

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOBOZUNUR POLİÜRETAN BAZLI SERT DOKU  
DESTEK MALZEMELERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**Betül Süyümbike YAĞCI**

**Eczacılık Temel Bilimleri  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOBOZUNUR POLİÜRETAN BAZLI SERT DOKU  
DESTEK MALZEMELERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**Betül Süyümbike YAĞCI**

**Eczacılık Temel Bilimleri  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Eda Ayşe AKSOY**

**ANKARA  
2018**

**BİYOBOZUNUR POLİÜRETAN BAZLI SERT DOKU DESTEK  
MALZEMELERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**Öğrenci: Betül Süyümbike Yağcı**

**Danışman: Doç. Dr. Eda Ayşe Aksoy**

Bu tez çalışması 05.06.2018 tarihinde jürimiz tarafından “Eczacılık Temel Bilimleri  
Tezli Yüksek Lisans Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

*Prof. Dr. Kezban Ulubayram*

*Hacettepe Üniversitesi*

**Tez Danışmanı:**

*Doç. Dr. Eda Ayşe Aksoy*

*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:**

*Prof. Dr. Murat Şen*

*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:**

*Doç. Dr. İrem Erel Göktepe*

*Orta Doğu Teknik Üniversitesi*

**Üye:**

*Doç. Dr. Sedat Odabaş*

*Ankara Üniversitesi*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

**11 Haziran 2018**

**Prof. Dr. Diclehan Orhan**  
**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

**Tezimin 05.06.2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

05/06/2018

**Betül Süyyümbike YAĞCI**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Eda Ayşe AKSOY danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Betül Süyümbike YAĞCI

## TEŞEKKÜR

Tanıştığımız ilk ders gününden bu zamana kadar üzerimden sonsuz desteğini ve iyiliğini esirgemeyen, akademik ve sosyal hayatımdaki katkı ve desteklerinin ötesinde hayatım boyunca sevgi, saygı ve büyük minnet duyacağım değerli danışman hocam Doç. Dr. Eda Ayşe AKSOY'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca güzel anılarımız ve destekleri için saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kezban ULUBAYRAM'a,

Hücre etkinlik çalışmalarına sağladığı katkı ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Sedat ODABAŞ'a,

Yüksek lisans hayatımın bana kazandırdığı en değerli iki insan, sevgili Gülseher MANAP ve Semih ÇALAMAK'a, emeklerini unutmadığım Reza SHAHBAZİ'ye  
Yüzümü güldürdüğü her an için sevgili Özlem YURTALAN'a,

Eğitim hayatımın dönüm noktasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili Onur GEZER ve değerli arkadaşım Oğuz BAHŞİ'ye,

Sevgi dolu her gün için Kutlay TÜRE'ye

Kızı olmaktan onur duyduğum çok değerli, saygıdeğer Babam ve fedakarlıktan bir an sakınmayıp beni bugünlere getiren, her zaman arkamda olan, beni var eden biricik Annem'e ve her zaman yanımda olan ARINCI ailesine,

En kıymetli varlığım, canım paresi kardeşim Bilge Banu YAĞCI'ya

Ve son olarak, hiç bir kelimenin varlığındaki mutluluğumu ve yokluğundaki üzüntümü anlatamayacağı Canım Anneannem Feriha ARINCI'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Yağcı, B.S., Biyobozunur Poliüretan Bazlı Sert Doku Destek Malzemelerinin Geliştirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Temel Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018.** Kemik hasarlarına yönelik olarak sert doku destek ürünlerinin ve yenilikçi biyomalzemelerin geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında sert doku destek malzemesi olarak biyobozunur poliüretan bazlı kemik rejeneratif filmlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda polikaprolakton diol ve hekzametilen diizosiyanat monomerlerinin iki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile biyoaktif zincir düzenleyiciler varlığında poliüretan elastomer filmler sentezlenmiştir. Zincir düzenleyiciler aminoasit molekülü L-glutamin, ilaç etken madde metformin ve inorganik bileşik  $\beta$ -gliserofosfat difonksiyonel grupları aracılığı ile diizosiyanat sonlu poliüretan ön polimerine entegre edilmiştir. Poliüretan bazlı ön polimerlerin ortalama molekül ağırlıkları, zincir düzenlenen poliüretan filmlerin kimyasal, ısı, viskoelastik, mekanik, yüzey özellikleri ve biyobozunma davranışları incelenmiştir. Biyoaktif zincir düzenleyici içeren poliüretanların makromoleküler yapıları üretan ve üre hidrojen bağları varlığında kimyasal farklılıklar göstermiştir. Dinamik mekanik analizler zincir düzenlenmiş poliüretan filmlerin viskoelastik davranıştaki tüm geçişlere sahip olduğu göstermiştir.  $\beta$ -gliserofosfat poliüretanın camsı geçiş sıcaklığında ( $T_g$ ) ve elastik modülüs, kopma dayanımı ve kopma noktasındaki uzama değerlerinde düşüşe sebep olmuştur. Diğer yandan metformin poliüretanın  $T_g$  sıcaklığını yükseltmiş ve mekanik özelliklerini düşürmüştür.  $\beta$ -TCP ( $\beta$ -Trikalsiyum fosfat) katkısı ile poliüretan kompozitler hazırlanmış, kimyasal, mekanik, yüzey özellikleri ve biyobozunma davranışları karakterize edilmiştir.  $\beta$ -TCP katkılı zincir düzenlenmiş poliüretan filmler, poliüretan elastomer filmlere göre daha düşük elastik modülüs değerine sahiptir. Bu tezde, geliştirilen biyobozunur poliüretan elastomerlerin kemik rejeneratif film olarak kullanımına yönelik önemli ve olumlu bulgular elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Poliüretan, biyoaktif zincir düzenleyici, kemik rejeneratif film, elastomer.

## ABSTRACT

**Yagci, B.S., Development of Biodegradable Polyurethane Based Hard Tissue Support Materials, Hacettepe University Institute of Health Sciences Basic Pharmaceutical Sciences Program, Ankara, 2018.** It is important to develop hard tissue support products and innovative biomaterials for bone injuries. In this thesis, it is aimed to develop biodegradable polyurethane based bone regenerative films as hard tissue supporting materials. For this purpose, bioactive polyurethane elastomer films were synthesized by two step condensation polymerization of polycaprolactone diol and hexamethylene diisocyanate monomers with bioactive chain regulators. Chain regulators, amino acid molecule L-glutamine, drug active agent metformin and inorganic compound  $\beta$ -glycerophosphate were integrated in to diisocyanate-terminated polyurethane prepolymer via their difunctional groups. The average molecular weights of polyurethane-based prepolymers, chemical, thermal, viscoelastic, mechanical, surface properties and biodegradation behaviors of chain extended polyurethane films were investigated. The macromolecular structures of bioactive chain regulator containing polyurethanes had shown chemical differences due to the presence of urethane, urea hydrogen bonds. Dynamic mechanical analyzes have shown that polyurethane films possess all the transitions of viscoelastic behavior.  $\beta$ -glycerophosphate caused decrease in glass transition temperature ( $T_g$ ), elastic modulus, ultimate tensile strength and elongation at break point values of polyurethanes. On the other hand metformin increased  $T_g$  temperature and decreased the mechanical properties of polyurethanes.  $\beta$ -TCP ( $\beta$ -Tricalcium phosphate) containing polyurethane composites were prepared and their chemical, mechanical, surface properties and biodegradation behaviors were characterized.  $\beta$ -TCP containing polyurethane films had shown lower elastic modulus values compared to polyurethane elastomer films. In this thesis, significant and positive findings were obtained for the use of the developed biodegradable polyurethane elastomers as bone regenerative film.

**Keywords:** Polyurethane, bioactive chain regulator, bone regenerative film, elastomer.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| ONAY                                                                          | iii  |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI                                    | iv   |
| ETİK BEYAN                                                                    | v    |
| TEŞEKKÜR                                                                      | vi   |
| ÖZET                                                                          | vii  |
| ABSTRACT                                                                      | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                                                       | xiv  |
| ŞEKİLLER                                                                      | xvi  |
| TABLolar                                                                      | xx   |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                               | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                      | 3    |
| 2.1. Poliüretan                                                               | 3    |
| 2.2. Poliüretan Kimyası                                                       | 3    |
| 2.2.1. İzosiyanatlar                                                          | 4    |
| 2.2.2. Polioller                                                              | 7    |
| 2.2.3. Zincir Düzenleyiciler                                                  | 7    |
| 2.3. Poliüretan Elastomerler                                                  | 9    |
| 2.4. Termoplastik Poliüretanlar                                               | 11   |
| 2.5. Poliüretanların Biyobozunması                                            | 11   |
| 2.5.1. Poliüretanların Enzimatik Biyobozunması                                | 13   |
| 2.5.2. Poliüretanların Oksidatif Biyobozunması                                | 13   |
| 2.6. Zincir Düzenleyici İçeren Biyobozunur Poliüretanların Literatür Taraması | 15   |
| 2.7. Kemik, Kemik Anatomisi Ve Mikro Bileşenleri                              | 18   |
| 2.8. Kemik Hasarlarında Klinik Yaklaşımlar                                    | 19   |
| 2.9. Kemik Hasarlarında Rejeneratif Yaklaşımlar                               | 21   |
| 2.9.1. Kemik Rejeneratif Sert Doku Destek Malzemeleri                         | 21   |
| 2.9.2. Kemik Rejeneratif Filmler                                              | 22   |
| 2.10. L-glutamin                                                              | 22   |
| 2.11. Metformin                                                               | 23   |
| 2.12. $\beta$ -gliserofosfat                                                  | 25   |
| 2.13. $\beta$ -Trikalsiyum Fosfat                                             | 25   |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                            | 27 |
| 3.1. Kimyasallar Ve Gereçler                                                         | 27 |
| 3.2. Poliüretan Sentez Yöntemleri                                                    | 27 |
| 3.2.1. Poliüretan Elastomerlerin Sentezi                                             | 27 |
| 3.2.2. Poliüretan Ön Polimer Sentez Optimizasyonu                                    | 28 |
| 3.2.3. Optimize Edilmiş Koşullarda Poliüretan Elastomer Sentezi                      | 28 |
| 3.2.4. Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomer Sentezi                               | 29 |
| 3.2.5. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomerlerin Hazırlanması                  | 30 |
| 3.3. Poliüretan Karakterizasyon Yöntemleri                                           | 31 |
| 3.3.1. Poliüretan Ön Polimerlerinin Molekül Ağırlığı Tayini                          | 31 |
| 3.3.2. Poliüretan Elastomer Filmlerin Kimyasal Karakterizasyonu                      | 31 |
| 3.3.3. Poliüretan Elastomer Filmlerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi      | 32 |
| 3.3.4. Poliüretan Elastomer Filmlerin Termogravimetrik Analizi                       | 32 |
| 3.3.5. Poliüretan Elastomerlerin Viskoelastik Karakterizasyon Yöntemi                | 32 |
| 3.3.6. Poliüretan Elastomer Filmlerin Mekanik Karakterizasyon Yöntemleri             | 32 |
| 3.3.7. Poliüretan Elastomer Filmlerin Biyobozunma Davranışlarının İncelenmesi        | 33 |
| 3.3.8. Poliüretan Elastomer Filmlerin Ara Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi           | 34 |
| 3.3.9. Poliüretan Elastomer Filmlerin Yüzey Islanabilirliği ve Serbet Yüzey Enerjisi | 34 |
| 3.4. Hücre Etkinlik Çalışmaları                                                      | 34 |
| 3.4.1. Hücre Çoğalma Davranışlarının İncelenmesi                                     | 35 |
| 3.4.2. Alizarin Kırmızısı Boyaması                                                   | 35 |
| 3.4.3. Alkalen Fosfataz Aktivitesi Ölçümü                                            | 35 |
| 3.4.4. Hücrelerdeki Morfolojik Değişimlerin İncelenmesi                              | 36 |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                   | 37 |
| 4.1. Poliüretan Ön Polimer Sentezinin Optimizasyonu                                  | 37 |
| 4.2. Poliüretan Elastomerler                                                         | 41 |
| 4.3. Zincir Düzenleyici İçeren Poliüretan Elastomerler                               | 45 |
| 4.3.1. L-glutamin İle Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomerler                     | 45 |
| 4.3.2. Metformin İle Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomerler                      | 46 |

|                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.3. $\beta$ -gliserofosfat İle Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomerler                                      | 47  |
| 4.4. Poliüretanların Karakterizasyon Bulguları                                                                    | 48  |
| 4.4.1 Poliüretan Ön Polimerlerinin Ortalama Molekül Ağırlığı Dağılımları                                          | 48  |
| 4.4.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi Bulguları                                                      | 50  |
| 4.4.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analiz Bulguları                                                         | 60  |
| 4.4.4. Termogravimetrik Analiz Bulguları                                                                          | 66  |
| 4.4.5. Poliüretan Elastomer Filmlerin Dinamik Mekanik Analiz Bulguları                                            | 68  |
| 4.4.6. Poliüretan Elastomer Filmlerin Mekanik Test Bulguları                                                      | 76  |
| 4.4.7. Poliüretan Elastomer Filmlerin Biyobozunma Bulguları                                                       | 78  |
| 4.4.8. Poliüretan Elastomer Filmlerin Yüzey Özellikleri                                                           | 80  |
| 4.4.8.1. Yüzey Islanabilirliği ve Serbest Yüzey Enerjisi Bulguları                                                | 80  |
| 4.5. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Karakterizasyonu                                        | 81  |
| 4.5.1. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi Bulguları | 81  |
| 4.5.2. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Mekanik Test Bulguları                                | 82  |
| 4.5.3. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Biyobozunma Çalışma Bulguları                         | 85  |
| 4.5.4. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Ara Yüzey Özellikleri                                 | 87  |
| 4.5.5. Yüzey Islanabilirliği Ve Serbest Yüzey Enerjisi Bulguları                                                  | 87  |
| 4.5.6. Hücre Çoğalma Davranışlarının İncelenmesi                                                                  | 89  |
| 4.5.7. Alizarin Kırmızısı Boyama Sonuçları                                                                        | 89  |
| 4.5.8. Alkalen Fosfataz Aktiviteleri Ölçümü                                                                       | 90  |
| 4.5.9. Hücrelerdeki Morfolojik Değişimleri                                                                        | 91  |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                                                | 92  |
| 5.1. Poliüretan Ön Polimerlerinin Ortalama Molekül Ağırlığı Dağılımları                                           | 92  |
| 5.2. Poliüretan Elastomer Filmlerin Kimyasal Yapı Özellikleri                                                     | 93  |
| 5.3. Poliüretan Elastomer Filmlerin Isıl Özellikleri                                                              | 95  |
| 5.4. Poliüretan Elastomer Filmlerin Viskoelastik Özellikleri                                                      | 97  |
| 5.5. Poliüretan Elastomer Filmlerin Mekanik Özellikler                                                            | 100 |
| 5.6. Poliüretan Elastomer Filmlerin Biyobozunma Özellikleri                                                       | 101 |
| 5.7. Poliüretan Elastomer Filmlerin Yüzey Özellikleri                                                             | 103 |

|                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.7.1. Yüzey Islanabilirlik Ve Serbest Yüzey Enerjisi                               | 103        |
| 5.8. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Kimyasal Yapı Özellikleri | 104        |
| 5.9. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Mekanik Özellikleri       | 105        |
| 5.10. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Biyobozunma Özellikleri  | 105        |
| 5.11. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Yüzey Özellikleri        | 106        |
| 5.11.1. Yüzey Islanabilirliği Ve Serbest Yüzey Enerjisi                             | 107        |
| 5.12. Hücre Etkinlik Özellikleri                                                    | 107        |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                         | <b>109</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                                                    | <b>112</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                     | <b>121</b> |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                          |                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>β-TCP</b>             | β-Trikalsiyum fosfat                                      |
| <b>ALP</b>               | Alkalen Fosfataz                                          |
| <b>AMPK</b>              | AMP-Aktive Protein Kinazın                                |
| <b>BDI</b>               | 1,4-Bütan Diizosiyanat                                    |
| <b>BMP</b>               | Kemik Morfojenetik Protein                                |
| <b>CPC</b>               | Setilpiridinyum Klorür                                    |
| <b>DCM</b>               | Diklorometan                                              |
| <b>DDI</b>               | Bis(izosiyanatometil)sikloheksan                          |
| <b>DMA</b>               | Dinamik Mekanik Analiz                                    |
| <b>DMEM</b>              | Dulbecco' nun Modifiye Ettiği Eagle Medyumu               |
| <b>DMF</b>               | N,N-dimetilformamit                                       |
| <b>DMSO</b>              | Dimetil Sülfoksit                                         |
| <b>DSC</b>               | Diferansiyel Taramalı Kalorimetre                         |
| <b>E</b>                 | Elastik Modülüs                                           |
| <b>EAB</b>               | Kopma Noktasındaki Uzama                                  |
| <b>eNOS</b>              | Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz                            |
| <b>FTIR</b>              | Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi               |
| <b>GPC</b>               | Jel Geçirgenlik Kromatografisi                            |
| <b>H<sub>12</sub>MDI</b> | 4,4' - Disikloheksilmetan Diizosiyanat                    |
| <b>HAp</b>               | Hidroksiapatit                                            |
| <b>HDI</b>               | 1,6-Hekzametilen Diizosiyanat                             |
| <b>IPDI</b>              | 3-İzosiyanatometil-3,5,5-trimetilsikloheksil Diizosiyanat |
| <b>LDI</b>               | L-Lizin Ester Diizosiyanat                                |
| <b>MDI</b>               | 4,4'-Metilen Difenil Diizosiyanat                         |
| <b>Mn</b>                | Sayıca Ortalama Molekül Ağırlığı                          |
| <b>MTT</b>               | 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-yl)-2-5-difeniltetrazolyum Bromit |
| <b>Mw</b>                | Ağırlıkça Ortalama Molekül Ağırlığı                       |
| <b>OWRK</b>              | Owens-Wendt-Rabel-Kaelble                                 |
| <b>PCL</b>               | Poli(ε-kaprolakton)                                       |
| <b>PDI</b>               | p-Fenilen Diizosiyanat                                    |
| <b>PDI</b>               | Polidispersite İndeksi                                    |

|              |                              |
|--------------|------------------------------|
| <b>PDLLA</b> | Poli(D,L-laktik asit)        |
| <b>PEBA</b>  | Polietilen Bütilen Adipat    |
| <b>PEG</b>   | Poli(etilen glikol)          |
| <b>PLLA</b>  | Poli(L-laktik asit)          |
| <b>PTMC</b>  | Poli(trimetilen karbonat)    |
| <b>PU</b>    | Poliüretan                   |
| <b>SEM</b>   | Taramalı Elektron Mikroskobu |
| <b>SFE</b>   | Serbest Yüzey Enerjisi       |
| <b>SS</b>    | Sert Segment                 |
| <b>TDI</b>   | Toluen Diizosiyanat          |
| <b>Tg</b>    | Camsı Geçiş Sıcaklığı        |
| <b>Tm</b>    | Erime Sıcaklığı              |
| <b>TGA</b>   | Termogravimetrik Analiz      |
| <b>THF</b>   | Tetrahidrofuran              |
| <b>TPU</b>   | Termoplastik Poliüretan      |
| <b>UTS</b>   | Kopma Dayanımı               |
| <b>YS</b>    | Yumuşak Segment              |

## ŞEKİLLER

| Şekil                                                                                                                                | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. Diizosiyanat ve poliol monomerlerinin polikondenzasyon tepkimesi.                                                               | 3     |
| 2.2. Reaktif izosiyanat grupları rezonans yapısı.                                                                                    | 4     |
| 2.3. İzosiyanat bileşiğinin aktif hidrojen bileşiği ile tepkimesi.                                                                   | 4     |
| 2.4. Diizosiyanatlara ait temel ve yan tepkimeler.                                                                                   | 5     |
| 2.5. Poliüretanlarda iki basamaklı polimerizasyon ile ön polimer eldesi ve zincir düzenleme tepkimeleri.                             | 9     |
| 2.6. Poliüretan elastomerlerin segmental yapısı.                                                                                     | 10    |
| 2.7. Ester, üretan ve üre bağlarının hidroliz tepkimeleri.                                                                           | 12    |
| 2.8. Poliesterdiole bazlı poliüretan yapısındaki ester bağlarının hidrolizi ile yumuşak segment biyobozunması.                       | 12    |
| 2.9. Enzim türüne bağlı olarak üretan bağının muhtemel bölünme bölgeleri                                                             | 13    |
| 2.10. Poliester diol bazlı poliüretanların yumuşak ve sert segmentlerinde gerçekleşmesi beklenen oksidatif biyobozunma tepkimeleri.  | 14    |
| 2.11. L-glutamin bileşiğinin kimyasal yapısı.                                                                                        | 22    |
| 2.12. Metformin bileşiğinin kimyasal yapısı.                                                                                         | 23    |
| 2.13. $\beta$ -gliserofosfat bileşiğinin kimyasal yapısı.                                                                            | 25    |
| 3.1. Poliüretan elastomer sentez deney düzeneği.                                                                                     | 29    |
| 4.1. Kondenzasyon polimerizasyonu ile poliüretan ön polimer sentez tepkimesi.                                                        | 37    |
| 4.2. Farklı sentez parametreleri ile elde edilen PU ön polimerlerinin görüntüleri.                                                   | 38    |
| 4.3. PU8 ön polimerinin su ilavesi ile çöktürme aşamaları.                                                                           | 39    |
| 4.4. HDI sonlu poliüretan ön polimerinin su ile tepkimesi.                                                                           | 39    |
| 4.5. PU7 poliüretan ön polimerine ait film görüntüsü.                                                                                | 40    |
| 4.6. PU8 poliüretan ön polimerine ait filmin çözücü döküm yöntemi ile hazırlanması.                                                  | 41    |
| 4.7. İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile sentezlenen poliüretan film.                                                     | 42    |
| 4.8. İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen segmental poliüretan elastomerlerin birincil ve ikincil tepkimeleri. | 43    |

|       |                                                                                                                               |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.9.  | İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen segmental poliüretan elastomerlerde oluşabilecek biüret yapıları.  | 44 |
| 4.10. | L-glutamin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme tepkimesi.             | 46 |
| 4.11. | Metformin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme tepkimesi.              | 47 |
| 4.12. | $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme tepkimesi. | 48 |
| 4.13. | PU7 örneği ve PU filmi FTIR spektrumları                                                                                      | 51 |
| 4.14. | PU7 örneği ve PU filminin N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.                                                        | 53 |
| 4.15. | PU7 örneği ve PU filmi karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.                                                      | 53 |
| 4.16. | L-glutamin düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası bağlanma noktaları.                                   | 54 |
| 4.17. | L-glutamin zincir düzenleyici bileşiği ve PU-LGlu filmine ait FTIR spektrumları.                                              | 55 |
| 4.18. | PU-LGlu ve PU filmleri N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.                                                           | 55 |
| 4.19. | PU-LGlu ve PU filmleri karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.                                                      | 56 |
| 4.20. | Metformin zincir düzenleyici bileşiği ve PU-Met filmine ait FTIR spektrumları.                                                | 57 |
| 4.21. | Metformin düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası bağlanma noktaları.                                    | 57 |
| 4.22. | PU-Met ve PU filmleri N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.                                                            | 58 |
| 4.23. | $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası katılma noktaları                  | 58 |
| 4.24. | $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiği ve PU- $\beta$ GF filmine ait FTIR spektrumları.                           | 59 |
| 4.25. | PU- $\beta$ GF ve PU filmleri karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.                                               | 60 |
| 4.26. | PU filmine ait DSC termogramı.                                                                                                | 61 |

|       |                                                                                                                                        |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.27. | PU-LGlu filmine ait DSC termogramı.                                                                                                    | 62 |
| 4.28. | PU-Met filmine ait DSC termogramı.                                                                                                     | 64 |
| 4.29. | PU- $\beta$ GF filmine ait DSC termogramı.                                                                                             | 65 |
| 4.30. | PU filmine ait TGA termogramı.                                                                                                         | 66 |
| 4.31. | PU-LGlu filmine ait TGA termogramı.                                                                                                    | 67 |
| 4.32. | PU-Met filmine ait TGA termogramı.                                                                                                     | 67 |
| 4.33. | PU- $\beta$ GF filmine ait TGA termogramı.                                                                                             | 68 |
| 4.34. | PU filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.             | 70 |
| 4.35. | PU-LGlu filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.        | 71 |
| 4.36. | PU-Met filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.         | 73 |
| 4.37. | PU- $\beta$ GF filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri. | 74 |
| 4.38. | PU ve zincir düzenleyici içeren PU filmlerin mekanik test grafikleri.                                                                  | 77 |
| 4.39. | PU elastomer filmlere ait biyobozunma grafikleri.                                                                                      | 79 |
| 4.40. | Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmlerine ait FTIR spektrumları.                                                           | 82 |
| 4.41. | Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmlerin mekanik test grafikleri.                                                          | 84 |
| 4.42. | $\beta$ -TCP katkılı PU elastomer filmlerine ait biyobozunma grafikleri.                                                               | 86 |
| 4.43. | $\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin ara yüzey morfolojilerine ait SEM görüntüleri.                                     | 88 |
| 4.44. | Hücrelerin zamana bağlı çoğalma davranışları.                                                                                          | 89 |
| 4.45. | Hücrelerde zamana bağlı olarak kantitatif alizarin kırmızısı boyaması.                                                                 | 90 |
| 4.46. | Hücrelerde zamana bağlı ALP aktivitesi değişimi                                                                                        | 90 |
| 4.47. | Hücre-film etkileşimi 7. Gün SEM sonuçları.                                                                                            | 91 |

## TABLOLAR

| Tablo                                                                                                                                                                                           | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. Yaygın olarak kullanılan alifatik diizosiyanat monomerleri ve kimyasal yapıları.                                                                                                           | 6     |
| 2.2. Yaygın olarak kullanılan aromatik diizosiyanat monomerleri ve kimyasal yapıları.                                                                                                           | 6     |
| 2.3. Yaygın olarak kullanılan poliol monomerleri ve kimyasal yapıları.                                                                                                                          | 7     |
| 2.4. Yaygın olarak kullanılan zincir düzenleyici bileşikler ve kimyasal yapıları.                                                                                                               | 8     |
| 3.1. Poliüretan ön polimerinin optimizasyonu için gerçekleştirilen sentez koşulları.                                                                                                            | 29    |
| 3.2. Zincir düzenlenmiş poliüretan elastomer filmlerin kompozisyonları ve sentez koşulları.                                                                                                     | 30    |
| 3.3. Poliüretan- $\beta$ -TCP kompozit elastomerlerin kompozisyonu.                                                                                                                             | 31    |
| 4.1. Su ile çöktürülmüş poliüretan ön polimerlerinin organik çözücü sistemlerindeki çözünme özellikleri.                                                                                        | 40    |
| 4.2. Polikaprolakton ve poliüretan ön polimerlerinin sayıca ortalama molekül ağırlığı (Mn), ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (Mw) ve polidispersite indeksi (PDI) ve diğer analiz bulguları. | 49    |
| 4.3. PU-LGlu ve PU-Met ön polimerlerinin sayıca ortalama molekül ağırlığı (Mn), ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (Mw) ve polidispersite indeksi (PDI) ve diğer analiz bulguları.             | 50    |
| 4.4. Hidrojen bağları oluşumu ile üretan ve üre bağlarına ait frekans aralıkları.                                                                                                               | 52    |
| 4.5. Segmental elastomerik PU filmlerine ait 25 °C ve 37 °C depolama modül değerleri.                                                                                                           | 75    |
| 4.6. Elastomer PU filmlerinin 1 Hz ve 10 Hz frekanslarında sıcaklığa tan delta grafiklerinden elde edilen Tg değerleri.                                                                         | 75    |
| 4.7. PU ve zincir düzenleyici içeren PU filmlerin mekanik test sonuçları.                                                                                                                       | 76    |

- 4.8.** PU elastomer film ve zincir düzenlenmiş PU elastomer filmlerine ait su temas açıları ve OWRK yöntemi ile hesaplanmış serbest yüzey enerji değerleri. 80
- 4.9.** Poliüretan- $\beta$ -TCP kompozit elastomer filmleri mekanik test sonuçları. 83
- 4.10.** Poliüretan- $\beta$ -TCP kompozit elastomer filmleri ait su temas açıları ve OWRK yöntemi ile hesaplanmış serbest yüzey enerji değerleri. 87



## 1. GİRİŞ

Günümüzde kemik hasarlarının desteklenerek rejenerasyonun sağlanması, kemik doku mühendisliği temelli yaklaşımlar ile yeni nesil sert doku destek malzemelerin geliştirilmesinde öncü olmuştur. Son yıllarda geliştirilen sert doku destek malzemelerinin düzensiz geometrideki hasarı dolduran enjekte edilebilir polimer-seramik bazlı kemik dolguları, gözenekli kemik doku iskeleleri, hasar bölgesi için özel tasarlanmış 3 boyut baskılı implantlar, biyoaktif seramik iskeleler ve yönlendirilmiş kemik rejeneratif filmler olduğu bilinmektedir. Kemik rejeneratif filmler kemik iyileşme sürecinde kemik doku oluşumunu yönlendiren ve çevredeki yumuşak dokuların kemik hasarına yerleşmesini engelleyen sert doku destek malzemeleri olarak dikkat çekmektedir. Poliüretan elastomerler, biyoyumumluluklarının yanı sıra sahip oldukları viskoelastik ve mekanik özellikler nedeniyle kemik rejeneratif filmlerin geliştirilmesi için en uygun polimer grubunu oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı sert doku destek malzemesi olarak biyobozunur poliüretan bazlı kemik rejeneratif filmlerin geliştirilmesidir. Biyoaktif özelliğe sahip difonksiyonel uçlu bileşiklerin, diizosiyanat sonlu poliüretan ön polimerine zincir düzenleyici olarak entegre edilmeleri ile kemik rejeneratif özellikte elastomerik sert doku destek filmlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. L-glutamin aminoasiti,  $\beta$ -gliserofosfat inorganik bileşiği ve metformin ilaç etken maddesi sahip oldukları fonksiyonel grupların yanı sıra kemik rejenerasyonunda etkili olmalarından dolayı zincir düzenleyici olarak seçilmiş ve farklı kimyasal özelliklerde poliüretan bazlı elastomer filmlerin eldesi hedeflenmiştir. Zincir düzenleyici olarak seçilen L-glutamin kas doku onarımında vücut metabolizması tarafından kullanılan önemli bir aminoasittir.  $\beta$ -gliserofosfat, kemik ana bileşeni inorganik fosfat grubu bileşik yapısına sahiptir. Metformin tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaç olmasına karşılık direkt kullanımında kemik onarımını destekleyici özellikleri ile son yıllardaki çalışmalarda dikkat çekmektedir.

Bu tez kapsamında geliştirilen L-glutamin, metformin ve  $\beta$ -gliserofosfat ile zincir düzenlenmiş poliüretan filmlerin farklı kimyasal özelliklerde olmasının yanı sıra mekanik bütünlük göstermesi, elastomerik özelliklere ve kemik için uygun biyobozunma süresine sahip olması amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasının son

aşamasında  $\beta$ -TCP ( $\beta$ -Trikalsiyum fosfat) katkısı ile L-glutamin, metformin ve  $\beta$ -gliserofosfat ile zincir düzenlenmiş poliüretan kompozit elastomer filmlerin elde edilmesi amaçlanmıştır.



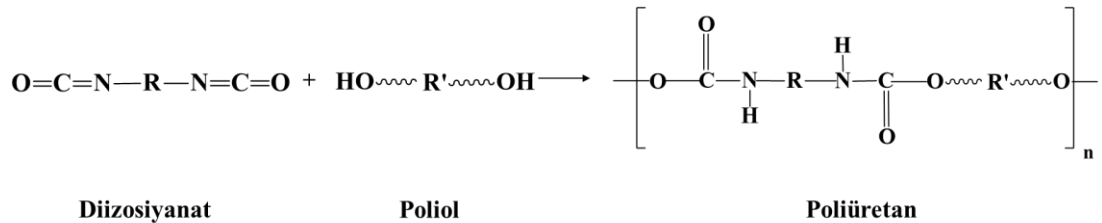
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Poliüretan

Poliüretanlar (PU), ilk olarak 1937 yılında Dr. Otto Bayer tarafından sentezlenen ve otomotiv, boya, kaplama, mobilya gibi birçok endüstride sınırsız uygulama bulan polimer sınıfını oluşturmaktadır (1). Poliüretanlar, farklı kimyasal formülasyonlar ile çeşitlendirilebildikleri için yumuşak veya sert, termoplastik veya elastomerik, enjekte edilebilir köpük, film gibi çeşitli formlarda kullanılmaktadırlar (2). 1967 yılında Boretos ve Pierce tarafından geliştirilen medikal elastomer Biomer® biyomedikal alanda kullanılan ilk ticari poliüretandır. Poliüretanların biyomedikal alandaki yükselişi 70'li yılların sonlarına doğru meme implantlarında, kan torbalarında, kateterlerde, ameliyat ipliklerinde, sert ve yumuşak doku destek malzemelerinde, çeşitli tıbbi cihazlarda ve implantlarda kullanılmaları ile devam etmiştir (3). Günümüzde halen poliüretanların biyomalzeme ve doku mühendisliği uygulamalarına yönelik olarak geliştirilmesi ve işlenmesi üzerine yoğun araştırmalar yürütülmektedir (4).

### 2.2. Poliüretan Kimyası

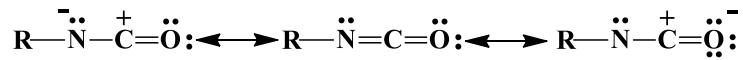
Poliüretanlar, birbirini takip eden fonksiyonel üretan yapı grupları ile karakterize edilen heterozincir polimer grubudur. Poliüretanlar, yaygın olarak diizosiyanat monomerlerinin, iki terminal hidroksi grubu içeren poliol monomerleri ile kondenzasyon polimerizasyonu sonucunda elde edilir (Şekil 2.1.)(1).



**Şekil 2.1.** Diizosiyanat ve poliol monomerlerinin polikondenzasyon tepkimesi.

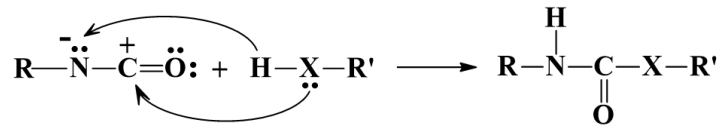
### 2.2.1. İzosiyanatlar

Poliüretan sentezlerinin temeli yüksek reaktiviteye sahip izosiyanat gruplarının kimyasal yapısına dayanmaktadır (2). İzosiyanat gruplarının rezonans yapısında, karbon atomu en düşük elektron yoğunluğuna sahip olduğunda oksijen atomu en yüksek elektron yoğunluğuna ulaşır. Sonuç olarak karbon atomu pozitif yüklendiğinde oksijen atomu negatif yüklenirken azot atomunda orta düzeyde negatif yük gözlenir. Reaktif izosiyanat gruplarının rezonans yapısı Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



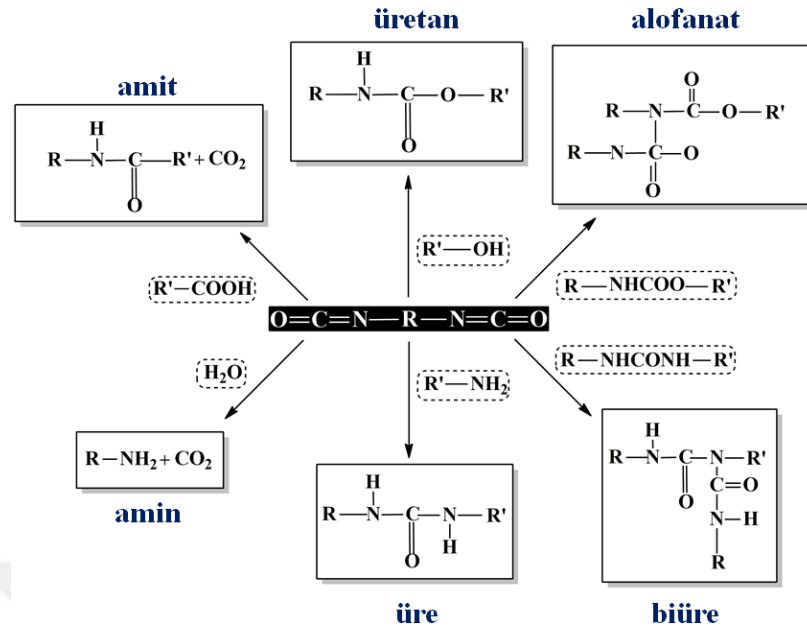
Şekil 2.2. Reaktif izosiyanat grupları rezonans yapısı.

İzosiyanat bileşikleri ile Şekil 2.3.’de aktif hidrojen bileşiklerinin karbon nitrojen bağına katılma tepkimesi aktif hidrojen bileşiklerinin nükleofilik merkezinin (hidroksil gruplarının oksijen atomu veya aminlerin nitrojen atomu) elektrofilik karbon atomuna atak etmesi ile izosiyanat grubunun nitrojen atomuna hidrojen katılması ile gerçekleşmektedir (1).



Şekil 2.3. İzosiyanat bileşiğinin aktif hidrojen bileşiği ile tepkimesi.

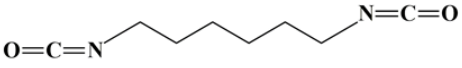
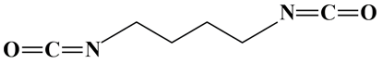
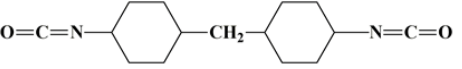
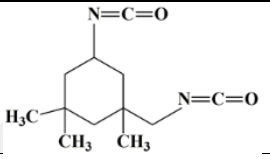
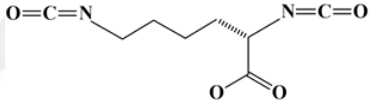
İzosiyanatların en önemli reaksiyonları hidroksil fonksiyonel uçlu bileşikler ile üretan bağlarını oluşturması ve amin bileşikleri ile üre bağlarını oluşturmasıdır. Üretan ve üre gruplarının aktif hidrojen atomları, ortamda izosiyanat bileşiklerinin olması durumunda alofanat ve biüre yan tepkimelerini meydana getirebilmektedirler. Yan tepkimeler sıcaklık altında dallanmış veya çapraz bağlanmış polimer zincirlerinin elde edilmesi için kullanılan tersinmez reaksiyonlardır. Diizosiyanatlara ait temel ve yan tepkimeler Şekil 2.4.’de verilmiştir (5).



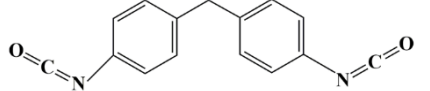
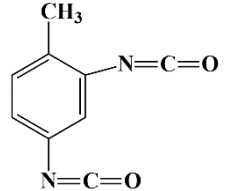
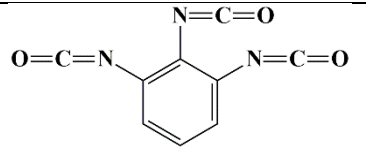
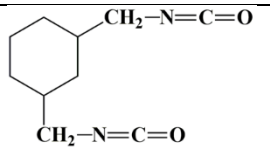
**Şekil 2.4.** Diizosiyanatlara ait temel ve yan tepkimeler.

İzosiyanat bileşikleri sahip oldukları fonksiyonel gruplara göre alifatik ve aromatik diizosiyanatlar olarak gruplandırılırlar. Aromatik diizosiyanatlar yapılarındaki oldukça reaktif, elektron verici aromatik halka grupları sayesinde daha sık polimer zincir yapısı meydana getirerek poliüretanlara üstün mekanik özellikler kazandırmaktadırlar. Bu nedenle genellikle elastomer ve fiberlerde ya da esnek ve sert köpük yapımında tercih edilmektedirler (2). Aromatik diizosiyanat monomerlerinin en büyük dezavantajı UV ışınlarına veya ışığa karşı kararlı yapıda olmamalarından dolayı zamanla renk değişimleri ve sertleşmeye bağlı çatlama meydana getirmesidir (6). Alifatik diizosiyanatların reaktivlikleri, aromatik diizosiyanatlara oranla daha düşüktür. Ancak, kalay, kurşun, bizmut, çinko, demir, kobalt bazlı metal katalizörler varlığında aromatik diizosiyanatların reaktivliklerine erişilebilmektedirler (5). Poliüretanların sentezinde yaygın olarak kullanılan alifatik diizosiyanatlar Tablo 2.1.'de, aromatik diizosiyanatlar Tablo 2.2.'de listelenmiştir.

**Tablo 2.1.** Yaygın olarak kullanılan alifatik diizosiyanat monomerleri ve kimyasal yapıları.

| Monomer                                                          | Kimyasal Yapı                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,6-Hekzametilen diizosiyanat (HDI)                              |  |
| 1,4-Bütan diizosiyanat (BDI)                                     |  |
| 4,4'- Disikloheksilmetan diizosiyanat (H <sub>12</sub> MDI)      |  |
| 3-İzosiyanatometil-3,5,5-trimetilsikloheksil diizosiyanat (IPDI) |  |
| L-lizin ester diizosiyanat (LDI)                                 |  |

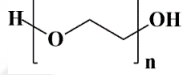
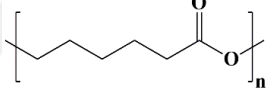
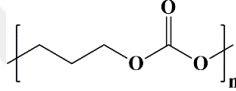
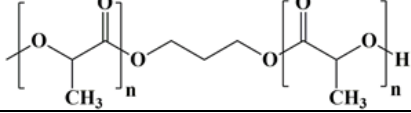
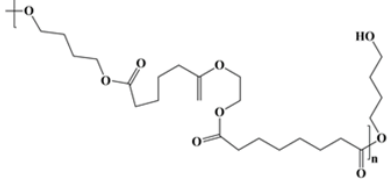
**Tablo 2.2.** Yaygın olarak kullanılan aromatik diizosiyanat monomerleri ve kimyasal yapıları.

| Monomer                                 | Kimyasal Yapı                                                                         |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4,4'-Metilen difenil diizosiyanat (MDI) |   |
| 2,4-Toluen diizosiyanat (TDI)           |  |
| 2,6-Toluen diizosiyanat (TDI)           |   |
| p-Fenilen diizosiyanat (PDI)            |   |
| Bis(izosiyanatometil)sikloheksan (DDI)  |   |

### 2.2.2. Polioller

Polioller, iki ya da daha fazla fonksiyonel hidroksil uç gruplarına sahip monomerlerdir. Poliollerin kimyasal yapısı, fonksiyonel uç sayısı ve dağılımı karakteristik bir yapı oluşturarak elde edilecek poliüretanın mekanik özelliklerini ve biyobozunma davranışını doğrudan etkilemektedir (1). Tablo 2.3.'de poliüretan sentezinde sıklıkla kullanılan polioller gösterilmektedir (5).

**Tablo 2.3.** Yaygın olarak kullanılan polioller ve kimyasal yapıları.

| Monomer Adı                                | Kimyasal Yapı                                                                         |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Polietilen glikol (PEG)                    |    |
| Poli(ε-kaprolakton) diol (PCL diol)        |    |
| Poli(trimetilen karbonat diol) (PTMC diol) |  |
| Poli(L-laktik asit diol) (PLLA diol)       |   |
| Polietilen bütlen adipat diol (PEBA diol)  |   |

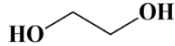
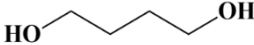
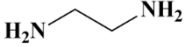
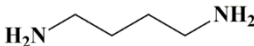
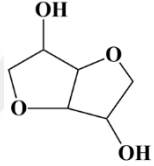
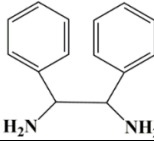
### 2.2.3. Zincir Düzenleyiciler

Zincir düzenleyici bileşikler iki ya da daha fazla aktif fonksiyonel uca sahip düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Genellikle polimer zincir yoğunluğunun ve molekül ağırlıklarının kontrol edilmesi için kullanılmaktadırlar. Poliüretan sentezinde sıklıkla kullanılan zincir düzenleyiciler aromatik/alifatik dioller ve diaminler olarakta sınıflandırılmaktadır (7).

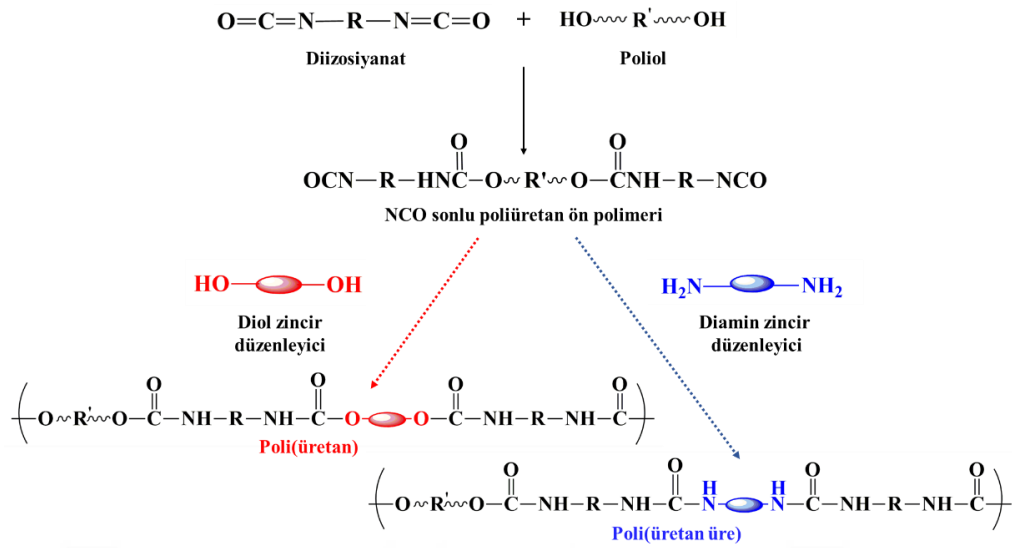
Genel olarak aromatik zincir düzenleyici bileşikler alifatik zincir düzenleyici bileşiklere oranla daha sert poliüretan yapılarının eldesinde tercih edilmektedirler.

Aynı şekilde diamin zincir düzenleyici bileşiklerinde diol bileşiklere oranla daha iyi fiziksel özelliklerin eldesinde kullanıldığı bilinmektedir (8). Poliüretanların sentezinde sıklıkla kullanılan zincir düzenleyici bileşikler Tablo 2.4’de verilmiştir.

**Tablo 2.4.** Yaygın olarak kullanılan zincir düzenleyici bileşikler ve kimyasal yapıları.

| Monomer Adı       | Kimyasal Yapı                                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Etilen glikol     |     |
| 1,4-Bütandiol     |     |
| Etilendiamin      |     |
| Bütandiamin       |     |
| İzosorbit diol    |   |
| Difeniletildiamin |  |

Poliüretanlar tek basamaklı veya ön polimer tekniği olarakta bilinen iki basamaklı polimerizasyonlar ile sentezlenebilmektedirler. İki basamaklı polimerizasyonda, tüm monomer ve eklentilerin aynı anda tepkimeye sokulduğu tek basamak yönteminde farklı olarak, monomerler ve zincir düzenleyici bileşikler kademeli olarak reaksiyona sokulmaktadır. Bu tekniğin ilk basamağında diizosiyanat monomerinin fazlası, poliöl monomerinin hidroksil grubuyla reaksiyona girerek izosiyanat işlevselliğine sahip -NCO terminalli, oligomerik ön polimer yapısını meydana getirmektedir. Bu tekniğin ikinci basamağında ise zincir düzenleyici bileşiğin ön polimer ile reaksiyonu sonucunda segmente yapıda yüksek molekül ağırlıklı poliüretan yapısı elde edilmektedir (7). İki basamaklı polimerizasyon tekniği tek basamak tekniğine göre daha kontrollü bir yöntemdir ve son yıllarda segmental yapıda biyobozunur poliüretanların geliştirilmesi çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Ön polimerizasyon ve zincir düzenleme tepkimeleri Şekil 2.5.’de gösterilmiştir.



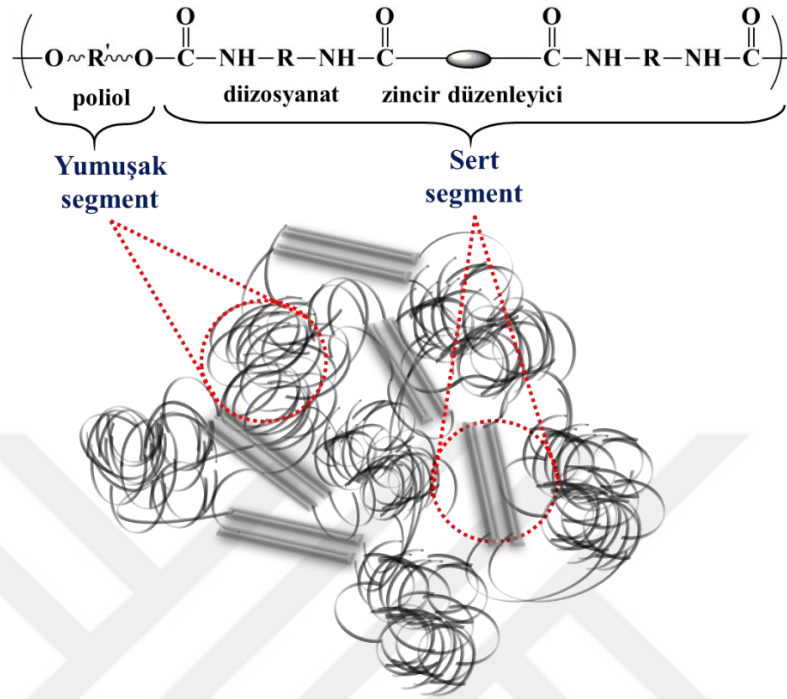
**Şekil 2.5.** Poliüretanlarda iki basamaklı polimerizasyon ile ön polimer eldesi ve zincir düzenleme tepkimeleri.

### 2.3. Poliüretan Elastomerler

Poliüretanların yapısı çapraz bağlı, sert polimer zincirlerine sahip termoset yapılardan, doğrusal ve esnek polimer zincirlerine sahip elastomer ve termoplastik yapılara kadar farklılıklar gösterebilmektedir (9). Poliüretan elastomerler, belirli bir kuvvet karşılığında yüksek esneklik gösterirler ve bu kuvvet ortadan kalktığında ilk yapılarına geri dönerler. Poliüretan elastomerlerin bu davranışı polimer zincirleri arasındaki etkileşimlerin polimer zincirlerinin kalıcı akışını engellemesinden kaynaklanmaktadır (10). Polimer bilimi, polimer zincirlerinin düzenlenmesini moleküller arası etkileşimlere ve geometrik ilişkiye bağlı olarak kristalin, amorf ve segmente olmak üzere 3 farklı durumda tanımlamaktadır. Tamamen rastgele düzenlenmiş ve belirli bir düzeni olmayan polimer zincirleri amorf yapıyı oluştururken, belirli bir düzende bir araya gelmiş polimer zincirleri kristalin yapıyı oluştururlar. Segmente yapılarda amorf ve kristalin bölgelerin bir arada bulunduğu yarı kristalin yapı gözlenmektedir (11).

Poliüretan elastomerler, termodinamik açıdan birbirleri ile karışmayan, değişik uzunluklarda kristalin yapıdaki sert segment (SS) ve amorf yapıdaki yumuşak segment (YS) bloklarından meydana gelmektedirler. Moleküler düzeyde poliöl monomerleri (polieter, poliester, polikarbonat vb.) yumuşak segmentleri oluştururken, diizosiyanat

monomerleri ve zincir düzenleyici bileşikler sert segmenti oluşturmaktadır. Poliüretanların segmental yapısı Şekil 2.6.'de gösterilmiştir (4, 12).



**Şekil 2.6.** Poliüretan elastomerlerin segmental yapısı.

Zincir düzenleyici bileşikler, diol veya diamin fonksiyonel uçları aracılığı ile diizosiyamat monomerleri üzerinden güçlü hidrojen bağlanmış üretan, üre ve üretan-üre grupları oluşturarak poliüretan yapısının sert segmentine katılırlar. Polimer zincirleri arasındaki yapısal farklılıklar çeşitli molekül içi ve dışı etkileşimleri oluşturmaktadır. Hidrojen bağlarının oluşumu sert segmentlerin toplanmasına ve kompakt katı bir fazın oluşmasına neden olduğu için bu etkileşimlerin en önemlisidir. Sert segment miktarı arttırıldığında sert ve yumuşak segmentler arasındaki termodinamik karışmazlığın ve faz ayrımının indüklenmesi ile segmente veya bloklu zincir morfolojisi meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra sert segmentler daha düşük polariteye sahip yumuşak segmentlerle kısmen karışabilirler. Bu nedenle poliüretan sentezlerinin her aşamasında segmentler arasında hidrojen bağı ve kristalinite oluşumu gözlenebilmektedir. Poliol, diizosiyamat monomerleri ve zincir düzenleyici bileşiklerin seçimi, sert segment içeriği ve uzunluğu, yumuşak segmentlerin molekül ağırlığı gibi mikro yapısal parametreler aracılığı ile fazların karışma ve ayrılma derecesi

belirlenerek nihai özellikleri özel olarak tasarlanmış poliüretan elastomerlerin elde edilmesi mümkündür (13).

#### **2.4. Termoplastik Poliüretanlar**

Termoplastik poliüretanlar (TPU), uygun çözücüler içinde çözünebilen doğrusal veya dallanmış yapılardır. Çözünürlüklerinden dolayı, çözücü uzaklaştırma, dondurarak kurutma ve fiber teknolojileri gibi geleneksel polimer işleme teknikleriyle film, köpük ve elyaf formlarda kolayca işlenebilirler. TPU'ların fiber prosesleri, ıslak eğirme, elektrospinleme, koaksiyal eğirme vb. yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. TPU'lar biyobozunan veya bozunmayan özellikte hazırlanabilirler. Son yıllarda, 3D baskı teknolojileri ile basılabilecek yeni nesil biyobozunur TPU'ların geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

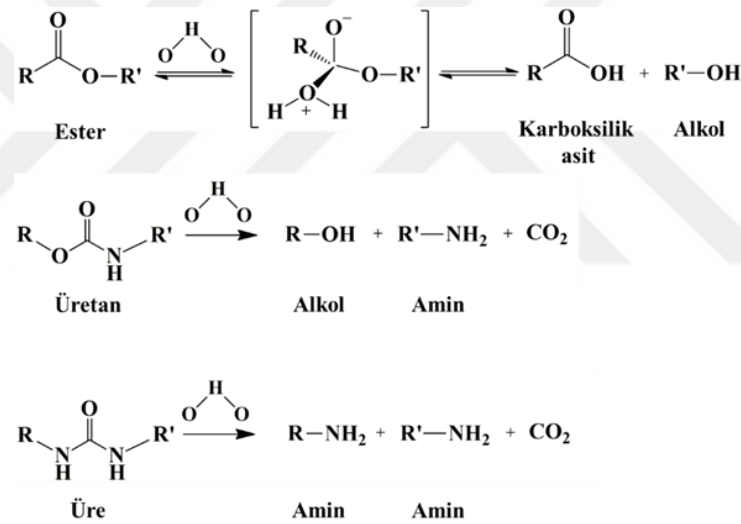
#### **2.5. Poliüretanların Biyobozunması**

Biyobozunma biyolojik etkenlerin neden olduğu kimyasal bozunma türüdür. Polimerlerde biyobozunma polimer ana zincirinin vücut içerisinde veya biyolojik etkenler altında parçalanmasıdır. Polimerlerde biyobozunma kavramı, biyorezorbe olma kavramından farklı olarak biyolojik etkenler altında, biyobozunma ürünlerinin metabolize edildiğine dair herhangi bir kanıt olmadan, makromoleküler düzeyde bozunmayı ifade eder. Biyobozunur poliüretanların üretiminde biyobozunma özelliği gösterecek monomer seçimi gerçekleştirilir ve sert segment veya yumuşak segment temelli biyobozunma türü elde edilir. Poliester diol monomerinden yumuşak segment bozunması, lisindiizosiyanat monomerinden sert segment bozunması gösteren poliüretanlar tipik örneklerdir. Poliüretanların biyobozunma mekanizmaları, poliüretanların kimyasal yapılarının yanı sıra biyobozunma ortamının sulu, asidik, alkalın, oksidatif ya da enzimatik olmasına bağlıdır. Poliüretanların biyobozunmasında oksidasyon ve biyolojik hidroliz olmak üzere iki farklı biyobozunma mekanizması bulunmaktadır (14).

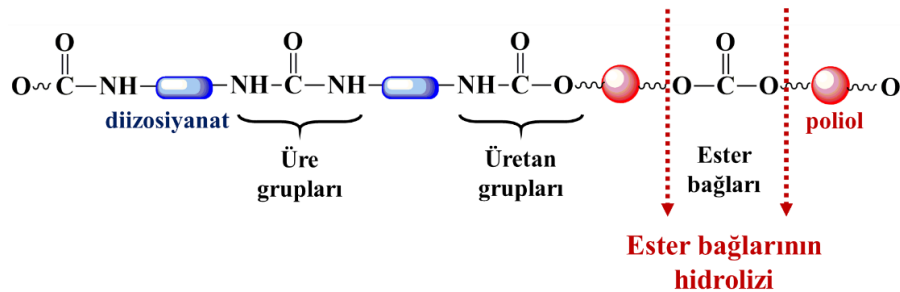
Hidroliz, bileşiklerin su ile reaksiyonu sonucunda iki ya da daha fazla bileşen oluşturacak şekilde bağ kırılması meydana getirmesidir. Polimerik bağların hidrolizi hidrolizlenebilir bağ oranına bağlıdır. Ester, amit, üre, anhidrit ve ortoester bağları hidrolize daha yüksek duyarlılık gösterirler (15). Biyobozunur poliüretanların

hidrolitik biyobozunması sırasında gerçekleşebilecek ester, üre tan ve üre bağlarına ait hidroliz reaksiyonları Şekil 2.7.'de verilmiştir.

Poliüretan elastomerlerin biyobozunması yumuşak segment veya sert segmentler üzerinden ilerleyebilmektedir. Poliüretan yapısının amorf bölgesini oluşturan yumuşak segmentler sert segmentlere kıyasla daha kolay biyobozunurlar. Biyobozunur poliüretanların sentezinde yumuşak segmentler genellikle poliester bazlı poliollerden meydana gelmektedir ve bu segmentler ester bağları üzerinden kolaylıkla hidrolize olabilmektedirler (16). Poliüretan yapısındaki ester bağlarını hidrolizi Şekil 2.8.'de gösterilmiştir. Buna karşılık sert segmentlere ait üre ve üretan bağlarının içerdiği hidrojen bağları nedeniyle hidrolitik bozunmaya karşı daha dirençlidirler (17). Sert segmentler üzerinde biyobozunur zincir düzenleyici bileşikler ile yapılacak modifikasyonlarla sert segmentin biyobozunma profilleri değiştirilebilir (18).



Şekil 2.7. Ester, üretan ve üre bağlarının hidroliz tepkimeleri.

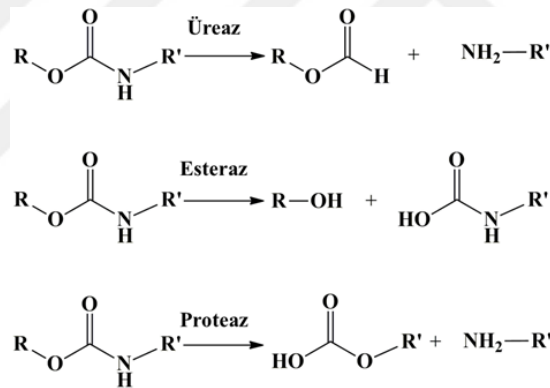


Şekil 2.8. Poliesterdio bazlı poliüretan yapısındaki ester bağlarının hidrolizi ile yumuşak segment biyobozunması.

### 2.5.1. Poliüretanların Enzimatik Biyobozunması

Enzimatik biyobozunma kimyasal bağların enzim katalizörlüğünde kırılmasıdır. Genel olarak iki basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta büyük enzim moleküllerinin hidrofobik yüzey üzerine adsorbe olarak yüzey erozyonunu başlattığı gözlenmektedir. Bu aşamada polimerde kütle kaybı veya molekül ağırlığında düşüş gözlenmez. İkinci basamakta su molekülleri polimer ağına girerek ester bağları üzerinden rastgele hidrolitik zincir kesilmesi meydana getirir (19).

Poliesterdiol bazlı poliüretanların enzim katalizli biyobozunmasının genel mekanizması hidrolizdir. Bu nedenle poliüretanların enzimatik bozunmasında enzimler bağların hidrolizini katilizleyerek hızlandırırlar. Biyobozunur poliüretanların enzimatik biyobozunmasında genellikle hidrolaz enzimlerinden lipazlar, esterazlar, proteazlar/peptidazlar kullanılmaktadır (15). Enzim türüne bağlı olarak üretan bağının muhtemel bölünme bölgeleri aşağıda verilmiştir (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Enzim türüne bağlı olarak üretan bağının muhtemel bölünme bölgeleri.

### 2.5.2. Poliüretanların Oksidatif Biyobozunması

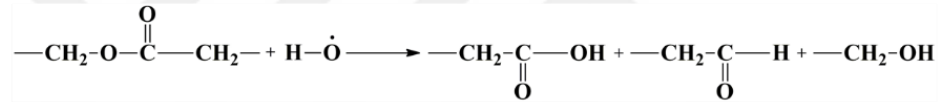
Biyomalzemelerin biyobozunma mekanizmalarının aydınlatılmasında hücre/polimer ara yüzey etkileşimlerinin incelenmesi ve fizyolojik bozunma ajanlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Vücut immun sistem ajanlarının polimer yüzeyi üzerinde meydana getirdiği reaktif oksijen alanlarının poliüretanların biyolojik olarak parçalanmasında hızlı ve yıkıcı etki bıraktığı bildirilmiştir. Yapışkan lökosit hücrelerinin asit ve hidrolitik enzimler ile makrofajların süperoksit anyonları ( $-\bullet\text{O}_2$ ), hidroksil radikali ( $\bullet\text{OH}$ ), hidroperoksit radikali ( $\bullet\text{OOH}$ ) ve nitrik oksit radikali ( $\bullet\text{NO}$ ) gibi polimer bozunmasını hızlandırıcı maddeleri serbest bırakarak reaktif oksijen

alanlarının oluşmasına neden oldukları bilinmektedir (20). Bu nedenle poliüretanların oksidatif bozunma davranışlarının incelenmesi diğer bozunma türleri kadar önem taşımaktadır.

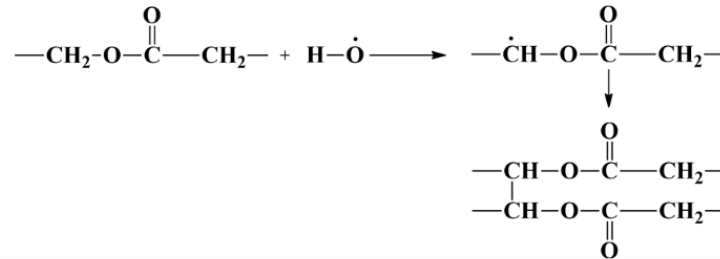
Poliüretanların oksidatif biyobozunmaları genellikle yüzeyden ve yumuşak segmentler üzerinden ilerlemektedir. Sarkar ve arkadaşlarının (21) yaptıkları çalışmada L-tirozin bazlı poliüretanların oksidatif biyobozunmasının yumuşak segmentler üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra yumuşak segment ve sert segment ara yüzeyindeki üretan bağlarının da oksidatif biyobozunmaya uğradığı gözlenmiştir. Bu bilgilerden yola çıkılarak poliester diol bazlı poliüretanların yumuşak ve sert segmentlerinde gerçekleşmesi beklenen oksidatif biyobozunma mekanizmaları Şekil 2.10.'da verilmiştir.

#### Yumuşak segment oksidatif biyobozunması

##### a) Zincir kırılması

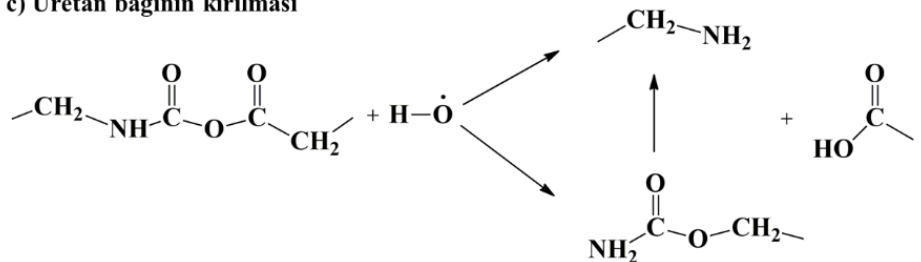


##### b) Çapraz bağlanma



#### Sert segment oksidatif biyobozunması

##### c) Üretan bağının kırılması



**Şekil 2.10.** Poliester diol bazlı poliüretanların yumuşak ve sert segmentlerinde gerçekleşmesi beklenen oksidatif biyobozunma tepkimeleri.

## 2.6. Zincir Düzenleyici İçeren Biyobozunur Poliüretanların Literatür Taraması

Zincir düzenleyici bileşikler biyobozunur olmayan poliüretanların, nem geçirgenliklerinin azaltılmasında veya yanmazlık özelliği kazandırılması gibi birçok fiziksel ve mekanik özelliklerin geliştirilmesinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadırlar. Poliüretanların biyolojik çevrede bozunabilen bağlar ile tasarlanabilir olmaları, mekanik özelliklerinin geniş aralıkta ayarlanabilir olması ve yüksek biyouyumluluğa sahip olmaları biyomedikal uygulamalar için önemli üstünlükler sunmaktadır. Biyobozunur poliüretanların toksik olmayan biyobozunma ürünlerine sahip olma gerekliliği de araştırmacıları yeni poliüretan tasarımlarının geliştirilmesine sevk etmiştir. Biyobozunur poliüretanların ile ilgili literatür incelendiğinde aromatik diizosiyanat monomerlerinin (MDI, TDI) yerine toksik biyobozunma ürünlerine sahip olmayan alifatik (HDI, BDI, IPDI) ve aminoasit bazlı (L-lizin ester) diizosiyanat monomerlerinin kullanımlarının arttığı gözlenmektedir.

Biyobozunur poliüretanların geliştirilmesinde monomerlerin seçimi, katalizör, sıcaklık ve reaksiyon süresi gibi birçok parametrenin etkili olmasının yanı sıra zincir düzenleyici monomerlerin seçimi de oldukça önemlidir. Biyobozunur poliüretanlarla ilgili literatür araştırması sonuçlarına göre özellikle diol fonksiyonel uçlu: 1,4 bütandiol, izosorbit vb., diamin fonksiyonel uçlu: etilen diamin vb., L-lizin ve türevi bileşikler zincir düzenleyici olarak kullanılmıştır ve kullanım alanlarına özgü yeni zincir düzenleyici bileşiklerin geliştirilmesi devam etmektedir.

1,4 bütandiol diol bileşiği dihidroksi fonksiyonel uçlara sahip molekül yapısından dolayı biyobozunur poliüretan sentezlerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Zincir düzenleyici olarak 1,4 bütandiol kullanılan PCL diol ve HDI monomerlerinden biyobozunur poliüretan sentezleri (22, 23), PCL diol ve HMDI, IPDI, LTI monomerlerden sentezler bulunmaktadır (24-26).

Poliüretanların biyomedikal alanda kullanıldıkları dokuya uygun biyobozunma davranışlarının ayarlanmasına yönelik çalışmalar da önem kazanmıştır. Bu amaçla özellikle yumuşak doku mühendisliğine yönelik geliştirilen biyobozunur poliüretanlarda aminoasit bazlı ve diamin fonksiyonel uçlu bileşikler zincir düzenleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Biyobozunur poliüretanların geliştirilmesinde aminoasit bazlı L-lizin ve türev bileşikler, doğal amino asit türevi

olmaları ve toksik olmayan biyobozunma ürünlerine sahip olmaları nedeniyle zincir düzenleyici olarak en çok kullanılan bileşiklerdir. L-lizin zincir düzenleyici bileşiği kullanılarak sentezlenen PCL diol bazlı biyobozunur poliüretanlar, tübüler (27), film (28) gibi çeşitli formlarda kardiyovasküler doku çalışmalarında kullanılmışlardır. Alcacio ve arkadaşlarının (29) yaptıkları çalışmada kardiyovasküler uygulamalar için PCL diol ve H<sub>12</sub>MDI monomerleri ile sentezledikleri poliüretan filmlerinde L-glutasyon ve ana bileşen amino asitlerini (L-glutamik asit, L-sistein ve glisin) zincir düzenleyici olarak kullanmışlardır. Chan-Chan ve arkadaşları (30) tarafından, kardiyovasküler uygulamalar için PCL diol ve H<sub>12</sub>MDI monomerleri ile gerçekleştirdikleri segmente biyobozunur poli(üre)üretan sentezinde yüzey özelliklerinin geliştirilmesi ve biyouyumluluğun artırılması için zincir düzenleyici bileşik olarak L-arjinin, glisin ve L-aspartik asit aminoasitleri kullanılmıştır.

Biyobozunur poliüretanların doku mühendisliği çalışmaları incelendiğinde, aminoasit bazlı zincir düzenleyici bileşik kullanılarak sentezlenen biyobozunur poliüretan yapılarının mekanik özelliklerinin yumuşak doku mühendisliği çalışmaları için daha uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra diamin uçlu alifatik zincir düzenleyici bileşiklerin mekanik özellikleri arttırmaları nedeniyle genellikle sert doku mühendisliği çalışmalarında tercih edildikleri gözlenmiştir.

Kıkırdak doku mühendisliği çalışmaları için geliştirilen elastik biyobozunur köpüklerin eldesi için PCL ve PEBA diol oligodioller ve IPDI monomeri ile gerçekleştirdikleri poliüretan sentezinde etilen diamin zincir düzenleyici bileşiği kullanılmıştır (31). Higaki ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada PCL diol ve LDI monomerleri bazlı poli(ester üre) elastomer filmlerin sentezinde bütandiamin zincir düzenleyici bileşiği kullanılmıştır. Bu çalışmada diamin uçlu alifatik zincir düzenleyici bileşiğinin mekanik özellikleri ve yumuşak segment kristalizasyonunu arttırdığı belirtilmiştir.

Bu çalışmalara ek olarak diol fonksiyonel uçlu izosorbit zincir düzenleyici bileşiği kullanılarak sentezlenen biyobozunur poliüretan yapılarının da kemik doku mühendisliği çalışmaları için geliştirildiği gözlenmiştir. Gorna ve arkadaşlarının (33) yaptıkları çalışmada biyolojik olarak aktif izosorbit zincir düzenleyici bileşiği ile sentezlenen PCL diol ve HDI bazlı biyobozunur poliüretan polimerinden 3 boyutlu porozif kemik doku iskeleleri geliştirilmiştir. Ma ve arkadaşları (34) poli(D,L-laktik

asit) (PDLLA) diol ve HDI monomerleri ve izosorbit zincir düzenleyici bileşiği kullanılarak kemik yenilenmesini destekleyici lineer biyobozunur poliüretan sentezlemişlerdir. İzosorbit zincir düzenleyici bileşiği iki halkalı diol yapısı ile yapı dayanıklılığını ve biyouyumluluk için gerekli hidrofilik alanların artmasını sağlamıştır.

Kemik doku mühendisliği uygulamaları için son yıllarda yapılan çalışmalarda aktif osteojenik zincir düzenleyici bileşiklerin kullanılması ve biyobozunur poliüretan yapısının ileri teknolojik gelişmelere adapte edilerek daha gelişmiş doku iskelelerinin tasarlanmasına yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir. Breucker ve arkadaşları (35) fosfat fonksiyon gruplarına sahip polimerlerin yüksek mekanik dayanım ve adhezyon özelliklerinin yanısıra yüksek biyouyumluluk gösterdikleri vurgulanmıştır. Bu çalışmada (bis)fosfonik asit katkısı ile yüksek adhezyon özelliği kazandırılmış fosfat fonksiyonelleştirilmiş IPDI bazlı poliüretan dispersiyonları elde edilmiştir. Bhagat ve arkadaşları (36) poli(ester üre) kopolimerlerinin sentezinde, yapısındaki fosfat grupları ile yapı dayanıklılığını arttırıcı fosferin bileşiğini kullanmışlardır.

Osteojenik bileşiklerin zincir düzenleyici olarak kullanılması ile ilgili olarak Diaz ve arkadaşlarının (37) yaptıkları çalışmada PCL diol ve HMDI bazlı poliüretan sentezinde osteojenik zincir düzenleyici askorbik asit ve L-glutamin bileşikleri kullanılarak biyobozunur poliüretan yapısı geliştirilmiştir. Kavanaugh ve arkadaşları (38) termoplastik poliüretan sentezlerini osteojenik zincir düzenleyici askorbik asit, L-glutamin, deksametazon,  $\beta$ -gliserol fosfat bileşikleri ile geliştirmişlerdir. Askorbik asit kollajen sentezini arttırıcı,  $\beta$ -gliserol fosfat inorganik fosfat iyon kaynağı olması ve deksametazon inflamasyon engelleyici özelliği nedeni ile zincir düzenleyici bileşik olarak tercih edilmiştir. Zincir düzenleyici olarak Lglutamin ve askorbik asit kullanılan poliüretan filmlerinde bozuk yüzey morfolojisi elde edilirken,  $\beta$ -gliserol fosfat kullanılan poliüretan filminin yüzey morfolojisi düzgün elde edilmiştir.

Son yıllarda sentezlenen biyobozunur poliüretan elastomerlerin sırasıyla, vasküler doku, yumuşak doku, sinir doku ve kemik doku mühendisliği ve ilaç ile kombine edilmiş çalışmalarında, kendi kendini yenileyebilen elastomerik film (39), şekil hafızalı poliüretan membran (40), iletken doku iskelesi (41), 3 boyutlu yazıcı ile geliştirilmiş doku iskelesi (42) ve kontrollü ilaç salımı gerçekleştirilen elastomerik kaplama malzemeleri (43) olarak geliştirilmiştir.

## 2.7. Kemik, Kemik Anatomisi ve Mikro Bileşenleri

İskelet sisteminin yapı taşı olan kemikler, vücuda sağladıkları statik desteğin yanı sıra yapısal anahat ve hayati organların koruması, lokomotor ve motor fonksiyonlarına olanak sağlaması, kemik iliği ve kırmızı kan hücre kaynağı olması, önemli minerallerin saklanması ve salımı gibi birçok önemli fonksiyona sahip dinamik bir yapıdır (44, 45). Yetişkin bir insan vücudunda 206 adet kemik bulunmaktadır. Bu kemikler şekillerine göre uzun, kısa, yassı, düzensiz ve susamsı kemikler olmak üzere 5 temel gruba ayrılmaktadır.

Kemik, kompozit yapıda aktif bir dokudur, kalsiyum bazlı inorganik faz kristallerinin gömülü olduğu organik fazın oluşturduğu ekstraselüler matriks ve kemik hücrelerinden meydana gelmektedir (46). Kemik yapısında kompakt kemik yapısı ve süngerimsi kemik yapısı olmak üzere iki farklı form bulunmaktadır. Kompakt kemik, yapıyı oluşturan bileşenlerin pürüzsüz istiflenmesi sonucu oluşmuş sert kemik dokusudur (47). Süngerimsi kemik dokusu, içerisinde kan damarları, kırmızı ve sarı kemik iliğinin bulunduğu pürüzlü, hafif ve petek şeklinde boşluklardan meydana gelmektedir. Yetişkin bir insan iskeletinin kütlece %80'i kompakt kemiklerden, %20'si süngerimsi kemiklerden oluşmaktadır (48). Kompakt kemik esas olarak mekanik ve koruyucu bir fonksiyon üstlenirken, süngerimsi kemik metabolik fonksiyonlardan sorumludur (49).

Moleküler ve hücrel bileşenler kemik dokusunun hiyerarşik düzeninin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Kemik kompozit yapısı genel olarak kollajen ve hidroksiapatitin (HAp) oluşturduğu %60 inorganik faz, %30 organik faz ve %10 su bileşenlerinden oluşmaktadır (50). Kemik organik fazı kemik dokusunun mekanik ve biyokimyasal özelliklerine etki etmekte ve %98'i kemik ekstraselüler matriks ve %2'si kemik hücrelerinden meydana gelmektedir (51). Kemik ekstraselüler matriksini oluşturan kemik proteinleri %90 oranında kollajen proteinleridir. Kollajen fibrilleri inorganik faz bileşeni hidroksiapatit  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ile yoğun bir şekilde çevrelenmiştir. Proteinlerin ve minerallerin bu şekilde birbiri içerisine geçmiş ve örülmüş yapısı kemiğe üstün sertlik ve dayanıklılık kazandırmaktadır (52). Kemik matriksi içerisindeki su molekülleri kollajen ve mineral bileşenleri arasında hidrojen bağı meydana getirerek stabilizasyonu sağlamak ve biyomekanik fonksiyonları korumaktadır (53). Organik faz bileşeni kemik proteinleri (büyüme faktörleri,

sitokinler ve osteopontin, osteokalsin, vb.) kemik içerisinde küçük hacim kaplamalarına rağmen, kemik oluşumunu indükleyici etkileri ile kemiğin biyolojik fonksiyonlarında başlıca rol oynamaktadır (54).

Kemik hücreleri strese duyarlı, kendini yenileme ve büyüme kapasitesine sahip kemik dokusunun oluşumunda büyük rol oynayan hücrelerdir. Kemik dokusunda 4 ana kemik hücre tipi bulunmaktadır (52). Osteoprogenitör hücreler, mezenkimal kök hücrelerden farklılaşarak oluşan kemik ana hücreleridir. Bu hücreler kemik büyümesinde, zedelenmesi veya kırık tamirinde mitozla olgun kemik hücrelerine dönüşerek aktif hale gelirler. Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerin farklılaşması ile oluşan kemik yüzeyinde bulunan ve kemik yenilenme süreci boyunca kemik oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Ana görevleri kemik doku oluşumundan önceki organik ve inorganik faz bileşimi olarak bilinen osteoid üretimini sağlamaktır(55). Osteositler, mezenkimal kök hücre soyundan osteoblastların farklılaşması ile oluşan, toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini kapsayan, uzun ömürlü olgun kemik hücreleridir (56). Osteoklastlar çeşitli faktörlerin etkisi ile hematopoetik kök hücre soyundan (kan oluşumundan sorumlu olgunlaşmamış kan kök hücresi) farklılaşmış çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastlar kemik dokusu yiyici hücrelerdir ve bu görevleri kemik dokusunun yaşam boyu kendini yenileme sürecinin bir parçasıdır (55). Kemiğin yenilenmesinde osteoklastlar ve osteoblastlar birbirleri ile bağlantılı olarak görev alırlar. Yeniden yapılanma süreci sırasıyla, eski kemiğin osteoklastlar tarafından rezorpsiyonu osteoblastlar tarafından sentezlenen protein matriksin salgılanması ve bu matriksin yeni kemik oluşturmak üzere mineralleştirilmesi döngüsünü kapsamaktadır (57).

## **2.8. Kemik Hasarlarında Klinik Yaklaşımlar**

Travma, cerrahi operasyonlar, enfeksiyon ve yaşlılık nedeniyle meydana gelen kemik doku hasarları kemik dokunun tamamen kaybedilmesi ile sonuçlanabilmektedir. Küçük çaptaki kemik doku hasarları kemiğin kendiliğinden yenilenme potansiyeli ile, konvansiyonel ve cerrahi yöntemler kullanılarak tedavi edilebilmektedirler (58). Ancak, kemiğin kendini yenileme potansiyelinin yetersiz kaldığı büyük çaptaki kemik doku hasarlarında, hasarının olduğu bölgeyi

destekleyecek ve kemik fonksiyonlarını yerine getirebilecek tedavi yöntemlerinin arayışı ortaya çıkmaktadır.

Kemik doku hasarlarının tedavisinde kullanılan implantlar (platin, titanyum, seramik vs.) özellikle yük taşıyan kemik hasarlarında, hasarlı bölgeyi desteklemede başarılı olmalarına karşılık, sert yapıları nedeniyle çevre dokulara zarar verebilmektedirler. Ayrıca bu materyallerin immün sistem tarafından reddedilme risklerinin yüksek olması da kullanımlarını kısıtlamaktadır. Kemik greftleri klinikte tedavide sıklıkla uygulanan geleneksel terapötik uygulamalardan birisidir. İmplantasyon tedavisinin aksine, hasarlı kemik dokusunu iyileştirmek ve fonksiyon kazandırmak amacıyla kişinin kendisinden (otojen greft), bir donörden (allogreft) veya hayvandan (ksenogreft) alınan doku parçasının izole edilmesi sonucunda elde edilen materyallerdir. Otojen greftler hastanın kendi kemik doku hücrelerini ve proteinlerini içermesi nedeniyle hasarlı kemik dokusu ile immün red oluşturmayacak şekilde optimum uyumun yakalandığı bir tedavi yöntemidir. Osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri barındırmasından dolayı altın standart olarak nitelendirilmektedirler. Fakat tekrarlanan cerrahi müdahaleler sonucunda oluşan donör morbiditesi (acı, travma ve enfeksiyon riski) ve büyük kemik hasarlarında meydana gelen kaynak sıkıntısı kullanımlarını sınırlandırmaktadır (59). Farklı bireylerden alınan allojenik greftler ya da farklı türlerden (domuz veya sığır) alınan ksenojenik greftler, kaynak sıkıntısını giderme yönünde avantaj sağlarken, HIV, AIDS ve Hepatit C gibi bulaşıcı hastalıkların aktarımının engellenmesi amacıyla yüksek sterilizasyona maruz kalmaları sonucunda fonksiyonelliklerini ve osteoindüktivitelerini kaybetmekte ve immün reaksiyon geliştirme riskleri artmaktadır. Bu nedenle otojen greft tedavisine alternatif olarak geliştirilememişlerdir (60).

Kemik hasarlarının tedavisinde ‘kemik yerine geçebilecek madde’ olarak adlandırılan kemik sübstitüentleri, klinikte büyük oranda kullanılmaktadırlar. Kemik sübstitüentleri, kemik mineral fazıyla benzer kompozisyonda biyoaktif inorganik bileşiklerden oluşmuş materyallerdir ve doldurulan hasarlı bölgede osteoindüktif etki göstererek kemik doku gelişimini hızlandırmak amacıyla geliştirilmişlerdir. Bu malzemeler, modifiye edilebilir ve diğer biyomalzemeler ile kombine edilebilir olmaları nedeniyle kullanımlarında avantaj sağlarken, kırılma yapıda olmaları,

kırılma dirençlerinin kemikle uyuşmaması ve yük taşıyıcı uygulamalar için uygun olmamaları nedeniyle dezavantaj sağlamaktadırlar.

## **2.9. Kemik Hasarlarında Rejeneratif Yaklaşımlar**

Konvansiyonel implantasyon uygulamalarından farklı olarak kemik doku mühendisliği, kemik hasar bölgesini desteklemek ve iyileşme süresince fonksiyonel kemik dokusu oluşumunu arttırmayı hedeflemektedir. Doku oluşumu biyolojik perspektifte incelendiğinde, ekstraselüler matriks, hücre matriks etkileşimleri ve büyüme faktörlerinden oluşan bir sistem olduğu görülmektedir (61). Kemik doku mühendisliği çalışmalarında kemiğin 3 boyutlu kompleks yapısı göz önüne alındığında, bu bileşenler kemik doku gelişimi için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kemiğin tekrar fonksiyon kazanma süreci boyunca hasarlı bölgeye geçici destek sağlarken kemiğe binen yükü absorb edebilecek, iyileşme sırasında çevre dokularla bağlantılı ve kemik dokusunun şekillenmesi için gerekli yapısal uyumluluğa sahip sert doku destek biyomalzemelerin gerekliliği ön plana çıkmaktadır.

### **2.9.1. Kemik Rejeneratif Sert Doku Destek Malzemeleri**

Kemik doku mühendisliği çalışmaları için geliştirilen sert doku destek biyomalzemelerinin temel hedefi osteoprogenitör hücrelerin göçü, tutunması, büyümesi ve çoğalmasının gerçekleşebileceği, kemik yapısını mimik eden ve kemik büyümesini yönlendiren doku destek materyalleri aracılığıyla kemik mineralizasyonunun desteklenmesidir. Aşağıda belirtilen parametreler ideal bir kemik doku destek malzemesinin tasarımı için gerekli olan başlıca özelliklerdir.

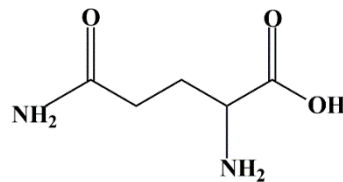
**Biyouyumluluk:** Doku iskeleleri bağışıklık tepkisi oluşturmada dokuya entegre olmalıdırlar. **Biyobozunma:** Doku iskeleleri, zamanla hücre büyümesi ve ekstraselüler matris üretimine olanak sağlayan, toksik olmayan yan ürünler halinde biyolojik olarak bozunabilir özellikte tasarlanmalıdır. İdeal doku iskelesi, implante edilecek anatomik bölgeyle tutarlı mekanik özelliklere sahip olmalıdır. Yüzey özellikleri hem kimyasal kimyasal hem de topografik olarak hücre tutunması ve çoğalmasını doğrudan etkilemektedir.

### 2.9.2. Kemik Rejeneratif Filmler

Kemik hasarlarının iyileşmesi sırasında yumuşak doku hücrelerinin (fibröz ve damar vb.) kemik boşluklarına ilerlemesi kemik dokusunun tamamen gelişmesini engellemektedir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ilk olarak 1950’lerde Hurley ve Basset tarafından tanımlanmış. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu terimi, 1980’lerde, Ging’in bir sonucu olarak Nyman ve Gottlow (62) tarafından, diş eti bağ dokusundan periodontal defekte hücre göçünü durdurmak için periodontal iyileşme çalışmalarında bariyer uygulamasının bir sonucu olarak sunulmuştur. Kemik rejeneratif filmler kemik yüzeyine temas edecek şekilde implante edilirler ve yumuşak doku hücrelerinin kemik hasar bölgesine girmesini engelleyen mekanik bir bariyer oluştururlar. Bu bariyer filmlerin yönlendirilmiş kemik ve doku rejenerasyonu yaklaşımı ile hasarlı ve tahrip olmuş kemik dokusunun yenilenmesini desteklemesi, osteojenik olmayan dokular için fiziksel bir engel oluşturmaları, implantasyondan sonra ikinci bir cerrahi müdahale ile çıkartılmalarına gerek duyulmaması için kemik doku iyileşme periyoduna uygun biyobozunma süresine sahip olmaları gerekir. Bu özellikleri taşıyan ile kemik rejeneratif filmlerin geliştirilmesi giderek önem kazanmıştır (63).

### 2.10. L-glutamin

IUPAC adlandırması (2S)-2,5-diamino-5-oksopentanoik asit olan L-glutamin insan proteinlerinin %5 ile %7 sinde bulunan birçok hücre ve organ fonksiyonlarının çeşitli kimyasal reaksiyonlarında önemli bir role sahip bir amino asittir (64). L-glutamin bileşiğinin kimyasal yapısı Şekil 2.11.’de verilmiştir.

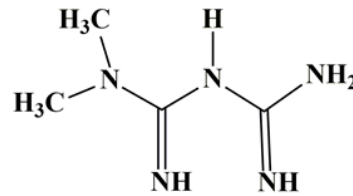


**Şekil 2.11.** L-glutamin bileşiğinin kimyasal yapısı.

İskelet kası, akciğer, karaciğer, beyin ve mide dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. İskelet kasları, en yüksek hücre içi L-glutamin konsantrasyonunu ile vücuttaki toplam glutamin depolarının %60'ını içermektedirler ve diğer dokulara gerekli L-glutaminin plazmaya taşınması kas dokularından gerçekleşmektedir (65). L-glutamin esansiyel amino asitlerden biri olarak görülmesi de glutaminoliz işlemi yoluyla doğrudan Krebs döngüsüne katılarak makrofajlar ve fibroblastlar, epitel hücreleri, enterositler, lenfositler gibi birçok hücre için büyük bir enerji kaynağı oluşturmaktadır. Aynı zamanda nükleik asit biyosentezi, protein üretimi gibi hücresel süreçlerde ve antioksidan özellikleri ile dokuların serbest radikal hasarından korunmasında önemli bir yapı taşıdır (66, 67). Glutaminin travma, yanık ve sepsis gibi katabolik durumlarda ve büyük cerrahi işlemlerden sonra kullanımının pozitif etki sağladığı belirtilmektedir. Polat ve arkadaşlarının (64) yaptıkları çalışmada sıçan deneklerinde meydana getirilen kemik hasarlarının tedavisi için damar yolu ile glutamin enjeksiyonu yapılmıştır. Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara göre 21 gün sonunda damar içi glutamin uygulamasının, glutaminin pozitif azot dengesi etkisi yoluyla travmatik kemik kırığının iyileşmesinin gözlemlendiği ve stres koşullarında glutamin takviyesinin doku iyileşmesinin hızlandığı gözlenmiştir.

### 2.11. Metformin

IUPAC adlandırması 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidin olan metformin bileşiği tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde sıklıkla kullanılan hiperglisemik ajanlardan birisidir (68). Metformin bileşiğinin kimyasal yapısı Şekil 2.12.'de verilmiştir.



Şekil 2.12. Metformin bileşiğinin kimyasal yapısı.

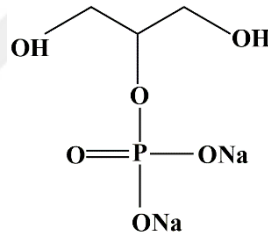
Biguanid türevi olan metformin bileşigi, kaslardan glikoz alımının arttırılması sonucunda karaciğerde glikoz üretiminin azaltılması ile diyabetik hastalarda insulin duyarlılığının arttırılması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Metformin mekanizması, karaciğer ve kaslara ait AMP-aktive protein kinazın (AMPK) aktivasyonu ile yağ asidi sentezinin bastırılması, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun uyarılması ve kaslardaki glukoz alımının artması ile sonuçlanmaktadır (69). AMPK aktivasyonunun, asetil-CoA karboksilaz, HMG-CoA redüktaz, glikojen sentaz ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) gibi çeşitli biyosentetik yollarda bulunduğu ve kemik dahil olmak üzere birçok dokuya etki ettiği bilinmektedir (70). Hayvan çalışmaları metforminin osteoblast spesifik Runx2 aktivitesinin artmasına bağlı olarak osteoblast farklılaşması üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (69).

Gao ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çalışmada metforminin sıçanlarda kemik kaybına etkisi ve olası etki mekanizmalarını araştırmışlardır. Osteoblastlar kemik oluşumu ve gelişimindeki en önemli hücrelerden birisidir ve osteoblast genleri osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasının belirlenmesinde hiyerarşik olarak baskın rol oynamaktadırlar. Bu çalışmada metformin tedavisi ile sıçanların kemik iliği hücrelerinde artış gözlemlendiği belirtilmiştir. Cbfa1 tamamen farklılaşmış osteoblastlarda muhafaza edilen ve kemik oluşumuna etki eden bir genidir. Lipoprotein reseptörlerinin alt ailesinden biri olan Lrp5 ise kemik defekt bölgesinde kemik oluşumunu modüle eden bir belirteçdir. Bu çalışmada, metforminin sıçanlarında süngerimsi kemik kaybı üzerinde doğrudan inhibe edici etki gösterdiği ve Cbfa1 ve Lrp5 osteoblast genlerini indüklemesi sonucunda kemik iliği hücre sayısını ve aktivitesini düzenleyerek kemik oluşumunu arttırdığı ve böylelikle kısmen kemik kaybını önleyebileceği belirtilmiştir. Kanawaza ve arkadaşlarının (70) yaptıkları çalışmada metforminin osteoblastik MC3T3-E1 hücrelerinin farklılaşması ve mineralizasyonu üzerine etkisi incelenmiş ve metforminin AMPK aktivasyonu ve kemik morfojenetik protein-2 (BMP-2) ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla hücrelerin farklılaşmasını ve mineralizasyonunu desteklediği gözlenmiştir.

### 2.12. $\beta$ -gliserofosfat

IUPAC adlandırması disodyum;2-fosfonooksipropan olan  $\beta$ -gliserofosfat çoğunlukla fosfat donörü olarak kültür ortamlarında, mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını indüklemesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra  $\beta$ -gliserofosfat bileşiğinin kemik matrisinin dış yüzeyinin taklit edilmesi, biyomineralizasyonun sağlanması ve kemik doku rejenerasyonunun hızlandırılması amacıyla kemik doku mühendisliği çalışmalarında kullanımı oldukça yaygınlaşmaktadır (71).  $\beta$ -gliserofosfat bileşiğinin kimyasal yapısı Şekil 2.13.'de gösterilmiştir.

Langenbach ve arkadaşlarının (72) yaptıkları çalışmada,  $\beta$ -gliserofosfatın kemik minerali hidroksiapatitin üretimi için gerekli fosfat kaynağı olmasının yanı sıra ekstraselüler ilişkili kinaz fosforilasyonu osteopontin geni ve BMP2 de dahil olmak üzere birçok osteojenik genin ekspresyonunu düzenlemek için hücre içi bir sinyal molekülü olarak hareket ettiğini belirtmişlerdir.



**Şekil 2.13.**  $\beta$ -gliserofosfat bileşiğinin kimyasal yapısı.

### 2.13. $\beta$ -Trikalsiyum Fosfat

$\beta$ -Trikalsiyum fosfat ( $\beta$ -TCP) trikalsiyum fosfat  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  ailesinin aynı kimyasal yapıya sahip farklı kristalin yapıdaki  $\alpha$  ve  $\beta$  fazından birisidir (73). Trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit (HAp) mineralleri kemik dokusu ile kimyasal benzerlikleri, osteojenik özellikleri ve çevre kemik dokular ile kuvvetli bağ oluşturmaları nedeniyle medikal alanda en çok tercih edilen kalsiyum fosfat bileşiklerindendir. Kemik dokusu ile olan bu benzerlik, kalsiyum fosfat minerallerine mükemmel biyoyumluluk, biyobozunma ve osteokondüktivite kazandırmaktadır (74). Kalsiyum fosfat minerallerindeki kalsiyum fosfat oranı, kristalinite ve faz saflığı biyoaktivite ve bozunma davranışlarını doğrudan etkilemektedir. Sitokiyometrik 1.5

kalsiyum/fosfat oranına sahip  $\beta$ -Trikalsiyum fosfat 1.67 kalsiyum/fosfat oranına sahip HAp ile karşılaştırıldığında daha hızlı bozunmaktadır (75). Kalsiyum fosfat minerallerinin bozunma hızı çevre dokular ile moleküler etkileşime girerek yüzeyde apatit tabakası oluşturulması ve osteointegrasyonun artırılması açısından oldukça önemlidir. Osteointegrasyonun ardından osteokondüktivite ile kemik hücrelerinin uyarılması ve kemiğin yeniden yapılanma mekanizmasının başlatılması amacıyla hidroksi apatit minerline göre daha hızlı rezorbe olan  $\beta$ -TCP mineralinin kullanımı avantaj sağlamaktadır (76). Kalsiyum fosfatlar, kemik doku mühendisliği çalışmalarında blok veya granül kemik süstituentleri, nanopartiküler biyoaktif ajan taşıyıcı sistemler, yüzey kaplamaları ve polimerik kompozit doku iskeleleri olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir (77, 78).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasallar ve Gereçler

Polikaprolakton diol (PCL diol) ( $M_n = 2000$ ; 25 °C’de yoğunluk: 1,071 g/ml, Sigma-Aldrich, ABD), hekzametilen diizosiyanat (HDI) (%98, 25 °C’de yoğunluk:1,05 g/ml, Alfa Aesar, Almanya) ve Tin(II) 2-etilhekzanoat (%92,5-100; 25 °C’de yoğunluk: 1,251 g/ml, Sigma-Aldrich, ABD) firmalarından temin edilmiş poliüretan ön polimeri sentez reaktifleridir. Zincir düzenleyici bileşik olarak;  $\beta$ -gliserofosfat disodyum hidrat (>%99, Sigma-Aldrich, ABD), L-glutamin (>%99, Sigma-Aldrich, Brezilya), L-askorbik asit (>%99, Sigma-Aldrich, Almanya), Metformin HCL (Sigma-Aldrich, ABD) ve  $\beta$ -Trikalsiyum fosfat ( $\geq$ %98, Sigma-Aldrich, ABD) kullanılmıştır. N,N-dimetilformamit (DMF) (>%99, 25°C’de yoğunluk: 0,944 g/ml, Fluka, Almanya) kullanılmadan önce DMF 4Å moleküler nem tutucuda bekletilmiştir. Diklorometan (DMC) (>%99,8, 25°C’de yoğunluk: 1,325 g/ml), dimetilsülfoksit (>%99,9, 25°C’de yoğunluk: 1,10 g/ml) ve tetrahidrofuran (THF, >%99,9, 25°C’de yoğunluk: 0,889 g/ml) Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir. Biyobozunma çalışmaları için, amano lipaz (*Pseudomonas fluorescens*, >20,000 U/g), hidrojen peroksit sulu çözeltisi (%30 v/v) ve fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS, 1lt. çözelti hazırlanması için toz, pH 7.4) Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir. Hücre etkinlik çalışmaları için yüksek glikoz içeren DMEM besiyeri (Sigma-Aldrich, Almanya), fetal sığır serumu (Sigma-Aldrich, Almanya), %1 penisilin streptomisin (Sigma-Aldrich, Almanya) ve Doğrulanmış Hücre Kültürlerinin Avrupa Koleksiyonundan (ECACC, katalog no: 99072810) satın alınmış hazır MC-3T3 standart kemik hücre hattı kullanılmıştır.

#### 3.2. Poliüretan Sentez Yöntemleri

##### 3.2.1. Poliüretan Elastomerlerin Sentezi

Biyobozunur poliüretan elastomerlerin sentezi, N<sub>2</sub> atmosferinde ve katalizör varlığında iki basamakta gerçekleştirilmiştir. Sentezin birinci basamağında, polikaprolakton diol (poliol) ve hekzametilen diizosiyanat (HDI) monomerlerinin kondenzasyon polimerizasyonu sonucunda poliüretan ön polimeri elde edilmiştir.

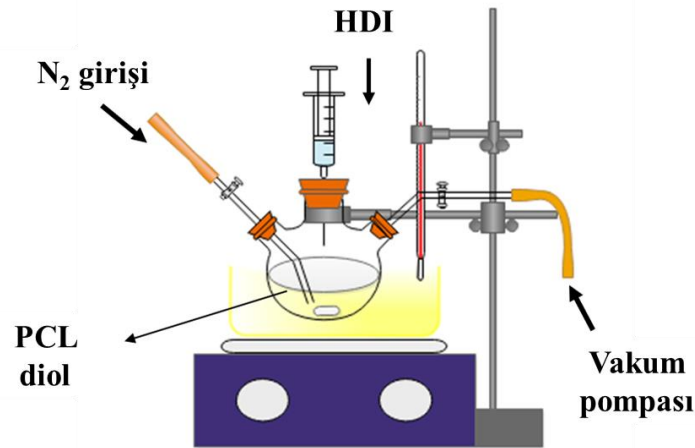
Poliüretan ön polimeri sıcaklıkla kür edilerek poliüretan elastomeri elde edilmiştir. Zincir düzenlenmiş poliüretan elastomerlerin eldesi için, sentezin ikinci basamağında, poliüretan ön polimer yapısına zincir düzenleyici bileşiklerin katılması ile ön polimerizasyon reaksiyonu zincir düzenleme reaksiyonu ile devam ettirilmiştir. Elde edilen zincir düzenlenmiş poliüretan polimerleri sıcaklıkla kür edilerek zincir düzenlenmiş poliüretan elastomerler elde edilmiştir.

### 3.2.2. Poliüretan Ön Polimer Sentez Optimizasyonu

Poliüretan ön polimerleri sıcaklık, katalizör miktarı ve monomer mol oranları değiştirilerek sentezlenmiştir. Fiziksel özelliklerin belirlenmesi amacıyla poliüretan ön polimerleri distile su ile çöktürülüp, yıkanmıştır. Oda sıcaklığında kurutulan poliüretan örneklerinin çözünme özellikleri kloroform, DMF, DCM, DMF:DCM (50:50), THF ve DMSO çözücü sistemlerinde incelenmiştir. Sentez koşullarının optimizasyonu için PU8 ve PU7 poliüretan ön polimerlerinin, ortalama molekül ağırlıkları Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC) ile analiz edilmiştir. GPC analiz sonuçları, fiziksel özellikler ve çözünme özellikleri değerlendirilerek poliüretan elastomerlerin sentezi için gerekli deney koşulları belirlenmiştir.

### 3.2.3. Optimize Edilmiş Koşullarda Poliüretan Elastomer Sentezi

Poliüretan elastomer sentezi için üç boyunlu reaksiyon balonu içerisine alınan PCL diol (10,0 g, 5,0 mmol, 1,0 eşdeğer mol) N<sub>2</sub> atmosferinde ve 80 °C sıcaklıkta sürekli karıştırılmış ve nemi uzaklaştırılmıştır. Tin(II) 2-etilheksanoat (%0,2 wt) katalizörünün eklenmesinin ardından N<sub>2</sub> atmosferine doyurulan sistem kapatılmıştır. Kapalı vakum sistemde HDI (1,6 mL, 9,9 mmol, 1,9 eşdeğer mol) damla damla eklenerek ön polimerizasyon reaksiyonu başlatılmıştır. Ön polimerizasyon reaksiyonu 84 °C sıcaklıkta ve sabit karıştırma hızında 3 saat devam ettirilmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen viskoz poliüretan ön polimeri cam petrilere alınarak, vakum fırınında, 60 °C sıcaklıkta 48 saat kür edilmiştir. Poliüretan elastomer sentezi deney düzeneği Şekil 3.1.'de gösterilmiştir ve poliüretan ön polimerinin optimizasyonu için gerçekleştirilen sentez reaksiyon koşulları Tablo 3.1.'de verilmiştir.



**Şekil 3.1.** Poliüretan elastomer sentez deney düzeneği.

**Tablo 3.1.** Poliüretan ön polimerinin optimizasyonu için gerçekleştirilen sentez koşulları.

| Örnek | Monomer Mol Oranı<br>HDI:PCLdiol | Katalizör Miktarı (w/w) | Sıcaklık | Reaksiyon Süresi |
|-------|----------------------------------|-------------------------|----------|------------------|
| PU1   | 1,2:1                            | 0,1                     | 73 °C    | 4 saat           |
| PU2   | 1,2:1                            | 0,1                     | 84 °C    | 4 saat           |
| PU3   | 1,9:1                            | 0,1                     | 73 °C    | 4 saat           |
| PU4   | 1,9:1                            | 0,1                     | 84 °C    | 4 saat           |
| PU5   | 1,2:1                            | 0,2                     | 84 °C    | 3 saat           |
| PU6   | 1,2:1                            | 0,2                     | 84 °C    | 4 saat           |
| PU7   | 1,5:1                            | 0,2                     | 84 °C    | 4 saat           |
| PU8   | 1,9:1                            | 0,2                     | 84 °C    | 3 saat           |

#### 3.2.4. Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomer Sentezi

Poliüretan elastomerlerin zincir düzenleme reaksiyonları için poliüretan ön polimer sentezinin eldesinin ardından zincir düzenleyici bileşiklerin yapıya katılması gerçekleştirilmiştir. Poliüretan ön polimer sentezi için PCL diol (10,0 g, 5,0 mmol, 1,0 eşdeğer mol) reaksiyon balonu içerisine alınarak 80 °C sıcaklıkta ve N<sub>2</sub> atmosferinde

neminin giderilmesi için karıştırılmıştır. Tin(II) 2-etil heksanoat (%0,2 wt) katalizörünün eklenmesinin ardından N<sub>2</sub> atmosferine doyurulan sistem kapatılmıştır. Kapalı sistemde HDI (1,6 mL, 9,9 mmol, 1,9 eşdeğer mol) damla damla eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Ön polimerizasyon reaksiyonu 84 °C sıcaklıkta sürekli karıştırılarak 3 saat devam ettirildikten sonra zincir düzenleme reaksiyonu için reaksiyon sıcaklığı 60 °C'ye düşürülmüştür. Zincir düzenleme reaksiyonu zincir düzenleyici bileşiğin (5,0 mmol, 1,0 eşdeğer mol) eklenmesinden sonra 60 °C sıcaklıkta 2 saat boyunca devam ettirilmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen viskoz önpolimerler cam petrilere alınarak vakum fırınında, 60 °C sıcaklıkta kür edilmiştir. Zincir düzenlenmiş poliüretan elastomer filmlerin içerikleri, reaksiyon koşulları Tablo 3.2.'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.2.** Zincir düzenlenmiş poliüretan elastomer filmlerin kompozisyonları ve sentez koşulları.

| Örnek   | Mol Oranları<br>HDI:PCLdiol:ZD | Zincir Düzenleyici | Sıcaklık-Süre                        |
|---------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| PU-Lglu | 1,9:1:1                        | L-glutamin         | ÖPT: 84 °C-3saat<br>ZDT: 60 °C-2saat |
| PU-Met  | 1,9:1:1                        | Metformin          | ÖPT: 84 °C-3saat<br>ZDT: 60 °C-2saat |
| PU-βGF  | 1,9:1:1                        | β-gliserofosfat    | ÖPT: 84 °C-3saat<br>ZDT: 60 °C-2saat |

ZD: Zincir düzenleyici

ÖPT: Diol ve diizosiyanat monomerlerinin reaksiyonu ile gerçekleştirilen poliüretan ön polimerizasyonu

ZDT: Poliüretan ön polimerine zincir düzenleyici bileşenlerin katıldığı zincir düzenleme sentezi

### 3.2.5. Poliüretan-βTCP Kompozit Elastomerlerin Hazırlanması

PU, PU-LGlu, PU-Met ve PU-βGF ön polimerleri %10 (w/w) oranında β-TCP elenerek teflon petri kalıplarda 48 saat boyunca 60 °C sıcaklıkta, vakumda kür edilmiştir. Kompozit filmlere ait örnek adları, polimer kompozisyonları Tablo 3.3.'de verilmiştir.

**Tablo 3.3.** Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomerlerin kompozisyonu.

| Örnek                       | Polimer Kompozisyonu                  | Mol Oranları<br>HDI:PCLdiol:ZD | $\beta$ -TCP<br>% (w/w) |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| PU8(PU)- $\beta$ TCP        | $\beta$ -TCP                          | 1,9:1                          | 10                      |
| PU-LGlu- $\beta$ TCP        | L-glutamin/ $\beta$ -TCP              | 1,9:1:1                        | 10                      |
| PU-Met- $\beta$ TCP         | Metformin/ $\beta$ -TCP               | 1,9:1:1                        | 10                      |
| PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP | $\beta$ -gliserofosfat / $\beta$ -TCP | 1,9:1:1                        | 10                      |

ZD: Zincir düzenleyici

### 3.3. Poliüretan Karakterizasyon Yöntemleri

#### 3.3.1. Poliüretan Ön Polimerlerinin Molekül Ağırlığı Tayini

Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC) ile sentezlenen poliüretan örneklerinin ortalama molekül ağırlıklarının analizi gerçekleştirilmiştir. Analizlerde Malvern OMNISEC cihazı (İngiltere) üçlü dedeksiyon modunda kullanılmış ve akış hızı 1,0 ml/dak ve kolon sıcaklığı 35 °C belirlenmiştir. Dedektörler refraktif indeks, viskometre ve iki açılı (7°-90°) ışık saçılım dedektörleridir. Poliüretan örnekleri spektroskopik saflıkta THF içerisinde çözülerek (5,0 mg/ml), manyetik karıştırıcıda 6 saat karıştırılmış ve sonrasında 0,2  $\mu$ m'lik filtre ile süzülerek analiz edilmiştir. Işık saçılım dedektöründen sinyal alınamayan numuneler, polistiren kalibrasyonuna bağlı olarak evrensel kalibrasyon metodu ile değerlendirilmiştir

#### 3.3.2. Poliüretan Elastomer Filmlerin Kimyasal Karakterizasyonu

Poliüretan polimerlerin, zincir düzenleyici bileşiklerin, zincir düzenlenmiş poliüretan elastomer filmlerin,  $\beta$ -TCP ve poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmlerin kimyasal yapısı Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR, Thermo Nicolet is50, ABD) kullanılarak incelenmiştir. Film formdaki poliüretan örneklerinin analizleri ZnSe kristalli ATR ataçmanı ile 650-4000  $\text{cm}^{-1}$  frekans aralığında ve 4  $\text{cm}^{-1}$ 'lik çözünürlükte ve 16 taramada gerçekleştirilmiştir.

### **3.3.3. Poliüretan Elastomer Filmlerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi**

Zincir düzenleyici varlığında sentezlenen poliüretanların ısı özellikleri camı geçiş sıcaklıkları ( $T_g$ ) ve erime sıcaklıkları ( $T_m$ ) Diferansiyel Taramalı Kalorimetresi ile  $N_2$  atmosferinde incelenmiştir (DSC, TA Instruments Q20, ABD). Analizlerde tarama hızı  $10\text{ }^{\circ}\text{C/dak}$  ve sıcaklık aralığı  $-100 - 300\text{ }^{\circ}\text{C}$  olarak belirlenmiştir. DSC analizlerinde iki ısıtma ve bir soğutma döngüsünde çalışılmıştır.

### **3.3.4. Termogravimetrik Analiz**

Zincir düzenlenmiş PU elastomerlerin termal stabiliteleri ve termal bozunma davranışları termogravimetrik analizör (TGA, Perkin Elmer Pyris, ABD) ile incelenmiştir. Analizler,  $N_2$  atmosferinde,  $10\text{ }^{\circ}\text{C/dak}$  ısıtma hızında ve  $25 - 450\text{ }^{\circ}\text{C}$  sıcaklık aralığında gerçekleştirilmiştir.

### **3.3.5. Poliüretan Elastomerlerin Viskoelastik Karakterizasyon Yöntemi**

Poliüretan elastomer filmlerin viskoelastik özellikleri, Perkin Elmer Diamond Dinamik Mekanik Analizör (ABD) cihazı ile incelenmiştir. Analizler  $N_2$  atmosferinde  $-110\text{ }^{\circ}\text{C} - 200\text{ }^{\circ}\text{C}$  tarama aralığında,  $5\text{ }^{\circ}\text{C/dak}$  ısıtma hızında gerçekleştirilmiştir. Salınımlı gerilim modu ile  $1\text{ Hz}$  ve  $10\text{ Hz}$  osilasyon frekanslarında gerçekleştirilen analizlerde depolama modülü ( $E'$ ), kayıp modülü ( $E''$ ) ve Tan Delta değerleri sıcaklıklara karşı kaydedilmiştir. Poliüretanların  $T_g$  değerleri Tan Delta eğrilerinin tepe noktalarından okunmuştur.

### **3.3.6. Poliüretan Elastomer Filmlerin Mekanik Karakterizasyon Yöntemleri**

Poliüretan elastomer filmlerin ve poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmlerin mekanik özellikleri bilgisayar yazılımı (Trapezium X) tarafından kontrol edilen Shimadzu 5kN mekanik test cihazı (Japonya) kullanılarak ölçülmüştür. Çekme testi için, PU elastomer filmleri kalınlık:  $0.40 \pm 0.06\text{ mm}$ , genişlik:  $5.0\text{ mm}$ , uzunluk:  $30.0\text{ mm}$  boyutlarında hazırlanmış ve tüm örneklerle  $10\text{ mm/dk}$ 'lık sabit çekme hızı

uygulanmıştır. Her örnek için yük deformasyon eğrileri (F/A) elde edilmiştir. F, mukavemet öncesi uygulanan maksimum yükü (N) ve A, başlangıç alanını (m<sup>2</sup>) vermektedir. Bu eğrilerden kopma dayanımı (gerilme mukavemeti, UTS), elastik modülüs (E) ve kopma noktasındaki yüzde uzama (%EAB) değerleri her bir örnek için beş çekme testi sonucunun ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

### 3.3.7. Poliüretan Elastomer Filmlerin Biyobozunma Davranışlarının İncelenmesi

Poliüretan elastomer filmlerin ve poliüretan-βTCP kompozit elastomer filmlerin biyobozunma çalışmaları enzimatik, oksidatif ve hidrolitik ortamda 75 gün süresince gerçekleştirilmiştir. Enzimatik biyobozunma çalışması 37 °C’de 1,0 mg/ml amano lipaz (*Pseudomonas fluorescens*) enzimi konsantrasyonunda 5,0 ml PBS çözeltisi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Oksidatif biyobozunma çalışması 37 °C’de 5,0 ml hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sulu çözeltisi (%30 w/w) içerisinde incelenmiştir. Hidrolitik biyobozunma çalışması için 37 °C’de 5,0 ml PBS (0,1 M, pH 7,4) ortamı kullanılmıştır. Biyobozunma ortamları her 7 günde bir yenilenmiş ve filmlerin ağırlık kaybı gravimetrik olarak ölçülmüştür. % Ağırlık kaybı değerleri için PU filmleri ilk tartımlarından sonra (M<sub>i</sub>), 7 günlük aralıklarla kurutulup tartılmıştır. (M<sub>s</sub>).

$$\% \text{Ağırlık Kaybı} = \frac{m_i - m_s}{m_s} \times 100$$

$m_i$ : Filmlerin başlangıç ağırlığı

$m_s$ : Filmlerin biyobozunma sonrası ağırlığı

Filmlerin biyobozunma sonrası kalan ağırlık miktarı zamana karşılık % değişim olarak kaydedilmiştir. Biyobozunma çalışmalarında her numune için üç tekrar ile çalışılmıştır.

### 3.3.8. Poliüretan Elastomer Filmlerin Ara Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi

Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer film ara yüzeyleri ve  $\beta$ -TCP mineral morfolojisi Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Yayılımlı X-Işını (SEM-EDX) (JEOL JSM-6400 Elektron Mikroskobu, Japonya) cihazı ile görüntülenmiştir. Poliüretan film yüzeyleri Au-Pd kaplanmıştır.

### 3.3.9. Poliüretan Elastomer Filmlerin Yüzey Islanabilirliği ve Serbet Yüzey Enerjisi

Sıvı ve katı arasında bir arayüz bulunduğunda, sıvının yüzeyi ile temas yüzeyinin arasındaki açı, temas açısı ( $\theta$ ) olarak tanımlanır. Temas açısı, sıvı ile materyalin ilk tabakası arasındaki kovalent olmayan etkileşimlerin kuvveti hakkında bilgi verir. Islatma açısı olarakta temas açısı, bir maddenin sıvı ile ıslanabilirliğinin ölçüsüdür. Eşit boyutlarda hazırlanan (0,5 mm x10 mm) poliüretan elastomerlerin ve poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer film örneklerinin su temas açısı (0.5  $\mu$ L deiyonize su) Attension Theta, Biolin Scientific (ABD) temas açısı gonyometresi ile ölçülmüştür.

Poliüretan elastomer filmlerin ve  $\beta$ -TCP katkılı elastomer filmlerin Serbest Yüzey Enerjileri (SFE) su, diiyodometan, formamid ve etilen glikol test sıvıları (5  $\mu$ L) ile temas açısı değerleri Attension Theta, Biolin Scientific(ABD) marka gonyometre kullanılarak ölçülmüştür. Filmlerin serbest yüzey enerji değerleri cihaz yazılımı kullanılarak Owens-Wendt-Rabel-Kaelble (OWRK) yöntemi ile hesaplanmıştır.

## 3.4. Hücre Etkinlik Çalışmaları

PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerinin sert doku mühendisliğine yönelik çalışmalarda kullanımlarının araştırılması amacıyla hücre etkinlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla satın alınmış hazır hücre hattı MC-3T3, insan kemik öncül hücreleri kullanılmış ve yüksek glikoz içeren DMEM besiyeri, fetal sıgır serumu ve %1 penisilin streptomisin ortamda %5 CO<sub>2</sub> atmosferde ve 37 °C'de kültüre edilmişlerdir. Tüm çalışmalar 3'er kez tekrar edilmiştir.

### 3.4.1. Hücre Çoğalma Davranışlarının İncelenmesi

PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerinin hücre çoğalması üzerine etkileri standart MTT testi ile incelenmiştir. PU filmler, çalışma başlangıcında %70 etanolde 2 saat bekletilerek sterilize edildikten sonra 24 saat fetal sığır serumu ortamında bekletilmiştir. Çalışmada her bir filme  $5 \times 10^4$  hücre ekimi yapıldıktan sonra hücreler, belirtilen ortamda kültüre edilmişlerdir. MTT testi uygulanan film yüzeylerinde belirli zamanlardaki (3, 7, 10 ve 14 gün) hücre yoğunluğu 490 nm’de, spektroskopik olarak okunmuştur.

### 3.4.2. Alizarin Kırmızısı Boyaması

Kemik hücreleri, kültür ortamında hücre dışına kalsiyum depolarlar. Bu kalsiyum birikimi mineralizasyon olarak adlandırılır ve kemik gelişiminin önemli bir aşamasını göstermektedir. Alizarin kırmızısı boyası, osteojenik kültürlerde kalsiyum birikimi tayininde kullanılan standart bir boyadır ve ortamdaki kalsiyum iyonları ile şelat oluşturarak kalsiyum miktarına göre renk değiştirmektedir. Çalışmada her bir filme  $5 \times 10^4$  hücre ekimi yapılmış ve belirtilen kültür ortamına ek olarak 10nM dekzametazon, 100 uM L-askorbik asit ve 10 mM  $\beta$ -gliserol fosfat ile kültüre edilmişlerdir. Belirlenen zamanlarda (7, 14 ve 21 gün) alizarin kırmızısı ile boyanan filmlerde ortaya çıkan kalsiyum-alizarin kırmızısı şelatları, setil pridyum ekstraksiyon yöntemi kullanılarak çözülmüştür. Kalsiyum birikim miktarları, 595 nm’de absorbans ölçümü ile standart grafik üzerinden hesaplanmıştır.

### 3.4.3. Alkalen Fosfataz Aktivitesi Ölçümü

Kemik gelişiminin mineralizasyon evresinde önemli bir inorganik fosfat ihtiyacı gelişmektedir. Alkalen Fosfataz (ALP) bir çok farklı dokuda bulunan bir metalloenzimdir ve inorganik fosfat salımı için gerekli olan bir seri enzimatik tepkimede önemle rol almaktadır. Bu sebeple, ALP aktivitesinin hücrelerde mineralizasyon ve dolayısı ile kalsifikasyon ile doğru orantılı olarak düşünülmektedir. Çalışmada her bir filme  $5 \times 10^4$  hücre ekimi yapılmış ve belirtilen kültür ortamına ek olarak 10 nM dekzametazon, 100 uM L-askorbik asit ve 10 mM  $\beta$ -gliserol fosfat ile

kültüre edilmişlerdir. Belirli zamanlarda (3, 7, 14 ve 21 gün), -20 °C’de dondurulan film yüzeylerindeki hücrelerin ALP aktivitesi, ticari ALP aktivite tayin kiti (Sigma-Aldrich, Almanya) kullanılarak belirlenmiştir.

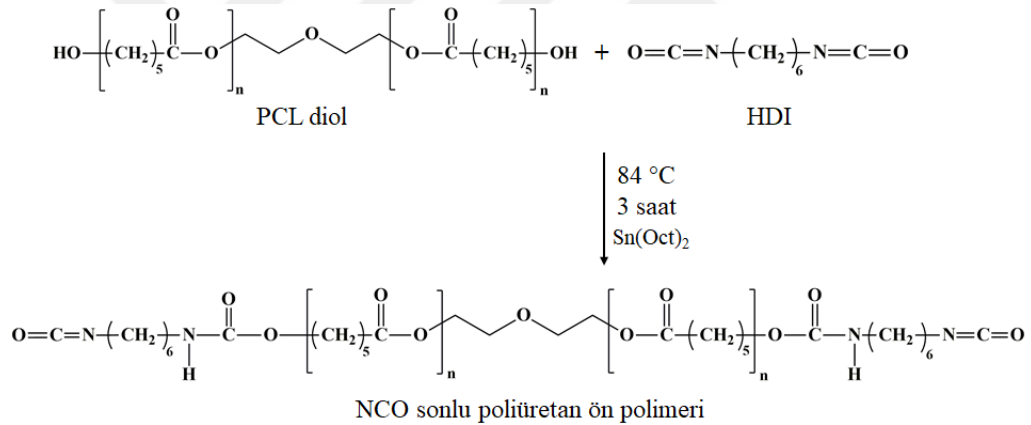
#### **3.4.4. Hücrelerdeki Morfolojik Değişimlerin İncelenmesi**

PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmler ile etkileşen hücrelerin morfolojileri Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Yayımlı X-Işını (SEM-EDX, JEOL JSM-6400 Elektron Mikroskobu, Japonya) cihazı ile incelenmiştir. Bu çalışmada  $1 \times 10^5$  hücre/film oranındaki hücreler yüksek glikoz içeren DMEM besiyeri, fetal sıgır serumu, %1 penisilin streptomisin ortamda, %5 CO<sub>2</sub> atmosferde ve 37 °C’de kültüre edildikten sonra belirli zaman aralıklarında (3. ve 7. günler), kalsiyum ve magnezyum içermeyen fosfat tamponunda hazırlanan %2,5 gluteraldehit ile 30 dakika boyunca fikse edilmişlerdir. Bu işlem sonrasında filmler, kalsiyum ve magnezyum içermeyen fosfat tamponu ile yıkanmış ve SEM analizine kadar bu tampon içerisinde saklanmıştır. Fikse edilen filmler, SEM görüntüsü alınmadan önce alkol serisinden geçirilerek ince tabaka Au-Pd ile kaplanmış ve 10 kV’da SEM görüntüleri alınmıştır.

## 4. BULGULAR

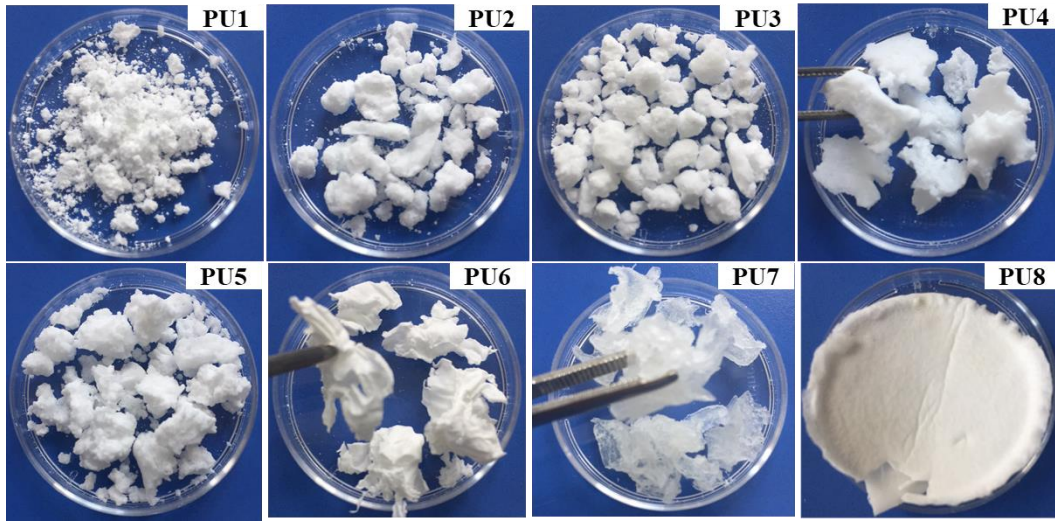
### 4.1. Poliüretan Ön Polimer Sentezinin Optimizasyonu

Bu tez çalışmasında, kemik rejeneratif filmlerin eldesi için kondenzasyon polimerizasyonu ile biyoaktif zincir düzenleyiciler varlığında poliesterdiol bazlı poliüretan sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaç için öncelikle poliüretan ön polimer sentez parametreleri optimize edilmiştir. Poliüretan ön polimer sentezinde hekzametilen diizosiyanat (HDI) ve polikaprolakton diol (PCL diol) monomerlerinin mol oranları, katalizör miktarı, reaksiyon sıcaklığı ve reaksiyon süresinin optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Poliüretan ön polimer sentezini gösteren polikondenzasyon tepkimesi Şekil 4.1.'de verilmiştir. Hekzametilen diizosiyanata ait N=C=O grupları, polikaprolakton diol monomerindeki -OH grupları ile kondenzasyon tepkimesine girerek tekrarlayan üretan bağlarını meydana getirmektedir.



**Şekil 4.1.** Kondenzasyon polimerizasyonu ile poliüretan ön polimer sentez tepkimesi.

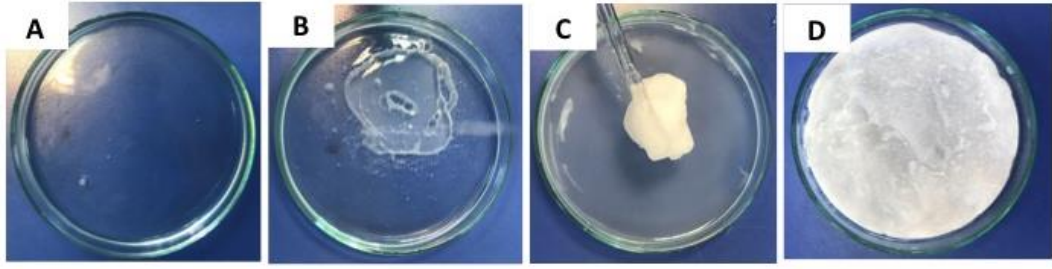
Polikondenzasyon tepkimesinin esaslarına azami olarak dikkat edilmiş, ön vakumlama ve N<sub>2</sub> atmosferinde HDI:PCL diol mol oranında PCL diol sınırlayıcı monomer olarak tutulmuş ve HDI reaksiyon ortamına bir saat süre içerisinde damla damla ilave edilmiştir. Tablo 3.1.'de verilen parametreler ile sentezlenen PU ön polimerlerinin, su ile çöktürme ve oda sıcaklığında kurutma sonrası fiziksel formları Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Tablo 4.1.'de PU ön polimerlerinin farklı çözücülerde çözünme özellikleri verilmiştir.



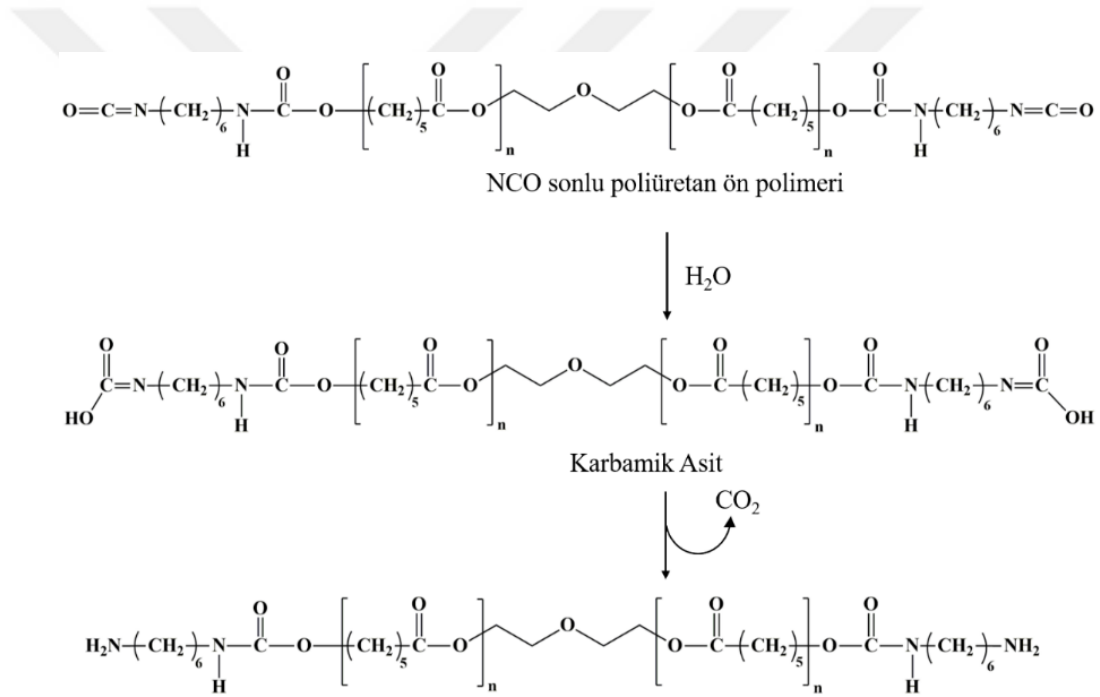
**Şekil 4.2.** Farklı sentez parametreleri ile elde edilen PU ön polimerlerinin görüntüleri.

Katalizör miktarı %0,1 (w/w) ve sentez sıcaklığı 73 °C’de, HDI:PCL diol mol oranı 1,2:1 ve 1,9:1 olarak sentezlenen PU1 ve PU3 için toz formunda, fiziksel bütünlüğe sahip olmayan ön polimerler elde edilmiştir. Katalizör miktarı %0,1 (w/w) tutulduğu ve 84 °C gerçekleştirilen HDI:PCL diol mol oranı 1,2:1 ve 1,9:1 olarak sentezlenen PU2 ve PU4 içinde benzer fiziksel yapılar elde edilmiştir. Katalizör miktarı %0,1 (w/w), sentez sıcaklığı 73 °C ve 84 °C olan PU ön polimerlerinin farklı çözücülerde çözünme özellikleri Tablo 4.1.’de verilmiştir. Katalizör miktarının %0,2 (w/w)’ye artırılması ile her iki sıcaklıkta sentezlenen polimerlerin, katalizör miktarının %0,1 (w/w) olarak sentezlenenlere göre daha işlenebilir özelliklere sahip olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Şekil 4.3.’de PU8 ön polimerinin sentez sonrası formu ve su ile çöktürme aşamalarındaki fiziksel görüntüsü gösterilmiştir.

Biyobozunur poliüretan üretimimin optimizasyonu için sentezlenen poliüretan ön polimerleri su ile çöktürüldükten sonra kurutulmuş ve kloroform, DMF, DCM, DMF:DCM (50:50), THF ve DMSO çözücü sistemlerinde çözünürlük özellikleri incelenmiştir (Tablo 4.1.).



**Şekil 4.3.** PU8 ön polimerinin su ilavesi ile çöktürme aşamaları a) sentez sonrası PU8 ön polimer, b) PU8 ön polimerin su ile teması c) PU8 ön polimerin su ile çöktürülmesi ve sonrasında baget ile uzaklaştırması d) PU8 oda sıcaklığında kurutma sonrası görüntüsü.

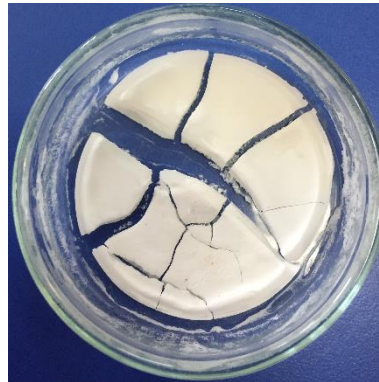


**Şekil 4.4.** HDI sonlu poliüretan ön polimerinin su ile tepkimesi.

**Tablo 4.1.** Su ile çöktürülmüş poliüretan ön polimerlerinin organik çözücü sistemlerindeki çözünme özellikleri.

| Örnek | Kloroform | DMF | DCM | DMF:DCM (50:50) | THF |
|-------|-----------|-----|-----|-----------------|-----|
| PU1   | ×         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓   |
| PU2   | ×         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓   |
| PU3   | ×         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓   |
| PU4   | ×         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓   |
| PU5   | ×         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓   |
| PU6   | ×         | ✓   | ×   | ✓               | ✓   |
| PU7   | ×         | ✓   | ✓   | ✓               | ✓   |
| PU8   | ×         | ×   | ×   | ×               | ✓   |

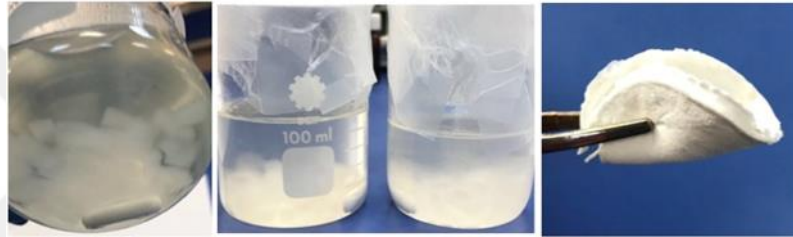
DMF çözücü sisteminde yüksek çözünürlük gösteren poliüretan ön polimerleri %20 (w/v) oranında DMF içerisinde çözülmüş ve çözücü döküm yöntemi ile filmler hazırlanmıştır. PU1, PU2, PU4, PU6 ve PU7 poliüretan ön polimerlerinden mekanik bütünlüğe sahip film yapıları elde edilememiştir. HDI:PCL diol mol oranı 1,5:1, katalizör oranı %0,2 (w/w) formülasyonuna sahip PU7 ön polimerinden hazırlanan düşük mekanik bütünlükte ve kırılkan yapıda olan film Şekil 4.5.'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.5.** PU7 poliüretan ön polimerine ait film görüntüsü.

Sentezlerde HDI monomerinin PCL diol monomerine göre 1,9:1 mol oranında fazla kullanılması ön polimerin HDI son gruplar taşımaya sebep olmaktadır. HDI son gruplu poliüretan ön polimerinin su ile tepkimesi Şekil 4.4. de verilmiştir ve elde edilen yapıda izosiyanat uç grupları üre olarak kapatılmaktadır. Bu işlem sonrasında yapı reaktivitesini kaybetmekte ve GPC analizlerinde de kolona zarar vermeyecek kimyasal yapıya ulaşmaktadır.

HDI:PCL diol mol oranı 1,9:1, katalizör oranı %0,2 (w/w) formülasyonuna sahip suda çöktürülmüş PU8 ön polimerinden DMF ile çözünme sonrasında mekanik bütünlüğe sahip yapılar elde edilmiştir (Şekil 4.6.). Elastomerik kemik rejeneratif filmlerin hazırlanmasında PU8 formülasyonu ve parametreleri ile devam edilmiş ve tezin bu bölümünden itibaren PU8 örneği PU olarak adlandırılmıştır.

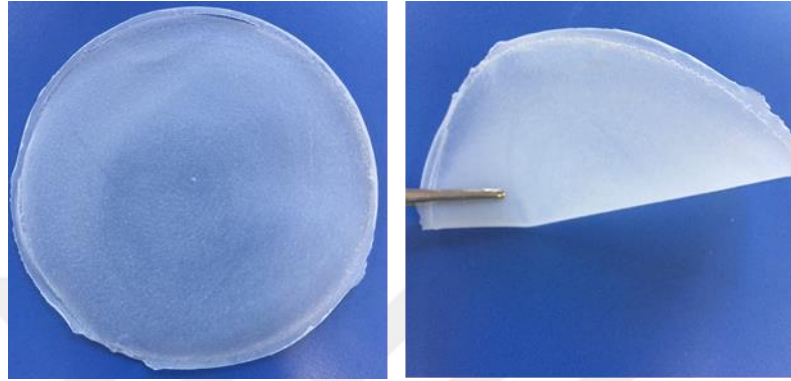


**Şekil 4.6.** PU8 poliüretan ön polimerine ait filmin çözücü döküm yöntemi ile hazırlanması.

#### 4.2. Poliüretan Elastomerler

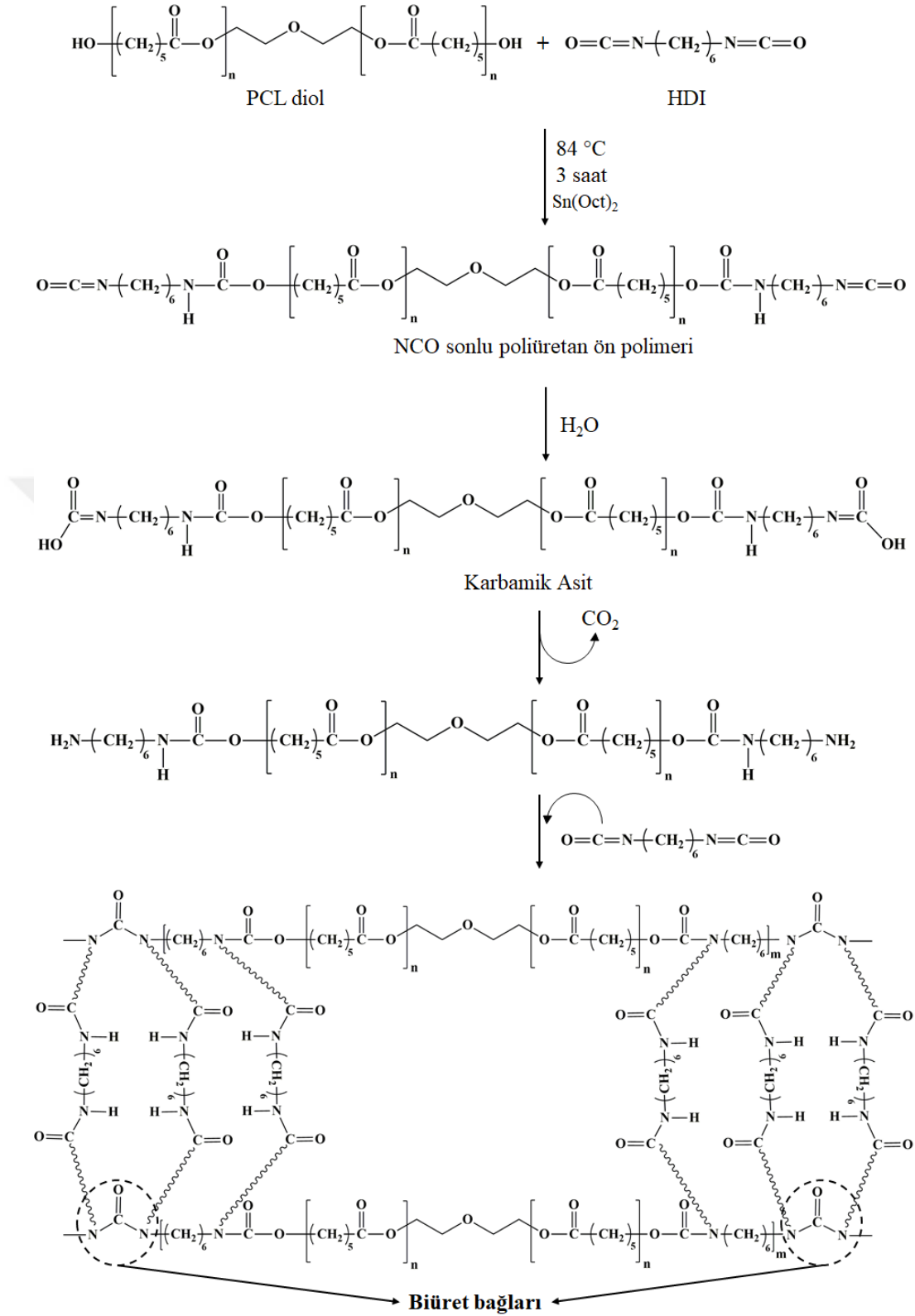
Elastomerik özellikte kemik rejeneratif filmlerin eldesi için poliüretanlar iki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Birinci basamakta Bölüm 4.1.'deki bulgular doğrultusunda HDI:PCL diol mol oranı 1,9:1 ve katalizör oranı %0,2 (w/w) formülasyonunda 3 saatlik PU elastomer sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu basamakta elde edilen viskoz ön polimer teflon kalıplara alınmış ve vakum desikatöründe 60 °C'de segmental elastomerik yapı elde edilmiştir. Elastomerik poliüretan sentezinin ikinci basamağında biüret bağlarının oluşumunun engellenmesi ve alofanat bağlarının oluşumu için vakum ortamı ile sentez yan ürünü olan nemin uzaklaştırılmasına dikkat edilmiştir. İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu sonunda şeffaf görünümde, homojen kalınlıkta ve mekanik bütünlüğe sahip poliüretan elastomer filmler elde edilmiştir (Şekil 4.7.).

İki basamakta gerçekleştirilen segmental elastomerik poliüretan kondenzasyon polimerizasyonuna ait birincil ve ikincil tepkimeler Şekil 4.8.'de verilmiştir. Segmental poliüretan yapısında var olabilecek olası biüret yapılarının oluşumu da Şekil 4.9.'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.7.** İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile sentezlenen poliüretan film.

**Şekil 4.8.** İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen segmental poliüretan elastomerlerin birincil ve ikincil tepkimeleri.



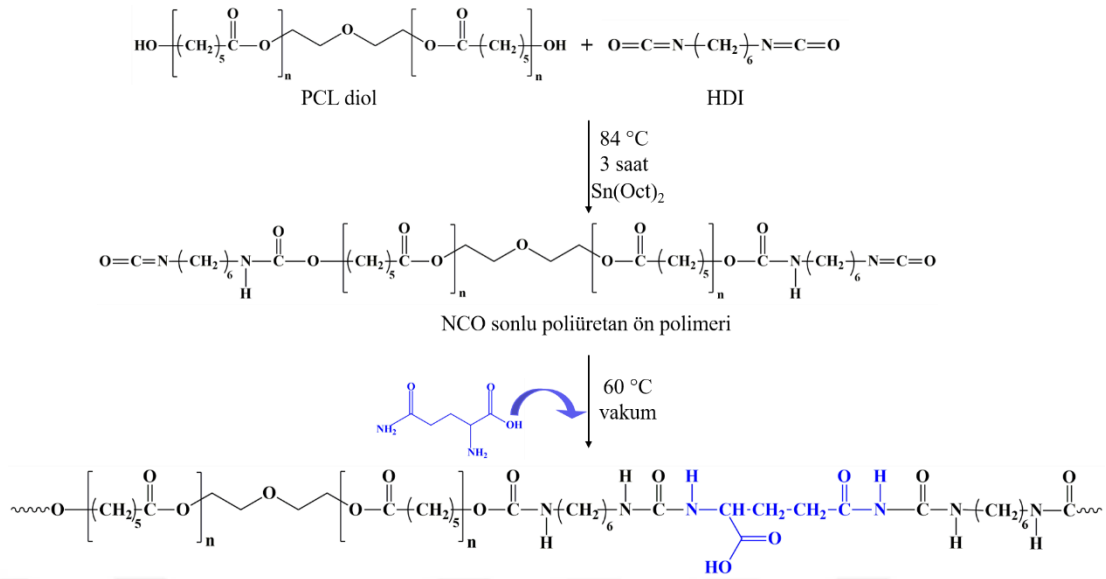
**Şekil 4.9.** İki basamaklı kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen segmental poliüretan elastomerlerde oluşabilecek biüret yapıları.

### 4.3. Zincir Düzenleyici İçeren Poliüretan Elastomerler

Sert doku destek ürünü olarak kemik rejeneratif filmlerin geliştirilmesinde poliüretan makromoleküler yapısına, kondenzasyon polimerizasyonunun ikinci aşamasında biyoaktif moleküller, zincir düzenleyici olarak eklenmiştir. Bu amaç için seçilen biyoaktif moleküller L-glutamin, metformin ve  $\beta$ -gliserofosfattır. Kemik doku rejenerasyon özellikleri literatürde desteklenmiş bu biyoaktif moleküllerin seçilme sebeplerinden biri de poliüretan elastomerlerin zincir düzenleme reaksiyonlarında, aktif diizosiyanat uçlu poliüretan ön polimeri ile sahip oldukları hidroksil ve amin fonksiyonel grupları üzerinden tepkimeye girebilme özellikleridir. Biyoaktif zincir düzenleyicilerin yapısal bozunmasını engellemek için, ön polimerizasyonu tamamlanan poliüretanların polimerizasyon sıcaklığı kademeli olarak düşürülmüştür. Biyoaktif zincir düzenleyiciler DMF içerisinde çözüldükten veya disperse edildikten sonra şırınga ile ön polimerizasyonu tamamlanan poliüretan sentez ortamına aktarılmıştır. Homojen karışma için zincir düzenleyiciler belirli bir süre polimerizasyon düzeneğinde karıştırılmış ve polimerizasyonun ikinci basamağında, diizosiyanat uçlarından kovalent bağların tamamlanması ile poliüretan makromoleküler yapısına sert birimlere entegre olarak katılmışlardır.

#### 4.3.1. L-glutamin ile Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomerler

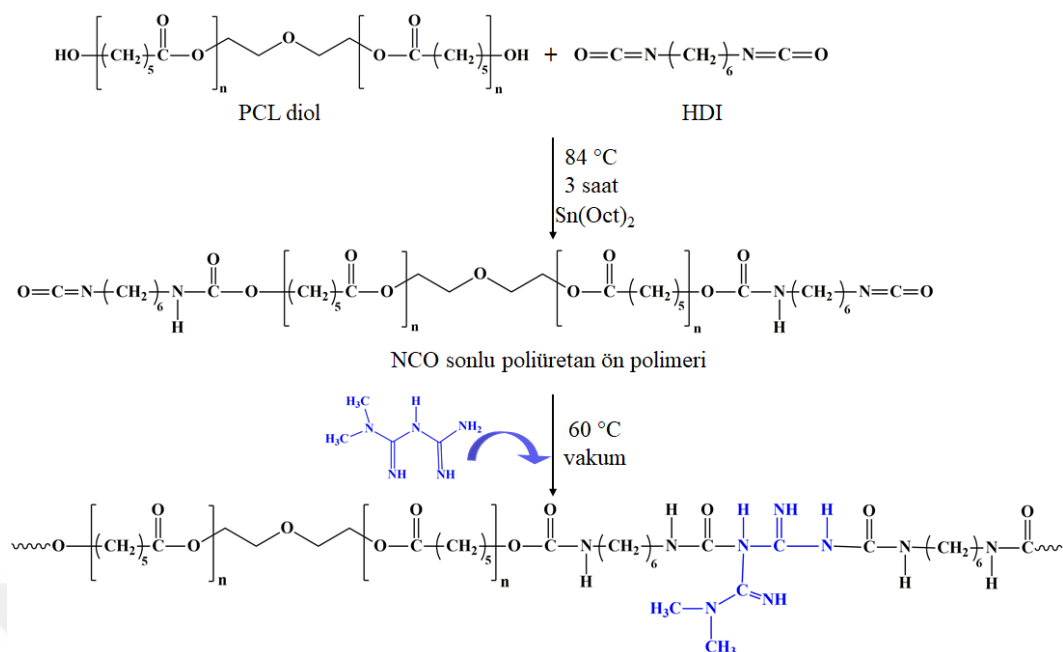
L-glutamin bileşiği, iskelet kası hasarlarının onarımında vücut tarafından kullanılan önemli aminoasitlerden birisi olmasının yanı sıra poliüretan ön polimer zincirlerine katılması için gerekli olan aktif hidroksil ve amino fonksiyonel gruplara sahiptir. L-glutamin zincir düzenlenmiş elastomerlerin eldesi için DMF içerisinde disperse edilmiş L-glutamin bileşiği 60 °C sabit sıcaklıktaki poliüretan ön polimerizasyon ortamına şırınga ile aktararak L-glutamin bileşiğinin poliüretan zincir yapısına entegrasyonu sağlanmıştır. L-glutamin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme reaksiyonu Şekil 4.10.'da verilmiştir.



**Şekil 4.10.** L-glutamin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme tepkimesi.

#### 4.3.2. Metformin ile Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomerler

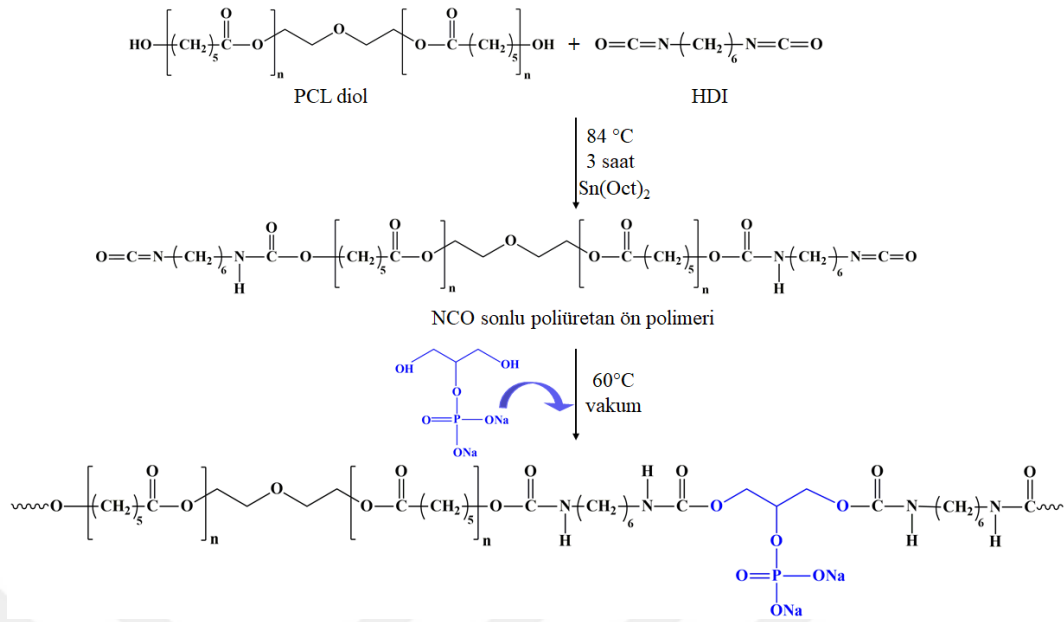
Metformin bileşiğinin direkt kullanımında gözlenen aktif osteojenik etkisi ve bileşik yapısındaki amin fonksiyonel grupları nedeniyle poliüretan yapısına entegrasyonu tasarlanmıştır. Bu amaçla DMF içerisinde disperse edilen metformin bileşiği 60 °C sabit sıcaklıktaki poliüretan ön polimerizasyon ortamına şırınga ile aktararak metformin bileşiğinin poliüretan zincir yapısına entegrasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Metformin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme reaksiyonu Şekil 4.11.'de verilmiştir.



**Şekil 4.11.** Metformin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme tepkimesi.

#### 4.3.3. $\beta$ -gliserofosfat ile Zincir Düzenlenmiş Poliüretan Elastomerler

Fosfat donörü, kemik ana bileşeni osteojenik, inorganik fosfat bileşiği olan  $\beta$ -gliserofosfat bileşiği yapısındaki aktif dihidroksil fonksiyonel grupları ile poliüretan ön polimerine entegrasyonu için DMF içerisinde şırınga ile 60 °C sabit sıcaklıktaki poliüretan ön polimerizasyon ortamına aktarılarak zincir düzenleme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme reaksiyonu Şekil 4.12.'de verilmiştir.



**Şekil 4.12.** β-gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimeri ile gerçekleştirdiği zincir düzenleme tepkimesi.

#### 4.4. Poliüretanların Karakterizasyon Bulguları

##### 4.4.1 Poliüretan Ön Polimerlerinin Ortalama Molekül Ağırlığı Dağılımları

Kondenzasyon polimerizasyonunun birinci basamağında elde edilen poliüretan ön polimerlerinin ortalama molekül ağırlıkları GPC ile belirlenmiştir. GPC çalışmaları için PU ön polimerlerinin yanı sıra FDA onaylı ticari bir polimer olan polikaprolakton (PCL, Sigma-Aldrich Mn: 80000) referans olarak incelenmiştir. HDI:PCL diol mol oranı 1,2:1, katalizör oranı %0.1 (w/w) olan PU2, HDI:PCL diol mol oranı 1,2:1, katalizör oranı %0.2 (w/w) olan PU5, HDI:PCL diol mol oranı 1,5:1, katalizör oranı %0.2 (w/w) olan PU7 ve HDI:PCL diol mol oranı 1,9:1, katalizör oranı %0.2 (w/w) olan PU8 ön polimerlerinin ve PCL'in GPC ile elde edilen sayıca ortalama molekül ağırlığı (Mn), ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (Mw) ve polidispersite indeksi (PDI, heterojenlik indeksi) değerleri ve diğer analiz bulguları Tablo 4.2.'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Polikaprolakton ve poliüretan ön polimerlerinin sayıca ortalama molekül ağırlığı ( $M_n$ ), ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı ( $M_w$ ) ve polidispersite indeksi (PDI) ve diğer analiz bulguları.

| Örnek                    | PCL             | PU2                  | PU5             | PU7             | PU8                  |
|--------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| Analiz Yöntemi           | Üçlü Dedeksiyon | Evrensel Kalibrasyon | Üçlü Dedeksiyon | Üçlü Dedeksiyon | Evrensel Kalibrasyon |
| Monomer Mol Oranı        | -               | 1,2:1                | 1,2:1           | 1,5:1           | 1,9:1                |
| $\overline{M}_n$ (g/mol) | 78,800          | 10,557               | 11,370          | 58,810          | 64,650               |
| $\overline{M}_w$ (g/mol) | 115,600         | 30,608               | 58,440          | 71,170          | 117,743              |
| $\overline{M}_z$ (g/mol) | 155,000         | 50,571               | 407,100         | 81,150          | 171,781              |
| $M_p$ (g/mol)            | -               | 29,126               | -               | -               | 112,434              |
| $M_w/M_n$                | 1,468           | 2,899                | 4,981           | 1,21            | 1,821                |
| IV (dL/g)                | 1,196           | 0,3290               | 0,3607          | 0,05368         | 0,1637               |
| Rh(w) (nm)               | 12,62           | 5,10                 | 5,638           | 3,818           | 6,41                 |
| M-H Eğim (a)             | 0,7429          | 0,671                | 0,5533          | 0,571           | 0,667                |
| M-H Kesişim (Log K)      | -3,669          | -3,449               | -2,909          | -3,825          | -4,140               |
| dn/dc (ml/g)             | 0,06991         | 0,0724               | 0,07525         | 0,02071         | 0,0231               |

Tablo 4.2.'de verilen sonuçlara göre HDI:PCL diol mol oranı 1,2:1, katalizör oranı %0,1 (w/w) olan PU2, HDI:PCL diol mol oranı 1,2:1, katalizör oranı %0,2 (w/w) olan PU5 örneklerinin sayıca ortalama molekül ağırlıklarının ( $M_n$ ) sırasıyla 10,557 ve 11,370 g/mol olarak bulunmuştur. Bu sonuç, aynı monomer mol oranlarında tutulan ön polimerler için katalizör miktarı değişiminin  $M_n$  üzerinde etkili olmadığını göstermektedir. HDI:PCL diol monomer mol oranının arttırılması PU7 ve PU8 ön polimerleri için daha yüksek  $M_n$  değerlerinin elde edilmesini sağlamıştır. PU8 numunesi için  $M_n$  değeri 64,650,  $M_w$  değeri 117,743 ve PDI 1,821 olarak bulunmuştur. Zincir düzenleyici varlığında elde edilen PU-LGlu ve PU-Met ön polimerlerinin sayıca ortalama molekül ağırlığı ( $M_n$ ), ağırlıkça ortalama molekül

ağırlığı (Mw) ve polidispersite indeksi (PDI) ve diğer analiz bulguları Tablo 4.3.'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** PU-LGlu ve PU-Met ön polimerlerinin sayıca ortalama molekül ağırlığı (Mn), ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (Mw) ve polidispersite indeksi (PDI) ve diğer analiz bulguları.

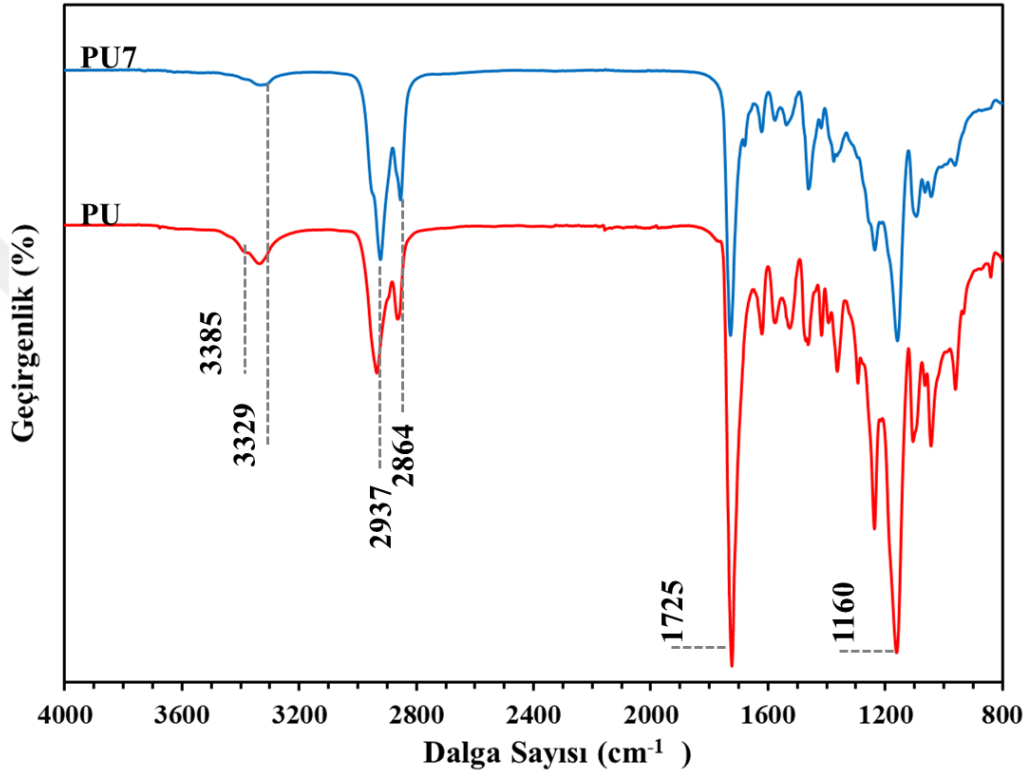
| Örnek                    | PU-LGlu         | PU-Met               |
|--------------------------|-----------------|----------------------|
| Analiz Yöntemi           | Üçlü Dedeksiyon | Evrensel Kalibrasyon |
| Monomer Mol Oranı        | 1,9:1:1         | 1,9:1:1              |
| $\overline{M}_n$ (g/mol) | 53,000          | 20,468               |
| $\overline{M}_w$ (g/mol) | 107,000         | 100,495              |
| $\overline{M}_z$ (g/mol) | 194,000         | 255,924              |
| Mp (g/mol)               | -               | 81,699               |
| Mw/Mn                    | 2,018           | 4,910                |
| IV (dL/g)                | 0,09836         | 0,0795               |
| Rh(w) (nm)               | 5,256           | 4,54                 |
| M-H Eğim (a)             | 0,7776          | 0,580                |
| M-H-Kesişim (Log K)      | -4,889          | -3,933               |
| dn/dc (ml/g)             | 0,01735         | 0,0203               |

Tablo 4.3.'de gösterildiği gibi PU-LGlu için Mn değeri 53,000, Mw değeri 107,000 ve PDI 2,018 bulunmuştur. PU-Met numunesinde ise Mn değeri 20,468 ve PDI değeri 4,910'dur.

#### 4.4.2. Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi Bulguları

FTIR analizi ile poliüretan örneklerinin kimyasal yapıları incelenmiştir. PU7 örneği ve PU filmine ait FTIR spektrumları Şekil 4.13.'de verilmiştir. PU filmi FTIR spektrumunda 3385 ve 3329  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H gerilmesi, 1622  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-N gerilmesi, 1536

ve  $1579\text{ cm}^{-1}$ 'de amit 2 (üretan N-H uzaması ve C-N gerilmesi) gerilmesi gözlenmiştir.  $1044\text{ cm}^{-1}$  ve  $1240\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantlar C-O gerilmesi ve amit 3 (C-C gerilmesi) gerilmesine aittir.  $2937\text{ cm}^{-1}$  ve  $2864\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen  $\text{CH}_2$  asimetric ve simetric gerilmesi yapıya katılan alifatik diizosiyanat yapısına aittir (30, 79, 80). PCL diol yapısındaki ester gruplarına ait C=O gerilmesi ve C-O-C gerilmesi  $1725\text{ cm}^{-1}$  ve  $1160\text{ cm}^{-1}$  de elde edilmiştir (81). PU7 örneği FTIR spektrumunda  $3329\text{ cm}^{-1}$ 'de serbest N-



H gerilmesi,  $1728\text{ cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme bandı,  $1459\text{ cm}^{-1}$ ,  $2858$  ve  $2924\text{ cm}^{-1}$ 'deki asimetric ve simetric  $\text{CH}_2$  gerilme bantları gözlenmiştir.

**Şekil 4.13.** PU7 örneği ve PU filmi FTIR spektrumları

Hidrojen bağları oluşumu ile üretan ve üre bağlarına ait frekans aralıkları literatür değerleri ile Tablo 4.4.'de verilmiştir. Poliüretan örneklerine ait olası hidrojen bağı oluşumlarının değerlendirilmesi amacıyla  $3500\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki N-H gerilmeleri ve  $1780\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki C=O gerilmelerine ait absorbands değerleri detaylı olarak Şekil 4.14 ve Şekil 4.15.'de incelenmiştir.

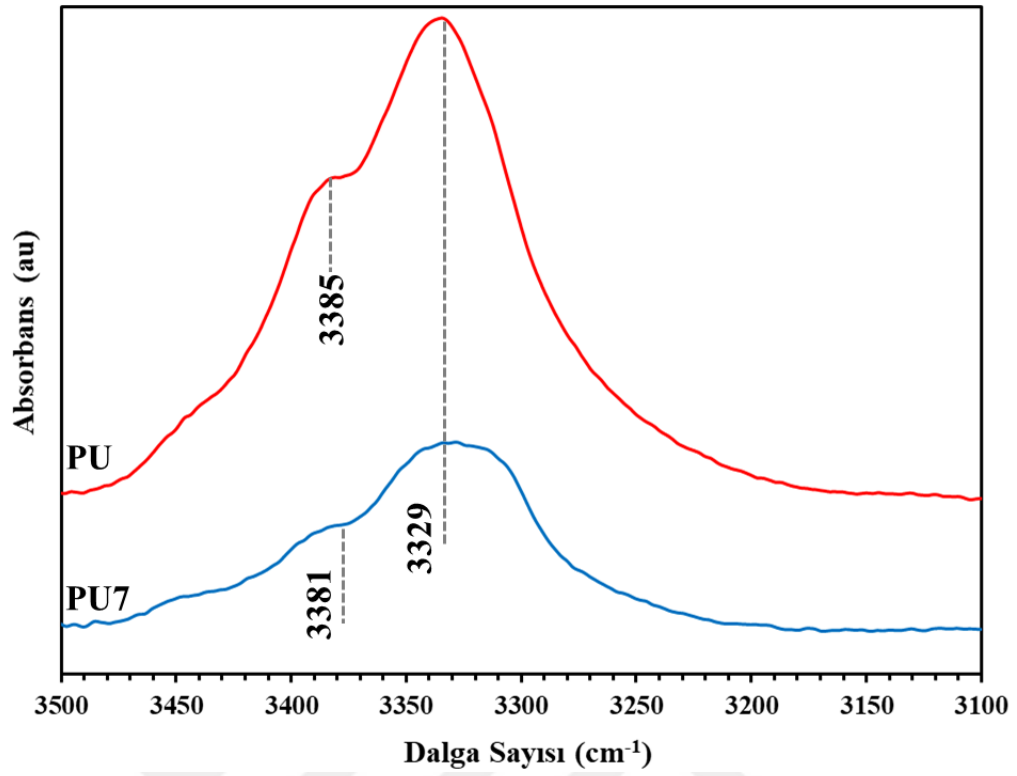
**Tablo 4.4.** Hidrojen bağları oluşumu ile üretan ve üre bağlarına ait frekans aralıkları.

| Titreşim türü                                                           | Belirleyici gruplar | Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> ) |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| $\nu_{\text{ger.}}\text{N-H}$                                           | Üretan              | 3440-3376                        |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{N-H}$ (SS-SS hidrojen bağı)                     | Üretan              | 3388-3300                        |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{N-H}$ (SS-YS hidrojen bağı)                     | Üretan veya üre     | 3334-3242                        |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{N-H}$                                           | Üre                 | 3368                             |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{N-H}$ (SS-SS hidrojen bağı)                     | Üre                 | 3269                             |
| $\nu_{\text{asm. ger.}}\text{C-H}$ ve $\nu_{\text{sm. ger.}}\text{C-H}$ | Poliol              | 2940 ve 2864                     |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{C=O}$                                           | Poliol              | 1741-1728                        |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{C=O}$                                           | Üretan              | 1713-1691                        |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{C=O}$ (SS-SS hidrojen bağı)                     | Poliol              | 1729-1709                        |
| $\nu_{\text{ger.}}\text{C=O}$ (SS-SS hidrojen bağı)                     | Üretan              | 1708-1665                        |

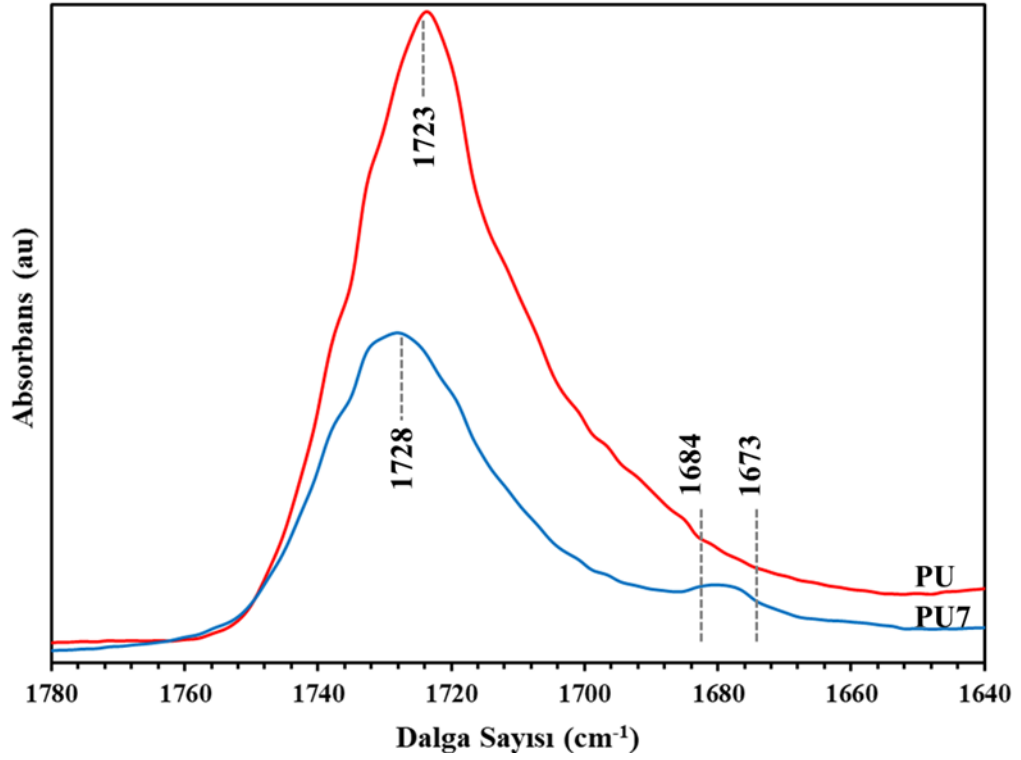
ger.: gerilme frekansı, asm.: asimetrik, sm.: simetrik

PU7 örneği ve PU filmi N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları Şekil 4.14.'de verilmiştir. PU filmi FTIR spektrumunda 3385 ve 3329 cm<sup>-1</sup>'deki bantlar Tablo 4.4.'de verilen üretan grubu hidrojen bağı oluşumuna ait N-H gerilmesidir. PU7 örneği spektrumunda ise bu bantlar 3381 cm<sup>-1</sup> ve 3329 cm<sup>-1</sup> dalga boyu değerlerinde elde edilmiştir.

PU7 örneği ve PU filmi karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları Şekil 4.15.'de verilmiştir. PU filmi spektrumunda 1723 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bant Tablo 4.4.'de verilen poliol grubu karbonil gerilmesine aittir. PU filmi spektrumunda gözlenen bu bant, PU7 örneği spektrumunda 1728 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. PU7 örneği spektrumunda 1684 ve 1673 cm<sup>-1</sup> aralığındaki bant oluşumları üretan grubu karbonil gerilmesine aittir.

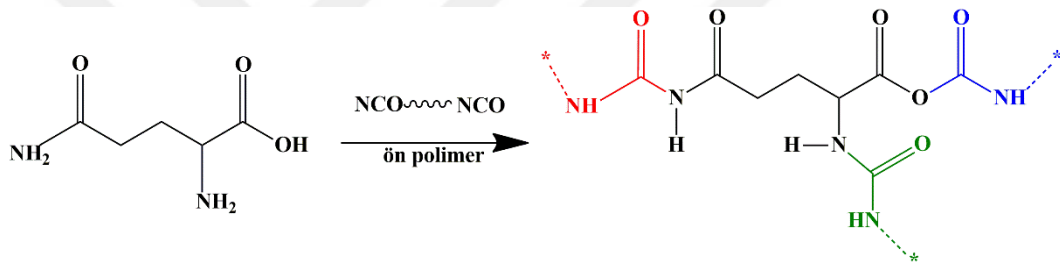


Şekil 4.14. PU7 örneği ve PU filminin N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.15. PU7 örneği ve PU filmi karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.

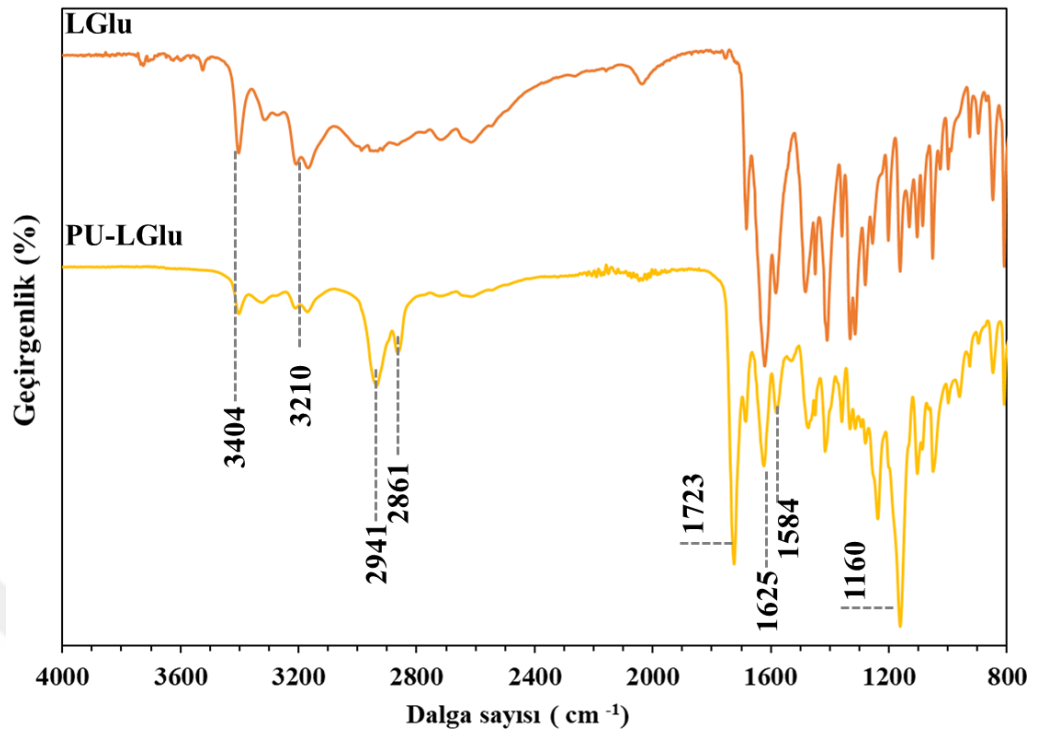
Zincir düzenleyici monomerlerin poliüretan yapısına katılma davranışları ve polimer zincirleri arasında meydana getirdikleri etkileşimler FTIR analizi ile gözlenmiştir. L-glutamin düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası bağlanma noktaları Şekil 4.16.'da verilmiştir. L-glutamin zincir düzenleyici bileşiği ve PU-LGlu filmine ait FTIR spektrumları Şekil 4.17.'de gösterilmiştir. L-glutamin bileşiği FTIR spektrumunda L-glutamin yapısındaki (C=O)NH<sub>2</sub> fonksiyonel grubu NH<sub>2</sub> gerilmesi 3404 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. 3313 ve 3210 cm<sup>-1</sup> bantları karboksilik asit fonksiyonel grubu O-H gerilmesine aittir. 2718 ve 2612 cm<sup>-1</sup>'de asimetrik ve simetrik CH<sub>2</sub> gerilmesi, 1483, 1449 ve 1413 cm<sup>-1</sup>'de CH<sub>2</sub> makaslama ve salınım gerilme bantları gözlenmiştir. 1682 cm<sup>-1</sup> ve 1280, 1200 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantlar karbonil fonksiyonel grubuna ait C=O ve (C=O)-O gerilmelerine aittir. 1622 ve 1585 cm<sup>-1</sup> bantları L-glutamin yapısındaki N-H gerilmelerine aittir (82).



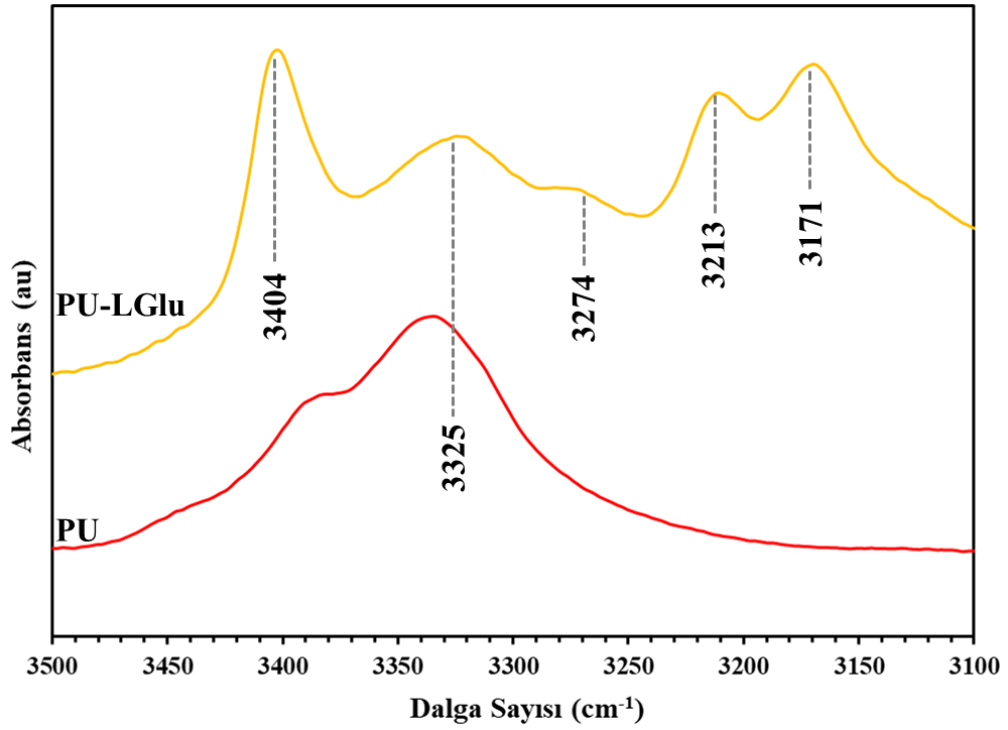
**Şekil 4.16.** L-glutamin düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası bağlanma noktaları.

PU-LGlu filmi FTIR spektrumunda amit 1 ve 2 gerilme bandı (C=O ve N-H) bandı 1625 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. 3404 ve 1723 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantlar N-H ve C=O gerilmelerine aittir. 1584 cm<sup>-1</sup> ve 1240 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bantlar yapıdaki üretan ve üre bağları C-N gerilmelerine aittir. 1160 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen bant C-O-C gerilmesine aittir (83). 2941 ve 2861 cm<sup>-1</sup>'de asimetrik ve simetrik CH<sub>2</sub> gerilme bantları gözlenmiştir

PU-LGlu ve PU filmleri N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumu Şekil 4.18.'de verilmiştir. PU-LGlu ve PU filmleri N-H gerilme bölgesi incelendiğinde PU filmi FTIR spektrumunda 3385 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen N-H gerilmeleri, PU-LGlu filmi FTIR spektrumunda 3325 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir. PU-LGlu filmine ait spektrumda PU filminden farklı olarak 3404 cm<sup>-1</sup>, 3274 cm<sup>-1</sup>, 3213 ve 3171 cm<sup>-1</sup>'de bant oluşumları gözlenmiştir.

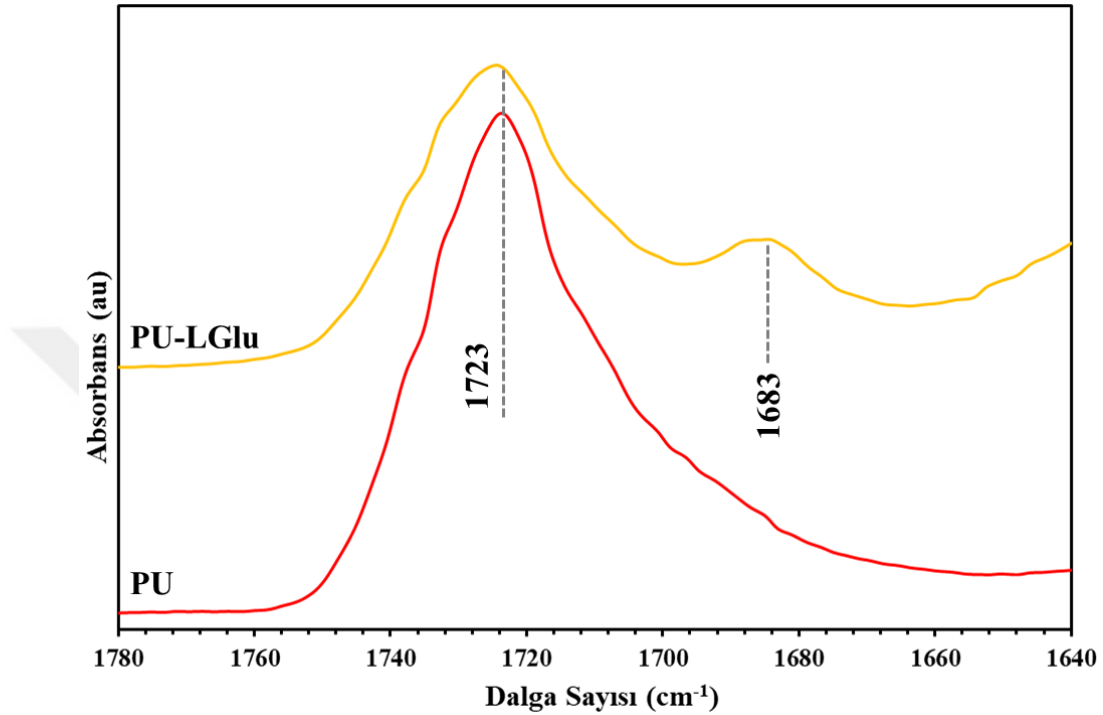


Şekil 4.17. L-glutamin zincir düzenleyici bileşiği ve PU-LGlu filmine ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.18. PU-LGlu ve PU filmleri N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.

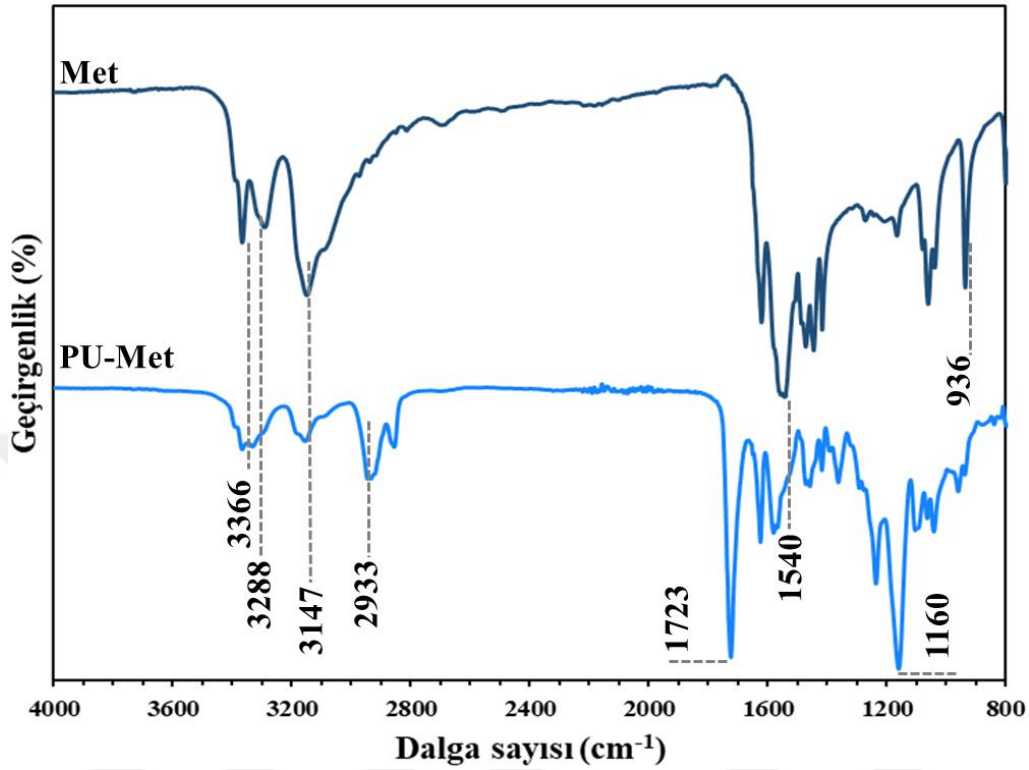
PU-LGlu ve PU filmleri karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumu Şekil 4.19.'da verilmiştir. PU-LGlu filminde  $1723\text{ cm}^{-1}$ 'de poliol grubu karbonil gerilmesi ve  $1683\text{ cm}^{-1}$ 'de üretan grubu karbonil gerilmesi gözlenmiştir.



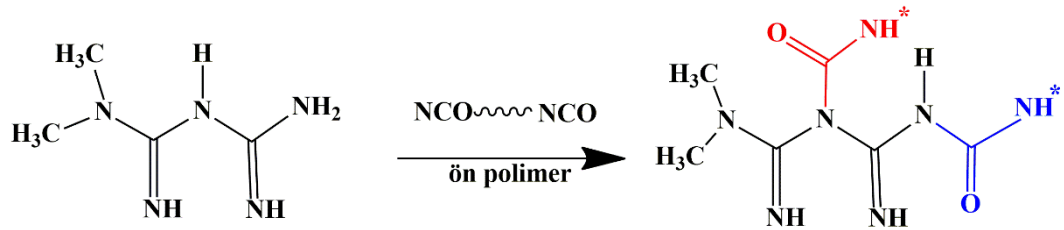
**Şekil 4.19.** PU-LGlu ve PU filmleri karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.

Şekil 4.20.'de metformin zincir düzenleyici ve PU-Met filmine ait FTIR spektrumu verilmiştir. Metformin bileşiği FTIR spektrumu incelendiğinde metformin bileşiği kimyasal yapısındaki  $\text{C}=\text{N}-\text{H}$  grubu N-H titreşimleri (simetrik- asimetrik gerilmeler)  $3366$  ve  $3288\text{ cm}^{-1}$ 'de elde edilmiştir. Guanidin ( $\text{HNC}(\text{NH}_2)_2$ ) bağlarına ait  $\text{NH}_2$  deformasyon ve N-H salınma titreşimi  $1540$  ve  $936\text{ cm}^{-1}$ 'de,  $\text{C}=\text{N}$  gerilmesi ise  $1621\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. C-N gerilmeleri  $1060, 1165$  ve  $1265\text{ cm}^{-1}$ 'de elde edilmiştir. Metformin yapısındaki  $\text{CH}_3$  bileşiklerine ait asimetrik ve simetrik C-H gerilmeleri  $3089$  ve  $3147\text{ cm}^{-1}$ 'de, asimetrik ve simetrik C-H deformasyon titreşimleri  $1417, 1445$  ve  $1472\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir (84). Metformin zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası katılma noktaları Şekil 4.21.'de verilmiştir. PU-Met filmi FTIR spektrumunda  $1579$  ve  $3334\text{ cm}^{-1}$ 'de C=O ve N-H

gerilmeleri, 1723,1236 ve 1160  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O ve C-N gerilmeleri gözlenmiştir. Asimetrik ve simetrik  $\text{CH}_2$  gerilme bantları 2933 ve 2855  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.

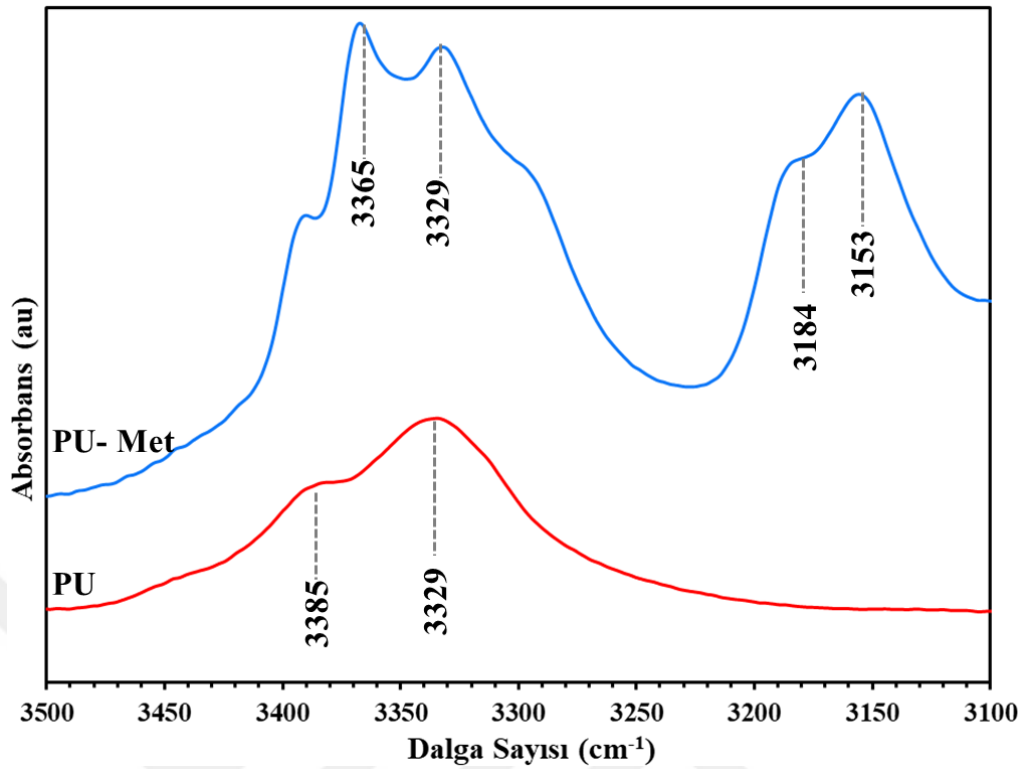


**Şekil 4.20.** Metformin zincir düzenleyici bileşiği ve PU-Met filmine ait FTIR spektrumları.



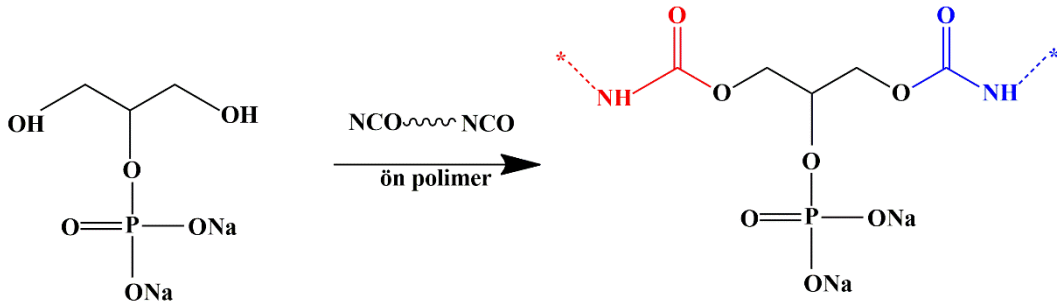
**Şekil 4.21.** Metformin düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası bağlanma noktaları.

PU ve PU-Met filmleri N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumu Şekil 4.22.'de verilmiştir. PU-Met ve PU filmleri N-H gerilme bölgesi incelendiğinde PU üretan bağı N-H gerilme bantları 3385 ve 3329  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenirken, PU-Met için bu bantlar 3365 ve 3329  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. PU-Met filmi FTIR spektrumunda PU filminden farklı olarak 3184 ve 3153  $\text{cm}^{-1}$ 'de bant oluşumları gözlenmiştir.

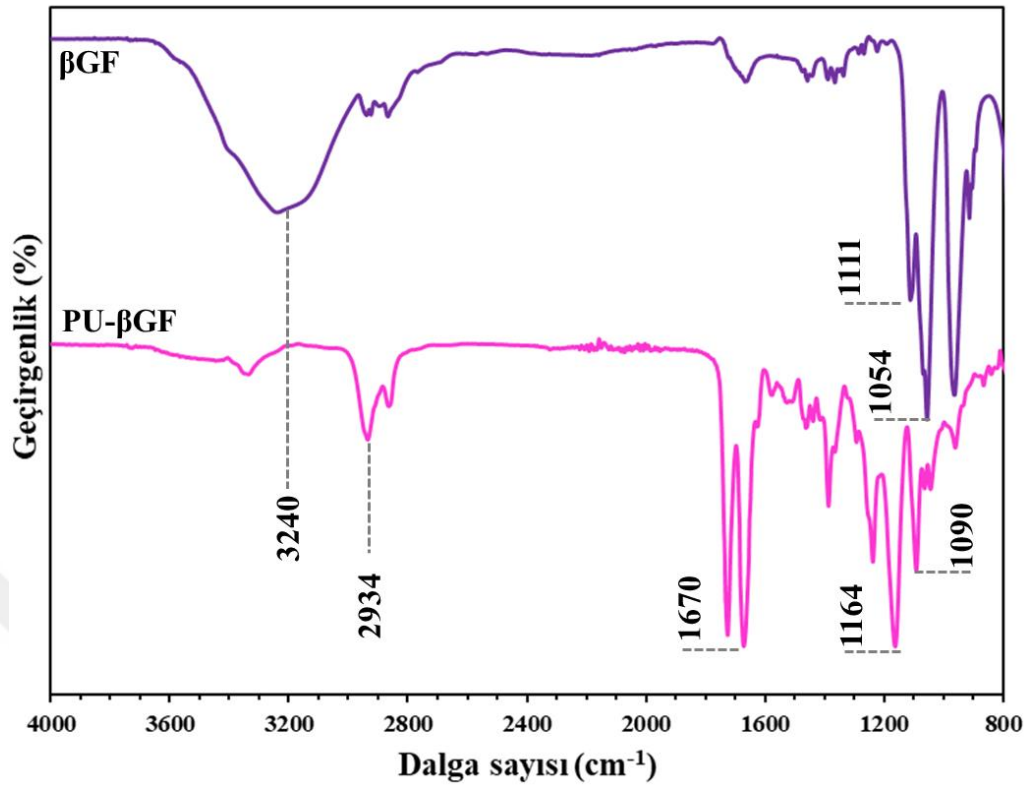


**Şekil 4.22.** PU-Met ve PU filmleri N-H gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.

Şekil 4.23'te PU yapısına olası katılma noktaları gösterilen  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğin ve PU- $\beta$ GF filminin FTIR spektrumları Şekil 4.24.'de verilmiştir.  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiği FTIR spektrumunda  $\beta$ -gliserofosfat yapısındaki fosfat gruplarına ait P=O ve P-O-R bağlarının gerilmeleri 1111 ve 1054  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. 3240  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen geniş bant -OH gerilmesine aittir. 1359, 1366, 1390  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bant grupları -OH bükülmesine aittir. C-OH ve C-O bağ gerilmeleri de 1459 ve 968  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.

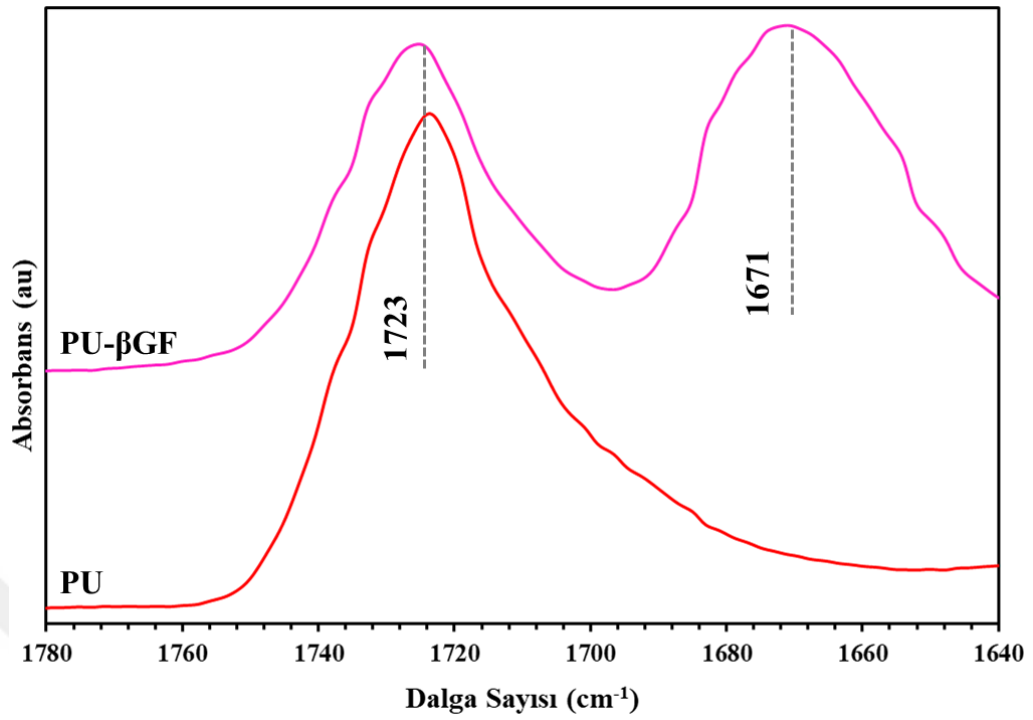


**Şekil 4.23.**  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretan ön polimer yapısına olası katılma noktaları



**Şekil 4.24.**  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiği ve PU- $\beta$ GF filmine ait FTIR spektrumları.

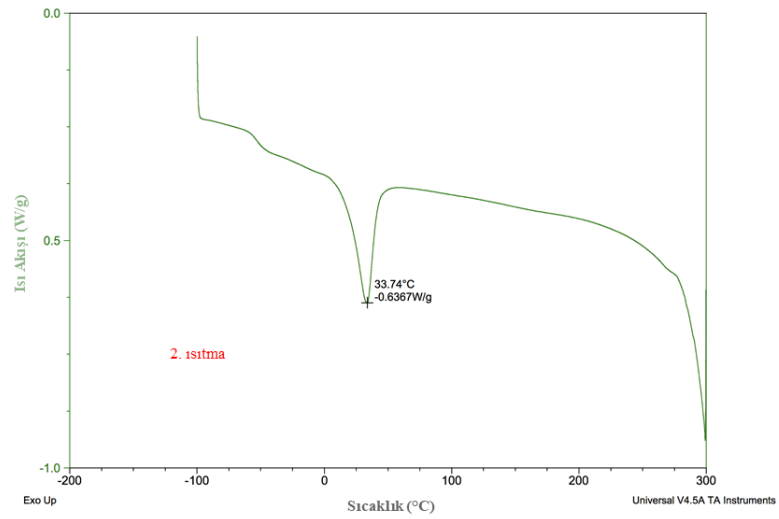
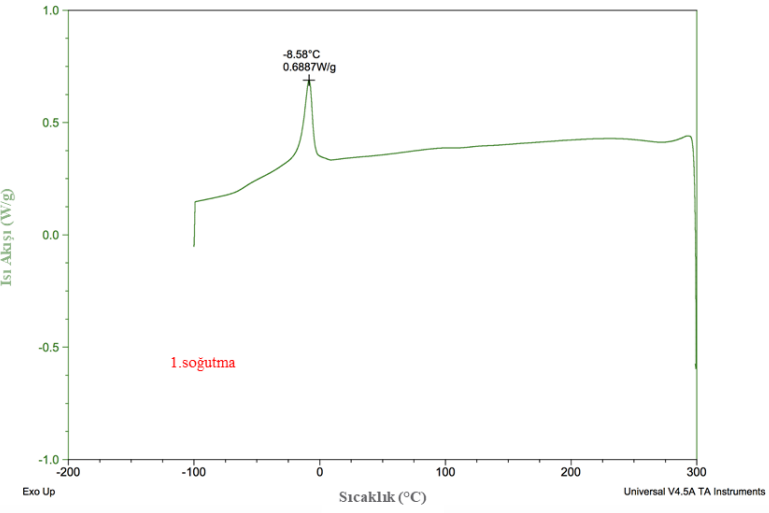
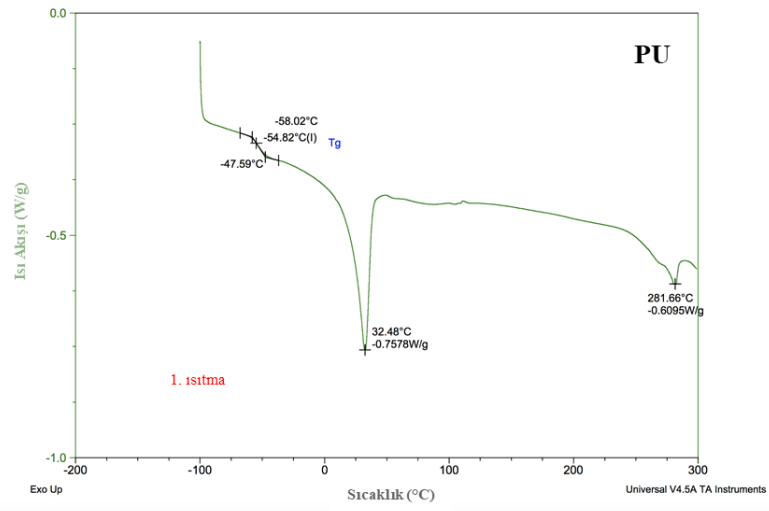
$\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici bileşiğinin poliüretin ön polimer yapısına olası katılma noktaları Şekil 4.23'te verilmiştir ve oluşan bağlar FTIR spektrumunda gözlenmiştir. PU- $\beta$ GF filmi FTIR spektrumunda 1385 ve 1670  $\text{cm}^{-1}$ 'de amit 1 (C=O gerilmesi) gerilmesi, 1090  $\text{cm}^{-1}$ 'de C-O-C bağ gerilmeleri ve 1164  $\text{cm}^{-1}$ 'de P=O bağ gerilmesine ait bant oluşumları literatürle uyumludur.(85). Şekil 4.25.'de PU- $\beta$ GF ve PU filmleri karbonil gerilme bölgesi FTIR spektrumu incelendiğinde 1671  $\text{cm}^{-1}$ 'de geniş bant oluşumuna ait tepe noktası üretan bağı karbonil gerilmesine aittir.



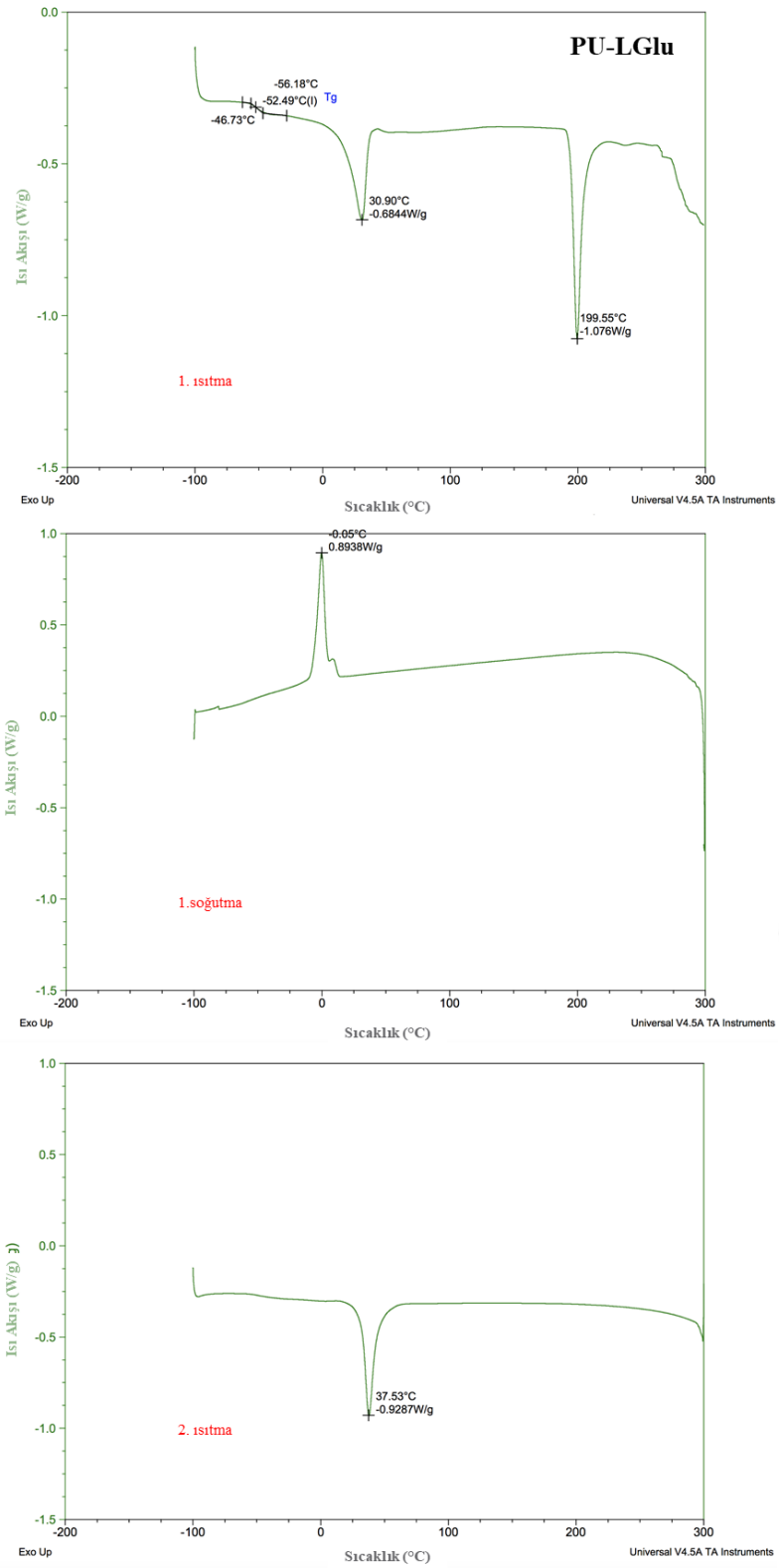
Şekil 4.25. PU-βGF ve PU filmleri karbonil gerilme bölgesine ait FTIR spektrumları.

#### 4.4.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analiz Bulguları

Poliüretan ve biyoaktif zincir düzenleyiciler varlığında sentezlenen poliüretan filmlerin ısı davranışları DSC analizleri ile -100 °C ve 300 °C aralığındaki sıcaklık taramasında iki ısıtma bir soğutma döngüsünde incelenmiştir. PU, PU-LGlu, PU-Met ve PU-βGF'a ait DSC termogramları Şekil 4.26-Şekil 4.29.'da verilmiştir. PU filmine ait DSC termogramı incelendiğinde birinci ısıtma döngüsünde -54,82 °C'de  $T_g$  gözlenmiştir (Şekil 4.26.). Poliüretan yapısındaki kristal segmentlerin erime sıcaklığı 32,48 °C olarak kaydedilmiştir. Soğutma döngüsünde kristalizasyon sıcaklığı ( $T_c$ ) - 8,58 °C, kristallenme entalpisi 0,6887 W/g'dır. İkinci ısıtmada ise  $T_m$  33,74 °C'ye yükselmiştir. Makromoleküle ait bozunma sıcaklığı 281,66 °C olarak gözlenmiştir.



Şekil 4.26. PU filmine ait DSC termogramı.

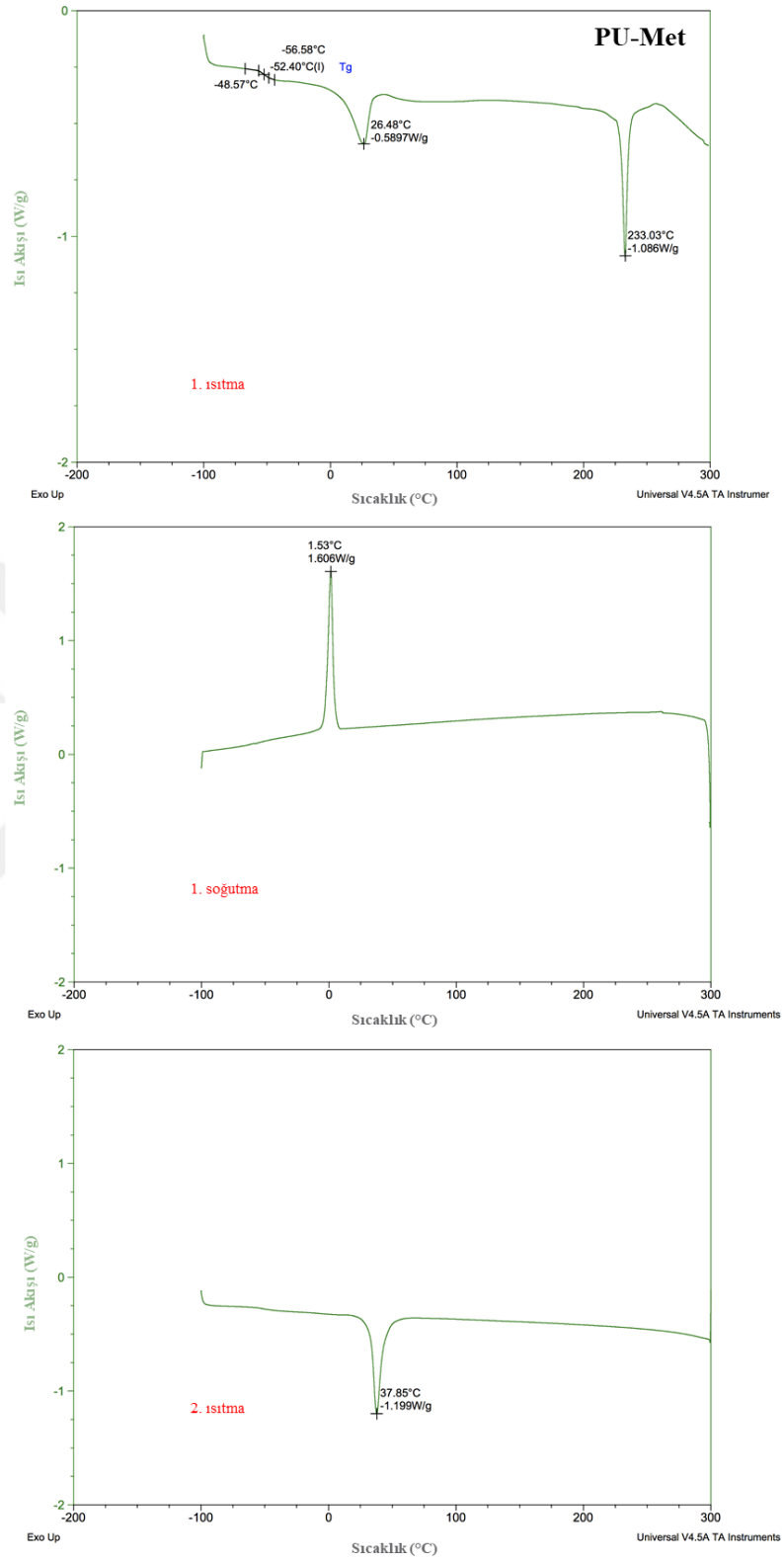


Şekil 4.27. PU-LGlu filmine ait DSC termogramı.

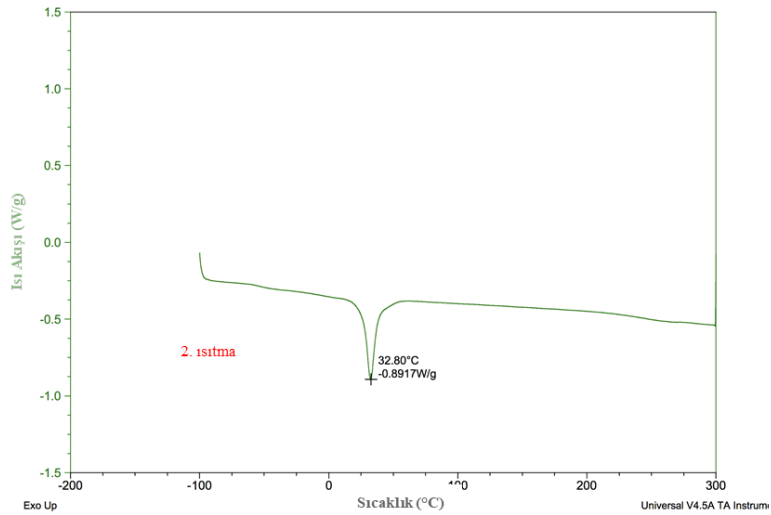
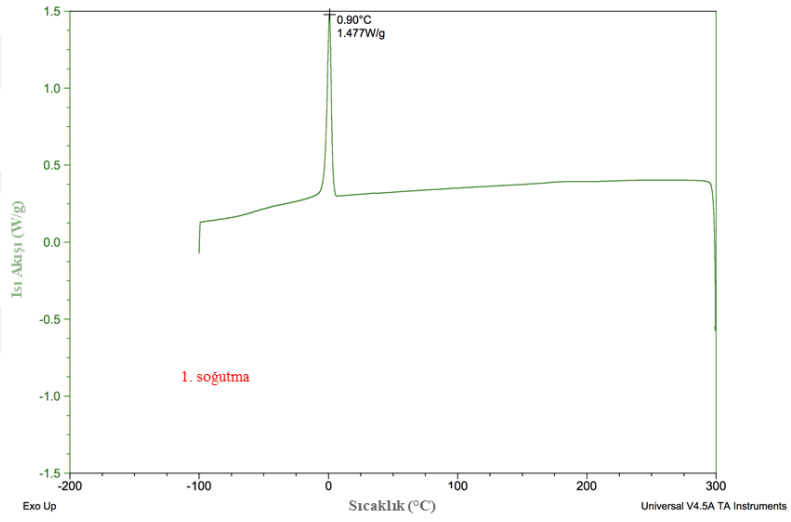
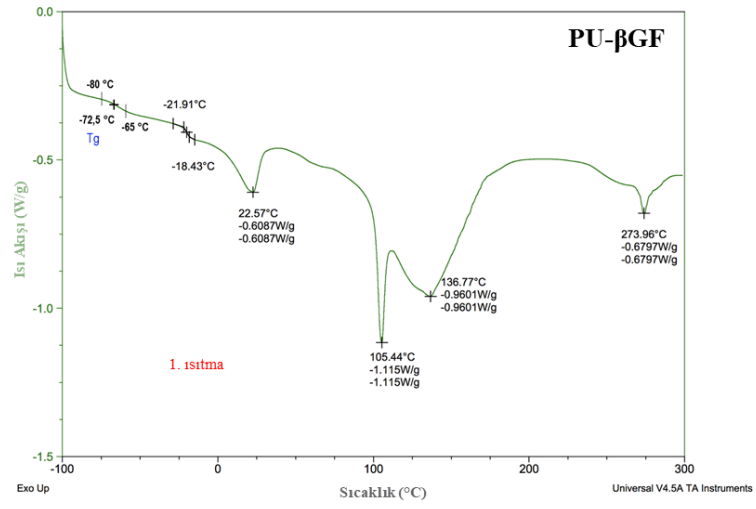
PU-LGlu filmine ait DSC termogramının birinci ısıtma döngüsünde  $T_g$  -52,49 °C'de ve  $T_m$  30,90 °C'de gözlenmiştir (Şekil 4.27.). PU-LGlu yapısında ısıl bozunma 199,55 °C civarında başlamıştır. PU-LGlu için birinci soğutma döngüsünde ekzotermik kristalizasyon sıcaklığı  $T_c$  -0,05 °C, kristallenme entalpisi 0,8938 W/g'dır. İkinci ısıtmada döngüsünde  $T_m$  37,53 °C, erime entalpisi 0,9287 W/g olarak ölçülmüştür.

PU-Met filmine ait DSC termogramında birinci ısıtma döngüsünde  $T_g$  -52,40 °C ve  $T_m$  26,48 °C olarak gözlenmiştir (Şekil 4.28.) PU-Met için birinci soğutmada  $T_c$  1,53 °C, kristallenme entalpisi 1,606 W/g'dır. İkinci ısıtma döngüsünde  $T_m$  37,85 °C'ye yükselmiştir.

Şekil 4.29.'de PU-βGF filmine ait olan DSC termogramında birden fazla endotermik geçiş gözlenmiştir. PU-βGF' in birinci ısıtma döngüsünde  $T_g$  değeri -72,5 °C,  $T_m$  değeri 22,57°C'dir. Diğer endotermik geçişler 105,44 °C, 136,77 °C ve 273,96 °C'dir. PU-βGF için birinci soğutmada kristallenme sıcaklığı 0,90°C ve kristallenme entalpisi 1,477 W/g'dır. İkinci ısıtma döngüsünde  $T_m$  32,80 °C, erime entalpisi 0,8917 W/g olarak kaydedilmiştir.



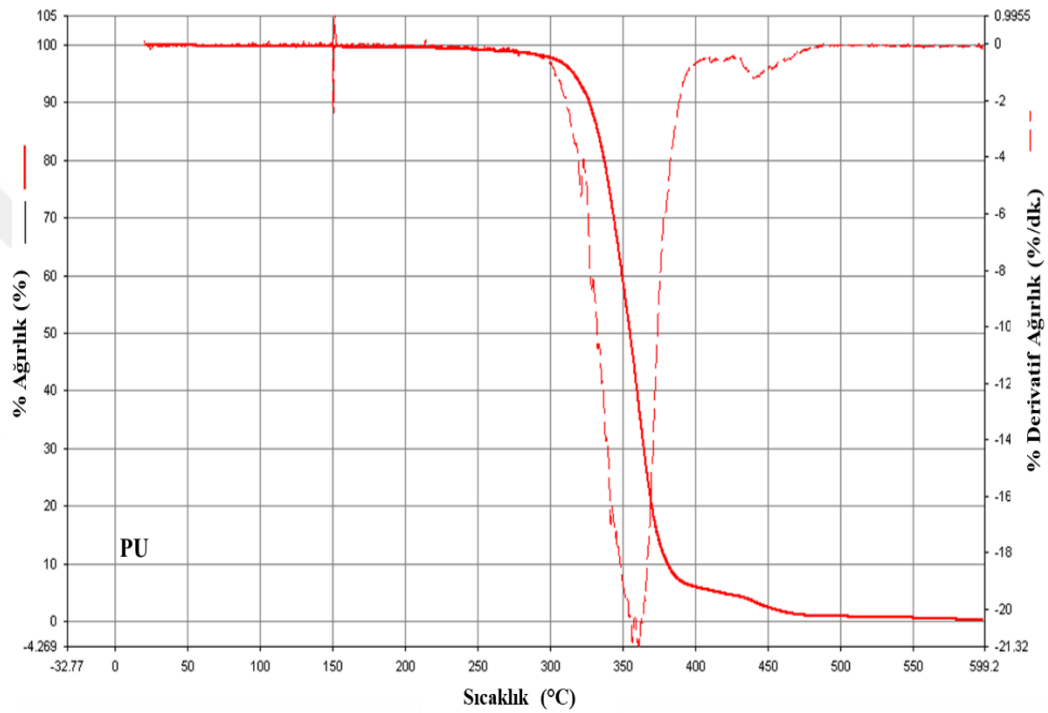
Şekil 4.28. PU-Met filmine ait DSC termogramı.



Şekil 4.29. PU-βGF filmine ait DSC termogramı.

#### 4.4.4. Termogravimetrik Analiz Bulguları

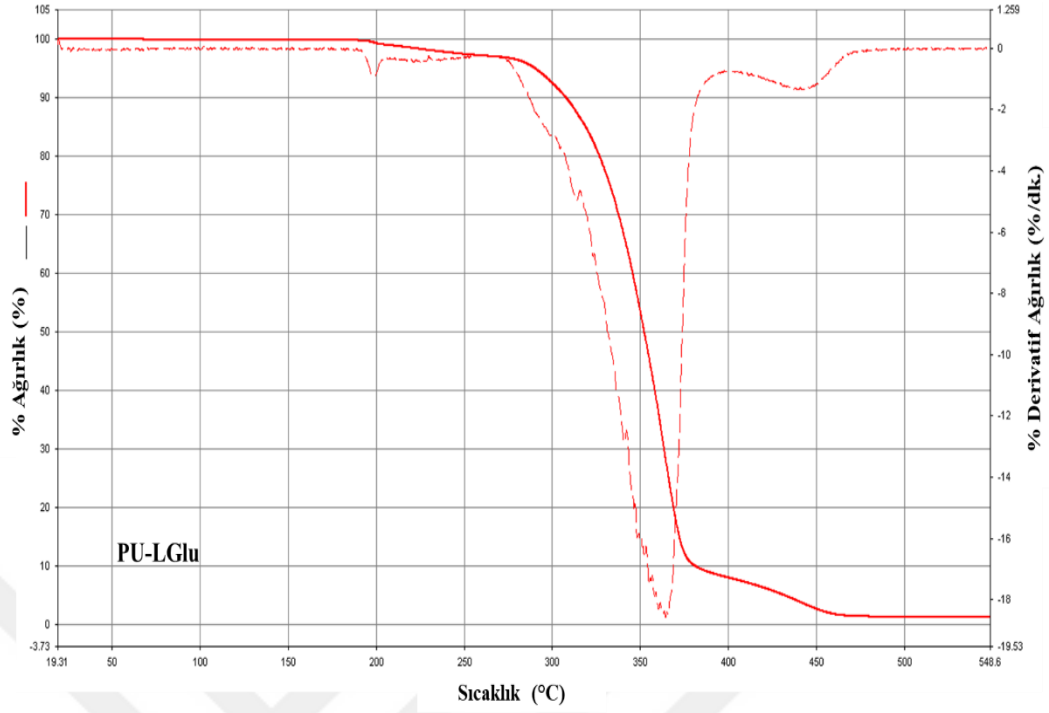
Şekil 4.30.'da verilen PU filmine ait TGA termogramında iki basamaklı bozunma profili gözlenmiştir. Isıl bozunmanın birinci basamağı, 275 °C civarında başlayıp, 400 °C civarında sonlanmıştır. Poliüretan yapısının ikinci bozunma basamağı ise 430 - 475 °C arasında gözlenmiştir. 500 °C'de PU filminin ağırlıkça %99,67'si bozunmuştur.



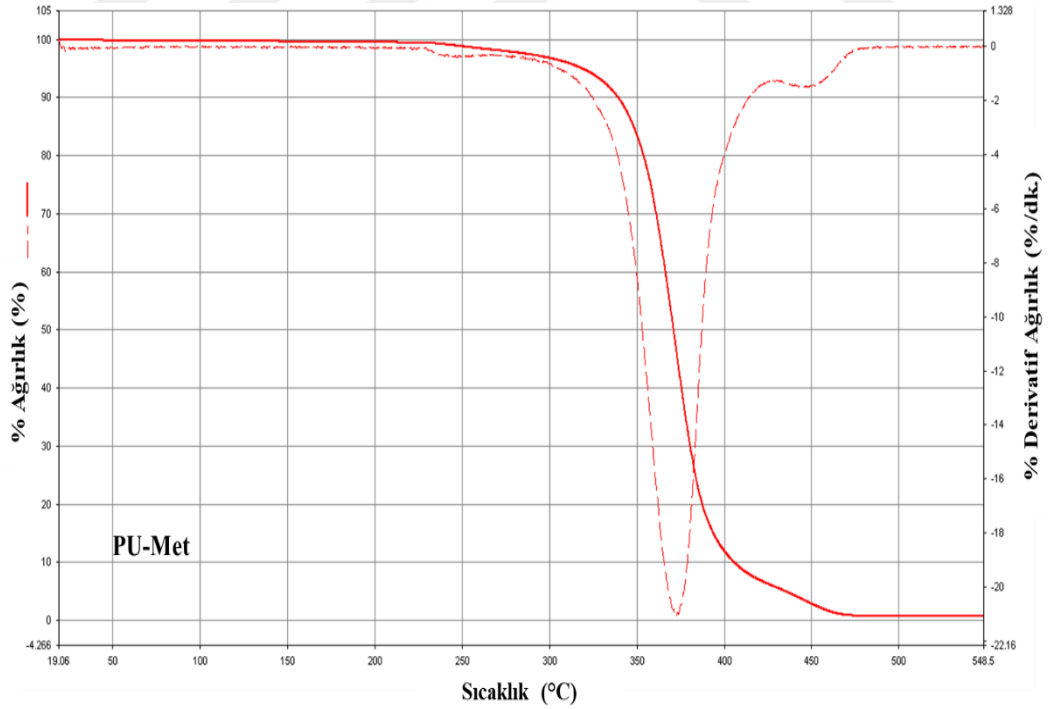
Şekil 4.30. PU filmine ait TGA termogramı.

Şekil 4.31.'de verilen PU-LGlu filmine ait TGA termogramında ısıl bozunma üç basamaklı gerçekleşmiştir. Birinci basamak 200 °C civarında gözlenmiştir. İkinci bozunma basamağı 275 - 375 °C arasındadır. Üçüncü bozunma 400 - 470 °C aralığında gözlenmiştir 500 °C'de PU-LGlu filminin ağırlıkça %98,81'si bozunmuştur.

Şekil 4.32.'de verilen PU-Met filmine ait TGA termogramında ısıl bozunma üç basamaklı gerçekleşmiştir. Birinci basamakta bozunma 230 °C civarında, ikinci bozunma basamağı 275 - 425 °C aralığında ve üçüncü bozunma basamağı 425 - 470 °C aralığında gözlenmiştir. 500 °C'de PU-Met filminin ağırlıkça %99,29'u bozunmuştur.

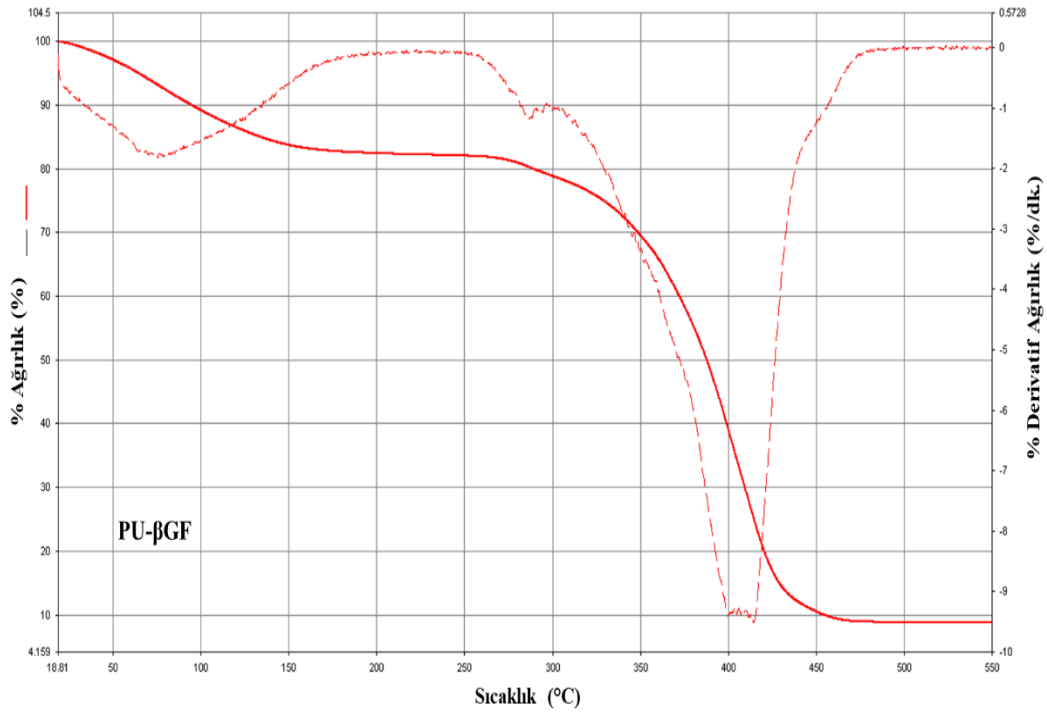


Şekil 4.31. PU-LGlu filmine ait TGA termogramı.



Şekil 4.32. PU-Met filmine ait TGA termogramı.

Şekil 4.33.'de verilen PU-βGF filmine ait TGA termogramda yaklaşık 150 °C'ye kadar %18 ağırlık kaybı gözlenmiştir. 50-100 °C arasında büyük oranda örnekteki nem kaybı ve 100-150 °C aralığında ısıl bozunma gözlenmiştir. PU-βGF filmi 275- 475 °C arasında ikinci ısıl bozunma profili göstermiştir. 500 °C'de PU-βGF filminin ağırlıkça %91,15'i bozunmuştur.



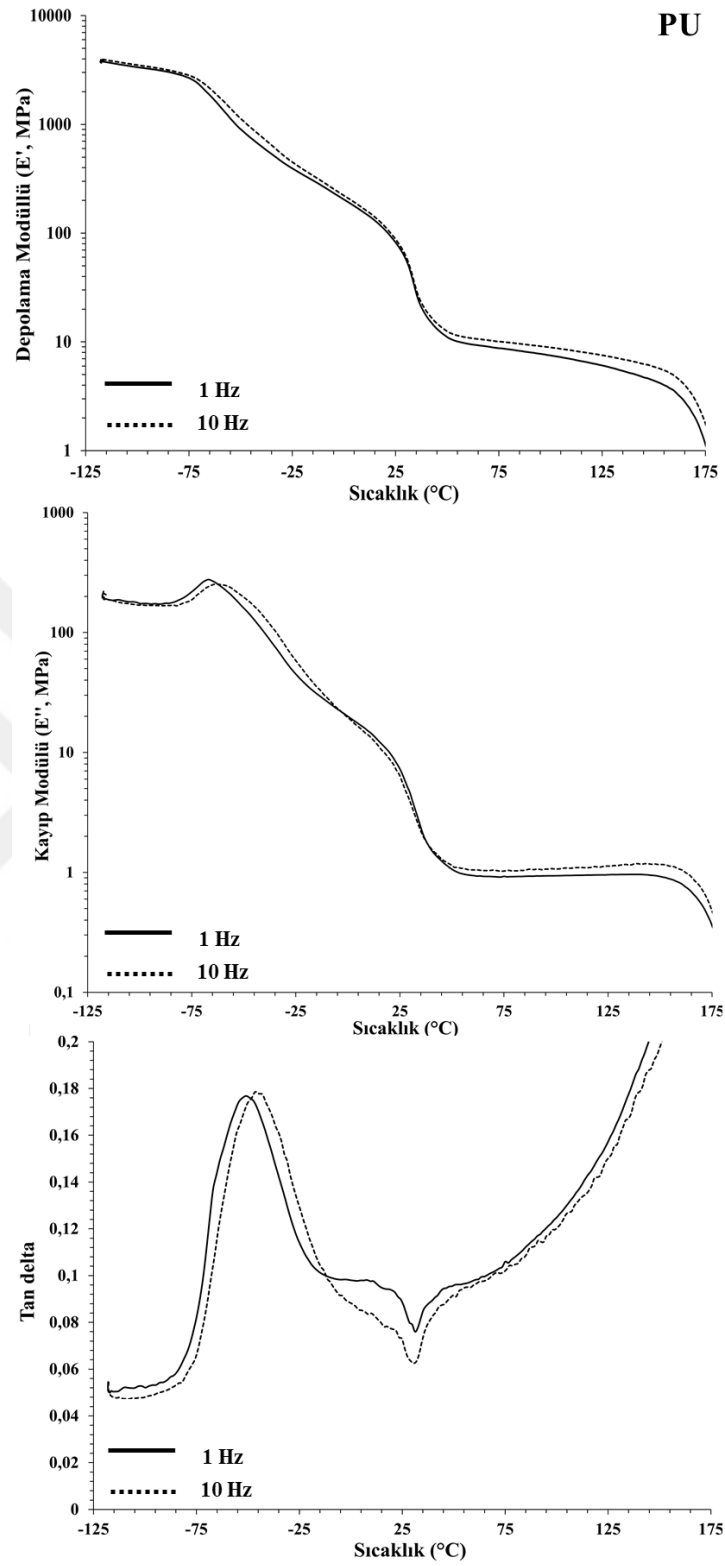
Şekil 4.33. PU-βGF filmine ait TGA termogramı.

#### 4.4.5. Poliüretan Elastomer Filmlerin Dinamik Mekanik Analiz Bulguları

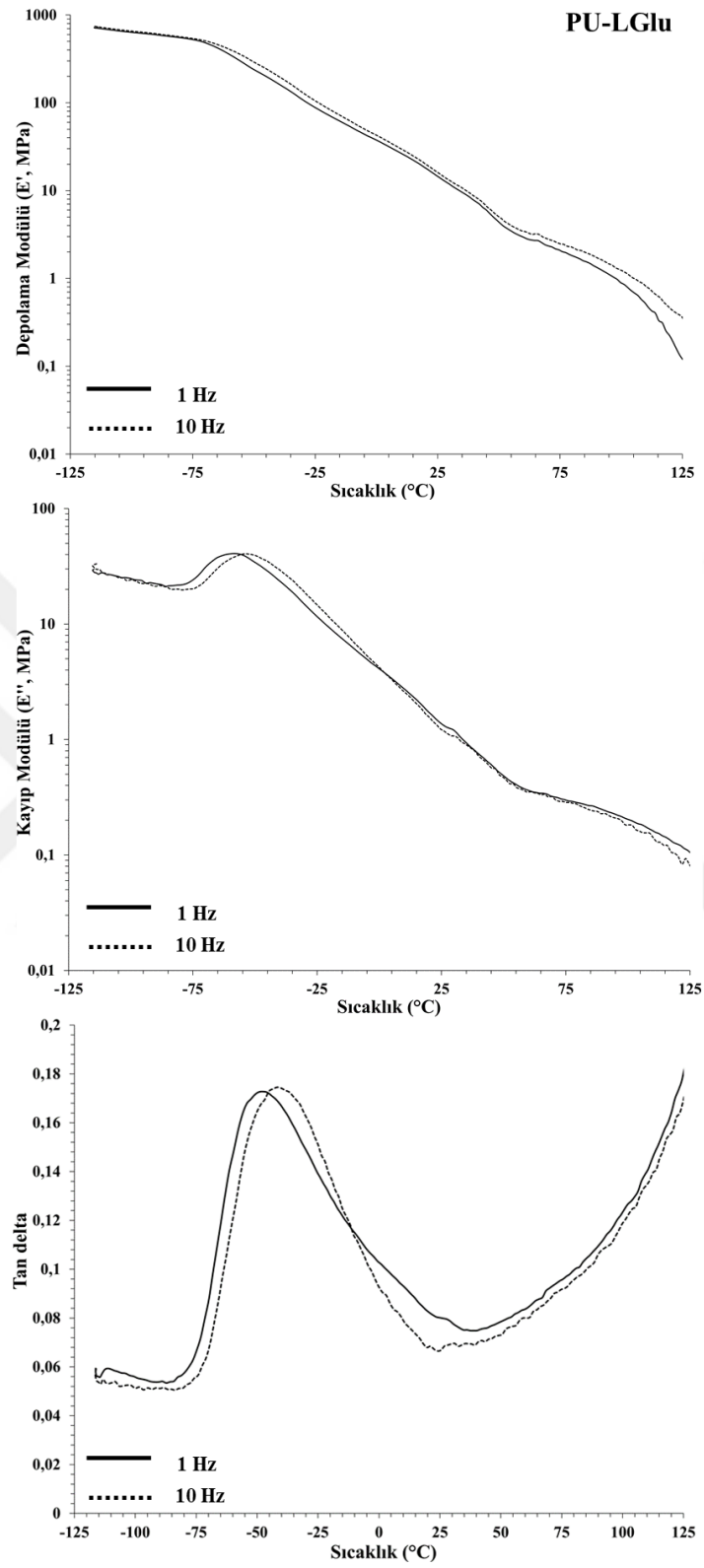
Poliüretan filmlerin viskoelastik özellikleri Dinamik Mekanik Analiz (DMA) ile incelenmiştir. Bu analizler sonucunda elde edilen sonuçlar, depolama modülü ( $E'$ ) ve kayıp modülü ( $E''$ ) ve tan delta 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında salınımlı çekme modunda, -125 °C ve 175 °C sıcaklık aralığında incelenmiştir (Şekil 4.34.-4.37.). PU filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta eğrilerinin segmental poliüretan elastomere ait tipik eğriler ile benzer özellikler sergilediği görülmektedir (Şekil 4.34.). PU filmine ait depolama modülü-sıcaklık eğrilerinde 3670 MPa depolama modülüne sahip olan camsı plato,  $T_g$  sıcaklığına ulaştıktan sonrası depolama modülünde düşüş gösteren derimsi bölge, derimsi bölgede kristal-kristal  $T_{\alpha^*}$  geçişi,  $T_m$  sıcaklığında 3.47 MPa

depolama modülünde kauçuğumsu plato ardından viskoz akış gözlenmiştir. PU filmine ait kayıp modülündeki  $T_g$  ve  $T_{\alpha^*}$  termal geçişleri için sırasıyla -65,19 ve 19,97 °C'dir. 1 Hz salınım frekansındaki tan delta eğrisinden  $T_g$  -50,82 °C, 10 Hz salınım frekansındaki tan delta eğrisinden ise  $T_g$  -44,68 °C bulunmuştur.

Şekil 4.35. PU-LGlu filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta eğrileri gösterilmektedir. 1 Hz depolama modülü-sıcaklık eğrisi incelendiğinde 709 MPa depolama modülü ile camı plato, -66,35 °C civarında depolama modülündeki düşüş ile derimsi bölge ve 63,16 °C'de kauçuğumsu platoya ulaşma gözlenmiştir. PU-LGlu kısa bir kauçuğumsu plato akışına sahiptir. PU-LGlu için 1 Hz salınım frekansındaki tan delta eğrisinin tepe noktasında  $T_g$  -45,88 °C iken 10 Hz salınım frekansında gerinim sertleşmesi etkisi ile  $T_g$  -37,02 °C'ye yükselmiştir.



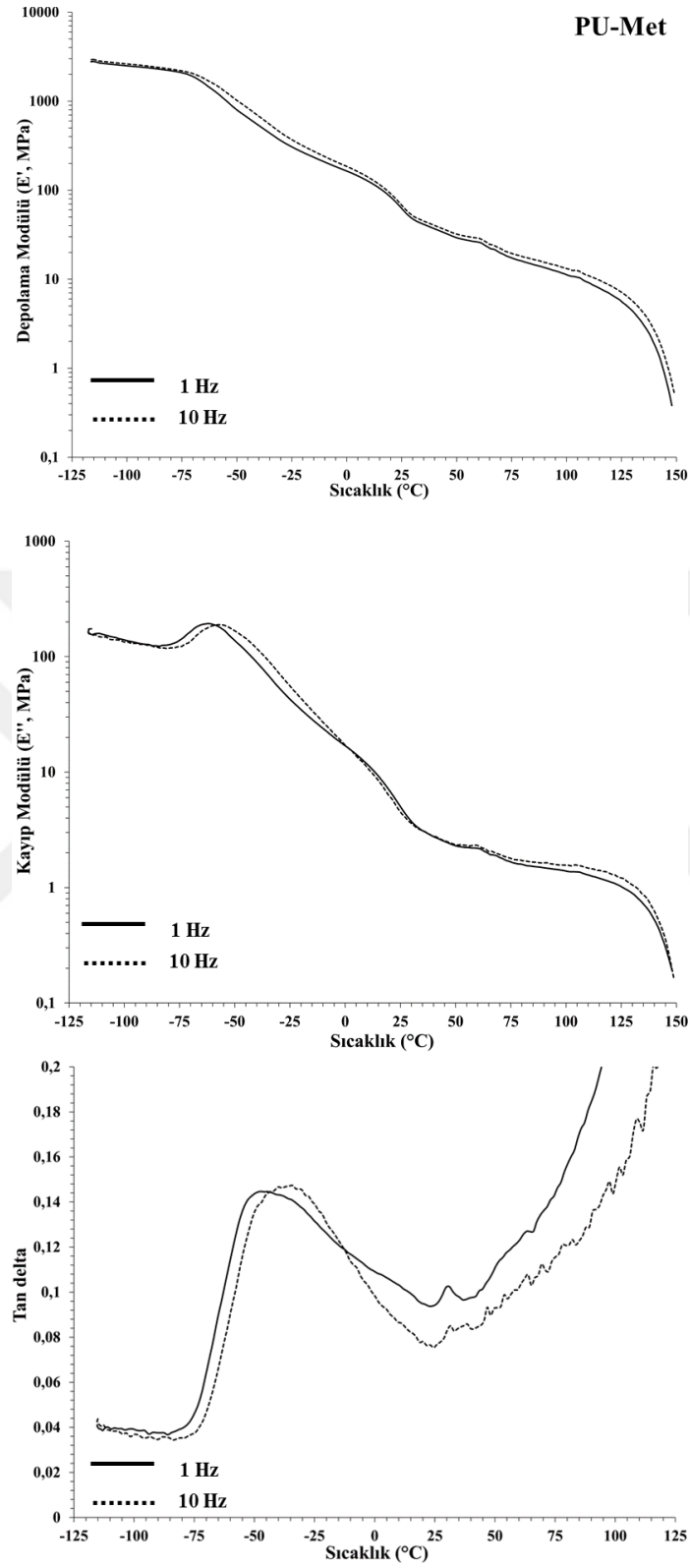
**Şekil 4.34.** PU filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.



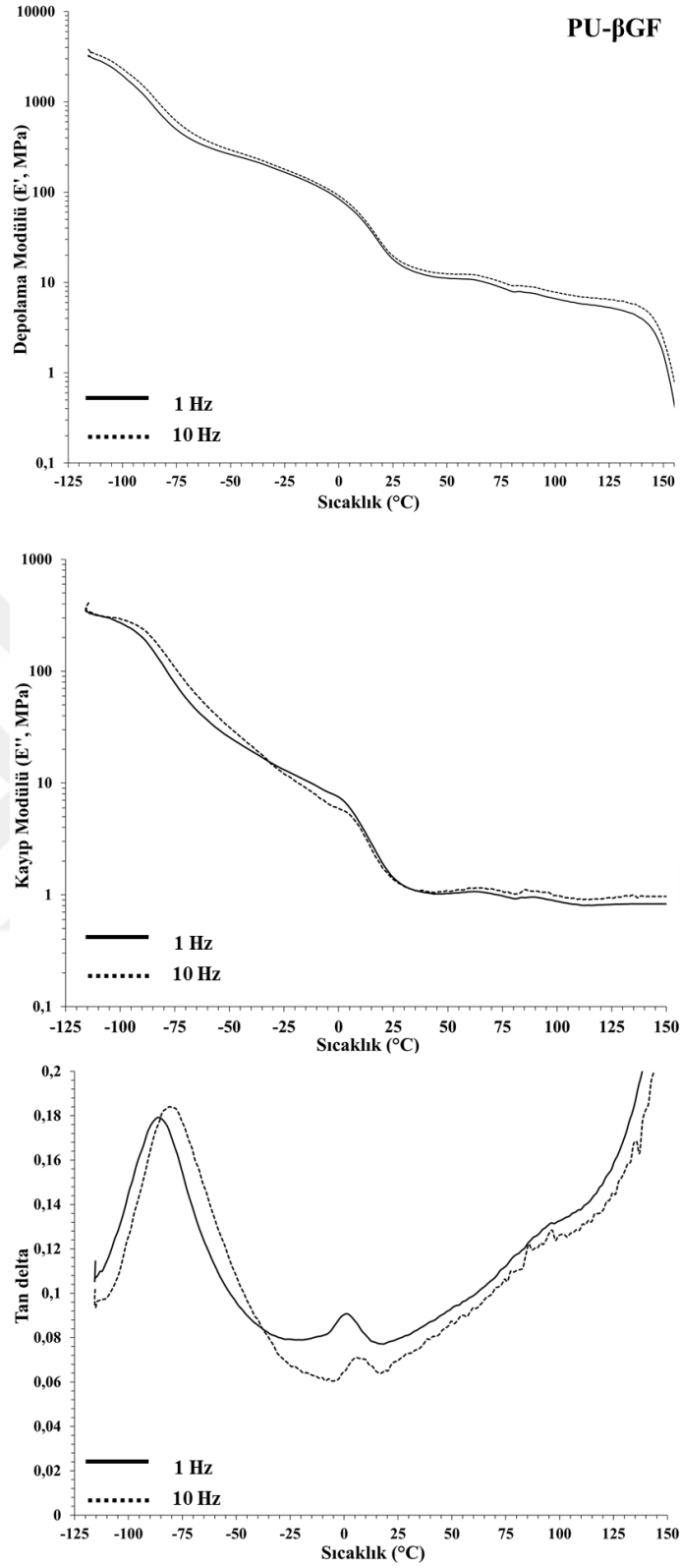
**Şekil 4.35.** PU-LGlu filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.

Şekil 4.36.'da PU-Met filmine ait depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri verilmiştir. 1 Hz salınım frekansında 2777 MPa depolama modülüne sahip olan camsi plato, Tg sıcaklığına ulaştıktan sonrası depolama modülünde düşüş gösteren derimsi bölge, derimsi bölgede kristal-kristal  $T\alpha^*$  geçişi, Tm sıcaklığında 9,73 MPa depolama modülünde kauçuğumsu plato ve sonrasında viskoz akış göstermiştir. PU-Met filmine ait 1 Hz kayıp modülü sıcaklık grafiğinde Tg ve  $T\alpha^*$  geçişleri net bir şekilde, -61,44°C ve 20,63 °C'lerde gözlenmiştir. Tan delta – sıcaklık grafiğinin tepe noktasında 1 Hz için Tg değeri -45,75 °C ve 10 Hz için Tg değeri -40,01 °C olarak elde edilmiştir.

PU-βGF filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri Şekil 4.37.'de verilmiştir. 1Hz salınım frekansında 3151 MPa depolama modülüne sahip olan camsi plato, Tg sıcaklığına ulaştıktan sonrası depolama modülünde düşüş gösteren derimsi bölge, derimsi bölgede kristal-kristal  $T\alpha^*$  geçişi, Tm sıcaklığında 4,23 MPa depolama modülünde kauçuğumsu plato ve sonrasında viskoz akış göstermiştir. PU-βGF filmine ait depolama modülü grafiklerinde PU filmine benzer Tg ve  $T\alpha^*$  geçişleri net bir şekilde gözlenmiştir. Tan delta grafiklerinden elde edilen Tg değerleri, 1 Hz için -83,42 °C ve 10 Hz için -79,67 °C olarak gözlenmiştir.



**Şekil 4.36.** PU-Met filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.



**Şekil 4.37.** PU-βGF filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri.

Segmental elastomer PU filmlerinin 25 °C ve 37 °C'deki depolama modül değerleri Tablo 4.5.'de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Segmental elastomerik PU filmlerine ait 25 °C ve 37 °C depolama modül değerleri.

|         | E' (MPa) |       |
|---------|----------|-------|
| Örnek   | 25 °C    | 37 °C |
| PU      | 78,86    | 22,65 |
| PU-LGlu | 14,29    | 9,00  |
| PU-Met  | 62,69    | 39,07 |
| PU-βGF  | 17,67    | 12,80 |

Segmental elastomerik PU filmleri karşılaştırıldığında, PU 8,86 MPa ile en yüksek E' değeri, PU-LGlu ise 14,29 MPa en düşük E' değeri göstermiştir. Elastomer PU filmlerin 1 Hz ve 10 Hz frekanslarında sıcaklığa karşı tan delta grafiklerinden elde edilen Tg değerleri Tablo 4.6.'de gösterilmiştir. Tüm elastomer poliüretanlar için gerinim sertleşmesi ile Tg değerleri yükselmiştir. En düşük Tg değeri 1 Hz'de -83,42 °C, 10 Hz'de -79,67 °C ile PU-βGF filmine aittir.

**Tablo 4.6.** Elastomer PU filmlerinin 1 Hz ve 10 Hz frekanslarında sıcaklığa tan delta grafiklerinden elde edilen Tg değerleri.

|         | Tg (°C)   |           |
|---------|-----------|-----------|
| Örnek   | 1 Hz      | 10 Hz     |
| PU      | -50,82 °C | -44,68 °C |
| PU-LGlu | -45,88 °C | -37,02 °C |
| PU-Met  | -45,75 °C | -40,01 °C |
| PU-βGF  | -83,42 °C | -79,67 °C |

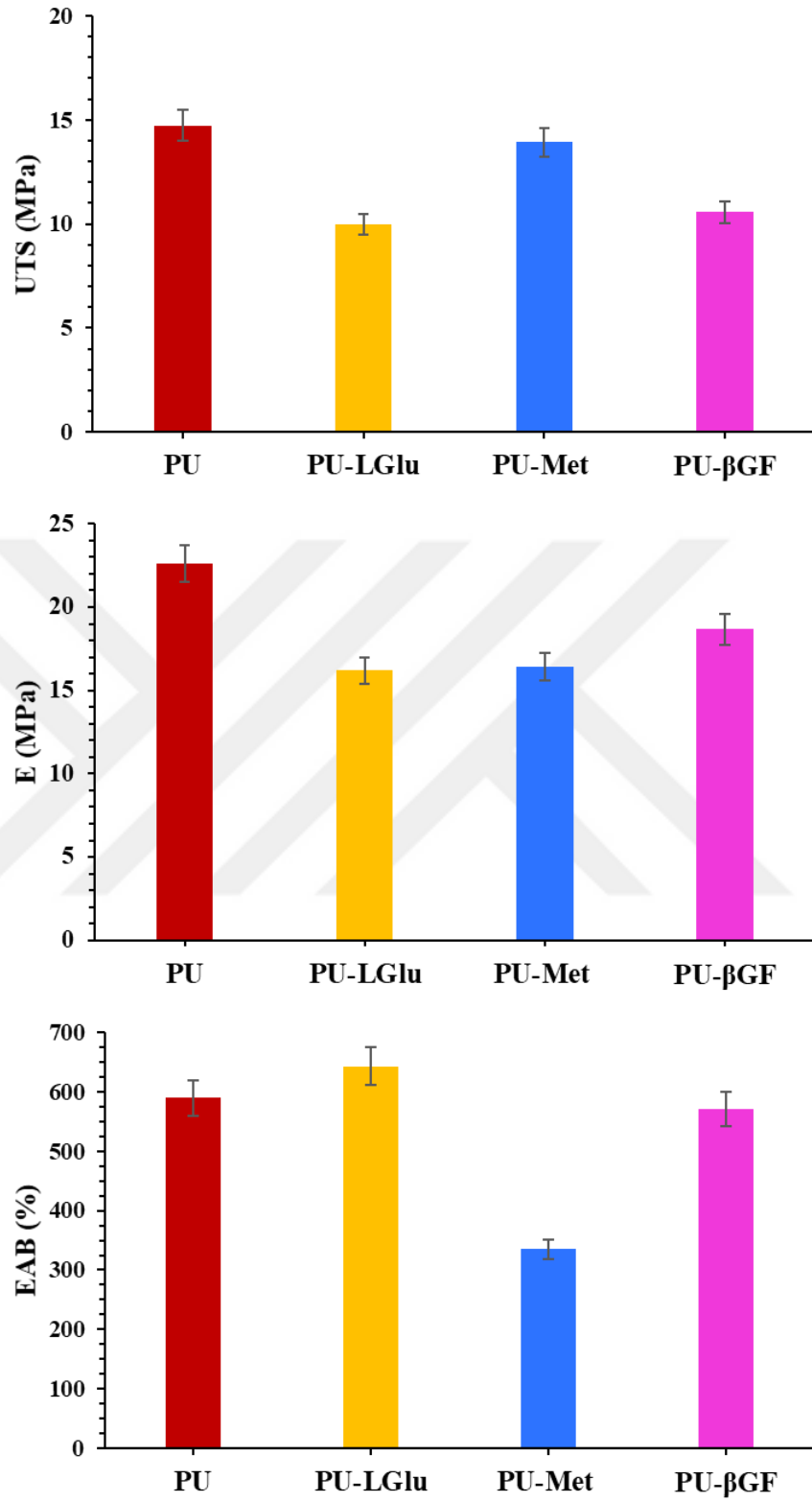
#### 4.4.6. Poliüretan Elastomer Filmlerin Mekanik Test Bulguları

Bölüm 4.4.5.'de viskoelastik özellikleri karakterize edilen segmental elastomerik PU filmlerin mekanik özellikleri çekme modunda incelenmiş ve elastik modülüs (E), kopma dayanımı (gerilme mukavemeti, UTS) ve kopma noktasındaki yüzde uzama (%EAB) yük deformasyon eğrilerinden hesaplanarak Tablo 4.7. ve Şekil 4.38.'de sunulmuştur.

**Tablo 4.7.** PU ve zincir düzenleyici içeren PU filmlerin mekanik test sonuçları.

| Örnek   | UTS<br>(MPa) | E<br>(MPa) | EAB<br>(%)   |
|---------|--------------|------------|--------------|
| PU      | 14,73±0,06   | 22,61±6,23 | 589,15±10,48 |
| PU-LGlu | 9,99±2,11    | 16,20±3,00 | 642,30±75,76 |
| PU-Met  | 13,91±0,92   | 16,40±3,21 | 334,71±66,66 |
| PU-βGF  | 10,56±0,43   | 18,68±4,76 | 571,18±56,35 |

Kemik rejeneratif film amacı ile geliştirilen bu filmler arasında PU filmleri 14,73 MPa ile en yüksek kopma dayanımı değerine sahiptir. PU-Met filmleri 13,91 MPa, PU-βGF 10,56 MPa, PU-LGlu 9,99 MPa UTS değerlerine sahiptir. PU filmlerin ortalama elastik modülüsleri 22,61 MPa'dır. PU-LGlu ve PU-Met filmleri yaklaşık 16MPa ölçülen yakın elastik modülüs değerlerine sahiptir. Kopma noktasındaki uzama değeri incelendiğinde, PU-LGlu filmleri %642,30 ile tüm filmler arasında en yüksek uzama göstermiştir. PU-Met filmleri ise %334,71 ile en düşük kopma noktasındaki uzama değerine sahiptir.



Şekil 4.38. PU ve zincir düzenleyici içeren PU filmlerin mekanik test grafikleri.

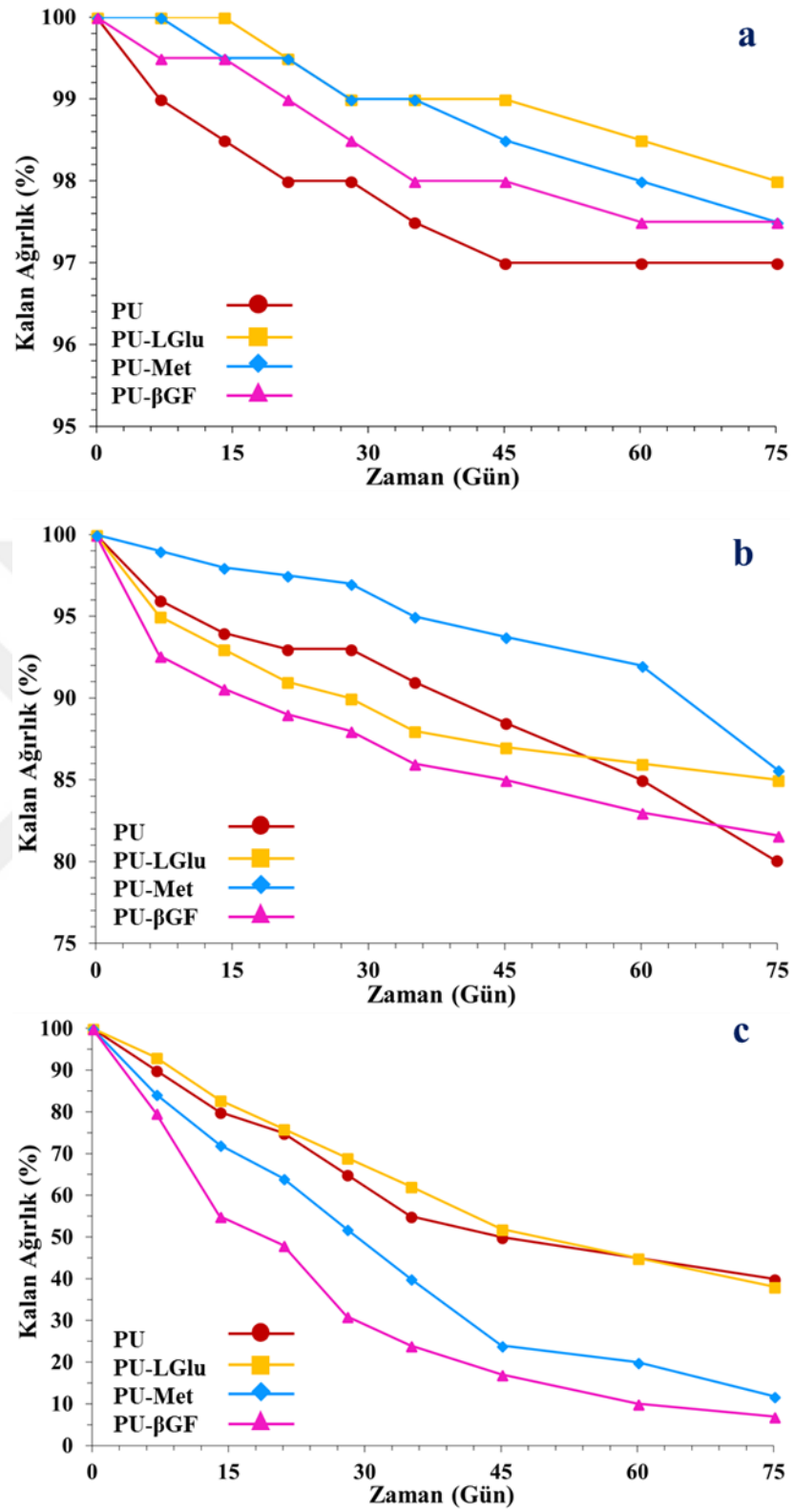
#### 4.4.7. Poliüretan Elastomer Filmlerin Biyobozunma Bulguları

Kemik doku mühendisliği uygulamaları için geliştirilen poliüretan elastomer filmlerin biyobozunma davranışları ve yapıya katılan zincir düzenleyici bileşiklerin biyobozunmaya etkisi hidrolitik, oksidatif ve enzimatik ortamlarda incelenmiştir. Şekil 4.39.'da PU elastomer filmlere ait biyobozunma grafikleri sunulmuştur.

Poliüretan elastomer filmlerin hidrolitik biyobozunma davranışları incelendiğinde 75 gün sonunda PU filmlerinde %3, PU-LGlu filmlerinde %2, PU-Met ve PU- $\beta$ GF filmlerinde %2,5 ağırlık kaybı ile hidrolitik biyobozunma gözlenmiştir (Şekil 4.39.a.).

Şekil 4.39.b.'de verilen poliüretan elastomer filmlere ait oksidatif biyobozunma grafikleri incelendiğinde 75 gün sonunda PU, PU-LGlu, PU-Met ve PU- $\beta$ GF filmleri sırasıyla %20, %15, %18 ve %14 ağırlık kaybı ile oksidatif ortamda biyobozunmaya uğramıştır.

Poliüretan elastomer film örneklerine ait enzimatik biyobozunma grafiği Şekil 4.39.c. incelendiğinde 75 gün sonunda PU filmler %60, PU-LGlu filmler %62, PU-Met filmler %88 ve PU- $\beta$ GF filmler %93 ağırlık kaybı ile lipaz varlığında enzimatik olarak biyobozunmuştur.



Şekil 4.39. PU elastomer filmlere ait biyobozunma grafikleri: a) hidrolitik ortam, b) oksidatif ortam, c) enzimatik ortam.

#### 4.4.8. Poliüretan Elastomer Filmlerin Yüzey Özellikleri

##### 4.4.8.1. Yüzey Islanabilirliği ve Serbest Yüzey Enerjisi Bulguları

Tablo 4.8.'de PU ve zincir düzenlenmiş PU elastomer filmlerinin su temas açısı değerleri sunulmuştur. PU, PU-LGlu, PU-Met ve PU-βGF filmlerinin su temas açıları sırasıyla 91,26°, 91,39°, 84,55°, 76,53° olarak ölçülmüştür. Deiyonize suya ek olarak diiyodometan, formamid ve etilen glikol sıvı kullanılarak temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Bu temas açıları PU elastomer filmlerinin Serbest Yüzey Enerjisi (SFE) bulgularının hesaplanmasında kullanılmıştır.

PU elastomer filmlerin serbest yüzey enerjileri Owens-Wendt-Rabel-Kaelble (OWRK) yöntemi ile hesaplanmıştır ve sonuçlar Tablo 4.8.'de sunulmuştur. OWRK yöntemi polar ve apolar bileşenlere bağlı olarak serbest yüzey enerjisinin hesaplanmasında en çok kullanılan yöntemlerden biridir. PU elastomer filmlerine ait OWRK toplam serbest yüzey enerji değerleri PU filmlerinde 43,65 mN/m, PU-LGlu filmlerinde 43,07 mN/m, PU-Met filmlerinde 41,27 mN/m ve PU-βGF filmlerinde 50,67 mN/m olarak bulunmuştur. PU-βGF film yüzeyleri 15,20 mN/m ile filmler arasında en yüksek polar bileşene sahiptir.

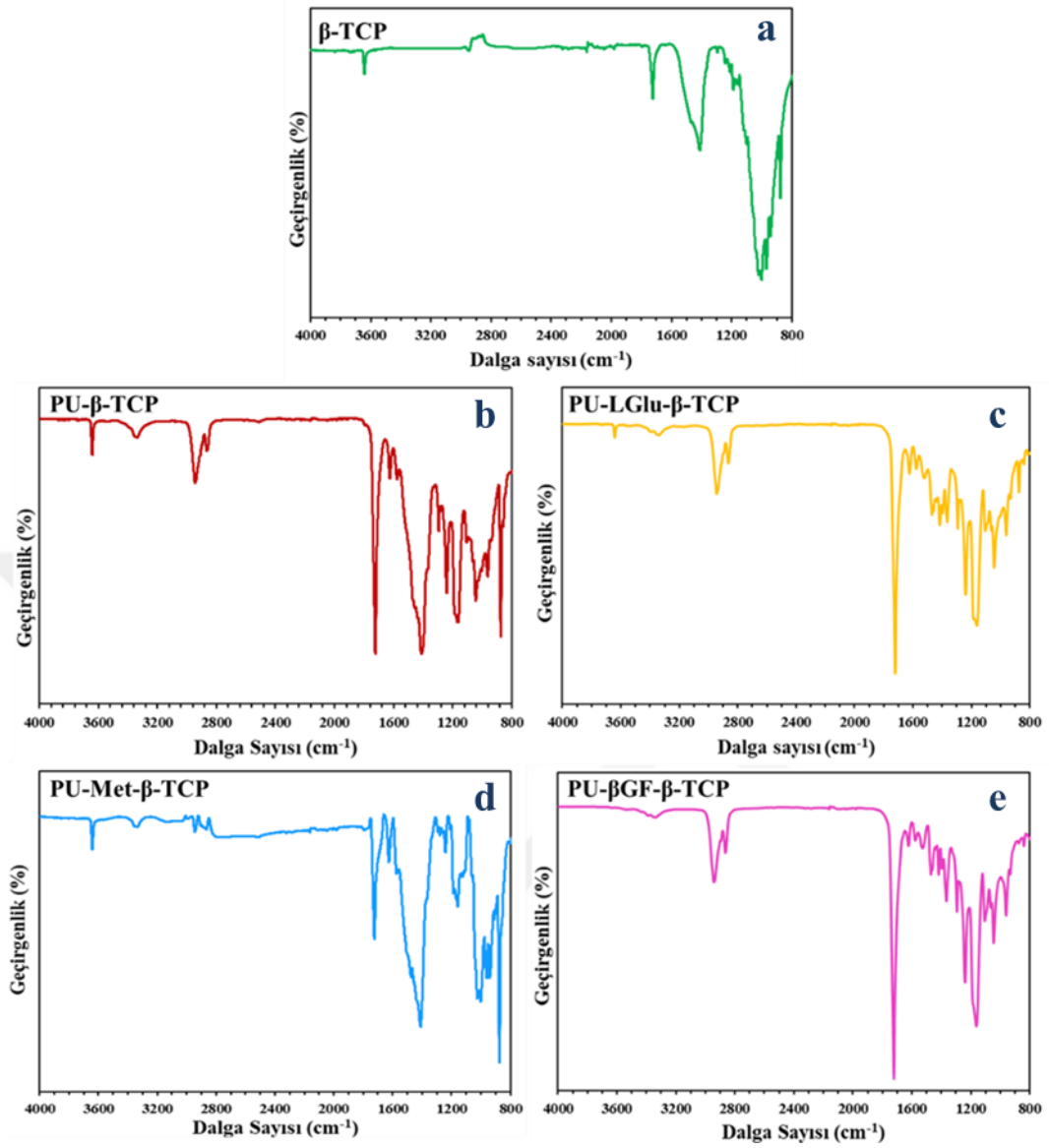
**Tablo 4.8.** PU elastomer film ve zincir düzenlenmiş PU elastomer filmlere ait su temas açıları ve OWRK yöntemi ile hesaplanmış serbest yüzey enerji değerleri.

| Örnek   | Su Temas Açısı (°) | OWRK Toplam SFE $\gamma_s$ (mN/m) | OWRK Apolar Bileşen SFE $\gamma_s^d$ (mN/m) | OWRK Polar Bileşen SFE $\gamma_s^p$ (mN/m) |
|---------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| PU      | 91,26              | 43,65                             | 36,99                                       | 6,67                                       |
| PU-LGlu | 91,39              | 43,07                             | 43,03                                       | 0,04                                       |
| PU-Met  | 84,55              | 41,27                             | 41,11                                       | 0,15                                       |
| PU-βGF  | 76,53              | 50,67                             | 35,47                                       | 15,20                                      |

## 4.5. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Karakterizasyonu

### 4.5.1. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi Bulguları

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin ve  $\beta$ -TCP mineralinin kimyasal yapılarına ait FTIR spektrumları Şekil 4.40.'da verilmiştir.  $\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin FTIR spektrumlarında Bölüm 4.4.2.'de ve Tablo 4.4.'de verilen poliüretan yapısındaki üretan, üre ve karbonil grupları gerilmeleri gözlenmiştir.  $\beta$ -TCP mineralinin FTIR spektrumunda  $3645\text{ cm}^{-1}$ 'de OH gerilme bandı,  $1724$  ve  $1411\text{ cm}^{-1}$ 'de karbonat ( $\text{CO}_3^{-2}$ ) gerilme bantları gözlenmiştir (Şekil 4.40.a.).  $1001$ ,  $967$  ve  $942\text{ cm}^{-1}$  bölgelerindeki belirgin bantlar fosfat ( $\text{PO}_4^{-3}$ ) gerilmelerine aittir. PU- $\beta$ TCP filminin Şekil 4.40.b.'de verilen FTIR spektrumunda  $3642\text{ cm}^{-1}$ 'de OH gerilme bandı,  $1724$  ve  $1408\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{CO}_3^{-2}$  gerilmesi,  $1166$ ,  $1045$  ve  $874\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{PO}_4^{-3}$  gerilmeleri gözlenmiştir. PU-LGlu- $\beta$ TCP filmine ait FTIR spektrumunda  $1723\text{ cm}^{-1}$ 'deki gerilmeler  $\text{CO}_3^{-2}$  ve  $1163\text{ cm}^{-1}$ 'deki gerilmeler  $\text{PO}_4^{-3}$  gruplarına aittir (Şekil 4.40.c.). PU-Met- $\beta$ TCP filmi Şekil 4.40.d'de verilen FTIR spektrumunda  $3642$   $1408$  ve  $871\text{ cm}^{-1}$ 'deki bantlar sırası ile OH,  $\text{CO}_3^{-2}$  ve  $\text{PO}_4^{-3}$  gruplarına aittir. PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filminde ise  $\text{CO}_3^{-2}$  ve  $\text{PO}_4^{-3}$  gerilmeleri  $1724\text{ cm}^{-1}$  ve  $1166\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir (Şekil 4.40.e.).



Şekil 4.40. Poliüretan-βTCP kompozit elastomer filmlerine ait FTIR spektrumları.

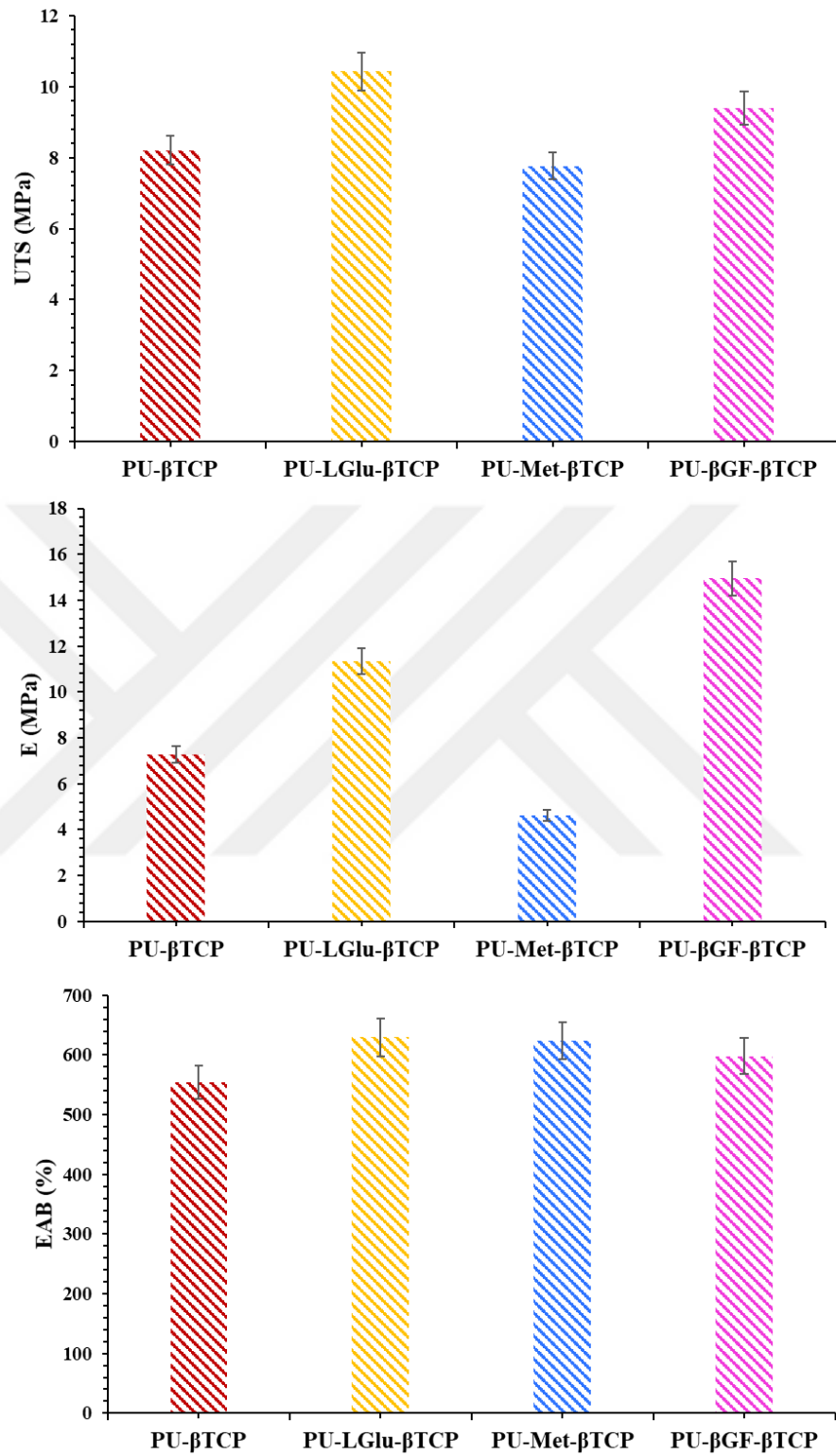
#### 4.5.2. Poliüretan-βTCP Kompozit Elastomer Filmlerin Mekanik Test Bulguları

Poliüretan-βTCP kompozit elastomer filmlerin mekanik özellikleri Bölüm 4.4.6.'da incelenen çekme modunda elde edilen elastik modülüs (E), kopma dayanımı (gerilme mukavemeti, UTS) ve kopma noktasındaki yüzde uzama (%EAB) değerleri Tablo 4.9. ve Şekil 4.41.'de sunulmuştur.

**Tablo 4.9.** Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmleri mekanik test değerleri.

| <b>Örnek</b>                                         | <b>UTS<br/>(MPa)</b> | <b>E<br/>(MPa)</b> | <b>EAB<br/>(%)</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| <b>PU-<math>\beta</math>TCP</b>                      | 8,21 $\pm$ 1,53      | 7,27 $\pm$ 1,74    | 554,18 $\pm$ 49,11 |
| <b>PU-LGlu-<math>\beta</math>TCP</b>                 | 10,43 $\pm$ 1,23     | 11,33 $\pm$ 2,26   | 629,79 $\pm$ 61,35 |
| <b>PU-Met-<math>\beta</math>TCP</b>                  | 7,77 $\pm$ 0,45      | 4,62 $\pm$ 1,44    | 624,21 $\pm$ 33,36 |
| <b>PU-<math>\beta</math>GF-<math>\beta</math>TCP</b> | 9,40 $\pm$ 0,65      | 14,96 $\pm$ 0,86   | 598,28 $\pm$ 53,01 |

Osteoindüktif özellikte kemik rejeneratif film olması için  $\beta$ TCP ile katkılanan filmler arasında PU-LGlu- $\beta$ TCP filmleri 10,43 MPa ile en yüksek kopma dayanımına sahiptir. UTS sonuçları PU- $\beta$ TCP filmleri için 8,21 MPa, PU-Met- $\beta$ TCP filmleri için 7,77 MPa ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmleri için 9,40 MPa olarak ölçülmüştür (Tablo 4.9.). PU- $\beta$ TCP filmlerin ortalama elastik modülüsleri 7,27 MPa'dır. PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmleri 14,96 MPa ile diğer tüm zincir düzenlenmiş  $\beta$ TCP katkılı PU filmlere göre en yüksek elastik modülüs değerine sahiptir. Kopma noktasındaki uzama değeri incelendiğinde, PU-LGlu- $\beta$ TCP filmleri %629,79 ile tüm filmler arasında en yüksek %EAB değerine sahiptir. PU- $\beta$ TCP filmleri ise %554,18 ile en düşük yüzde uzamaya sahiptir.



Şekil 4.41. Poliüretan-βTCP kompozit elastomer filmlerin mekanik test grafikleri.

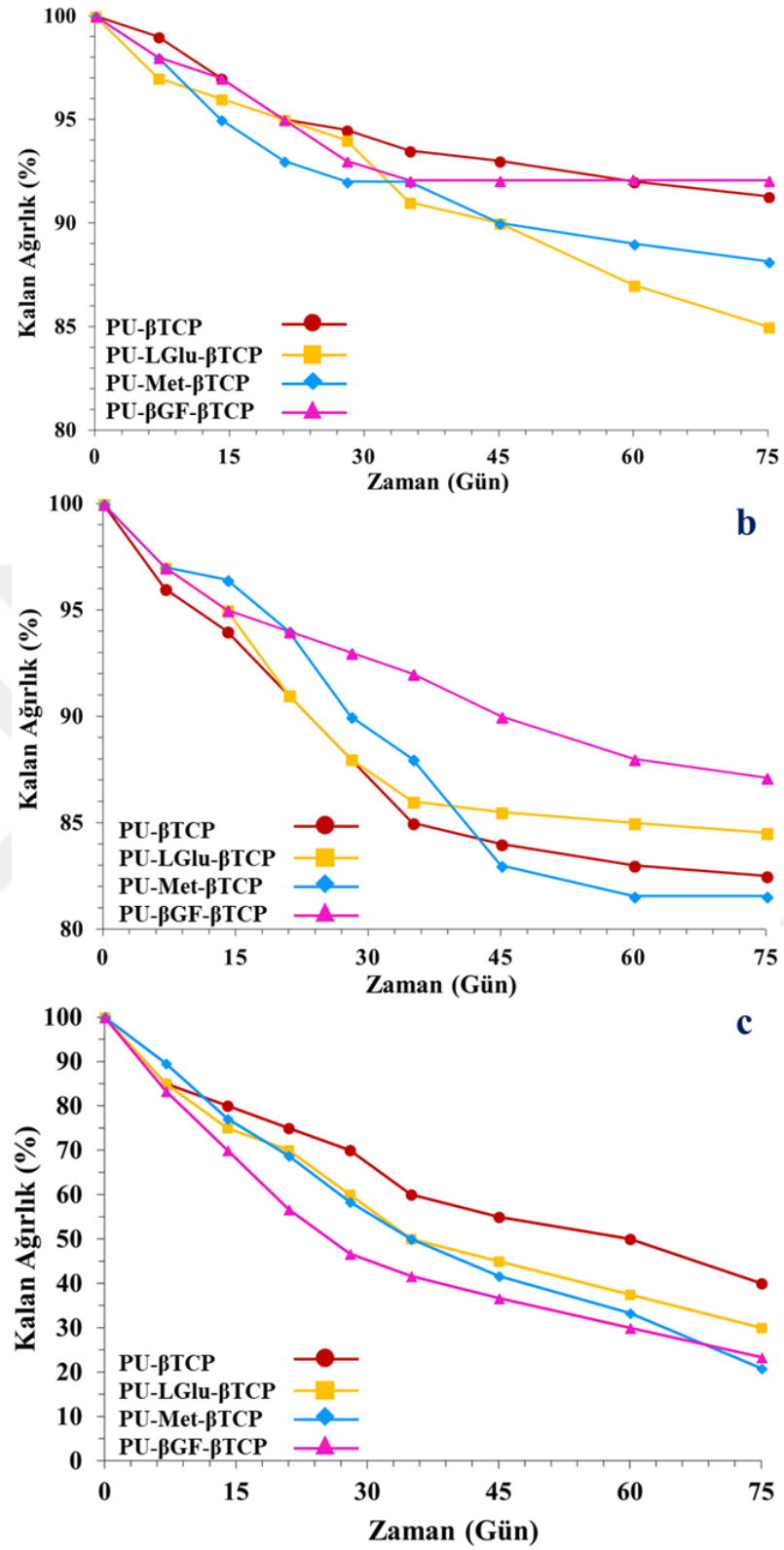
### 4.5.3. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Biyobozunma Çalışma Bulguları

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmleri biyobozunma çalışmaları hidrolitik, oksidatif ve enzimatik ortamda incelenmiş ve biyobozunma grafikleri Şekil 4.42.'de sunulmuştur.

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin hidrolitik biyobozunma davranışları incelendiğinde 75. gün sonunda PU- $\beta$ TCP filmlerinde %9, PU-LGlu- $\beta$ TCP filmlerinde %15, PU-Met- $\beta$ -TCP filmlerinde %12 ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmlerinde %9 ağırlık kaybı ile hidrolitik biyobozunma gözlenmiştir.

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlere ait oksidatif biyobozunma grafiklerine göre 75. gün sonunda PU- $\beta$ TCP, PU-LGlu- $\beta$ TCP, PU-Met- $\beta$ TCP ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmlerinde sırasıyla %17,5, %15,5, %18,5 ve %13 ağırlık kaybı ile oksidatif biyobozunmaya uğramıştır.

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerine ait enzimatik biyobozunma grafiği incelendiğinde 75. gün sonunda PU- $\beta$ TCP filmler %60 , PU-LGlu- $\beta$ TCP filmler %70 , PU-Met- $\beta$ TCP filmler %79 ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmler %77 ağırlık kaybı ile lipaz varlığında enzimatik olarak biyobozunmuştur.



Şekil 4.42.  $\beta$ -TCP katkılı PU elastomer filmlerine ait biyobozunma grafikleri: a) hidrolitik ortam, b) oksidatif ortam, c) enzimatik ortam.

#### 4.5.4. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Ara Yüzey Özellikleri

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin ara yüzey morfolojilerine ait SEM görüntüleri ve EDX ile elde edilen elemental kompozisyonlar Şekil 4.43.'de sunulmuştur.

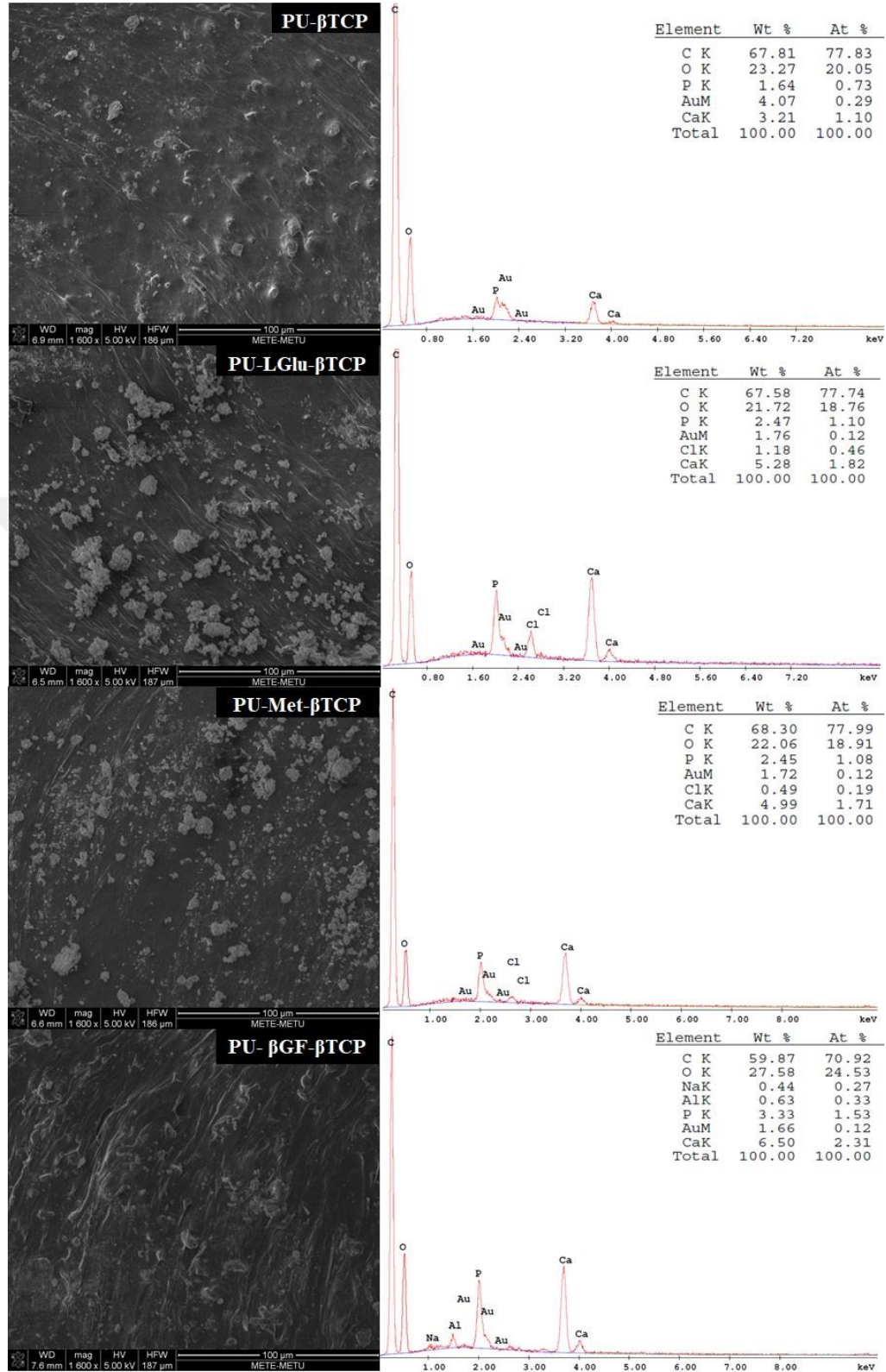
#### 4.5.5.Yüzey Islanabilirliği ve Serbest Yüzey Enerjisi Bulguları

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomerler için ölçülen su temas açısı değerleri Tablo 4.10.'da verilmiştir. Su temas açısı PU- $\beta$ TCP filmi için  $112,83^\circ$ , PU-LGlu- $\beta$ TCP filmi için  $112,41^\circ$ , PU-Met- $\beta$ TCP filmi için  $130,67^\circ$  ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmi için  $96,18^\circ$  olarak ölçülmüştür.  $\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerinin SFE değerleri deiyonize su, diiyodometan, formamid ve etilen glikol kullanılarak yapılan temas açısı ölçümleri ile hesaplanmıştır.

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin OWRK yöntemi ile hesaplanan SFE değerleri PU- $\beta$ TCP filmi için 58,21 mN/m, PU-LGlu- $\beta$ TCP filmi için 47,24 mN/m, PU-Met- $\beta$ TCP filmi için 43,14 mN/m ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmi için 40,96 mN/m'dir (Tablo 4.10.).

**Tablo 4.10.** Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmleri ait su temas açıları ve OWRK yöntemi ile hesaplanmış serbest yüzey enerji değerleri.

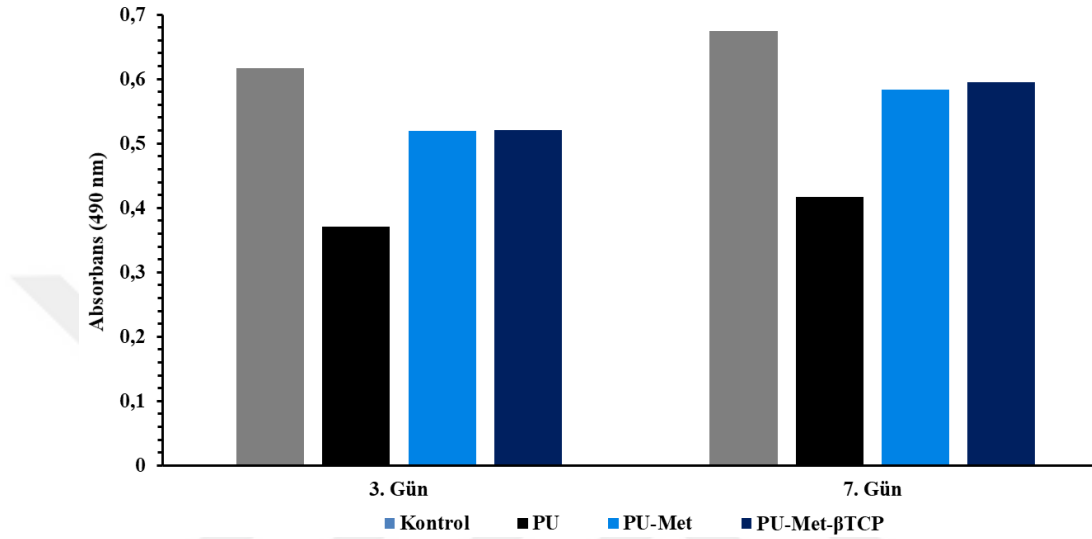
| Örnek                       | Su Temas Açısı ( $^\circ$ ) | OWRK Toplam SFE $\gamma_s$ (mN/m) | OWRK Apolar Bileşen SFE $\gamma_s^d$ (mN/m) | OWRK Polar Bileşen SFE $\gamma_s^p$ (mN/m) |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| PU- $\beta$ TCP             | 112,83                      | 58,21                             | 56,19                                       | 2,02                                       |
| PU-LGlu- $\beta$ TCP        | 112,41                      | 47,24                             | 46,30                                       | 0,93                                       |
| PU-Met- $\beta$ TCP         | 130,67                      | 43,14                             | 37,51                                       | 5,63                                       |
| PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP | 96,18                       | 40,96                             | 38,86                                       | 2,08                                       |



**Şekil 4.43.**  $\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerin ara yüzey morfolojilerine ait SEM görüntüleri.

#### 4.5.6. Hücre Çoğalma Davranışlarının İncelenmesi

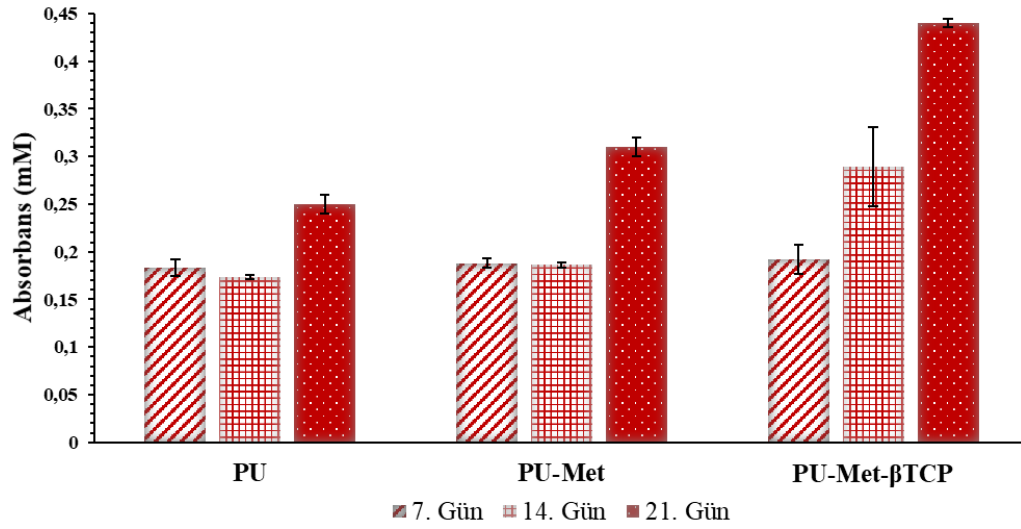
PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerinde MC-3T3 insan kemik öncül hücrelerinin çoğalma performansları Şekil 4.44.'da düz kültür kabındaki verileri ile birlikte karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 4.44. Hücrelerin zamana bağlı çoğalma davranışları.

#### 4.5.7. Alizarin Kırmızısı Boyama Sonuçları

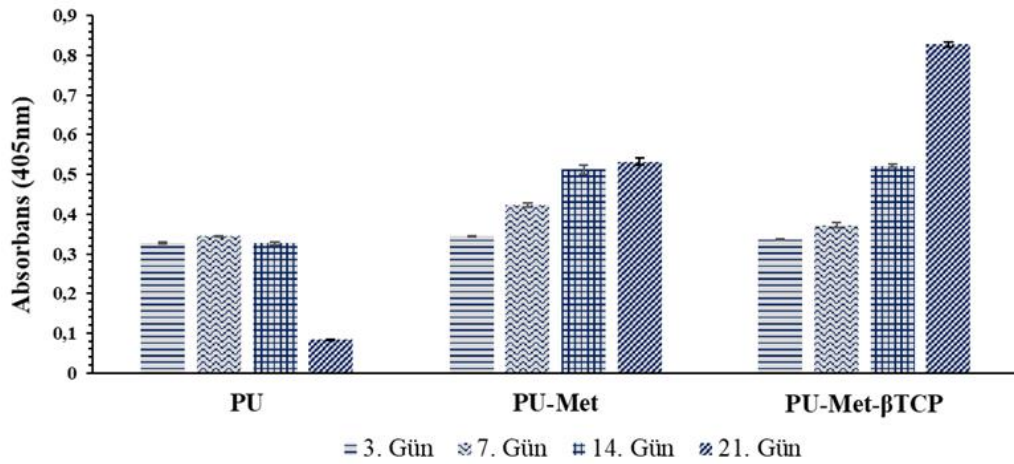
PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmleri ile etkileşen hücrelerdeki ekstraselüler kalsiyum birikimi alizarin kırmızı boyaması ve sonrasında gerçekleştirilen setilpiridinyum klorür (CPC) ekstraksiyon yöntemi ile spektroskopik olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar zamana bağlı olarak Şekil 4.45.'de verilmiştir.



Şekil 4.45. Hücrelerde zamana bağlı olarak kantitatif alizarin kırmızısı boyaması.

#### 4.5.8. Alkalen Fosfataz Aktiviteleri Ölçümü

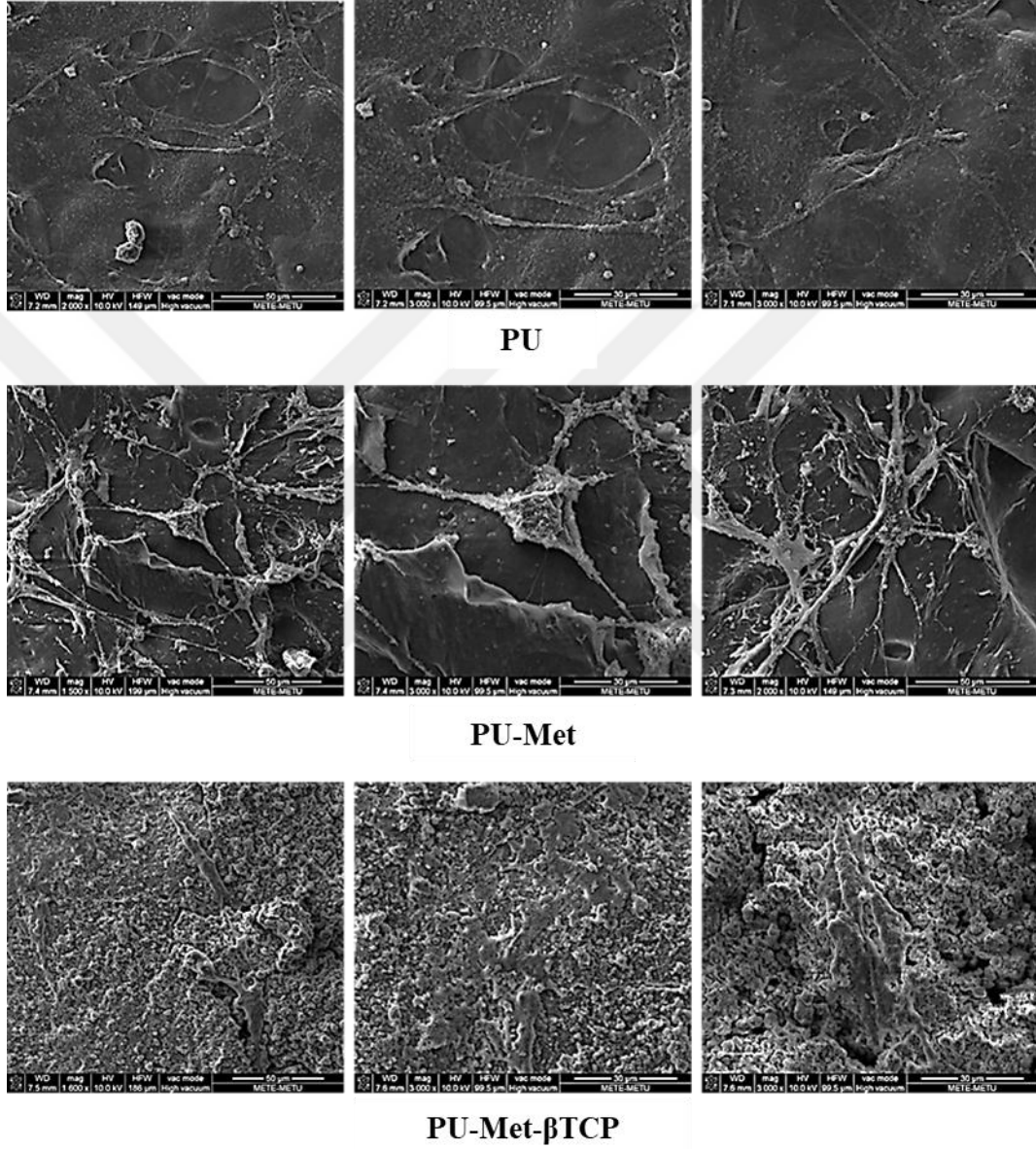
Kemik doku mühendisliği açısından önemli olan mineralizasyon ile doğrudan ilişkisi bulunan ve kemik hücrelerinde aktif rol oynayan ALP enziminin, PU, PU-Met ve PU-Met-βTCP filmleri ile etkileşen hücrelerdeki aktivitesi zamana karşı spektroskopik olarak ölçülmüştür. Substrat içermeyen ortamın negatif kontrol olarak kullanılması ile normalize edilen sonuçlar Şekil 4.46.'de verilmiştir.



Şekil 4.46. Hücrelerde zamana bağlı ALP aktivitesi değişimi

#### 4.5.9. Hücrelerdeki Morfolojik Değişimleri

PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerinin hücreler ile etkileşimi, hücrelerin olası morfolojik ve davranış özellikleri 7.gün sonunda SEM ile görüntülenmiştir. Elde edilen görüntüler Şekil 4.47.'de verilmiştir.



Şekil 4.47. Hücre-film etkileşimi 7. Gün SEM sonuçları.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kemik rejeneratif filmlerin eldesi için biyoaktif zincir düzenleyiciler varlığında mekanik bütünlüğe sahip, elastomerik özellikte segmental poliüretanlar elde edilmiştir. PU elastomerik filmlerin kemik doku gelişimini destekleyici özellik kazanması için osteojenik, biyoaktif zincir düzenleyici bileşikler, L-glutamin, metformin ve  $\beta$ -gliserofosfat kullanılmıştır. Seçilen biyoaktif moleküller kemik doku rejenerasyon özellikleri dışında sahip oldukları fonksiyonel grupları ile poliüretan makromoleküler yapısına entegre olmuşlardır.

### 5.1. Poliüretan Ön Polimerlerinin Ortalama Molekül Ağırlığı Dağılımları

Kondenzasyon polimerizasyonlarında monomerler reaksiyon başlangıcında tüketilir ve polimer molekül ağırlığı reaksiyon boyunca sürekli artar. Bu nedenle monomerlerin sitokiyometrik oranları ve reaksiyon süresi PU ön polimerlerinin (PU2, PU5, PU7, PU8) molekül ağırlığı değerlerini etkilemiştir. Tablo 4.2.'ye göre PU2, PU5, PU7, PU8 artan monomer oranıyla beraber ortalama  $M_n$  ve ortalama  $M_w$  değerleri artmıştır. HDI:PCL diol mol oranı 1,5:1 olan PU7 için  $M_n$ :58,810,  $M_w$ : 71,170 ve HDI:PCL diol mol oranı olan 1,9:1 PU8 için  $M_n$ :64,650,  $M_w$ : 117,743 bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4.1.). Tablo 4.3. bulgularına göre zincir düzenleyici varlığında gerçekleştirilen poliüretan örneklerine ait molekül ağırlıklarının, (1,9:1) monomer oranıyla sentezlenen PU8 örneğine ait molekül ağırlığından düşük olduğu gözlenmiştir. Örneklerin molekül ağırlığı üzerinde zincir düzenleyicilerin varlığının etkisi açıkça gözlenmektedir. Zincir düzenleyiciler varlığında molekül ağırlıklarında meydana gelen düşüş, izosiyanat ve diol grupları ile başlatılan bağlanma reaksiyonunun zincir düzenleyiciler varlığında meydana gelen bloklama reaksiyonu ile sonlandırılmasından kaynaklanmaktadır (86). Zincir düzenleyici bileşiklerin varlığı PDI değerlerinde PU: 1,821<PU-LGlu: 2,018<PU-Met: 4,910 sırasında artışa sebep olmuştur. PU-Met örneği sahip olduğu aktif fonksiyonel gruplar ile 4,91 PDI değeri ile polimer zincirleri arasında çapraz bağlanma noktaları oluşturmuştur.

## 5.2. Poliüretan Elastomer Filmlerin Kimyasal Yapı Özellikleri

Poliüretan yapısındaki oldukça aktif amin (N-H) ve karbonil (C=O) grupları arasındaki etkileşimlerin sert segmentler arasında hidrojen bağı oluşturma olasılığı oldukça yüksektir. Hidrojen bağı oluşumları, N-H ve C=O gerilme bölgelerine ait FTIR spektrumlarından incelenebilmektedir (87). Bu nedenle PU filmlerin N-H ve C=O gerilme bölgelerine ait IR spektrumları detaylı olarak tartışılmıştır.

Şekil 4.13.'de verilen PU filmi FTIR spektrumunda literatürde belirtilen ve Tablo 4.4.'de verilen PU yapısına ait spesifik bant oluşumları 3385 ve 3329  $\text{cm}^{-1}$ 'de üretan bağı N-H gerilmeleri ve 1723  $\text{cm}^{-1}$ 'de PCL diol ester grupları C=O gerilmeleri gözlenmiştir. 2270  $\text{cm}^{-1}$ 'de bant oluşumunun gözlenmemesi polimerizasyon sonrasında serbest izosiyanat monomeri kalmadığını ve polimerizasyonun tamamladığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4.2.)

Şekil 4.14.'de verilen PU7 örneği ve PU filmine ait N-H gerilme bölgesi FTIR spektrumunda, PU filmi FTIR spektrumunda 3385  $\text{cm}^{-1}$ 'de SS-SS (SS: sert segment) üretan bağı hidrojen bağı oluşumu ve 3329  $\text{cm}^{-1}$ 'de SS-YS (YS: Yumuşak Segment) üretan bağı hidrojen bağı oluşumunu göstermektedir. PU7 örneğinde ise hidrojen bağlarının artışına bağlı olarak bu bantlar 3381  $\text{cm}^{-1}$  ve 3329  $\text{cm}^{-1}$  değerlerine gerilemiştir (88).

PU7 örneği ve PU filminin Şekil 4.15.'de C=O gerilme bölgesi FTIR spektrumunda 1723  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen SS-YS ester grupları hidrojen bağı oluşumuna ait bant, PU7 örneğinde 1728  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. PU7 örneğinde hidrojen bağlanmalarının artmasına bağlı olarak 1684 ve 1673  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki bant SS-SS üretan bağı hidrojen bağı oluşumuna aittir (89).

Aktif difonksiyonel gruba (diol-diamin) sahip bileşikler, diizosiyanat sonlu poliüretan zinciri ile gerçekleştirdikleri kimyasal bağlanmalar sonucunda yapıya zincir uzatıcı monomer olarak kolaylıkla katılabilirler. Zincir düzenleyici bileşiklerinin yapıya entegrasyonu FTIR spektrumu ile aydınlatılmıştır.

Şekil 4.17.'de verilen PU-LGlu filmine ait FTIR spektrumunda Şekil 4.16.'da olası bağlanma noktaları verilen L- glutamin bileşiği yapısındaki diamin fonksiyonel uçlarının diizosiyanat (N=C=O) gruplarına bağlanması sonucu oluşturduğu üre bağları amit 1 ve 2 gerilme bandı (C=O ve N-H) bandı 1625  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. 3404 ve 1723  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantlar L-glutamin bileşiği yapısındaki -OH fonksiyonel

grubunun yapıya katılarak ürean bağı oluşturduğunu gösteren N-H ve C=O gerilmelerine aittir.  $1584\text{ cm}^{-1}$  ve  $1240\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen bantlar yapıdaki ürean ve üre bağları C-N gerilmelerine aittir.

Şekil 4.18.'de verilen PU-LGlu ve PU filmleri N-H gerilme bölgesi FTIR spektrumunda, PU filmine ait spektrumda  $3385\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen SS-SS ürean bağı hidrojen bağı oluşumu PU-LGlu filmi FTIR spektrumunda  $3325\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.  $3404\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin bant L-glutamin bileşiği yapısındaki serbest N-H gruplarına aittir.  $3325$  ve  $3274\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantlar SS-YS ürean ya da üre bağları hidrojen bağı oluşumuna aittir.  $3213$  ve  $3171\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantlar ise Fermi rezonansına aittir (90). Fermi rezonans N-H gruplarının C=O grupları ile yaptığı çift-cis bağlarının meydana getirdiği titreşimlerdir (88). Şekil 4.19.'da verilen PU-LGlu filmi C=O gerilme bölgesi FTIR spektrumunda,  $1723\text{ cm}^{-1}$ 'de SS-YS ester grupları hidrojen bağı oluşumu ve  $1683\text{ cm}^{-1}$ 'de ürean bağı SS-SS hidrojen bağı oluşumuna ait bant oluşumu gözlenmiştir.

Şekil 4.20.'de verilen PU-Met filmi FTIR spektrumunda metformin bileşiğinin Şekil 4.21.'de verilen  $-\text{NH}_2$  grupları üzerinden poliürean yapısına katılması ile oluşturduğu üre bağları,  $3334$  ve  $1579\text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H ve C=O gerilmeleri ve  $-\text{NH}$  gruplarının oluşturduğu amit bağlarına ait  $1723$ ,  $1236$  ve  $1160\text{ cm}^{-1}$  deki C=O ve C-N gerilmelerinin gözlenmesi ile desteklenmektedir (84).

Şekil 4.22.'de verilen PU-Met ve PU filmleri N-H gerilme bölgesi FTIR spektrumunda, metformin bileşiğinin yapısındaki fonksiyonel aktif amin grupları ile N-H gerilme bölgesi üzerinde oldukça etkili olduğu gözlenmiştir. Spektrumda, PU filmine ait  $3385\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen SS-SS ürean bağı hidrojen bağı oluşumu ve  $3329\text{ cm}^{-1}$ 'de SS-YS ürean bağı hidrojen bağı oluşumu bantları PU-Met filmi spektrumunda, hidrojen bağı yoğunluğunun artışına bağlı olarak  $3365$  ve  $3329\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.  $3184\text{ cm}^{-1}$  ve  $3153\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantlar Fermi rezonans oluşumunu desteklemiştir.

Şekil 4.24.'de verilen PU- $\beta$ GF filmi FTIR spektrumunda  $1090\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenen bant şiddetlenmesi yapıya  $\beta$ -gliserofosfat katılması sonucunda C-O-C bağlarında meydana gelen artışı göstermektedir.  $1385$ ,  $1670\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bant ürean bağı oluşumuna ait amit 1 (C=O gerilmesi) gerilmesini desteklemektedir (85). PU- $\beta$ GF filmi yapısındaki aktif fonksiyonel hidroksil gruplarının karbonil gerilme

bölgesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Şekil 4.25.'de verilen PU-βGF ve PU filmlerine ait karbonil gerilme bölgeleri incelendiğinde  $1671\text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş banta ait tepe noktası ürethan bağı SS-YS hidrojen bağı oluşumuna aittir.

### 5.3. Poliüretan Elastomer Filmlerin Isıl Özellikleri

Poliüretan ve biyoaktif zincir düzenleyiciler varlığında sentezlenen poliüretanlara ait DSC termogramlarında elde edilen tek Tg değeri yapıların homopolimer olduğunu göstermektedir (Şekil 4.26-Şekil 4.29.). Ayrıca tüm polimerlerin eksi derecelerde Tg sıcaklığına sahip olmaları oda ve vücut sıcaklıklarında elastomer yapıda olduklarını desteklemektedir. Şekil 4.26'da PU filmi için birinci soğutma döngüsünde  $-54,82\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen Tg değeri literatürdeki elastomer poliüretanlar için elde edilen sonuçlar ile uyumludur (91). Birinci soğutma döngüsünde PU için  $32,48\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen endotermik geçiş segmental poliüretan yapısında gözlenen kristal bölgelerin erime sıcaklığına aittir. Tg ve Tm geçişlerinin bulunması segmental PU yapılarında spesifik olarak sert segmentin yumuşak segment içerisine karışmadığı mikro faz ayrımını doğrulamaktadır.

L-glutaminin yapıya katılması poliüretanın ısı özelliklerinin değişmesine sebep olmuştur. PU-LGlu filminde, PU yapısına kıyasla, molekül içi zincir hareketlerinin başladığı sıcaklık olarak tanımlanan Tg değeri birinci ısıtma döngüsünde  $2,33\text{ }^{\circ}\text{C}$  yüksek sıcaklıkta gözlenmiştir (Şekil 4.27.). Bu durum L-glutamin yapısındaki fonksiyonel grupların kimyasal karakterizasyon bulguları ile uyumlu olarak poliüretan yapısına katıldığını ve PU segmental yapısındaki zincir hareketlerini kısıtlayarak camsı geçiş sıcaklığının yükselmesine sebep olduğunu göstermektedir. PU-LGlu filminde birinci ve ikinci ısıtma döngüleri arasında Tm değerindeki  $6,63\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lik yükselme gözlenmesi, soğutma sırasında polimer zincirlerinin konformasyonel olarak yeniden düzenlenmesinden ve zincirler arası etkileşimlerinin artmasından kaynaklanmaktadır. PU-LGlu filmine ait DSC termogramında  $199,55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen endotermik geçiş değeri L-glutamin bileşiğinin literatürde de bildirilen bozunma sıcaklığına aittir (92).

Kimyasal karakterizasyon bulgularından gösterildiği üzere, metformin zincir düzenleyici olarak, yapısındaki fonksiyonel amin uçlarından PU sert segmentine entegre olmakta ve yapıda hidrojen bağı yoğunluğunu arttırmaktadır. PU-Met filmine

ait DSC termogramında (Şekil 4.28.) birinci ve ikinci ısıtma döngüleri arasında  $T_m$  sıcaklığında  $11,1^{\circ}\text{C}$ 'lik yükselme kaydedilmiştir, bu durum metformin yapısının kristal sert segmente entegre olduğunu doğrulamaktadır.  $233,03^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen endotermik geçiş metformin bileşiğine ait bozunma sıcaklığı ile uyumludur ve muhtemelen yapıdaki PU yapısındaki serbest metforminin bozunma sıcaklığına aittir (93).

$\beta$ -gliserofosfatın yapıya katılması poliüretanın ısı özelliklerinin değişmesine ve özellikle  $T_g$  değerinin düşmesine sebep olmuştur (Şekil 4.29.). PU- $\beta$ GF filmine ait DSC termogramında birinci ısıtma döngüsünde  $105,44^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen endotermik geçiş  $\beta$ -gliserofosfat bileşiğinin literatürdeki erime sıcaklığı ile yaklaşık olarak aynıdır (94). Birinci ısıtma döngüsünde  $136,77^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen endotermik geçişin  $\beta$ -gliserofosfatın poliüretan zincirleri ile etkileşime girerek yumuşak segment kristalizasyonuna sebep olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.  $\beta$ -gliserofosfatın diğer zincir düzenleyici bileşiklere göre daha fazla iyonik gruba sahip olması PU- $\beta$ GF DSC termogramında birden fazla endotermik geçiş gözlenmesine neden olmuştur (95).

Segmental elastomerik poliüretan filmlerin termal bozunma davranışları ve yapıya katılan zincir düzenleyicilerin poliüretan ısı kararlılığı üzerine etkileri TGA ile incelenmiştir. PU, PU-LGlu, PU-Met ve PU- $\beta$ GF filmlerine ait TGA termogramlarında tüm polimerlerin  $25^{\circ}\text{C}$  ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'de ağırlık kaybına uğramadıkları görülmektedir (Şekil 4.30-Şekil 4.33.). Elastomerik filmlerin oda ve vücut sıcaklığında ısı bozunmaya uğramaması biyomedikal kullanımlarını desteklemektedir. Segmental yapıda sentezlenen poliüretan filmlerinin termal bozunmaları sırasıyla, sert segment bozunması ve yumuşak segment bozunması olmak üzere iki basamakta gerçekleşmektedir (12). Sert segment bozunması sırasında zayıf alofanat ve üretan bağlarından alkol ve karboksil gruplarının ayrılması, yumuşak segmente ait bozunma da ise ester gruplarına ait bağların ayrılması olarak gerçekleşir (96). PU filmine ait TGA termogramında sert ve yumuşak segmente ait bozunmaların gözlenmesi poliüretan polimerinin segmental yapıda olduğunu göstermektedir (Şekil 4.30.).

Zincir düzenleyici kullanılarak sentezlenen PU filmlerine ait TGA termogramlarında zincir düzenleyici bileşiklerin polimerlerin ısı bozunma davranışları üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Bu polimerler, PU yapısından farklı olarak üç basamaklı ısı bozunma profili göstermiştir. PU-LGlu'ya ait TGA

termogramından gözleendiği üzere, L-glutamin bileşiğı 199 °C’de literatüre uyumlu olarak ısıl bozunmaya uğramıştır (92). Metformin yapısına ait bozunma 233 °C civarında gözlenmiştir.  $\beta$ -gliserofosfat yapısına ait bozunma 105 °C civarında gözlenmiştir. PU filmlerinin %50 kütle kaybının gözleendiğı sıcaklıklar PU için 360 °C, PU-LGlu için 350 °C, PU-Met için 375 °C ve PU- $\beta$ GF için 390 °C’dir.

#### 5.4. Poliüretan Elastomer Filmlerin Viskoelastik Özellikleri

Dinamik mekanik analiz (DMA), polimerlerin viskoelastik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan, malzemeye küçük bir deformasyonun döngüsel şekilde uygulandığı karakterizasyon tekniğidir. Bir malzemenin ne kadar deforme olduğu sertliği ile ilgilidir. DMA deformasyon sırasında sertlik ve sönümleri ölçer, modül ve tan delta olarak kaydeder. Sinüzoidal bir kuvvet uygulandığında, modülün faz içi bileşeni, depolama modülü ( $E'$ ) ve faz dışı bileşeni, kayıp modülü ( $E''$ ) olarak ifade edilir. DMA temel yaklaşımında, faz içi modülü "enerjinin depolanması" ve faz dışı modül "enerjinin kaybedilmesiyle" ilgili tanımlamalardır. Depolama modülü  $E'$  malzemenin elastik davranışının ölçüsüdür ve deformasyona karşı koyabilme yeteneğini gösterir. Kayıp modülü  $E''$  malzemenin viskoz davranışlarını ölçüsüdür ve deformasyonu gösterir. Kayıp modülünün depolama modülüne oranı,  $E''/E'$  oranı, tanjant oranıdır ve tan delta olarak adlandırılır. Tan delta depolanan enerjinin malzeme içerisinde dağılılırlığının yani sönümlemenin bir ölçüsü olan faz açısıdır. Sönümleme, çevrimsel yük altındaki bir malzemedeki enerjinin yayılmasıdır. Tan delta sönümleme olarak adlandırılabilir ve bir malzemenin enerji yayılımının bir ölçüsüdür (97). Kayıp faktörleri; kayıp modülü ve tan delta polimerin ısıl geçişlere son derece duyarlıdır ve bu sebeple DMA, DSC analizine kıyasla bu ısıl geçişleri değerlendirmede daha güvenilir bir yöntemdir.

Polimerlerin modülüs değerleri sıcaklık ve uygulanan strese bağılı olarak değişmektedir. Bu nedenle camsı geçiş sıcaklığına yaklaşıldıkça mekanik özelliklerde önemli değişimler gözlenmektedir. Tg sıcaklığında, segment hareketlerinin başlaması ile birlikte, moleküler arası sürtünmelerinde artması uygulanan kuvvetin çoğunluğunun ısı enerjisi olarak dağılmasına neden olur. Bu nedenle Tg sıcaklığında depolama modülünde düşüş gözlenirken, kayıp modülünde maksimum değer gözlenir

(98). Polimerlerin mekanik davranışlarının frekansa bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bilinmektedir.

T<sub>g</sub> sıcaklığından yüksek sıcaklıklarda artan hacimle birlikte zincir hareketleri artmaya başlar ve uygulanan frekansa göre hareket etmeye başlarlar. Frekans arttıkça zincirlerin gevşemesi için yeterli süreleri olmadığı için malzemede gerinim sertleşmesi gözlenir. PU filmlere ait depolama modülü (E'), kayıp modülü (E'') ve tan delta değerlerinin, osilasyon frekansının 1 Hz den 10 Hz arttırılması ile yüksek değerlere kaydığı, polimerlerde gerinim sertleşmesi olduğu gözlenmiştir. Bu amaçla, poliüretan filmlerin viskoelastik özellikleri, depolama modülü (E') ve kayıp modülü (E'') ve tan delta değerleri DMA analizi ile incelenmiştir.

Polimerler, moleküllerin oldukça sıkışık halde bulunduğu düşük sıcaklıklardan itibaren ısıtılmaya başlandığında, molekül içi hareketler öncelikle lokalize bağ hareketleri (bükülme ve gerilme) ardından tüm yan zincir ve lokalize grupların hareket etmesi ile devam eder. Artan sıcaklık ve serbest hacimle birlikte camsı geçiş sıcaklığına ulaşılır. Bu sıcaklıkta yumuşak segmentler katı, camsı halden kauçuğumsu hale geçerken yumuşak segment ile sert segment arasındaki çapraz bağ noktaları korunmaktadır. Erime sıcaklığına erişildiğinde sert segmentler arasındaki hidrojen bağlarının bozulmasıyla birlikte zincirlerin birbiri üzerinden kaymasına imkan sağlayacak serbest hacim oluşur ve büyük oranda zincir kayması gözlenir. Bu sıcaklık değerinden sonra malzeme akma verimine geçer. T<sub>g</sub> sıcaklığından sonra ve erime sıcaklığından önce kalan bölge kauçuğumsu plato olarak adlandırılmaktadır. Bu bölgenin uzunluğu polimerin kristalinitesine, viskozitesine ve çapraz bağlanma yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. Kristalin ya da yarı kristalin polimerlere ait depolama modülü grafiklerinde kauçuğumsu platoda ikinci bir düşüş gözlenir ve T<sub>α</sub>\* geçişi olarak adlandırılır. Bu geçiş sert segmente ait kristalin bölgelerin birbiri üzerinde kayma hareketi ve yumuşak-sert segment etkileşimleri ile ilişkilendirilmektedir. Huh ve Cooper (1971), poliüretanlarda sırasıyla yumuşak ve sert segmentlere ait iki ayrı camsı geçiş sıcaklığı gözlendiğini bildirmişlerdir (99).

PU filmine ait depolama modülü sıcaklık eğrilerinden, polimerin viskoelastik davranıştaki bölgelere sahip olduğu görülmektedir (Şekil 4.34.). Camsı plato, T<sub>g</sub> sıcaklığından sonra ulaşılan derimsi bölge ve bu bölgede gözlenen kristal-kristal T<sub>α</sub>\* geçişi, ardından kauçuğumsu plato ve T<sub>m</sub> sıcaklığından sonra viskoz akışın

gözlenmesi sentezlenen poliüretanın segmental elastomer özellikte olduğunu göstermektedir. Kayıp modülü sıcaklık geçişlerine depolama modülüne göre daha duyarlıdır. Bu nedenle, PU polimerine ait termal geçişlerde kayıp modülündeki  $T_g$  ve  $T_{\alpha^*}$  için tepe noktaları gözlenmiştir. Bölüm 4.4.5.'de verilen, 10 Hz salınım frekansındaki tan delta eğrisinde okunan  $T_g$  değerinin 1 Hz salınım frekansındaki tan delta eğrisinden okunan  $T_g$  değerinden  $6,14^\circ\text{C}$  yüksek olmasının sebebi artan salınım frekansında gerinim sertleşmesinden kaynaklanmaktadır.

Şekil 4.35. PU-LGlu filmine ait 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında sıcaklığa karşı depolama modülü, kayıp modülü ve tan delta eğrileri incelendiğinde PU-LGlu polimerinin, PU polimerine göre kauçuğumsu bölgede farklı bir profili sergilediği gözlenmiştir. L-glutamin yapısındaki oldukça reaktif amin ve hidroksil fonksiyonel grupları ile kuvvetli hidrojen bağları oluşturarak sert segment içerisindeki kristaliniteyi arttırmıştır ancak PU-LGlu polimerinin düşük  $M_n$  değerinden dolayı, uzun bir kauçuğumsu plato akışı gözlenmemiştir.  $M_n$  değeri düşük olan polimerlerin kısa bir kauçuğumsu platoya sahip olduğu bilinmektedir (97). PU-LGlu PU'ya göre 1 Hz salınım frekansında daha yüksek  $T_g$  değerine sahiptir,  $T_g$ 'deki yükselme DSC termogramları (Şekil 4.26, Şekil 4.27.) ile uyumludur.

Şekil 4.36.'da incelendiği gibi PU-Met filmi viskoelastik davranışa ait olan bölgelere sahiptir. Metformin yapısındaki oldukça reaktif fonksiyonel amin grupları kuvvetli hidrojen bağları oluştururken, bağ yapmayan serbest metil ( $\text{CH}_3$ ) grupları zincir hareketlerinin artmasına neden olarak serbest hacmi arttırmaktadır. Bu nedenle, metformin zincir düzenleyici bileşiği, L-glutamin bileşiğine oranla yapıya etkin viskoelastik özellikler kazandırmıştır.

$\beta$ -gliserofostat ile zincir düzenlenmiş PU filmine ait 1Hz ve 10Hz salınım frekanslarında, depolama modülü-sıcaklık grafiğinden gözlemlendiği üzere PU- $\beta$ GF filmi her iki salınım frekansında PU ve PU-Met filmleri gibi viskoelastik akış bölge ve platolarına sahiptir ve segmental elastomer davranışı göstermektedir (Şekil 4.37.). PU- $\beta$ GF filmine ait depolama modülü grafiklerinde PU polimerine benzer  $T_g$  ve  $T_{\alpha^*}$  geçişleri net bir şekilde gözlenmiştir.  $\beta$ -gliserofosfat yapısındaki reaktif hidroksil fonksiyonel grupları kuvvetli hidrojen bağları oluştururken sahip olduğu büyük fosfat grupları molekül içi çapraz bağlanma ve takılmaları engelleyerek sert segmentin daha amorf yapıda kalmasına ve  $T_g$  değerlerinin düşmesine neden olmuştur.

1 Hz salınım frekanslarında  $T\alpha^*$  geçişlerinden sonra 37 °C'deki PU filmlerine ait depolama modülü değerleri PU-Met > PU > PU-βGF > PU-LGlu sıralaması ile elde edilmiştir (Tablo 4.5.). 25 °C depolama modül değerleri PU > PU-Met > PU-βGF > PU-LGlu iken 37 °C depolama modül değerlerinden PU-Met > PU > PU-βGF > PU-LGlu sıralaması elde edilmiştir. 37 °C'de PU-Met polimerinin E' değerinin (39,07 MPa), PU polimerinin E' değerinden (22,65 MPa) yaklaşık 2 kat yüksek olması sert doku rejeneratif film olarak kullanım bulmasında büyük bir avantaj yaratmaktadır. 1Hz frekansında Tg değerleri PU-βGF < PU < PU-Met ≈ PU-LGlu sıralamasına sahiptir. 10 Hz salınım frekansında da Tg değerleri arasında benzer bir profil gözlenmiştir. DSC analizi ile PU-βGF < PU < PU-Met ≈ PU-LGlu sıralaması ile elde edilmiştir.

### 5.5. Poliüretan Elastomer Filmlerin Mekanik Özellikler

Kemik rejeneratif film adayı olarak hazırlanan elastomerik filmler mekanik testlerde kopma gerçekleşene kadar giderek artan çekme kuvvetine maruz bırakılmıştır. Elastik bölgede gerinim, gerilim ile doğru orantılıdır ve bu bölgede uygulanan yük polimer zincirleri arasında kalıcı deformasyona sebep olacak kadar yüksek değildir. Elastik bölgede gerilimin kaldırılmasıyla numune orijinal uzunluğuna geri döner, uygulanan gerilimin uzama miktarına oranı elastik modülü verir. Elastik sınırın ötesinde gerinim altında polimer zincirlerin kalıcı olarak yer değiştirmesi ile plastik deformasyon başlar ve polimerde kalıcı uzama gerçekleşir. Uygulanan yük arttıkça, polimer zincirlerinin kırılmasına neden olan maksimum kuvvet, gerilme mukavemeti olarak ölçülür. Kopma noktasındaki uzama değeri, ilk numune uzunluğu ile karşılaştırılır ve kopmadaki yüzde uzama değeri elde edilir. Bölüm 4.4.6.'de elde edilen sonuçlara göre zincir düzenleyici bileşiklerin varlığı poliüretanların mekanik özelliklerine etki etmiştir. Kopma dayanımı PU filmler için gözlenmiştir. PU-LGlu ve PU-βGF filmleri için PU filmlere göre yaklaşık 5MPa daha düşük UTS değerine sahiptir. Polimerlerin elastik modülü davranışları PU-LGlu ≈ PU-Met < PU-βGF < PU sıralaması şeklindedir. Elastomerik filmlerin kopma noktasındaki yüzde uzama değerlerinde belirgin farklılıklar gözlenmektedir. % EAB sıralaması polimerler için PU-Met < PU-βGF < PU < PU-LGlu şeklindedir. Metformin zincir düzenleyici

bileşiminin varlığı poliüretan filmlerin % EAB değerinde yaklaşık %43'lük düşüş gözlenmesine sebep olmuştur. L-glutamin bileşiminin PU yapısına zincir düzenleyici olarak katılması ile % EAB değerinde yaklaşık %9 artış göstermiştir.

### 5.6. Poliüretan Elastomer Filmlerin Biyobozunma Özellikleri

Biyobozunur polimerlerin doku mühendisliği uygulamalarındaki temel amacı biyobozunur polimerlerden tasarlanan biyomalzemelerin hasarlı dokuya geçici destek sağlarken, hasarlı dokunun yenilenmesine yardımcı olmasıdır. Bu nedenle polimerik biyomalzemelerin fiziksel ve biyobozunma özelliklerinin geliştirilmesi veya bu alanda kullanımları için yeni polimer sentezlerinin tasarlanması son yıllardaki çalışmalarda önemini arttırmaktadır (18).

Biyobozunur poliüretan elastomerlerin segmental yapısı poliüretanlara ait mekanik ve biyobozunma gibi birçok karakteristik özelliği etkilemektedir. Biyobozunur poliüretan elastomerlerin biyobozunma süreleri genellikle, yumuşak segmenti oluşturan makrodiol bileşenlerinin seçimine göre haftalardan aylara kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Sert segmentler, üretan bağları aracılığı ile meydana getirdikleri hidrojen bağları nedeniyle yumuşak segmentteki ester bağlarına oranla biyobozunmaya karşı daha dirençlidirler. Bunun yanı sıra, biyobozunur poliüretanlara ait biyobozunma davranışları sert segment yapısındaki izosiyanat yapısının değiştirilmesi, aktif zincir düzenleyici bileşiklerin yapıya katılması gibi modifikasyonların uygulanması ile kontrol edilebilmektedir (17).

Biyobozunur PU elastomer filmlerin Şekil 4.39.a.'da verilen hidrolitik biyobozunma grafiğine göre PU ve zincir düzenleyici bileşikler ile sentezlenen PU filmlerinin hidrolitik bozunmasında %3 civarında, düşük miktarda ağırlık kaybı gözlenmiştir. Biyobozunur poliüretan elastomer yapısının amorf bölgeleri kristalin bölgelere oranla biyobozunmaya daha yatkındır ancak hidrofobik ve kristalin yapıdaki PCL diol monomeri ile sentezlenen poliüretan polimerinden elde edilen biyobozunur PU elastomer filmlerinin hidrolitik biyobozunma süresinin oldukça uzun olması beklenmektedir (100). Hong ve arkadaşlarının PCL diol ( $M_n$ : 2000) ve 1,4 diizosiyanatobütan (BDI) monomerleri ile sentezledikleri poli(ester üretan) üre

polimer örneğinin 37 °C, PBS ortamındaki hidrolitik biyobozunmasında 8 hafta sonunda yaklaşık % 2 ağırlık kaybının gözlemlendiği belirtilmiştir (101).

Biyobozunur poliüretanların yumuşak segmentlerine ait ester bağları, sert segmente ait üretan bağlarına oranla oksidatif biyobozunmaya daha yatkındır(102). Bu nedenle biyobozunur poliüretanların oksidatif ortamda yumuşak segment üzerinden biyobozunması beklenmektedir. Poliüretan yapılarının oksidatif ortamda olası biyobozunma tepkimeleri Bölüm 2.5.2.'de sunulmuştur. Hidroksil radikaller öncelikle poliester yumuşak segmenti kimyasal yapısını bozarak poliüretan yüzeyin zayıflamasına neden olmaktadır. Şekil 4.39.b.'ye göre 21.günde PU-Met filmlerinde %2,5, PU filmlerinde %7, PU-LGlu filmlerinde %9 ve PU-βGF filmlerinde %11 oksidatif biyobozunma gözlenmiştir. 75 gün sonunda PU elastomer filmleri yaklaşık %20 ağırlık kaybına kadar oksidatif biyobozunma göstermiştir. Oksidatif biyobozunma sonuçlarının birbirine yakın değerlerde elde edilmesi oksidatif biyobozunmada yumuşak segment yapısının sert segment yapısına oranla daha etkili olduğunu göstermektedir.

Biyobozunur poliüretanların enzimatik biyobozunması, enzimin hidrofobik yüzeye adsorbe olmasını takiben enzimin ester bağları ile etkileşime girmesi ve ester bağlarını hidrolize etmesi ile gerçekleşmektedir. Poliüretan yapılarının enzimatik ortamda olası biyobozunma tepkimeleri Bölüm 2.5.1.'de sunulmuştur. Esterazlar, ester bağlarının hidrolizini katalizleyen memeli, mantar veya bakteriyel kaynaklardan ayrıştırılan enzimlerdir. *Pseudomonas fluorescens* bakteri kaynağından dört çeşit esteraz (kolesterolesteraz, karboksilesteraz, asetilkolinesteraz ve lipaz) elde edilmektedir. PU filmlerin enzimatik biyobozunma davranışlarının incelenmesi için *Pseudomonas fluorescens* kaynaklı Amano lipaz enzimi kullanılmıştır (103, 104). Poliester poliüretanların mekanik ve biyobozunma özellikleri genellikle PCL diol monomerinin oluşturduğu yumuşak segmentin kristalin yapısına bağlı olarak değişmektedir. Zincir düzenleyici bileşiklerin moleküler yapısına bağlı olarak sert segment kristalin yapısının biyobozunma alanlarını arttırdığı ya da yumuşak segment kristalizasyonunu artırarak biyobozunmayı azalttığı bilinmektedir (83). Şekil 4.39.c.'ye göre 21.günde PU-LGlu filmlerinde %24, PU filmlerinde %25, PU-Met filmlerinde %36 ve PU-βGF filmlerinde %52 ağırlıkça enzimatik biyobozunma gözlenmiştir. PU-βGF ve PU-Met filmleri, 75 gün sonunda sırasıyla ağırlıkça %93 ve

%88 enzimatik biyobozunma göstermiştir. Büyük fosfat gruplarına sahip  $\beta$ -gliserofosfat ve serbest metil gruplarına sahip metformin zincir düzenleyici bileşiklerinin sert segment kristalin yapısını azaltarak PU elastomer filmlerin sert segment üzerinden biyobozunmasını arttırmıştır. Bunun yanı sıra Dahiyat ve arkadaşlarının (105) yaptıkları çalışmada poli(tetrametilen oksit (PTMO, Mw: 1000) veya poli(etilenglikol) (PEG, Mw: 400), bütadien diizosiyanat (BDI) ve bis(2-hidroksietil)fosfit ve bis(6-hidroksihekzil)fosfit zincir uzatıcıları ile sentezledikleri poli(fosfoester-üretan) polimerlerinde yapıya katılan fosfat bağlarının polimerin biyobozunmasını arttırdığını belirtmiştir.

## 5.7. Poliüretan Elastomer Filmlerin Yüzey Özellikleri

### 5.7.1. Yüzey İslanabilirlik ve Serbest Yüzey Enerjisi

Yüzey ıslanabilirliği (hidrofiliklik ya da hidrofobiklik), özellikle osteointegrasyon sürecinde kan ile etkileşim içerisinde olan biyomalzeme yüzeyindeki hücre davranışları üzerinde oldukça etkilidir. Tablo 4.8.'de sunulan PU elastomer filmlerine ait su temas açısı ve SEF değerleri incelendiğinde PU filmin 91,26° olan temas açısının  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici varlığında sentezlenen polimerde 76,53°'ye düşürdüğü gözlenmiştir. PU- $\beta$ GF filmlerin yüzeyi PU filmlerine göre daha hidrofilik karakterdedir.  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici varlığında polimer daha polar gruplara sahip olmuş ve bu durum yüzeyde hidrofilikliğin artmasına sebep olmuştur. PU elastomer filmi literatürle desteklenen 91,26° su temas açısı değeri ile hidrofobik yüzey özelliği göstermektedir (89). Bu durum poliüretan yapısındaki yumuşak segmentlerin sahip olduğu uzun hidrokarbon zincirlerinin poliüretan yüzeylerine hidrofobik özellik kazandırması ile açıklanmaktadır. PU-LGlu filmleri 91,39°'lik su temas açısı ile PU filmlerine yakın ıslanabilirlik özelliklerine sahiptir. PU-Met filmleri 84,55° su temas açısı ile PU- $\beta$ GF filmlerinde göre biraz daha hidrofobik karakter sergilemektedir (88).

Serbest yüzey enerjisi, biyomalzemelerin biyolojik çevreleri ile etkileşimlerinde temel olarak rol oynayan ve yüzey kimyası ile ilişkili olan bir yüzey özelliğidir. Polaritesi yüksek olan, su ile hidrojen bağı oluşturabilecek fonksiyonel grupların yüzeydeki varlığı yüzeyde yüksek serbest enerji yaratır. Bir başka deyişle

yüksek serbest yüzey enerjisine sahip yüzeyler su ile temasta düşük temas açısı ve yüksek hidrofilisite gösterirler (106). PU elastomer filmlerin Tablo 4.8.'de su temas açısı değerlerindeki farklar toplam serbest yüzey enerji değerleri ile örtüşmektedir. PU bazlı elastomer filmlerde zincir düzenleyicilerin varlığı SFE'nin polar bileşeninde farklılıklar yaratmıştır. PU-LGlu ve PU-Met filmlerinin SFE polar bileşeni PU ve PU- $\beta$ GF filmlere göre düşüktür. Bu sonuçlar L-glutamin ve metformin bileşiğinin ve poliüretan ön polimerinin fonksiyonel gruplarına kimyasal olarak entegre olduğunu ve kür işlemi sırasında termodinamik olarak düşük enerjili zincir konformasyonuna geçildiğini, yani polar grupların iç kısımlara döndüğünü göstermektedir. Literatürde bu durum ilk olarak Hoffmann ve ark. (107) tarafından açıklanmıştır. PU- $\beta$ GF film yüzeyi en yüksek SFE polar bileşeni 15,20 mN/m ile en yüksek değere sahiptir. Bu durum  $\beta$ -gliserofosfat bileşiğinde bulunan fosfat iyonlarının yüzey polaritesini arttırarak, yüksek serbest yüzey enerjisine sahip olmasını sağlamıştır. PU filmi 43,65 mN/m ve PU-LGlu filmi 43,07 mN/m toplam SFE değerlerine sahipken, PU- $\beta$ GF filmi ise tüm filmler arasında 50,20 mN/m ile en yüksek toplam serbest enerjiye sahiptir. En yüksek SFE ve en düşük su temas açısı ile PU- $\beta$ GF filmleri en hidrofilik yüzeye sahiptir.

### **5.8. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Kimyasal Yapı Özellikleri**

Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmleri ve  $\beta$ -TCP minerali FTIR spektrumları Şekil 4.40.'da verilmiştir. Bölüm 4.4.2.'de verilen ve Bölüm 5.2.'de tartışılan poliüretan yapısına ait spesifik bantlar poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmleri FTIR spektrumlarının tümünde gözlenmiştir. Şekil 4.40.a.'daki  $\beta$ -TCP minerali FTIR spektrumunda OH gerilme bandı  $3645\text{ cm}^{-1}$  ve  $\beta$ -TCP mineralinin sinterleşme ürünü  $\text{CO}_3^{2-}$  gerilme bantları  $1724$  ve  $1411\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.  $\beta$ -TCP minerali kimyasal yapısına ait karakteristik  $\text{PO}_4^{3-}$  gerilmeleri  $1001$ ,  $967$  ve  $942\text{ cm}^{-1}$ 'de belirgin bir şekilde gözlenmiştir (7). Şekil 4.40.b.'de verilen PU- $\beta$ TCP filmi FTIR spektrumunda  $\beta$ -TCP mineraline ait OH gerilme bandı  $3642\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.  $1724$  ve  $1408\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bant şiddetlenme ve genişlemeleri  $\text{CO}_3^{2-}$  gerilmelerine aittir.  $1166$  ve  $1045\text{ cm}^{-1}$ 'deki bant genişlemeleri ve  $874\text{ cm}^{-1}$ 'deki bant oluşumu yapıdaki fosfat gruplarının varlığını göstermektedir. Şekil 4.40.c.'de PU-LGlu- $\beta$ TCP

filmi FTIR spekturumunda  $1723\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bant şiddetlenmesi ve  $1163\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bant genişlemesi  $\beta$ -TCP minerali kimyasal yapısına ait  $\text{CO}_3^{-2}$  ve  $\text{PO}_4^{-3}$  gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Şekil 4.40.d.'deki PU-Met- $\beta$ TCP filmi FTIR spekturumunda  $3642$ ,  $1408$  ve  $871\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantlar  $\beta$ -TCP minerali kimyasal yapısındaki OH,  $\text{CO}_3^{-2}$  ve  $\text{PO}_4^{-3}$  gruplarına aittir. Şekil 4.40.e.'de verilen PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmi FTIR spekturumunda  $\text{CO}_3^{-2}$  ve  $\text{PO}_4^{-3}$  gruplarının varlığı ile  $1724\text{ cm}^{-1}$  ve  $1166\text{ cm}^{-1}$  bantlarında bant şiddetlenmesi ve genişlemesi meydana gelmiştir.

### 5.9. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Mekanik Özellikleri

$\beta$ -TCP katkılı PU elastomer filmlerin mekanik analiz sonuçlarına göre UTS değerleri sırasıyla PU-LGlu- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ TCP > PU-Met- $\beta$ TCP olarak elde edilmiştir (Tablo 4.9.).  $\beta$ -TCP katkısı, PU( $14,73\text{ MPa}$ ), PU-Met( $13,91\text{ MPa}$ ) filmlerinde PU- $\beta$ TCP ( $8,21\text{ MPa}$ ), PU-Met-  $\beta$ TCP( $7,77\text{ MPa}$ ) filmlerine göre UTS değerlerinde düşüşe sebep olmuştur.  $\beta$ -TCP katkısı tüm PU elastomer filmlerin elastik modülüsünde düşüşe sebep olmuştur. Kalsiyum fosfat türevi kompozit mineralleri yapı içerisinde dağılırken birbirleri çevresinde toplanmaya oldukça yatkındırlar (37). Bu durum yapı içerisindeki homojen dağılımlarını etkileyerek zincirler arasında stres boşlukları oluşmasına ve mekanik özelliklerde azalma meydana gelmesine neden olmaktadır.  $\beta$ -TCP katkılı PU elastomer filmlerin hepsinde %550 üzerinde kopma noktasında maksimum uzama özelliği göstermiştir.

### 5.10. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Biyobozunma Özellikleri

Şekil 4.42.'deki poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmlerin biyobozunma çalışma bulguları incelendiğinde kompozit elastomer filmlerin PU elastomer filmlere göre daha hızlı biyobozunmaya uğradıkları gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.5.3., Şekil 4.42.). Literatüre göre, kemik rejeneratif özellikte geliştirilen poliüretanların  $\beta$ -TCP içermesinin yanı sıra, biyobozunma özelliğine sahip olmaları biyomalzemenin osteointegrasyonunu arttırmaktadır (73).

Şekil 4.42.a.'da verilen grafiklere göre hidrolitik biyobozunma hızları sırasıyla PU-Met- $\beta$ TCP > PU-LGlu- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ TCP şeklindedir. PU

polimer yapısına ve kompozit yüzeylere entegre edilen  $\beta$ -TCP mineralinin PU polimer zincirleri ve PU kompozit film yüzeyi ile etkileşimi biyobozunma hızlarını etkilemiştir. En geç hidroliz PU- $\beta$ TCP filminde gözlenmiştir. Bu sonuç, PU polimer zincirleri ve PU kompozit yüzeyinin  $\beta$ -TCP minerali ile kuvvetli etkileşim göstererek  $\beta$ -TCP mineralinin entegrasyonunu arttırdığını göstermektedir. Bölüm 5.5.'de PU elastomer filmlerinin biyobozunma davranışlarının zincir düzenleyicilerin kimyasal yapısı ile doğrudan bağlantılı olduğu tartışılmıştır. Metformin zincir düzenleyici bileşiği PU elastomer yapısına katıldıktan sonra molekül ağırlığında düşüşe neden olmuş ve bileşik yapısındaki serbest metil uçları ile molekül zincirleri arasında boşluklar meydana getirmiştir (Tablo 4.3.). Düşük molekül ağırlığı ve polimer zincir yapısındaki boşluklar nedeniyle PU-Met- $\beta$ TCP filmi ve yapısındaki  $\beta$ -TCP minerali biyobozunma sırasında hızlı bir şekilde hidroliz olmuştur (Bkz. Bölüm 5.8.).

Oksidatif biyobozunma en hızlı PU- $\beta$ TCP filminde gözlenmiştir (Şekil 4.42.b.). 21.günde PU-Met- $\beta$ TCP, PU-LGlu- $\beta$ TCP filmleri %6 ve PU- $\beta$ TCP, PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmleri %9 ağırlıkça oksidatif biyobozunmaya uğramıştır.

Şekil 4.42.c.'ye göre enzimatik ortamda 21. gün sonunda PU filmleri %25, PU-LGlu- $\beta$ -TCP filmleri %30, PU-Met- $\beta$ TCP filmleri %31 ve PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP filmleri %43 ağırlıkça biyobozunma göstermiştir. Poliüretan- $\beta$ TCP kompozit elastomer filmlerin enzimatik biyobozunma sırası PU-Met- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP > PU-LGlu- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ TCP şeklindedir.

### 5.11. Poliüretan- $\beta$ TCP Kompozit Elastomer Filmlerin Yüzey Özellikleri

$\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmleri ara yüzeyleri ve  $\beta$ -TCP morfolojilerine ait Şekil 4.43.'de verilen SEM görüntüleri incelendiğinde  $\beta$ -TCP mineralinin PU ve PU- $\beta$ GF makromoleküler yapısına gömülü olduğu görülmektedir. Film ara yüzeylerinden alınan kesitlerde PU ve PU- $\beta$ GF filmlerinde  $\beta$ -TCP minerali ayrılma morfolojisi göstermemiştir. Bunun yanı sıra, PU-LGlu ve PU-Met filmleri ara yüzey morfolojilerinde  $\beta$ -TCP mineralinin makromoleküler yapı ile gömülü faz oluşturmadığı gözlenmiştir. İncelenen bu morfolojiler, PU makromoleküler yapısına  $\beta$ -TCP katkısı ile mekanik özelliklerdeki (UTS ve E) düşüş ile uyum göstermektedir.

SEM incelemeleri sırasında alınan EDX bulguları yapıların kimyasal kompozisyonu ile uyumludur ve film ara yüzeylerinde  $\beta$ -TCP'ye ait kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) elementleri bulunmuştur.  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici katkısı ile en yüksek P elementi PU- $\beta$ GF filmi yüzeyinde bulunmuştur (Şekil 4.43.).

### 5.11.2. Yüzey Islanabilirliği ve Serbest Yüzey Enerjisi

Tablo 4.10.'da verilen  $\beta$ -TCP katkılı poliüretan elastomer filmlerinin su temas açılırları Tablo 4.8.'de sunulan PU elastomer filmlerin su temas açısından daha yüksektir.  $\beta$ -TCP integrasyonu sonucunda su temas açılarının yükselmesinin sebebi kompozit filmlerin artan yüzey pürüzlülüğü ile açıklanabilir.

$\beta$ -TCP katkılı PU elastomer filmleri SFE değerleri karşılaştırıldığında PU-Met- $\beta$ TCP filmi 5,63 değeri ile en yüksek SFE polar bileşene sahiptir.  $\beta$ -TCP katkılı PU elastomer filmleri toplam SFE değerlerindeki sıralama PU- $\beta$ TCP > PU-LGlu- $\beta$ TCP > PU-Met- $\beta$ TCP > PU- $\beta$ GF- $\beta$ TCP şeklindedir.

### 5.12. Hücre Etkinlik Özellikleri

PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerin MC-3T3 insan kemik öncül hücreleri ile *in vitro* kültür ortamında etkileşimi ve hücre-malzeme ilişkisi hücre etkinlik çalışmaları ile incelenmiştir.

Tetrazolium tuzunun indirgenmesine dayanan MTT testi sonucunda Şekil 4.44.'de verilen zamana bağlı çoğalma grafiği özellikle PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerinde hücrelerin belirgin şekilde çoğalabildiğini göstermektedir. Her üç film kültür başlangıcında sterilizasyon sonrası fetal sığır serumu ile 24 saat muamele edilmiştir. Serumdaki proteinlerin hücre tutunmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. 7. gün sonuçları PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerindeki hücre çoğalmasından, PU yüzeylerinden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, Şekil 4.47.'de verilen SEM görüntüleri ile birlikte değerlendirildiğinde hücrelerin karakteristik elipsoid morfolojiden yayvan, sitoplazmik uzantıları uzamış ve genişlemiş bir morfolojiye evrildiği görülmektedir (108). PU'nın metformin ile zincir düzenlenmesi yüzey kimyasının değiştirmesine neden olarak hücre tutunmasını ve çoğalmasını desteklemiştir.  $\beta$ -TCP minerallerinin yüzey alanını ve pürüzlülüğünü arttırdığı ve bu

yüzey özelliklerinin hücrelerin tutunma ve çoğalmasında etkili olduğu görülmüştür (109, 110).

Hücrelerin PU, PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmleri ile etkileşiminin metabolik etkileri alizarin kırmızısı boyaması ve ALP aktivitesinin ölçülmesi ile ortaya koyulmuştur. Alizarin kırmızısı kemik hücrelerinin metabolik aktiviteleri sonucunda hücre dışı ortamda biriken  $Ca^{2+}$  iyonları ile şelat oluşturur.  $Ca^{2+}$  birikimi doğal kemik metabolizması olan mineralizasyonun öncü göstergesidir. Hücreler bu çalışmada osteojenik kültür ortamında kültüre edilmiştir. Şekil 4.45.'deki sonuçlar kantitatif olarak incelendiğinde her üç filmde 7. Günde belirgin bir mineralizasyondan bahsedilemezken özellikle PU-Met- $\beta$ TCP grubunda zamana bağlı olarak 21. Günde mineralizasyon önemli derecede artmıştır. Bu çalışmada kompozit yapıdaki  $\beta$ -TCP mineralinin alizarin kırmızısı ile etkileşimi sonucu elde edilen absorbansa göre sonuç normalize edilmiştir. Bunun yanında, ortamdaki  $\beta$ -TCP'nin mineralizasyonu kolaylaştırdığı söylenebilir.  $Ca^{2+}$  birikimine bağlı mineralizasyon osteojenik farklılaşmanın geç dönem belirtecidir. Literatürde MC-3T3 kemik öncül hücreleri ile yapılan çalışmalarda mineralizasyon açısından benzer sonuçlar raporlanmıştır (111, 112).

Tez çalışmasında analizi yapılan ALP çok farklı dokularda bulunan bir metalloenzimdir. Hücrelerdeki ALP aktivitesi, ortamda bulunan inorganik fosfat varlığı ile mineralizasyonu arttırmaktadır. ALP kemik gelişimi açısından erken-orta dönem bir belirteç olarak ifade edilmektedir (111, 113). Şekil 4.46.'daki sonuçlarda ALP aktivitesi özellikle PU-Met ve PU-Met- $\beta$ -TCP filmlerinde zamana bağlı olarak artış göstermektedir. Aktivite hücre sayısı ve metabolizması ile doğru orantılı olduğu düşünüldüğünde PU-Met- $\beta$ -TCP filmlerinin diğer filmlere göre daha yüksek bir aktivite göstermesi beklenen bir sonuçtur. PU film grubunda ise aktivitede zamanla düşüş gözlenmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında biyobozunur poliüretan bazlı kemik rejeneratif filmler sert doku destek malzemesi olarak geliştirilmiştir. Poliüretan bazlı ön polimerlerin ortalama molekül ağırlıkları, zincir düzenlenen poliüretan filmlerin kimyasal, ısıl, viskoelastik ve mekanik, yüzey özellikleri ve biyobozunma davranışları incelenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

PCL diol ve HDI monomerlerinin polikondenzasyon tepkimesi için optimize edilen şartlar, monomer mol oranı 1,9:1 (HDI:PCL diol), katalizör miktarı %0,2, ön polimer sentez sıcaklığı 84°C, ön sentez süresi 3 saat, kür sıcaklığı 60°C, kür süresi 48 saattir. Zincir düzenleyici varlığında gerçekleştirilen sentezlerde zincir düzenleyici bileşiğin bozunmasının engellenmesi için polimerizasyon sıcaklığı 60°C olarak belirlenmiştir.

Monomerlerin sitokiyometrik mol oranları ve reaksiyon süresi PU ön polimerlerinin ortalama molekül ağırlığı değerlerini etkilemiştir. Aynı sentez koşullarında monomer oranını 1,5:1 (HDI:PCL diol)'den 1,9:1 (HDI:PCL diol)'e çıkartılması ön polimerlerde ortalama  $M_n$ , ortalama  $M_w$  ve PDI'de artışa sebep olmuştur. PU-Met ön polimeri PU ön polimerine göre daha düşük ortalama  $M_n$  ve daha yüksek PDI değerine sahiptir. Metformin varlığında bloklama ve çapraz bağlanma etkileri gözlenmiştir. Zincir düzenleyici bileşiklerin varlığı PDI değerlerinde PU (PU8): 1,821 < PU-LGlu: 2,018 < PU-Met: 4,910 sırasında artışa sebep olmuştur.

Poliüretan elastomer ve zincir düzenlenmiş poliüretan elastomerlerin kimyasal yapı analizlerinin tümünde poliüretan yapısına ait spesifik grupların varlığı gözlenmiştir. Seçilen biyoaktif özelliğe sahip bileşiklerin difonksiyonel gruplarından poliüretan ön polimerine kimyasal bağlanma ile entegre olmaları sağlanmıştır. L-glutamin bileşiği amin ve hidroksil fonksiyonel uçları üretan ve üre bağları, metformin amin fonksiyonel uçları üre bağları ve  $\beta$ -gliserofosfat hidroksil fonksiyonel uçları üretan bağları oluşturarak poliüretan yapısına katılmışlardır. Zincir düzenleyici bileşiklerin poliüretan yapısına üretan veya üre bağları oluşturarak katılması segmentler arasında hidrojen bağlarının oluşmasına neden olmuştur. Hidrojen bağı oluşumları, amin gruplarının gerilmelerine ait tepe noktalarının düşük frekanslara kayması ve karbonil gruplarında yeni gerilme bantlarının oluşumları şeklinde gözlenmiştir.

Zincir düzenlenmiş poliüretan elastomerlerin DSC termogramlarında T<sub>g</sub> ve T<sub>m</sub> geçişlerinin bulunması segmental PU yapılarında spesifik olarak sert segmentin yumuşak segment içerisine karışmadığı mikro faz ayrımını doğrulamaktadır. Poliüretan elastomerler literatür ile uyumlu olarak sert ve yumuşak segment olmak üzere segmental ısı bozunma davranışına sahiptir. L-glutamin, metformin,  $\beta$ -gliserofosfat yapılarına ait ısı bozunmalar da TGA termogramlarında gözlenmiştir.

Dinamik mekanik analizler zincir düzenlenmiş poliüretan filmlerin viskoelastik davranıştaki tüm geçişlere sahip olduğunu göstermiştir. Camsı plato, T<sub>g</sub> sıcaklığından sonra ulaşılan derimsi bölge ve bu bölgede gözlenen kristal-kristal T $\alpha^*$  geçişi, ardından kauçuğumsu plato ve T<sub>m</sub> sıcaklığından sonra viskoz akışın gözlenmesi sentezlenen poliüretanların segmental elastomer özellikte olduğunu göstermektedir. 1 Hz ve 10 Hz salınım frekanslarında tüm poliüretan filmler için gerinim sertleşmesinden kaynaklı T<sub>g</sub>'de artış gözlenmiştir. PU ve zincir düzenleyici varlığında sentezlenen tüm poliüretan filmlerinin DMA Tan delta eğrileri tepe noktalarından elde edilen T<sub>g</sub> değerleri, DSC termogramından elde edilen T<sub>g</sub> değerleri ile benzer trend göstermiştir. T<sub>g</sub> belirlemede DSC'ye göre daha hassas bir yöntem olan DMA 1 Hz gerinim frekansı sonuçlarına göre PU- $\beta$ GF: - 83,42 °C, PU: - 50,82 °C, PU-LGlu: - 45,88°C, PU-Met: - 45,75°C T<sub>g</sub> değerlerine sahiptir.  $\beta$ -gliserofosfat PU içerisinde T<sub>g</sub>'de düşüşe sebep olurken, diğer zincir düzenleyiciler varlığında polimerlerin T<sub>g</sub> değerleri yükselmiştir. PU ve zincir düzenleyici varlığında sentezlenen tüm poliüretan filmler oda ve vücut sıcaklığında elastomerik özellikler göstermektedir.

Fiziksel olarak bütünlük gösteren PU elastomerlerin mekanik özellikleri zincir düzenleyiciler varlığında sentezlenen PU filmlere göre çekme testlerinde farklılıklar göstermiştir. PU filmler en yüksek E ve UTS özelliklerine, PU-LGlu filmler ise en yüksek %EAB davranışına sahiptir.

Zincir düzenlenmiş poliüretan elastomer filmler hidrolitik, oksidatif ve enzimatik ortamların tümünde yüzeyden biyobozunma profili göstermişlerdir. Poliüretan elastomer filmler hidrolitik ortamda yumuşak segmentler üzerinden yaklaşık olarak %3 ağırlık kaybı, oksidatif ortamda yumuşak segment ester bağları üzerinden yaklaşık olarak %20 ağırlık kaybı ile biyobozunmuşlardır. Zincir düzenleyici bileşiklerin moleküler yapısı poliüretan segment kristalizasyonunu

etkileyerek biyobozunma davranışlarını etkilemektedir. Enzimatik ortamdaki en yüksek biyobozunma %93 ağırlık kaybı gösteren PU- $\beta$ GF filmine aittir.

PU filmlerindeki 91° su temas açısı,  $\beta$ -gliserofosfat zincir düzenleyici varlığında sentezlenen PU filmlerde yaklaşık 76,5°'ye düşmüştür. PU-LGlu filmleri PU filmlerine yakın ıslanabilirlik özelliklerine sahiptir. PU ve PU- $\beta$ GF filmleri toplam SFE'si ve SFE polar bileşeni, PU-LGlu ve PU-Met filmlere göre daha yükseldir. PU- $\beta$ GF film yüzeylerini en yüksek SFE polar bileşene sahiptir.

L-glutamin, metformin ve  $\beta$ -gliserofosfat ile zincir düzenlenmiş poliüretan elastomerlere  $\beta$ -TCP katkısı ile hazırlanan kompozit filmlerin kimyasal incelemeleri için FTIR spektrumları incelendiğinde poliüretan ve  $\beta$ -TCP kimyasal yapısına ait fonksiyonel grup gerilmeleri baskın olarak gözlenmiştir.  $\beta$ -TCP katkılı tüm poliüretan filmlerin E ve UTS özellikleri PU filmlere göre düşüş gösterirken, %EAB özellikleri yaklaşık olarak aynıdır.  $\beta$ -TCP katkısı PU filmlerin hidrolitik, oksidatif ve enzimatik ortamda biyobozunma özelliklerini arttırmıştır.  $\beta$ -TCP katkısı PU filmlerde yüzey pürüzlülüğünü artırarak su temas açısı değerlerinde yükselmeye sebep olmuştur.

MC-3T3 insan kemik öncül hücreleri ile hücre etkinlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. MTT testine göre PU-Met ve PU-Met- $\beta$ TCP filmlerinde hücreler belirgin bir şekilde çoğalmıştır. SEM görüntülerinde hücrelerin karakteristik elipsoid morfolojiden yayvan, sitoplazmik uzantıları uzamış ve genişlemiş bir morfolojiye evrildiği gözlenmiştir. Alizarin red boyama sonuçlarına göre PU-Met- $\beta$ TCP filminde 21. günde mineralizasyon önemli derecede artmıştır. ALP aktivitesi özellikle PU-Met ve PU-Met- $\beta$ -TCP filmlerinde zamana bağlı olarak artmıştır.

Bu tez kapsamında geliştirilen L-glutamin, metformin ve  $\beta$ -gliserofosfat ile zincir düzenlenmiş poliüretan filmler ve  $\beta$ -TCP katkılı filmleri, elastomerik özelliklerinin yanı sıra kemik rejenerasyonu için uygun biyobozunma süresine sahiptir. Tez çalışmasında, geliştirilen biyobozunur poliüretan elastomerlerin kemik rejeneratif film olarak kullanımına yönelik önemli ve olumlu bulgular elde edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ionescu M. Chemistry and technology of polyols for polyurethanes. United Kingdom: iSmithers Rapra Publishing; 2005.
2. Efstathiou K. Synthesis and characterization of a Polyurethane Prepolymer for the development of a novel Acrylate-based polymer foam. Budapest University of Technology and Economics (BME). 2011;1-57.
3. Zdrachala RJ, Zdrachala IJ. Biomedical applications of polyurethanes: a review of past promises, present realities, and a vibrant future. J Biomater Appl. 1999;14(1):67-90.
4. Gunatillake PA, Adhikari R, Felton G. Biodegradable polyurethanes: design, synthesis, properties and potential applications. New York: Nova Science Publishers; 2011. Chapter 9 Biodegradable Polymers: Processing, Degradation and Applications; p. 431-470
5. Guelcher SA, Srinivasan A, Dumas JE, Didier JE, McBride S, Hollinger JO. Synthesis, mechanical properties, biocompatibility, and biodegradation of polyurethane networks from lysine polyisocyanates. Biomaterials. 2008;29(12):1762-1775.
6. Hepburn C. Polyurethane elastomer chemistry. Polyurethane Elastomers. 2th ed. Netherlands: Springer; 1992.
7. Gibson I, Rehman I, Best S, Bonfield W. Characterization of the transformation from calcium-deficient apatite to  $\beta$ -tricalcium phosphate. J Mater Sci-Mater M. 2000;11(9):533-539.
8. Gogolewski S. Selected topics in biomedical polyurethanes. A review. Colloid Polym Sci. 1989;267(9):757-785.
9. Alves P, Ferreira P, Gil M. Biomedical polyurethane-based materials. New York: Nova Science Publishers; 2012. Chapter 1 Polyurethane: properties, structure and applications, Polymer science and technology; p. 125-150.
10. Saçak M. Polimer kimyası. Ankara: Gazi Kitabevi; 2004.
11. Pivec T, Smole MS, Gašparič P, Kleinschek KS. Polyurethanes for Medical Use Poliuretani za medicinsko uporabo. Tekstilec. 2017; 60(3), p. 182-197.
12. Aksoy A. Synthesis and Surface Modification Studies of Biomedical Polyurethanes to Improve Long-term Biocompatibility [Doktora Tezi]. Ankara: Orta Doğu Teknik Üniversitesi; 2008.
13. Imre B, Gojzewski H, Check C, Chartoff R, Vancso GJ. Properties and Phase Structure of Polycaprolactone-Based Segmented Polyurethanes with Varying Hard and Soft Segments: Effects of Processing Conditions. Macromol Chem Phy. 2018;219(2):1-13
14. Mahajan N, Gupta P. New insights into the microbial degradation of polyurethanes. RSC Adv. 2015;5(52):41839-54.

15. Brannigan RP, Dove AP. Synthesis, properties and biomedical applications of hydrolytically degradable materials based on aliphatic polyesters and polycarbonates. *Biomater Sci.* 2017;5(1):9-21.
16. Howard GT. Polyurethane biodegradation. Singh SN, editor. *Microbial degradation of xenobiotics*. New York: Springer; 2012.
17. Tatai L, Moore TG, Adhikari R, Malherbe F, Jayasekara R, Griffiths I, et al. Thermoplastic biodegradable polyurethanes: the effect of chain extender structure on properties and in-vitro degradation. *Biomaterials.* 2007;28(36):5407-5417.
18. Skarja G, Woodhouse K. In vitro degradation and erosion of degradable, segmented polyurethanes containing an amino acid-based chain extender. *J Biomater Sci.* 2001;12(8):851-873.
19. Brzeska J, Heimowska A, Sikorska W, Jasińska-Walc L, Kowalczyk M, Rutkowska M. Chemical and enzymatic hydrolysis of polyurethane/polylactide blends. *Int J Polym Sci.* 2015;2015:1-8.
20. Christenson E, Anderson J, Hiltner A. Biodegradation mechanisms of polyurethane elastomers. *Corros Eng Sci Tech.* 2007;42(4):312-323.
21. Sarkar D, Lopina ST. Oxidative and enzymatic degradations of L-tyrosine based polyurethanes. *Polym Degrad Stabil.* 2007;92(11):1994-2004.
22. Asefnejad A, Khorasani MT, Behnamghader A, Farsadzadeh B, Bonakdar S. Manufacturing of biodegradable polyurethane scaffolds based on polycaprolactone using a phase separation method: physical properties and in vitro assay. *Int J Nanomed.* 2011;6:2375-2384.
23. Liu WK, Zhao Y, Wang R, Luo F, Li JS, Li JH, et al. Effect of Chain Extender on Hydrogen Bond and Microphase Structure of Biodegradable Thermoplastic Polyurethanes. *Chinese J Polym Sci.* 2018;36(4):514-520.
24. Zheng C, Gao H, Yang DP, Liu M, Cheng H, Wu YL, et al. PCL-based thermogelling polymers for in vivo delivery of chemotherapeutics to tumors. *Mater Sci Eng C.* 2017;74:110-116.
25. Cauich-Rodríguez JV, Chan-Chan LH, Hernandez-Sánchez F, Cervantes-Uc JM. Degradation of polyurethanes for cardiovascular applications. *J Mater Sci: Mater Med.* 2013; 24:1733–1744.
26. Srivastava S, Biswas A, Senapati S, Ray B, Rana D, Aswal VK, et al. Novel shape memory behaviour in IPDI based polyurethanes: Influence of nanoparticle. *Polym.* 2017;110:95-104.
27. Han J, Cao RW, Chen B, Ye L, Zhang AY, Zhang J, et al. Electrospinning and biocompatibility evaluation of biodegradable polyurethanes based on L-lysine diisocyanate and L-lysine chain extender. *J Biomed Mater Res A.* 2011;96(4):705-714.
28. Silvestri A, Sartori S, Boffito M, Mattu C, Rienzo AM, Boccafroschi F, et al. Biomimetic myocardial patches fabricated with poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and polyethylene glycol-based polyurethanes. *J Biomed Mater Res B.* 2014;102(5):1002-1013.

29. Perales-Alcacio J, Santa-Olalla Tapia J, Mojica-Cardoso C, Vargas-Coronado R, Chan-Chan L, Headen D, et al. HUVEC biocompatibility and platelet activation of segmented polyurethanes prepared with either glutathione or its amino acids as chain extenders. *J Biomat Sci, Polymer Edition*. 2013;24(14):1601-1617.
30. Chan-Chan L, Tkaczyk C, Vargas-Coronado R, Cervantes-Uc J, Tabrizian M, Cauich-Rodriguez J. Characterization and biocompatibility studies of new degradable poly (urea) urethanes prepared with arginine, glycine or aspartic acid as chain extenders. *J Mater Sci: Mater Med*. 2013;24(7):1733-1744.
31. Tsai M-C, Hung K-C, Hung S-C, Hsu S-h. Evaluation of biodegradable elastic scaffolds made of anionic polyurethane for cartilage tissue engineering. *Colloid Surf B*. 2015;125:34-44.
32. Higaki Y, Suzuki K, Oniki Y, White KL, Ohta N, Takahara A. Molecular aggregation structure evolution during stretching of environmentally benign lysine-based segmented poly (urethane-urea) s. *Polym*. 2015;78:173-179.
33. Gorna K, Gogolewski S. Biodegradable porous polyurethane scaffolds for tissue repair and regeneration. *J Biomed Mater Res A*. 2006;79(1):128-138.
34. Ma Y, Liu J, Luo M, Xing J, Wu J, Pan H, et al. Incorporating isosorbide as the chain extender improves mechanical properties of linear biodegradable polyurethanes as potential bone regeneration materials. *RSC Adv*. 2017;7(23):13886-13895.
35. Breucker L, Landfester K, Taden A. Phosphonic acid-functionalized polyurethane dispersions with improved adhesion properties. *Acs Appl Mater Inter*. 2015;7(44):24641-24648.
36. Bhagat V, O'Brien E, Zhou J, Becker ML. Caddisfly inspired phosphorylated poly (ester urea)-based degradable bone adhesives. *Biomacromolecules*. 2016;17(9):3016-3024.
37. Cetina-Diaz S, Chan-Chan L, Vargas-Coronado R, Cervantes-Uc J, Quintana-Owen P, Paakinaho K, et al. Physicochemical characterization of segmented polyurethanes prepared with glutamine or ascorbic acid as chain extenders and their hydroxyapatite composites. *J Mater Chem B*. 2014;2(14):1966-1976.
38. Kavanaugh TE, Clark AY, Chan-Chan LH, Ramírez-Saldaña M, Vargas-Coronado RF, Cervantes-Uc JM, et al. Human mesenchymal stem cell behavior on segmented polyurethanes prepared with biologically active chain extenders. *J Mater Sci-Mater M*. 2016;27(2):38-49.
39. Daemi H, Rajabi-Zeleti S, Sardon H, Barikani M, Khademhosseini A, Baharvand H. A robust super-tough biodegradable elastomer engineered by supramolecular ionic interactions. *Biomaterials*. 2016;84:54-63.
40. Dueramae I, Nishida M, Nakaji-Hirabayashi T, Matsumura K, Kitano H. Biodegradable shape memory polymers functionalized with anti-biofouling interpenetrating polymer networks. *J Mater Chem B*. 2016;4(32):5394-5404.

41. Xu C, Yepez G, Wei Z, Liu F, Bugarin A, Hong Y. Synthesis and characterization of conductive, biodegradable, elastomeric polyurethanes for biomedical applications. *J Biomed Mater Res A*. 2016;104(9):2305-2314.
42. Hung K-C, Tseng C-S, Dai L-G, Hsu S-h. Water-based polyurethane 3D printed scaffolds with controlled release function for customized cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. 2016;83:156-168.
43. Bahadur A, Saeed A, Iqbal S, Shoaib M, ur Rahman MS, Bashir MI, et al. Biocompatible waterborne polyurethane-urea elastomer as intelligent anticancer drug release matrix: A sustained drug release study. *React Funct Polym*. 2017;119:57-63.
44. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Mater Today*. 2008;11(5):18-25.
45. Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnol Progr*. 2009;25(6):1539-1560.
46. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials*. 2015;8(9):5744-5794.
47. Weiner S, Traub W. Bone structure: from angstroms to microns. *FASEB J*. 1992;6(3):879-885.
48. Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*. 2001;22(19):2581-2593.
49. Rho J-Y, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys*. 1998;20(2):92-102.
50. Wu S, Liu X, Yeung KW, Liu C, Yang X. Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng*. 2014;80:1-36.
51. Alvarez K, Nakajima H. Metallic scaffolds for bone regeneration. *Materials*. 2009;2(3):790-832.
52. White TD, Folkens PA. The human bone manual. United States of America: Academic Press; 2005.
53. Weiner S, Wagner HD. The material bone: structure-mechanical function relations. *Annu Rev Mater Sci*. 1998;28(1):271-98.
54. Iñiguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2015;82(2):245-55.
55. Florencio-Silva R, Sasso GRdS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-17.
56. Valenti MT, Dalle Carbonare L, Mottes M. Osteogenic differentiation in healthy and pathological conditions. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):41-50.
57. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephro*. 2008;3(3):131-139.

58. Khan WS, Rayan F, Dhinsa BS, Marsh D. An osteoconductive, osteoinductive, and osteogenic tissue-engineered product for trauma and orthopaedic surgery: how far are we? *Stem Cells Int.* 2012;2012:1-7.
59. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011;9(1):66-76.
60. Henkel J, Woodruff MA, Epari DR, Steck R, Glatt V, Dickinson IC, et al. Bone regeneration based on tissue engineering conceptions—a 21st century perspective. *Bone r-Res.* 2013;1:216-248.
61. Salgado AJ, Coutinho OP, Reis RL. Bone tissue engineering: state of the art and future trends. *Macromol Biosci.* 2004;4(8):743-765.
62. Gentile P, Chiono V, Tonda-Turo C, Ferreira AM, Ciardelli G. Polymeric membranes for guided bone regeneration. *Biotechnol J.* 2011;6(10):1187-1197.
63. Kellomäki M, Niiranen H, Puumanen K, Ashammakhi N, Waris T, Törmälä P. Bioabsorbable scaffolds for guided bone regeneration and generation. *Biomaterials.* 2000;21(24):2495-2505.
64. Polat O, Kilicoglu SS, Erdemli E. A controlled trial of glutamine effects on bone healing. *Adv Ther.* 2007;24(1):154-160.
65. Ramkrishnan G. Determination of L-Glutamine by HPLC: Alternate method to USP method for chromatographic purity and assay. *Int J Chem.* 2016;5(1):89-92.
66. Follmar K, Decroos F, Prichard H, Wang H, Erdmann D, Olbrich K. Effects of glutamine, glucose, and oxygen concentration on the metabolism and proliferation of rabbit adipose-derived stem cells. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3525-3533.
67. Küçükalp A, Durak K, Bayyurt S, Sönmez G, Bilgen MS. The effect of immunonutrition (glutamine, alanine) on fracture healing. *Food Nutr Res.* 2014;58(1):24998.
68. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol.* 2010;635(1-3):231-236.
69. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone.* 2016;82:93-100.
70. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Bioph Res Co.* 2008;375(3):414-419.
71. Olthof MGL, Tryfonidou M, Liu X, Pouran B, Meij B, Dhert W, et al. Phosphate functional groups improve OPF osteoconduction and BMP-2 osteoinductive efficacy. *Tissue Eng.* 2017;9(10):819-829.
72. Langenbach F, Handschel J. Effects of dexamethasone, ascorbic acid and  $\beta$ -glycerophosphate on the osteogenic differentiation of stem cells in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(5):117-124.

73. Sakka S, Bouaziz J, Ayed FB. Mechanical properties of biomaterials based on calcium phosphates and bioinert oxides for applications in biomedicine. Pignatelo R, editor. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*. United Kingdom: IntechOpen; 2013
74. Samavedi S, Whittington AR, Goldstein AS. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomater*. 2013;9(9):8037-45.
75. Ogose A, Hotta T, Kawashima H, Kondo N, Gu W, Kamura T, et al. Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors. *J Biomed Mater Res B*. 2005;72(1):94-101.
76. van Vugt T, Geurts J, Arts J, Lindfors N. Biomaterials in treatment of orthopedic infections. Chris JJ, Geurts AJ, editors. *Management of periprosthetic joint infections (PJIs)*. United Kingdom: Elsevier; 2017. p. 41-68.
77. Lu J, Yu H, Chen C. Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: a review. *RSC Adv*. 2018;8(4):2015-2033.
78. Bose S, Tarafder S. Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: a review. *Acta Biomater*. 2012;8(4):1401-1421.
79. Tsou C-H, Lee H-T, Tsai H-A, Cheng H-J, Suen M-C. Synthesis and properties of biodegradable polycaprolactone/polyurethanes by using 2, 6-pyridinedimethanol as a chain extender. *Polym Degr Stabil*. 2013;98(2):643-650.
80. Rangel-Vazquez N-A, Sánchez-López C, Felix FR. Spectroscopy analyses of polyurethane/polyaniline IPN using computational simulation (Amber, MM+ and PM3 method). *Polimeros*. 2014;24(4):453-463.
81. Mi H-Y, Jing X, Napiwocki BN, Hagerty BS, Chen G, Turng L-S. Biocompatible, degradable thermoplastic polyurethane based on polycaprolactone-block-polytetrahydrofuran-block-polycaprolactone copolymers for soft tissue engineering. *J Mater Chem B*. 2017;5(22):4137-4151.
82. Sumayya A, Panicker CY, Varghese HT, Harikumar B. Vibrational spectroscopic studies and ab initio calculations of L-glutamic acid 5-amide. *Rasayan J Chemes*. 2008;1(3):548-555.
83. Báez JE, Ramírez D, Valentín JL, Marcos-Fernández An. Biodegradable Poly (ester–urethane–amide) s Based on Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and Diamide–Diol Chain Extenders with Crystalline Hard Segments. *Synthesis and Characterization*. *Macromolecules*. 2012;45(17):6966-6980.
84. Gunasekaran S, Natarajan R, Renganayaki V, Natarajan S. Vibrational spectra and thermodynamic analysis of metformin. *Indian J Pure App Phy*. 2006, 44: 495-500.

85. Shahrourvand M, Mir Mohamad Sadeghi G, Salimi A. Artificial extracellular matrix for biomedical applications: biocompatible and biodegradable poly (tetramethylene ether) glycol/poly ( $\epsilon$ -caprolactone diol)-based polyurethanes. *J Biomater Sci Polym*. 2016;27(17):1712-1728.
86. Stier U, Schweizer M. Synthesis of bis-N-acyllactams type chain extenders for polyesters and polyamides. *J Appl Polym Sci*. 2007;106(1):425-432.
87. Yilgor I, Yilgor E, Wilkes GL. Critical parameters in designing segmented polyurethanes and their effect on morphology and properties: A comprehensive review. *Polym*. 2015;58:1-36.
88. Güney A, Hasirci N. Properties and phase segregation of crosslinked PCL-based polyurethanes. *J App Polym Sci*. 2014;131:1-13.
89. Aksoy EA, Taskor G, Gultekinoglu M, Kara F, Ulubayram K. Synthesis of biodegradable polyurethanes chain-extended with (2S)-bis (2-hydroxypropyl) 2-aminopentane dioate. *J App Polym Sci*. 2018;135(5):1-9.
90. Gurunathan T, Arukula R. High performance polyurethane dispersion synthesized from plant oil renewable resources: A challenge in the green materials. *Polym Degrad Stabil*. 2018;150:122-132.
91. Krol P. Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers. *Prog Mater Sci*. 2007;52(6):915-1015.
92. Wesolowski M, Erecińska J. Relation between chemical structure of amino acids and their thermal decomposition. *J Therm Anal Calorim*. 2005;82(2):307-313.
93. Santos AFO, Basilio I, De Souza F, Medeiros A, Pinto MF, De Santana D, et al. Application of thermal analysis in study of binary mixtures with metformin. *J Ther Anal Calorim*. 2008;93(2):361-364.
94. Velencoso MM, Ramos MJ, Klein R, De Lucas A, Rodriguez JF. Thermal degradation and fire behaviour of novel polyurethanes based on phosphate polyols. *Polym Degrad Stabil*. 2014;101:40-51.
95. Rueda-Larraz L, d'Arlas BF, Tercjak A, Ribes A, Mondragon I, Eceiza A. Synthesis and microstructure–mechanical property relationships of segmented polyurethanes based on a PCL–PTHF–PCL block copolymer as soft segment. *Eur Polym J*. 2009;45(7):2096-2109.
96. Berta M, Lindsay C, Pans G, Camino G. Effect of chemical structure on combustion and thermal behaviour of polyurethane elastomer layered silicate nanocomposites. *Polym Degrad Stabil*. 2006;91(5):1179-1191.
97. Menard KP. Dynamic mechanical analysis: a practical introduction. United States of America: CRC Press; 2008.
98. Shenoy A. Thermoplastic melt rheology and processing. United States of America: CRC Press; 1996.

99. Saidpour H, Razmara M, Arunachalam S. DMA Investigation on Polyurethane. FAME 2008. International Conference on Fascinating Advancement in Mechanical Engineering; 2018 Dec 11-13; Sivakasi, India
100. Zhang C, Zhang N, Wen X. Improving the elasticity and cytophilicity of biodegradable polyurethane by changing chain extender. *J Biomed Mater Res B*. 2006;79(2):335-344.
101. Hong Y, Ye S-H, Pelinescu AL, Wagner WR. Synthesis, characterization, and paclitaxel release from a biodegradable, elastomeric, poly (ester urethane) urea bearing phosphorylcholine groups for reduced thrombogenicity. *Biomacromolecules*. 2012;13(11):3686-3694.
102. Sarkar D, Yang JC, Gupta AS, Lopina ST. Synthesis and characterization of L-tyrosine based polyurethanes for biomaterial applications. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(1):263-271.
103. Hong KH, Jang WH, Choi KD, Yoo OJ. Characterization of *Pseudomonas fluorescens* carboxylesterase: cloning and expression of the esterase gene in *Escherichia coli*. *Agr Biol Chem Tokyo*. 1991;55(11):2839-2845.
104. Howard GT. Biodegradation of polyurethane: a review. *Int Biodeter Biodegr*. 2002;49(4):245-252.
105. Dahiyat B, Posadas E, Hirose S, Hostin E, Leong K. Degradable biomaterials with elastomeric characteristics and drug-carrier function. *React Polym*. 1995;25(2-3):101-109.
106. Escada ALdA, Machado JPB, Claro APRA. Characterization of Calcium Phosphate Coating Produced by Biomimetic Method. *Mater Res*. 2015;18(1):3-8.
107. Hoffman A, Schmer G, Harris C, Kraft W. Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces. *ASAIO J*. 1972;18(1):10-16.
108. Wang C, Xie X-d, Huang X, Liang Z-h, Zhou C-r. A quantitative study of MC3T3-E1 cell adhesion, morphology and biomechanics on chitosan–collagen blend films at single cell level. *Colloid Surfaces B*: 2015;132:1-9.
109. Gao C, Wei P, Feng P, Xiao T, Shuai C, Peng S. Nano SiO<sub>2</sub> and MgO improve the properties of porous  $\beta$ -TCP scaffolds via advanced manufacturing technology. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):6818-6830.
110. Bandyopadhyay A, Petersen J, Fielding G, Banerjee S, Bose S. ZnO, SiO<sub>2</sub>, and SrO doping in resorbable tricalcium phosphates: Influence on strength degradation, mechanical properties, and in vitro bone–cell material interactions. *J Biomed Mater Res B*. 2012;100(8):2203-2212.
111. Fu C, Bai H, Hu Q, Gao T, Bai Y. Enhanced proliferation and osteogenic differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts on graphene oxide-impregnated PLGA–gelatin nanocomposite fibrous membranes. *RSC Adv*. 2017;7(15):8886-8897.

112. Hadjicharalambous C, Mygdali E, Prymak O, Buyakov A, Kulkov S, Chatzinikolaïdou M. Proliferation and osteogenic response of MC3T3-E1 pre-osteoblastic cells on porous zirconia ceramics stabilized with magnesia or yttria. *J Biomed Mater Res A*. 2015;103(11):3612-3624.
113. Golub EE, Boesze-Battaglia K. The role of alkaline phosphatase in mineralization. *Curr Opin Orthopaed*. 2007;18(5):444-448.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Betül Süyümbike Yağcı

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Yılı : 1991

Medeni Hali : Bekar

Elektronik Posta: symbke@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu:

| Derece        | Bölüm/Program             | Lise/Üniversite        | Ortalama  | Tarih     |
|---------------|---------------------------|------------------------|-----------|-----------|
| Lise          | Fen Bilimleri             | Toki Anadolu Lisesi    | 82.0/100  | 2005-2009 |
| Lisans        | Kimya Bölümü              | Hacettepe Üniversitesi | 2.79/4.00 | 2009-2014 |
| Yüksek Lisans | Eczacılık Temel Bilimleri | Hacettepe Üniversitesi | 3.75/4.00 | 2016-2018 |

Yabancı Dil: İngilizce