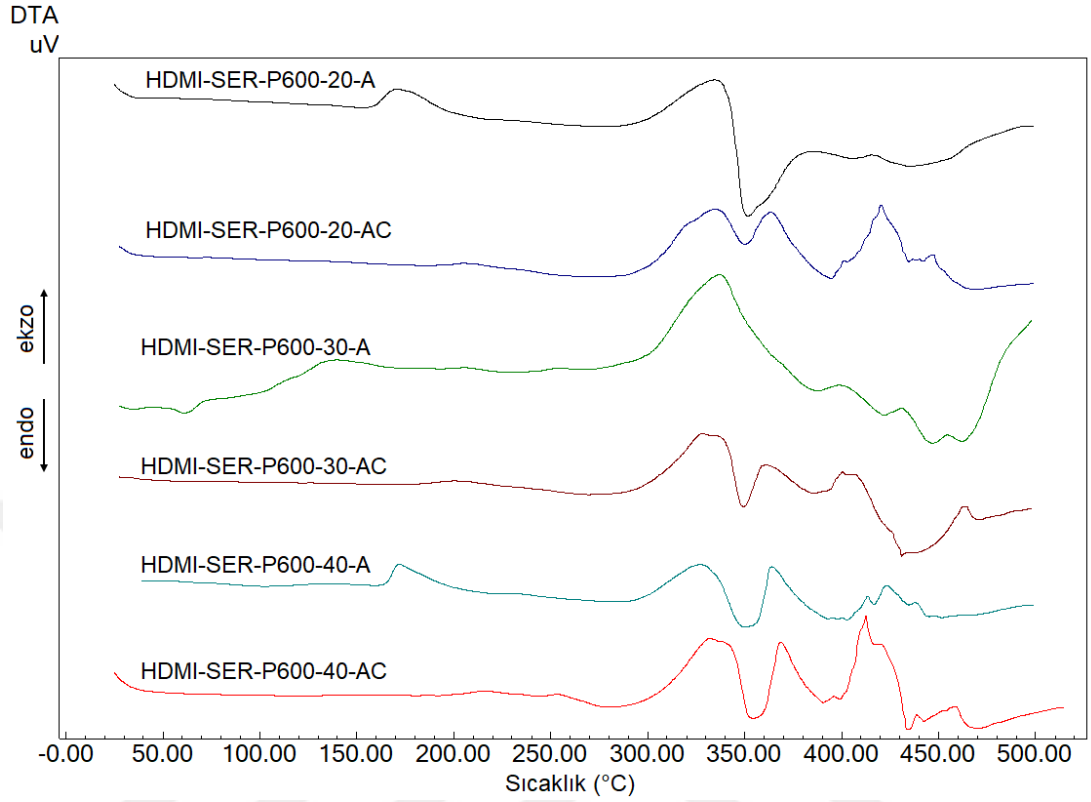
Şekil 4.46. HMDI-SER-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları



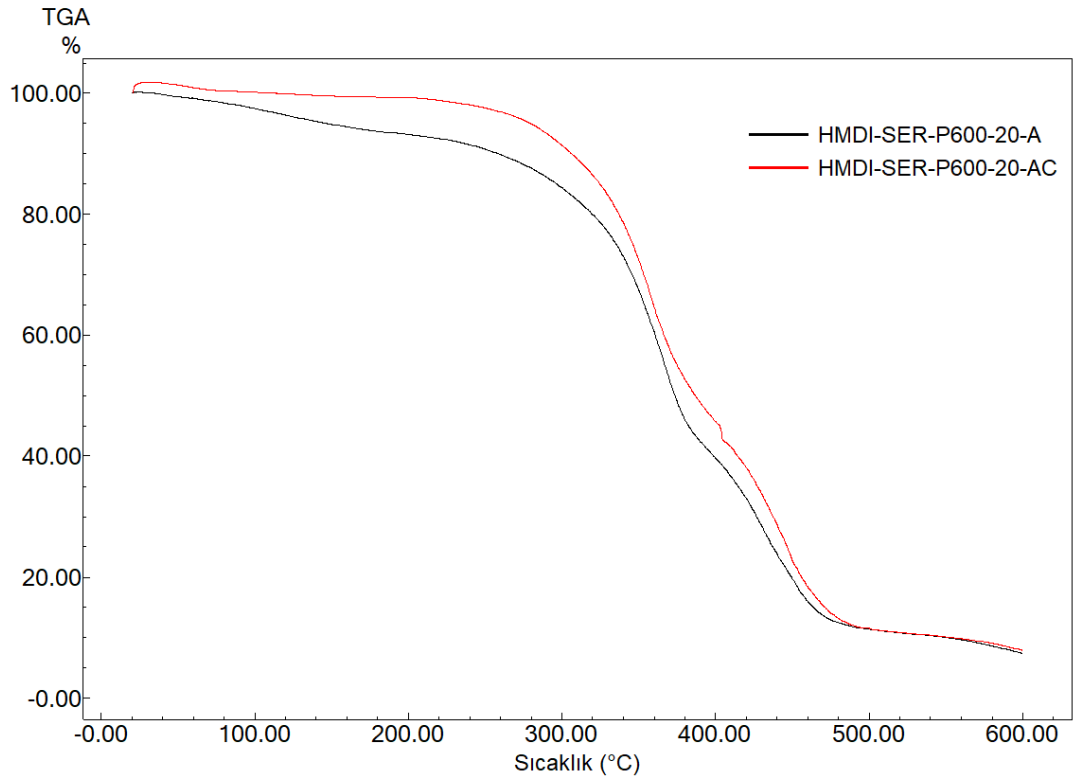
Şekil 4.47. HMDI-SER-P600 temelli yapıların DSC termogramları

PEG600-Serisin içeren yapıların termal kararlılıklardaki değişim DTA, TGA ve DSC termogramlarıyla incelenmiştir. Yapısal olarak incelendiğinde bu yapıların diğer PEG grupları ile sentezlenen yapılardan daha esnek olduğu görülmektedir. PEG600-serisin yapılı poliüretan yapılarının Tg değerleri, termal kararlılıkları ve reaksiyonlar sırasında gerçekleşen yapısal değişiklikleri görebilmek için DSC analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.47’de PEG600-serisin içeren yapıların DSC termogramları görülmektedir. Yapıya akrilik grupların dahil olması ile polimerlerin Tg değerleri 4.79, 4.38 ve -27.63°C olarak ölçülmüştür. Bu değer akrilik yapıların UV kürleşmesi sırasındaki polimerleşme ile sırasıyla 18.56, 24.03 ve -9.17°C’ye dönüşmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir ki kürleşme sırasında oluşan çapraz bağlanma ile yapı daha sert bir hal almakta ve Tg değeri artmaktadır. Aynı zamanda artan çapraz bağlanma ile polimer serbest iç hacmi azalmakta ve polimerik yapı termal kararlılığı da artmaktadır. Şekil 4.48’deki DTA termogramları bu sonuçları destekler niteliktedir. Şekil 4.49, Şekil 4.50 ve Şekil 4.51’deki TGA termogramlarında dekstrin içeren polimerlere ait üç temel kütle kaybı vardır. Birinci kütle kaybı düşük sıcaklıkta gerçekleşip polimer nem yapısının uzaklaşmasından kaynaklanır. İkinci kütle kaybı polimer zinciri üzerindeki CH₂-CH₂-O-CH₂ gibi grupların kırılmasından kaynaklanmaktadır. Son kütle kaybı ise termooksidatif dekompozisyonudur. Bu değerler akrilat gruplarının

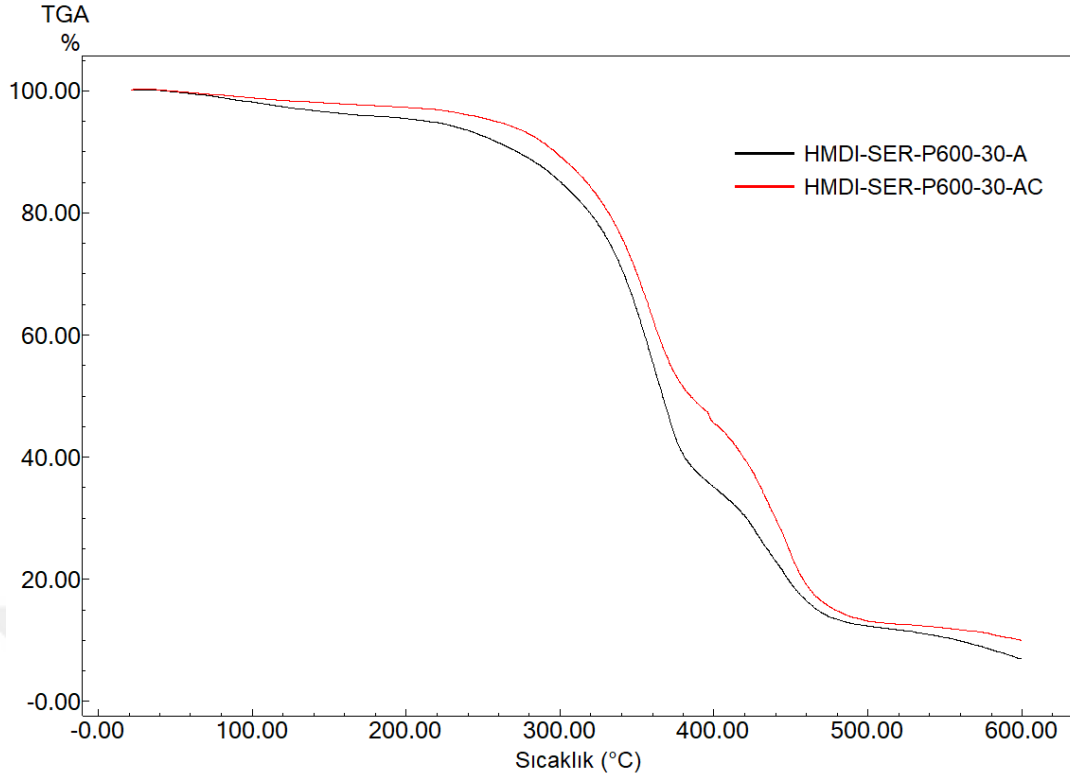
kürlenmesi ile daha yüksek sıcaklıklara taşınmaktadır. Bu artışın oranı diğer PEG yapılarından daha fazla olarak görülmüştür.



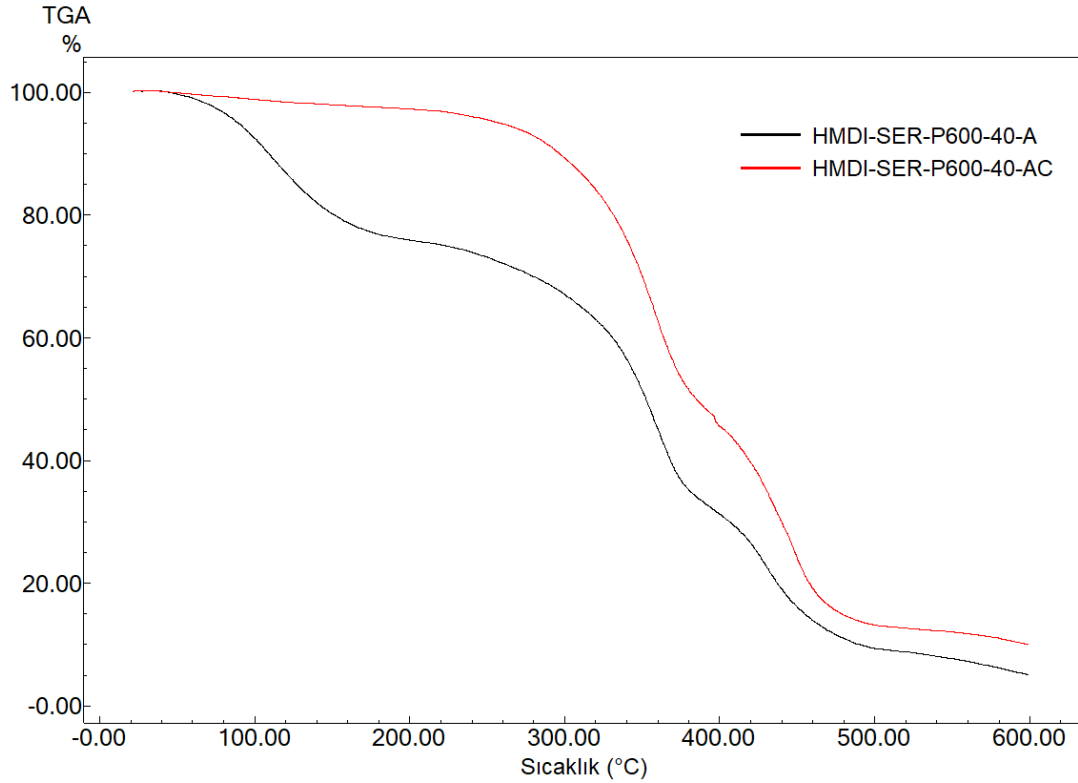
Şekil 4.48. HMDI-SER-P600 temelli yapıların DTA termogramları



Şekil 4.49. HMDI-SER-P600-20 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.50. HMDI-SER-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.51. HMDI-SER-P600-40 temelli yapıların TGA termogramları

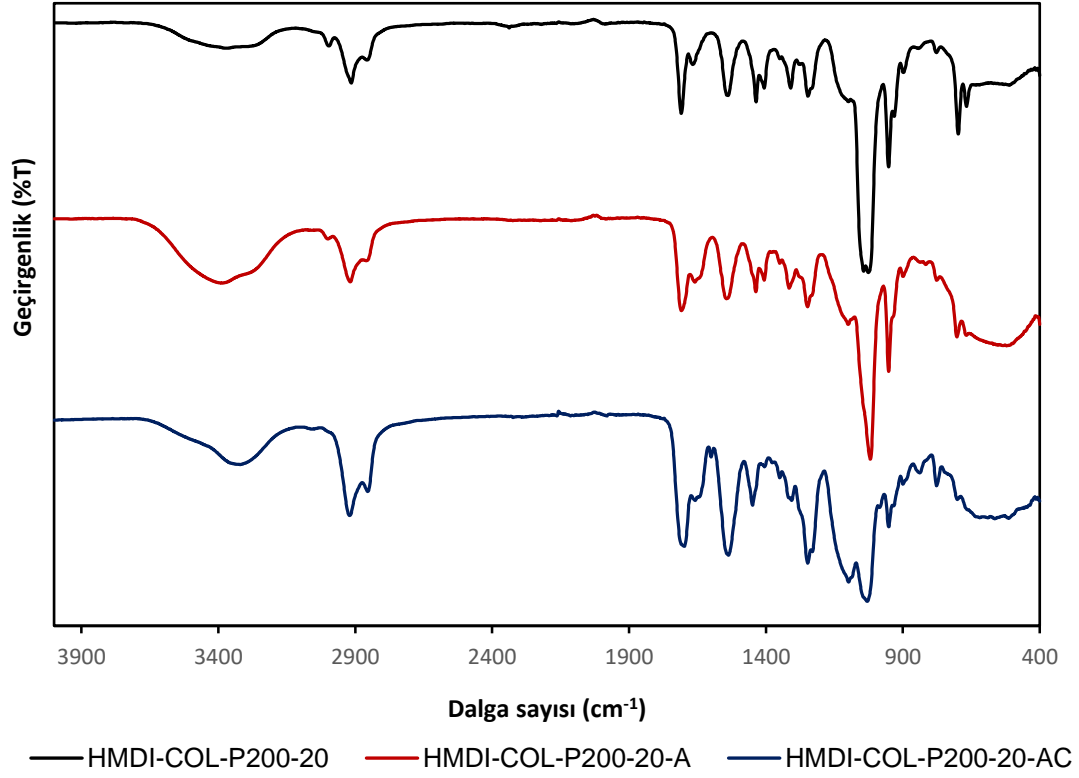
4.8. HMDI-COL-P200 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

Kollajen yapıştırıcı formülasyonlarında bağ dokusunun temel bileşeni olması sebebiyle biyouyumluluğu artırmak amaçlı kullanılmıştır. Kollajen temelli yapıştırıcılar arasında mekanik özellikleri ayarlayabilmek için PEG200, PEG400 ve PEG600 olacak şekilde PEG üniteleri molekül kütlesi artırılarak yapısal ve mekanik esnekliğin artırılması amaçlanmıştır. Elde edilen yapılar FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC, SEM ve AFM teknikleri ile detaylıca incelenmiştir.

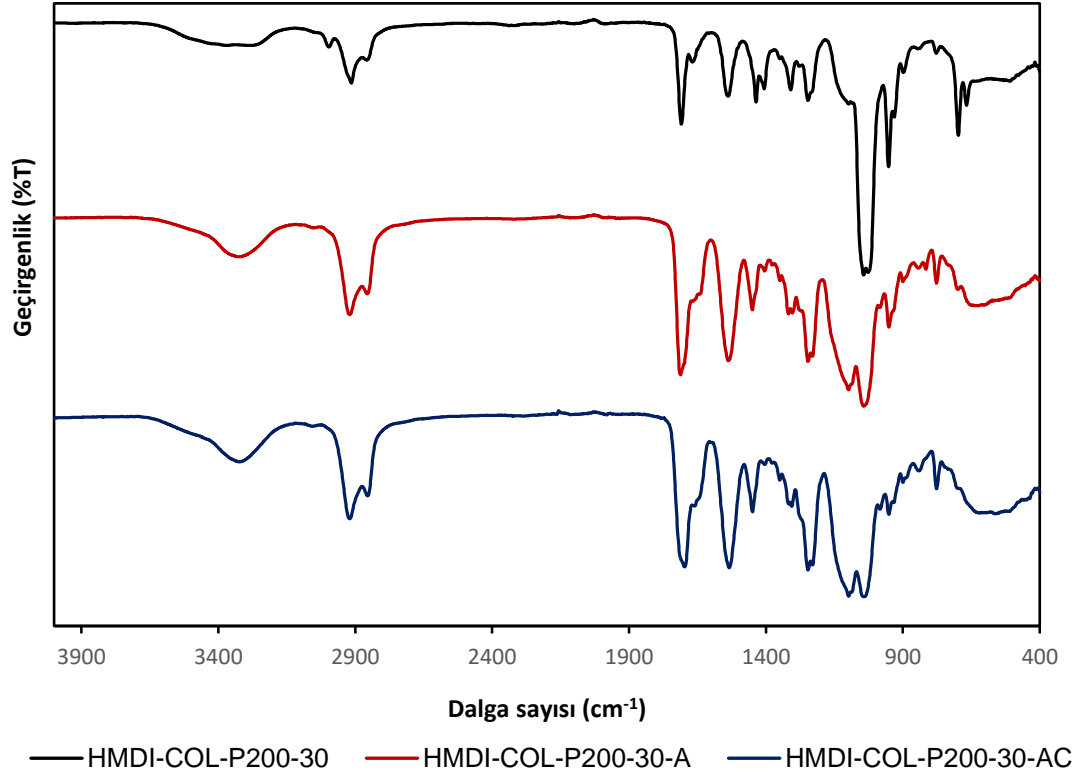
HMDI-COL-P200 temelli yapıştırıcıların FTIR analiz sonuçları Şekil 4.52, Şekil 4.53 ve Şekil 4.54'de verilmiştir. Şekil 4.52'de %20, Şekil 4.53'de %30 ve Şekil 4.54'de %40 hidroksil grupları bulunduran poliüretanlara ait FTIR spektrumları görülmektedir. Bu spektrumlarda siyah spektrum saf poliüretan yapısını, kırmızı spektrum poliüretan-akrilat yapısını, mavi spektrum ise kürlenmiş yapıya ait FTIR spektrumunu göstermektedir. Öncelikle tüm yapılarda 2265 cm^{-1} 'deki serbest izosiyanat pikinin olmadığı görülmektedir. Bu, kullanılan izosiyanatın tamamen reaksiyona girdiği ve polimerleşmenin tamamlandığı anlamını taşımaktadır. Bu özellikle biyomedikal maksatlı kullanılacak bir yapıştırıcı formülasyonunda aktif izosiyanat gruplarının bulunmaması açısından önemlidir. Elde edilen FTIR spektrumları da bu sonucu doğrular nitelikte olduğu için yapısal karakterizasyona önemli bir katkı sağlamaktadır. Şekil 4.52 ve Şekil 4.53 ve Şekil 4.54'de poliüretan yapılarında $3300\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ 'de geniş hidroksil pikleri görülmektedir. Serbest hidroksil gruplarına ait O-H gerilme titreşimleri ile birlikte üretan yapısı N-H hidrojen bağı gerilme titreşimleri görülmektedir. $2824, 2948\text{ cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilme titreşimleri görülmektedir. 1706 cm^{-1} ve 1660 cm^{-1} 'de üretan bağı karbonil grubuna ait gerilme titreşimleri görülmektedir. 1534 cm^{-1} 'de C-C gerilme titreşimi, 1433 cm^{-1} 'de ise üretan bağı C-N gerilme titreşimini görmekteyiz. İlgili spektrumdaki en önemli piklerden biri ise 1238 cm^{-1} 'deki C-O-C eterik gerilme titreşimidir. İlgili eterik gerilme titreşimi ana iskelette bulunan PEG yapısından kaynaklıdır. İlgili pikler poliüretan yapısının oluştuğunu bize ispatlamakta olup literatür ile uyum içerisindedir. Çalışmanın ikinci basamağında bu poliüretan yapısı üzerine UV kürlenme özelliğini dahil edebilmek için akrilat grupları bağlanmıştır. Doğal olarak Şekil 4.52'deki HMDI-COL-P200-20-A yapısında C=C çift bağ gerilme titreşimleri yapıya dahil olmuştur. Özellikle 650 cm^{-1} 'de C=C çift bağ gerilme titreşimlerini görmekteyiz. Ayrıca bu yapı üzerinde sırasıyla $3100\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ arasında serbest hidroksil gruplarından kaynaklı H bağı pikleri görülmektedir. Ayrıca alifatik C-H gerilme

titreşimleri 2850-2950 cm^{-1} arasında görülmüştür. Yine yapıdaki PEG ve siklodekstrin ünitelerinden kaynaklı olarak 1267 cm^{-1} 'de C-O-C eterik gerilme titreşimi görülmektedir. Ana iskeletin temelini oluşturan üretan bağlarını ise 1707 cm^{-1} 'de karbonil gerilme titreşimi, 1438 cm^{-1} 'de C-N gerilme titreşimi olarak net bir şekilde görmekteyiz. Genel olarak tüm akrilat yapılarında benzer titreşimler yapıyı doğrulamakta ve benzer olarak görülmektedir. Şekil 4.52'deki mavi çizgi ile verilmiş olan FTIR spektrumu ise bu akrilat yapılarının kürlenmiş halini göstermektedir. Kürlenme sonrasında spektrum karakteristiğinde belirgin bir değişim söz konusudur. Pik keskinlikleri azalarak daha yayvan ve geniş pikler oluşmuştur. Bu artan rijiditeden kaynaklanmaktadır. Ayrıca C=C çift bağı titreşimlerini C-C bağına dönüşmesi ile 1538 cm^{-1} 'deki titreşimin şiddeti artmıştır. Genel olarak poliüretan yapısından kaynaklı 3100-3600 cm^{-1} arasındaki serbest hidroksil piki, 1850-2950 cm^{-1} arasındaki alifatik C-H gerilme piki, 1710 cm^{-1} civarındaki C=O gerilme titreşimi, 1440 cm^{-1} civarındaki C-N gerilme titreşimi, 1248 cm^{-1} üzerindeki eterik gerilme titreşimleri, 1032 cm^{-1} 'deki β -siklodekstrinden kaynaklı CH₂-O gerilme titreşimleri rutin olarak görülmektedir. Kürlenme işlemi ile birlikte diğer bir önemli değişim de alifatik gerilme titreşimlerinin şiddetlenmesidir. Sonuç olarak kürlenme işlemi sonrası belirgin olarak tespit edilmiş olup istenilen yapıya ulaşılmıştır. Daha sonra %30 ve %40 serbest hidroksil grubu içerecek şekilde yapılar hazırlanmış olup bu yapılara da benzer şekilde akrilat üniteleri dahil edilmiş ve kürlenmiştir. Bu yapılara ait FTIR spektrumları Şekil 4.53 ve Şekil 4.54'de verilmiştir. Şekil 4.53'de %30 serbest hidroksil bırakılan yapılara ait FTIR spektrumu görülmektedir. Bu yapı üzerinde öncelikle üretan bağının oluşumu araştırılmıştır. Üretan bağından kaynaklı olarak 1707 cm^{-1} 'de C=O gerilme titreşimi ve 1436 cm^{-1} 'de C-N bağı net bir şekilde görülmektedir. Ayrıca bu yapıda yapının temelini oluşturan β -siklodekstrin grupları 1025 cm^{-1} 'de CH₂-O piki vermektedir. PEG ünitelerinden kaynaklı olarak ise 1243 cm^{-1} 'de C-O-C gerilme piklerini görmekteyiz. Bu pikler bize yapının oluşumunu ispatlamaktadır. Ayrıca bu yapı üzerine akrilat gruplarının bağlanmasıyla elde edilen yapıya bağlı spektrum kırmızı olarak gösterilmiştir. Bu bağlanma sırasında kullanılan 2-izosiyanatoetil metakrilat yapısındaki izosiyanat grubunun 2265 cm^{-1} 'de gelen pikinin olmadığını görmekteyiz. Bu durum bağlanmanın izosiyanat ünitesi üzerinden olduğunu göstermektedir. Ayrıca 655 cm^{-1} 'de geniş bir bant olarak C=C bağından kaynaklı piki görmekteyiz. Bu da yapıda bize çift bağı varlığını ispatlar. Nihai yapıştırma işleminden sonra UV kürlenme ile beraber çift bağlar açılarak ağ yapılı bir yapıştırıcı yapısı elde edilmiştir. Bu

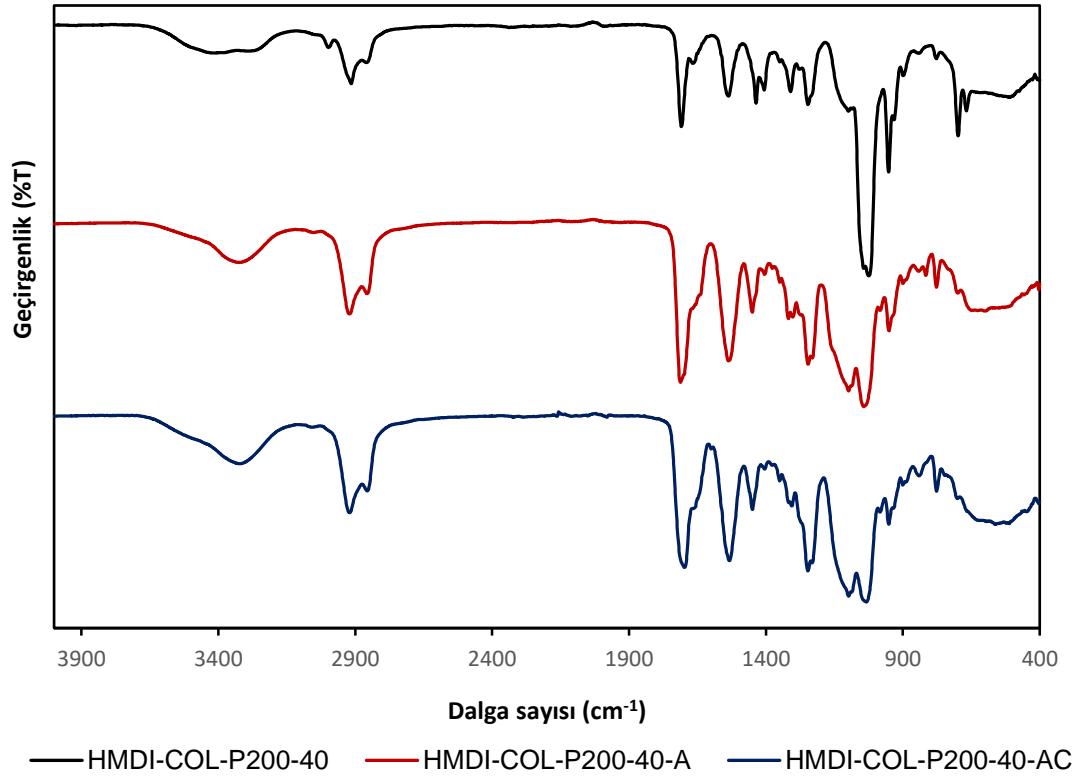
kürleme işleminden sonra tüm pikler daha geniş bir bağ karakteri alır ve alifatik C-H gerilme titreşimleri şiddeti 2830-2950 cm^{-1} 'de daha şiddetli bir hal alır. Yine C-C piki 1533 cm^{-1} 'de belirgin şekilde şiddetlenir. Bu değişimler kürleme işleminin gerçekleştiğini bize ispatlamaktadır.



Şekil 4.52. HMDI-COL-P200-20 temelli yapıların FTIR spektrumları



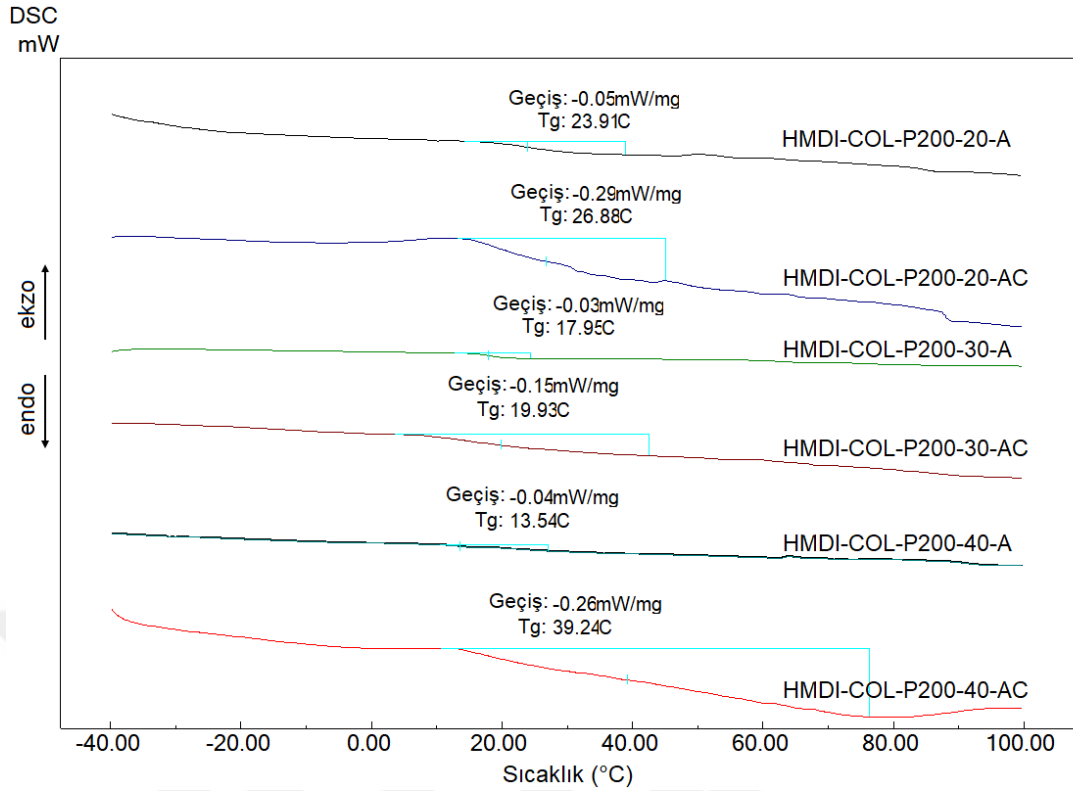
Şekil 4.53. HMDI-COL-P200-30 temelli yapıların FTIR spektrumları



Şekil 4.54. HMDI-COL-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

Şekil 4.54’de HMDI-COL-P200-40 temelli yapıların FTIR spektrumları verilmiştir. Bu spektrumdaki siyah çizgi öncelikli olarak elde edilmiş poliüretan

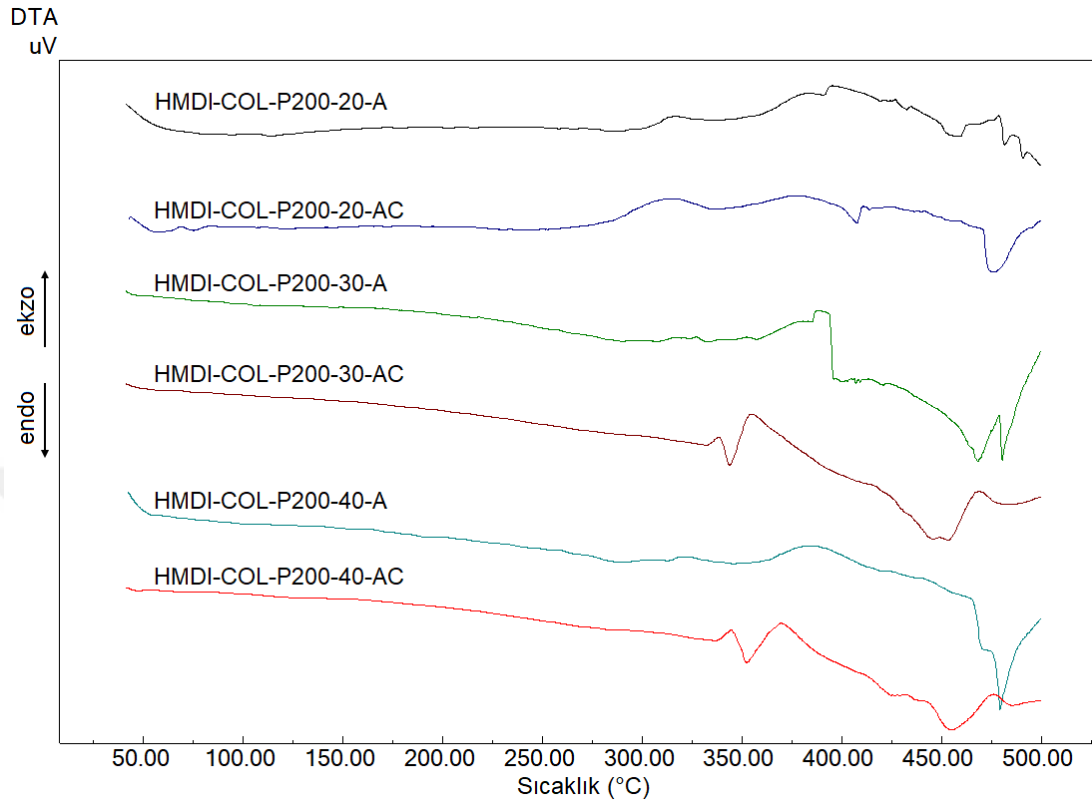
yapısını göstermektedir. Bu spektrumda 3158-3600 cm^{-1} aralığında geniş bir hidroksil bandı görülmektedir. Bu pik oldukça geniş ve yayvandır. Bu hidroksil gruplarının H bağlarından kaynaklanmaktadır. Üretan bağı üzerindeki C-N yapılarından kaynaklı H bağları da bu yapının genişlemesine yol açar. Yapı üzerinde yaklaşık 2900 cm^{-1} civarında alifatik C-H gerilme titreşimlerini görmekteyiz. 1709 cm^{-1} 'de üretan grubu C=O piki, 1437 cm^{-1} 'de üretan grubu C-N piki net bir şekilde görülmektedir. Ayrıca β -siklodekstrin gruplarının varlığını ispatlayan 1032 cm^{-1} 'de geniş bir $\text{CH}_2\text{-O}$ piki yapının istenilen şekilde oluştuğunu bize göstermektedir. Bu yapı üzerine akrilat ünitelerinin bağlanmasıyla kırmızı spektrumda verilen akrilat fonksiyonel poliüretan sistemi oluşmuştur. Bu sistemdeki en önemli değişim 400-750 cm^{-1} arasındaki geniş bandın oluşmasıdır. 678 cm^{-1} 'de C=C pikleri görülmektedir. Ayrıca hidroksillerden kaynaklı H bağı yapısında oldukça belirgin bir düşüş tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular akrilat yapılarının sisteme dahil olduğunu göstermektedir. Temel olarak hedeflenen yapıştırıcı akrilat grupları içeren UV kürlenebilen yapıştırıcı türüdür. Bu yapıştırıcının kütleme sonrasındaki değişimini belirlemek amacıyla belli dalga boyunda kütleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Kütleme sonrasında elde edilen yapıya ait FTIR spektrumu Şekil 4.54'te mavi çizgiyle verilmiştir. Bu spektrumda kütleme sonrasında 2830-2950 cm^{-1} aralığındaki alifatik C-H gerilme titreşiminin şiddeti artmış, 1533 cm^{-1} 'deki C-C bağına ait şiddet artmıştır. Ayrıca 1098 cm^{-1} 'de görülen C-O piki yayvanlaşmıştır. Bu, yapının rijiditesinin arttığının ve ağ yapılı bir sisteme dönüştüğünün ispatıdır. Tüm bu değişimler literatür ile uyum içerisinde gözlenmekte olup hedeflenen yapıya ulaşıldığını göstermektedir[204].



Şekil 4.55. HMDI-COL-P200 temelli yapıların DSC termogramları

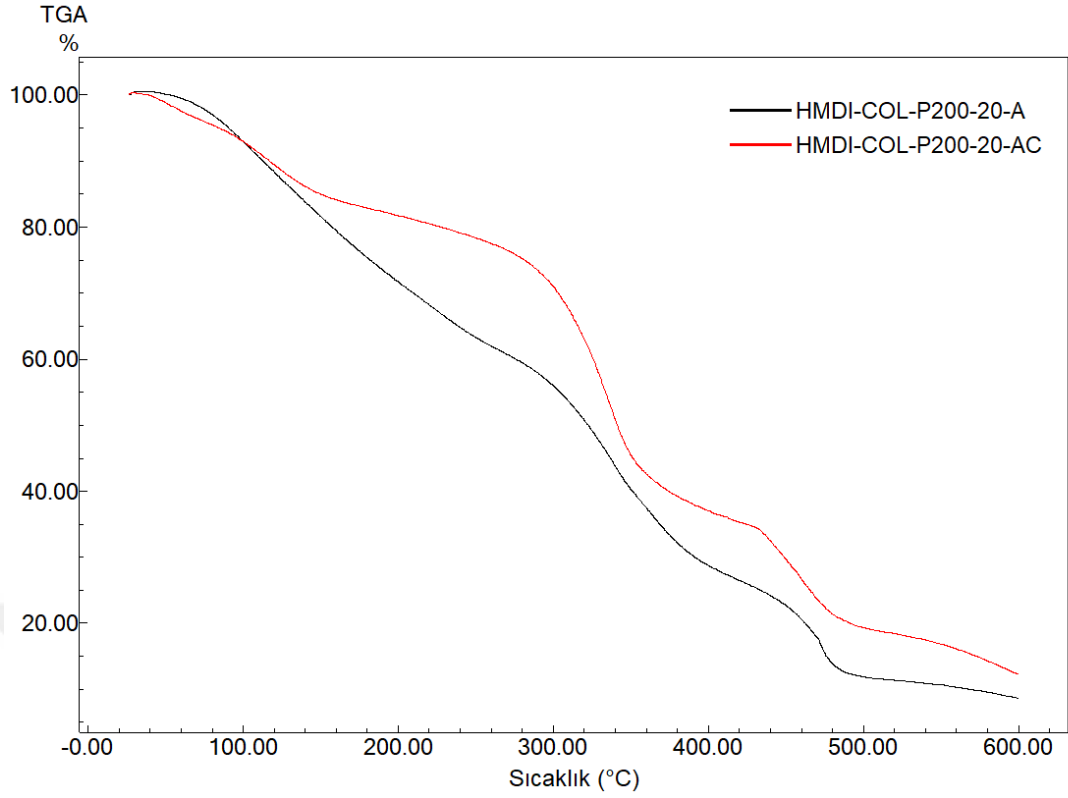
Şekil 4.55'te HMDI-COL-P200 temelli yapıların DSC termogramları gösterilmektedir. DSC analizlerinde temel olarak hedeflenen genel bilgi kürlenme öncesi ve sonrası değişimleri incelemektir. Bu değişim esnasında kürlenme ile beraber ağ yapılı rijit bir sistem oluşmuştur. Bu ağ yapılı oluşumuna bağlı olarak polimerin yumuşama sıcaklığı artmıştır. Özellikle HMDI-COL-P200-20-A ve HMDI-COL-P200-20-AC yapılarında 23,91 °C'den 26,88 °C'ye bir artış söz konusudur. HMDI-COL-P200-30-A ve HMDI-COL-P200-30-AC için bu değer kürlenme sırasında 17,95 °C'den 19,93 °C'ye yükselmiştir. HMDI-COL-P200-40-A ve HMDI-COL-P200-40-AC için 13,54 °C'den 39,24 °C'ye belirgin ve net bir artış göstermiştir. Bu sonuçlar kürlenme sırasında oluşan çapraz bağlanma ile daha sert ve ağ yapılı rijit bir polimerik yapının oluştuğunu göstermektedir. Bu nedenle oluşan kürlenmiş yapının yumuşaması için daha yüksek sıcaklıklar gerekmektedir. Ayrıca artan çapraz bağlanma ile polimerlerin termal kararlılıkları da artmaktadır. Bu kararlılık artışı Şekil 4.56'da verilen DTA termogramları ile gösterilmiştir. Termal kararlılıktaki artış özellikle HMDI-COL-P200-30-A'dan HMDI-COL-P200-30-AC'ye ve HMDI-COL-P200-40-A'dan HMDI-COL-P200-40-AC'ye geçerken çok belirgin ve nettir. Yapıda yaklaşık 10 °C'lik bir termal kararlılık artışı söz konusudur. Bu sonuç kürlenme işleminin

gerçekleştirdiğini ve elde edilen yapıların UV kürlenebilir yapıştırıcılar olduğunu bize ispatlamaktadır.

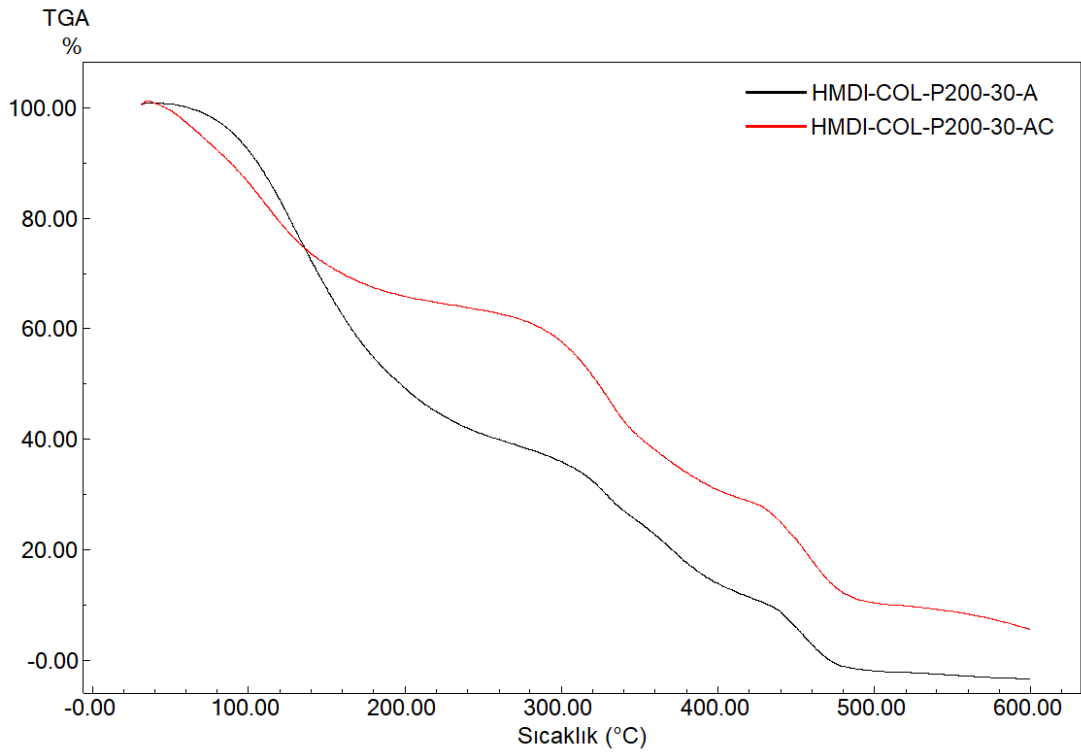


Şekil 4.56. HMDI-COL-P200 temelli yapıların DTA termogramları

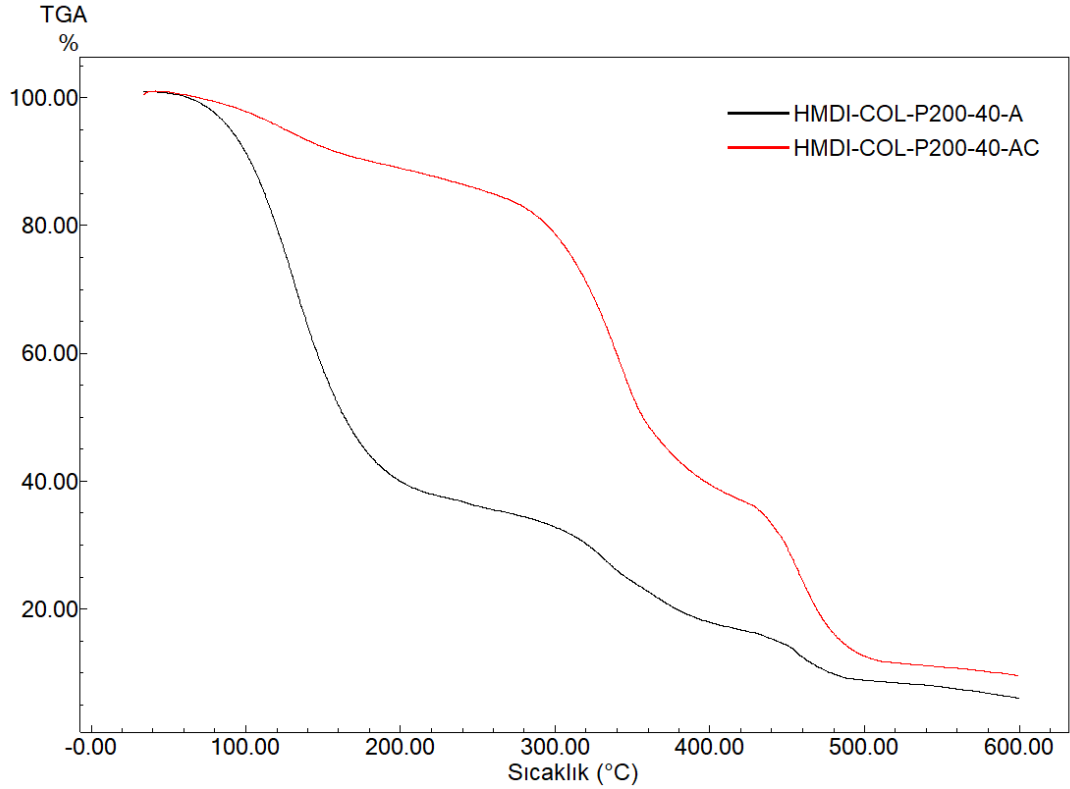
Sentezi gerçekleştirilen poliüretan temelli ve kollajen içeren yapıştırıcıların termal kararlılıkları ve ısısal özellikleri TGA termogramları ile de ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.57, Şekil 4.58 ve Şekil 4.59’da verilmiştir. Şekil 4.57’de HMDI-COL-P200-20-A ve HMDI-COL-P200-20-AC yapısına ait TGA termogramları görülmektedir. HMDI-COL-P200-20-A yapısında üç farklı kütle kaybı görülmektedir. Birinci kütle kaybı 100 °C’da olup yapıdaki nemin uzaklaşmasından kaynaklıdır. İkinci kütle kaybı 200 °C civarında olup poliüretan yapısındaki yumuşak segmentlerden kaynaklanmaktadır. Son kütle kaybı ise 450-500 °C civarında olup poliüretandaki sert segmentlerden kaynaklanmaktadır. Ancak kütleme sonrasında 150 °C’den başlayan bir termal kararlılık artışı söz konusudur. Diğer pikler yumuşak ve sert segment degradasyonu olup benzer oranda ve benzer sıcaklıkta görülmüştür. 600 °C’deki toplam kalıntı miktarı da termal kararlılık artışından kaynaklı olarak artmıştır.



Şekil 4.57. HMDI-COL-P200-20 temelli yapıların TGA termogramları



Şekil 4.58. HMDI-COL-P200-30 temelli yapıların TGA termogramları



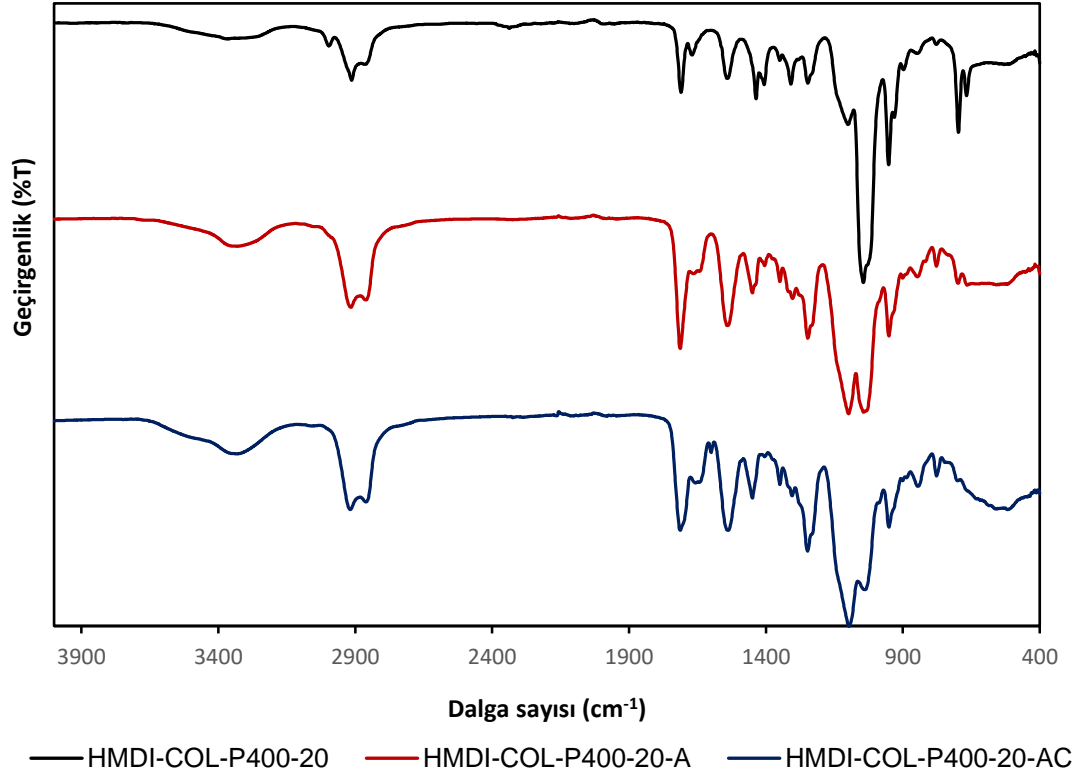
Şekil 4.59. HMDI-COL-P200-40 temelli yapıların TGA termogramları

Şekil 4.58’de benzer olarak HMDI-COL-P200-30-A ve HMDI-COL-P200-30-AC yapıları için elde edilmiş TGA termogramları verilmiştir. HMDI-COL-P200-30-A yapısında üç kademeli bir termal bozunma eğrisi görülmektedir. Birinci kademedeki nem uzaklaşmakta, ikinci kademedeki yumuşak ve üçüncü kademedeki sert segmentler bozunmaya uğramaktadır. HMDI-COL-P200-30-AC yapısında ise yaklaşık 120 °C’den başlayan bir termal kararlılık artışı söz konusudur. Bu termal kararlılık Şekil 4.59’da daha belirgin olarak görülmektedir. Bu kararlılıktaki artış yapının daha sert, rijit ve çapraz bağlı olduğunu göstermektedir. Toplam kalıntı miktarı da 600 °C’de kürlenmiş türde görülmektedir.

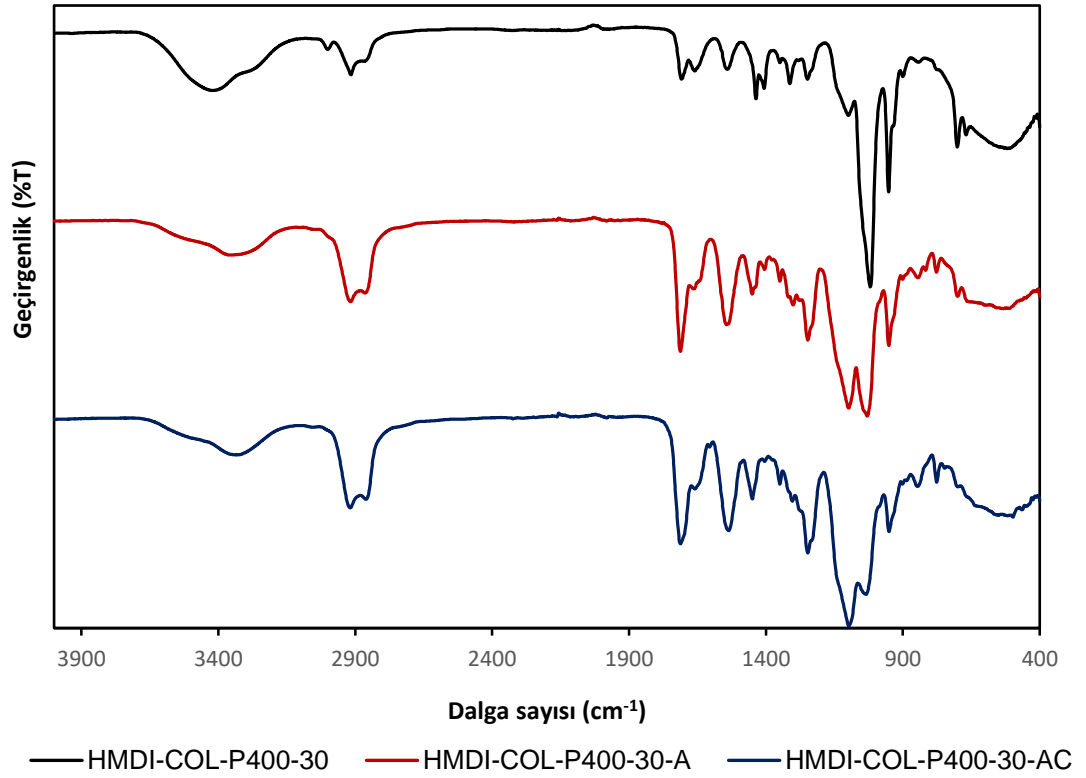
4.9. HMDI-COL-P400 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

Çalışma kapsamında elde edilen poliüretan temelli yapıştırıcıların esneklik özelliklerini değiştirebilmek amacıyla PEG yapısı çeşitlendirilmiştir. Bu maksatla yapıştırıcı temel dizaynında PEG200, PEG400 ve PEG600 yapıları kullanılarak ayarlanabilir bir esneklik sağlanmaya çalışılmıştır. Her bir PEG yapısına istinaden %20, %30 ve %40 serbest hidroksil grupları bırakılarak bu grupların hem yapıştırma özellikleri hem de fizikokimyasal etkileri yorumlanmıştır. Şekil 4.60, Şekil 4.61 ve Şekil 4.62’de HMDI, PEG400, β -siklodekstrin ve kollajen kullanılarak hazırlanmış

olan poliüretanlara ait FTIR spektrumları verilmiştir. HMDI-COL-P400-20 yapılı olan türlere ait FTIR spektrumları incelendiğinde öncelikle yapıda kullanılan izosiyanat grubundan kaynaklı 2265 cm^{-1} civarında pik görülmemiştir. Bu pikin olmaması izosiyanatın tamamen reaksiyona girdiği ve yapıda serbest izosiyanat piki kalmadığının göstergesidir. Bu sonuç biyouyumlu bir doku yapıştırıcısı için mutlak surette aranan bir özelliktir. Diğer bir önemli bulgu ise üretan bağlarının sonuç spektrumu üzerinde yer almasıdır. Örneğin 1710 cm^{-1} 'de üretan grubu C=O gerilme titreşimi ve 1440 cm^{-1} 'de C-N gerilme titreşimini net bir şekilde görmekteyiz. Bu poliüretan yapısının oluştuğunu bize ispatlamaktadır. Yapıdaki PEG gruplarının varlığını 1276 cm^{-1} 'deki C-O-C eterik gerilme titreşimlerinden anlamaktayız. β -siklodekstrin ünitelerinden kaynaklı olarak ise 1095 cm^{-1} 'de belirgin bir pik görülmektedir. $2830\text{-}2910\text{ cm}^{-1}$ arasında tüm alifatik C-H gruplarından kaynaklı olarak (PEG, β -siklodekstrin, HMDI) temel gerilme titreşimi net bir şekilde yapıyı doğrulamaktadır. Sonuç olarak elde edilen poliüretan yapısı UV kürlenebilir hale getirmek için yüzey hidroksilleri üzerinden akrilat grupları ile modifiye edilmiştir. Bu modifikasyona ait elde edilen ürünün FTIR spektrumu Şekil 4.60'da kırmızı spektrum olarak verilmiştir. Bu spektrumda $701\text{-}884\text{ cm}^{-1}$ arasında akrilat gruplarında C=C gerilme titreşimlerini görmekteyiz. Bu piklerin varlığı yapıya akrilat gruplarının dahil olduğunu bize ispatlamaktadır. Ayrıca hidroksil gruplarına ait pik şiddeti de azalmıştır. Diğer bütün pikler ana poliüretan yapısına benzer olarak görülmektedir. Mavi spektrumda ise kürlenmiş yapıya ait FTIR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda 700 cm^{-1} 'deki C=C piki yok olmuş ve 1538 cm^{-1} 'deki C-C tek bağı pik şiddeti artmıştır. Alifatik C-H gerilme titreşimlerindeki artışla beraber tüm bu değişimler kürlenmenin gerçekleştiğini bize ispatlamaktadır. Kürlenmenin diğer ispatı ise reçinensi yapıdaki akrilat modifiye poliüretan yapısından sağlam sert ve dayanıklı bir film elde edilmiştir. Bu sonuç da bize göstermektedir ki istenilen kollajen temelli yapıştırıcı HMDI kullanılarak elde edilmiştir.



Şekil 4.60. HMDI-COL-P400-20 temelli yapıların FTIR spektrumları

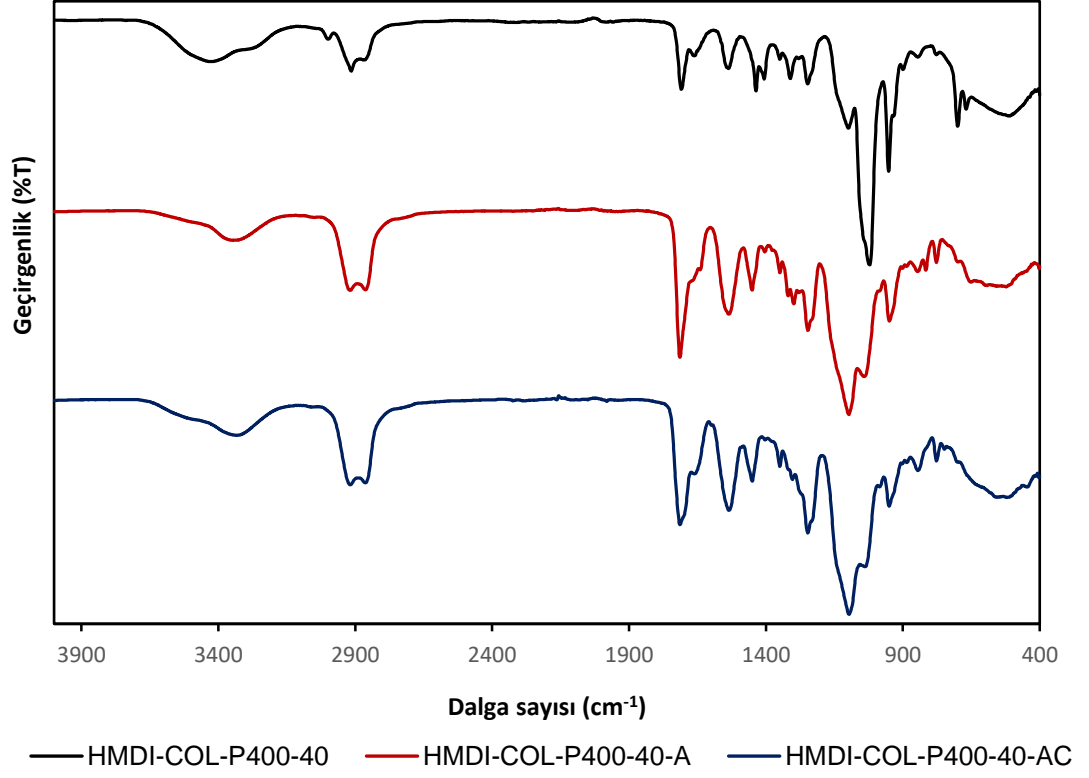


Şekil 4.61. HMDI-COL-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları

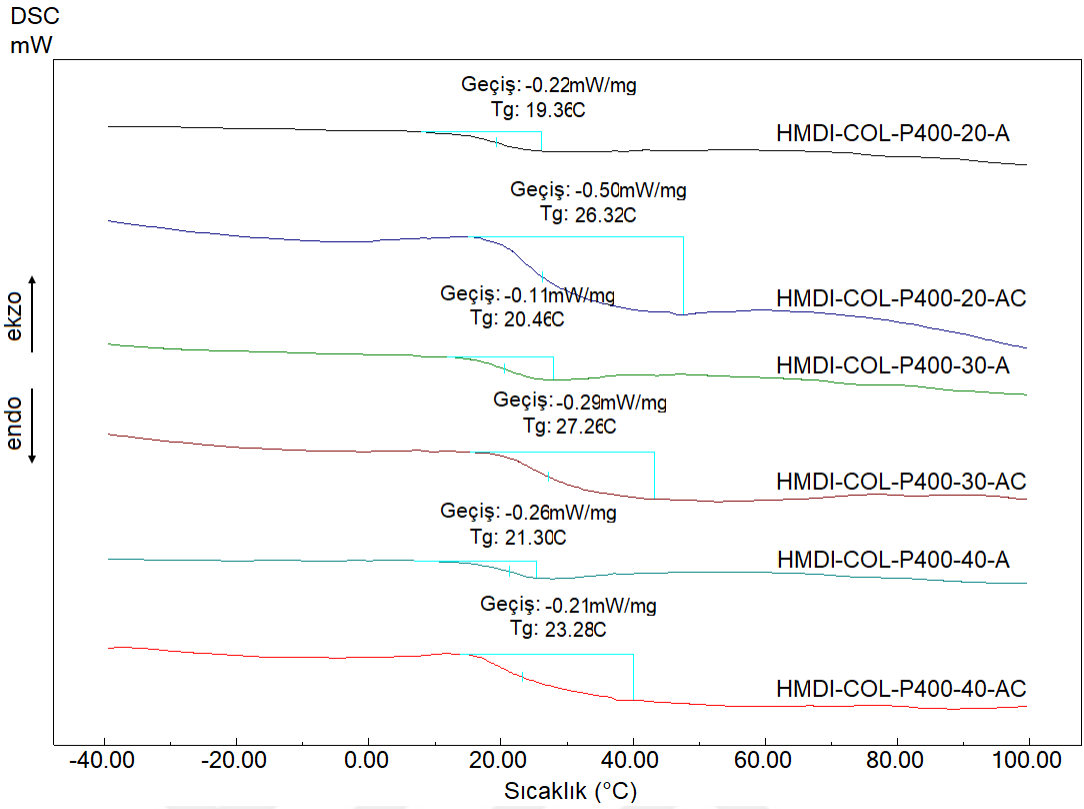
Şekil 4.61’de HMDI-COL-P400-30 temelli yapıların FTIR spektrumları verilmiştir. Bu spektrum dâhilinde siyah olarak verilmiş spektrum, kollajen ve PEG400 içeren poliüretan yapısına aittir. Bu spektrumda, 3300-3600 cm^{-1} aralığında poliüretan yapısındaki –OH gruplarına ait H bağı gerilme titreşimleri görülmektedir. Bu pike bitişik olarak 3000-3300 cm^{-1} civarında üretan bağı N-H grubuna ait H bağı gerilme titreşimi görülmektedir. Yapıda bulunan alifatik tüm ünitelerden (PEG, HMDI ve β -siklodekstrin) kaynaklı C-H gerilme titreşimleri 2850-2950 cm^{-1} ’de görülmektedir. Yapının poliüretan bağı oluşturduğunu görebilmek amacıyla poliüretan gruplarına bağlı titreşimler incelendiğinde 1600 cm^{-1} ’de C-N bağı net olarak görülmektedir. 1278 cm^{-1} ’de C-O-C eterik gerilme titreşimleri görülmektedir. Yapıya bağlanmış olan β -siklodekstrin ünitelerinden kaynaklı 1038 cm^{-1} ’de $\text{CH}_2\text{-O}$ piki görülmektedir. Tüm bu pikler yapının istenilen poliüretan morfolojisine ulaştığını bize ispatlamaktadır. Bu yapı üzerinde akrilat grupları bağlandığı zaman 3100-3600 cm^{-1} civarındaki –OH grupları H bağı şiddeti azalmaktadır. Bağlanan akrilat gruplarından kaynaklı olarak 698-975 cm^{-1} ’de alifatik C=C pikleri görülmektedir. Diğer tüm pikler poliüretan ana iskelet yapısından kaynaklı pikler olarak tespit edilmiştir. Bu da yapının istenilen akrilat fonksiyonel poliüretan olduğunu bize ispatlamaktadır. Mavi olarak verilen son spektrumda ise ilgili akrilat grupları UV olarak kürlenerek temel çapraz bağı polimerik yapı elde edilmiştir. Bu yapıda 1538 cm^{-1} ’deki C-C pikin şiddeti artmıştır. Aynı zamanda alifatik C-H gerilme titreşimlerinin 2850-2950 cm^{-1} ’deki titreşimi artmıştır. Genel spektrum yapısı belirgin şekilde yayvanlaşarak pik keskinlikleri azalmıştır. Bu, yapının çapraz bağı ve daha rijit bir yapıda olduğunu bize kanıtlamaktadır. Böylece istenilen kürlenmiş poliüretan yapısının elde edildiği görülmektedir.

Şekil 4.62’de benzer yapı %40 serbest hidroksil grubu bırakılarak gerçekleştirilmiştir. Bu tür yapılarda ve gerçek doku yapıştırmalarında yüzeyde bulunan serbest hidroksil grupları yapıştırmaların yüzeye tutulması açısından önemlidir. Bu nedenle ilgili sistem dâhilinde serbest hidroksil gruplarının sayısı %40 olarak ayarlanıp akrilat üniteleri bağlanmış ve kürlenmeler gerçekleştirilmiştir. Bu yapılara ait FTIR spektrumları Şekil 4.62’de verilmiştir. Temel poliüretan yapısında üretan bağı C=O titreşimi 1670 cm^{-1} ’de tespit edilmiş olup, C-N gerilme titreşimi 1444 cm^{-1} ’de görülmüştür. Temel olarak bu yapıların varlığı üretan yapısının oluştuğunu bize ispatlamaktadır. Bu yapı üzerine akrilat grupları bağlanarak serbest hidroksil gruplarının şiddetinin düştüğü görülmektedir. Bu akrilat bağlama işleminden kaynaklı

olarak ise 860 cm^{-1} 'de C=C çift bağı görmekteyiz. Bu yapı UV olarak kürlendiği zaman ise mavi çizgi ile verilmiş olan spektrum elde edilmiştir. Bu spektrumda C-C tekli bağ şiddeti artmış ve alifatik metil gruplarına ait gerilme titreşimleri verilmiştir. Spektrumun genel görünümü çapraz bağlı poliüretan yapısını doğrulamaktadır.

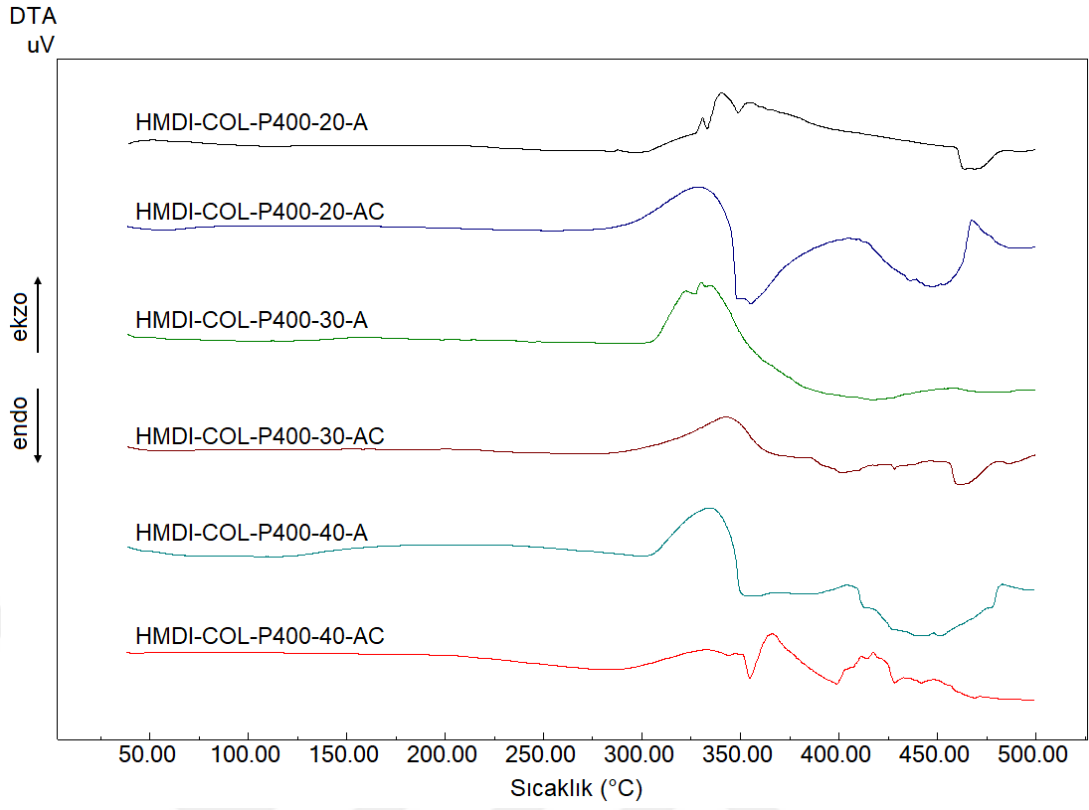


Şekil 4.62. HMDI-COL-P400-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

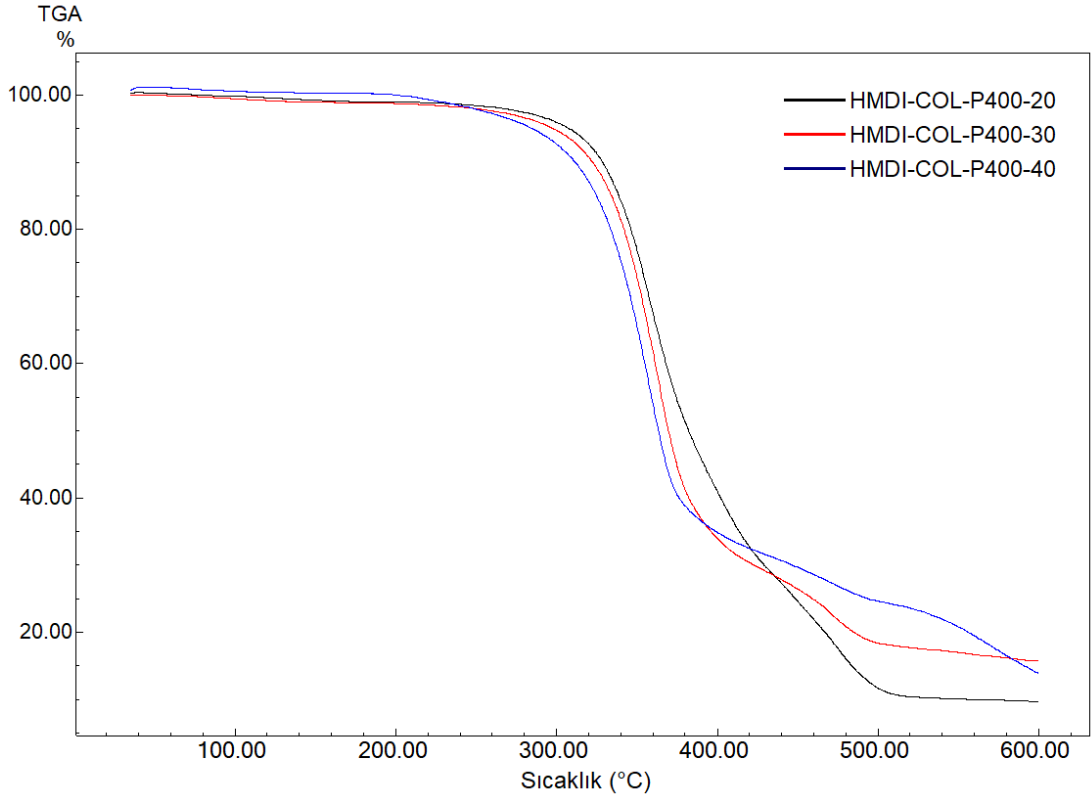


Şekil 4.63. HMDI-COL-P400 temelli yapıların DSC termogramları

FTIR spektrumları ile karakterizasyonu gerçekleştirilen polimerik yapılara ait DSC termogramları Şekil 4.63'te verilmiştir. Bu şekilde HMDI-COL-P400-20-A ve HMDI-COL-P400-20-AC değişimi sırasında polimerin yumuşama sıcaklığı 19,36 °C'den 26,32 °C'ye kadar artmaktadır. HMDI-COL-P400-30-A'dan HMDI-COL-P400-30-AC'ye geçildiğinde polimerin yumuşama sıcaklığı 20,46 °C'den 27,26 °C'ye yükselmiştir. HMDI-COL-P400-40-A yapısından HMDI-COL-P400-40-AC yapısına geçildiğinde polimerin yumuşama sıcaklığı 21,30 °C'den 23,38 °C'ye yükselmiştir. Tüm bu artışlar polimerin yapısal kararlılığının arttığını ve sistemin kürlenme ile beraber daha sert, sağlam ve rijit bir yapı olduğunu ispatlamaktadır. Şekil 4.64'te HMDI-COL-P400 temelli yapılara ait DTA termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda akrilat ve kürlenmiş yapılara ait DTA termogramlarının oldukça farklı olduğu görülmektedir. Kürlenme neticesinde yapıdaki kararlılığın arttığı oldukça belirgindir. İlgili DTA termogramları, gerek DSC termogramlarını gerekse tezin temel mantığını doğrular niteliktedir. Bu DTA termogramlarında kürlenmiş yapılarda genel olarak iki belirgin kademede yapının degradasyona uğradığı görülmektedir.

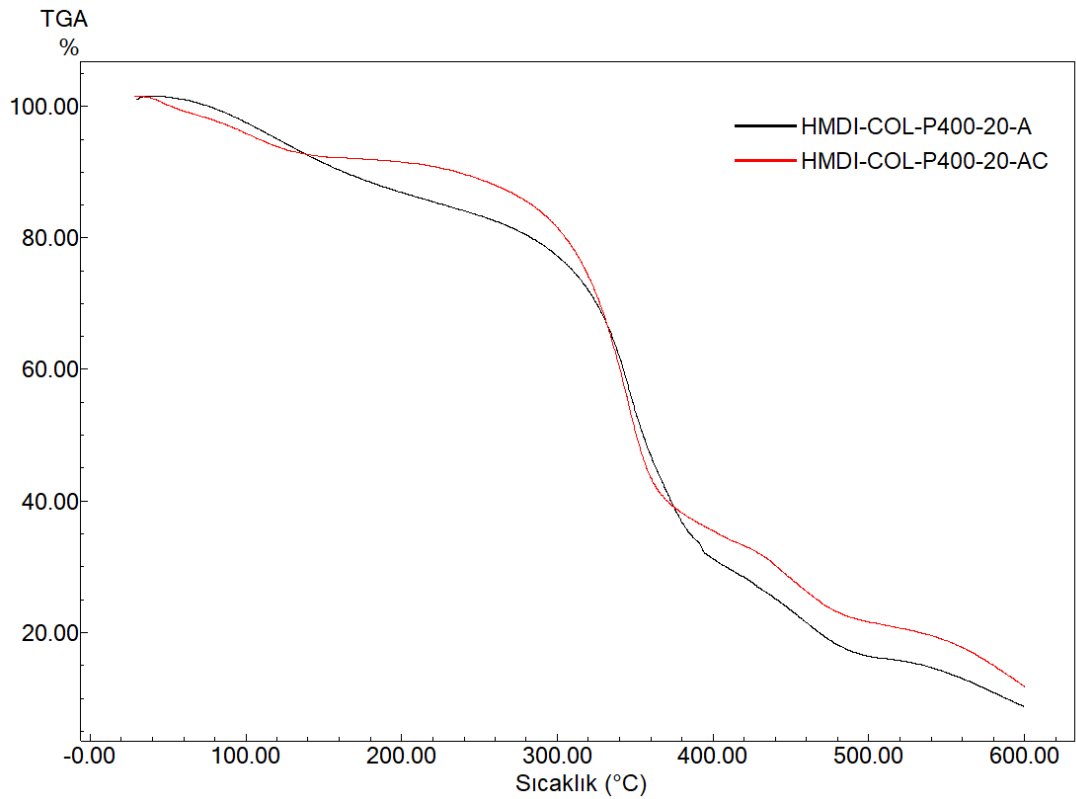


Şekil 4.64. HMDI-COL-P400 temelli yapıların DTA termogramları

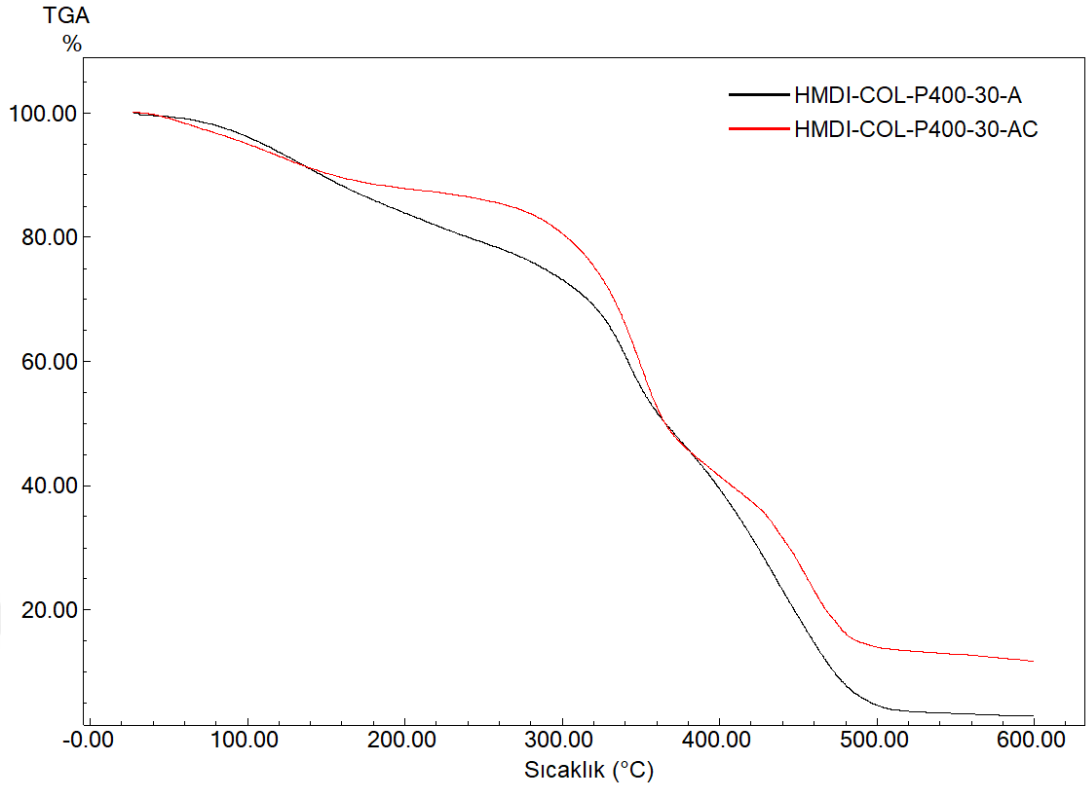


Şekil 4.65. HMDI-COL-P400 temelli yapıların TGA termogramları

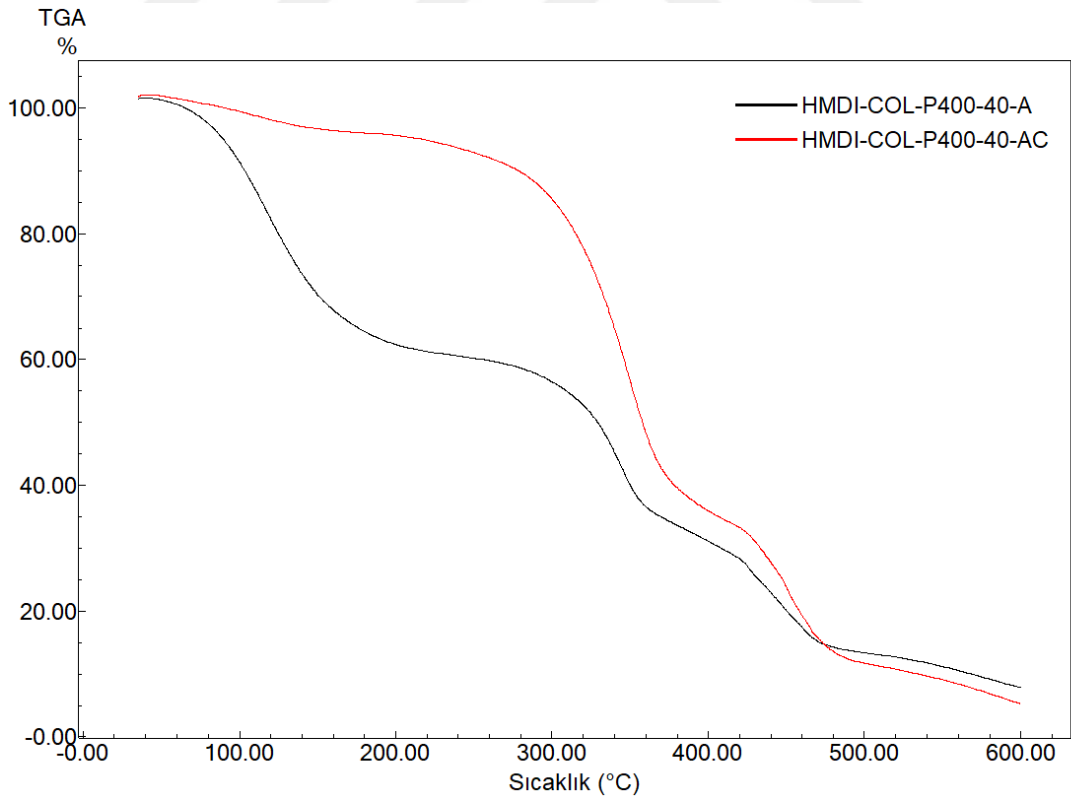
Şekil 4.65'te COL ve PEG400 ile gerçekleştirilen yapılara ait TGA termogramları görülmektedir. Bu termogramlardan genel olarak yapıdaki hidroksil ünitelerine bağlı bir termogramın değişikliği görülmektedir. Yapıda düzenli olarak hidroksil grupları azaldıkça yapının termal kararlılığı da düşmekte ve bozunma başlangıç sıcaklıkları daha düşük sıcaklıklara geçmektedir. Temel bozunma termogramı incelendiğinde yaklaşık 250 °C ile 380 °C arasında yumuşak segmentlerin bozunmasından kaynaklı temel bir kütle kaybı ve 380-500 °C civarında sert segmentlerin bozunmasından dolayı temel bir kütle kaybı görülmektedir. Bu yapılara ait akrilat bağlanmış ve kürlenmiş yapıların TGA'ları Şekil 4.66, Şekil 4.67 ve Şekil 4.68'de verilmiştir. Bu termogramlarda akrilat ünitelerinin yapıya bağlanmasıyla yapıda termal kararlılığın arttığı görülmektedir. Bu artış; %20, %30, %40 olacak şekilde arttıkça termal kararlılık oranı da artmaktadır. Özellikle %40 serbest hidroksil içeren akrilat yapısındaki kürlenme sonucunda yapının bozunma başlangıç sıcaklığının oldukça belirgin bir şekilde artış gösterdiği çok net bir şekilde anlaşılmaktadır. Tüm bu termogramlar kürlenmeyle beraber yapının çapraz bağlanmış rijit bir hal aldığını bize göstermektedir.



Şekil 4.66. HMDI-COL-P400-20 temelli yapıların TGA termogramları



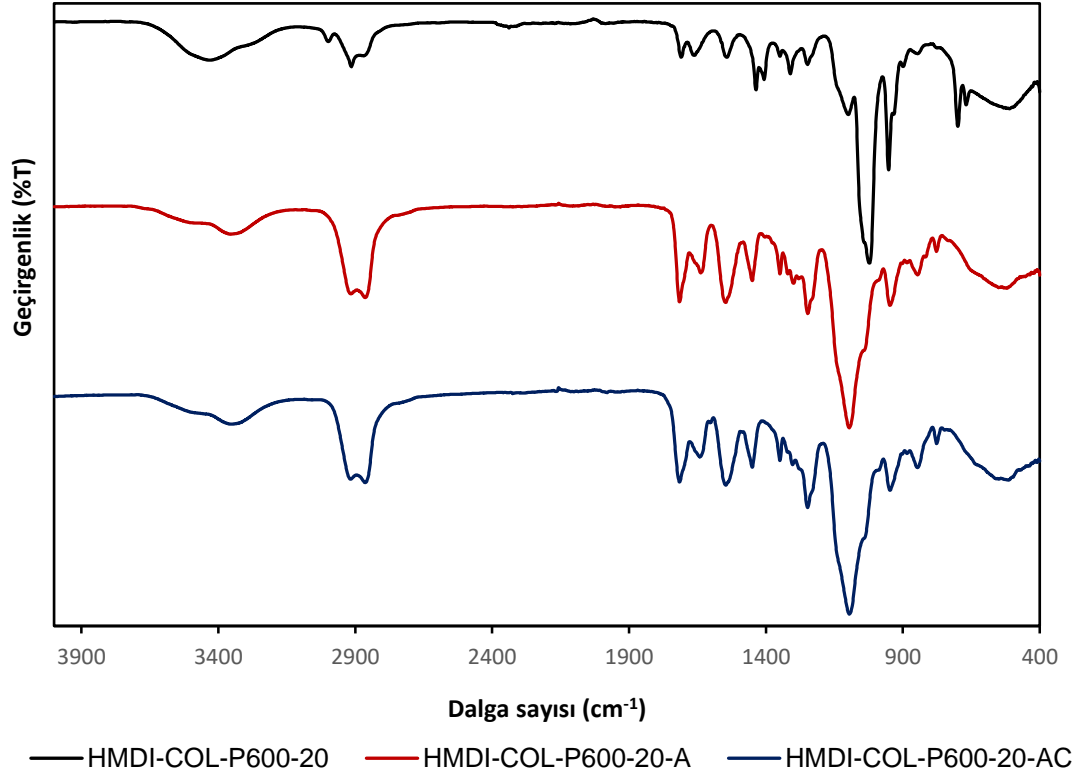
Şekil 4.67. HMDI-COL-P400-30 temelli yapıların TGA termogramları



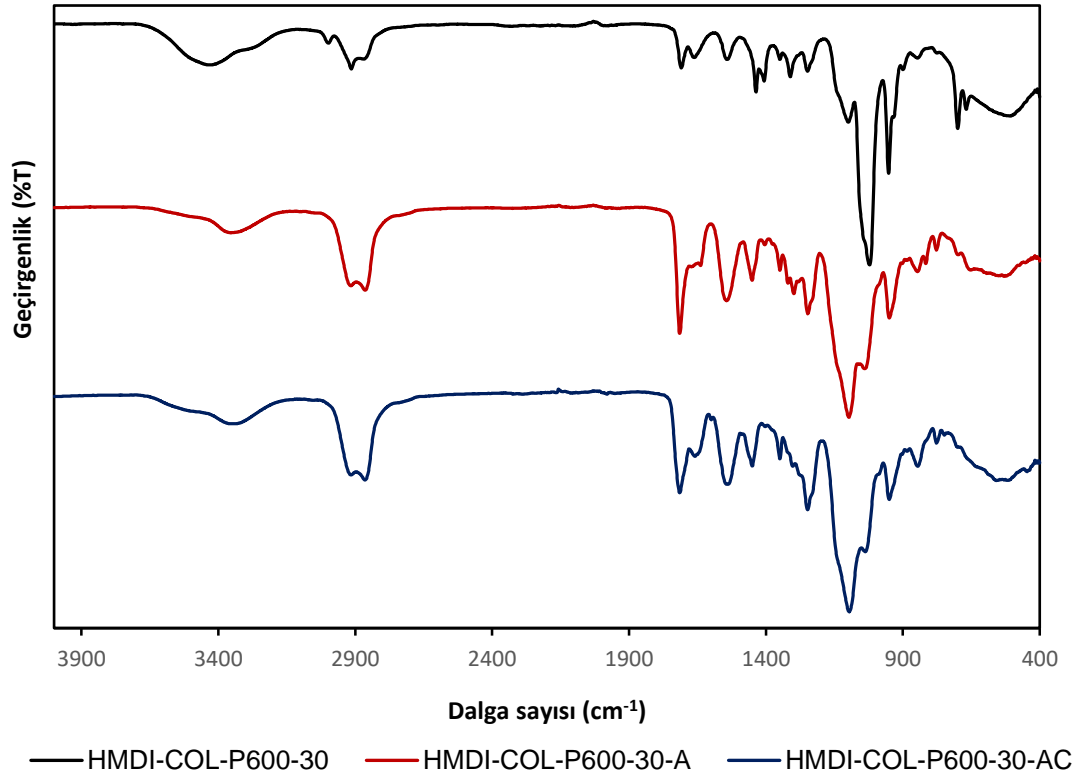
Şekil 4.68. HMDI-COL-P400-40 temelli yapıların TGA termogramları

4.10. HMDI-COL-P600 Temelli Yapıştırıcıların Sentezi ve Karakterizasyonu

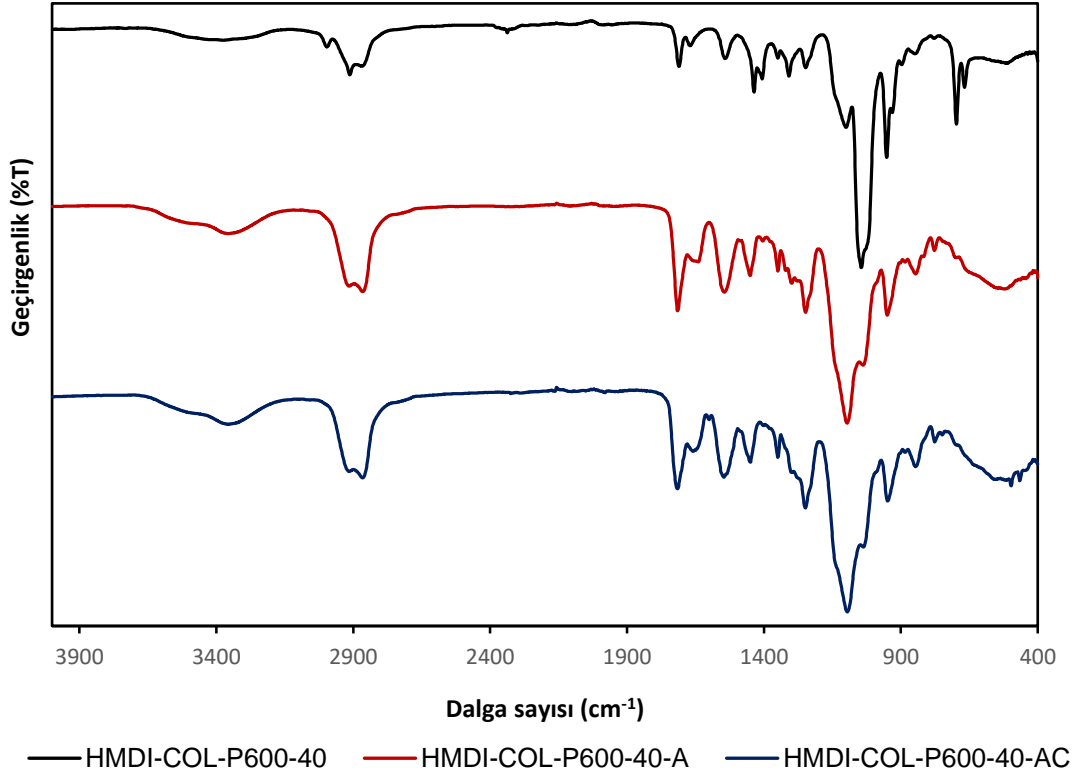
PEG600 ve kollajen üniteleri taşıyan yapıştırıcıların FTIR spektrumları Şekil 4.69, Şekil 4.70 ve Şekil 4.71’de verilmiştir. Bu spektrumlar incelendiğinde öncelikle 1723 cm^{-1} ’de poliüretan yapısından kaynaklı C=O gerilme titreşimini net bir şekilde görmekteyiz. Yine üretan bağından kaynaklı C-N piki 1444 cm^{-1} ’de görülmektedir. Ayrıca yine bu bağdan kaynaklı $3220\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ ’de N-H gerilme titreşimini orta şiddette bir pik olarak görmekteyiz. 1530 cm^{-1} civarında ise izosiyanat bağı üzerindeki N-O pikini net bir şekilde görmekteyiz. Bu piklere ek olarak yapıya bağlanmış olan PEG ünitelerinden kaynaklı C-O-C pikleri 1278 cm^{-1} ’de ve alifatik metil C-H pikleri $2835\text{-}2950\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmektedir. Ayrıca β -siklodekstrin ünitelerinden kaynaklı 1035 cm^{-1} ’de belirgin bir pik bulunmaktadır. Bu pikler istenilen üretan yapısının elde edilebilirliğini bize göstermektedir. Bu yapıya akrilat grupları bağlanınca 669 cm^{-1} ’deki boyun piki ve 868 cm^{-1} ’deki C=C piki görülmektedir. Ayrıca akrilat grupları serbest -OH grupları üzerinden bağlandığı için $3300\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ civarındaki -OH grupları H bağı pik şiddeti azalmıştır. Bu ekleme ile polimer akıcılığı ve karakteristik özellikleri değişmekte ve tüm bu değişimler yapının üzerine akrilat gruplarının bağlandığını ispatlamaktadır. Kürtleme işlemi ile bu çift bağlar açılarak yapı çapraz bağlanmaktadır. Bu değişim ile C-C pikinin şiddetinin artmış (1538 cm^{-1}), alifatik C-H piki şiddetlenmiş ve C=C piki kaybolmuştur.



Şekil 4.69. HMDI-COL-P600-20 temelli yapıların FTIR spektrumları



Şekil 4.70. HMDI-COL-P600-30 temelli yapıların FTIR spektrumları

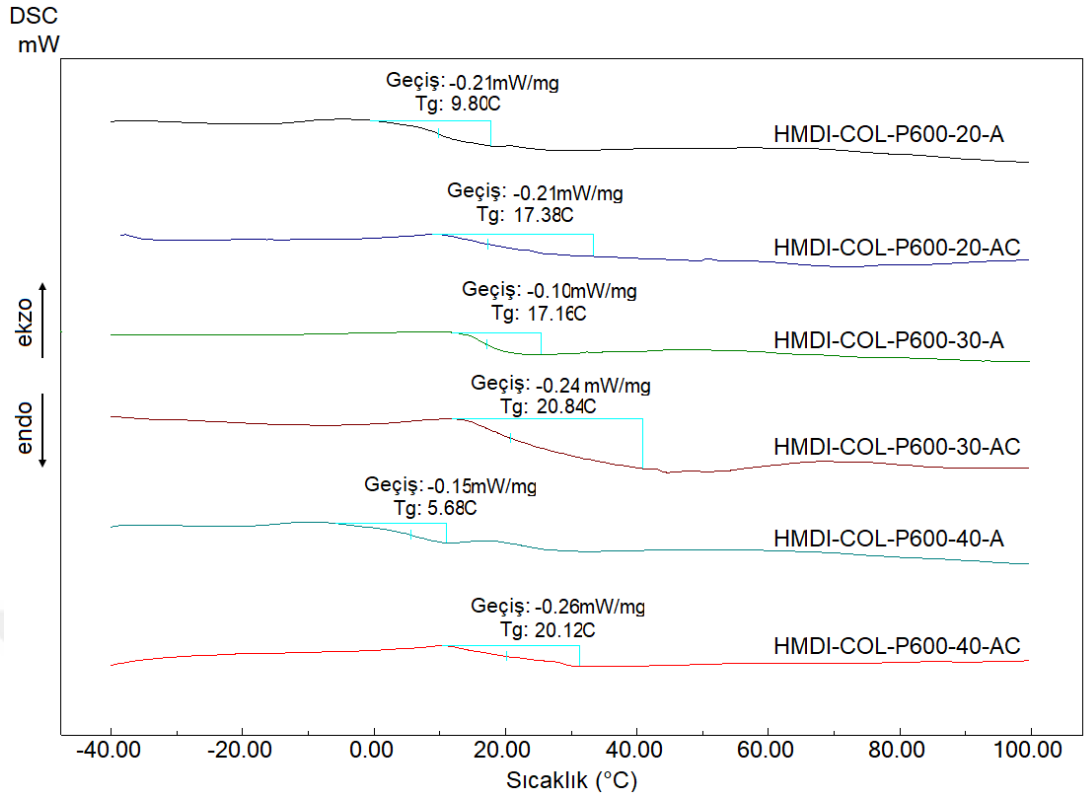


Şekil 4.71. HMDI-COL-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları

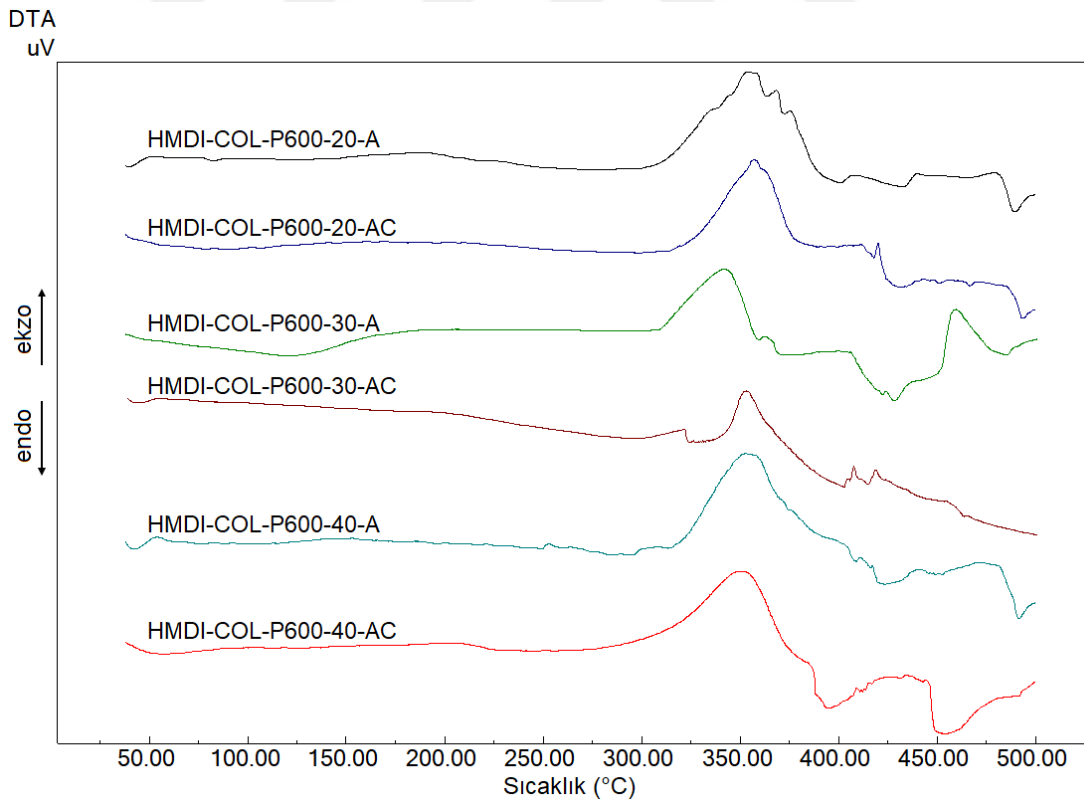
Şekil 4.70 ve Şekil 4.71’de sırası ile HMDI-COL-P600-30 ve HMDI-COL-P600-40 temelli yapıların FTIR spektrumları verilmiştir. Bu yapılarda benzer olarak 1725 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} , 1446 cm^{-1} , 1276 cm^{-1} ve 1035 cm^{-1} ’de ürethan bağı C=O, C-C piki, C-N , C-O-C ve CH₂-O piklerini göstermektedir. Alifatik C-H ve poliürethan yapısı H bağlarının bulunması tüm bu yapılarda poliürethan oluşumunu ispatlamaktadır. Poliürethan yapısı üzerine gerçekleştirilen akrilat bağlanma sırasında 651 cm^{-1} ’de C=C gerilme titreşimleri yaygın bir bant olarak görülmektedir. Kurlenme sonrasında ise bu bant daha düşük olarak 1595 cm^{-1} ’de C-C gerilme titreşimine dönüşmüştür. Yine kurlenme sonrasında artan metilik pikler yapının istenilen yönde sentezlendiğini bize ispatlamaktadır. Şekil 4.71’de %40 serbest OH bulunduran FTIR spektrumu verilmiştir. Bu spektrumda yapıdaki β-siklodekstrin, PEG ve izosiyanattan kaynaklanan pikler net bir şekilde görülürken oluşan ürethan bağının pikleri de görülmektedir. 1738 cm^{-1} ’de C=O gerilme titreşimi, 1592 cm^{-1} ’de N-H gerilme titreşimi ve 1444 cm^{-1} ’de C-N-C gerilme titreşimi yapının ürethana dönüştüğünü ispatlar. Üç şekilde de serbest izosiyanat pikinin hiç bulunmaması %100 ürethan oluşumunun gerçekleştiğini bize ispatlamaktadır. Sonuçlar değerlendirildiğinde FTIR

spektrumlarında istenilen yapının elde edildiğini gösteren bir bulgunun ortaya konduğu açıkça görülmektedir.

Şekil 4.72’de HMDI-COL-P600 temelli yapıların DSC termogramları verilmiştir. Bu termogramlarda akrilat fonksiyonel poliüretan yapıları ile kürlenmiş yapılar arasında belirgin bir fark görülmektedir. Akrilat yapıları daha yumuşak olarak görülmekte ve kürlenme sonrasında sert sağlam ve rijit bir yapı oluşmaktadır. DSC termogramlarından bu değişim açık ve net olarak görülmektedir. HMDI-COL-P600-20-A yapısı yumuşama sıcaklığı 9,80 °C iken kürlenme işlemi ile birlikte 17,38°C’ye yükselmiştir. HMDI-COL-P600-30-A yapısının yumuşama sıcaklığı 17,16 °C olarak tespit edilmiştir. Bu değer kürlenme ile artan yapısal rijidite nedeni ile 20,84 °C’ye yükselmiştir. HMDI-COL-P600-40-A olan yapıda bu yükseliş değeri daha belirgin olarak görülmüştür. 5,68 °C’den 20,12 °C’ye kadar bir yumuşama sıcaklık artışı tespit edilmiştir. Sonuç olarak kürlenme işlemi esnasında oluşan çapraz bağlanmalar ile birlikte polimerik yapının yumuşama sıcaklığında yükselmektedir. Bu çapraz bağlanmalar ile birlikte kürlenmiş yapının termal kararlılığı da artmaktadır. Bu durum Şekil 4.73’te verilen DTA termogramı ile görülebilmektedir. Örneğin HMDI-COL-P600-20-A yapısının DTA termogramında iki kademeli bir termal dekompozisyon görülmektedir. Birinci bozulma piki 270-370 °C arasında belirgin bir piktir. İkinci bozunma piki ise iki kademeli bir bozunma pikidir. 370-490 °C arasındadır. Kürlenme işlemi ile bozunma başlangıç sıcaklığı 370 °C’den 390 °C’ye yükselmiştir. Benzer durum HMDI-COL-P600-30-A ve HMDI-COL-P600-40-A yapıları içinde geçerlidir. Kürlenme işlemi ile pik yapı ve morfolojileride değişmektedir. Bu sonuçlar kürlenmenin polimerik yapıştırıcının yapısını değiştirdiğini ispatlamaktadır. Kürlenme işlemi sırasında yapının termal kararlılığında ve temel termal özelliklerindeki değişimi daha net ifade edebilmek için Şekil 4.74, Şekil 4.75 ve Şekil 4.76’daki TGA termogramları verilmiştir.

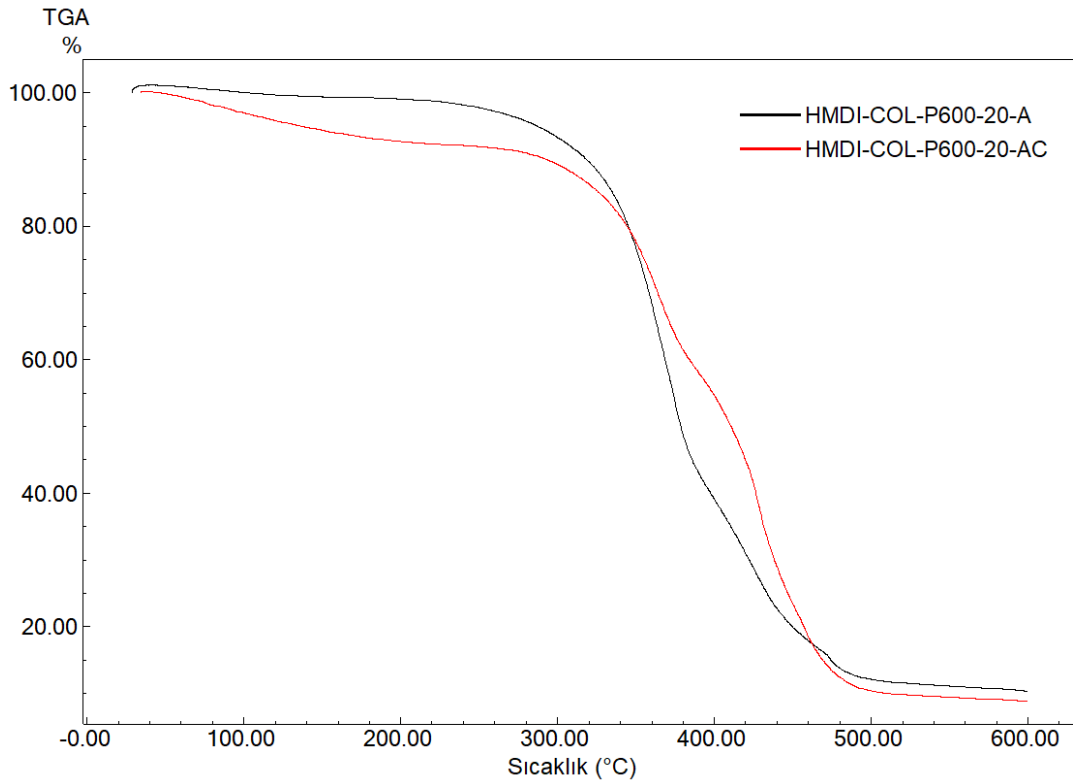


Şekil 4.72. HMDI-COL-P600 temelli yapıların DSC termogramları



Şekil 4.73. HMDI-COL-P600 temelli yapıların DTA termogramları

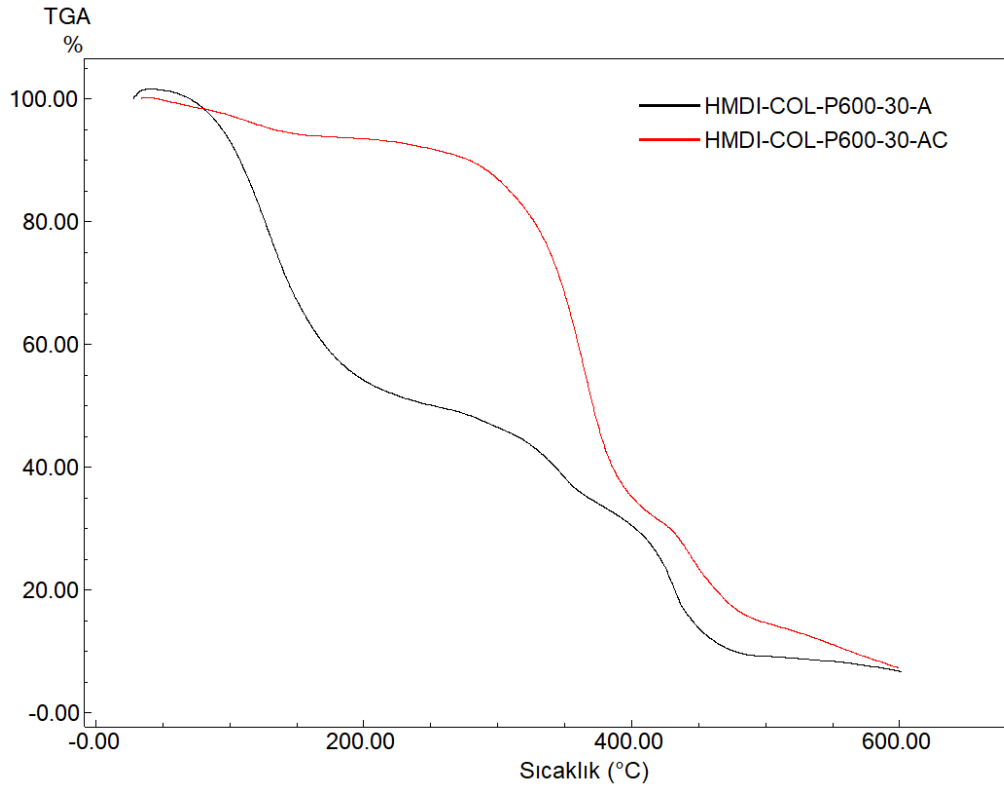
Şekil 4.74’deki HMDI-COL-P600-20 temelli yapıların TGA termogramlarında HMDI-COL-P600-20-A yapısında iki temel kütle kaybı söz konusudur. Yapıda bulunan PEG ve kollajen yapılarından kaynaklı yumuşak segmentler ilk kütle kaybında degrede olmaktadır. İzosiyanat ve β -siklodekstrin halka grupları ise sert segmentler olarak ikinci kütle kaybında degrede olmaktadır. Kürlenme işlemi ile birlikte özellikle ilk kütle kaybındaki sıcaklık değeri artmaktadır ve yaklaşık 20 °C civarında bir termal kararlılık artışı oluşmaktadır. Genel olarak incelendiğinde sentezi gerçekleştirilen tüm poliüretan, poliüretan-akrilat ve kürlenmiş poliüretan yapılarının tamamı için termal bozulma başlangıç sıcaklığı minimum 250°C civarında başlamaktadır. Bu sonuç göstermektedir ki elde edilen yapıştırıcılar için uygulama sıcaklığında, vücut sıcaklığında ve raf sıcaklığında herhangi bir sorun görünmemektedir. Tüm sentezi gerçekleştirilen polimerlerin termal kararlılıkları uygundur.



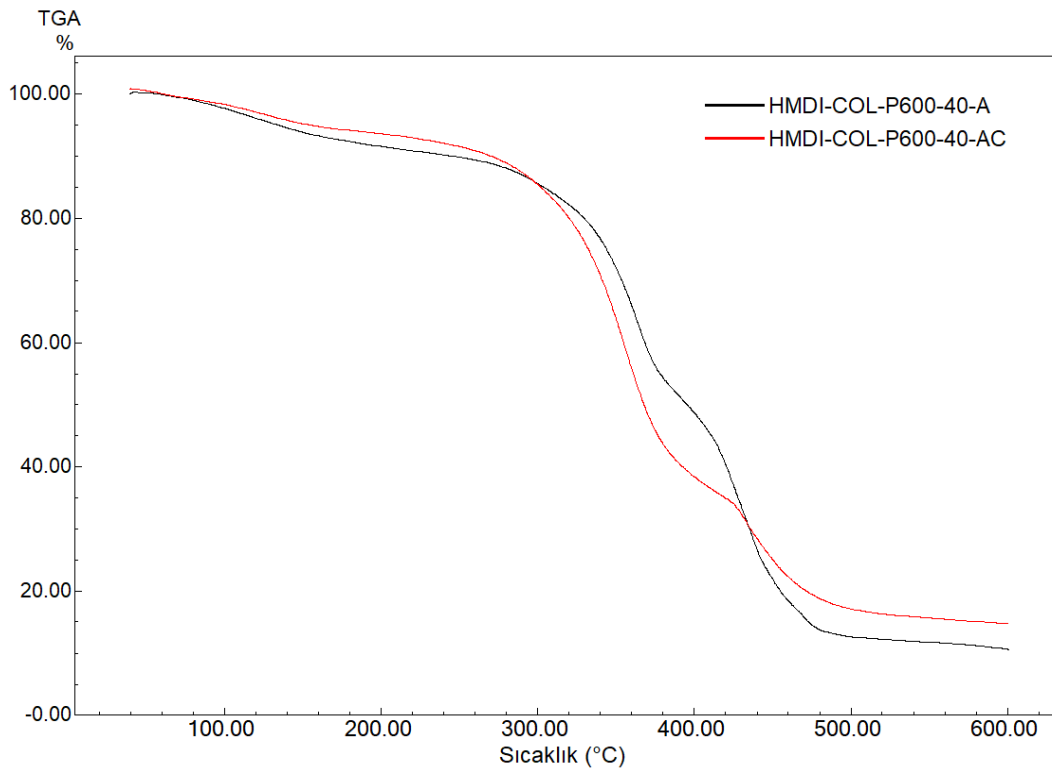
Şekil 4.74. HMDI-COL-P600-20 temelli yapıların TGA termogramları

Şekil 4.75’te HMDI-COL-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları verilmiştir. HMDI-COL-P600-30-A yapısında düşük sıcaklıklarda belirgin bir nem ve yüzey hidroksil gruplarının kaybı sözkonusudur. HMDI-COL-P600-30-AC yapısında ise bu değer azalmış ve yapı daha kararlı bir hal almıştır. Bu durum Şekil 4.76’da

bulunan TGA termogramlarında bu kadar belirgin olmasa da benzer şekilde kütleme ile termal kararlılık artışı görülmektedir.



Şekil 4.75. HMDI-COL-P600-30 temelli yapıların TGA termogramları

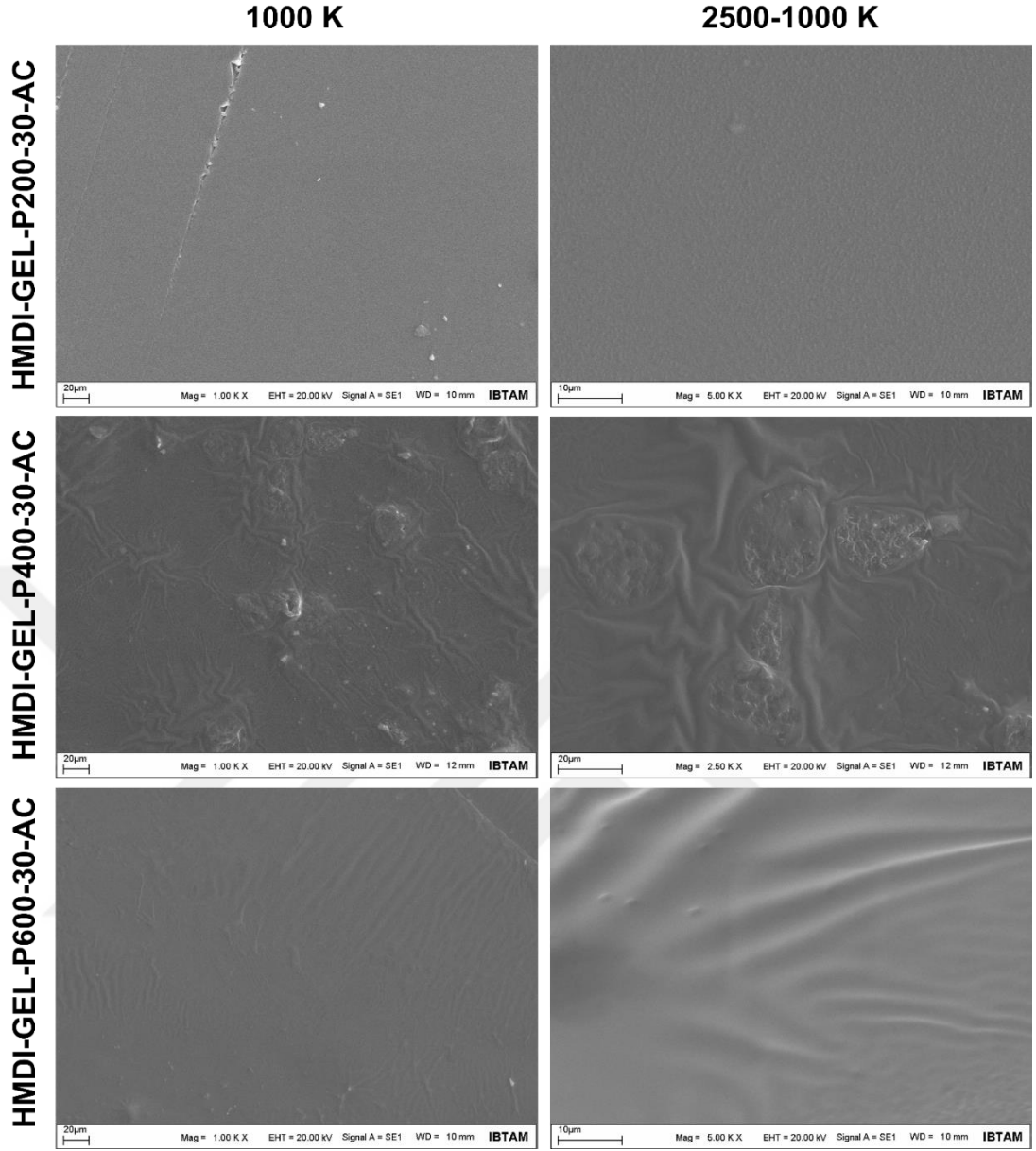


Şekil 4.76. HMDI-COL-P600-40 temelli yapıların TGA termogramları

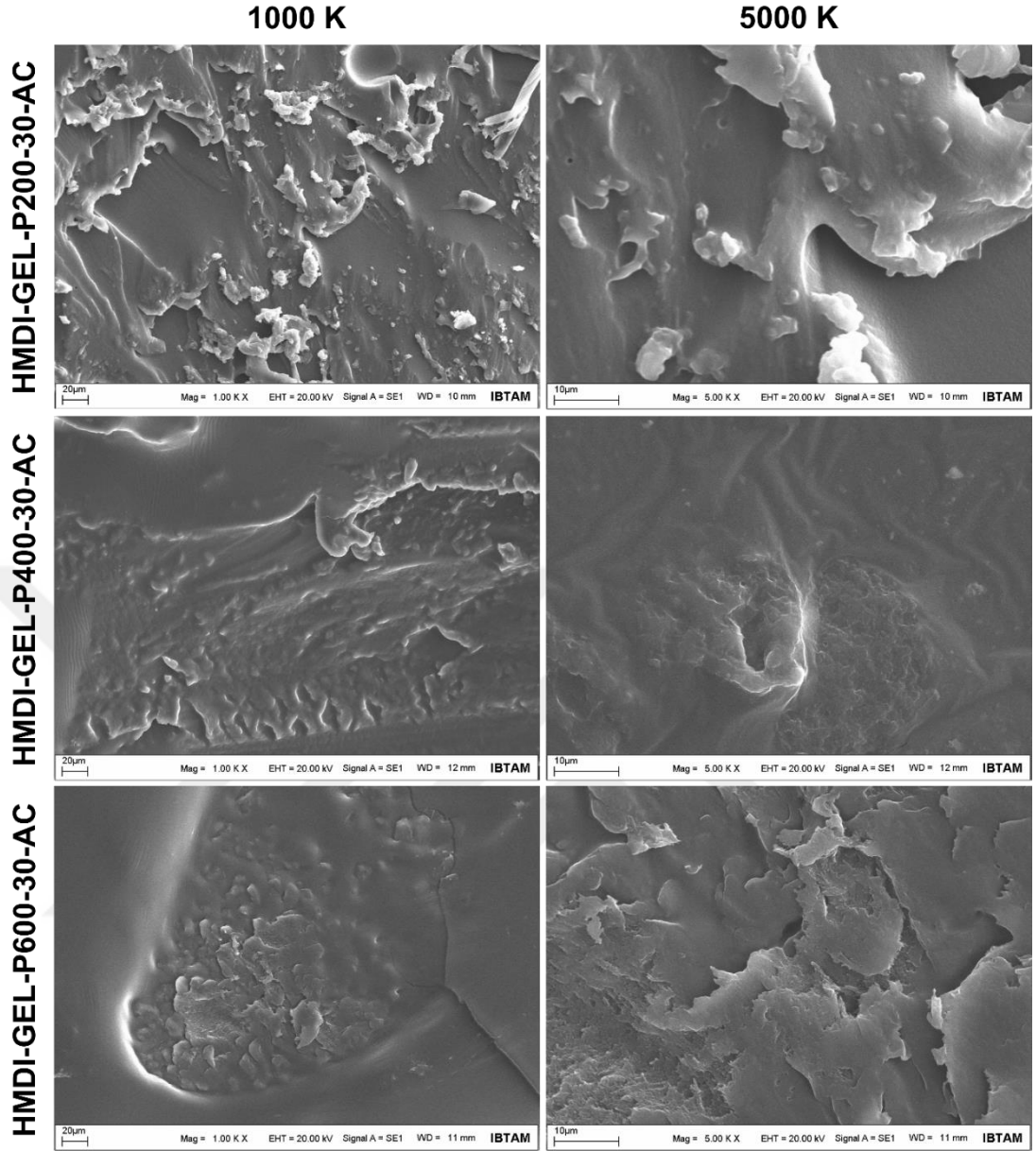
4.11. Sentezlenen Poliüretan-Akrilatların SEM Analiz Sonuçları

Çalışma kapsamında elde edilen poliüretan-akrilat formülasyonların morfolojik özelliklerini belirlemek için SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde polimer çözeltisi öncelikle bir cam yüzeyine uygulandıktan sonra UV kürlenme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu kürlenmeden sonra cam yüzeyler arasında oluşan kürlenmiş polimerik film bu yüzeylerden çıkarılarak SEM analizleri gerçekleştirilmiştir.

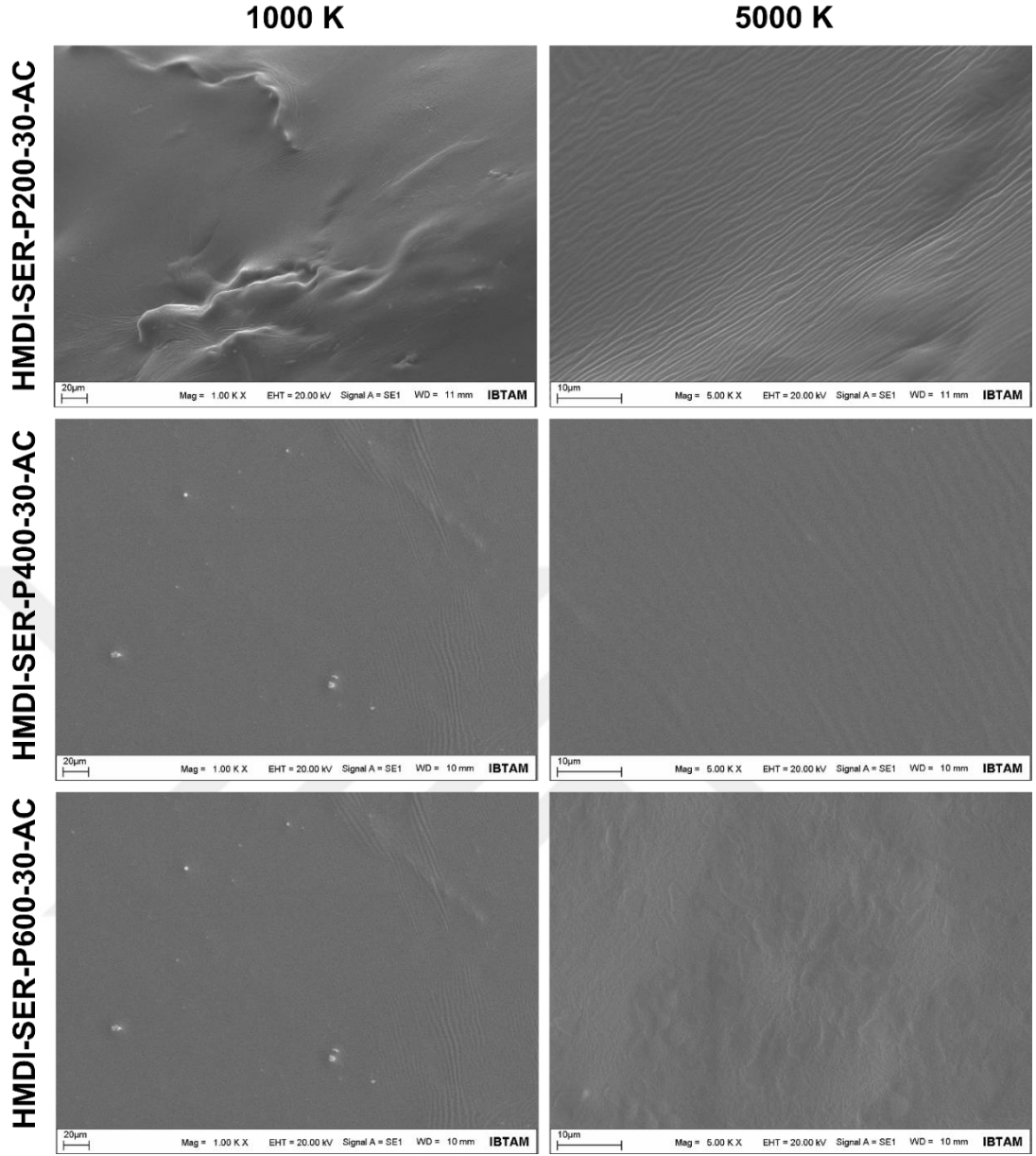
SEM analizleri sonrasında oluşan polimerik yapıların düz ve fraktal yüzeylerine ait SEM görüntüleri elde edilmiştir. Farklı büyütme oranlarında alınan görüntülerden 1000x ve 5000x büyütme görüntüleri Şekil 4.77, Şekil 4.78, Şekil 4.79, Şekil 4.80, Şekil 4.81, Şekil 4.82 ve Şekil 4.83’de verilmiştir. Bu sonuçlardan Şekil 4.77, Şekil 4.79 ve Şekil 4.81’deki film morfolojileri incelendiğinde poliüretan yapısının oldukça düzgün ve pürüzsüz sürüldüğü ve kürlenme sonrasında düzgün kürlenerek homojen bir film oluşturduğu görülmektedir. Şekil 4.78, Şekil 4.80 ve Şekil 4.82’deki kopma sonrası yüzey görüntüleri incelendiğinde ise polimerin tutunduğu yüzeyden fraktal koptuğu ve elastik bir kırılma gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil 4.83’de dikey olarak kırılma bölgesi gösterilmiştir. Bu şekilde katmanlı bir kopma gösterdiği ve yapının pürüzsüz cam yüzeyini bile çok sıkı kavradığı görülmüştür. Şekil 4.77, Şekil 4.79 ve Şekil 4.81’deki pürüzsüz olan yüzey SEM görüntülerinde yapının kuruması sırasında oluşan doğal katlanmalar görülmüştür. PEG400 içeren yapıların kuruma sırasında PEG200 içerenlere göre katlanma oranının arttığı bunun da azalan çapraz bağlanma yoğunluğu ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. Öte yandan PEG600 içeren yapıların PEG400 içerenlere göre katlanmasında görünür bir artış belirlenmemiştir. Şekil 4.78, Şekil 4.80 ve Şekil 4.82’deki filmin kopma sonrası yüzey görüntülerinde ise yüzeylerin homojenliğini koruduğu gözlenmiştir.



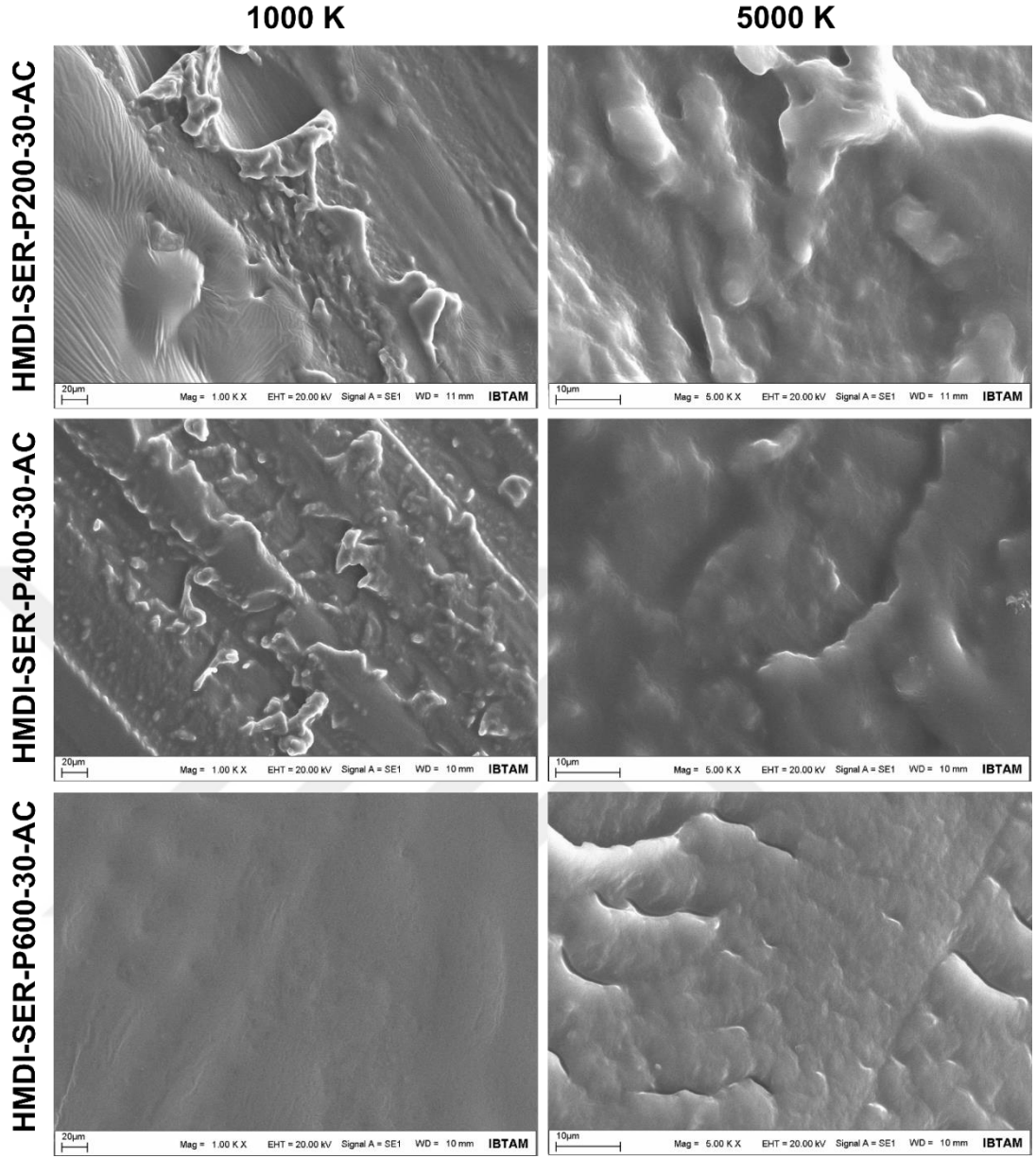
Şekil 4.77. HMDI-GEL-P200, HMDI-GEL-P400 ve HMDI-GEL-P600 yapılarının film yüzey görüntüleri



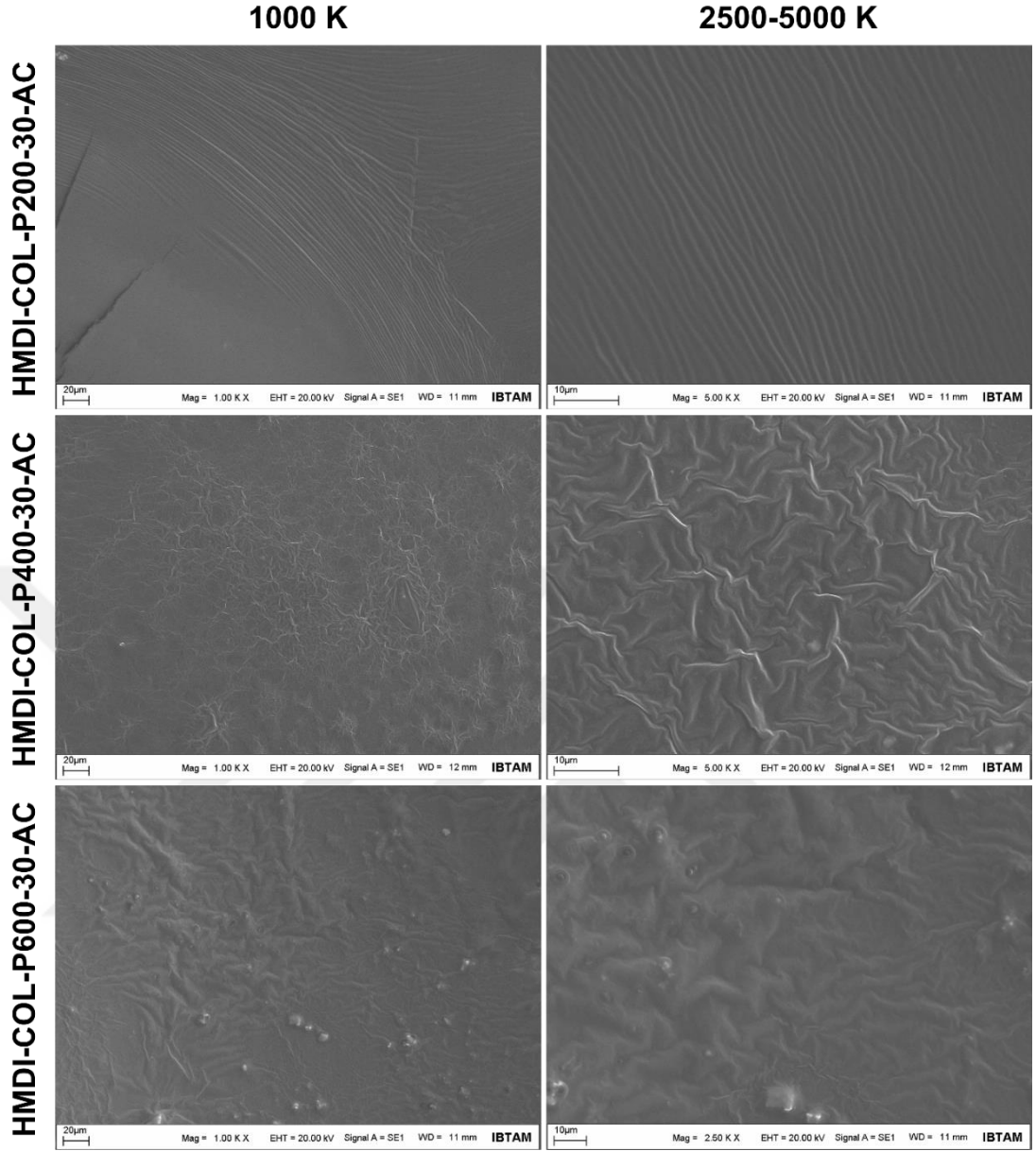
Şekil 4.78. HMDI-GEL-P200, HMDI-GEL-P400 ve HMDI-GEL-P600 yapılarının kırılma yüzey görüntüleri



Şekil 4.79. HMDI-SER-P200, HMDI-SER-P400 ve HMDI-SER-P600 yapılarının film yüzey görüntüleri

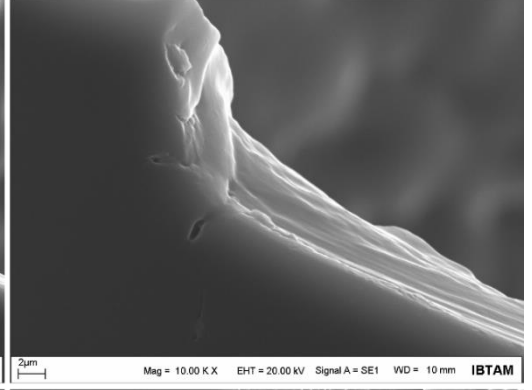
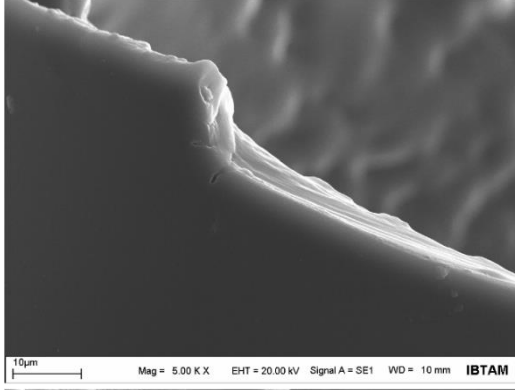


Şekil 4.80. HMDI-SER-P200, HMDI-SER-P400 ve HMDI-SER-P600 yapılarının kopma sonrası yüzey görüntüleri

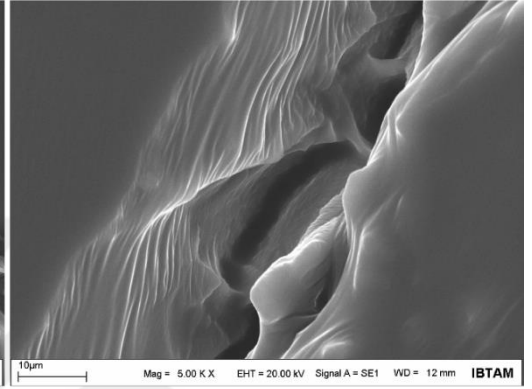
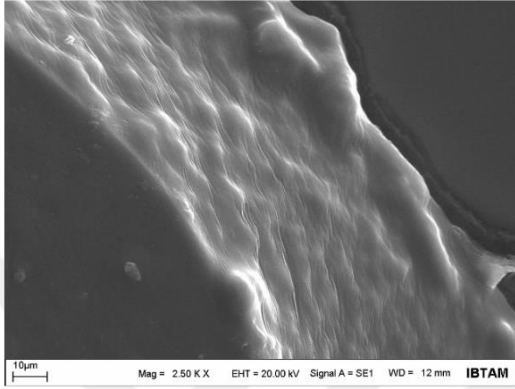


Şekil 4.81. HMDI-COL-P200, HMDI-COL-P400 ve HMDI-COL-P600 yapılarının film yüzey görüntüleri

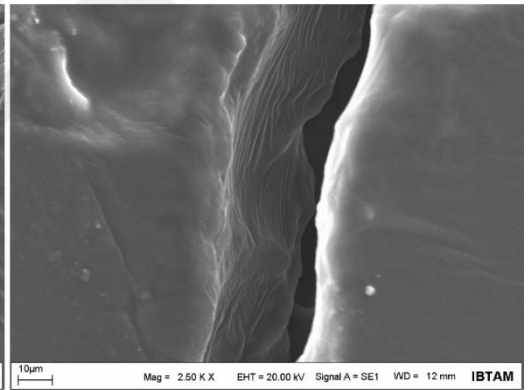
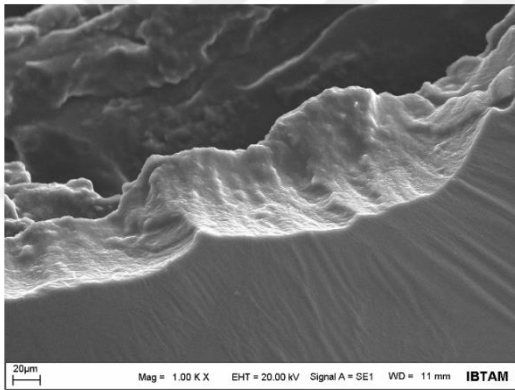
HMDI-COL-P200-30-AC



HMDI-COL-P400-30-AC

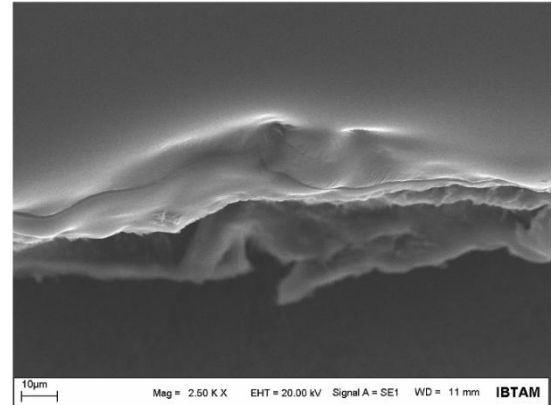
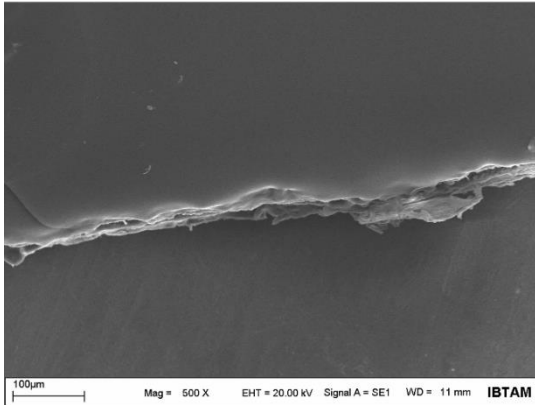


HMDI-COL-P600-30-AC



Şekil 4.82. HMDI-COL-P200, HMDI-COL-P400 ve HMDI-COL-P600 yapılarının kopma sonrası yüzey görüntüleri

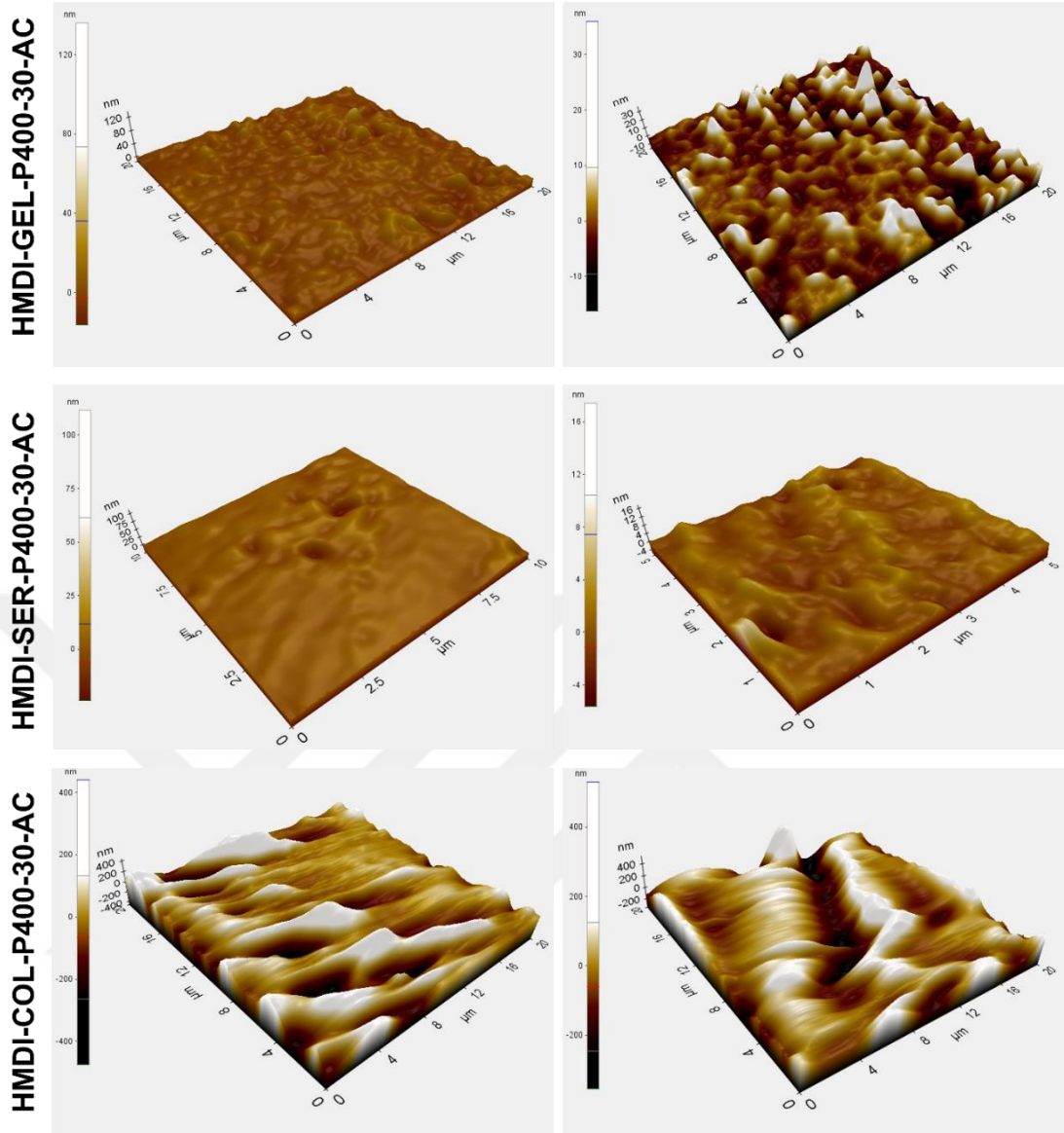
Yapışmış Film Yüzeylerin Kopma Morfolojisi



Şekil 4.83. HMDI-GEL-P200 yapılarının kopma sonrası yüzey morfolojileri

4.12. Sentezlenen Poliüretan-Akrilatların AFM Analiz Sonuçları

Çalışma kapsamında elde edilen polimer yüzeyleri AFM tekniği ile de incelenmiştir. Atomik Kuvvet Mikroskopu (AFM) görüntüleri, hazırlanan yapıştırıcıların yüzey topolojisi hakkında bilgileri elde edilmek için çalışılmıştır. Atomik boyutlara kadar sivriltilmiş bir iğne ucu, yüzeyin yüksek çözünürlükte, üç boyutlu görüntülenmesini sağlar. Görüntüleme, iğne ucunun yüzey ile etkileşiminin incelenmesi sonucunda gerçekleştirilir. Sonuçlar Şekil 4.5.84'de verilmiştir. Bu şekillere göre yüzey pürüzlülüğünün 50 nm'nin altında olduğu ancak COL içeren örneklerin daha pürüzlü bir yapı gösterdiği görülmektedir. Genel olarak COL içeren yapılarda pürüzlüğün yüksek çıkmasının bir sebebi polimerik yapıştırıcı yüzeyinin AFM tipine yapışarak yüzeyde ani çıkıntılar oluşturmasıdır. Yapıdaki yüzey kavimleri belirli bölgelerde 250 nm'ye kadar çıkmaktadır.



Şekil 4.84. HMDI-GEL-P400 ve HMDI-SER-P400 ve HMDI-COL-P400 yapılarının film yüzey AFM görüntüleri

4.13. Poliüretanların Serbest Hidroksil Sayısının Ölçülmesi

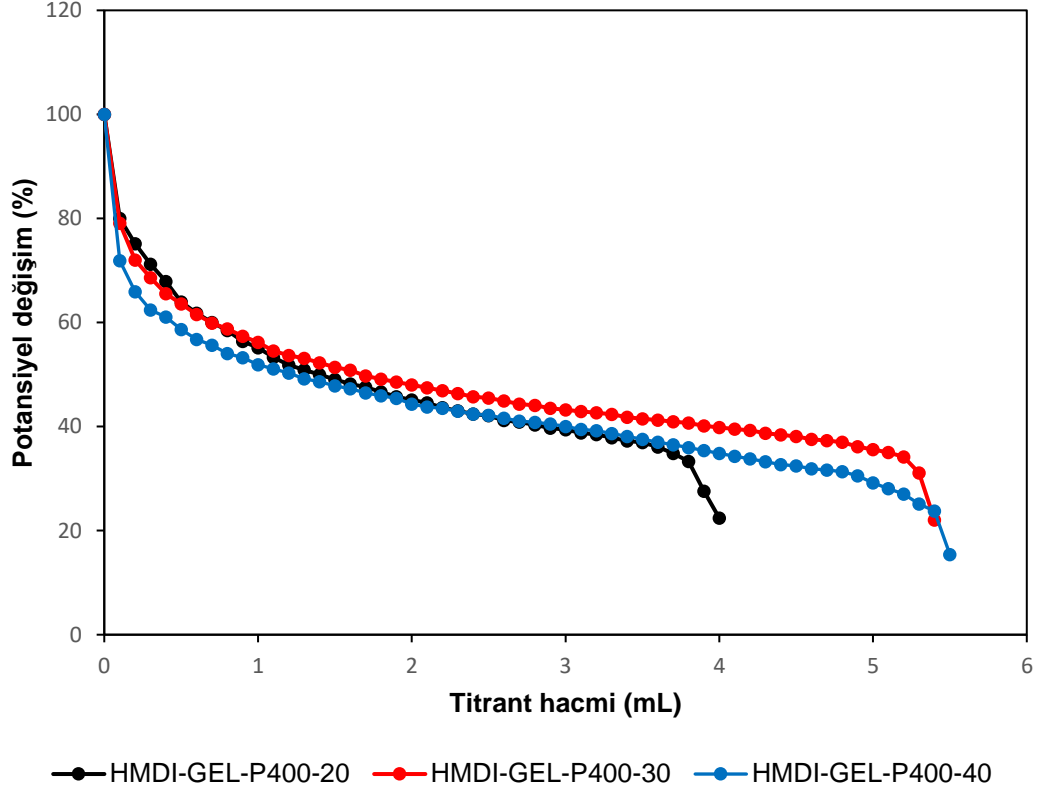
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen pre-poliüretan yapılarındaki serbest hidroksil ($-OH$) gruplarını belirlemek için ASTM E1899-08 potansiyometrik titrasyon standardı yöntem olarak kullanılmıştır[166]. Pre-poliüretan yapılarında serbest $-OH$ gruplarının bulunması 2-izosiyanatoetil metakrilat ajanı ile etkileştirilerek çift bağ fonksiyonel pre-polimerler sentezlenmesi açısından önemlidir. Yapılan deneyler sonucunda elde edilen veriler titrant hacimine karşılık potansiyeldeki % değişim olarak grafiğe dökülmüş ve yapılan hesaplamalar sonucu hazırlanan formülasyonlardaki serbest OH değeri, g numune başına mg potasyum hidroksit (KOH) olarak verilmiştir. Bu amaç doğrultusunda PEG400 içeren örneklere yapılan serbest hidroksil sayısı belirleme sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir. Ayrıca sonuçlara ait titrant hacmine

karşılık potansiyeldeki % değişimi içeren grafikler ise Şekil 4.85, Şekil 4.86 ve Şekil 4.87’de verilmiştir.

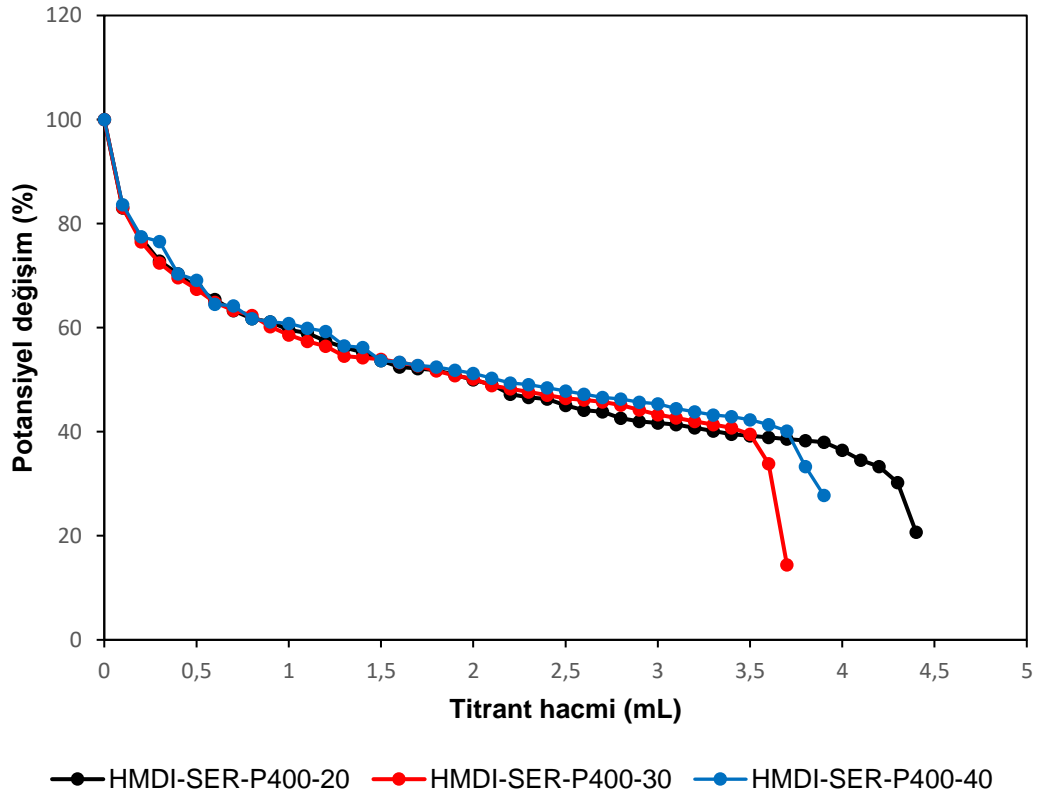
Tablo 4.1. Serisin, jelatin, kollajen ve PEG400 içeren poliüretan formülasyonları için hesaplanan OH sayıları

| Numune Kodu | NCO/PEG | OH sayısı (mg _{KOH} /g örnek) |
|------------------|---------|---|
| HMDI-GEL-P400-20 | 1:1.2 | 130.893 |
| HMDI-GEL-P400-30 | 1:1.3 | 174.524 |
| HMDI-GEL-P400-40 | 1:1.4 | 189.068 |
| HMDI-SER-P400-20 | 1:1.2 | 127.257 |
| HMDI-SER-P400-30 | 1:1.3 | 134.529 |
| HMDI-SER-P400-40 | 1:1.4 | 141.801 |
| HMDI-COL-P400-20 | 1:1.2 | 94.394 |
| HMDI-COL-P400-30 | 1:1.3 | 129.355 |
| HMDI-COL-P400-40 | 1:1.4 | 157.323 |

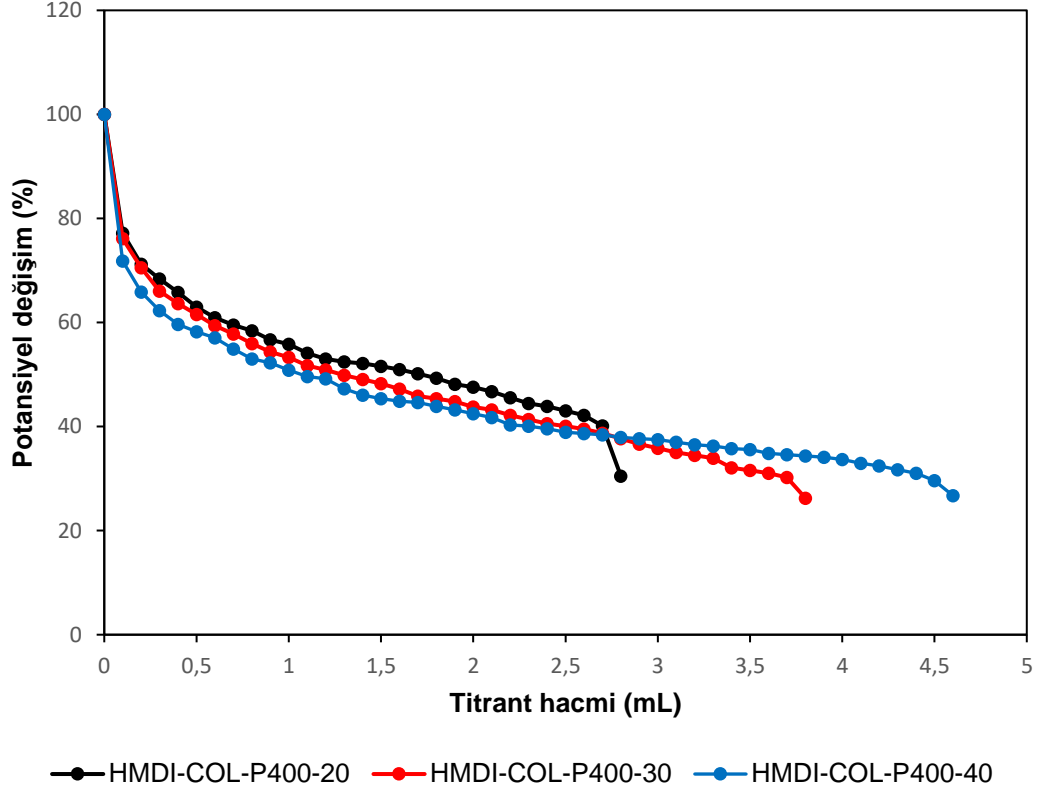
Hazırlanan poliüretan formülasyonlarında teorideki OH miktarının PEG oranı ile artış sağlanması benzer sonuçlar ile doğrulanmıştır. HMDI-GEL-P400-20, HMDI-GEL-P400-30 ve HMDI-GEL-P400-40 örnekleri için OH sayısı 130.893, 174.524 ve 189.068 mg_{KOH}/g_{örnek} olarak bulunmuştur. HMDI-SER-P400-20, HMDI-SER-P400-30 ve HMDI-SER-P400-40 örnekleri için bu oranlar 127.257, 134.529 ve 141.801 mg_{KOH}/g_{örnek} olarak ve HMDI-COL-P400-20, HMDI-COL-P400-30 ve HMDI-COL-P400-40 örneklerinde de OH sayısı 94.394, 129.355 ve 157.323 mg_{KOH}/g_{örnek} olarak bulunmuştur. Sonuçlar PEG oranında bir artış sağlanarak serbest OH sayısının artırılması planlarımızı genel olarak doğrular niteliktedir. Bu veriler poliüretan yapılarını poliüretan-akrilat formülasyonlarına dönüştürmede kullanılmıştır.



Şekil 4.85. HMDI-GEL-P400 formülasyonları için potansiyometrik titrasyon eğrisi



Şekil 4.86. HMDI-SER-P400 formülasyonları için potansiyometrik titrasyon eğrisi



Şekil 4.87. HMDI-COL-P400 formülasyonları için potansiyometrik titrasyon eğrisi

4.14. Poliüretanların NMR Analizleri

Tez kapsamında HMDI kullanılarak öncelikle PEG grupları, β -siklodekstrin, jelatin, serisin ve kollajen yapılarından poliüretan temelli yapıştırıcılar hazırlanmış ve sentezlenen yapılara 2-izosiyanatoetil metakrilat bağlanarak akrilat grupları dahil edilmiştir. Bu yapılar daha önce verilmiş olan Bölüm 4.2-4.10'da FTIR analizleri ile açıklanmıştır. Yine aynı bölümler dahilinde termal analizleri yorumlanmıştır. Ancak daha detaylı olarak bu yapılara akrilat gruplarının bağlandığı NMR spektrumları ile belirlenmiş ve detaylı olarak yorumlanmıştır. HMDI-GEL-P400, HMDI-SER-P400 ve HMDI-COL-P400 temelli yapıştırıcıların ve akrilat bağlı yapıların NMR spektrum analizleri Şekil 4.88, Şekil 4.89 ve Şekil 4.90'da verilmiştir.

Şekil 4.88'de jelatin temelli HMDI-GEL-P400-30'e ait ve akrilat yapılarının NMR spektrumları görülmektedir. Bu spektrumlarda genel yapı itibariyle elde edilen yapının poliüretan olarak elde edildiğine dair bulgular ile birlikte yapıya jelatinin dahil olduğunu gösteren pikler görülmektedir. Şekil 4.88A'da özellikle yapıda jelatinin varlığı aromatik bölgede görülen p2 ve p3 piklerinin bulunması jelatin yapısındaki aromatik amino asitlerden kaynaklanmaktadır. Yine 4.35 ppm civarında amid piki –NH protonu (p1) olarak yine protein yapısındaki amid piklerinden kaynaklanmaktadır.

Bu tür yapıların alifatik karakterli poliüretan ana iskelet NMR spektrumu üzerinde görülmesi yapıya jelatinin bağlandığını göstermektedir. Poliüretan yapısından kaynaklı temel diizosiyanat pikleri a, b, c, d ve e olarak alifatik –CH pikleri olarak görülmüştür. PEG yapısından kaynaklı olarak ise –CH₂ üniteleri üzerindeki C-H proton pikleri g, h ve i olarak görülmüştür. Yapıdaki siklodekstrinin varlığını ise 1-9 arasında notasyona tabi tutulmuş olan pikler doğrulamaktadır. Bu pikler literatürle uyumlu olarak görülmüş ve poliüretan yapısını doğrulamaktadır[205]. Bu yapı üzerine akrilat gruplarının bağlanması ile Şekil 4.88B'deki NMR spektrumu elde edilmiştir. Bu şekil üzerinden a1, a2 ve a3 pikleri akrilat varlığını ispatlamaktadır. 5.62 ve 6.02'deki pikler –CH=CH₂ yapısından kaynaklanmaktadır. Ayrıca 1.89 ppm'de görülen a3 piki ise –NH-CH= yapısından kaynaklanmaktadır[206]. Diğer pikler ise poliüretan yapısında gözlendiği şekilde görülmüştür. Özellikle 7.29 ppm'de görülen f piki üretan bağı üzerindeki –NH gruplarından kaynaklanmaktadır. Bu da akrilat bağlanma işlemi sırasında üretan bağının korunduğunu ispatlamaktadır.

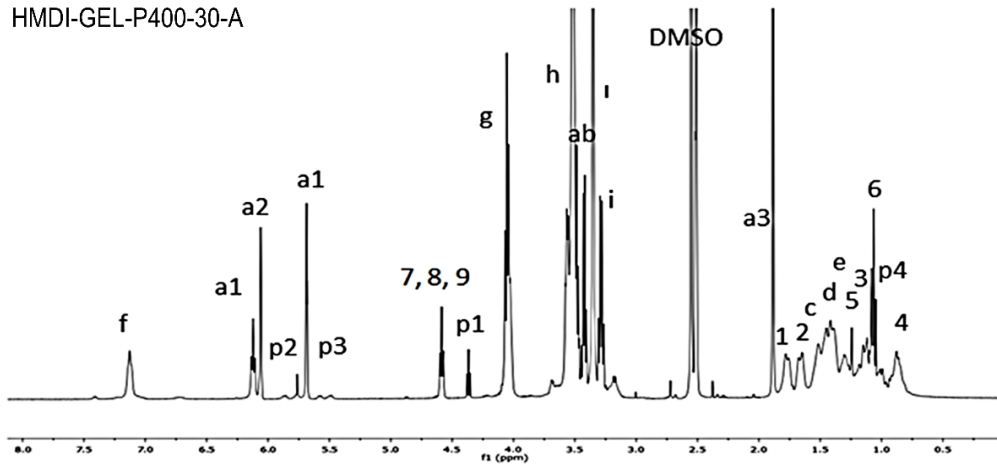
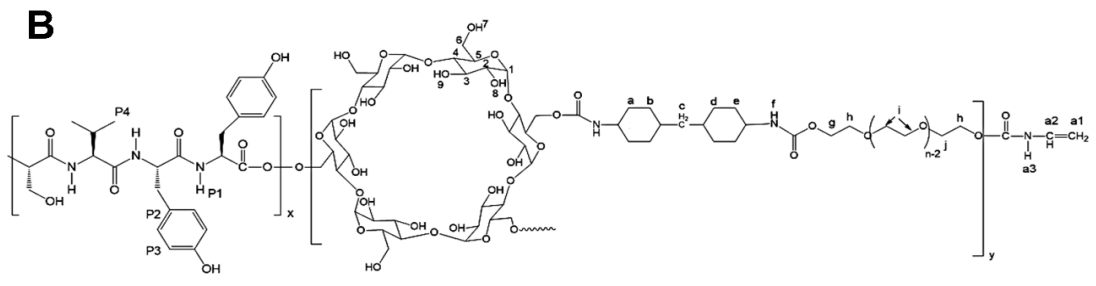
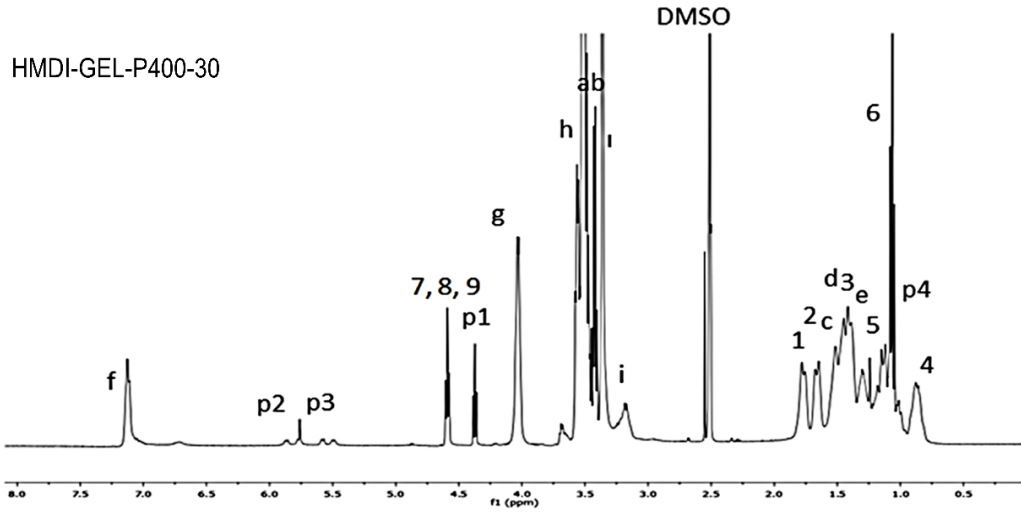
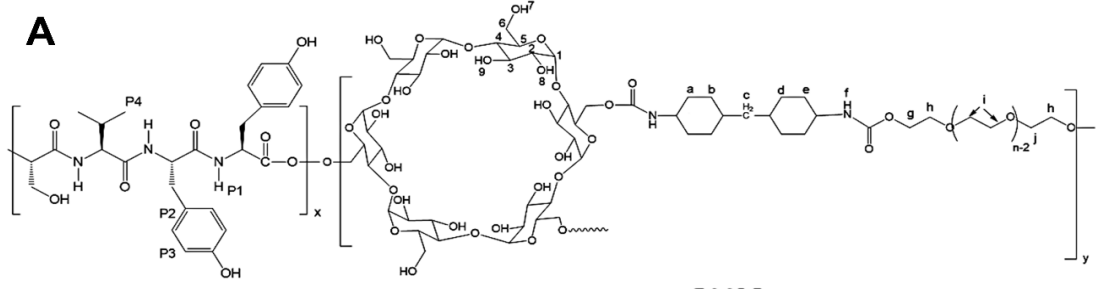
Şekil 4.89'da HMDI-SER-P400-30 ve HMDI-SER-P400-30-A yapılarının yapılarının proton NMR spektrumları verilmiştir. Bu spektrumlarda Şekil 4.89A'da serisin yapısı kullanılarak elde edilen poliüretana ait NMR spektrumu görülmektedir. Öncelikle üretan yapısı üzerinde bulunan alifatik –CH ve –CH₂ gruplarından kaynaklı protonlar 0.7 ve 1.9 ppm arasında yoğunlaşmış bir pik grubu göstermektedir. Yine özellikle HMDI yapısından kaynaklı alifatik –CH protonları 3.48 (a), 3.42 (b) ppm ve 1.42 (d), 1.39 (e) ppm olarak tespit edilmiştir. Aynı grup üzerinde bulunan ve sikloheksil gruplarına bağlı bulunan –CH₂- protonları ise 1.49 (c) ppm olarak görülmektedir. PEG ünitelerinden kaynaklı olan CH₂ protonlarının pikleri ise 4.05 (g), 3.51 (h), 3.22 (i) ve 3.38 (ı) ppm olacak şekilde literatürle uyum içerisindedir. Bu yapıda üretan bağı üzerinde bulunan –NH pikleri ise 7.23 (f) olarak poliüretan yapısını ispatlamaktadır. Yapıya dahil olan β-siklodekstrin ünitelerinden kaynaklı alifatik protonlar 1.81, 1.72, 1.13, 0.82 ve 4.6 ppm civarında belirgin pikler olarak görülmektedir. Serisin grubunun bu yapıya dahil olduğunu ise p2, p3 pikleri olarak gösterilen ve aromatik aminoasitlerden kaynaklı piklerden anlamaktayız. Tüm bu bulgulardan yola çıkarak Şekil 4.89'daki NMR spektrumu istenilen poliüretan yapısına erişildiğini ispatlamaktadır. Tez kapsamında bu poliüretan yapısına UV-kürlenabilir özellik katabilmek amacıyla akrilat grupları bağlanmıştır. Bağlanan akrilat grupları NMR spektrumu alınarak incelenmiştir. Şekil 4.89B'de akrilat grupları üzerinde kimyasal çevresi farklı 3 proton görülmektedir. Bu protonlar 5.61 ve 6.24

ppm (a1), 6.18 (a2) ppm ve 1.85 (a3) ppm pikleri olarak görülmektedir. Özellikle keskin bir singlet görünümünde olan a3 piki akrilat yapısındaki –NH protonundan kaynaklanmaktadır ve yapıya akrilat grubunun dahil olduğunu ispatlamaktadır. Kütleme sonrasında oluşan sert ve sağlam polimerik yapı da bunun diğer bir ispatıdır. Reçine formasyonunda olan pre-polimer kütleme ile belirgin polimerik özellikler göstermektedir. Bu da akrilatların yapıya dahil olarak külemeye olanak sağladığını bize ispatlamaktadır. Şekil 4.89B'deki NMR spektrumunda ana poliüretan yapısı 4 temel yapıyı da ispatlayacak şekilde görülmüştür. Bunlar PEG gruplarından kaynaklanan g, h, i ve j pikleri siklodekstrin yapısından kaynaklanan 1-9 pikleri izosiyanat yapısından kaynaklanan a, b, c, d, e pikleri ve yapıdaki serisin grubunu gösteren p1, p2, p3, p4 pikleri net olarak spektrumda görülmektedir. Ayrıca 7.20 ppm değerinde üretan bağı üzerindeki f piki üretan bağının oluştuğunu bize ispatlamıştır. Sonuç olarak gerek pre-polimer yapısının gerekse de akrilat bağlı poliüretan yapısı Şekil 4.7.2'den doğrulanmaktadır.

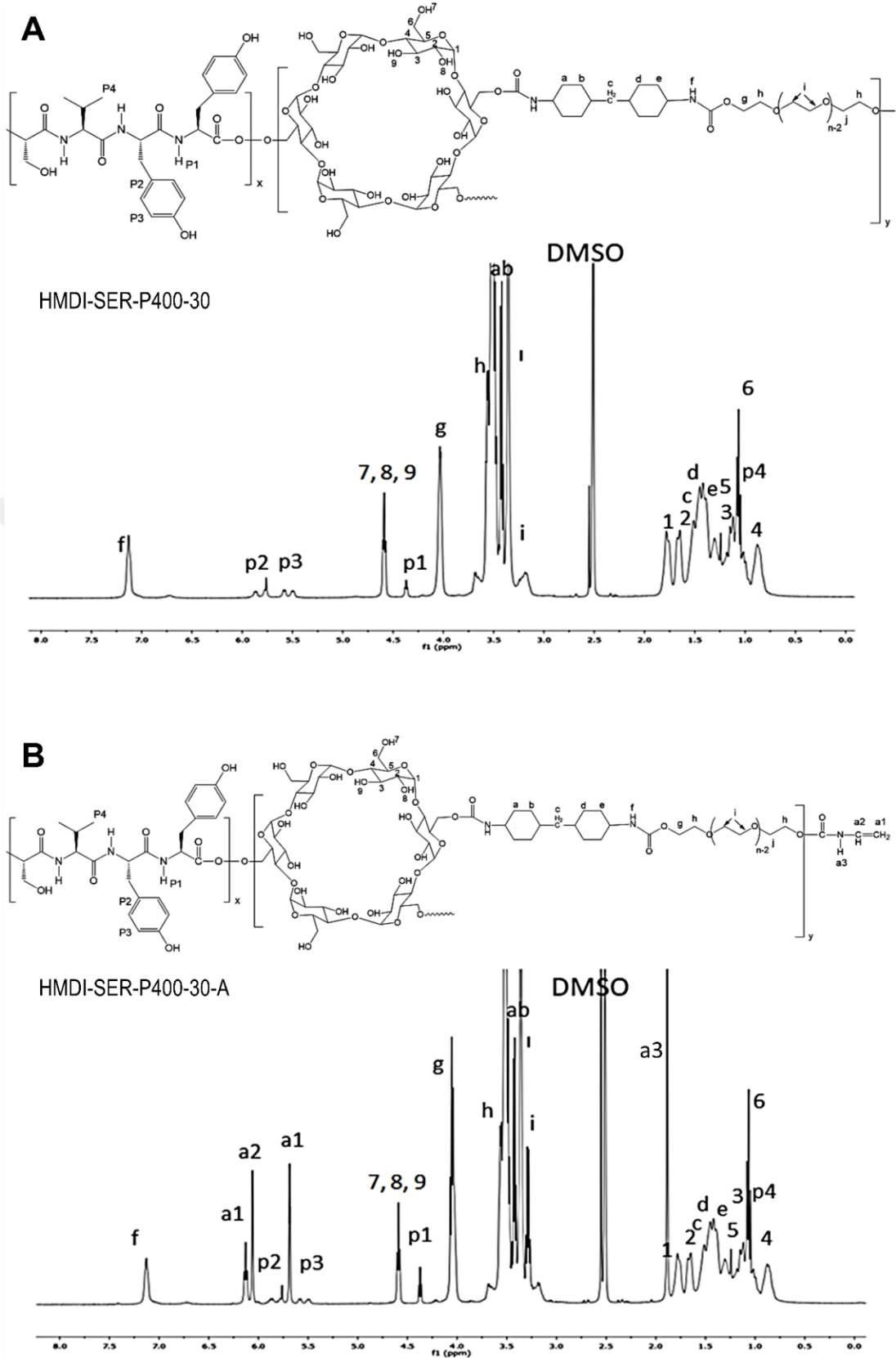
HMDI-COL-P400 için sentezi gerçekleştirilen poliüretan yapısında kollajen, siklodekstrin ve izosiyanat yapısından gelen gruplara ait proton sinyalleri görülmektedir (Şekil 4.90). Özellikle alifatik bölge dahilinde, PEG, siklodekstrin ve izosiyanat yapısındaki alifatik C-H gruplarına ait H pikleri 0.7 ve 1.9 ppm arasında görülmektedir. Özellikle siklodekstrin yapısındaki glukoz ünitelerinden kaynaklı 1, 2, 3, 4 ve 5 gruplarına ait pikler sırası ile 1.81, 1.63, 1.39, 0.79 ve 1.18 ppm'de görülmektedir. Yine aynı yapıdaki 6 numaralı grup olan CH₂ grubundan kaynaklı pik 1.07 ppm'de belirgin olarak görülmektedir. HMDI yapısından kaynaklı alifatik C-H pikleri a, b, c, d ve e gruplarına ait olarak sırası ile 3.47, 3.44, 1.52, 1.41 ve 1.39 ppm'de görülmektedir. PEG yapısındaki CH₂-CH₂ grupları üzerindeki C-H protonları ise g ve h grupları olarak sırası ile 4.05 ve 3.61 ppm değerlerinde görülmektedir. Bu yapılara bağlı kollajen yapısından kaynaklı aromatik amino asitlerden gelen 5.55 ve 5.87 ppm civarındaki pikler yapıda kollajenin varlığını ispatlar. Ayrıca kollajen yapısındaki alifatik protonlarda alifatik bölgede tespit edilerek şekil üzerinde işaretlenmiştir. Son olarak üretan bağı üzerinde bulunan N-H protonu 7.12 ppm civarında görülmüştür. Buda poliüretan yapısının oluştuğunu ispatlamaktadır. Bu spektrumlarda 2.5 ppm'de görülen ince ve keskin pik çözügen olarak kullanılan DMSO'dan kaynaklanmaktadır. Şekil 4.90B yapısında verilen akrilat bağlı yapıya ait NMR spektrumu incelendiğinde ise spektruma üç yeni pikin daha dahil olduğu görülmüştür. Bunlar a1, a2 ve a3 pikleridir. Bu pikler sırası ile 5,71, 6,08 ve 1,95 ppm civarındadır ve literatür ile

uyumlu olarak tespit edilmiştir[206]. Bu piklerin varlığı elde edilen poliüretan yapısına akrilat gruplarının bağlandığı anlamına gelmektedir. Şekil 4.90B spektrumundaki diğer pikler poliüretan ana iskelet yapısından kaynaklanmakta olup ilgili pikler şekil üzerinde işaretlenmiştir. NMR spektrumları istenilen yapıyı doğrular niteliktedir.

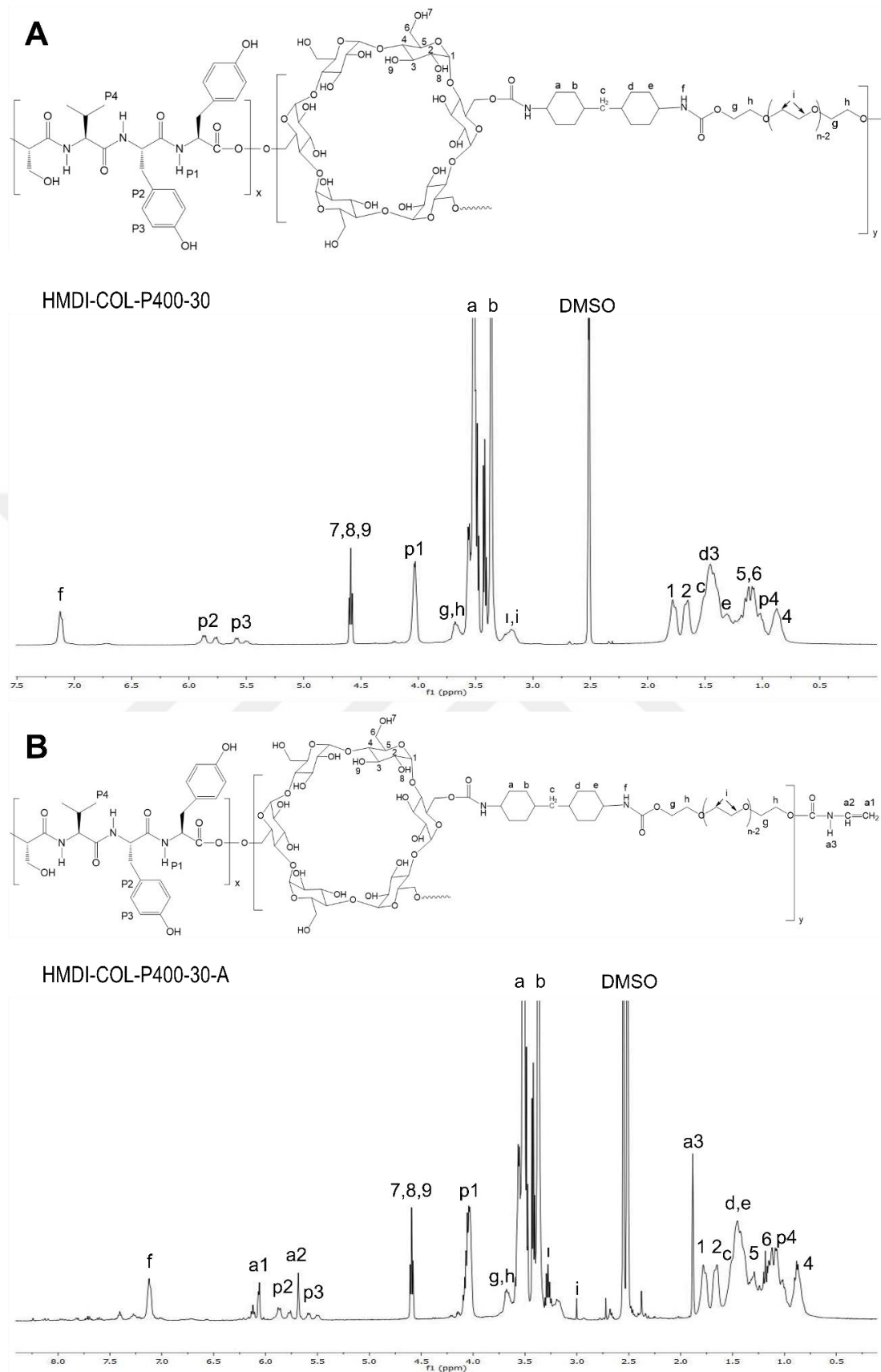




Şekil 4.88. HMDI-GEL-P400-30 ve HMDI-GEL-P400-30-A yapılarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumları



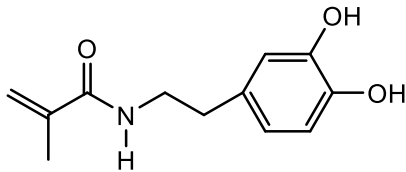
Şekil 4.89. HMDI-SER-P400-30 ve HMDI-SER-P400-30-A yapılarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumları



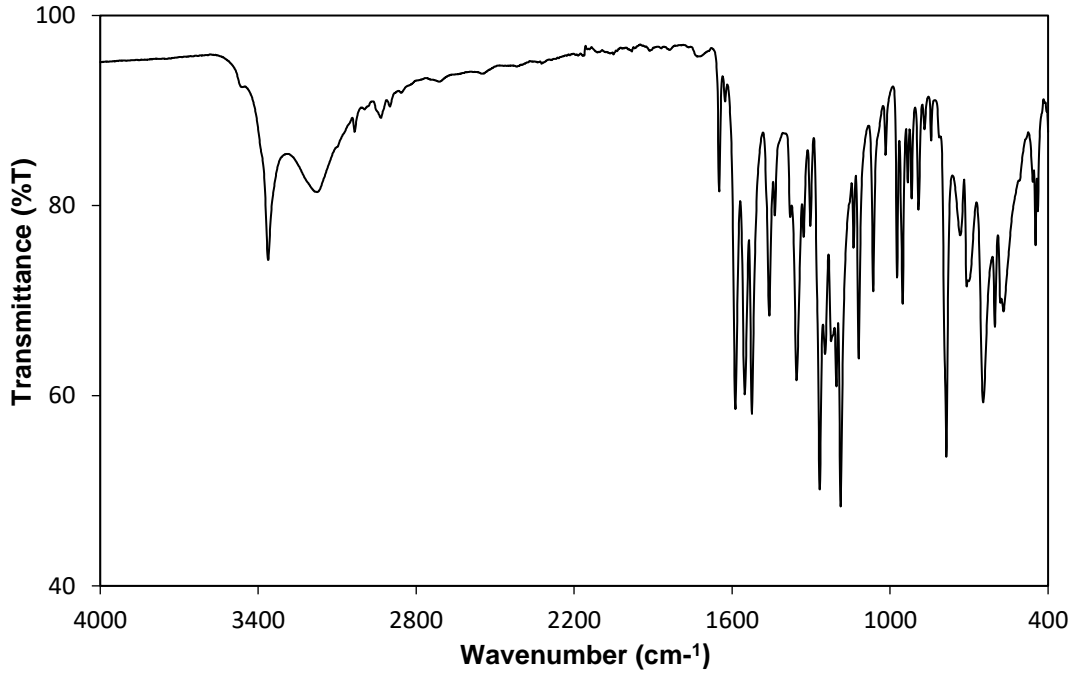
Şekil 4.90. HMDI-COL-P400-30 ve HMDI-COL-P400-30-A yapılarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumları

4.14.1. Dopamin Metakrilamid (*N*-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid) Sentezi

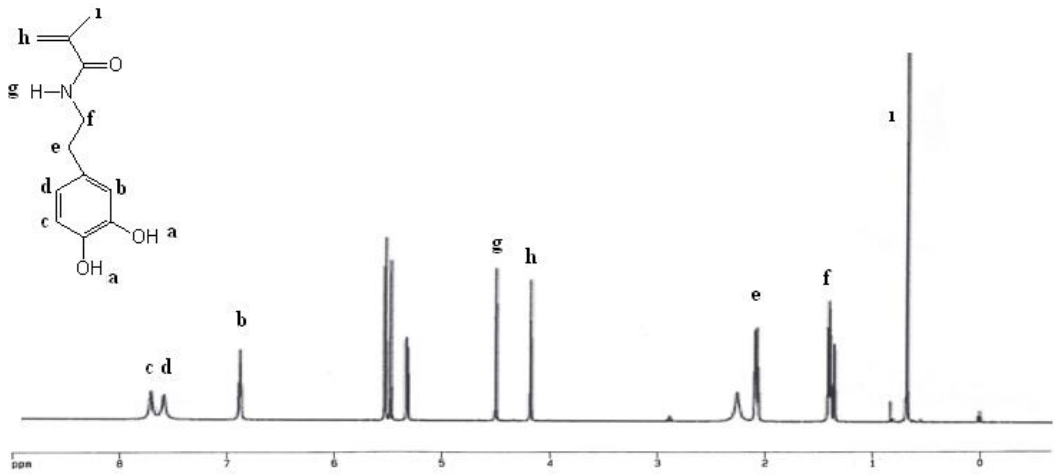
N-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid (Şekil 4.91) yapısına ait FTIR spektrumu Şekil 4.92’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3070 cm^{-1} ’de ve $1600\text{-}1513\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülen pikler sırasıyla *N*-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamiden gelen OH gerilme titreşimleri ve karakteristik olan aromatik C-H ve C=C bağlarından kaynaklanmaktadır. 2953 cm^{-1} ’deki pik alifatik C-H, 1740 cm^{-1} ’deki pik ester karbonil (C=O) grubuna, 1144 cm^{-1} ’deki pik C-O-C bağına ait gerilme titreşimleridir. $952\text{-}648\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-H eğilme titreşimleri, 1404 cm^{-1} ’de görülen pik *N*-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamiden gelen amit grubu için karakteristik olan –C-N bağlarından kaynaklanmaktadır. Tüm bu pikler hedeflenen dopamin metakrilamid yapısının sentezlendiğini ispatlamaktadır. Daha ileri karakterizasyon ise NMR tekniği ile gerçekleştirilmiştir. *N*-(3,4-dihidroksifenil) metakrilamid yapısına ait NMR spektrumu Şekil 4.93’te verilmiştir. ^1H NMR δ : 1.89 (3H. s. -C(=O)-C(-CH₃)=CH₂). 2.65 (2H. t. C₆H₃(OH)₂-CH₂-CH₂(NH)-C(=O)-). 3.37 (2H. m. C₆H₃(OH)₂-CH₂-CH₂(NH)-C(=O)-). 5.31 (1H. s. -C(=O)-C(-CH₃)=CHH). 5.63 (1H. s. -C(=O)-C(-CH₃)=CHH). 6.52 (1H. d. C₆H₂H(OH)₂-). 6.66 (2H. m. C₆H₂H(OH)₂-). ^{13}C NMR: δ 171.2 (C9). δ 146.1 (C10). δ 144.3-116.3 (C1-C6). δ 132.0(C-11). δ 42.6(C-8). δ 35.7(C-7). δ 18.7(C-12).



Şekil 4.91. *N*-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid’in kimyasal yapısı



Şekil 4.92. *N*-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid yapısına ait FTIR spektrumu



Şekil 4.93. *N*-(3,4-dihidroksifenil)metakrilamid yapısına ait NMR spektrumu

4.15. Yapıştırıcı Güç Analizleri

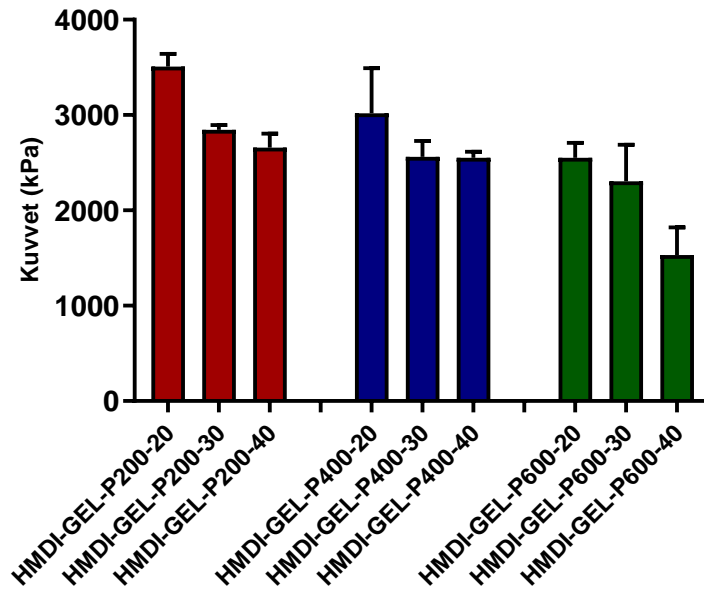
Hazırlanan poliüretan-akrilat yapılarının yapıştırma kuvvetini belirlemek amacıyla tez kapsamında alınan MTS marka Mekanik Test Analizörü kullanılmıştır. Ölçümler ASTM (F2255-03. “Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading”) standartlarına uygun ve üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir[170]. Sonuçlar literatür ile kıyaslama yapılabilmesi için kPa olarak da verilmiştir.

4.15.1. HMDI-GEL İçeren Yapıların Yapıştırma Güçleri

HMDI izosiyanatını içeren jelatin temelli poliüretan-akrilat yapılarının yapıştırma güçleri sırasıyla PEG200 içeriğinde 3508-2659 kPa, PEG400 içeriğinde 3019-2553 kPa ve PEG600 içeriğinde 2552-1531 kPa aralığındadır (Şekil 4.94, Tablo 4.2). PEG200'den PEG600 içeriğine doğru gidildikçe yapıştırma mukavemeti düşmüş ve bu düşüşlerin bazıları istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Öte yandan gruplar içindeki (%20-%40 arası) değişimlerin hiçbiri anlamlı görülmemiştir. Bu durum yapıştırma gücünde PEG ünitesinin molekül ağırlığının önemini göstermiştir. Ayrıca jelatin temelli poliüretan-akrilatlar serisinin temelli polimerlere kıyasla daha düşük yapıştırma mukavemetine sahiptir (Şekil 4.95, Tablo 4.3). Bunun nedeni jelatin proteininin serisinden daha yüksek molekül ağırlığına sahip olması nedeniyle çapraz bağlanma oranının düşmesi olarak yorumlanabilir.

Tablo 4.2. HMDI-GEL ve farklı PEG yapıları içeren örnekler için yapıştırıcı test sonuçları (kPa)

| Numune Kodu | NCO:OH | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1:1.2 | 1:1.3 | 1:1.4 |
| HMDI-GEL-P200 | 3507.7±133.4 | 2846.5±49.4 | 2659.4±145.8 |
| HMDI-GEL-P400 | 3019.3±471.2 | 2562.1±165.7 | 2553.0±61.6 |
| HMDI-GEL-P600 | 2552.7±155.2 | 2304.9±384.5 | 1531.1±290.0 |



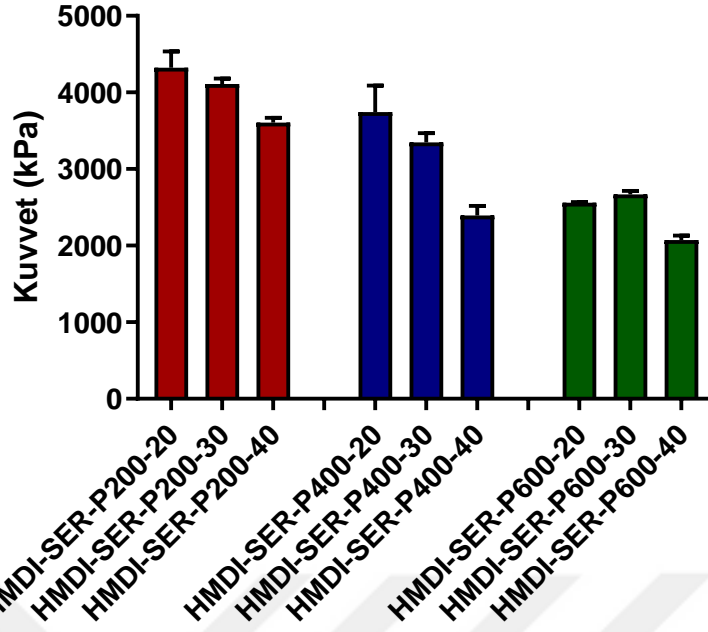
Şekil 4.94. HMDI-GEL formülasyonları için yapıştırıcı test sonuçları

4.15.2. HMDI-SER İçeren Yapıların Yapıştırma Güçleri

Serisin temelli HMDI izosiyanatını içeren örneklerin yapıştırma güçleri Tablo 4.3 ve Şekil 4.95'te verilmiştir. Sonuçlarımıza göre en yüksek yapıştırma değerleri HMDI-SER-P200 örneğinin %20, %30 ve %40'lık hidroksil içeriğinde görülmüştür. Değerler sırasıyla 4322.1±214.9, 4108.7±72.2 ve 3607.5±60.4 kPa olarak ölçülmüştür. PEG400 ve PEG600 içeriğine gidildikçe örneklerdeki yapıştırma oranlarının belirgin şekilde düştüğü ve bu düşüşlerin istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Buna karşın %20 hidroksil içeriğinden %40'a doğru gidildikçe yapıştırma değerleri aynı şekilde düşmüş ancak bu düşüşlerin anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). PEG200 içeriğinden PEG600 içeriğine doğru gidildikçe malzemenin fiziksel olarak fleksibilitesi artmış ve 15 dakikalık kürlenme süresinde yumuşak bir yapı oluştuğundan yeterince sert kürlenme meydana gelmemiştir. Bu da yapıştırma değerlerinin düşmesini açıklamaktadır. Mukavemetteki artış ve azalış değerleri yüksek oranda PEG molekül ağırlığına bağlı olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 4.3. HMDI-SER ve farklı PEG yapıları içeren örneklere ait yapıştırıcı test sonuçları (kPa)

| Numune Kodu | NCO:OH | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1:1.2 | 1:1.3 | 1:1.4 |
| HMDI-SER-P200 | 4322.1±214.9 | 4108.7±72.2 | 3607.5±60.4 |
| HMDI-SER-P400 | 3744.5±344.2 | 3346.8±120.4 | 2393.6±126.7 |
| HMDI-SER-P600 | 2558.4±8.4 | 2667.0±48.8 | 2071.9±60.2 |



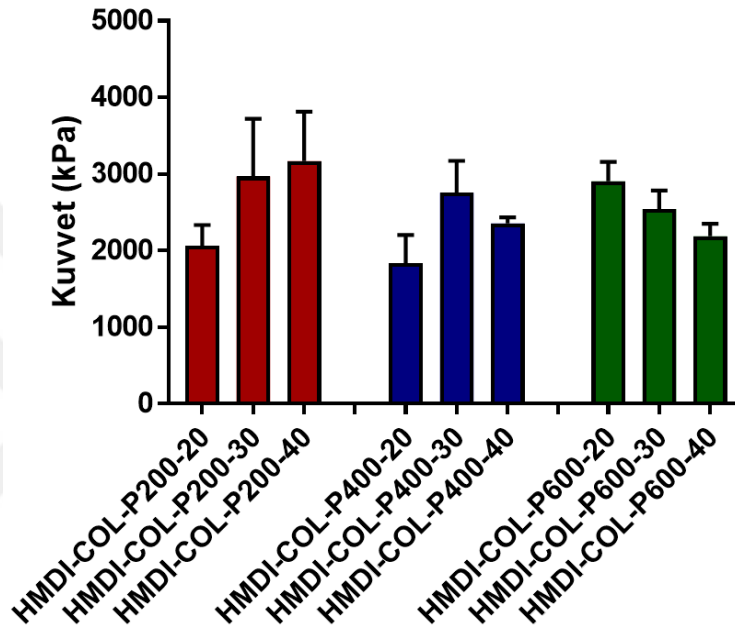
Şekil 4.95. HMDI-SER formülasyonları için yapıştırıcı test sonuçları

4.15.3. HMDI-COL İçeren Yapıların Yapıştırma Güçleri

Kollajen proteinini içeren HMDI izosiyanatı temelli poliüretan-akrilat sistemlerinin yapıştırma güçleri Tablo 4.4 ve Şekil 4.96'da verilmiştir. Sonuçlara göre PEG200 temelli sistemin yapıştırma gücü 2063-3171 kPa, PEG400 temelli sistemin 1835-2756 kPa ve PEG600 temelli sistemin 2190-2908 kPa aralığında ölçülmüştür. Burada en yüksek yapıştırma kuvvetleri PEG200 temelli sistemlerde görülmüş olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). PEG400 ve PEG600 temelli sistemler genel olarak benzer yapıştırma mukavemeti göstermiştir. Öte yandan grup içinde ise (%20-%40 arası) PEG200 temelli sistemde bir artış görülürken PEG600 temelli sistemde azalma görülmüş ve PEG400 temelli sistemde düzensizlik hakim olmuştur. Ancak grup içerisindeki bu değişimler de istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Genel olarak PEG200 bazlı yapıştırıcıların yapıştırma kuvvetinin yüksek olması çapraz bağlanma yoğunluğunun yüksekliğine bağlı olarak yorumlanabilir. PEG400 ve PEG600 sistemlerinde bu yoğunluk daha düşük görüldüğünden yapı gerektiği kadar sertleşme göstermemiş ve yapıştırma mukavemeti nispeten düşmüştür.

Tablo 4.4. HMDI-COL ve farklı PEG yapıları içeren örneklere ait yapıştırıcı test sonuçları (kPa)

| Numune Kodu | NCO:OH | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1:1.2 | 1:1.3 | 1:1.4 |
| HMDI-COL-P200 | 2062.9±273.5 | 2967.8±754.8 | 3170.7±645.2 |
| HMDI-COL-P400 | 1834.7±371.4 | 2756.0±414.9 | 2356.8±76.7 |
| HMDI-COL-P600 | 2907.5±251.4 | 2543.5±242.1 | 2190.1±164.0 |



Şekil 4.96. HMDI-COL formülasyonları için yapıştırıcı test sonuçları

Cam substrat ile gerçekleştirilen yapıştırma testi sonuçlarına göre GEL bazlı sistemlerde 3508 kPa, SER bazlı sistemlerde 4322 kPa ve COL bazlı sistemlerde ise 3170 kPa maksimum yapıştırma değerleri elde edilmiştir. Bu değerlerin genel yapıştırıcı gücünün yeterliliğini tartışabilmek için literatürde bazı farklı yapıştırıcı formülasyonlarının yapıştırma güçleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Buna göre 3000-4300 kPa arasında değişen değerlere sahip olan formülasyonların farklı içeriklerdeki ve farklı substratlara uygulanmış yapıştırıcı formülasyonlarına göre yarışabilir veya üstün özellikte mukavemete sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca başlık 4.21'de verilen *ex vivo* basma dayanımı (sığır kemiği) analizi ile kıyaslandığında da 783 kPa değeri ile HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun Tablo 4.5'te verilen yapıştırıcılarla kıyaslanabilir veya üstün özellikte yapışma mukavemeti gösterdiği söylenebilir.

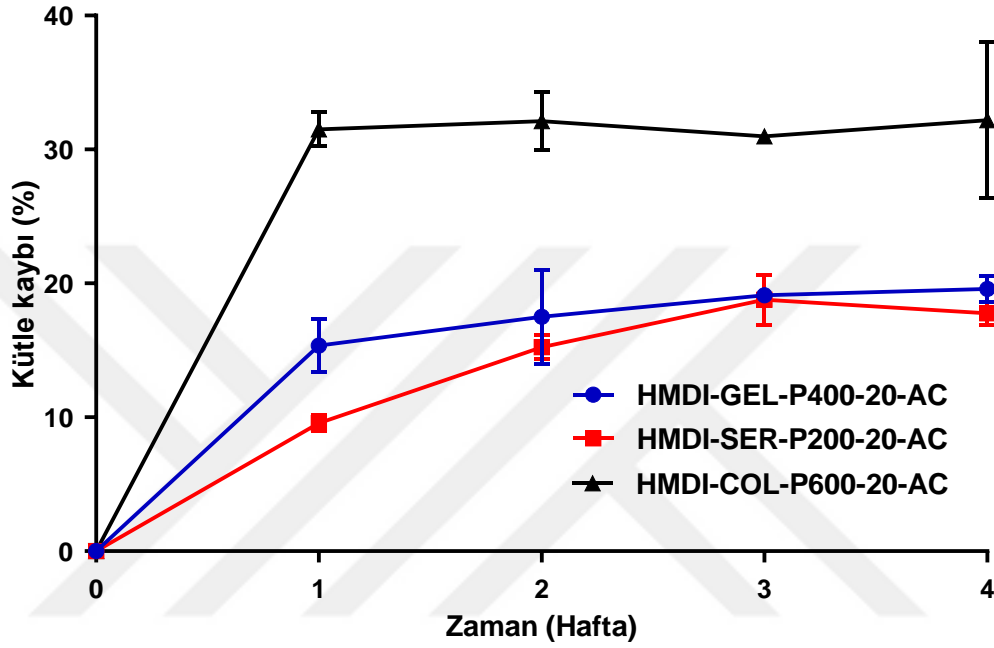
Tablo 4.5. Literatürdeki farklı yapıştırıcıların farklı substratlardaki lap-shear yapıştırma testi ile ölçülmüş yapıştırma güçleri

| Yapıştırıcı | Yapıştırma Gücü (kPa) | Kaynak |
|--|----------------------------------|--------|
| Kitosan-DOPA içeren midye mimetik doku yapıştırıcısı | 1860±180 (alüminyum plaka) | [170] |
| DOPA içeren hiperdallanmış kemik yapıştırıcısı | ~450 (domuz kalça kemiği) | [207] |
| LED-kürlenabilir Rose Bengal/Kitosan doku iskelesi | 8.61±2.81 (domuz mide dokusu) | [208] |
| n-bütül-2-siyanoakrilat | 1000 (domuz kıkırdak dokusu) | [209] |
| | 1400 (domuz kemik dokusu) | |
| Jelatin/resorsinol/formaldehit yapıştırıcı | 1200 (domuz derisi) | [209] |
| | 150 (domuz kıkırdak dokusu) | |
| Jelatin/resorsinol/glioksal yapıştırıcı | 200 (domuz kemik dokusu) | [209] |
| | 70 (domuz derisi) | |
| Jelatin/resorsinol/glioksal yapıştırıcı | 21 (domuz kıkırdak dokusu) | [209] |
| Fibrin | 4,9 (domuz kıkırdak dokusu) | [209] |
| | 11 (domuz kemik dokusu) | |
| Midye proteini | 19 (domuz derisi) | [209] |
| | 0.3 (domuz derisi) | |
| Pluronik/DOPA/polipeptid bazlı doku yapıştırıcısı | 69.9±7.2 (domuz derisi) | [210] |
| | 295.4±74.1 (domuz kemiği) | |
| 1,4-bütandiol/DOPA/polipeptid bazlı yapıştırıcı | ~95 (domuz derisi) | [211] |
| | ~420 (domuz kemiği) | |

4.16. Biyobozunurluk Çalışmaları

Hazırlanan poliüretan-akrilat malzemelerin güçlü yapıştırıcı özelliğinin yanı sıra biyobozunur bir karaktere sahip olması ve zamanla yerini dokuya bırakması istenmektedir. Doku yapıştırıcıları hidroliz, oksidasyon ve kimyasal degradasyon olmak üzere üç temel bozunma sürecini takip etmektedir. Poliüretan-akrilat yapıların

polimer zincir formasyonu oluşumunda önem arz eden bölgelerin boyutu ve varlığı degradasyonu etkileyen önemli bir unsurdur. Bu nedenle biyoyapıştırıcı olarak kullanılacak bir polimerin dizaynında yer alan monomerlerin seçimi bozunma sürecini ve miktarını önemli oranda etkileyecektir. Çalışmanın bu aşamasında seçilen 3 adet formülasyonun 4 hafta süre hidrolitik bozunması takip edilmiştir. Sonuçlar Şekil 4.97’de verilmiştir.

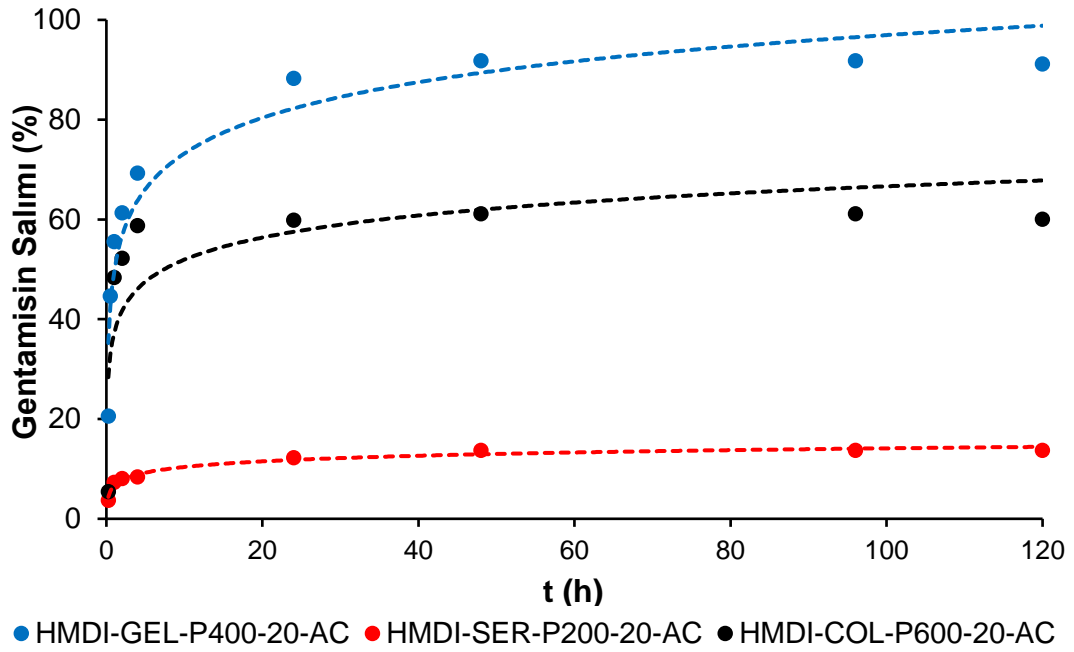


Şekil 4.97. HMDI temelli formülasyonların biyobozunurluk sonuçları

Biyobozunurluk sonuçlarına göre 4 haftanın sonunda % 15-30 aralığında bir kütle kaybı tespit edilmiştir. Biyobozunurluk sonuçları örnek türüne göre düzeyi değişmekle birlikte tüm örneklerde 1. hafta en yüksek düzeydedir. Sonuçlardan yine açıkça görülmektedir ki elde edilen yapıların biyobozunurluğundaki en önemli parametre yapıdaki PEG ünitelerinin molekül ağırlığıdır. Örnekler arasında en düşük biyobozunurluk PEG200 içeren yapıda elde edilmiştir. Bu sonuçları PEG 400 ve PEG 600 içeren yapılar takip etmiştir. Bunun nedeni PEG’in moleküler ağırlığına bağlı olarak yapıdaki çapraz bağlanma oranının artması ve yapının sertlik kazanmasıdır. Bu sonuçlar yapıştırıcı formülasyonlarının morfolojik yapıları ile biyobozunurluk davranışlarının uyumlu olduğu yönündedir. Ayrıca literatürle kıyaslandığı zaman 4 haftalık periyotta %15-30’luk biyobozunurluk değerinin sert doku yapıştırıcıları içerisinde yeterli olduğu belirlenmiştir. Genellikle litertürde yumuşak doku yapıştırıcıları 1 aylık periyotta %50 ve üzeri biyobozunurluk sergilerken sert doku (sternum) yapıştırıcıları %0-20 arasında biyobozunurluk göstermiştir[212–216].

4.17. Gentamisin Salım Çalışmaları

Tez kapsamında elde edilen formülasyonların antibakteriyel özellikte olması istenmektedir. Bu nedenle sistemik bir antibiyotik olan gentamisin'in ağırlıkça %2,5 oranında formülasyonların bulundurması planlanmıştır. Bu plana göre hazırlanan formülasyonlardan alınan 0,1 gram örnekler biyobozunurluk çalışmalarında olduğu gibi pH:7.4 olan PBS kullanılarak 37 °C'de gentamisin salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Şekil 4.98'de kümülatif gentamisin salımı olarak verilmiştir.



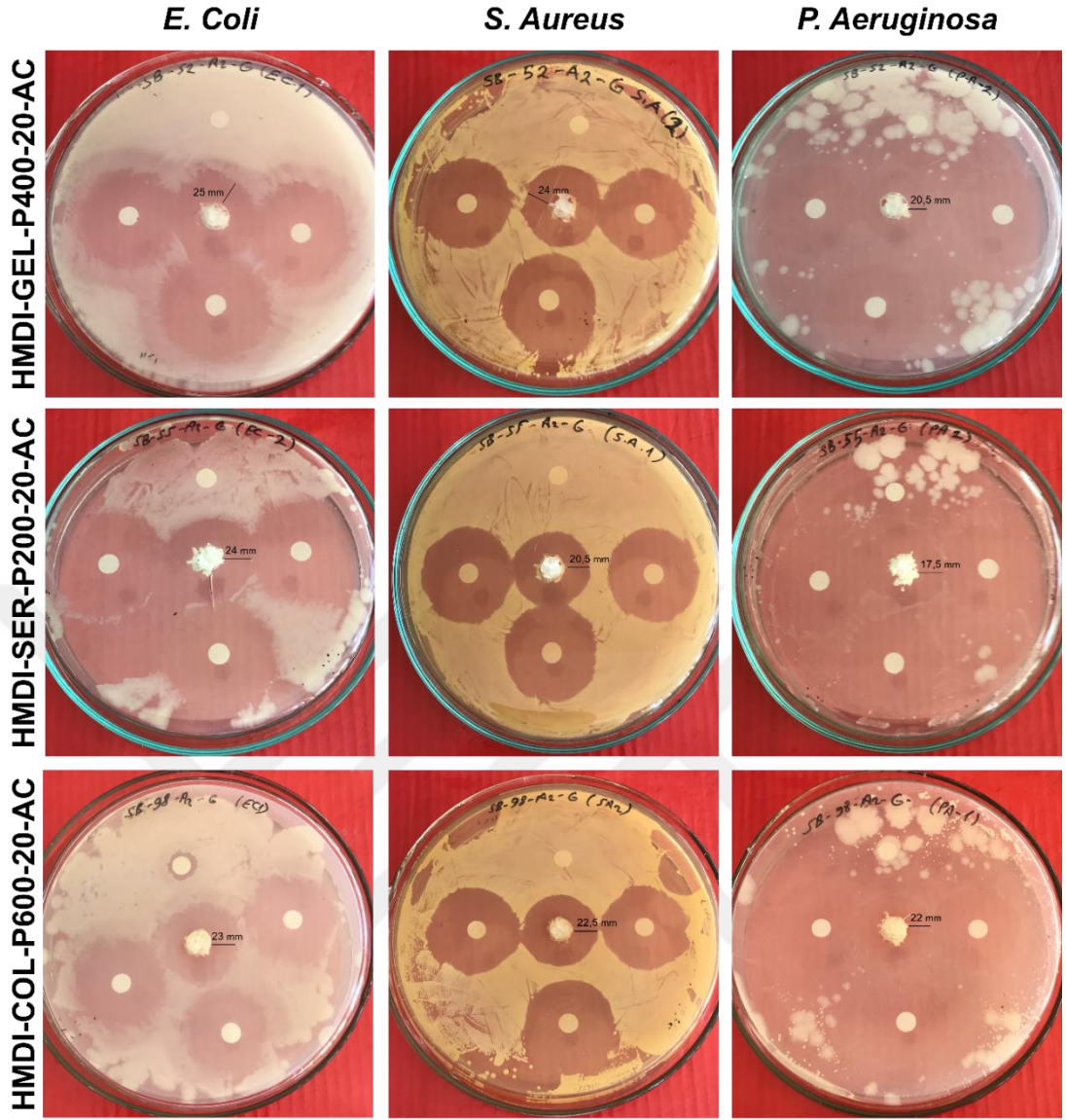
Şekil 4.98. HMDI temelli formülasyonların gentamisin salım sonuçları

Sonuçlara göre gentamisin salımı PEG400 ve PEG600 içeren örneklerde PEG200 içeren örneklerle karşılaştırıldığında daha yüksek tespit edilmiştir. Yine tüm örneklerde gentamisin salımı ilk 4 saate kadar hızlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Kümülatif gentamisin salımı 24 saatin sonunda %10-80 aralığında gerçekleşmiştir. 24. saatten sonraki ölçümlerde gentamisin salımı yavaşlamıştır. Bu sonuçlar biyobozunurluk sonuçlarımızda da bahsettiğimiz üzere poliüretan-akrilat formülasyonumuzdaki çapraz bağlanma miktarı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Başlık 4.18'de antibakteriyel özellik belirleme sonuçlarımızdan açıkça görüleceği üzere formülasyonlarımız yapıdaki gentamisin salımı nedeniyle antibakteriyel özelliktedir. Gentamisin salım çalışmaları ve antibakteriyel özellik birbirini doğrular niteliktedir. Ayrıca bu sonuçlar yapıların biyobozunurluk özellikleri ile temel noktalarda buluşmaktadır.

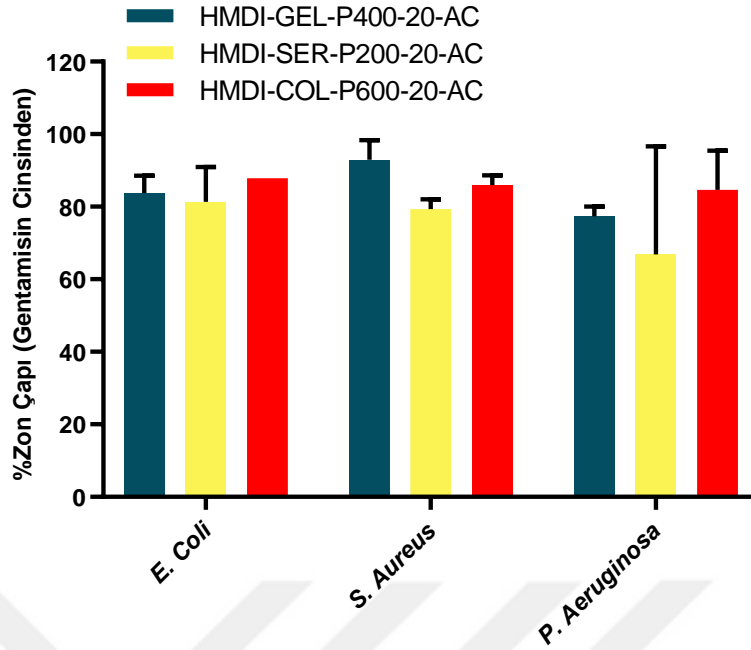
4.18. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Hazırlanan malzemelerin (HMDI-GEL-P400-20-AC, HMDI-SER-P200-20-AC ve HMDI-COL-P600-20-AC) antimikrobiyal etkilerini belirlemek için agar disk difüzyon metodu kullanılmıştır. Mikrobiyal olarak *Escherichia coli* (E. coli ATCC 25922; Gram -), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa ATCC 27853; Gram -) ve *Staphylococcus aureus* (S. aureus ATCC 23235; Gram +) kullanılmıştır.

Yapısında HMDI içeren 3 adet seçilmiş formülasyonlara ait antibakteriyel aktivite sonuçlarını içeren disk difüzyon metodu görüntüleri Şekil 4.99 ve % zon çapı verileri Şekil 4.100'de verilmiştir. Hazırlanan malzemelerin hepsinin de göze çarpan şekilde saf gentamisin gösterdiği etkiye benzer nitelikte antibakteriyel etki gösterdikleri saptanmıştır. Her bir petriye kontrol amacıyla konulan UV'lenmiş fakat gentamisin içermeyen disklerin çevresinde herhangi bir zon gözlemlenmemiştir. Şekil 4.99'da görüldüğü üzere formülasyonlar gentamisin cinsinden yaklaşık %80 civarında aktivite göstermiştir. Özellikle *S. aureus* bakterisindeki zon çapları çok belirgin görülmekle beraber nispeten en düşük aktiviteyi HMDI-SER-P200-20-AC örneği göstermiştir. Aslında bu sonuç biyobozunurluk ve gentamisin salım deney sonuçları ile uyumludur. Örneklerin kendi aralarında belirgin bir farkın olmayışı gentamisin salımının 24 saatin sonunda antibakteriyel etki oluşturacak düzeye ulaştığının göstermektedir. Ayrıca bakteri türleri arasında da istatistiksel bir farkın ($p>0.05$) görülmemiş olması gentamisin antibiyotiğinin geniş spektrumlu olması ve çalışmada hastane enfeksiyonlarına karşı antibakteriyel özellikte yapıştırıcı geliştirme amacına uygun olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.99. HMDI temelli formülasyonların *E.Coli*, *S. Aureus* ve *P. Aeruginosa* bakterileri üzerindeki antibakteriyel özellikleri ve zon çapları



Şekil 4.100. HMDI temelli formülasyonların *E.Coli*, *S. Aureus* ve *P. Aeruginosa* bakterileri üzerinde Gentamisin cinsinden % zon çapları

4.19. Protein Adsorpsiyonu Çalışmaları

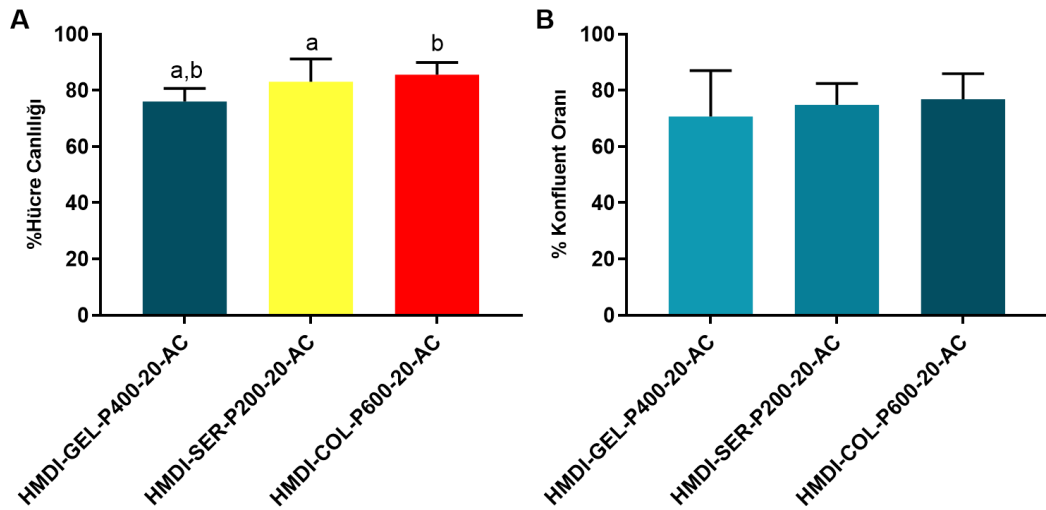
Hazırlanan poliüretan-akrilat formülasyonları için protein (BSA ve fibrinojen) adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.6’da verilen sonuçlara göre polimerlerin BSA adsorpsiyonu 12-113 $\mu\text{g BSA}/0,1 \text{ g polimer}$ aralığında, fibrinojen adsorpsiyonu ise 35-178 $\mu\text{g fibrinojen}/0,1 \text{ g polimer}$ aralığında ölçülmüştür. Bu değerler poliüretan-akrilat formülasyonlarının fibrinojen adsorpsiyonu değerlerinin BSA adsorpsiyonuna oldukça yakın olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle sonuçlarımız poliüretan-akrilat sistemlerinin fibrinojene karşı özel bir adsorpsiyonun bulunmadığı şeklinde yorumlanabilir. Yine yapıştırıcı formülasyonundaki serisin proteinin, BSA ve fibrinojen adsorpsiyonunda etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.6. Formülasyonların BSA ve fibrinojen adsorpsiyonu sonuçları ($\mu\text{g protein}/0,1 \text{ g polimer}$)

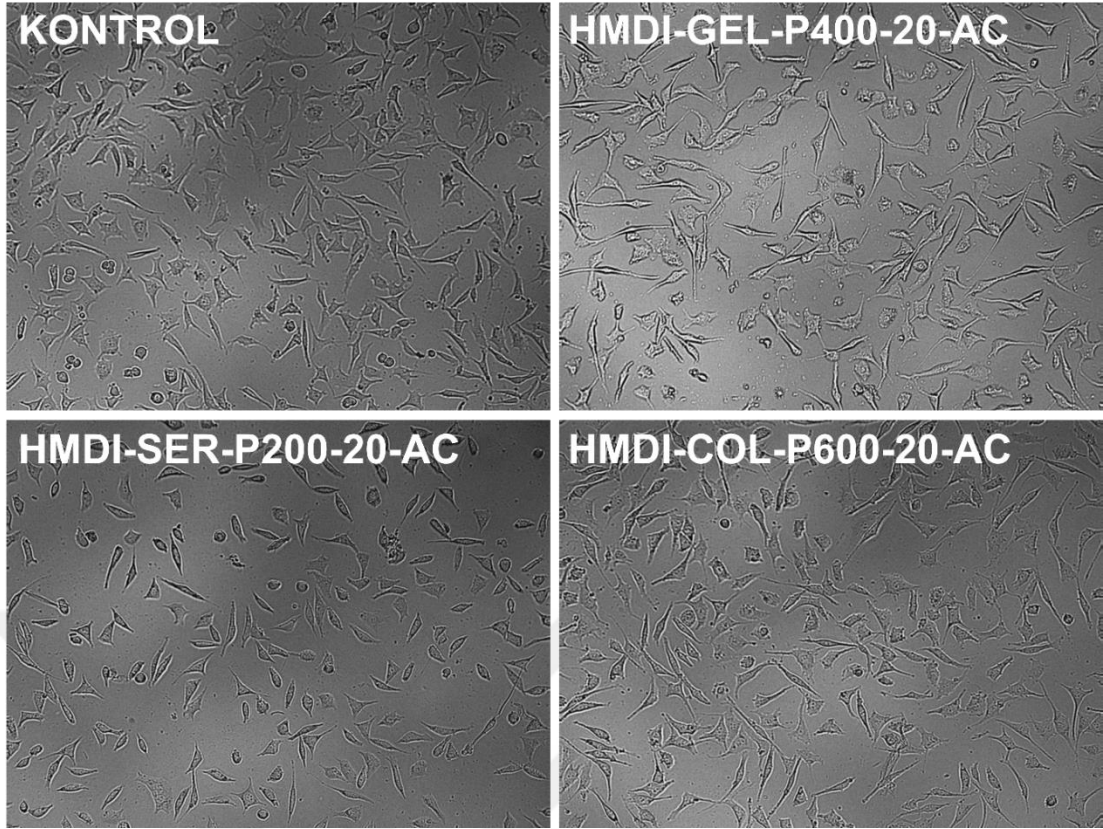
| Numune Kodu | BSA | Fibrinojen |
|---------------------|-----------|------------|
| HMDI-GEL-P400-20-AC | 12.1±5.7 | 35.0±19.4 |
| HMDI-SER-P200-20-AC | 113.2±7.4 | 178.8±10.9 |
| HMDI-COL-P600-20-AC | 40.7±16.2 | 116.2±4.3 |

4.20. *In Vitro* Biyouyumluluk Çalışmaları

Formülasyonların indirekt metotla gerçekleştirilen biyouyumluluk testinde *Mus musculus* cinsi fare fibroblast hücreleri (L-929) kullanılmıştır. Sonuçlara göre poliüretan-akrilat sistemlerinde en yüksek biyouyumluluğu kollajen temelli formülasyon gösterirken en düşük biyouyumluluğu jelatin bazlı formülasyon göstermiştir (Şekil 4.101 ve Şekil 4.102). Şekil 4.101A'da görüldüğü üzere jelatin temelli sistemde biyouyumluluk %76 oranında seyrederken, serisin ve kollajende bu oran sırasıyla %83 ve %86 şeklinde görülmüştür. Jelatin temelli sistem ile serisin ve kollajen temelli sistemler arasındaki fark anlamlı görülürken ($p < 0.05$) serisin ve kollajen temelli sistemde istatistiki bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Şekil 4.101B'de ise örneklerle muamele edilmiş hücrelerin invert bazlı sayım sistemi ile hesaplanan ($n=8$) % konfluent oranları görülmektedir. Rastgele kuyucuklardan hesaplanan sayımlar MTT sonuçlarını doğrulamış ancak fark istatistiki olarak anlamlı görülmemiştir ($p > 0.05$). Şekil 4.102'de görülen hücre morfoloji resimlerine göre serisin temelli sistemler hücrelerin kılcak uzantı sayısını azaltırken genel morfolojide bir değişiklik göstermemiştir. Jelatin ve kollajen temelli sistemlerde ise morfolojide herhangi bir değişiklik görülmemiş ve kontrole yakın görüntüler elde edilmiştir. Buradaki canlılık düzeyi kontrole göre proliferasyon azalması olarak yorumlanabilir.



Şekil 4.101. HMDI temelli formülasyonların biyouyumluluk sonuçları. A) % hücre canlılığı (harfler $p < 0.05$: a; HMDI-GEL-P400-20-AC vs HMDI-SER-P200-20-AC; b; HMDI-GEL-P400-20-AC vs HMDI-COL-P600-20-AC); B) % konfluent oranı



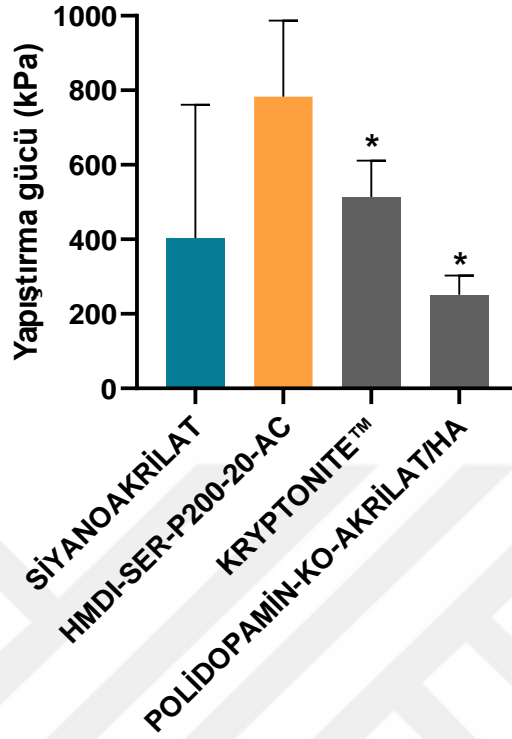
Şekil 4.102. HMDI temelli formülasyonların L-929 hücreleri üzerindeki morfolojik etkileri

Çalışmanın bu aşamasında in vitro biyouyumluluk ve yapıştırma gücü verilerine göre 1 adet (HMDI-SER-P200-20-AC) poliüretan-akrilat formülasyonunun seçimi yapılmış ve bunlara ex vivo basma dayanımı, in vivo biyouyumluluk ve sternal kapama çalışmalarını içeren ileri karakterizasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir.

4.21. Ex Vivo Basma Dayanımı Analizleri

Sığır kaburga kemiği ile yapılan *ex vivo* basma dayanımı testi *in vivo* deneylerde de kullanılacak seçilen formülasyon ve ticari doku yapıştırıcısı olarak Venablock embolizan ajan (siyanoakrilat) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.103'te gösterilen sonuçlara göre HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonu 783 kPa, siyanoakrilat ise 403.4 kPa basma mukavemeti göstermiştir. Bu iki grup arasında istatistiki olarak bir fark görülmemiş ($p>0.05$) ancak HMDI-SER-P200-20-AC daha yüksek basma mukavemeti göstermiştir. Ayrıca Zhang ve ark., sternal kemik dokusu ile yaptıkları *ex vivo* basma dayanımı analizinde ticari KRYPTONITE™ ajanı için 514 kPa ve sentezledikleri Polidopamin-ko-akrilat/HA formülasyonu için 215 kPa'lık bir basma dayanımı tespit etmişlerdir[217]. Bu değerler HMDI-SER-P200-20-AC

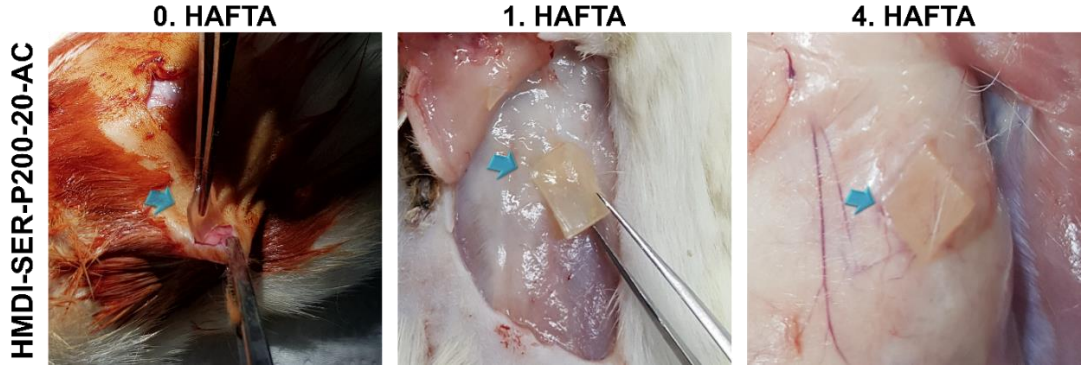
formülasyonunun literatürle kıyaslanabilir ve daha yüksek basma mukavemeti gösterdiğini ispatlamaktadır.



Şekil 4.103. Sığır kemiği ile *ex vivo* yapıştırıcı sonuçları.* işaretlenmiş örnekler literatür bilgisini temsil etmektedir[217].

4.22. *In Vivo* Biyouyumluluk Çalışmaları

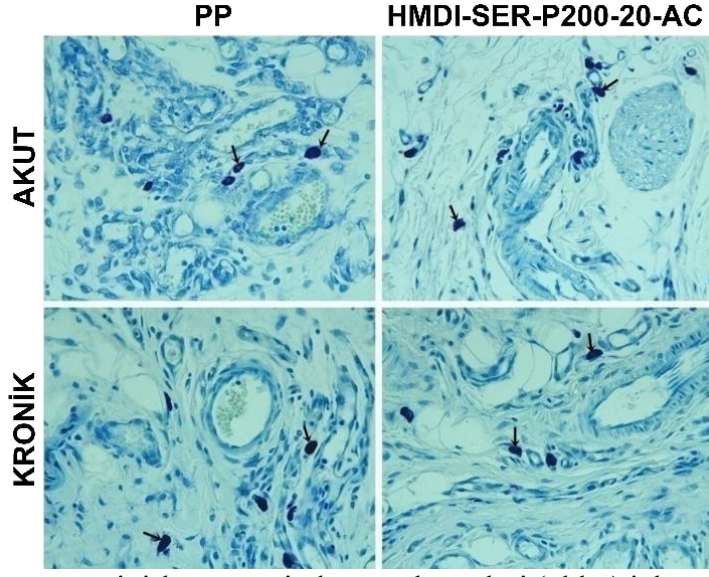
In vivo biyouyumluluk çalışmalarında 24 adet Wistar cinsi erkek sıçanın sırt bölgesine iki adet sağ ve sol kısım olmak üzere kesi açılmış ve örnekler bu bölgelere yerleştirilmiştir. 1 ve 4 hafta sonunda örnekleri çevreleyen kas doku alınarak histolojik ve biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiş ve örneklerin *in vivo* biyouyumluluğu araştırılmıştır. Kas dokularının alınması için 1. ve 4. hafta sonunda hayvanlar sakrifiye edildiğinde HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun deri altı dokusu tarafından enkapsüle edildiği ancak gözle görülür bir inflamasyon olmadığı belirlenmiştir (Şekil 4.104). Bu sonuçlar histoloji sonuçları ile uyumludur. Ayrıca HMDI-SER-P200-20-AC ajanının deney sonrası morfolojisini belirlemek için örneğe SEM analizi gerçekleştirilmiştir (Başlık 4.22.3).



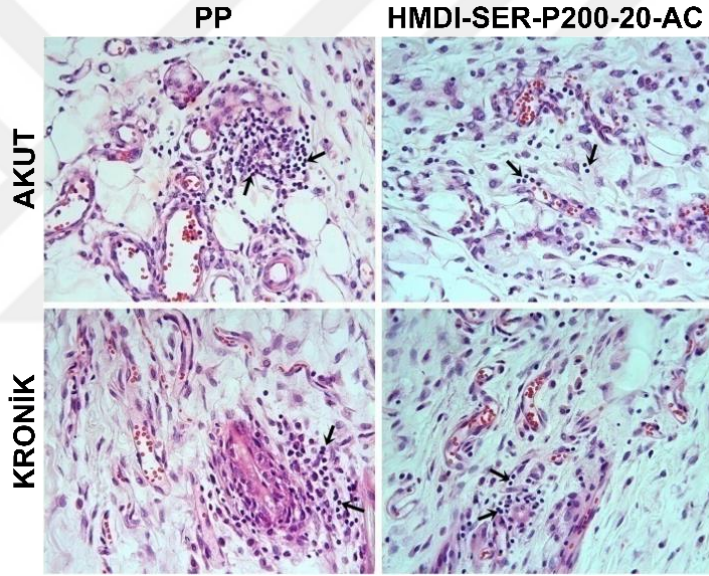
Şekil 4.104. HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun *in vivo* biyouyumluluk deneyi için 0, 1 (akut) ve 4 (kronik) hafta sürelerinde doku ile etkileşimlerinin gösterimi

4.22.1. Histolojik Analizler

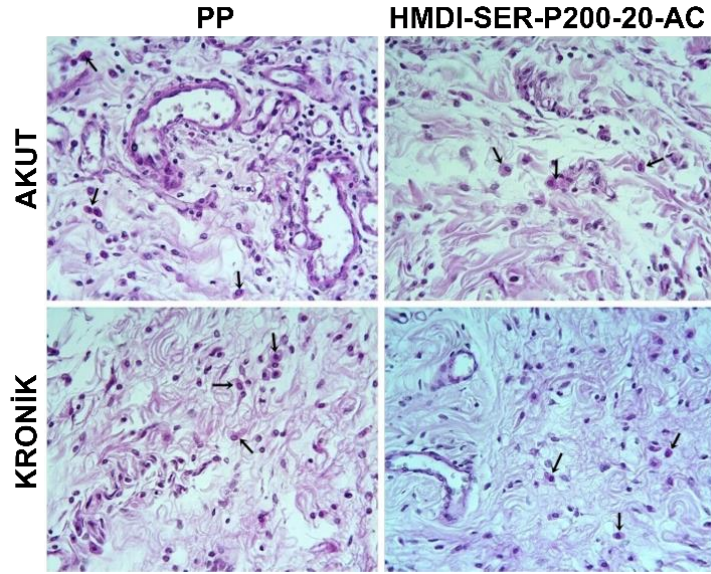
Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra 1. ve 4. hafta sonunda (akut ve kronik) implantı çevreleyen dokular alınarak formülasyonların olası inflamatuvar etkilerinin belirlenmesi için lenfosit, makrofaj ve mast hücre yoğunluğu değerlendirilmiştir. Buna göre, hem akut hem de kronik tüm gruplarda (kontrol grubu dahil) hafif düzeyde inflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir. Değerlendirmeler sonucunda, özellikle damar ve sinirler çevresinde izlenen mast hücrelerinin tüm gruplarda benzer yoğunlukta olduğu gözlenmiştir ($p>0.05$, Şekil 4.105). Diğer yandan, lenfosit yoğunluğu yönünden, hem akut hem de kronik uygulamalarda PP ve HMDI-SER-P200-20-AC grupları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0.05$, Şekil 4.106). Makrofaj yoğunluğunun, akut ve kronik PP ve HMDI-SER-P200-20-AC grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer sonuçlar sergilemiştir ($p>0.05$, Şekil 4.107). Kollajen yoğunluğu için yapılan değerlendirmelerde, akut grupların ve kronik grupların kendi içlerinde istatistiksel olarak birbirlerine benzer düzeyde kollajen yoğunluğuna sahip olduğu izlenmiştir ($p>0.05$, Şekil 4.108). Diğer yandan, kronik gruplarda ölçülen kollajen yoğunluğunun akut gruplara göre daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Histolojik değerlendirme sonuçları Tablo 4.7’de, gruplar arası karşılaştırma sonuçları (p değerleri) Tablo 4.8’de verilmiştir.



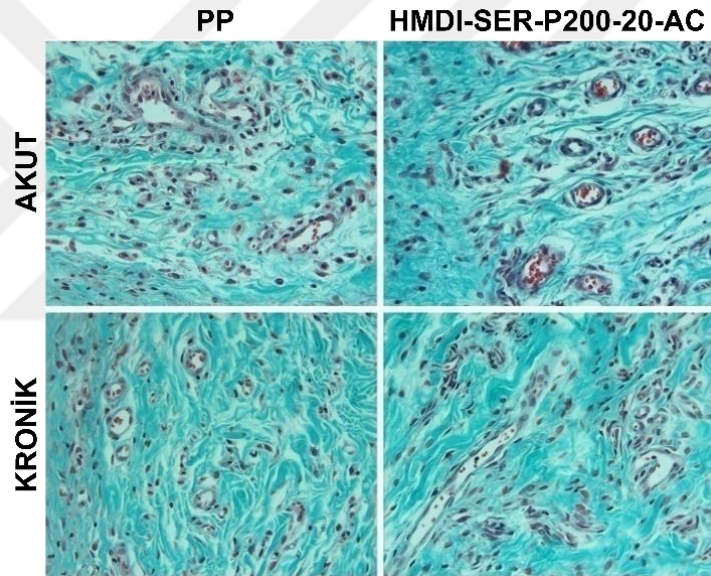
Şekil 4.105. Damar ve sinirler çevresinde mast hücreleri (oklar) izlenmekte. TM; x40.



Şekil 4.106. Yer yer diffüz veya odaklar halinde izlenen hafif düzeyde lenfosit infiltrasyonu (oklar). H-E; x40.



Şekil 4.107. Bağ dokuda izlenen makrofajlar (oklar). PAS; x40.



Şekil 4.108. Akut gruplarla karşılaştırıldığında, kronik gruplardaki kollajen yoğunluğunda (yeşil alan) belirgin bir artış dikkati çekmekte. MT; x40

Tablo 4.7. *In vivo* biyoyumluluk deneyi için histolojik değerlendirme sonuçları

| Gruplar | Mast hücre yoğunluğu | | Lenfosit yoğunluğu | |
|---------------------|----------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | Akut | Kronik | Akut | Kronik |
| PP | 1.0 (0.0-3.0) | 1.0 (0.0-3.0) | 1.0 (0.0-2.0) | 1.0 (0.0-2.0) |
| HMDI-SER-P200-20-AC | 1.5 (0.0-3.0) | 1.0 (0.0-3.0) | 0.5 (0.0-2.0) | 0.5 (0.0-2.0) |
| Gruplar | Makrofaj yoğunluğu | | Kollajen yoğunluğu | |
| | Akut | Kronik | Akut | Kronik |
| PP | 1.0 (0.0-3.0) | 1.0 (0.0-3.0) | 40.92±11.08 | 54.86±10.73 |
| HMDI-SER-P200-20-AC | 1.0 (0.0-3.0) | 2.0 (0.0-3.0) | 38.23±10.89 | 53.00±10.90 |

Tablo 4.8. p değerleri

| Gruplar | Mast hücre yoğunluğu | | Lenfosit yoğunluğu | |
|-------------------------|----------------------|--------|--------------------|--------|
| | Akut | Kronik | Akut | Kronik |
| PP- HMDI-SER-P200-20-AC | 0.272 | 0.311 | 0.230 | 0.086 |

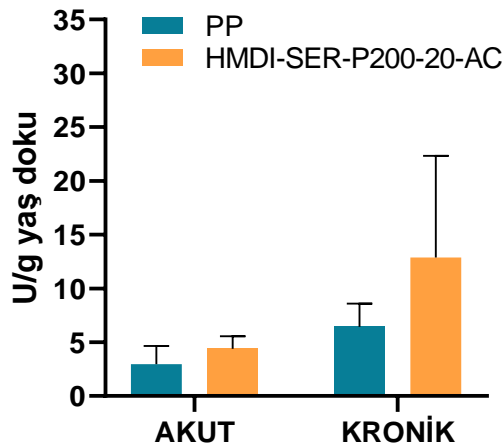
| Gruplar | Makrofaj yoğunluğu | | Kollajen yoğunluğu | |
|-------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | Akut | Kronik | Akut | Kronik |
| PP- HMDI-SER-P200-20-AC | 0.539 | 0.327 | 0.945 | 0.670 |

4.22.2. Biyokimyasal Analizler

Çalışma kapsamında *in vivo* biyoyuyluluk deneyi gerçekleştirildikten sonra histolojik verilere ek olarak inflamasyon parametreleri biyokimyasal olarak da değerlendirilmiştir. Bu kapsamda kas dokusunda MPO aktivitesi ve NO düzeyi, serum örneklerinde ise BUN ve CR miktarları tespit edilerek kontrole göre bir fark oluşup oluşmadığı denetlenmiştir.

4.22.2.1. MPO Analizi

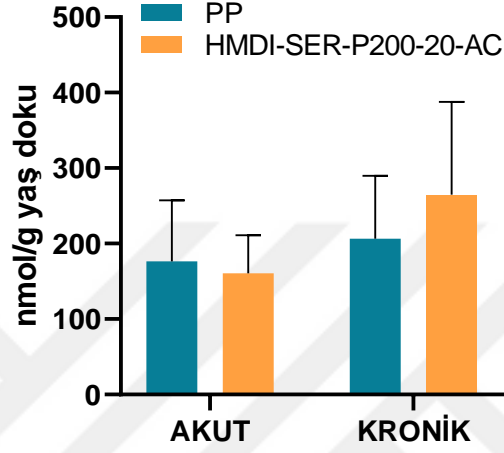
In vivo biyoyuyluluk testi sonrası materyal çevresinden alınan dokularda MPO analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.109'da gösterilen sonuçlara göre akut ve kronik grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). İnflamasyon sonucu dokularda MPO oranı artmaktadır. Deney sonrası PP ve HMDI-SER-P200-20-AC grupları arasında anlamlı farkın olmayışı ve sonuçların kontrole (PP) benzer çıkması HMDI-SER-P200-20-AC'nin akut ve kronik süreçte inflamasyona yol açmadığını ispatlamaktadır.



Şekil 4.109. *In vivo* biyoyuyluluk deneyi sonrası kas çevresinden alınan dokulardaki MPO sonuçları

4.22.2.2. NO Analizi

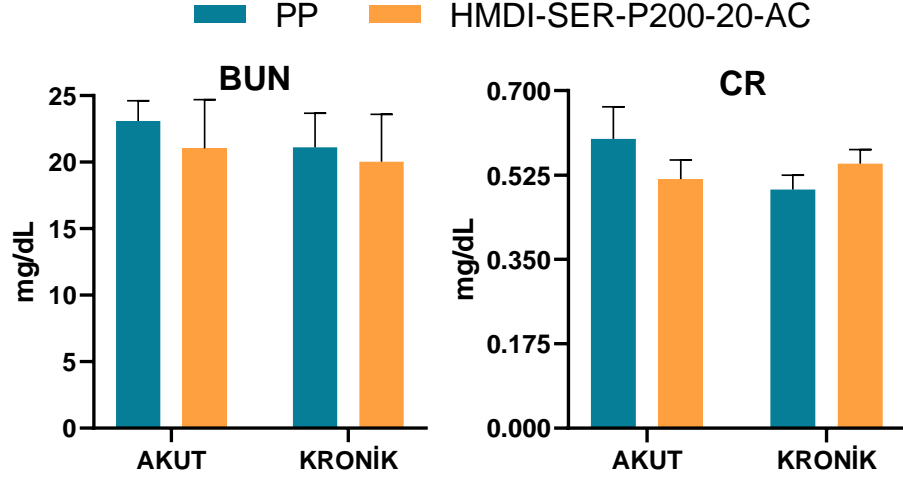
In vivo biyoyuymulluk testi sonrası materyal çevresinden alınan dokularda NO analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.110'da gösterilen NO sonuçlarına göre gruplar arası hem akut hem de kronik uygulamada istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim mevcut değildir. Bu sonuçlar inflamasyon parametreleri açısından MPO ve histolojik sonuçlarla uyumludur.



Şekil 4.110. *In vivo* biyoyuymulluk deneyi sonrası kas çevresinden alınan dokulardaki NO miktarları

4.22.2.3. Kan Örneklerinde BUN ve CR Analizi

Biyoyuymulluk çalışması sonrası ratlardan elde edilen serum örneklerinde sırtta gömülen yapıştırıcı formülasyonların biyobozunma sonucu böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından BUN ve CR düzeyleri belirlenmiştir (Şekil 4.111). Sonuçlarımıza göre BUN ve CR düzeyleri tüm gruplarda benzer çıkmıştır. Bunun anlamı HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun biyobozunurluk sürecinde atılım aşamasında böbrek fonksiyonlarında BUN ve CR açısından bir sorun oluşturmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar geliştirilen yapıştırıcı formülasyonların biyoyuymullu olduğunu desteklemektedir.

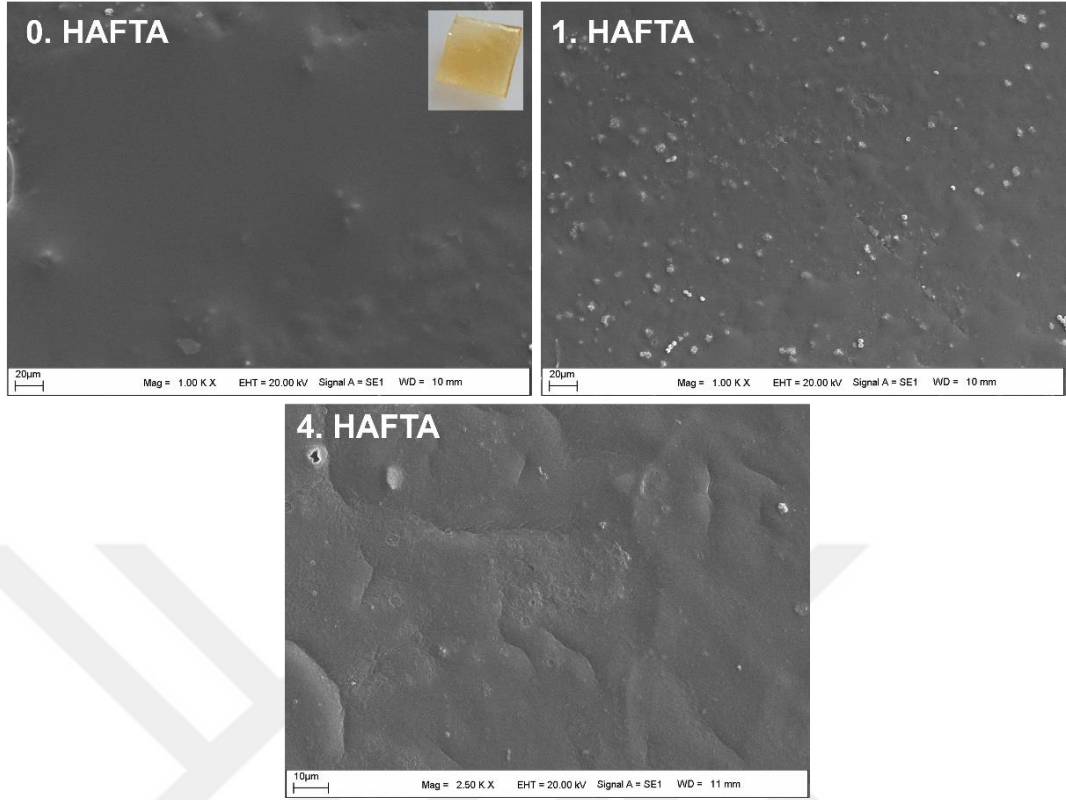


Şekil 4.111. *In vivo* biyoyumluluk deneyi sonrası alınan kan örneklerinde BUN ve CR düzeyleri

4.22.3. *In Vivo* Biyoyumluluk Yapılan Formülasyonların SEM Analizleri

In vivo biyoyumluluk deneylerinde ratlara implante edilen HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun implante edilmeden önce, 1. hafta ve 4. haftada SEM görüntüleri alınarak gözle görülür bir biyobozunurluk olup olmadığı denetlenmiştir. Şekil 4.112’de görüldüğü üzere HMDI-SER-P200-20-AC örneği implantasyon öncesi nispeten düz ve gözeneksiz yapıdadır. 1. haftada yüzeylerde hafif çatlamlar başlamıştır. 4. haftada ise bu çatlamlar biraz daha belirginleşmiştir. Bu örneklerin bozunurluk sürecinin başladığının göstergesidir. HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun düşük oranda bozunma göstermesi, rat kas dokularının örnekleri enkapsüle etmesinden kaynaklanabilir.

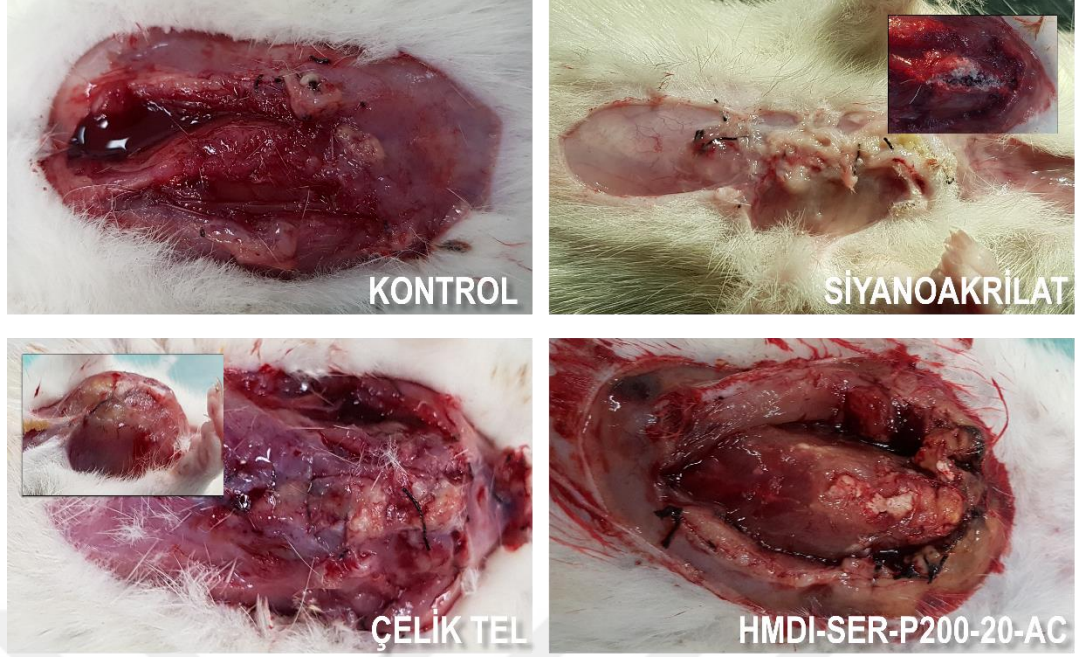
HMDI-SER-P200-20-AC



Şekil 4.112. Ratlara implante edilen HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunun 0, 1 ve 4. haftalardaki SEM görüntüleri

4.23. Sternal Kapama Cerrahi İşleminde Yapıştırıcıların Etkinliğinin Belirlenmesi

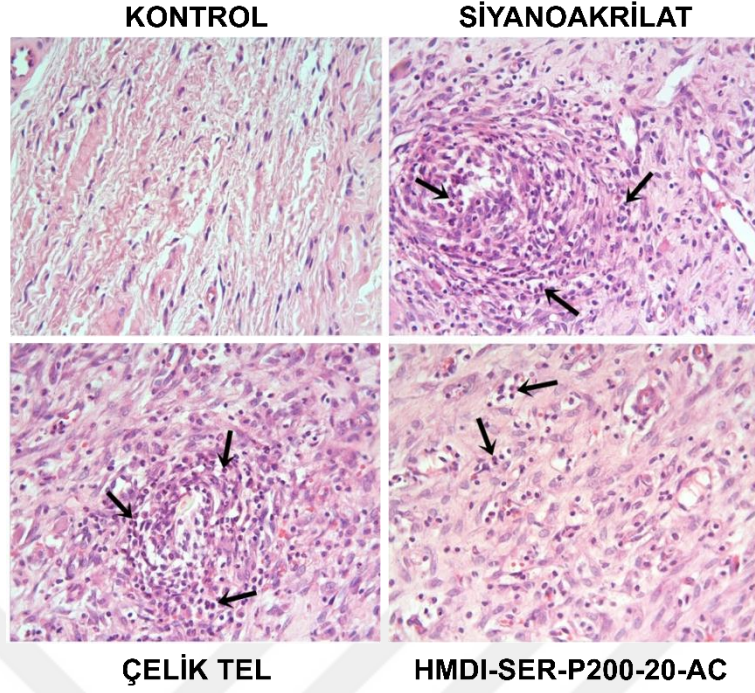
Sternal kapama operasyonu için 24 adet Wistar cinsi erkek sıçanın toraksı açılarak sternum ikiye ayrılmış ve sentezlenen yapıştırıcılar ile kapatılmıştır. 7 gün sonra hayvanlar kurban edilmiş ve çevre doku alınarak histolojik ve biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Belirtilen süre sonunda toraks açıldığında kontrol grubunda herhangi bir inflamasyon görülmezken, siyanoakrilat ve çelik tel gruplarında bazı hayvanlarda yüksek düzeyde iltihaplanma görülmüştür (Şekil 4.113). HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunda ise bir inflamasyon göze çarpmamaktadır (Şekil 4.113).



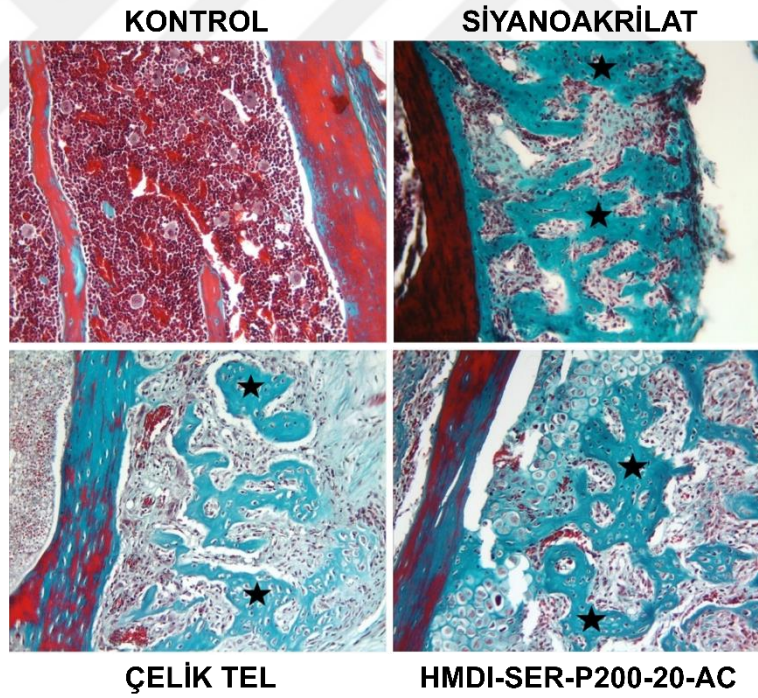
Şekil 4.113. Sternal kapama işleminden 1 hafta sonra hayvanların farklı gruplar için toraks görüntüleri

4.23.1. Histolojik Analizler

H-E boyama metodu uygulanan kesitlerde, orijinal sternum çevresinde endokondral ossifikasyon merkezleri ve gelişmekte olan kemik trabekülleri izlenirken daha periferlerde geniş kallus dokuları dikkat çekmiştir. Tüm deney gruplarında hafif düzeylerde inflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir (Şekil 4.114). Bununla birlikte, çelik tel ve siyanoakrilat gruplarında izlenen infiltrasyon şiddetinin, HMDI-SER-P200-20-AC grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). MT boyama metodu uygulanan kesitlerde sternum insizyonu boyunca tam kemik rejenerasyonu izlenmemekle beraber, endokondral ossifikasyonun tüm gruplarda benzer düzeylerde ve şekillerde olduğu dikkat çekmiştir (Şekil 4.115). Histolojik değerlendirme sonuçları Tablo 4.9’da ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları (p değerleri) Tablo 4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.114. Kontrol grubu dışında diğer deney gruplarında sternum çevresinde infiltratif hücreler (oklar) dikkati çekmekte. H-E; x40.



Şekil 4.115. Kontrol grubu dışında diğer deney gruplarında sternum çevresinde gelişmekte olan kemik trabekülleri H-E; x20.

Tablo 4.9. Sternal kapama işleminde tüm grupların inflamasyon skorları

| Gruplar | İnflamasyon |
|---------------------|-------------------------------|
| Kontrol | 0.0 (0.0-0.0) |
| Çelik Tel | 1.0 (0.0-3.0) ^{a, b} |
| Siyanoakrilat | 1.0 (0.0-3.0) ^{a, b} |
| HMDI-SER-P200-20-AC | 1.0 (0.0-3.0) ^a |

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$).

^b HMDI-SER-P200-20-AC grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$).

Tablo 4.10. p değerleri

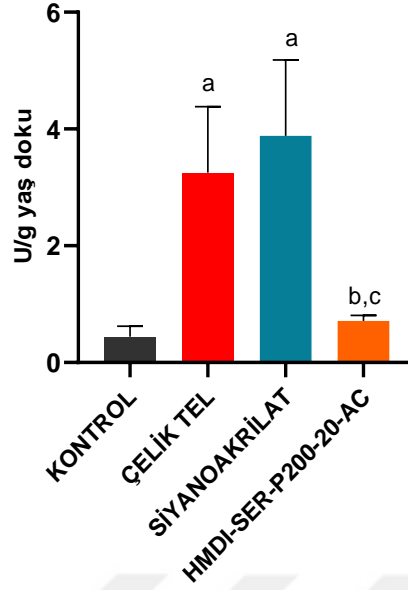
| Gruplar | İnflamasyon |
|------------------------------------|--------------------|
| Kontrol-Çelik Tel | <0.001 |
| Kontrol-Siyanoakrilat | <0.001 |
| Kontrol- HMDI-SER-P200-20-AC | <0.001 |
| Çelik Tel-Siyanoakrilat | 0.208 |
| Çelik Tel- HMDI-SER-P200-20-AC | 0.009 |
| Siyanoakrilat- HMDI-SER-P200-20-AC | <0.001 |

4.23.2. Biyokimyasal Analizler

Çalışma kapsamında sternal kapama sonrası sternum çevresindeki dokulara biyokimyasal açıdan inflamasyon parametreleri olarak MPO aktivitesi ve NO düzeyi, serum örneklerinde ise BUN ve CR miktarları tespit edilerek kontrole göre bir fark olup oluşmadığı denetlenmiştir.

4.23.2.1. MPO Analizi

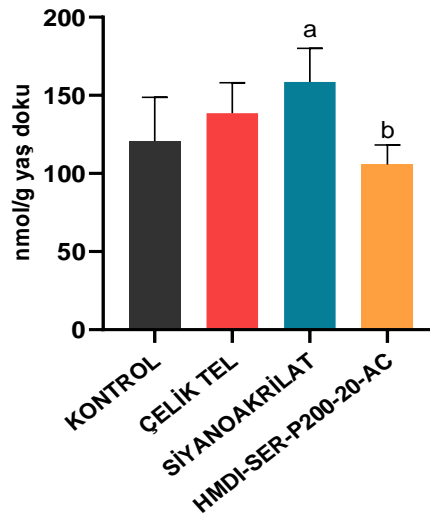
Doku örneklerindeki MPO sonuçları Şekil 4.116'da verilmiş olup gösterilen sonuçlara kontrol grubuna göre çelik tel ve siyanoakrilat temelli yapıştırıcı uygulanan gruplarda istatistiksel açıdanda anlamlı bir artış mevcuttur ($p<0.05$). Bu sonuçlar hem çelik tel uygulamasının hem de siyanoakrilat yapıştırıcıların sternum çevresinde biyokimyasal açıdan inflamasyona yol açtığını göstermektedir. Bununla beraber geliştirilen formülasyon HMDI-SER-P200-20-AC'de MPO aktivitesi açısından kontrole yakın aktiviteler elde edilmiş olup bu değer çelik tel ve siyanoakrilat grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0.05$). Bu sonuçlar *in vivo* biyoyumluluk deney sonuçları ile paraleldir.



Şekil 4.116. Sternal kapama işleminde kas çevresinden alınan dokulardaki MPO sonuçları. a;Kontrole göre, b;Çelik Tel grubuna göre, c;Siyanoakrilat grubuna göre anlamlı sonuçları içerir.

4.23.2.2. NO Analizi

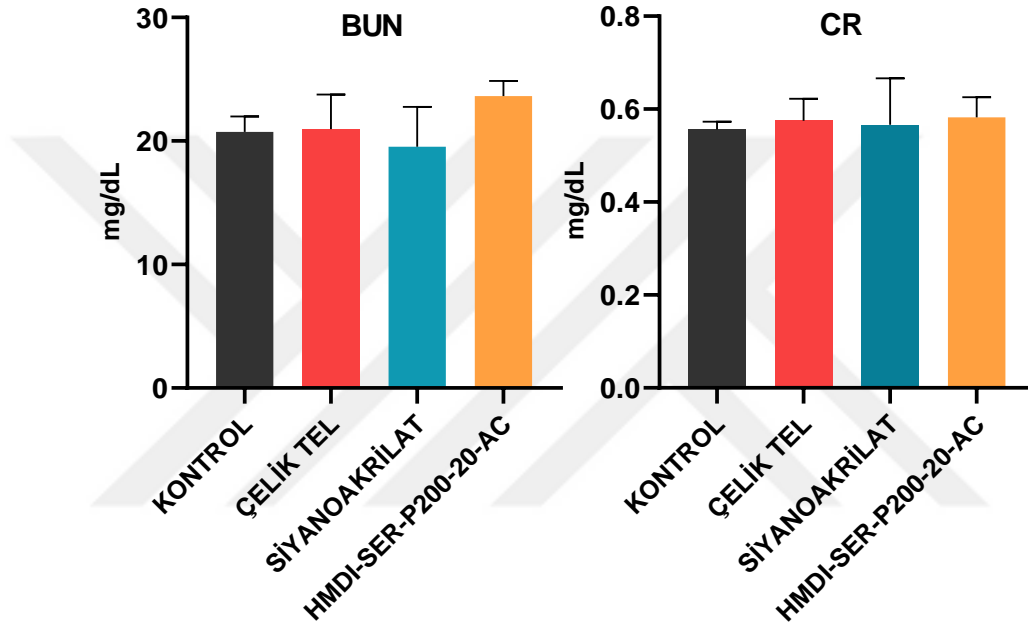
Doku örneklerindeki NO sonuçları Şekil 4.117’de verilmiş olup sonuçlarda kontrol grubuna göre özellikle siyanoakrilat temelli yapıştırıcı uygulanan grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir artış mevcuttur ($p < 0.05$). HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunda NO düzeyinde istatistiksel açıdan kontrole göre anlamlı bir değişim mevcut değildir. Ayrıca HMDI-SER-P200-20-AC örneğinde siyanoakrilat grubuna göre de bir düşüş mevcuttur ($p < 0.05$).



Şekil 4.117. Sternal kapama işleminde kas çevresinden alınan dokulardaki NO miktarları. a;Kontrole göre, b;Siyanoakrilat grubuna göre anlamlı sonuçları içerir.

4.23.2.3. Kan Örneklerinde BUN ve CR Analizi

Çalışma kapsamında formülasyonlarımızın sternal kapama sonrası biyobozunurluk sürecinde serum örneklerinde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için BUN ve CR düzeyleri belirlenmiştir. Sonuçlarımıza göre BUN ve CR düzeyleri tüm gruplarda benzer çıkmıştır. Bu sonuçlar ratlarda böbrek fonksiyonları açısından bir sorun oluşmadığını göstermiş olup biyoyuymulluk deney sonuçları ile paraleldir.



Şekil 4.118. Sternal kapama işlemi sonrası alınan kan örneklerinde BUN ve CR düzeyleri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında UV-kürlenebilir kemik yapıştırıcıları geliştirilmiş ve biyomedikal alanlar için kullanılması amaçlanmıştır. Bu nedenle sternal kapama olarak bilinen bypass operasyonları sonucu genellikle çelik teller kullanılarak gerçekleştirilen sternal kapama operasyonunun yan etkilerini ortadan kaldırmak ve/veya sınırlandırmak için kemik yapıştırıcısı olarak geliştirilen formülasyon denenmiştir. Bu kapsamda geliştirilen yapıştırıcının mekanik dayanımı yüksek, biyoyumlu, vücut içerisinde esneyebilme potansiyeline sahip, hızlı kürlenmiş bir özellikte olması elzemdir. Bu ön veriler ışığında tez kapsamında 27 adet farklı kombinasyonda özgün monomer mimarisi ile poliüretan-akrilat yapılarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan tüm poliüretan, poliüretan-akrilat ve kürlenmiş poliüretan-akrilat yapıları FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC, SEM ve AFM gibi tekniklerin kombinasyonları ile yapısal ve morfolojik açıdan karakterize edilmiştir. Sentezlenen ve karakterize edilen 27 adet formülasyonun yapıştırıcı gücü ASTM standartlarına göre belirlenmiştir. Sonuçlara göre jelatin temelli poliüretan-akrilat yapılarının yapıştırma güçleri sırasıyla PEG200 içeriğinde 3508-2659 kPa, PEG400 içeriğinde 3019-2553 kPa ve PEG600 içeriğinde 2552-1531 kPa aralığındadır. Serisin temelli örneklerin yapıştırma güçleri PEG200 içeriğinde 4322-3607 kPa, PEG400 içeriğinde 3744-2393 kPa ve PEG600 içeriğinde 2558-2071 kPa aralığındadır. Kollajen proteinini içeren poliüretan-akrilat sistemlerinin yapıştırma güçleri PEG200 temelli sistem için 2063-3171 kPa, PEG400 temelli sistem için 1835-2756 kPa ve PEG600 temelli sistem için ise 2190-2908 kPa aralığında ölçülmüştür. Bu değerlerin literatürdeki farklı amaçlar için hazırlanmış yapıştırıcılar ile kıyaslandığında kemik yapışması için yeterli olduğu görülmektedir (Tablo 4.5).

Yapısal ve morfolojik açıdan tüm karakterizasyonları gerçekleştiren poliüretan-akrilat formülasyonlarından yapıştırma gücü, uygulanabilirlik ve yapısal çeşitlilik içerme bakımından 3 adet (HMDI-GEL-P400-20-AC, HMDI-SER-P200-20-AC ve HMDI-COL-P600-20-AC) poliüretan-akrilat formülasyonu seçimi yapılmış ve bunlara biyobozunurluk, gentamisin salımı, antibakteriyel özellik, protein adsorpsiyonu ve *in vitro* biyoyumluluk gibi ileri karakterizasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir.

Biyobozunurluk sonuçlarına göre 4 haftanın sonunda % 15-30 aralığında bir kütle kaybı tespit edilmiştir. Sonuçlardan açıkça görülmektedir ki elde edilen yapıların

biyobozunurluğundaki en önemli parametre yapıdaki PEG ünitelerinin molekül ağırlığıdır. En düşük biyobozunurluk PEG200 içeren yapıda elde edilmiştir. Bu sonuçları PEG 400 ve PEG 600 içeren yapılar takip etmiştir.

Gentamisin salım çalışmalarında PEG400 ve PEG600 içeren örnekler PEG200 içeren örneklere göre protein kaynağından bağımsız olarak gentamisin salımın daha yüksek tespit edilmiştir. Yine tüm örneklerde gentamisin salımının ilk 4 saate kadar hızlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Kümülatif gentamisin salımı 24 saatin sonunda % 10-80 aralığında gerçekleşmiştir. 24. saatten sonraki ölçümlerde gentamisin salımı yavaşlamıştır.

Hazırlanan malzemelerin (HMDI-GEL-P400-20-AC, HMDI-SER-P200-20-AC ve HMDI-COL-P600-20-AC) antimikrobiyal etkilerini belirlemek için agar disk difüzyon metodu kullanılmıştır. Mikrobiyal olarak *Escherichia coli* (*E. coli* ATCC 25922; Gram -), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* ATCC 27853; Gram -) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* ATCC 23235; Gram +) kullanılmıştır. Örneklerdeki gentamisin miktarına eşdeğer oranda gentamisin standart olarak kullanılmıştır. Elde edilen zon çaplarından formülasyonları gentamisin cinsinden yaklaşık %80 civarında aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle *S. aureus* bakterisindeki zon çapları çok belirgin görülmekle beraber nispeten en düşük aktiviteyi HMDI-SER-P200-20-AC örneği göstermiştir. Aslında bu sonuç biyobozunurluk ve gentamisin salım deney sonuçları ile uyumludur. Örneklerin kendi aralarında belirgin bir farkın olmayışı gentamisin salımının 24 saatin sonunda antibakteriyel etki oluşturacak düzeye ulaştığının göstermektedir. Bu sonuçlar antibakteriyel özelliğinin tüm formülasyonlarda sağlandığının göstergesidir.

Hazırlanan poliüretan-akrilat formülasyonları için protein (BSA ve fibrinojen) adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Sonuçlara göre hazırlanan formülasyonlarda BSA adsorpsiyonu 12-113 $\mu\text{g BSA}/0,1 \text{ g polimer}$ aralığında, fibrinojen adsorpsiyonu ise 35-178 $\mu\text{g fibrinojen}/0,1 \text{ g polimer}$ aralığında ölçülmüştür. Bu değerler poliüretan-akrilat formülasyonlarının fibrinojen adsorpsiyonu değerlerinin BSA adsorpsiyonununa oldukça yakın olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle sonuçlar poliüretan-akrilat sistemlerinin fibrinojene karşı özel bir adsorpsiyonunun bulunmadığını ortaya koymaktadır.

Şeçilmiş üç adet formülasyon için ASTM standartlarına göre fare fibroblast hücreleri (L-929) kullanılarak *in vitro* biyoyumluluk deneyleri gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan poliüretan-akrilat sistemlerde en yüksek biyoyumluluğu kollajen temelli

sistemler gösterirken en düşük biyoyumluluğu jelatin bazlı sistemler göstermiştir. Formülasyonlarda jelatin temelli sistemde biyoyumluluk %76 oranında seyrederken, serisin ve kollajende bu oran sırasıyla %83 ve %86 şeklinde görülmüştür. ASTM standartlarına göre %80'nin üzerinde bir hücre canlılığı Grade 1 seviyesinde yani vücut uygulamaları için kabul edilebilir biyoyumluluk olarak değerlendirilmekte olup GEL bazlı sistem hariç formülasyonlar bu seviyededir.

Tez kapsamında bu aşamada *in vitro* biyoyumluluk ve yapıştırma gücü verilerine göre 1 adet (HMDI-SER-P200-20-AC) poliüretan-akrilat formülasyonu seçilmiş ve bunlara *in vivo* biyoyumluluk ve sternal kapama çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak *in vivo* biyoyumluluk çalışmalarında sıçanların sırt bölgesine örnekler yerleştirilmiştir. 1. ve 4. hafta sonunda örnekleri çevreleyen kas doku alınarak histolojik ve biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda yapıştırıcı formülasyonunun deri altı dokusu tarafından enkapsüle edildiği ancak gözle görülür bir inflamasyon olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar histoloji ve biyokimyasal parametreler ile doğrulanmıştır.

İkinci aşamada ise sternal kapama operasyonunda sıçanların toraksı açılarak sternum ikiye ayrılmış ve çelik tel, siyanoakrilat ve tez kapsamında hazırlanan HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonu kullanarak kapatılmıştır. 7 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve çevre doku alınarak histolojik ve biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Belirtilen süre sonunda toraks açıldığında kontrol grubunda herhangi bir inflamasyon görülmezken, siyanoakrilat ve çelik tel gruplarında bazı hayvanlarda yüksek düzeyde iltihaplanma görülmüştür. HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonunda ise bir inflamasyon gözlenmemiştir. Bu sonuçlar hem *in vitro* hem de *in vivo* biyoyumluluk deneyleri ile uyumludur. Ayrıca HMDI-SER-P200-20-AC formülasyonu ile sternal kapamanın morfolojik açıdan oldukça iyi gerçekleştiği ve *ex vivo* kemik basma deneyleri ile paralel olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak tez kapsamındaki hedeflere ulaşılarak hızlı bir şekilde kürlenmiş, yüksek yapıştırma gücüne sahip, antibakteriyel ve biyoyumlu özellikte yapıştırıcı formülasyonları ortaya konmuş ve kemik yapıştırıcısı olarak sternal kapamada kullanılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- [1] S. Rathi, R. Saka, A.J. Domb, W. Khan, *Protein-based bioadhesives and biogluers*, **Polym. Adv. Technol.** 30 (2019) 217–234.
- [2] A.C. Morani, J.F. Platt, A.J. Thomas, R.K. Kaza, M.M. Al-Hawary, R.H. Cohan, I.R. Francis, K.M. Elsayes, *hemostatic agents and tissue sealants: potential mimics of abdominal abnormalities*, **Am. J. Roentgenol.** 211 (2018) 760–766.
- [3] P.W.M. Fedak, E. Kolb, G. Borsato, D.E.C. Frohlich, A. Kasatkin, K. Narine, N. Akkarapaka, K.M. King, *Kryptonite bone cement prevents pathologic sternal displacement*, **Ann. Thorac. Surg.** 90 (2010) 979–985.
- [4] A.R. Casha, L. Yang, P.H. Kay, M. Saleh, G.J. Cooper, *A biomechanical study of median sternotomy closure techniques*, **Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.** 15 (1999) 365–369.
- [5] Y. Chang, C.-L. Tai, P.H. Hsieh, S.W.N. Ueng, *Gentamicin in bone cement*, **Bone Joint Res.** 2 (2013) 220–226.
- [6] O. Bayer, *Das di-isocyanat-polyadditionsverfahren (polyurethane)*, **Angew. Chemie.** 59 (1947) 257–272.
- [7] M.R. Islam, M.D.H. Beg, S.S. Jamari, *Development of vegetable-oil-based polymers*, **J. Appl. Polym. Sci.** 131 (2014), 1-13.
- [8] E. Delebecq, J.-P. Pascault, B. Boutevin, F. Ganachaud, *On the versatility of urethane/urea bonds: reversibility, blocked isocyanate, and non-isocyanate polyurethane*, **Chem. Rev.** 113 (2013) 80–118.
- [9] J.O. Akindoyo, M.D.H. Beg, S. Ghazali, M.R. Islam, N. Jeyaratnam, A.R. Yuvaraj, *Polyurethane types, synthesis and applications – a review*, **RSC Adv.** 6 (2016) 114453–114482.
- [10] K.M. Zia, S. Anjum, M. Zuber, M. Mujahid, T. Jamil, *Synthesis and molecular characterization of chitosan based polyurethane elastomers using aromatic diisocyanate*, **Int. J. Biol. Macromol.** 66 (2014) 26–32.
- [11] D.K. Chattopadhyay, D.C. Webster, *Thermal stability and flame retardancy of polyurethanes*, **Prog. Polym. Sci.** 34 (2009) 1068–1133.
- [12] M. Szycher, *Szycher's handbook of polyurethanes*, CRC Press, 2013.
- [13] N. Gama, A. Ferreira, A. Barros-Timmons, *Polyurethane foams: past, present, and future*, **Materials (Basel).** 11 (2018) 1841.
- [14] E.A. Ismail, A.M. Motawie, E.M. Sadek, *Synthesis and characterization of polyurethane coatings based on soybean oil–polyester polyols*, **Egypt. J. Pet.** 20 (2011) 1–8.
- [15] K.M. Zia, M. Zuber, M.J. Saif, M. Jawaid, K. Mahmood, M. Shahid, M.N. Anjum, M.N. Ahmad, *Chitin based polyurethanes using hydroxyl terminated polybutadiene, part III: Surface characteristics*, **Int. J. Biol. Macromol.** 62 (2013) 670–676.

- [16] M. Ionescu, *Chemistry and technology of polyols for polyurethanes*, **Rapra Technology**, 2005.
- [17] A.L. Brocas, C. Mantzaridis, D. Tunc, S. Carlotti, *Polyether synthesis: From activated or metal-free anionic ring-opening polymerization of epoxides to functionalization*, **Prog. Polym. Sci.** 38 (2013) 845–873.
- [18] L.C. Bailosky, L.M. Bender, D. Bode, R.A. Choudhery, G.P. Craun, K.J. Gardner, C.R. Michalski, J.T. Rademacher, G.J. Stella, D.J. Telford, *Synthesis of polyether polyols with epoxidized soy bean oil*, **Prog. Org. Coatings.** 76 (2013) 1712–1719.
- [19] M.A. Corcuera, L. Rueda, B. Fernandez d’Arlas, A. Arbelaiz, C. Marieta, I. Mondragon, A. Eceiza, *Microstructure and properties of polyurethanes derived from castor oil*, **Polym. Degrad. Stab.** 95 (2010) 2175–2184.
- [20] A. Campanella, J.J. La Scala, R.P. Wool, *Fatty acid-based comonomers as styrene replacements in soybean and castor oil-based thermosetting polymers*, **J. Appl. Polym. Sci.** 119 (2011) 1000–1010.
- [21] M. Carme Coll Ferrer, D. Babb, A.J. Ryan, *Characterisation of polyurethane networks based on vegetable derived polyol*, **Polymer (Guildf)**. 49 (2008) 3279–3287.
- [22] D. Randall, S. Lee, *The polyurethanes book*, Wiley, 2002.
- [23] Y. Suryawanshi, P. Sanap, V. Wani, *Advances in the synthesis of non-isocyanate polyurethanes*, **Polym. Bull.** 76 (2019) 3233–3246.
- [24] G. Rokicki, A. Piotrowska, *A new route to polyurethanes from ethylene carbonate, diamines and diols*, **Polymer (Guildf)**. 43 (2002) 2927–2935.
- [25] A. Lee, Y. Deng, *Green polyurethane from lignin and soybean oil through non-isocyanate reactions*, **Eur. Polym. J.** 63 (2015) 67–73.
- [26] C.A. Cateto, M.F. Barreiro, A.E. Rodrigues, M.N. Belgacem, *Optimization study of lignin oxypropylation in view of the preparation of polyurethane rigid foams*, **Ind. Eng. Chem. Res.** 48 (2009) 2583–2589.
- [27] J. Blackwell, K.H. Gardner, *Structure of the hard segments in polyurethane elastomers*, **Polymer (Guildf)**. 20 (1979) 13–17.
- [28] S.H. Hamid, M.B. Amin, A.G. Maadhah, *Handbook of polymer degradation*, Taylor & Francis, New York, 1992.
- [29] H. Shintani, H. Kikuchi, A. Nakamura, *Effects of gamma-ray irradiation on the change of characteristics of polyurethane*, **Polym. Degrad. Stab.** 32 (1991) 17–30.
- [30] D.F. Williams, *Biodegradation of surgical polymers*, **J. Mater. Sci.** 17 (1982) 1233–1246.
- [31] G.A. Skarja, *The development and characterization of degradable, segmented polyurethanes containing amino acid-based chain extenders*, PhD Thesis, University of Toronto, 2001.
- [32] A. Göpferich, *Mechanisms of polymer degradation and erosion*, **Biomaterials.** 17 (1996) 103–114.

- [33] L.G. Wade, *Organic chemistry*, Pearson, 2012.
- [34] E. Chiellini, R. Solaro, *Biodegradable polymers and plastics*, Springer US, Boston, MA, 2003.
- [35] G.G. Pitt, M.M. Gratzl, G.L. Kimmel, J. Surles, A. Schindler, *Aliphatic polyesters II. the degradation of poly (DL-lactide), poly (ϵ -caprolactone), and their copolymers in vivo*, **Biomaterials**. 2 (1981) 215–220.
- [36] L. Polgár, *Mechanisms of protease action*, CRC Press, 1989.
- [37] I. Vroman, L. Tighzert, *Biodegradable Polymers*, **Materials (Basel)**. 2 (2009) 307–344.
- [38] C.G. Pitt, R.W. Hendren, A. Schindler, S.C. Woodward, *The enzymatic surface erosion of aliphatic polyesters*, **J. Control. Release**. 1 (1984) 3–14.
- [39] L.E. Matolyak, J.K. Keum, K.M. Van de Voorde, L.T.J. Korley, *Synthetic approach to tailored physical associations in peptide-polyurea/polyurethane hybrids*, **Org. Biomol. Chem**. 15 (2017) 7607–7617.
- [40] L. Gu, Y. Jiang, J. Hu, *Facile preparation of highly stretchable and recovery peptide-polyurethane/ureas*, **Polymers (Basel)**. 10 (2018) 637.
- [41] B.A. Butruk-Raszeja, A. Kuźmińska, *Determination of polyurethane-grafted peptide (GSGREDVGSG) using bicinchoninic acid assay*, **Biotechniques**. 64 (2018) 245–253.
- [42] X. Ding, W. Chin, C.N. Lee, J.L. Hedrick, Y.Y. Yang, *Peptide-functionalized polyurethane coatings prepared via grafting-to strategy to selectively promote endothelialization*, **Adv. Healthc. Mater**. 7 (2018) 1700944.
- [43] L. Tang, J.W. Eaton, *Inflammatory responses to biomaterials*, **Am. J. Clin. Pathol**. 103 (1995) 466–471.
- [44] A. Coury, *Chemical and biochemical degradation of polymers*, **ChemInform**. 36 (2005).
- [45] M.A. Schubert, M.J. Wiggins, M.P. Schaefer, A. Hiltner, J.M. Anderson, *Oxidative biodegradation mechanisms of biaxially strained poly(etherurethane urea) elastomers*, **J. Biomed. Mater. Res**. 29 (1995) 337–347.
- [46] Q.H. Zhao, J.M. Anderson, A. Hiltner, G.A. Lodoen, C.R. Payet, *Theoretical analysis on cell size distribution and kinetics of foreign-body giant cell formation in vivo on polyurethane elastomers*, **J. Biomed. Mater. Res**. 26 (1992) 1019–1038.
- [47] F. Okada, *Beyond foreign-body-induced carcinogenesis: Impact of reactive oxygen species derived from inflammatory cells in tumorigenic conversion and tumor progression*, **Int. J. Cancer**. 121 (2007) 2364–2372.
- [48] S.K. Doke, S.C. Dhawale, *Alternatives to animal testing: A review*, **Saudi Pharm. J**. 23 (2015) 223–229.
- [49] F. Zucco, I. De Angelis, A. Stamatii, *Cellular models for in vitro toxicity testing*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1998, 395–422.

- [50] D. Bakker, C.A. van Blitterswijk, W.T. Daems, J.J. Grote, *Biocompatibility of six elastomers in vitro*, **J. Biomed. Mater. Res.** 22 (1988) 423–439.
- [51] M.S. Taylor, A.U. Daniels, K.P. Andriano, J. Heller, *Six bioabsorbable polymers: In vitro acute toxicity of accumulated degradation products*, **J. Appl. Biomater.** 5 (1994) 151–157.
- [52] S.A. Rosenbluth, G.R. Weddington, W.L. Guess, J. Autian, *Tissue culture method for screening toxicity of plastic materials to be used in medical practice*, **J. Pharm. Sci.** 54 (1965) 156–159.
- [53] T. Mosmann, *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*, **J. Immunol. Methods.** 65 (1983) 55–63.
- [54] W.F. den Dunnen, P.H. Robinson, R. van Wessel, A.J. Pennings, M.B. van Leeuwen, J.M. Schakenraad, *Long-term evaluation of degradation and foreign-body reaction of subcutaneously implanted poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone)*, **J. Biomed. Mater. Res.** 36 (1997) 337–46.
- [55] W.D. Holder, H.E. Gruber, A.L. Moore, C.R. Culberson, W. Anderson, K.J. Burg, D.J. Mooney, *Cellular ingrowth and thickness changes in poly-L-lactide and polyglycolide matrices implanted subcutaneously in the rat*, **J. Biomed. Mater. Res.** 41 (1998) 412–21.
- [56] P. Bruin, J. Smedinga, A.J. Pennings, M.F. Jonkman, *Biodegradable lysine diisocyanate-based poly(glycolide-co-epsilon-caprolactone)-urethane network in artificial skin*, **Biomaterials.** 11 (1990) 291–295.
- [57] K.A. Hooper, N.D. Macon, J. Kohn, *Comparative histological evaluation of new tyrosine-derived polymers and poly (L-lactic acid) as a function of polymer degradation*, **J. Biomed. Mater. Res.** 41 (1998) 443–454.
- [58] A.A. Sharkawy, B. Klitzman, G.A. Truskey, W.M. Reichert, *Engineering the tissue which encapsulates subcutaneous implants. I. Diffusion properties*, **J. Biomed. Mater. Res.** 37 (1997) 401–12.
- [59] J.M. Anderson, *Mechanisms of inflammation and infection with implanted devices*, **Cardiovasc. Pathol.** 2 (1993) 33–41.
- [60] N. Asadi, E. Alizadeh, A.R.D. Bakhshayesh, E. Mostafavi, A. Akbarzadeh, S. Davaran, *Fabrication and in vitro evaluation of nanocomposite hydrogel scaffolds based on gelatin/PCL-PEG-PCL for cartilage tissue engineering*, **ACS Omega.** 4 (2019) 449–457.
- [61] C. Sanhueza, F. Acevedo, S. Rocha, P. Villegas, M. Seeger, R. Navia, *Polyhydroxyalkanoates as biomaterial for electrospun scaffolds*, **Int. J. Biol. Macromol.** 124 (2019) 102–110.
- [62] P. Le Thi, Y. Lee, T.T. Hoang Thi, K.M. Park, K.D. Park, *Catechol-rich gelatin hydrogels in situ hybridizations with silver nanoparticle for enhanced antibacterial activity*, **Mater. Sci. Eng. C.** 92 (2018) 52–60.
- [63] B. Kundu, R. Rajkhowa, S.C. Kundu, X. Wang, *Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations*, **Adv. Drug Deliv. Rev.** 65 (2013) 457–470.

- [64] Z. Wang, J. Wang, Y. Jin, Z. Luo, W. Yang, H. Xie, K. Huang, L. Wang, *A Neuroprotective sericin hydrogel as an effective neuronal cell carrier for the repair of ischemic stroke*, **ACS Appl. Mater. Interfaces**. 7 (2015) 24629–24640.
- [65] X. Zhang, M.M.R. Khan, T. Yamamoto, M. Tsukada, H. Morikawa, *Fabrication of silk sericin nanofibers from a silk sericin-hope cocoon with electrospinning method*, **Int. J. Biol. Macromol.** 50 (2012) 337–347.
- [66] R. Xue, Y. Liu, Q. Zhang, C. Liang, H. Qin, P. Liu, K. Wang, X. Zhang, L. Chen, Y. Wei, *Shape changes and interaction mechanism of Escherichia coli cells treated with sericin and use of a sericin-based hydrogel for wound healing*, **Appl. Environ. Microbiol.** 82 (2016) 4663–4672.
- [67] S.C. Kundu, B.C. Dash, R. Dash, D.L. Kaplan, *Natural protective glue protein, sericin bioengineered by silkworms: Potential for biomedical and biotechnological applications*, **Prog. Polym. Sci.** 33 (2008) 998–1012.
- [68] A. Nishida, M. Yamada, T. Kanazawa, Y. Takashima, K. Ouchi, H. Okada, *Use of silk protein, sericin, as a sustained-release material in the form of a gel, sponge and film*, **Chem. Pharm. Bull.** 58 (2010) 1480–6.
- [69] W. Huang, D. Ebrahimi, N. Dinjaski, A. Tarakanova, M.J. Buehler, J.Y. Wong, D.L. Kaplan, *Synergistic integration of experimental and simulation approaches for the de novo design of silk-based materials*, **Acc. Chem. Res.** 50 (2017) 866–876.
- [70] P. Wang, H. He, R. Cai, G. Tao, M. Yang, H. Zuo, A. Umar, Y. Wang, *Cross-linking of dialdehyde carboxymethyl cellulose with silk sericin to reinforce sericin film for potential biomedical application*, **Carbohydr. Polym.** 212 (2019) 403–411.
- [71] S. Zhu, Q. Yuan, T. Yin, J. You, Z. Gu, S. Xiong, Y. Hu, *Self-assembly of collagen-based biomaterials: preparation, characterizations and biomedical applications*, **J. Mater. Chem. B.** 6 (2018) 2650–2676.
- [72] Y. Hu, W. Dan, S. Xiong, Y. Kang, A. Dhinakar, J. Wu, Z. Gu, *Development of collagen/polydopamine complexed matrix as mechanically enhanced and highly biocompatible semi-natural tissue engineering scaffold*, **Acta Biomater.** 47 (2017) 135–148.
- [73] X. Cheng, J. Fei, A. Kondyurin, K. Fu, L. Ye, M.M.M. Bilek, S. Bao, *Enhanced biocompatibility of polyurethane-type shape memory polymers modified by plasma immersion ion implantation treatment and collagen coating: An in vivo study*, **Mater. Sci. Eng. C.** 99 (2019) 863–874.
- [74] G. Dolete, B.M. Tihăuan, C.M. Kamerzan, O. Tutunaru, I.C. Mocanu, C. Balaş, I.L. Ardelean, S.S. Maier, *Development and sequential analysis of a collagen-chitosan wound management biomaterial*, **Rom. Biotechnol. Lett.** 24 (2019) 108–117.
- [75] M.S. Islam, A.M.Z. Rahman, M.H. Sharif, A. Khan, M. Abdulla-Al-Mamun, M. Todo, *Effects of compressive ratio and sintering temperature on mechanical properties of biocompatible collagen/hydroxyapatite composite scaffolds fabricated for bone tissue engineering*, **J. Asian Ceram. Soc.** 7 (2019) 183–198.
- [76] L. Li, H. Zeng, *Marine mussel adhesion and bio-inspired wet adhesives*, **Biotribology.** 5 (2016) 44–51.

- [77] P. Sun, J. Wang, X. Yao, Y. Peng, X. Tu, P. Du, Z. Zheng, X. Wang, *Facile preparation of mussel-inspired polyurethane hydrogel and its rapid curing behavior*, **ACS Appl. Mater. Interfaces**. 6 (2014) 12495–504.
- [78] B.P. Lee, P.B. Messersmith, J.N. Israelachvili, J.H. Waite, *Mussel-inspired adhesives and coatings*, **Annu. Rev. Mater. Res.** 41 (2011) 99–132.
- [79] D.S. Hwang, H. Zeng, A. Masic, M.J. Harrington, J.N. Israelachvili, J.H. Waite, *Protein- and metal-dependent interactions of a prominent protein in mussel adhesive plaques*, **J. Biol. Chem.** 285 (2010) 25850–25858.
- [80] N. Holten-Andersen, G.E. Fantner, S. Hohlbauch, J.H. Waite, F.W. Zok, *Protective coatings on extensible biofibres*, **Nat. Mater.** 6 (2007) 669–672.
- [81] V. V Papov, T. V Diamond, K. Biemann, J.H. Waite, *Hydroxyarginine-containing polyphenolic proteins in the adhesive plaques of the marine mussel *Mytilus edulis**, **J. Biol. Chem.** 270 (1995) 20183–20192.
- [82] M.A. Even, J. Wang, Z. Chen, *Structural information of mussel adhesive protein *mefp-3* acquired at various polymer/*mefp-3* solution interfaces*, **Langmuir**. 24 (2008) 5795–5801.
- [83] L.A. Burzio, J.H. Waite, *Cross-linking in adhesive quinoproteins: studies with model decapeptides*, **Biochemistry**. 39 (2000) 11147–11153.
- [84] J.H. Waite, X. Qin, *Polyphosphoprotein from the adhesive pads of *Mytilus edulis**, **Biochemistry**. 40 (2001) 2887–2893.
- [85] J.H. Waite, *Evidence for a repeating 3,4-dihydroxyphenylalanine- and hydroxyproline-containing decapeptide in the adhesive protein of the mussel, *Mytilus edulis* L.*, **J. Biol. Chem.** 258 (1983) 2911–2915.
- [86] D.R. Filpula, S.M. Lee, R.P. Link, S.L. Strausberg, R.L. Strausberg, *Structural and functional repetition in a marine mussel adhesive protein*, **Biotechnol. Prog.** 6 (1990) 171–177.
- [87] S.W. Taylor, J.H. Waite, M.M. Ross, J. Shabanowitz, D.F. Hunt, *Trans-2,3-cis-3,4-dihydroxyproline, a new naturally occurring amino acid, is the sixth residue in the tandemly repeated consensus decapeptides of an adhesive protein from *Mytilus edulis**, **J. Am. Chem. Soc.** 116 (1994) 10803–10804.
- [88] L.M. Rzepecki, K.M. Hansen, J.H. Waite, *Characterization of a cystine-rich polyphenolic protein family from the blue mussel *mytilus edulis* L.*, **Biol. Bull.** 183 (1992) 123–137.
- [89] K. Inoue, Y. Takeuchi, D. Miki, S. Odo, *Mussel adhesive plaque protein gene is a novel member of epidermal growth factor-like gene family*, **J. Biol. Chem.** 270 (1995) 6698–66701.
- [90] S.C. Warner, J.H. Waite, *Expression of multiple forms of an adhesive plaque protein in an individual mussel, *Mytilus edulis**, **Mar. Biol.** 134 (1999) 729–734.
- [91] H.Z. and, J. Herbert Waite, *Proteins in load-bearing junctions: the histidine-rich metal-binding protein of mussel byssus*, **Biochemistry**, 45 (2006) 14223–14231.

- [92] J. Yu, W. Wei, E. Danner, R.K. Ashley, J.N. Israelachvili, J.H. Waite, *Mussel protein adhesion depends on interprotein thiol-mediated redox modulation*, **Nat. Chem. Biol.** 7 (2011) 588–590.
- [93] T.H. Anderson, J. Yu, A. Estrada, M.U. Hammer, J.H. Waite, J.N. Israelachvili, *The contribution of DOPA to substrate-peptide adhesion and internal cohesion of mussel-inspired synthetic peptide films*, **Adv. Funct. Mater.** 20 (2010) 4196–4205.
- [94] Miaoer Yu, J. Hwang, T.J. Deming, *Role of l-3,4-Dihydroxyphenylalanine in mussel adhesive proteins*, **J. Am. Chem. Soc.** 121 (1999) 5825–5826.
- [95] H. Zeng, D.S. Hwang, J.N. Israelachvili, J.H. Waite, *Strong reversible Fe³⁺-mediated bridging between dopa-containing protein films in water*, **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 107 (2010) 12850–12853.
- [96] Q. Lu, D.S. Hwang, Y. Liu, H. Zeng, *Molecular interactions of mussel protective coating protein, mcfp-1, from Mytilus californianus*, **Biomaterials.** 33 (2012) 1903–1911.
- [97] Q. Lu, D.X. Oh, Y. Lee, Y. Jho, D.S. Hwang, H. Zeng, *Nanomechanics of cation- π interactions in aqueous solution*, **Angew. Chemie.** 125 (2013) 4036–4040.
- [98] Q. Lu, E. Danner, J.H. Waite, J.N. Israelachvili, H. Zeng, D.S. Hwang, *Adhesion of mussel foot proteins to different substrate surfaces*, **J. R. Soc. Interface.** 10 (2013) 20120759.
- [99] D.S. Hwang, H.J. Yoo, J.H. Jun, W.K. Moon, H.J. Cha, *Expression of functional recombinant mussel adhesive protein Mgf-5 in Escherichia coli*, **Appl. Environ. Microbiol.** 70 (2004) 3352–3359.
- [100] D.S. Hwang, Y. Gim, H.J. Yoo, H.J. Cha, *Practical recombinant hybrid mussel bioadhesive fp-151*, **Biomaterials.** 28 (2007) 3560–3568.
- [101] B.J. Kim, D.X. Oh, S. Kim, J.H. Seo, D.S. Hwang, A. Masic, D.K. Han, H.J. Cha, *Mussel-mimetic protein-based adhesive hydrogel*, **Biomacromolecules.** 15 (2014) 1579–1585.
- [102] B. Yang, N. Ayyadurai, H. Yun, Y.S. Choi, B.H. Hwang, J. Huang, Q. Lu, H. Zeng, H.J. Cha, *In vivo residue-specific dopa-incorporated engineered mussel bioglue with enhanced adhesion and water resistance*, **Angew. Chemie Int. Ed.** 53 (2014) 13360–13364.
- [103] M. Yu, T.J. Deming, *Synthetic polypeptide mimics of marine adhesives*, **Macromolecules.** 31 (1998) 4739–4745.
- [104] H. Yamamoto, Y. Sakai, K. Ohkawa, *Synthesis and wettability characteristics of model adhesive protein sequences inspired by a marine mussel*, **Biomacromolecules.** 1 (2000) 543–551.
- [105] H. Zhang, T. Zhao, B. Newland, P. Duffy, A.N. Annaidh, E.D. O’Cearbhaill, W. Wang, *On-demand and negative-thermo-swelling tissue adhesive based on highly branched ambivalent PEG–catechol copolymers*, **J. Mater. Chem. B.** 3 (2015) 6420–6428.

- [106] J.H. Ryu, Y. Lee, W.H. Kong, T.G. Kim, T.G. Park, H. Lee, *Catechol-functionalized chitosan/pluronic hydrogels for tissue adhesives and hemostatic materials*, **Biomacromolecules**. 12 (2011) 2653–2659.
- [107] S. Hong, K. Yang, B. Kang, C. Lee, I.T. Song, E. Byun, K.I. Park, S.W. Cho, H. Lee, *Hyaluronic acid catechol: a biopolymer exhibiting a pH-dependent adhesive or cohesive property for human neural stem cell engineering*, **Adv. Funct. Mater.** 23 (2013) 1774–1780.
- [108] B.K. Ahn, D.W. Lee, J.N. Israelachvili, J.H. Waite, *Surface-initiated self-healing of polymers in aqueous media*, **Nat. Mater.** 13 (2014) 867–872.
- [109] Y. Lee, H.J. Chung, S. Yeo, C.H. Ahn, H. Lee, P.B. Messersmith, T.G. Park, *Thermo-sensitive, injectable, and tissue adhesive sol–gel transition hyaluronic acid/pluronic composite hydrogels prepared from bio-inspired catechol-thiol reaction*, **Soft Matter**. 6 (2010) 977.
- [110] N. Holten-Andersen, M.J. Harrington, H. Birkedal, B.P. Lee, P.B. Messersmith, K.Y.C. Lee, J.H. Waite, *pH-induced metal-ligand cross-links inspired by mussel yield self-healing polymer networks with near-covalent elastic moduli*, **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 108 (2011) 2651–5.
- [111] M. Krogsgaard, M.A. Behrens, J.S. Pedersen, H. Birkedal, *Self-healing mussel-inspired multi-pH-responsive hydrogels*, **Biomacromolecules**. 14 (2013) 297–301.
- [112] B. Ates, S. Koytepe, M.G. Karaaslan, S. Balcioglu, S. Gulgen, M. Demirbilek, E.B. Denkbaz, *Chlorogenic acid containing bioinspired polyurethanes: biodegradable medical adhesive materials*, **Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.** 64 (2015) 611–619.
- [113] K.W. Kim, D.J. Chung, *The Synthesis of isocyanated DOPA derivatives for bioadhesives application: Part I*, **Adv. Polym. Technol.** 32 (2013) 21338–21343.
- [114] P. Sun, L. Tian, Z. Zheng, X. Wang, *Dopamine-containing mussel mimetic polyurethane*, **Acta Polym. Sin.** (2009) 803–808.
- [115] J. Duan, W. Wu, Z. Wei, D. Zhu, H. Tu, A. Zhang, *Synthesis of functional catechols as monomers of mussel-inspired biomimetic polymers*, **Green Chem.** 20 (2018) 912–920.
- [116] J. Chen, Y. Peng, Z. Zheng, P. Sun, X. Wang, *Silver-releasing and antibacterial activities of polyphenol-based polyurethanes*, **J. Appl. Polym. Sci.** 132 (2015) 41349–41354.
- [117] I. You, S.M. Kang, Y. Byun, H. Lee, *Enhancement of blood compatibility of poly(urethane) substrates by mussel-inspired adhesive heparin coating*, **Bioconjug. Chem.** 22 (2011) 1264–1269.
- [118] S. Zhao, Z. Wang, W. Zhang, J. Li, S. Zhang, A. Huang, *Dopamine-mediated pre-crosslinked cellulose/polyurethane block elastomer for the preparation of robust biocomposites*, **ACS Omega**. 3 (2018) 10657–10667.
- [119] M.H. Kim, J.Y. Cheon, D.H. Kang, W.H. Park, *Effect of polydopamine coating on various properties of polyurethane nanofibrous web*, **Polym. Korea**. 42 (2018) 643–648.

- [120] K. Autumn, Y.A. Liang, S.T. Hsieh, W. Zesch, W.P. Chan, T.W. Kenny, R. Fearing, R.J. Full, *Adhesive force of a single gecko foot-hair*, **Nature**. 405 (2000) 681–685.
- [121] N.S. Pesika, N. Gravish, M. Wilkinson, B. Zhao, H. Zeng, Y. Tian, J. Israelachvili, K. Autumn, *The crowding model as a tool to understand and fabricate gecko-inspired dry adhesives*, **J. Adhes.** 85 (2009) 512–525.
- [122] K. Jin, Y. Tian, J.S. Erickson, J. Puthoff, K. Autumn, N.S. Pesika, *Design and fabrication of gecko-inspired adhesives*, **Langmuir**. 28 (2012) 5737–5742.
- [123] H.E. Jeong, J.-K. Lee, H.N. Kim, S.H. Moon, K.Y. Suh, *A nontransferring dry adhesive with hierarchical polymer nanohairs*, **Proc. Natl. Acad. Sci.** 106 (2009) 5639–5644.
- [124] J. Charnley, *Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur*, **J. Bone Joint Surg. Br.** 42-B (1960) 28–30.
- [125] S. Marangoz, *Kemik çimentosu*, **TOTBİD Derg.** 10 (2011) 103–108.
- [126] A.M. Moursi, A. V. Winnard, P.L. Winnard, J.J. Lannutti, R.R. Seghi, *Enhanced osteoblast response to a polymethylmethacrylate–hydroxyapatite composite*, **Biomaterials**. 23 (2002) 133–144.
- [127] M.J. Dalby, L. Di Silvio, E.J. Harper, W. Bonfield, *Increasing hydroxyapatite incorporation into poly(methylmethacrylate) cement increases osteoblast adhesion and response*, **Biomaterials**. 23 (2002) 569–576.
- [128] N. Passuti, F. Gouin, *Antibiotic-loaded bone cement in orthopedic surgery*, **Joint. Bone. Spine**. 70 (2003) 169–174.
- [129] J.G.E. Hendriks, J.R. van Horn, H.C. van der Mei, H.J. Busscher, *Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection*, **Biomaterials**. 25 (2004) 545–56.
- [130] S.B. Kim, Y.J. Kim, T.L. Yoon, S.A. Park, I.H. Cho, E.J. Kim, I.A. Kim, J.W. Shin, *The characteristics of a hydroxyapatite–chitosan–PMMA bone cement*, **Biomaterials**. 25 (2004) 5715–5723.
- [131] S.V. Dorozhkin, *Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials*, **J. Mater. Sci.** 44 (2009) 2343–2387.
- [132] S. Takagi, L.C. Chow, *Formation of macropores in calcium phosphate cement implants*, **J. Mater. Sci. Mater. Med.** 12 (2001) 135–139.
- [133] M.P. Ginebra, *Calcium phosphate bone cements*, Woodhead Publishing, (2008), 206–230.
- [134] M. Julien, I. Khairoun, R.Z. LeGeros, S. Delplace, P. Pilet, P. Weiss, G. Daculsi, J.M. Bouler, J. Guicheux, *Physico-chemical–mechanical and in vitro biological properties of calcium phosphate cements with doped amorphous calcium phosphates*, **Biomaterials**. 28 (2007) 956–965.
- [135] R. Pignatello, *Biomaterials Applications for Nanomedicine*, **InTech**, Rijeka, 2011.

- [136] D.F. Farrar, *Bone adhesives for trauma surgery: A review of challenges and developments*, **Int. J. Adhes. Adhes.** 33 (2012) 89–97.
- [137] Z. Eğilten Baştüzel, D. Kahraman, S. Eryılmaz, A. Uysalel, Ü. Özyurda, *Sternal komplikasyonlar açısından risk taşıyan hastalarda profilaktik 8-figürü ve robicsek metodu kombinasyonu*, **Türkiye Klin. J. Med. Sci.** 26 (2006) 51–55.
- [138] J.C. Dieselman, *Comparison of alternative rigid sternal fixation techniques*, PhD Thesis, Worcester Polytechnic Institute, 2011.
- [139] Ö. Öztekin, *Sternotomi ve torakotomi uygulamasının respiratuvar kas gücü üzerine etkileri*, **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi**, 2011.
- [140] W. Ozaki, S.R. Buchman, M.D. Iannettoni, E.P. Frankenburg, *Biomechanical study of sternal closure using rigid fixation techniques in human cadavers*, **Ann. Thorac. Surg.** 65 (1998) 1660–1665.
- [141] S. Glennie, D. Shepherd, R. Jutley, *Strength of wired sternotomy closures: effect of number of wire twists*, **Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.** 2 (2003) 3–5.
- [142] A.H. Kiessling, F. Isgro, U. Weisse, A. Möltner, W. Saggau, J. Boldt, *Advanced sternal closure to prevent dehiscence in obese patients*, **Ann. Thorac. Surg.** 80 (2005) 1537–1539.
- [143] A. Christakis, A. Sandefer, J. Dieselman, J. Ahn, *Design of an optimized rigid fixation system for the osteoporotic sternum*, 2009.
- [144] D.H. Song, R.F. Lohman, J.D. Renucci, V. Jeevanandam, J. Raman, *Primary sternal plating in high-risk patients prevents mediastinitis*, **Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.** 26 (2004) 367–372.
- [145] L.S. Levin, A.S. Miller, A.H. Gajjar, K.D. Bremer, J. Spann, C.A. Milano, D. Erdmann, *An innovative approach for sternal closure*, **Ann. Thorac. Surg.** 89 (2010) 1995–1999.
- [146] J. Broadhurst, N. Moorjani, S. Ohri, *Traumatic fracture of nitinol thermoreactive sternal clips*, **Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.** 10 (2010) 465–466.
- [147] W. Cheng, D.E. Cameron, K.E. Warden, J.D. Fonger, V.L. Gott, *Biomechanical study of sternal closure techniques*, **Ann. Thorac. Surg.** 55 (1993) 737–40.
- [148] W.E. McGregor, D.R. Trumble, J.A. Magovern, *Mechanical analysis of midline sternotomy wound closure*, **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** 117 (1999) 1144–50.
- [149] H.B. Bingol, A. Altin, T. Bal, S. Agopcan-Cinar, S. Kizilel, D. Avci, *Synthesis and evaluation of new phosphonic acid-functionalized acrylamides with potential biomedical applications*, **J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.** 53 (2015) 2755–2767.
- [150] E.A. Abou Neel, V. Salih, P.A. Revell, A.M. Young, *Viscoelastic and biological performance of low-modulus, reactive calcium phosphate-filled, degradable, polymeric bone adhesives*, **Acta Biomater.** 8 (2012) 313–320.
- [151] J. Park, Q. Ye, E.M. Topp, A. Misra, S.L. Kieweg, P. Spencer, *Effect of photoinitiator system and water content on dynamic mechanical properties of a light-cured bisGMA/HEMA dental resin*, **J. Biomed. Mater. Res. Part A.** 9999A (2009) 1245–1251.

- [152] J.G. Park, Q. Ye, E.M. Topp, C.H. Lee, E.L. Kostoryz, A. Misra, P. Spencer, *Dynamic mechanical analysis and esterase degradation of dentin adhesives containing a branched methacrylate*, **J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.** 91B (2009) 61–70.
- [153] A. Arslan, *Akrilatların fotopolimerizasyonu ile hidrojellerin üretimi ve kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanımları*, **Hacettepe Üniversitesi**, 2006.
- [154] V. Shukla, M. Bajpai, D.K. Singh, M. Singh, R. Shukla, *Review of basic chemistry of UV-curing technology*, **Pigment Resin Technol.** 33 (2004) 272–279.
- [155] Y. Yagci, S. Jockusch, N.J. Turro, *Photoinitiated Polymerization: Advances, Challenges, and Opportunities*, **Macromolecules.** 43 (2010) 6245–6260.
- [156] F.J. Kao, G. Manivannan, S.P. Sawan, *UV curable bioadhesives: copolymers of N-vinyl pyrrolidone*, **J. Biomed. Mater. Res.** 38 (1997) 191–196.
- [157] K. Ono, M. Ishihara, Y. Ozeki, H. Deguchi, M. Sato, Y. Saito, H. Yura, M. Sato, M. Kikuchi, A. Kurita, T. Maehara, *Experimental evaluation of photocrosslinkable chitosan as a biologic adhesive with surgical applications*, **Surgery.** 130 (2001) 844–850.
- [158] P. Ferreira, J.F.J. Coelho, M.H. Gil, *Development of a new photocrosslinkable biodegradable bioadhesive*, **Int. J. Pharm.** 352 (2008) 172–181.
- [159] J. Xue, T. Wang, J. Nie, D. Yang, *Preparation and characterization of a bioadhesive with poly (vinyl alcohol) crosslinking agent*, **J. Appl. Polym. Sci.** 127 (2013) 5051–5058.
- [160] D.S. Marques, J.M.C. Santos, P. Ferreira, T.R. Correia, I.J. Correia, M.H. Gil, C.M.S.G. Baptista, *Photocurable bioadhesive based on lactic acid*, **Mater. Sci. Eng. C.** 58 (2016) 601–609.
- [161] J.M.C. Santos, D.S. Marques, P. Alves, T.R. Correia, I.J. Correia, C.M.S.G. Baptista, P. Ferreira, *Synthesis, functionalization and characterization of UV-curable lactic acid based oligomers to be used as surgical adhesives*, **React. Funct. Polym.** 94 (2015) 43–54.
- [162] A.M. Young, S.M. Ho, *Drug release from injectable biodegradable polymeric adhesives for bone repair*, **J. Control. Release.** 127 (2008) 162–172.
- [163] M.W. Grinstaff, *Designing hydrogel adhesives for corneal wound repair*, **Biomaterials.** 28 (2007) 5205–5214.
- [164] M.D. Brigham, A. Bick, E. Lo, A. Bendali, J.A. Burdick, A. Khademhosseini, *Mechanically robust and bioadhesive collagen and photocrosslinkable hyaluronic acid semi-interpenetrating networks*, **Tissue Eng. Part A.** 15 (2009) 1645–1653.
- [165] B. Ates, S. Koytepe, M.G. Karaaslan, S. Balcioglu, S. Gulgen, *Biodegradable non-aromatic adhesive polyurethanes based on disaccharides for medical applications*, **Int. J. Adhes. Adhes.** 49 (2014) 90–96.
- [166] M.H. Tavassoli-Kafrani, J.M. Curtis, F.R. van de Voort, *A primary method for the determination of hydroxyl value of polyols by fourier transform mid-infrared spectroscopy*, **J. Am. Oil Chem. Soc.** 91 (2014) 925–933.

- [167] H. Wang, X. Zhang, J. Li, *Structure and fluorescent performance of waterborne polyurethane-acrylate based on a carbazole derivative*, **Adv. Polym. Technol.** 37 (2018) 498–503.
- [168] P. Glass, H. Chung, N.R. Washburn, M. Sitti, *Enhanced reversible adhesion of dopamine methacrylamide-coated elastomer microfibrillar structures under wet conditions*, **Langmuir.** 25 (2009) 6607–6612.
- [169] S. Balcioglu, H. Parlakpinar, N. Vardi, E.B. Denkbaz, M.G. Karaaslan, S. Gulgen, E. Taslidere, S. Koytepe, B. Ates, *Design of xylose-based semisynthetic polyurethane tissue adhesives with enhanced bioactivity properties*, **ACS Appl. Mater. Interfaces.** 8 (2016) 4456–4466.
- [170] D. Lu, H. Wang, X. Wang, Y. Li, H. Guo, S. Sun, X. Zhao, Z. Yang, Z. Lei, *Biomimetic chitosan-graft-polypeptides for improved adhesion in tissue and metal*, **Carbohydr. Polym.** 215 (2019) 20–28.
- [171] B. Ates, S. Koytepe, M.G. Karaaslan, S. Balcioglu, S. Gulgen, M. Demirbilek, E.B. Denkbaz, *Chlorogenic acid containing bioinspired polyurethanes: biodegradable medical adhesive materials*, **Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.** 64 (2015) 611–619.
- [172] C. Liu, K.W. Chan, J. Shen, H.M. Wong, K.W. Kwok Yeung, S.C. Tjong, *Melt-compounded polylactic acid composite hybrids with hydroxyapatite nanorods and silver nanoparticles: biodegradation, antibacterial ability, bioactivity and cytotoxicity*, **RSC Adv.** 5 (2015) 72288–72299.
- [173] J.P. Anhalt, *Assay of gentamicin in serum by high-pressure liquid chromatography*, **Antimicrob. Agents Chemother.** 11 (1977) 651–655.
- [174] C. Liu, J. Shen, K.W.K. Yeung, S.C. Tjong, *development and antibacterial performance of novel polylactic acid-graphene oxide-silver nanoparticle hybrid nanocomposite mats prepared by electrospinning*, **ACS Biomater. Sci. Eng.** 3 (2017) 471–486.
- [175] G.V. Kumar, C.H. Su, P. Velusamy, *Preparation and characterization of kanamycin-chitosan nanoparticles to improve the efficacy of antibacterial activity against nosocomial pathogens*, **J. Taiwan Inst. Chem. Eng.** 65 (2016) 574–583.
- [176] S.R. David, N. Abd Malek, A.H. Mahadi, S. Chakravarthi, R. Rajabalaya, *Development of controlled release silicone adhesive-based mupirocin patch demonstrates antibacterial activity on live rat skin against Staphylococcus aureus*, **Drug Des. Devel. Ther.** 12 (2018) 481–494.
- [177] J.I. Boxberger, D.J. Adams, V. Diaz-Doran, N.B. Akkarapaka, E.D. Kolb, *Radius fracture repair using volumetrically expanding polyurethane bone cement*, **J. Hand Surg. Am.** 36 (2011) 1294–1302.
- [178] D.B. Hazer, B. Hazer, N. Dinçer, *Soft tissue response to the presence of polypropylene-G-poly(ethylene glycol) comb-type graft copolymers containing gold nanoparticles*, **J. Biomed. Biotechnol.** 2011 (2011) 956169.
- [179] Y. Liu, H. Meng, S. Konst, R. Sarmiento, R. Rajachar, B.P. Lee, *Injectable dopamine-modified poly(ethylene glycol) nanocomposite hydrogel with enhanced*

adhesive property and bioactivity, **ACS Appl. Mater. Interfaces**. 6 (2014) 16982–16992.

[180] B. Apaydin Yildirim, S. Kordali, K.A. Terim Kapakin, F. Yildirim, E. Aktas Senocak, S. Altun, *Effect of Helichrysum plicatum DC. subsp. plicatum ethanol extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats*, **J. Zhejiang Univ. B**. 18 (2017) 501–511.

[181] R. Khorramirouz, J.L. Go, C. Noble, S. Jana, E. Maxson, A. Lerman, M.D. Young, *A novel surgical technique for a rat subcutaneous implantation of a tissue engineered scaffold*, **Acta Histochem**. 120 (2018) 282–291.

[182] D.M. Morkhade, V.S. Nande, U. V Barabde, S.B. Joshi, *Study of biodegradation and biocompatibility of PEGylated rosin derivatives*, **J. Bioact. Compat. Polym**. 32 (2017) 628–640.

[183] L.M. Hillegass, D.E. Griswold, B. Brickson, C. Albrightson-Winslow, *Assessment of myeloperoxidase activity in whole rat kidney*, **J. Pharmacol. Methods**. 24 (1990) 285–295.

[184] S. Balcioglu, H. Parlakpinar, N. Vardi, E.B. Denkbaz, M.G. Karaaslan, S. Gulgen, E. Taslidere, S. Koytepe, B. Ates, *Design of Xylose-Based Semisynthetic Polyurethane Tissue Adhesives with Enhanced Bioactivity Properties*, **ACS Appl. Mater. Interfaces**. 8 (2016) 4456–4466.

[185] J.P. Eiserich, M. Hristova, C.E. Cross, A.D. Jones, B.A. Freeman, B. Halliwell, A. van der Vliet, *Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils*, **Nature**. 391 (1998) 393–397.

[186] Z. Bayramoglu, Y. Durak, M. Bayram, O.L. Ulusoy, B. Caynak, E. Sagbas, B. Akpinar, *Bone cement-enhanced sternal closure technique in cardiac surgery: effects on sternal union, pain and life quality*, **J. Cardiothorac. Surg**. 8 (2013) 182.

[187] Y. Yu, J. Wang, J. Zong, S. Zhang, Q. Deng, S. Liu, *Synthesis of a fluoro-diol and preparation of fluorinated waterborne polyurethanes with high elongation at break*, **J. Macromol. Sci. Part A**. 55 (2018) 183–191.

[188] X. Lai, J. Liu, G. Liu, L. Wang, Q. Ren, *Study on synthesis and thermal stability of non-amine waterborne polyurethane-polyacrylate*, **J. Appl. Sci. Engineering**. 22 (2019) 145–152.

[189] E. Baştürk, B. Oktay, M.V. Kahraman, *Dual-crosslinked thiol-ene/sol gel hybrid electrospun nanowires: preparation and characterization*, **J. Polym. Res**. 22 (2015) 133. doi:10.1007/s10965-015-0784-5.

[190] M.N. Park, S.W. Oh, B.H. Ahn, M.J. Moon, Y.S. Kang, *Synthesis of poly(methyl urethane) acrylate oligomer using 2-isocyanatoethyl methacrylate for UV curable coating*, **J. Nanosci. Nanotechnol**. 9 (2009) 1277–1280.

[191] J. Xu, Y. Jiang, T. Zhang, Y. Dai, D. Yang, F. Qiu, Z. Yu, P. Yang, *Synthesis of UV-curing waterborne polyurethane-acrylate coating and its photopolymerization kinetics using FT-IR and photo-DSC methods*, **Prog. Org. Coatings**. 122 (2018) 10–18.

[192] J. Xu, Y. Jiang, F. Qiu, Y. Dai, D. Yang, Z. Yu, P. Yang, *Synthesis, mechanical properties and iron surface conservation behavior of UV-curable waterborne*

polyurethane-acrylate coating modified with inorganic carbonate, **Polym. Bull.** 75 (2018) 4713–4734.

[193] J.Y. Kim, S.B. Ryu, K.D. Park, *Preparation and characterization of dual-crosslinked gelatin hydrogel via Dopa-Fe³⁺ complexation and fenton reaction*, **J. Ind. Eng. Chem.** 58 (2018) 105–112.

[194] K. Marcisz, J. Romanski, Z. Stojek, M. Karbarz, *Environmentally sensitive hydrogel functionalized with electroactive and complexing-iron(III) catechol groups*, **J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.** 55 (2017) 3236–3242.

[195] B.P. Lee, M.H. Lin, A. Narkar, S. Konst, R. Wilharm, *Modulating the movement of hydrogel actuator based on catechol–iron ion coordination chemistry*, **Sensors Actuators B Chem.** 206 (2015) 456–462.

[196] K. Li, S. Jin, J. Li, H. Chen, *Improvement in antibacterial and functional properties of mussel-inspired cellulose nanofibrils/gelatin nanocomposites incorporated with graphene oxide for active packaging*, **Ind. Crops Prod.** 132 (2019) 197–212.

[197] C.A. Acevedo, Y. Olguín, M. Briceño, J.C. Forero, N. Osses, P. Díaz-Calderón, A. Jaques, R. Ortiz, *Design of a biodegradable UV-irradiated gelatin-chitosan/nanocomposed membrane with osteogenic ability for application in bone regeneration*, **Mater. Sci. Eng. C.** 99 (2019) 875–886.

[198] P. Pankongadisak, N. Jaikaew, K. Kiti, B. Chuenjitkuntaworn, P. Supaphol, O. Suwanton, *The potential use of gentamicin sulfate-loaded poly(L-lactic acid)-sericin hybrid scaffolds for bone tissue engineering*, **Polym. Bull.** 76 (2019) 2867–2885.

[199] P. Chitichotpanya, P. Pisitsak, C. Chitichotpanya, *Sericin–copper-functionalized silk fabrics for enhanced ultraviolet protection and antibacterial properties using response surface methodology*, **Text. Res. J.** 89 (2019) 1166–1179.

[200] J.C. Debastiani, A.J. Santana, L. de F.C. Ribeiro, R.M.C. Brancalhão, G.R.F. Bertolini, *Sericin silk protein in peripheral nervous repair associated with the physical exercise of swimming in Wistar rats*, **Neurol. Res.** 41 (2019) 326–334.

[201] H.W. Kwak, J. Eom, S.Y. Cho, M.E. Lee, H.-J. Jin, *High-toughness natural polymer nonwoven preforms inspired by silkworm cocoon structure*, **Int. J. Biol. Macromol.** 127 (2019) 146–152.

[202] K. Sivaraman, K. Muthukumar, C. Shanthi, *A potential bioactive peptide candidate for biomaterial and tissue engineering applications*, **Life Sci.** 226 (2019) 140–148.

[203] R.M. Silverstein, F.X. Webster, D.J. Kiemle, D.L. Bryce, *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1981.

[204] D. Kunwong, N. Sumanochitraporn, S. Kaewpirom, *Curing behavior of a UV-curable coating based on urethane acrylate oligomer: the influence of reactive monomers*, **Songklanakar J. Sci. Technol.** 33 (2011) 201–207.

[205] E. Erdik, *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Gazi Büro Kitabevi, Ankara, 2008.

- [206] K. Son, J. Lee, *Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol) based thermo-responsive hydrogels for cell sheet engineering*, **Materials (Basel)**. 9 (2016) 854.
- [207] D. Lu, Y. Li, X. Wang, T. Li, Y. Zhang, H. Guo, S. Sun, X. Wang, Y. Zhang, Z. Lei, *All-in-one hyperbranched polypeptides for surgical adhesives and interventional embolization of tumors*, **J. Mater. Chem. B**. 6 (2018) 7511–7520.
- [208] M. Ark, P. Boughton, A. Lauto, G.T. Tran, Y. Chen, P.H. Cosman, C.R. Dunstan, *Characterisation of a novel light activated adhesive scaffold: Potential for device attachment*, **J. Mech. Behav. Biomed. Mater.** 62 (2016) 433–445.
- [209] R.A. Chivers, R.G. Wolowacz, *The strength of adhesive-bonded tissue joints*, **Int. J. Adhes. Adhes.** 17 (1997) 127–132.
- [210] D. Lu, H. Wang, T. Li, Y. Li, F. Dou, S. Sun, H. Guo, S. Liao, Z. Yang, Q. Wei, Z. Lei, *Mussel-inspired thermoresponsive polypeptide–pluronic copolymers for versatile surgical adhesives and hemostasis*, **ACS Appl. Mater. Interfaces**. 9 (2017) 16756–16766.
- [211] D. Lu, H. Wang, T. Li, Y. Li, X. Wang, P. Niu, H. Guo, S. Sun, X. Wang, X. Guan, H. Ma, Z. Lei, *Versatile surgical adhesive and hemostatic materials: synthesis, properties, and application of thermoresponsive polypeptides*, **Chem. Mater.** 29 (2017) 5493–5503.
- [212] N. Pandey, A. Hakamivala, C. Xu, P. Hariharan, B. Radionov, Z. Huang, J. Liao, L. Tang, P. Zimmern, K.T. Nguyen, Y. Hong, *Biodegradable nanoparticles enhanced adhesiveness of mussel-like hydrogels at tissue interface*, **Adv. Healthc. Mater.** 7 (2018) 1701069.
- [213] A.J. Spooner, H.E.M. Mewhort, L.M. DiFrancesco, P.W.M. Fedak, *Adhesive-enhanced sternal closure: feasibility and safety of late sternal reentry*, **Case Rep. Surg.** 2017 (2017) 1–3.
- [214] O. Jeon, J.E. Samorezov, E. Alsberg, *Single and dual crosslinked oxidized methacrylated alginate/PEG hydrogels for bioadhesive applications*, **Acta Biomater.** 10 (2014) 47–55.
- [215] S. Sahan, P. Hosseinian, D. Ozdil, M. Turk, H.M. Aydin, *Polyurethane/tricalcium phosphate bone adhesives and substitutes for load bearing applications*, **J. Biomater. Tissue Eng.** 7 (2017) 401–407.
- [216] C.C. Yeh, C.J. Chen, Y. Tang, K.C. Yang, C.C. Wu, *Biodegradation patterns of injected composite bone cements in porcine vertebral bodies: A study using quantitative computed tomography*, **Formos. J. Surg.** 52 (2019) 45.
- [217] H. Zhang, L. Bré, T. Zhao, B. Newland, M.D. Costa, W. Wang, *A biomimetic hyperbranched poly(amino ester)-based nanocomposite as a tunable bone adhesive for sternal closure*, **J. Mater. Chem. B**. 2 (2014) 4067–4071.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Sevgi BALCIOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: ÇARŞAMBA-SAMSUN/1990

e-posta: sbalcioglu@firat.edu.tr

Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2008-2012

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı, 2012-2015

Mesleki Deneyim ve Ödüller:

1. Kimyagerler Derneği, 2019 Yılı 3. Araştırma Teşvik Ödülü, Biyokimya Kategorisi
2. Burhan Ateş, Süleyman Köytepe, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gülgen, Emir Baki Denkbaş. **3. AR-GE Proje Pazarı, Akademisyen Kategorisi, 3.'lük Ödülü**, "Sakkarit Temelli Sağlığa Zararlı Olmayan Poliüretan Kağıt Yapıştırıcısı Üretimi", Kasım 2013, İstanbul.
3. **Sevgi Balcıoğlu**, "Serisin Temelli Poliüretan-Akrilat Sert Doku Yapıştırıcılarının Hazırlanması" başlıklı Poster 1. lik Ödülü, Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart, Antalya.

Tezden Türetilen Yayınlar/Sunumlar

1. Burhan Ateş, Süleyman Köytepe, Sevgi Balcıoğlu, Ahmet Ulu, Samir Abbas Ali Noma, İmren Özcan. Sternal Kapamada Kullanılmak Üzere Jelatin İçeren UV-Kürlenabilir Poliüretan-Akrilat Sert Doku Yapıştırıcılarının Geliştirilmesi. (*Sözlü Sunum*). BIOMED 2018-TR, 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 15-16 Aralık 2018, İstanbul, Türkiye.
2. Sevgi Balcıoğlu, Ahmet Ulu, Samir Abbas Ali Noma, Canbolat Gürses, Merve Gökşin Karaaslan, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Preparation Of Sericin Based UV-Curing Multifunctional Polyurethane Tissue Adhesives. SANKO University Innovation in Medicine Summit-4, 11-13 October 2018, Gaziantep, Turkey.
3. Merve Gökşin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Ahmet Ulu, İmren Özcan, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Farklı Oranda Hidroksil Uç Gruba Sahip UV Kürleneyen Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcılarının Hazırlanması. (*Kısa Sözlü Sunum*). Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.

Yayın Listesi:

Uluslararası Yayınlar

1. Burhan Ates, Suleyman Koytepe, **Sevgi Balcioglu**, Merve Goksin Karaaslan, Unzile Kelestemur, Selam Gulgen, Onural Ozhan. Biomimetic approach to tunable adhesion of polyurethane adhesives through Fe³⁺ crosslinking and hydrophobic tween units with balance of adhesion/cohesion forces, *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2019, 95, 102396.
2. Mustafa Erkan Özgür, Ahmet Ulu, İmren Özcan, **Sevgi Balcioglu**, Burhan Ateş, Süleyman Köytepe. Investigation of toxic effects of amorphous SiO₂ nanoparticles on motility and oxidative stress markers in rainbow trout sperm cells, *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26, 15641-15652.
3. Gülnihan Onar, Canbolat Gürses, Mert Olgun Karataş, **Sevgi Balcioglu**, Nuriye Akbay, Namık Özdemir, Burhan Ateş, Bülent Alıcı. Palladium(II) and ruthenium(II) complexes of benzotriazole functionalized N-heterocyclic carbenes: Cytotoxicity, antimicrobial, and DNA interaction studies, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2019, 886, 48-56.
4. Idil Karaca Acari, Ismet Yilmaz, Suleyman Koytepe, Burhan Ates, **Sevgi Balcioglu** and Turgay Seckin. Synthesis, Characterization of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane Metronidazole Conjugate and Determination of Antibacterial, Biocompatible Properties, *Acta Chimica and Pharmaceutica Indica*, 2018, 8, 3, 1-15.
5. Gülnihan Onar, Mert Olgun Karatas, **Sevgi Balcioglu**, Tuğba Taşkın Tok, Canbolat Gürses, Işın Kılıç-Cıkla, Namık Özdemir, Burhan Ates, Bülent Alıcı. Benzotriazole functionalized N-heterocyclic carbene–silver(I) complexes: Synthesis, cytotoxicity, antimicrobial, DNA binding, and molecular docking studies, *Polyhedron*, 2018, 153, 31–40.
6. Mustafa Özgür, Ahmet Ulu, **Sevgi Balcioglu**, İmren Özcan, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. The Toxicity Assessment of Iron Oxide (Fe₃O₄) Nanoparticles on Physical and Biochemical Quality of Rainbow Trout Spermatozoon, *Toxics*, 2018, 6, 4, 62.
7. Mitat Akkoç, **Sevgi Balcioglu**, Canbolat Gürses, Tugba Taskin Tok, Burhan Ates, Sedat Yasar. Protonated water-soluble N-heterocyclic carbene ruthenium(II) complexes: Synthesis, cytotoxic and DNA binding properties and molecular docking study. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2018, 869, 67-74.
8. Mustafa Erkan Özgür, **Sevgi Balcioglu**, Ahmet Ulu, İmren Özcan, Fatih Okumuş, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. The *in vitro* toxicity evolution of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles on kinematics and biochemical quality of rainbow trout sperm cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2018, 62, 11–19.

9. Ahmet Ulu, **Sevgi Balcioglu**, Emre Birhanli, Ayse Sarimeseli, Rukiye Keskin, Suleyman Koytepe, Burhan Ates. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/boric acid composite hydrogel as soft contact lens material: Thermal, optical, rheological, and enhanced antibacterial properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 2018 135 (35), 1-11.
10. Özgül Karlık, **Sevgi Balcioglu**, Mert Olgun Karatas, Burhan Ates, Bülent Alici, Namık Özdemir. Synthesis, structural characterization and cytotoxicity studies of T-shaped silver(I) complexes derived from 1-benzyl-3H-benzimidazolium p-toluenesulfonates. *Polyhedron*, 2018, 142, 63-70.
11. Mustafa Erkan Ozgur, Ahmet Ulu, **Sevgi Balcioglu**, Imren Ozcan, Suleyman Koytepe, Burhan Ates. Investigation of Toxicity Properties of Flower-like ZnO Nanoparticles on *Cyprinus carpio* Sperm Cells Using Computer-Assisted Sperm Analysis (CASA). *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 2018, 18, 771-780.
12. Aydın Aktas, Unzile Keleştemur, Yetkin Gök, **Sevgi Balcioglu**, Burhan Ates, Muhittin Aygün. 2-morpholinoethyl-substituted N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their silver(I)NHC complexes: synthesis, crystal structure and in vitro anticancer properties. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2018, 15 (1), 131-139.
13. **Balcioglu, Sevgi**; Parlakpinar, Hakan; Vardi, Nigar; Denkbas, Emir; Karaaslan, Merve; Gulgen, Selam; Taslidere, Elif; Köytepe, Süleyman; Ates, Burhan. Design of Xylose-Based Semisynthetic Polyurethane Tissue Adhesives with Enhanced Bioactivity Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8 (7), 4456–4466.
14. Doganay K, Kelestemur U, **Balcioglu S**, Ates B, Altundas A. Synthesis, Reaction and Evaluation of Anticancer Activity of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[4,5]seleno[2,3-d]pyrimidine Derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 2016, 40, 631–640.
15. Arabacı T, Uzay G, Keleştemur Ü, Karaaslan MG, Balcioglu S, Ateş B. Cytotoxicity, Radical Scavenging, Antioxidant Properties and Chemical Composition of the Essential Oil of *Satureja cilicica* P.H. Davis from Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2017, 21 (3), 500-505.
16. Arabaci T, Ozgul O, Icen MS, Karaca Acari I, **Balcioglu S**, Gurhan I. Chemical Composition and Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oil of *Thymus haussknechtii* Velen. from Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 2016, 28(3), 548-550.
17. Ates B, Koytepe S, Karaaslan MG, **Balcioglu S**, Gulgen S, Demirbilek M, Denkbas EM. Chlorogenic Acid Containing Bioinspired Polyurethanes: Biodegradable Medical Adhesive Materials, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2015, 64 (12), 612-619.

18. Ates B, Koytepe S, Karaaslan MG, **Balcioglu S**, Gulgen S. Biodegradable Non-Aromatic Adhesive Polyurethanes Based On Disaccharides For Medical Applications, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, Mart 2014.

Ulusal Yayınlar

1. Ulu A, **Balcioglu S**, Koytepe S, Ates B. Yenilenebilir Kaynaklı Poliüretan Kompozitler, *Putech & Composites Dergisi*, Ekim 2015.
2. Ates B, Koytepe S, Ulu A, **Balcioglu S**. Yenilenebilir Kaynak Olarak Bitkisel Yağlardan Poliöl Sentezi, *Putech & Composites Dergisi*, Temmuz 2015.
3. Ates B, Koytepe S, Karaaslan MG, **Balcioglu S**, Gulgen S. Sakkarit Temelli Biyoyumlu ve Biyobozunur Poliüretan Sentezi, *Putech & Composites Dergisi*, Ocak 2014.

Projeler

1. “Kükürtlü Kayısının Sağlık Üzerine Etkilerinin *İn Vitro* ve *İn Vivo* Olarak İncelenmesi” Araştırmacı, İnönü-BAP, TSG-2019-1637, 2019-....
2. “Floresans Spektrofotometresi Kullanarak Yeni Sentezlenen Organometalik Bileşiklerinin Ayrıntılı DNA Etkileşim Modellerinin Araştırılması” Araştırmacı, İnönü-BAP, FBG-2018-1569, 2018-...
3. “İlaç Etken Maddesi Olarak N-Heterosiklik Karben (NHC-M, M:Ag, Ru, Pd) Komplekslerinin Sentezi: Antikanser, Enzim İnhibisyonu, DNA Bağlanma Özellikleri ve Moleküler Modelleme”, Araştırmacı, İnönü-BAP, 1342, 2018-...
4. “Zein Proteini İçeren UV Kürlenebilir ve Antibakteriyel Özellikte Poliüretan-Akrilat Biyoyapıştırıcıların Hazırlanması”, Araştırmacı, İnönü-BAP, FDP-2018-1284, 2018-...
5. “Elektrospinning İle Siklodekstrin Temelli Konak-konuk (Host-Guest) Etkileşimi İçeren Poliüretan Yara Örtü Malzemelerinin Hazırlanması ve Uygulanması”, Araştırmacı, İnönü-BAP, FCD-2017-956, 2018-...
6. “Sternum Kapamada Kullanılmak Üzere Enjekte Edilebilen UV-Kürlenebilir Multifonksiyonel Poliüretan Yapıştırıcıların Hazırlanması ve Uygulanması” Bursiyer, **1001 TÜBİTAK-KBAG Proje No: 116Z501**, 2017-...
7. “Vağinal Doğuma Bağlı Olarak Oluşan Stres İnkontinans Üzerine N-Asetilsistein Amidin (NACA) Etkileri” Bursiyer, **3001 TÜBİTAK Proje No:115S445**, 2015-2016.
8. “Alifatik Yapıdaki İzosiyanatlarla Şeker Temelli Yapıştırıcı Poliüretan Sentezi ve *İn-Vitro* Biyoyumluluk Özelliklerinin İncelenmesi”, Araştırmacı, **BAP**, 2013-2015.

9. “Karbohidrat Temelli Güçlü Yapıştırıcı Özelliğe Sahip Poliüretan Sentezi ve Biyobozunurluk Özelliklerinin Araştırılması”, Araştırmacı, **BAP**, 2013-2014.
10. “Anastomoz Kaçaklarının Engellenmesinde Kullanılmak Üzere Doğal Bileşenli Biyoyumlu Polimerik Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulanması”, Bursiyer, **1001 TÜBİTAKProje No: 111T104**, 2011-2013.
11. “Kayısı Atıkları İçin Alternatif Bir Kullanım: İlaç Salınımı”, Yürütücü, **TÜBİTAK**, 2011-2012.

Burslar

1. TÜBİTAK-BİDEB 2210-C programı dahilinde “Alifatik Yapıdaki İzosiyanatlarla Şeker Temelli Yapıştırıcı Poliüretan Sentezi ve *İn-Vitro* Biyoyumluluk Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezi için verilen burs (2013-2014).

Kitap Bölümleri

1. Burhan Ates, Suleyman Koytepe, **Sevgi Balcioglu**, Ahmet Ulu, and Canbolat Gurses. Biomedical applications of hybrid polymer composite materials, Book Name; Hybrid Polymer Composite Materials, *Elsevier*, 2017, 343-401.

Patentler

1. Ates B, Koytepe S, Karaaslan MG, **Balcioglu S**, Gulgen S. Bor Temelli Mukavemeti Artırılmış Antibakteriyel ve Biyoyumlu Poliüretan Yapıştırıcı Üretimi. *Türk Patent Enstitüsü*, 2014/08705 B.

Hakemlikler

1. Waterborne Polyurethane-Silanized CoFe₂O₄-Acrylate Magnetic Pressure Sensitive Adhesive, *International Journal of Polymeric Materials*, 2016.

Tam Metin Bildiriler

1. İncilay Gökbulut, Fatma Sezer Öztürk, **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ateş, Hakan Parlakpınar. Biberiye Uçucu Yağının Alginat/Nişasta İle Enkapsülasyonu Ve Antikanser Özelliğinin Araştırılması. International Symposium on Medicinal, Aromatic And Dye Plants, 5-7 Ekim 2017, Malatya, Turkey.
2. Hakan Parlakpınar, Fatmanur Şahin, Onural Özhan, Recep Bentli, Azibe Yıldız, Nigar Vardı, Sevgi Balcıoğlu, Burhan Ateş, Şeyma Yaşar, Ahmet Acet. Dekspantenol'ün Ratlarda Valproik Asit İle İndüklenen Hepatotoksisite Üzerindeki Koruyucu Ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması. Iğdır International Conference On Multidisciplinary Studies, 6-7 Kasım, 2018, Iğdır, Turkey.

Bildiriler

1. Evren Sel, Süleyman Köytepe, İmren Özcan, Sevgi Balcıoğlu, Burhan Ateş. Polietilen Glikol Yan Gruplu Polimerlerin Sentezi ve Biyoyoumlu Yüzeyler Olarak Kullanımı. BIOMED 2018-TR, 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 15-16 Aralık 2018, İstanbul, Türkiye.
2. Süleyman Köytepe, Evren Sel, Sevgi Balcıoğlu, Burhan Ateş, Turgay Seçkin. Biyoyoumlu P(HEMA-ko-PEGMA) Yapılarının Termal, Optik ve Melatonin Salım Özelliklerinin İncelenmesi. BIOMED 2018-TR, 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 15-16 Aralık 2018, İstanbul, Türkiye.
4. Sevgi Balcıoğlu, Samir Abbas Ali NOMA, Murat Şimşek, Süleyman KÖYTEPE, Burhan Ateş. Nano-Electrospun Wound Dressing Materials Functionalized With Host-Guest Interactions, NANOTR-14, 14th Nanoscience and Nanotechnology Conference, 22-25 September, 2018, Çeşme, İzmir, Turkey.
5. Burhan Ateş, Süleyman Köytepe, Merve Gökşin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Ahmet Ulu. Yapıştırma Süresi Kontrol Edilebilen ve Güçlü Yapıştırıcı Özelliğe Sahip Kollajen İçeren Polimerik Biyoyapıştırıcıların Hazırlanması, Uluslararası Katılımlı VII. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi, 9-12 Eylül 2018, Eskişehir, Türkiye.
6. **Sevgi Balcıoğlu**, Samir Abbas Ali Noma, Murat Şimşek, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Vitamin C-β-Siklodekstrin İnküzyon Kompleksini İçeren Poliüretan Yara Örtü Materyallerinin Elektrospinning Yöntemiyle Hazırlanması, (*Sözlü Sunum*), Uluslararası Katılımlı VII. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi, 9-12 Eylül 2018, Eskişehir, Türkiye.
7. **Sevgi Balcıoğlu**, Merve Gökşin Karaaslan, Ahmet Ulu, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Synthesis and Characterization of Isophorone Diisocyanate (IPDI), Gelatin and PEG200-Based Polyurethane-Acrylate Adhesives. PCFM'18, International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials, 19-21 June 2018, Elazığ, Turkey.
8. **Sevgi Balcıoğlu**, Samir Abbas Ali Noma, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Synthesis and Characterization of Polyurethane Wound Dressing Materials. PCFM'18, International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials, 19-21 June 2018, Elazığ, Turkey.
9. Atife Nida Onur, **Sevgi Balcıoğlu**, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Development of Micro/Nano Methotrexate Capsules with Alginate and Nano-NiFe₂O₄ by Electrospinning Method. International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018), 26-27 April 2018, Ankara, Turkey.
10. **Sevgi Balcıoğlu**, Merve Gökşin Karaaslan, Ahmet ULU, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. UV İle Kürlenen Doku Yapıştırıcılarında Çapraz Bağlanma Yoğunluğunun Yapıştırıcı Güce Etkisi. (*Kısa Sözlü Sunum*). Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.

11. **Sevgi Balcioglu**, Merve Göksin Karaaslan, Ahmet ULU, İmren Özcan, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Serisin Temelli Poliüretan-Akrilat Sert Doku Yapıştırıcılarının Hazırlanması. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.
12. Merve Göksin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Ahmet Ulu, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Jelatin İçeren Poliüretan-Akrilat Kemik Yapıştırıcılarında Polietilen Glikol (PEG) Moleküler Ağırlığının Yapıştırıcı Güce Etkisi. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.
13. İmren Özcan, **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ateş, Süleyman Köytepe, Turgay Seçkin. Manyetik Hipertermi Uygulamaları için CoFe₂O₄ Temelli Nanopartiküllerin Sentezi ve Yüzey Modifikasyonu. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.
14. Büşra Aksoy, **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ateş, Süleyman Köytepe. α -Siklodekstrin Temelli Hidrojellerin *In Vitro* Hücre Kültür Sisteminde Biyouyumluluklarının İncelenmesi. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.
15. Cihan Ekici, Burhan Ateş, Hakan Parlakpınar, Onural Özhan, Nigar Vardı, Azibe Yıldız, **Sevgi Balcıoğlu**. N-Asetil Sistein Amid (NACA)'in Ratlarda Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarında Böbrek Dokusu Üzerine Etkilerinin Araştırılması, 24. Ulusal Farmokoloji Kongresi, 17-20 Ekim 2017, Trabzon, Türkiye.
16. **Sevgi Balcioglu**, Burhan Ates, Suleyman Koytepe. Development of Haemostatic Matrixs Based on Polyurethane Prepolymer and Biological Applications. (*Sözlü Bildiri*). *Innovation in Medicine Summit-III*, 11-13 Mayıs 2017, Gaziantep, Türkiye.
17. Samir Abbas Ali NOMA, Merve Goksin KARAASLAN, **Sevgi BALCIOGLU**, Tuncay TUNC, Burhan ATEŞ, Mahmut ERZENGİN. Synthesis of Novel Hydrazone Derivatives and Investigation of Their Biological Activities. (*Sözlü Bildiri*). *Innovation in Medicine Summit-III*, 11-13 Mayıs 2017, Gaziantep, Türkiye.
18. İmren Özcan, **Sevgi Balcioglu**, Burhan ateş, Süleyman Köytepe, Turgay Seçkin. Determination of Cell Adhesive Properties of Boric Acid Containing Polyimide Films. *Innovation in Medicine Summit-III*, 11-13 Mayıs 2017, Gaziantep, Türkiye.
19. Burhan Ateş, Ahmet Kartalkanatlı, Gökhan Durmaz, Merve Göksin Karaaslan, Selam Gülgen, **Sevgi Balcıoğlu**. Kayısı ve Çekirdeklerinin Tiyoil Antioksidan Düzeylerinin HPLC-FD ile Belirlenmesi ve Radikal Süpürücü Özelliklerinin Kıyaslamalı Araştırılması (*Sözlü Bildiri*). *16. Kromatografi Kongresi*, 31 Ağustos - 2 Eylül 2016, Malatya, Türkiye.

20. **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ates, Süleyman Köytepe, Merve Göksin Karaaslan, Ünzile Keleştemur, Selam Gülgen. Hydrophilic and Hydrophobic Balance in Tissue Adhesives (*Sözlü Bildiri*). **MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress**, July 17-21 2016, İstanbul, Turkey.
21. İdil Karaca Açıarı, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş, **Sevgi Balcıoğlu**, Turgay Seçkin, İsmet Yılmaz. CoFe₂O₄- Fructose-Methotrexate Based Anticancer Drug Design. **MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress**, July 17-21 2016, İstanbul, Turkey.
22. İdil Karaca Açıarı, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş, **Sevgi Balcıoğlu**, Turgay Seçkin, İsmet Yılmaz. Synthesis and Anticancer Effect of Different Monosaccharides-DOX Conjugates on MCF-7 Breast Cancer Cell. **MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress**, July 17-21 2016, İstanbul, Turkey.
23. Ahmet Ullu, Rukiye Keskin, Emre Birhanlı, **Sevgi Balcıoğlu**, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş. Preparation, Characterization and Antibacterial Study of PHEMA (Soft Contact Lens) Hydrogel Incorporated with Boric Acid. **MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress**, July 17-21 2016, İstanbul, Turkey.
24. Burhan Ates, Süleyman Köytepe, Merve Göksin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gülgen. Synthesis of Tween-Based Polyurethane Adhesives Capable of Adhering in Moisture Environment. **MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress**, July 17-21 2016, İstanbul, Turkey.
25. **Sevgi Balcıoğlu**, Merve Göksin Karaaslan, Selam Gülgen, Süleyman Köytepe, Burhan Ates. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcılarının Adeziv Gücünün İyileştirilmesinde Biyolojik Olarak Esinlenilmiş Stratejinin Uygulanması (*Sözlü Bildiri*). **Tıpta İnovasyon Buluşmaları-2**, 5-7 Mayıs 2016, Gaziantep, Türkiye.
26. Merve Göksin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gülgen, Hakan Parlakpınar, Nigar Vardı, Emir Baki Denkbaş, Süleyman Köytepe, Burhan Ates. Semi-Sentetik Biyouyumlu Poliüretan Doku Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulanması (*Sözlü Bildiri*). **Tıpta İnovasyon Buluşmaları-2**, 5-7 Mayıs 2016, Gaziantep, Türkiye.
27. İdil Karaca Açıarı, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş, **Sevgi Balcıoğlu**, Ünzile Keleştemur, İsmet Yılmaz, Turgay Seçkin. Kemoterapide Sağlıklı Hücre Hasarına Son: Süper Etkili Antioksidan Nano-Konjugat Formülasyonları (*Sözlü Bildiri*). **5. Ar-Ge Proje Pazarı**, 16 Ekim 2015, İstanbul, Türkiye.
28. Ebru Kuyumcu Savan, Süleyman Köytepe, Burhan Ateş, İmren Özcan, **Sevgi Balcıoğlu**. Hedef Odaklı Yeni Nesil Kanser İlaçlarının Geliştirilmesi (*Sözlü Bildiri*). **5. Ar-Ge Proje Pazarı**, 16 Ekim 2015, İstanbul, Türkiye.

29. Burhan Ateş, Süleyman Köytepe, Merve Gökşin Karaaslan, Ünzile Keleştemur, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gülgen. Islak Ortamda Yapışmayı Sağlayan Biyomimetik Poliüretan Doku Yapıştırıcısı Sentezi. (Sözlü Bildiri). **27. Ulusal Kimya Kongresi**, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale, Türkiye.
30. Merve Gökşin Karaaslan, Burhan Ateş, Süleyman Köytepe, Nigar Vardı, Hakan Parlakpınar, Emir Baki Denkbaş, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gülgen. Polifenol Kaynaklı Poliüretan Doku Yapıştırıcıların Sentezi, Karakterizasyonu ve *İn Vivo* Uygulamaları. (Sözlü Bildiri). **27. Ulusal Kimya Kongresi**, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale, Türkiye.
31. E.Erel, B. Ateş, S. Köytepe, MG. Karaaslan, C. Gurses, S.Balcıoğlu, S. Gülgen. Medikal Malzemelerin Kaplanmasında Kullanılmak Üzere Hexametilen Diizosiyanat ve Gallik Asit Temelli Biyouyumlu Poliüretanların Hazırlanması. **27. Ulusal Kimya Kongresi**, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale, Türkiye.
32. Zeynep Koca, Yasemin Kasikci, Imren Ozcan, Ebru Kuyumcu Savan, **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ates, Suleyman Koytepe. Synthesis and Characterization of the Methotrexate Containing Magnetite Nanoparticles for Cancer Treatment. **11th Nanoscience and Nanotechnology Conference**, June 22-25 2015, Ankara, Turkey.
33. Idil Karaca Acari, **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ates, Suleyman Koytepe, Ismet Yilmaz, Turgay Seckin. N-Acetylcysteine Conjugate Of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane And Determination Of Its Antioxidant Activity. **European Polymer Congress**, June 21-26 2015, Dresden, Germany.
34. Selam Gulgen, Burhan Ates, Suleyman Koytepe, M. Goksin Karaaslan, Unzile Kelestemur, **Sevgi Balcıoğlu**. Biodegradable and Biocompatible Polyurethane Tissue Adhesives Using Tween/PEG/Caffeic Acid As Polyol Resource. **European Polymer Congress**, June 21-26 2015, Dresden, Germany.
35. Canbolat Gurses, Burhan Ates, Suleyman Koytepe, M. Goksin Karaaslan, Unzile Kelestemur, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gulgen. Aliphatic Polyurethanes Based on Hexamethylene Diisocyanate and Saccharides for Biocompatible Transparent Surface in Medical Devices.(Sözlü Bildiri).**European Polymer Congress**, June 21-26 2015, Dresden, Germany.
36. Burhan Ates, Suleyman Koytepe, M. Goksin Karaaslan, Unzile Kelestemur, Idil Karaca Acari, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gulgen. Synthesis and Characterization of Boric Acid-Based Antibacterial and Biocompatible Tissue Adhesive. **European Polymer Congress**, June 21-26 2015, Dresden, Germany.
37. **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ates, Suleyman Koytepe, M. Goksin Karaaslan, Unzile Kelestemur, Selam Gulgen. Enhancing The Adhesion Strength Of Chlorogenic Acid-Based Polyurethane With Iron Ligand For Tissue Engineering. **European Polymer Congress**, June 21-26 2015, Dresden, Germany.

38. Turan Arabacı, Gizem Uzay, Unzile Keleştemur, M. Gökşin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**. Essential Oil Of Satureja Cilicica P. H. Davis From Turkey. *11th International Symposium On Pharmaceutical Sciences*, 9-12 June 2015, Ankara, Turkey.
39. B. Ateş, S. Köytepe, MG. Karaaslan, İ. Karaca Açıarı, **S.Balcıoğlu**, S. Gülgen. Bor Temelli Mukavemeti Arttırılmış Antibakteriyel Yapıştırıcı Üretimi. *4. Ar-Ge Proje Pazarı*, 1 Kasım 2014, İstanbul, Türkiye.
40. MG. Karaaslan, Ü. Keleştemur, **S.Balcıoğlu**, S. Gülgen, S. Köytepe, B. Ateş. Vücut Sıvılarından Etkilenmeyen Doku Yapıştırıcı Üretimi. *4. Ar-Ge Proje Pazarı*, 1 Kasım 2014, İstanbul, Türkiye.
41. **Sevgi Balcıoğlu**, Merve Goksin Karaaslan, Selam Gulgen, Unzile Kelestemur, Suleyman Koytepe, Burhan Ates, Emir Baki Denkbas. Synthesis and Adhesive Properties of Biocompatible Polyurethane–Clay Nanocomposite As A Tissue Adhesive. *10th Nanoscience and Nanotechnology Conference*, June 17-21 2014, Istanbul, Turkey.
42. İdil Karaca Acarı, Merve Goksin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gulgen, Burhan Ates, İsmet Yılmaz. Protective effect of N-Acetylcysteine Amide (NACA), a novel antioxidant, against Paraquat-induced kidney toxicity, *44th World Chemistry Congress*, August 11-16 2013, Istanbul, Turkey.
43. **Sevgi Balcıoğlu**, Merve Goksin Karaaslan, Selam Gulgen, Suleyman Koytepe, Burhan Ates. Synthesis and Adhesive Properties of Non-Aromatic Polyurethanes Based on Maltose for Medical Applications. *44th World Chemistry Congress*, August 11-16 2013, Istanbul, Turkey.
44. Burhan Ates, Suleyman Koytepe, Merve Goksin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gulgen. Novel Biodegradable Polyurethanes Based on Catechol For Medical Adhesive Application, *44th World Chemistry Congress*, August 11-16 2013, Istanbul, Turkey.
45. Ahmet Ulu, **Sevgi Balcıoğlu**, Serkan Basgel, Semiramis Karlidag, Selim Erdogan, Burhan Ates. The Effect of Heat-Treatment on Antioxidant Properties of Honey Obtained From Different Region in Turkey. *44th World Chemistry Congress*, August 11-16 2013, Istanbul, Turkey.
46. Merve Goksin Karaaslan, Burhan Ates, Suleyman Koytepe, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gulgen. Biodegradable Non-Aromatic Polyurethanes Based On Xylose For Adhesive Application, *European Polymer Congress*, June 16-21 2013, Pisa, Italy.
47. Burhan Ates, Suleyman Koytepe, Merve Goksin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Selam Gulgen. Novel Biodegradable Polyurethanes Based On Caffeic Acid For Medical Application, *European Polymer Congress*, June 16-21 2013, Pisa, Italy.

48. Merve Gökşin Karaaslan, **Sevgi Balcıoğlu**, Burhan Ateş, Selim Erdoğan, Yunus Önal, Ferromanyetik Özellikteki Aktif Karbonun Enzim İmmobilizasyonunda Kullanılması, *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi*, Haziran 2011, Erzurum.

Katıldığı Seminerler, Eğitimler Ve Çalıştaylar

1. 8. Kimya Ar-Ge Proje Pazarı, 27 Nisan 2019, İstanbul, Türkiye.
2. 7. Uluslararası İlaç Kimyası Kongresi, 14-17 Mart 2019, Antalya, Türkiye.
3. BIOMED 2018-TR, 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 15-16 Aralık 2018, İstanbul, Türkiye
4. . SANKO University Innovation in Medicine Summit-4, 11-13 October 2018, Gaziantep, Turkey.
5. PCFM'18, International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials, 19-21 June 2018, Elazığ, Turkey.
6. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Türkiye.
7. “Uygulamalı Biyokimyada Güncel Konular-3”, Katılım Belgesi, 12-14 Temmuz 2017, Aksaray, Türkiye.
8. “Innovation in Medicine Summit-III”, Katılım Belgesi, 11-13 Mayıs 2017, Gaziantep, Türkiye
9. “16. Kromatografi Kongresi” Katılım Belgesi, 31 Ağustos - 2 Eylül 2016, Malatya, Türkiye.
10. “MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress” Certificate of Attendance, July 17-21 2016, Istanbul, Turkey.
11. “Innovation in Medicine Summit-2” Certificate of Participation, May 5-7 2016, Gaziantep, Turkey.
12. “European Polymer Congress” Confirmation of Attendance, June 21-26 2015, Dresden, Germany.
13. “Advanced Technologies on Health Sciences” Certificate of Attendance, September 15-16 2014, Ankara.
14. “Uygulamalı Biyokimya’da Güncel Konular” Konulu Yaz Okulu Katılım Belgesi, Aksaray Üniversitesi, 22-24 Ağustos 2014, Aksaray.
15. “10th Nanoscience and Nanotechnology Conference” Certificate of Attendance, 17-21 June 2014, Istanbul.

16. “Köy Okulları Bilim Şenliği” Konulu Yaz Kampı Teşekkür Belgesi, İnönü Çocuk Üniversitesi-TÜBİTAK İşbirliği, 15-22 Şubat 2014, Malatya.
17. “3. AR-GE Proje Pazarı”, Katılım Sertifikası, 2 Kasım 2013, İstanbul.
18. “44th World Chemistry Congress” Certificate of Attendance, IUPAC and Turkish Chemical Society, 11-16 August 2013, İstanbul.
19. “Yüzey Analiz Teknikleri ve Uygulamaları Seminerleri Katılım Belgesi” İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, 2013, Malatya.
20. “Kimya Lisans Öğrencileri – Kimyagerlik, Kimya Öğretmenliği, Kimya Mühendisliği – Biyomühendislik – Araştırma Projesi Eğitim Çalıştayı Katılım Belgesi” İnönü Üniversitesi ve TÜBİTAK-BİDEB İşbirliği, 29 Haziran – 8 Temmuz 2012, Malatya.
21. “Olağanüstü Bir Öğrenme Kapasitesi Ve Biricik Yetenekleri İle Her Çocuk Keşfedilmeyi Beklemektedir” Konulu Yaz Kampı Teşekkür Belgesi, İnönü Çocuk Üniversitesi-TÜBİTAK İşbirliği, 26 Haziran-6 Temmuz 2012, Malatya.
22. “EON C Mikroplate Okuyucu Cihazı Operatör Eğitim Sertifikası”, Pera Medikal, 16 Mayıs 2012, Malatya.
23. “Olağanüstü Bir Öğrenme Kapasitesi Ve Biricik Yetenekleri İle Her Çocuk Keşfedilmeyi Beklemektedir” Konulu Kış Kampı Teşekkür Belgesi, İnönü Çocuk Üniversitesi-TÜBİTAK İşbirliği, 1-11 Şubat 2012, Malatya.
24. Deneysel Hayvanları Kullanım Sertifikası, T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu, 21-29 Ocak 2012, Malatya.
25. “English Language and Culture Camp” Certificate of Appreciation, İnönü University and The Embassy of The U.S., 1 July 2011, Malatya.