

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİFENOL TEMELLİ BİYUYUMLU POLİÜRETAN DOKU
YAPIŞTIRICILARIN SENTEZİ VE UYGULAMASI

MERVE GÖKŞİN KARAASLAN

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

AĞUSTOS
2015

Tezin Başlığı: Polifenol Temelli Biyouyumlu Poliüretan Doku Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulaması

Tezi Hazırlayan: Merve Gökşin KARAASLAN

Sınav Tarihi: 03.08.2015

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

Sınav Jürisi Üyeleri

Prof. Dr. İsmet YILMAZ

Prof. Dr. Fikret KARATAŞ

Prof. Dr. Tarık EREN

Doç. Dr. Burhan ATEŞ (Danışman)

Doç. Dr. Süleyman KÖYTEPE

Prof. Dr. Alaaddin ESEN
Enstitü Müdürü

Aileme...

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “**Polifenol Temelli Biyouyumlu Poliüretan Doku Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulaması**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Merve Gökşin KARAASLAN

ÖZET

Doktora Tezi

POLİFENOL TEMELLİ BİYUYUMLU POLİÜRETAN DOKU YAPIŞTIRICILARIN SENTEZİ VE UYGULAMASI

Merve Gökşin KARAASLAN

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

155 + xix sayfa

Danışman: Doç. Dr. Burhan ATEŞ

Doku yapıştırıcıları klinik cerrahisinde karşılaşılan sorunları önlemede destek sağlayan biyomalzemelerdir. Tez kapsamında doğal poliol kaynağı olarak kafeik asit, katekol, protokateşik asit etil ester ve klorojenik asit gibi polifenoller, poli(etilen glikol) (PEG200) ve alifatik diizosiyanatlar (hekzametilen diizosiyanat, izofuran diizosiyanat, 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan) kullanılarak, güçlü yapışabilen biyoyumlu poliüretan doku yapıştırıcıların sentezi, karakterizasyonu, *in vitro* ve *in vivo* uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen poliüretanlar FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC, elemental analiz ve sıvı temas açısı teknikleri ile yapısal olarak tanımlanmıştır. Sentezlenen polifenol temelli poliüretanlara ait yapışma gücü testi sonuçlarına göre en yüksek yapışma gücünün 459,6±86,8 kPa değeriyle NPU-PEG-C poliüretanına ait olduğu saptanmıştır. Biyobozunurluk deneylerinde 8. haftanın sonunda %15-30 aralığında bir biyobozunurluk tespit edilmiştir. Sentezlenen poliüretanların protein adsorbsiyonu düzeyleri 15-55 µg BSA/cm² ve 10-40 µg fibrinojen/cm² aralığında tespit edilmiştir. *In vitro* biyoyumluluk çalışmasında, tüm poliüretanların RAOEC hücrelerinde genel olarak % 85'in üzerinde hücre canlılığı gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca *in vivo* biyoyumluluk testinde elde edilen histolojik ve biyokimyasal verilerin hücre canlılığı sonuçları ile oldukça paralel olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda polifenol temelli, yapıştırma gücü yüksek, biyobozunur, *in vitro* ve *in vivo* olarak biyoyumlu poliüretan doku yapıştırıcıları ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polifenol, doku yapıştırıcı, poliüretan, biyoyumluluk

ABSTRACT

PhD Thesis

THE SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF BIOCOMPATIBLE POLYURETHANE TISSUE ADHESIVES BASED ON POLYPHENOL

Merve Gökşin KARAASLAN

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

155 + xix pages

Supervisor: Assoc. Prof. Burhan ATEŞ

Tissue adhesives are biomaterials providing support in prevention of problems in clinical surgery. In this thesis content, the synthesis, characterization and *in vitro* and *in vivo* application of strong sealable and biocompatible polyurethane tissue adhesives were carried out using polyphenols such as caffeic acid, catechol, protocatechuic acid ethyl ester and chlorogenic acid as natural polyols source, polyethylene glycol (PEG200) and aliphatic diisocyanates (hexamethylene diisocyanate, isophorone diisocyanate, 4,4'-diisocyanodicyclohexylmethane).

Synthesized polyurethanes were examined by FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC, elemental analysis and contact angle of water in terms of structure. The highest adhesion strength was determined as 459.6 ± 86.8 kPa for NPU-PEG-C in adhesion strength test for synthesized polyphenol-based polyurethanes. At the end of 8 weeks, biodegradability was identified at range of 15-30% in biodegradability tests. The protein adsorption levels of synthesized polyurethanes were determined at the range of $15-55 \mu\text{g BSA}/\text{cm}^2$ ve $10-40 \mu\text{g fibrinogen}/\text{cm}^2$. In *in vitro* biocompatibility test. All polyurethanes showed at high cell viability with the value of above 85% on RAOEC cells in *in vitro* biocompatibility test. In addition to, obtained histological and biochemical data from *in vivo* biocompatibility test were identified to be quite parallel with cell viability results.

As a result of, the polyphenol-based polyurethane tissue adhesives were developed with high adhesion strength, biodegradable, *in vitro* and *in vivo* biocompatible properties.

Key Words: Polyphenol, tissue adhesive, polyurethane, biocompatibility

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan, deneysel çalışmalarım sırasında ilgi ve anlayış göstererek desteğini esirgmeden her türlü yardımı sağlayan, bilimsel vizyon kazanmamdaki en büyük destekçim danışman hocam Sayın Doç. Dr. Burhan ATEŞ’e

Tezimin deneysel aşamasında engin bilgi ve deneyimleriyle desteğini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Süleyman KÖYTEPE’ye,

Tezimin deneysel aşamasında yardımlarını gördüğüm Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof Dr. Emir Baki DENKBAŞ’a ve Dr. Murat DEMİRBİLEK’e ,

Farmakolojik çalışmalarda yardımlarını esirgemeyen İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR’a ve histolojik incelemeleri gerçekleştiren İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof Dr. Nigar VARDI’ya,

Çalışmalarım boyunca maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşım Selam GÜLGEN’e, deneysel katkılarından dolayı Sevgi BALCIOĞLU’na, çalışmalarım süresince yanımda olan fizyokimya laboratuvarı çalışma ARKADAŞLARIM’a

Doktora eğitim süresince manevi desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim sevgili dostlarım Ebru KAYA, Nesrin AYDOĞAN MUTLU ve Sürâ KAZMAZ MENDEŞ’e

Minnettarlığımı kelimelerle anlatamayacağım sevgili meslektaşım ablam Yrd. Doç. Dr. Nagihan M. KARAASLAN ve kardeşim Dr. M. Buğra KARAASLAN’a, hayatımın her döneminde yanımda olan maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili ANNEM ve BABAM’a

Teşekkür ederim...

Çalışmayı 111T104 nolu “Anastomoz Kaçaklarının Engellenmesinde Kullanılmak Üzere Doğal Bileşenli Biyoyumlu Polimerik Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulanması” başlıklı proje ile destekleyen TÜBİTAK’a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında TÜBİTAK-BİDEB-2211-C programı kapsamında burs almamı sağlayan TÜBİTAK’a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xv
SİMGE DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Doku Yapıştırıcıları.....	3
2.1.1. Biyolojik temelli doku yapıştırıcıları.....	4
2.1.1.1. Fibrin temelli doku yapıştırıcıları.....	4
2.1.1.2. Jelatin temelli doku yapıştırıcıları.....	7
2.1.1.3. Albumin temelli doku yapıştırıcıları.....	10
2.1.1.4. Polisakkarit temelli doku yapıştırıcıları.....	11
2.1.1.4.1. Kitosan temelli doku yapıştırıcıları.....	11
2.1.1.4.2. Dekstran temelli doku yapıştırıcıları.....	13
2.1.1.4.3. Kondroitin sülfat temelli doku yapıştırıcıları.....	16
2.1.1.5. Midye protein doku yapıştırıcıları.....	18
2.1.2. Sentetik ve yarı sentetik temelli doku yapıştırıcıları.....	20
2.1.2.1. Siyanoakrilat temelli doku yapıştırıcıları.....	20
2.1.2.2. Poli(etilen glikol) temelli doku yapıştırıcıları.....	23
2.1.2.3. Poliester temelli doku yapıştırıcıları.....	25
2.1.2.4. Poliüretan temelli doku yapıştırıcıları.....	27

3. MATERYAL VE METOD.....	32
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	33
3.3. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcılarının Sentezi	34
3.4. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcıların Yapısal ve Yüzeysel Özelliklerinin Karakterizasyonu.....	34
3.5. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcıların Termal Karakterizasyonu.....	35
3.6. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcılarının Yapıştırma Testi	36
3.7. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcıların Biyobozunurluk Testleri.....	37
3.8. Sentezlenen Poliüretanların BSA ve Fibrinojen Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi	37
3.9. <i>İn Vitro</i> Hücre Kültür Sisteminde Poliüretanların Biyouyumluluk Özelliklerinin Ölçülmesi	37
3.10. Poliüretanların <i>İn Vivo</i> Biyouyumluluk Testi için Deneysel Hayvan Modellemesi.....	39
3.10.1. Histolojik değerlendirme.....	40
3.10.2. Biyokimyasal değerlendirme.....	40
3.10.2.1. Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü	40
3.10.2.2. Nitrik oksit (NO) ölçümü.....	41
3.11. İstatistiksel Analiz.....	41
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	42
4.1. Hekzametilen Diizosiyanat Kullanılarak Sentezlenen Poliüretanların Karakterizasyonu.....	43
4.1.1. LPU-PEG-CA poliüretan yapılarının karakterizasyonu.....	43
4.1.2. LPU-PEG-C poliüretan yapılarının karakterizasyonu.....	47
4.1.3. LPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının karakterizasyonu.....	51
4.1.4. LPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının karakterizasyonu	55

4.2. İzofuran Diizosiyanat Kullanılarak Sentezlenen Poliüretanların Karakterizasyonu.....	59
4.2.1. IPU-PEG-CA poliüretan yapılarının karakterizasyonu	59
4.2.2. IPU-PEG-C poliüretan yapılarının karakterizasyonu	64
4.2.3. IPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının karakterizasyonu.....	68
4.2.4. IPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının karakterizasyonu	73
4.3. 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan Kullanılarak Sentezlenen Poliüretanların Karakterizasyonu.....	77
4.3.1. NPU-PEG-CA poliüretan yapılarının karakterizasyonu	77
4.3.2. NPU-PEG-C poliüretan yapılarının karakterizasyonu	81
4.3.3. NPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının karakterizasyonu	85
4.3.4. NPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının karakterizasyonu.....	89
4.4. Çalışma Kapsamında Sentezlenen Poliüretanlara Ait Elementel Analiz ve NMR Sonuçları.....	92
4.5. Sentezlenen Poliüretan Yapılarına Ait Yapıştırıcı Güç Testi Ölçüm Sonuçları.....	97
4.5.1. NPU-PEG-CA poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları	97
4.5.2. NPU-PEG-C poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları	98
4.5.3. NPU-PEG-PCA poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları.....	100
4.5.4. NPU-PEG-CLA poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları	101
4.6. Sentezlenen yapıların Protein (BSA ve Fibrinojen) Adsorpsiyon Özellikleri	102
4.6.1. BSA adsorpsiyonu	102
4.6.2. Fibrinojen adsorpsiyonu	103
4.7. Sentezlenen Yapıların Biyobozunurluk Özellikleri.....	104
4.7.1. Poliüretanların % kütle kaybına göre biyobozunurluk sonuçları	104

4.7.2. Biyobozunurluk sürecine ait FTIR sonuçları	107
4.7.2.1. NPU-PEG-CA poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları	108
4.7.2.2. NPU-PEG-C poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları	110
4.7.2.3. NPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları	112
4.7.2.4. NPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları.....	114
4.7.3. NPU-PEG-CA ve NPU-PEG-C poliüretan yapılarının biyobozunurluk sürecine ait SEM görüntüleri.....	116
4.8. NPU-PEG-CA, NPU-PEG-C, NPU-PEG-PCA ve NPU-PEG-CLA Poliüretan Yapılarının <i>İn Vitro</i> Hücre Kültür Sisteminde Biyouyumluluk Özelliklerine Ait Ölçüm Sonuçları	118
4.9. NPU-PEG-CA ve NPU-PEG-C Poliüretan Yapılarının <i>İn Vivo</i> Hayvan Deneylerinde Biyouyumluluk Özelliklerine Ait Ölçüm Sonuçları	121
4.9.1. <i>İn Vivo</i> hayvan deneylerinde alınan doku örneklerinin histolojik değerlendirmesi	123
4.9.1.1. Nötrofil infiltrasyonu	124
4.9.1.2. Lenfosit infiltrasyonu	125
4.9.1.3. Makrofaj infiltrasyonu	127
4.9.1.4. Mast hücre yoğunluğu.....	128
4.9.1.5. Kollajen yoğunluğu.....	129
4.9.2. <i>İn Vivo</i> hayvan deneylerinde alınan doku örneklerinin biyokimyasal değerlendirmesi	131
5. SONUÇ TARTIŞMA.....	133
6. KAYNAKLAR.....	139
7. ÖZGEÇMİŞ.....	148

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1.	a) Genipin ve b) Amin bağlı genipin yapısı	6
Şekil 2.2.	GRF ve GRFG yapıştırıcı mekanizması a) formaldehit ile oluşturulan jelatin çapraz ağ, b) formaldehit ile oluşturulan resersinol çapraz ağ yapısı	7
Şekil 2.3.	Jelatin-PLGA-Karbodiimit çapraz bağlama sistemi	9
Şekil 2.4.	Albumin-glutaraldehit çapraz ağ yapısı	10
Şekil 2.5.	a) Kitin ve b) Kitosan yapısı	11
Şekil 2.6.	a) Dekstran aldehit ve b) Sekiz kollu PEG-amin yapısı	14
Şekil 2.7.	Tris(2-aminoetil) ile işlevselleştirilmiş sekiz kollu PEG-amin yapısı	15
Şekil 2.8.	Kondroitin sülfat polimer yapısı	17
Şekil 2.9.	a) Metil-siyanoakrilat (MCA) ve b) Etil-siyanoakrilat (ECA) yapısı	21
Şekil 2.10.	a) N-bütil-siyanoakrilat (BCA) ve b) 2-oktil-siyanoakrilat (ECA) yapısı	22
Şekil 2.11.	Poliüretan yapısı	27
Şekil 3.1.	Doku yapıştırıcı örneklerinin yapıştırma test uygulaması	36
Şekil 4.1.	LPU-PEG-CA'ya ait şematik gösterim	44
Şekil 4.2.	LPU-PEG-CA'ya ait FTIR spektrumları	44
Şekil 4.3.	LPU-PEG-CA'ya ait TGA termogramları	45
Şekil 4.4.	LPU-PEG-CA'ya ait DTA termogramları	46
Şekil 4.5.	LPU-PEG-CA'ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	46
Şekil 4.6.	LPU-PEG-CA'ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	47
Şekil 4.7.	LPU-PEG-C'ye ait şematik gösterim	48
Şekil 4.8.	LPU-PEG-C'ye ait FTIR spektrumları	49
Şekil 4.9.	LPU-PEG-C'ye ait TGA termogramları	49

Şekil 4.10.	LPU-PEG-C' ye ait DTA termogramları	50
Şekil 4.11.	LPU-PEG-C' ye ait DSC termogramları ve Tg değerleri	50
Şekil 4.12.	LPU-PEG-C' ye ait sıvı temas açısı görüntüleri	51
Şekil 4.13.	LPU-PEG-PCA' ya ait şematik gösterim	51
Şekil 4.14.	LPU-PEG-PCA' ya ait FTIR spektrumları	52
Şekil 4.15.	LPU-PEG-PCA' ya ait TGA termogramları	53
Şekil 4.16.	LPU-PEG-PCA' ya ait DTA termogramları	54
Şekil 4.17.	LPU-PEG-PCA' ya ait DSC termogramları	54
Şekil 4.18.	LPU-PEG-PCA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	55
Şekil 4.19.	LPU-PEG-CLA' ya ait şematik gösterim	56
Şekil 4.20.	LPU-PEG-CLA' ya ait FTIR spektrumları	56
Şekil 4.21.	LPU-PEG-CLA' ya ait TGA termogramları	57
Şekil 4.22.	LPU-PEG-CLA' ya ait DTA termogramları	57
Şekil 4.23.	LPU-PEG-CLA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	58
Şekil 4.24.	LPU-PEG-CLA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	59
Şekil 4.25.	IPU-PEG-CA' ya ait şematik gösterim	60
Şekil 4.26.	IPU-PEG-CA' ya ait FTIR spektrumları	61
Şekil 4.27.	IPU-PEG-CA' ya ait TGA termogramları	61
Şekil 4.28.	IPU-PEG-CA' ya ait DTA termogramları	62
Şekil 4.29.	IPU-PEG-CA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	63
Şekil 4.30.	IPU-PEG-CA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	63
Şekil 4.31.	IPU-PEG-C' ya ait şematik gösterim	64
Şekil 4.32.	IPU-PEG-C' ya ait FTIR spektrumları	65
Şekil 4.33.	IPU-PEG-C' ya ait TGA termogramları	66
Şekil 4.34.	IPU-PEG-C' ya ait DTA termogramları	66

Şekil 4.35.	IPU-PEG-C' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	67
Şekil 4.36.	IPU-PEG-C' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	68
Şekil 4.37.	PU-PEG-PCA' ya ait şematik gösterim	68
Şekil 4.38.	IPU-PEG-PCA' ya ait FTIR spektrumları	69
Şekil 4.39.	IPU-PEG-PCA' ya ait TGA termogramları	70
Şekil 4.40.	IPU-PEG-PCA' ya ait DTA termogramları	71
Şekil 4.41.	IPU-PEG-PCA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	72
Şekil 4.42.	IPU-PEG-PCA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	72
Şekil 4.43.	IPU-PEG-CLA' ya ait şematik gösterim	73
Şekil 4.44.	IPU-PEG-CLA' ya ait FTIR spektrumları	74
Şekil 4.45.	IPU-PEG-CLA' ya ait TGA termogramları	74
Şekil 4.46.	IPU-PEG-CLA' ya ait DTA termogramları	75
Şekil 4.47.	IPU-PEG-PCA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	76
Şekil 4.48.	IPU-PEG-CA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	77
Şekil 4.49.	NPU-PEG-CA' ya ait şematik gösterim	78
Şekil 4.50.	NPU-PEG-CA' ya ait FTIR spektrumları	79
Şekil 4.51.	NPU-PEG-CA' ya ait TGA termogramları	79
Şekil 4.52.	NPU-PEG-CA' ya ait DTA termogramları	80
Şekil 4.53.	NPU-PEG-CA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri	80
Şekil 4.54.	NPU-PEG-CA' ya ait sıvı temas açısı ölçümleri	81
Şekil 4.55.	NPU-PEG-C' ye ait şematik gösterim	82
Şekil 4.56.	NPU-PEG-C' ye ait FTIR spektrumları	83
Şekil 4.57.	NPU-PEG-C' ye ait TGA termogramları	83
Şekil 4.58.	NPU-PEG-C' ye ait DTA termogramları	84
Şekil 4.59.	NPU-PEG-C' ye ait DSC termogramları	84

Şekil 4.60.	NPU-PEG-C' ye ait sıvı temas açısı görüntüleri	85
Şekil 4.61.	NPU-PEG-PCA' ya ait şematik gösterim	85
Şekil 4.62.	NPU-PEG-PCA' ya ait FTIR spektrumları	86
Şekil 4.63.	NPU-PEG-PCA' ya ait TGA termogramları	87
Şekil 4.64.	NPU-PEG-PCA' ya ait DTA termogramları	87
Şekil 4.65.	NPU-PEG-PCA' ya ait DSC termogramları	88
Şekil 4.66.	NPU-PEG-PCA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	88
Şekil 4.67.	NPU-PEG-CLA' ya ait şematik gösterimi	89
Şekil 4.68.	NPU-PEG-CLA' ya ait FTIR spektrumları	90
Şekil 4.69.	NPU-PEG-CLA' ya ait TGA termogramları	90
Şekil 4.70.	NPU-PEG-CLA' ya ait DTA termogramları	91
Şekil 4.71.	NPU-PEG-CLA' ya ait DSC termogramları	91
Şekil 4.72.	NPU-PEG-CLA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri	92
Şekil 4.73.	NPU-PEG-CA-%10 polimerine ait NMR spektrumu	94
Şekil 4.74.	NPU-PEG-C-%10 polimerine ait NMR spektrumu	95
Şekil 4.75.	NPU-PEG-PCA-%10 polimerine ait NMR spektrumu	95
Şekil 4.76.	NPU-PEG-CLA-%10 polimerine ait NMR spektrumu	96
Şekil 4.77.	A) NPU-PEG-CA' ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, B) NPU-PEG-CA-%5, C) NPU-PEG-CA-%10, D) NPU-PEG-CA-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi	98
Şekil 4.78.	A) NPU-PEG-C' ye ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, B) NPU-PEG-C-%5, C) NPU-PEG-C-%10, D) NPU-PEG-C-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi	99
Şekil 4.79.	A) NPU-PEG-PCA' ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, B) NPU-PEG-PCA-%5, C) NPU-PEG-PCA-%10, D) NPU-PEG-PCA-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi	100

Şekil 4.80.	A) NPU-PEG-CLA' ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, B) NPU-PEG-CLA-%5, C) NPU-PEG-CLA-%10, D) NPU-PEG-CLA-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi	102
Şekil 4.81.	Polifenol temelli poliüretanların BSA adsorpsiyon miktarları	103
Şekil 4.82.	Polifenol temelli poliüretanların fibrinojen adsorpsiyon miktarları	104
Şekil 4.83.	NPU-PEG-CA' ya ait biyobozunurluk sonuçları	105
Şekil 4.84.	NPU-PEG-C' ye ait biyobozunurluk sonuçları	106
Şekil 4.85.	NPU-PEG-PCA' ya ait biyobozunurluk sonuçları	106
Şekil 4.86.	NPU-PEG-CLA' ya ait biyobozunurluk sonuçları	107
Şekil 4.87.	NPU-PEG-CA-%5' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	109
Şekil 4.88.	NPU-PEG-CA-%10' a ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	109
Şekil 4.89.	NPU-PEG-CA-%15' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	110
Şekil 4.90.	NPU-PEG-C-%5' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	111
Şekil 4.91.	NPU-PEG-C-%10' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	111
Şekil 4.92.	NPU-PEG-C-%15' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	112
Şekil 4.93.	NPU-PEG-PCA-%5' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	113
Şekil 4.94.	NPU-PEG-PCA-%10'a ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	113
Şekil 4.95.	NPU-PEG-PCA-%15'e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	114
Şekil 4.96.	NPU-PEG-CLA-%5'e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	115

Şekil 4.97.	NPU-PEG-CLA-%10' a ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	115
Şekil 4.98.	NPU-PEG-CLA-%15' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları	116
Şekil 4.99.	NPU-PEG-CA-%10' a ait biyobozunurluk deney başlangıç ve 8. hafta sonundaki SEM görüntüleri	117
Şekil 4.100.	NPU-PEG-C-%10' a ait biyobozunurluk deney başlangıç ve 8. hafta sonundaki SEM görüntüleri	117
Şekil 4.101.	% 5 oranında polifenol içeren poliüretanların üzerine RAOEC hücrelerinin tutunma görüntüsü (A) Kontrol, B) NPU-PEG-CA C) NPU-PEG-C, D) NPU-PEG-PCA E) NPU-PEG-CLA	118
Şekil 4.102.	% 10 oranında polifenol içeren poliüretanların üzerine RAOEC hücrelerinin tutunma görüntüsü (A) Kontrol, B) NPU-PEG-CA C) NPU-PEG-C, D) NPU-PEG-PCA E) NPU-PEG-CLA	118
Şekil 4.103.	% 15 oranında polifenol içeren poliüretanların üzerine RAOEC hücrelerinin tutunma görüntüsü (A) Kontrol, B) NPU-PEG-CA C) NPU-PEG-C, D) NPU-PEG-PCA E) NPU-PEG-CLA	118
Şekil 4.104.	% 5 oranında polifenol içeren poliüretanların RAOEC hücreleri üzerine etkisi	119
Şekil 4.105.	% 10 oranında polifenol içeren poliüretanların RAOEC hücreleri üzerine etkisi	120
Şekil 4.106.	% 15 oranında polifenol içeren poliüretanların RAOEC hücreleri üzerine etkisi	121
Şekil 4.107.	Poliüretanların <i>in vivo</i> biyoyumluluk testi için deneysel hayvan modellemesi	123
Şekil 4.108.	1 ve 6 haftalık deney gruplarında nötrofil infiltrasyonu (H-E; X40)	125
Şekil 4.109.	1 ve 6 haftalık deney gruplarında lenfosit infiltrasyonu (oklar), (H-E; X40)	126
Şekil 4.110.	1 ve 6 haftalık deney gruplarında makrofajlar (oklar) (PAS; X40)	127
Şekil 4.111.	1 ve 6 haftalık deney gruplarında izlenen mast hücresi (oklar) (Metil-green-prolin; X40)	129

Şekil 4.112.	1 ve 6 haftalık gruplarda izlenen kollajen (ok), ve kollajen kaybı (yıldızlar) (Masson's trichrom; X40)	130
Şekil 4.113.	Doku örneklerinde MPO aktivitesi	132
Şekil 4.114.	Doku örneklerinde NO aktivitesi	132

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1.	Protein temelli doku yapıştırıcıları	12
Tablo 2.2.	Ticari olarak kullanılan polisakkarit temelli doku yapıştırıcılar	17
Tablo 2.3.	Ticari olarak kullanılan sentetik temelli doku yapıştırıcılar	26
Tablo 3.1.	Sentez çalışmasında kullanılan polifenol bileşikleri	32
Tablo 3.2.	Sentez çalışmasında kullanılan alifatik izosiyanat bileşikleri	33
Tablo 4.1.	Alifatik yapılı 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan kullanılarak sentezlenen poliüretanlara ait elementel analiz sonuçları	93
Tablo 4.2.	NPU-PEG-CA'ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları	97
Tablo 4.3.	NPU-PEG-C 'ya ait yapıştırıcı testi güç ölçüm sonuçları	99
Tablo 4.4.	NPU-PEG-PCA'ya ait yapıştırıcı testi güç ölçüm sonuçları	101
Tablo 4.5.	NPU-PEG-CLA'ya ait yapıştırıcı testi güç ölçüm sonuçları	101
Tablo 4.6.	Nötrofil infiltrasyonu skorları	124
Tablo 4.7.	Lenfosit infiltrasyonu	126
Tablo 4.8.	Makrofaj yoğunluğu	128
Tablo 4.9.	Mast hücre yoğunluğu	128
Tablo 4.10.	Kollajen yoğunluğu	130

SİMGE DİZİNİ

BCA	N-bütil-siyanoakrilat
BSA	Bovine serum albümin
CA	Siyanoakrilat
CS	Kondroidin sülfat
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
ECA	Etil siyanoakrilat
FTIR	Fourier Transform İnfrared Spektroskopi
IPU	İzofuran diizosiyanat
IPU-PEG-CA -%5	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %5 kafeik asit, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-CA -%10	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %10 kafeik asit, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-CA-%15	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %15 kafeik asit, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-C-%5	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %5 katekol, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-C-%10	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %10 katekol, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-C-%15	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %15 katekol, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-PCA-%5	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %5 protokateşik asit etil ester, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-PCA-%10	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %10 protokateşik asit etil ester, %90 PEG ihtiva eden poliüretan

IPU-PEG-PCA-%15	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %15 protokateşik asit etil ester, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-CLA-%5	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %5 klorojenik asit, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-CLA-%10	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %10 klorojenik asit, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
IPU-PEG-CLA-%15	İzofuran diizosiyanat ile sentezlenen %15 klorojenik asit, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU	Lineer poliüretan (hekzametilen diizosiyanat)
LPU-PEG-CA -%5	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %5 kafeik asit, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-CA-%10	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %10 kafeik asit, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-CA-%15	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %15 kafeik asit, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-C-%5	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %5 katekol, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-C-%10	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %10 katekol, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-C-%15	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %15 katekol, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-PCA-%5	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %5 protokateşik asit etil ester, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-PCA-%10	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %10 protokateşik asit etil ester, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-PCA-%15	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %15 protokateşik asit etil ester, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-CLA-%5	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %5 klorojenik asit, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
LPU-PEG-CLA-%10	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %10 klorojenik asit, %90 PEG ihtiva eden poliüretan

LPU-PEG-CLA-%15	Hekzametilen diizosiyanat ile sentezlenen %15 klorojenik asit, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
MCA	Metil siyanoakrilat
MPO	Myeloperoksidaz
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NO	Nitrik oksit
NPU	Nonaromatik poliüretan (4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan)
NPU-PEG-CA-%5	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %5 kafeik asit, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-CA-%10	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %10 kafeik asit, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-CA-%15	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %15 kafeik asit, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-C-%5	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %5 katekol, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-C-%10	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %10 katekol, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-C-%15	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %15 katekol, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-PCA-%5	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %5 protokateşik asit etil ester, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-PCA-%10	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %10 protokateşik asit etil ester, %90 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-PCA-%15	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %15 protokateşik asit etil ester, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-CLA-%5	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %5 klorojenik asit, %95 PEG ihtiva eden poliüretan
NPU-PEG-CLA-%10	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %10 klorojenik asit, %90 PEG ihtiva eden poliüretan

NPU-PEG-CLA-%15	4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen %15 klorojenik asit, %85 PEG ihtiva eden poliüretan
OCA	Oktil siyanoakrilat
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PE	Polietilen
PEG	Poli(etilen glikol)
PMMA	Polimetilmetakrilat
PP	Polipropilen
PTFE	Politetrafloroetilen
PU	Poliüretan
PVC	Polivinilklorür
SDS	Sodyumdodesil sülfat
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
THF	Tetrahidrofuran
TGA	Termogravimetrik Analiz

1. GİRİŞ

Son yıllarda sentetik ve biyolojik yollarla hazırlanan doku yapıştırıcıları cerrahi operasyonlardaki biyolojik sıvı kaçaklarını önlemek ve yaraların tedavisinde kullanılmak üzere oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Doku yapıştırıcılarının hızlı uygulanması, daha az travmatik kapatma, daha az ağrı, kolay şekil alması ve kozmetik sonuç vermesi cerrahi işlemlerde uygulanmasının en önemli etkenleri arasında sayılabilir.

Cerrahi işlemlerde kullanılan dikişler, zımba telleri ve mekanik bağlantı elemanları dokuları birleştirmek için yaygın olarak uygulanan yöntemlerdir. Bununla beraber mekanik doku bağlayıcılarının fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle hücresel ve anatomik bütünlüğü bozulan dokunun iyileşme sürecini yavaşlatması kaçaklara neden olmakta ve bu önemli bir dezavantaj olarak düşünülmektedir. (Lloyd vd., 2007; Tajirian ve Goldberg, 2010). Bu bağlamda alternatif kapatma sağlayacak veya yardımcı materyal olarak kullanılacak doku yapıştırıcı sistemleri geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar oldukça önemlidir.

Günümüzde farklı kaynaklara dayanan ve farklı amaçlar için kullanım alanı bulan çok sayıda biyolojik ve sentetik temelli yapıştırıcı mevcuttur. Doku yapıştırıcıların düzgün yara iyileşmesini sağlaması için yeterli mukavemete sahip olması, yabancı cisim reaksiyonu göstermemesi, biyolojik olarak parçalanabilir özellikte olması ve hızlı bir şekilde uygulanabilir olması istenir. Bu bağlamda biyolojik temelli doku yapıştırıcıları ihtiyacı tam olarak karşılamamakta ve maliyetinin yüksek olması kullanımını sınırlamaktadır. Biyolojik temelli yapıştırıcıların kullanımındaki sınırlama, istenilen özellik ve formülasyonda hazırlanabilen sentetik doku yapıştırıcıların kullanımının artmasına ve araştırmaların bu alanda ilerlemesine neden olmaktadır. Keza sentetik temelli yapıştırıcıların eldesinde doğal kaynakların kullanılması, sağlık açısından risk taşımayan yarı sentetik yapıştırıcıların dizayn edilmesinde oldukça önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışma yarı sentetik doku yapıştırıcı sistemlerine yeni bir alternatif oluşturmayı amaçlamış olup, antioksidan özelliğe sahip polifenoller, alifatik yapıdaki diizosiyanatlar ve poli(etilen glikol) kullanılarak bir poliüretan mimarisi oluşturulmuştur. Tez kapsamında izosiyanat kaynağı olarak hekzametilen diizosiyanat, izofuran dizosiyanat ve 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan, zincir uzatıcı diol kaynağı olarak poli(etilen glikol)

(PEG) ve polifenol kaynağı olarak kafeik asit, katekol, protokateşik asit etil ester ve klorojenik asit kullanılmıştır. Sentezlenen poliüretanlar FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC, sıvı temas açısı ve elemental analiz teknikleri ile yapısal olarak tanımlanmıştır. Yapısı aydınlatılan polifenol temelli poliüretanların mekanik kararlılıkları ve yapıştırıcı özellikleri belirlenmiştir. Ayrıca yapıştırıcı gücü olan poliüretanlara protein adsorpsiyonu, biyobozunurluk, *in vitro* ve *in vivo* biyouyumluluk testleri gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda yüksek yapıştırma gücüne sahip biyouyumlu ve biyobozunur özellik gösteren polifenol temelli poliüretan yapıştırıcılar ortaya konmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doku Yapıştırıcıları

Doku yapıştırıcıları doğal yara iyileşme sürecine destek sağlayan biyomalzemelerdir. 1900' lü yıllardan bu yana varlığı bilinmekle birlikte cerrahinin çeşitli alanlarında kırk yıla aşkın bir süredir geniş kullanıma sahiptir. Tarihsel gelişim sürecinde karşılaşılan en eski yapıştırıcı türevi yaralanma bölgesinde hemostat sağlamak amacıyla geliştirilen biyolojik kökenli sistemlerdir. Biyolojik doku yapıştırıcıları o yıllarda geniş bir kullanıma sahip olmasına rağmen, kan yoluyla bulaşabilen viral hastalıklar için risk yaratması, tedavide istenilen sonucu karşılamaması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir.

Zaman içerisinde sahip olduğu dezavantajlardan ötürü biyolojik kaynaklı yapıştırıcıların yerine alternatif olabilecek sentetik kökenli yapıştırıcılar ortaya konmuştur. Sentezlenen sentetik kökenli ilk yapıştırıcı türevlerinin vücut dokularının yırtılması ile oluşan yaraların tedavisinde başarılı olmasına rağmen diğer cerrahi yaraların tedavisinde istenilen etkiyi yaratamadığı da bir gerçektir. Sentetik kökenli yapıştırıcıların yara tedavisindeki en büyük engeli kronik ve akut inflamatuvar reaksiyon oluşturmaları, düşük gerilme kuvvetine sahip olması ve kırılabilirlik özelliği nedeniyle hareketli bölgelerdeki kullanım kısıtlamasıdır.

Yayınlanan son raporlara göre Avrupa ve Amerika'da cerrahi alanda uygulanan yapıştırıcıların güvenlik, etkinlik, kullanılabilirlik, maliyet ve onay (FDA ve CE) olmak üzere beş temel gereksinimi karşılaması istenmektedir (Spotnitz ve Burks, 2008; 2010). Bu gereksinimlerin yanı sıra bir doku yapıştırıcı istenilen spesifik özellikleri de bünyesinde barındırmalıdır. İdeal bir doku yapıştırıcının istenilen en önemli özelliği biyoyumluluktur. Cerrahi yapıştırıcının biyoyumluluğu, bileşiminin ve bozunma ürünlerinin uygulandığı bölgede yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaması, pıhtı oluşum reaksiyonlarına sebebiyet vermemesi ve en az düzeyde inflamasyon yanıt oluşturmaları olarak tanımlanır. Ayrıca ideal bir doku yapıştırıcının zaman içerisinde parçalanarak yerini normal vücut dokusuna bırakması istenir. Doku yapıştırıcının hidroliz ya da enzimatik bozunma mekanizmasının yara iyileşme süreci ile uyum içerisinde olması gerekir. İdeal bir doku yapıştırıcının, bozulma süresi 3 hafta sonra başlamalı ve doğal iyileşme sürecinin tamamlandığı 6 ayın sonunda tamamen bozularak yerini normal

dokuya bırakmalıdır. Ayrıca bozunma sonrası meydana gelen ürünlerin vücut tarafından metabolize edilerek karaciğer ve böbrek aracılığıyla atılması gerekir. İdeal bir doku yapıştırıcıda istenilen bir diğer önemli özellik ise yeterli mekanik kuvvete ve esnekliğe sahip olmasıdır. Ayrıca uygulandığı dokuya uygun yapışmayı sağlamanın yanı sıra nemli ya da ıslak koşullarda bu gücün sürekliliğini korumasıda beklenir. İdeal bir doku yapıştırıcının, sinirlerin ve kan damarlarının sıkıştırmasını önlemek için kabul edilebilir bir şişme indeksine sahip olması istenir. Bunlara ilaveten ideal bir doku yapıştırıcının üretimi, saklanması ve uygulanması kolay olmalıdır (Petra, 2014).

Bu bağlamda geçmişten bugüne hem biyolojik kökenli hem de sentetik kökenli biyoyapıştırıcılar bulunmakla birlikte sahip oldukları avantaj ve dezavantajları nedeniyle yara tedavilerinde alternatif kapatma sağlayacak olan yapıştırıcı sistemler üzerine araştırmalar devam etmektedir.

2.1.1. Biyolojik temelli doku yapıştırıcıları

2.1.1.1. Fibrin temelli doku yapıştırıcıları

Fibrin yapıştırıcısı vücutta yıkılabilen, yabancı cisim reaksiyonu göstermeyen, insan fibrinojeninden elde edilen biyolojik temelli bir yapıştırıcıdır. Etkili ve güçlü bir yapıştırıcı özelliği gösteren fibrin yapıştırıcının varlığı uzun yıllardır bilinmektedir. Fibrin yapıştırıcı, yaralanma yerinde hemostat, yara iyileşme sürecinde kapatma maddesi ve vücutta hedeflenen bölgelere ilaç veya diğer biyoaktif maddelerin (örneğin, büyüme faktörleri gibi) ulaşımı için taşıyıcı mekanizma olarak kullanılabilir.

İlk kez 1909 yılında Bergel damar duvarını iyileştirmek için fibrin tozundan faydalanmış (Bergel, 1909), 1915 yılında ise Grey ve arkadaşları karaciğer ve beyin kanamalarında fibrin tamponlar ve ince fibrin plakları kullanmıştır (Grey, 1915). 1940 yılında, Young ve Medawar hayvan modellerinde kopmuş sinirleri onarmak için fibrinojen kullanırken (Young ve Medawar, 1940), Cronkite ve arkadaşları 1944 yılında deri grefti sabitlemesinde kullanılmak üzere oluşturdukları fibrin yapıştırıcıda fibrinojen ve trombini ilk kez birleştirmişlerdir (Cronkite vd., 1944). 1970’li yıllarda üretim izninin verilmesinin ardından ilgi odağı haline gelen fibrin yapıştırıcı, 1998 yılında FDA tarafından Tisseel® fibrin yapıştırıcı ismi ile onaylanmıştır.

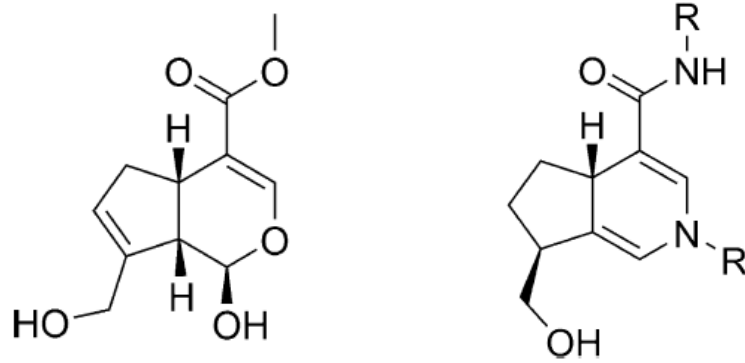
Günümüz cerrahisinde geniş kullanıma sahip olan Tisseel® yapıştırıcının yanı sıra Hemaseel APR ve Crosseal® gibi farklı oranlarda fibrinojen ve trombin içeren fibrin yapıştırıcı türevlerinin varlığı da bilinmektedir (Tablo 2.1).

Fibrin yapıştırıcı sistemleri istenilen yapıştırıcı etkiyi pıhtılaşma mekanizmasının son basamağını taklit ederek kazanmaktadır. Fibrinojen, trombin, faktör XIII, kalsiyum klorür (CaCl_2) ve aprotinin içeren Tisseel® fibrin yapıştırıcı, trombin etkisi ile trimer yapıdaki fibrinojeni fibrin monomerlerine parçalamakta ve faktör XIII fibrin monomerlerinin kovalent bağlarla bağlanıp pıhtı oluşumunu sağlarken fibrinden istenilen yapıştırıcı özellik kazanılmaktadır. İşlem esnasında fibrinolitik bir ajan olan aprotinin kullanılmakta ve oluşan fibrinin homojen bir şekilde dağılımının sağlanmasıyla ani fibrinoliz önlenmektedir. Pıhtı oluşumu hızla geliştiğinden bu komponentler uygulamadan hemen önce birleşmelidir. Lokal uygulama dual-barrel şırınga ile her iki solüsyonun aynı anda direkt yara sahasına uygulanması veya sprey aparatı konarak daha geniş bir alana uygulanması şeklinde gerçekleştirilmekte ve uygulamadan yaklaşık iki saat sonra tam yapışma sağlanmaktadır (Sierra, 1997; Radosevich vd., 1997).

Dokuya karşı herhangi bir toksik etkisi bulunmayan, yapıştırıcı etkilerini hızlı bir şekilde ve eksojen olmayan bir reaksiyon ile gösteren fibrin yapıştırıcı birçok alanda uygulama bulmasına rağmen, insan ve sığır kaynaklı maddeler içermesi nedeni ile kan yoluyla bulaşabilen viral hastalıklar için risk yaratmaktadır (Ryou ve Thompson, 2006; Beckman vd., 2007). Bunun yanı sıra maliyetinin yüksek olması, hızla donması, soğuk ortamda saklanması ve uygulama öncesi hazırlama süresinin uzunluğu gibi dezavantajlara sahiptir (Kaufman vd., 2003; Bitton vd., 2009). Ayrıca zayıf mekanik özelliklere sahip olan fibrin yapıştırıcının cerrahide olumlu katkılarının bulunmasına karşın tam anlamıyla istenilen etkiyi sağlayamadığı bilinmektedir.

Fibrin yapıştırıcının sahip olduğu bu dezavantajlar araştırmaların yönünü yapıştırıcının özelliklerini iyileştirmeye yöneltmiş ve zayıf mekanik özelliklerini bertaraf etmek amacıyla genipin (Şekil 2.1.a) ile çapraz bağ yoğunluğunun artırılmasına odaklanılmıştır (Schek vd., 2011). Amin bağlı genipin yapısındaki iki amino ucu ile yapıştırıcının çapraz bağlarına katkı sağlayan multifonksiyonel bir reaktiftir (Şekil 2.1.b) (Wang vd., 2013). Schek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fibrinojen ve genipin oranlarını değiştirerek jeller hazırlamış ve beş dakikadan daha

az sürede yapıştırıcı özellik gösteren sistemler oluşturduklarını rapor etmişlerdir (Schek vd., 2011).



Şekil 2.1. a) Genipin ve b) Amin bağlı genipin yapısı

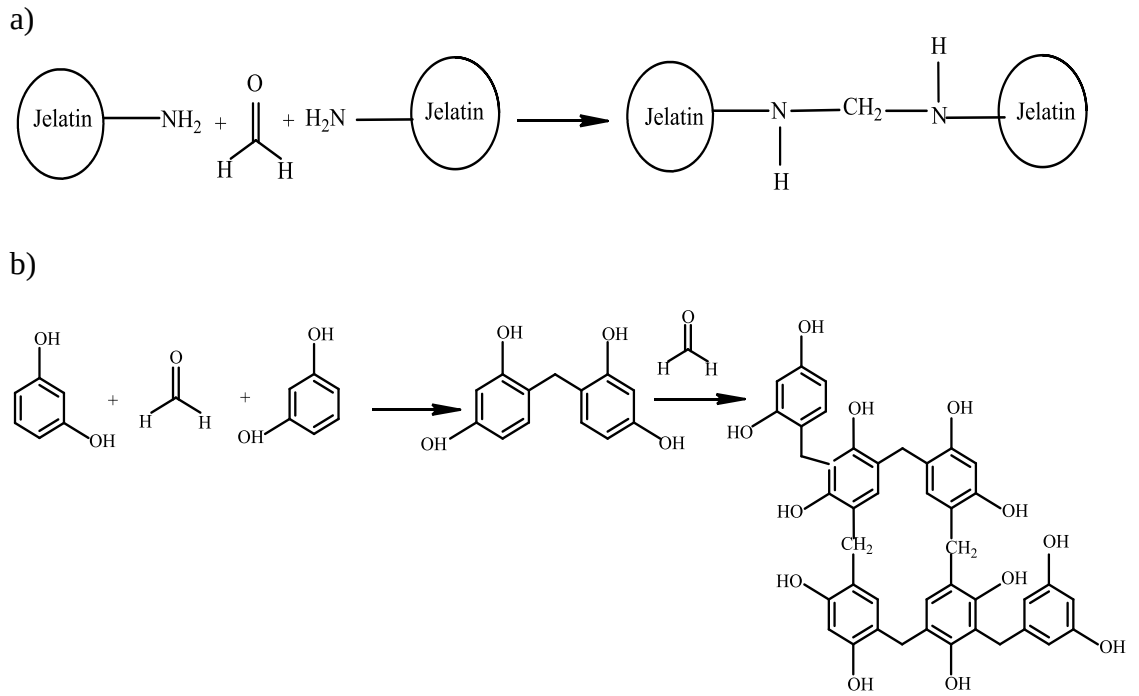
Fibrin sistemler üzerine uygulanan diğer bir çalışma ise kanama durdurma ve sızıntı önleminde hızlı ve güvenilir hemostaz elde etmek amacıyla destek malzeme olarak kollajenin kullanımına dayanmaktadır. Bu amaçla 1990 yılında insan fibrinojen, sığır trombin ve sığır aprotinin içeren bir kollajen tabaka hemostatik madde olarak TachoComb® ismiyle, 2001 yılında ise sığır trombini insan trombini ile değiştirilerek TachoComb®H ismiyle kullanıma sunulmuştur (Frilling vd., 2005).

Son yıllarda alerjik reaksiyonları önlemek amacıyla aprotonin içermeyen TachoSil® ismiyle bilinen kollajen-fibrin yapıştırıcı sistemi ortopedik ve cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır (Chapman vd., 2001 ve Parker vd., 2013) Diğer bir kollajen temelli ürün ise sığır trombin ve CaCl₂ ihtiva eden Vitagel™ yapıştırıcı sistemidir (Tablo 2.1). Bu sistem cerrahi prosedürde hemostaz için uygulama bulmaktadır (Petra vd., 2014).

Günümüzde hemen her cerrahi alanında kullanıldığı bilinen fibrin yapıştırıcılar, öncelikli olarak vasküler anastomoz, kanülasyon siteleri ve vasküler kanallar olmak üzere kardiyovasküler cerrahide kanama kontrolünde (Spotnitz vd., 1987), perikardiyal seröz sızıntısının önlenmesi (Garcia-Guereta vd., 1997) ve arteriyel sütür hatları boyunca hemostaz sağlama (Milne vd., 1995, 1996) amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca beyin omurilik sıvı sızıntısının önlenmesi, dura defektlerinin onarımında, anastomoz kaçaklarının önlenmesi, sütür desteği, doku adezyonu, vücut boşluklarının kapatılması amacıyla beyin cerrahisi, kulak burun boğaz cerrahisi, genel cerrahi, ortopedi ve travma cerrahisi, plastik cerrahisi, diş ve çene cerrahisinde kullanım alanı bulmaktadır (Spotnitz ve Welker, 1999).

2.1.1.2. Jelatin temelli doku yapıştırıcıları

Yumuşak doku uygulamalarında büyük ilgi gören jelatin temelli doku yapıştırıcısı, kollajenin kısmi hidrolizi sonucu üretilen jelatin ve farklı çapraz bağlama bileşenleri kullanarak jel oluşumunu gerçekleştirmektedir. 1960'lı yıllardan bu yana geliştirilen bir çok jelatin temelli doku yapıştırıcı varlığı bilinmekle birlikte özellikle formaldehit ve glutaraldehitin çapraz bağlayıcı ajan olarak kullanıldığı jelatin-resorsinol-formaldehit (GRF) ya da jelatin-resorsinol-formaldehit-glutaraldehit (GRFG) bilinen en iyi jelatin temelli doku yapıştırıcı örnekleridir (Tablo 2.1). GRFG yapıştırıcı, biri jelatin ve resorsinol solüsyonu, diğeri formaldehit ve glutaraldehit solüsyonu olmak üzere iki ayrı solüsyonun birleştirilmesiyle uygulanmaktadır (Suzuki ve Ikada, 2010).



Şekil 2.2. GRF ve GRFG yapıştırıcı mekanizması **a)** formaldehit ile oluşturulan jelatin çapraz ağ, **b)** formaldehit ile oluşturulan resorsinol çapraz ağ yapısı

Yapışma sırasında jelatin yapısında yer alan lizin aminoasitinin yan zincirindeki amin grupları kompleks tepkime mekanizması aracılığıyla formaldehit ya da glutaraldehit ile çapraz bağ oluştururken (Şekil 2.2.a) resorsinol grupları elektrofilik aromatik substitüsyon tepkimesi aracılığıyla bağlanmaktadır (Şekil 2.2.b).

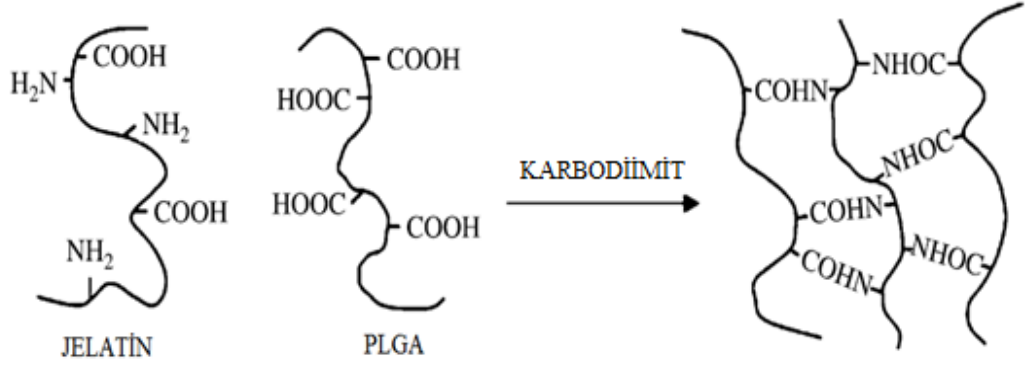
Birçok alanda uygulama bulabileceği düşünölen GRFG yapıştırıcıların yapılan çalışmalarla gastrointestinal sistemlerdeki kullanılabilirliği test edilmiştir (Bonchek vd.,1967; Bhatia, 2010; Petra vd., 2014). Bu kapsamda GRFG yapıştırıcı köpek bağırsak yaralarındaki kesiler üzerine uygulanmış ve GRFG ile kapatılan yara bölgesinin kontrol gurubu ile kıyaslandığında herhangi bir sızıntıya neden olmadığı görölmüştür (Bonchek vd., 1967). Geniş kullanım alanına sahip olmasına rağmen jelatin temelli doku yapıştırıcıları uzun süren biyobozunurluk süresi ve uygulama öncesi ısı gereksinimi gibi dezavantajları da bünyesinde barındırmaktadır (Albes vd., 1993; Nomori vd., 1999). Ayrıca çapraz bağlayıcı ajan olarak yapıştırıcının içeriğinde yer alan hem formaldehitin hem de glutaraldehitin toksik etkili olması kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür (Matsuda vd., 2012).

Bu bağlamda araştırmalar toksik etkisi olmayan farklı çapraz bağlayıcı ajanların kullanıldığı jelatin temelli yapıştırıcıların sentezi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunlardan biri Otani ve arkadaşlarının tanımladığı, içeriğinde poli (L-glutamik asit) (PLGA) ve karbodiimit barındıran, hızlı etki gösterebilen, emilebilir özellikte jelatin temeli doku yapıştırıcı türevidir. Otani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada jelatinin amino grupları ve PLGA'nın karboksil grupları arasındaki çapraz bağ oluşumunu suda çözünür özellikte karbodiimit ilavesiyle gerçekleştirmiştir (Şekil 2.3). Elde edilen hidrojelin yapıştırma gücü değerlendirildiğinde fibrin temelli yapıştırıcıya kıyasla yüksek yapıştırma gücüne sahip olduğu belirlenmiş ve hayvan model çalışmalarına göre jelin bozunma ürünlerinin inflamasyona neden olmadığı saptanmıştır (Otani vd., 1996 a, b).

Jelatin-PLGA temelli yapıştırıcının hemostatik özelliğinin incelendiği bir başka çalışmada ise hidrojelin fibrin temelli yapıştırıcıya göre daha yüksek hemostatik etki sağladığı gözlenmiş ve yüksek hemostatik etkinin güçlü yapışma özelliğine sahip hızlı jel oluşumunun bir sonucu olduğu bildirilmiştir (Otani vd., 1998). Ayrıca akciğerde hava sızıntıları üzerine etkisi araştırıldığında, güçlü yapışmanın sızıntı önlemede etkili olduğu görölmüştür (Otani vd., 1999).

Sung ve arkadaşları farklı çapraz bağlayıcı (epoksi bileşenleri, karbodiimit, genipin) ajanların kullanımını araştırdıkları çalışmalarında elde edilen jelatin jellerin sitotoksitelerini, GRF (jelatin-resorsinol-formaldehit) ve GRG (jelatin-resorsinol-glutaraldehit) jelleri ile kıyaslamalı olarak incelemiştir.

Fibroblast 3T3 hücre hattı kullanımıyla gerçekleştirilen sitotoksikite ölçümü sonucunda GRF, GRG ve epoksi bileşenli jelatin jellerin yüksek toksisite gösterdiği, karbodiimit ve genipin çapraz bağlı jelatin jellerin ise toksik etki yaratmadığı gözlenmiştir (Sung vd., 1999).



Şekil 2.3. Jelatin-PLGA-Karbodiimit çapraz bağlama sistemi

Matsuda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, aktif ester grubu içeren disüksinimidil tartarat (DST) çapraz bağlayıcı ajanı kullanarak jelatin temelli jel elde etmişlerdir. Ayrıca geliştirilen yeni jelatin–DST jelin dokuya bağlanması ve yapıştırma gücünün artırılması amacıyla kolesterol grupları ile jelatin yapısında yer alan amin grupları modifiye edilmiştir. Bu sayede kolesterol grubu ihtiva eden jelin hücre yağ tabakasında bağ oluşturduğu görülmüş ve daha güçlü bağlanmaların oluşacağı öne sürülmüştür. Kolesterol ihtiva eden jelatin jellerin kolesterol içermeyen jelatin jellere kıyasla 6 kat daha fazla bağlanma gücüne sahip olduğunda bildirilmiştir (Matsuda vd., 2012).

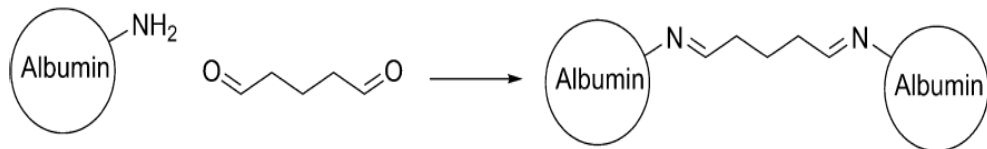
Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda fotokimyasal polimerizasyon tekniği kullanımı ile çapraz bağlanma yapabilen jelatin temelli doku yapıştırıcı sentezlenmiştir. Bu bağlamda Elvin ve arkadaşları fotokimyasal reaksiyon sonrası sentezledikleri jelatin temelli doku yapıştırıcının, yüksek yapışma gücüne (>100 kpa), esnekliğe (>% 600 uzatma kırmak için) ve gerilme mukavemetine (yaklaşık 2.0 Mpa) sahip olduğunu bildirmiştir. Fotokimyasal ajan olarak ditirozin kullanıldığı jelatin yapıştırıcın akciğer, vasküler ve gastrointestinal yaralarda minimal inflamasyon, iyi yara iyileşmesi ve etkili yapışma gösterdiği ise ifade edilmiştir (Elvin vd., 2010).

Cerrahi operasyonlar sırasında meydana gelen kanamayı önlemede etkisi olduğu düşünülen jelatin temelli doku yapıştırıcıların bugün özellikle hava kaçaklarının önlenmesinde (Nomori vd., 2000), aortik diseksiyon onarımında ve idrar yolu ameliyatı tedavilerinde tercih edildiği bilinmektedir.

2.1.1.3. Albumin temelli doku yapıştırıcıları

Doku yapıştırıcıların yeni bir sınıfını temsil etmekte olan albumin temelli yapıştırıcılar, yara bölgesinde etkili bir yapıştırma sağlamaktadır. Biyopolimerin yapıştırıcı etkisi içeriğinde yer alan glutaraldehit molekülünün hem albumin yapısındaki lizin grupları hem de doku proteinleri arasındaki etkileşiminden kaynaklanır (Şekil 2.4). 2001 yılında BioGlue® ismiyle onaylanan albumin -temelli yapıştırıcılar özellikle akut kalp yetmezliği ve kardiyovasküler cerrahide kullanım alanına sahiptir (Tablo 2.1). BioGlue® yapıştırıcının kardiyovasküler cerrahide kullanımının araştırıldığı bir çalışmada, uygun ve doğru teknikler ile yapıştırıcının güvenli ve etkili olduğu vurgulanmaktadır (Zehr, 2007).

Ancak BioGlue® içeriğinde bulundurduğu glutaraldehitin toksik etkisi nedeniyle inflamatuvar etki gösterdiğinden cerrahi operasyonlarda kullanımından kaçınılmaktadır (Küçükaksu vd., 2000; Reece vd., 2001; Chen vd., 2006). Ayrıca yapıştırıcının nörotoksik etki yarattığı ve içeriğinde sığır albümin kullanımının alerjik reaksiyonlara yol açtığı bildirilmektedir. Bu kapsamda Fürst ve Banerjee yapıştırıcı içeriğindeki glutaraldehitin hem *in vitro* hem de *in vivo* toksisitesini araştırmıştır. BioGlue® uygulamasının tavşan akciğer ve karaciğer dokuları üzerine ciddi olumsuz etkilere yol açtığı, aort dokularında ise orta dereceli inflamasyona sebep olduğu görülmüştür (Fürst ve Banerjee, 2005). Başka bir çalışmada ise BioGlue® yapıştırıcının aorta için minimal inflamasyon gösterirken akciğer ve sinir dokularında yüksek toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir (Klimo, 2007).



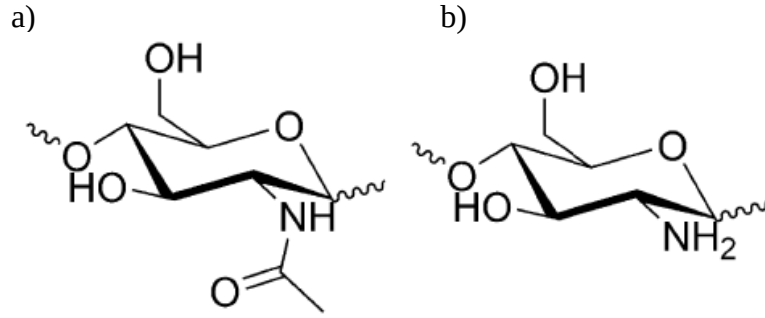
Şekil 2.4. Albumin-glutaraldehit çapraz ağ yapısı

Albumin temelli bir başka yapıştırıcı, plevral hava kaçaklarının önlenmesinde kullanılan ProGel®'dir (Tablo 2.1). İçeriğinde glutaraldehit bulunmayan yapıştırıcı, insan albumin ve uç grupları *N*-hidroksisüksinimid (NHS) ile işlevselleştirilmiş poli(etilen glikol) ihtiva etmektedir. Bu yapıştırıcı özellikle akciğer hava kaçaklarının önlenmesinde tercih edilmektedir (Petra vd., 2014).

2.1.1.4. Polisakkarit temelli doku yapıştırıcıları

2.1.1.4.1. Kitosan temelli doku yapıştırıcıları

Kitosan, doğada bol miktarda bulunan kitin molekülünün deasetilasyonu sonucu elde edilen amino polisakkarit yapısında bir biyopolimerdir (Şekil 2.5). Son yıllarda kitosan sahip olduğu olumlu özellikleri nedeniyle biyomalzeme eldesinde potansiyel kullanım alanına sahiptir. Kitosanın yapısında yer alan serbest amino grupları moleküle katyonik özellik kazandırmakta ve birçok avantajı beraberinde getirmektedir. Bu avantajlardan bir kaçı kitosan molekülünün biyoyumlu ve biyobozunur özellik göstermesi, antibakteriyel etkiye sahip olması, hücresel tutunmaya ve çoğalmaya olanak sağlaması olarak sıralanabilir. Bu sayede implant yapımında, ilaç salınım sistemlerinde, yara örtü malzeme üretiminde ve doku yapıştırıcı sentezinde kullanılmaktadır (Jayakumar vd., 2010).



Şekil 2.5. a) Kitin ve b) Kitosan yapısı

Ticari olarak uygulama bulan en önemli kitosan temelli ürün Hem Con® Bandage Pro' dur (McCarthy vd., 2008) (Tablo 2.2). Bandajın kitosanın sahip olduğu hemostatik özelliği nedeniyle karaciğer hasarlarında meydana gelen kanamaları engellediği bilinmektedir (Pusateri vd., 2003). Günümüzde kitosan temelli bir çok sızdırmazlık ürünü geliştirilmeye devam edilmektedir.

Tablo 2.1. Ticari olarak kullanılan protein temelli doku yapıştırıcıları

Ticari ürün	Kullanım Alanları	Bileşenler
Tisseel	*Kardio bypas cerrahide hemostaz, kolon anastomoz desteği	İnsan fibrinojen, fibronectin, trombin, faktör VIII, sığır aprotinin, kalsiyum klorür
Evicel	*Cerrahi işlemlerde hemostaz	İnsan fibrinojeni, trombin, faktör VIII, kalsiyum klorür
CryoSeal	*Karaciğer rezeksiyonu cerrahisinde hemostaz	İnsan fibrinojeni, trombin, fibronectin, faktör VIII, faktör VIII, vWF, plazmanın bireysel birimlerinden trombini
Hemaseel	* Cerrahi işlemlerde hemostaz	İnsan fibrinojeni, fibronectin, faktör XIII, sığır trombin, kalsiyum klorür
Crosseal®	*Karaciğer cerrahi işlemlerde hemostaz desteği	İnsan fibrinojeni, trombin, fibronectin, faktör XIII, kalsiyum klorür
TachoSil®	* Cerrahi işlemlerde hemostatik ajan	Kollajen yama, insan fibrinojeni, trombin
Vitagel™	* Cerrahi işlemlerde hemostaz desteği	Sığır kollajen, sığır trombin, hastaların kendi plazması
GRF®	* Torasik aort diseksiyonu ve hemostaz	Jelatin, resorsinol, formaldehit, glutaraldehit
BioGlue®	*Cerrahi işlemlerde hemostaz desteği	Albumin, glutaraldehit
ProGel®	* Akciğer hava kaçaklarının önlenmesi	İnsan serum albümin, NHS-PEG

2006 yılında FDA tarafından onaylanan Celox™ ismiyle bilinen kitosan temelli ürün bunlardan biridir. Klokkevold ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Celox™ kitosan temelli ürünün dil kesileri üzerindeki hemostatik özelliğini incelemiş ve etkin bir azalmanın olduğunu gözlemlemiştir (Klokkevold ve ark. 1999). Lauto ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kitosan temelli yapıştırıcının anastomoz sinirler üzerine olumlu etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (Lauto vd., 2008). Ayrıca fotopolimerizasyon tekniği ile çapraz bağ oluşturulan kitosan yapıştırıcı türevlerinin akciğer hava kaçaklarını önlediği saptanmıştır (Duarte vd., 2011).

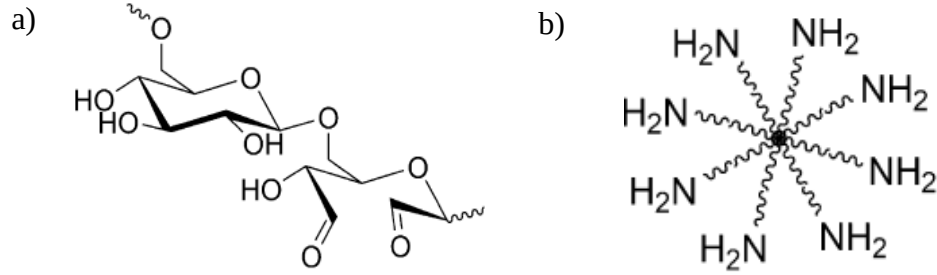
2.1.1.4.2. Dekstran temelli doku yapıştırıcıları

Dekstran, çok sayıda glukoz molekülünün birleştirilmesiyle elde edilen biyoyumlu ve biyobozunur özelliğe sahip bir polisakkarittir. Yapısında yaklaşık olarak % 95 α -1,6-D-glukopranoz ve % 5 α -1,3-D-glukopranoz bulunmaktadır. Sağlık alanında geniş bir uygulamaya sahip olan polisakkarit çeşitli moleküller ile bir kombinasyon halinde doku yapıştırıcı sistemlerde kullanılabilir.

Dekstran temelli doku yapıştırıcı sistemler ilk kez 2006 yılında yapılan bir araştırma sonucunda literatüre kazandırılmıştır (Kodokian ve Arthur, 2006). Bu çalışmada çapraz bağlı ağsı yapı, sodyum periodat kullanılarak okside edilen polisakkarit (Şekil 2.6.a) ve amin grupları ile işlevselleştirilmiş sekiz kollu PEG molekülü arasındaki reaksiyon sonucu elde edilmiştir (Şekil 2.6.b). Ağsı yapının oluşumu sırasında dekstran aldehit moleküllerinin yaklaşık % 20-50 arasında değişen oranlarda tepkimeye girdiği, kalıntı dekstran aldehit molekülünün ise doku yüzeyindeki amin grupları ile reaksiyon vererek yapışmayı sağladığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda hidrojel oluşumunun bir dakikadan daha az sürede gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca uygulanan bölgede toksik etki yaratmadığı belirlenen dekstran temelli hidrojel yapıştırıcının cerrahi uygulamalarda kullanılabileceği öngörülmüştür (Kodokian ve Arthur, 2006; Bhatia vd., 2007a).

Bhatia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, dekstran temelli yapıştırıcının kornea kesileri üzerindeki sitotoksitesi belirlenmiş ve farklı oksidasyon seviyelerinde hazırlanan dekstran temelli hidrojellerin yapıştırma gücü değerlendirilmiştir. Sonuç olarak % 60 'dan daha yüksek oksidasyon seviyesine sahip olan dekstran aldehit moleküllerinin hızlı bir şekilde hidrojel oluşturduğu ve etkili yapışmayı sağlayamadığı bildirilmiştir.

Ayrıca hidrojel yapısının üç gün gibi kısa bir sürede degradasyona uğradığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda yabancı cisim reaksiyonu vermemesine rağmen hidrojin hızlı degradasyonu nedeniyle kornea kesilerinin kapatılmasında yeterli olmadığı vurgulanmıştır (Bhatia vd., 2007b).

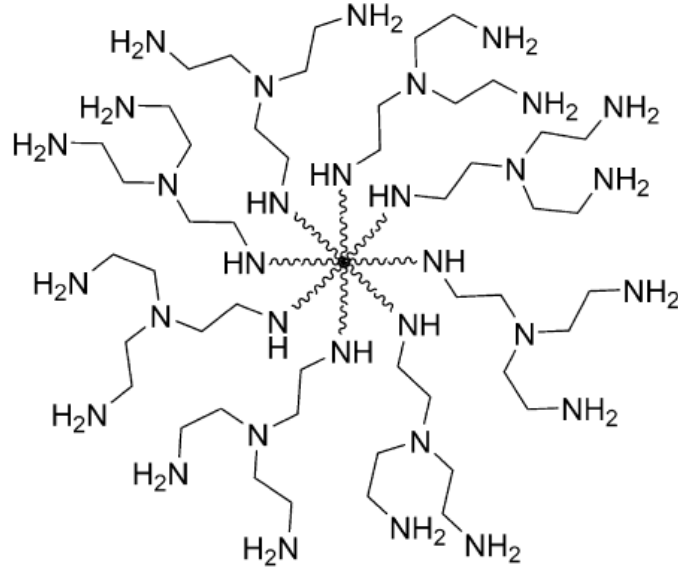


Şekil 2.6. a) Dekstran aldehit ve b) Sekiz kollu PEG-amin yapısı

2011 yılında yapılan bir başka çalışmada daha uzun sürede degrade olabilen dekstran temelli hidrojeller geliştirilmiştir. Hidrojin eldesinde fonksiyonel iki amino grubu taşıyan tris(2-aminoetil) molekülü ile modifiye edilen sekiz kollu poli(etilen glikol) (PEG) kullanılmıştır (Şekil 2.7). Modifiye PEG ve dekstran aldehit molekülü arasındaki reaksiyon sonucunda çapraz bağlı hidrojel elde edilmiştir. Sentezlenen yeni hidrojin dokuz gün içerisinde tamamen bozunduğu ve bozunma ürünlerinin biyouyumlu olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak hidrojin yedi gün içerisinde iyileştiği bilinen kornea kesilerinin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Chenault vd., 2011). Günümüzde bu doku yapıştırıcı Actamax ticari ismiyle satılmaktadır (Tablo 2.2). Yapılan birçok çalışma ile Actamax'a alternatif dekstran temelli sistemler geliştirilmiştir.

Bunlardan biri amin grupları ile işlevselleştirilen PEG molekülü yerine poli-L-lizin molekülünün kullanıldığı iki bileşenli bir sistemdir. İlk çözelti dekstran aldehit, ikinci çözelti Brilliant Blue FCF boyası ve %2 süksinik anhidrit ile poli-L-lizin içermektedir. İki çözeltinin karıştırılmasıyla elde edilen hidrojin *in vitro* ve *in vivo* testlerle özellikleri incelenmiştir. Sonuç olarak hidrojin toksik etki yaratmadığı, yüksek yapıştırma gücüne sahip olduğu ve akciğer hava kaçaklarının önleminde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Araki vd., 2007).

Ayrıca yaptıkları bir başka çalışmada dekstran molekülünün oksidasyon derecesi ya da poli-L-lizin molekülünün konsantrasyonunun değiştirilmesiyle kontrol edilebilir yapıştırıcı sistemler sentezlenmiştir.



Şekil 2.7. Tris(2-aminoetil) ile işlevselleştirilmiş sekiz kollu PEG-amin yapısı

Bunlardan biri amin grupları ile işlevselleştirilen PEG molekülü yerine poli-L-lizin molekülünün kullanıldığı iki bileşenli bir sistemdir. İlk çözelti dekstran aldehit, ikinci çözelti Brilliant Blue FCF boyası ve %2 süksinik anhidrit ile poli-L-lizin içermektedir. İki çözeltinin karıştırılmasıyla elde edilen hidrojin *in vitro* ve *in vivo* testlerle özellikleri incelenmiştir. Sonuç olarak hidrojin toksik etki yaratmadığı, yüksek yapıştırma gücüne sahip olduğu ve akciğer hava kaçaklarının önleminde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Araki vd., 2007). Ayrıca yaptıkları bir başka çalışmada dekstran molekülünün oksidasyon derecesi ya da poli-L-lizin molekülünün konsantrasyonunun değiştirilmesiyle kontrol edilebilir yapıştırıcı sistemler sentezlenmiştir.

Dekstran temelli doku yapıştırıcıların bir başka türevi karbodiimit varlığında etilenamin grupları ile modifiye edilen jelatin ve dekstran aldehit molekülleri arasındaki reaksiyon sonucu elde edilmiştir. Hızlı bir jelleşme gerçekleştiren bu yapıştırıcının fibrin yapıştırıcı ile kıyaslandığında daha yüksek yapışma gücüne sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca yumuşak doku uygulamalarında hemostatik ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Liu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kitosan–dekstran temelli yapıştırıcı geliştirilmiştir. Kitosanın yapısındaki amin grupları ile dekstran molekülünün aldehit grubu arasındaki reaksiyon sonucu hidrojel oluşumu gözlenmiştir (Liu vd., 2009).

Athanasiadis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kitosan-dekstran temelli hidrojelin sinus cerrahisinde sorun teşkil eden sinus ya da burun duvarları arasındaki yapışmanın üzerine etkisini koyun modelinde incelemişlerdir. Çalışma sonucunda dekstran temelli hidrojelin burun duvarları arasındaki yapışmayı azalttığı saptanmıştır (Athanasiadis vd., 2008).

2.1.1.4.3. Kondroitin sülfat temelli doku yapıştırıcıları

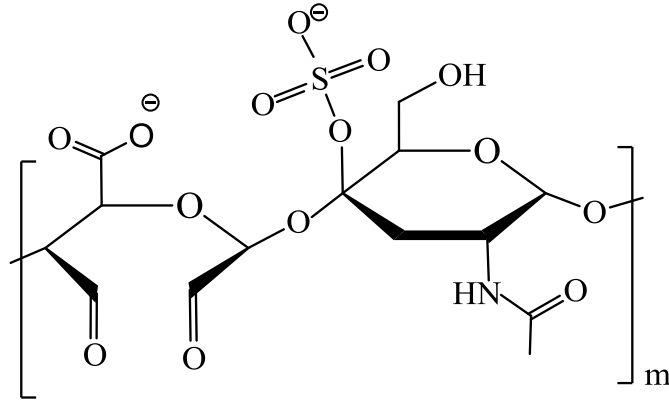
Kondroitin sülfat, glikozaminoglikanların sülfatlanmasıyla elde edilen lineer bir polisakkarittir (Şekil 2.8). Bu polisakkarit insan dokusunun önemli bir yapısal bileşeni olup dokuda yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaması ve sağlam sıkıştırma direncine sahip olması nedeniyle doku yapıştırıcı sistemlerinde uygulama bulmaktadır. Günümüzde kondroitin sülfat temelli doku yapıştırıcı özellikle kırıldak tedavisinde destek materyal olarak geniş kullanım alanına sahiptir.

İlk kez 2003 yılında bildirilen bir çalışmada, aldehit ve metakrilat organik grupları ile işlevselleştirilen kondroitin sülfat kullanımıyla doku yapıştırıcı sentezi tarif edilmektedir. Kondroitin sülfat yapısında yer alan aldehit grupları doku yüzeyinde var olan amin grupları ile kovalent bağ oluştururken, metakrilat grupları fotopolimerizasyon tekniği ile yapıştırıcının sertleşmesine yardımcı olmaktadır. Çalışma sonucunda geliştirilen jelin doku mühendisliğinin de iskele malzemesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Li vd., 2003).

Wang ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kolay bir şekilde hazırlanabilen ve hızlı reaksiyon gösteren bir kondroitin sülfat temelli biyoyapıştırıcı geliştirmiştir. Sentezlenen kondroitin sülfat yapıştırıcının aldehit grupları ile kırıldak yapısındaki kollajenin amin gruplarına bağlandığı ve implant gibi bir biyomalzemenin kırıldak dokuya bağlanmasında destek malzeme olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Bu amaçla poli(etilen glikol) diakrilat hidrojel ile aldehit grupları aracılığıyla kırıldak bağlanan kondroitin sülfat yapıştırıcının çapraz bağ oluşumu sağlanmıştır. Yeni oluşumun *in vivo* hayvan çalışma sonuçlarına göre, bir köprü oluşturucu madde olarak kondroitin sülfat (CS) kullanımının CS olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi doku yenilenmesi gösterdiği bildirilmiştir (Wang vd., 2007).

Reyes ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kondroitin sülfat tabanlı doku yapıştırıcı eldesinde aldehit grupları ile işlevselleştirilen kondroitin sülfat ve poli (vinil alkol-ko-vinil amin) kullanmıştır.

Polimerin yapısında yer alan amin gruplarının aldehit grupları ile reaksiyona girmesi sonucunda çapraz ağ yapılı kondroidin sülfat doku yapıştırıcısı elde edilmiştir. Elde edilen yapıştırıcının zaman içerisinde bozunmaya uğradığı ancak herhangi bir toksik etki oluşturmadığı saptanmıştır. Ayrıca kondroitin sülfat temelli yapıştırıcının yapışma mukavemeti kornea kesilerinde test edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda dikiş materyalleri ile karşılaştırılan yapıştırıcının benzer göz içi basınca sahip olduğu belirtilmiştir (Reyes vd., 2005).



Şekil 2.8. Kondroitin sülfat polimer yapısı

Kondroitin sülfat kullanılarak elde edilen diğer bir yapıştırıcı türevi ise amin uç grupları taşıyan poli(etilen glikol) ve –NHS ile işlevselleştirilmiş kondroitin sülfat arasında gerçekleştirilen amidasyon tepkimesi sonucu elde edilmiştir. Sentez sırasında hidrojel sertliği, şişme özellikleri ve jelleşme kinetiği başlangıç pH değeri değiştirilerek kontrol edilmiştir.

Tablo 2.2. Ticari olarak kullanılan polisakkarit temelli doku yapıştırıcıları

Ticari ürün	Kullanım Alanları	Bileşenler
HemCon [®] Bandage Pro	*Hemostaz *Anti bakteriyel engeleyici	Kitosan
Actamax	*Yapışma engellemesi *Doku kapaması	Tris(2-aminoetil) ile işlevselleştirilmiş sekiz kollu PEG-amin yapısı

Hazırlanan jelin *in vitro* uygulamalar sonucunda minimal inflamutar yanıt oluşturduğu ve zaman içerisinde degradasyona uğradığı bildirilmiştir. Ayrıca kıkırdak dokusu üzerinde hidrojelini yapışma gücü test edilmiş ve fibrin yapıştırıcıdan on kat daha güçlü yapışma gösterdiği saptanmıştır (Strehin vd., 2010).

2.1.1.5. Midye protein doku yapıştırıcıları

Mytilus Edulis tarafından üretilen mavi midye olarak da bilinen midye proteini son yıllarda doğal yapıştırıcı olarak oldukça dikkat çekmektedir. Biyomedikal uygulamalarda geniş yer bulabileceği düşünülen midye protein yapıştırıcıları biyolojik olarak parçalanabilmekte ve sağlık açısından risk taşımamaktadır. Bunlara ilaveten çevre dostu olduğu ve su altı yapışmaya imkan sağladığı da bilinen midye protein yapıştırıcıların sahip olduğu güçlü yapışma özelliği doğadan esinlenerek sentezlenen yapıştırıcı türevlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu proteinler ilk olarak 1981 yılında Waite tarafından keşfedilmiş ve son otuz yıl içerisinde yapılan araştırmalar yapıştırıcının moleküler bileşimi ve yapısını bilimsel olarak anlamamızı sağlamıştır. Yapılan araştırmalarda midyelerin yapıştırıcı özelliğinde yapışma ara yüzeyinde yüksek oranda bulunan L-3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) varlığının etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Strausberg, 1990; Waite, 1987; Vreeland, vd., 1998; Matos-Perez, vd., 2012). DOPA içermeyen midye protein analoglarında yapışma etkisinin azaldığının görülmesi de bunun bir kanıtıdır. Ayrıca midye protein yapıştırıcının çapraz bağlanma morfolojisi tam olarak açıklanmamakla birlikte içeriğindeki DOPA kalıntılarının DOPA-Kinon oksidatif dönüşümünün aminler ve/veya tiyoller ile gerçekleştirdiği bağlar sonucunda oluştuğu öngörülmektedir (Vreeland, vd., 1998; Lee, vd., 2002; Matos-Pérez, vd., 2012). Yapılan birçok çalışma ile midye protein yapıştırıcıların yapıştırma gücünün etkisi incelenmiştir.

Chivers ve Wwollowacz yaptıkları araştırmada ticari uygulama bulan doku yapıştırıcıların ve midye protein yapıştırıcının yapıştırma gücünü domuz dokusunda test etmiştir. Yapıştırıcının uzun sertleşme süresinden dolayı zayıf bir bağ gücünün olduğu vurgulanmış ve tam olarak uzaklaşmayan nemin bir sonucu olduğu ifade edilmiştir (Chivers ve Wwollowacz, 1997).

Midye yapıştırıcının uygulandığı diğer bir çalışmada, midye içeriğinden ekstrakte edilen yapıştırıcı protein *in vitro* bir çalışma ile domuz derisinde oluşturulan kesik yaralarını kapatmada kullanılmıştır. Çalışma sonucunda yapıştırıcının güçlü bağlar oluşturduğu, fibrin yapıştırıcıya kıyasla daha iyi bir yapışma gücüne sahip olduğu ancak uzun süren bir yapışma süresi gerektirdiği saptanmıştır (Ninan, vd., 2003). Yapılan başka bir çalışmada uzun süren yapışma süresinin engellemek amacıyla midye protein yapıştırıcı içerisine oksitleyici metal iyonları ilave edilmiştir. Elde edilen yapıştırıcı domuz mide duvarının bir parçasında test edilmiş ve uygulamadan bir saat sonra oktil-siyanoakrilat ve bütill siyanoakrilata kıyasla daha güçlü bir etki gösterdiği belirlenmiştir (Ninan, vd., 2007).

Burkett ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada midye protein yapıştırıcıların alüminyum yüzeylerde yapıştırma gücünü test etmiş ve yaklaşık 300 kPa değerine sahip olduğu bildirilmiştir (Burkett, vd., 2009). Yapılan tüm çalışmalar sonucunda yüksek biyouyumluluğa sahip olmasına rağmen midye protein yapıştırıcıların *in vitro* koşullarda istenilen etkiyi yaratamadığı ve ekstraksiyon işleminin yüksek maliyeti gerektirdiği sonucuna varılmıştır.

İlerleyen yıllarda bilim adamları midye protein yapıştırıcının yapışma mekanizmasının sentetik olarak taklit edilebileceği gerçeğinde buluşmuştur. Bu kapsamda yapıştırıcı ürün, 3,4-dihidroksitiren molekülünün kopolimerize edilmesiyle oluşan poli[(3,4-dihidroksitiren)_x-ko-stiren]_y olarak tanımlanmıştır (Westwood, vd., 2007; Matos-Pérez, vd., 2012). Sentezlenen kopolimerin Fe(III) ve periodat (IO₄⁻) ve dikromat (Cr₂O₇²⁻) gibi çeşitli çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılmasıyla çapraz bağ oluşumu sağlanmıştır. Fe(III) ve periodat (IO₄⁻) büyük ölçüde sert kalmayı başarsa da, dikromat (Cr₂O₇²⁻) en hızlı bağlanmayı sağlamıştır (Westwood, vd., 2007). Kopolimerin uygun yapıştırıcı özelliğine sahip içeriğinin poli [(3,4- dihidroksitiren) 33%-ko-stiren 67%] olduğu bildirilmiştir. Elde edilen polimerin alüminyum plakalar üzerinde yapıştırıcı gücü test edildiğinde etil siyanoakrilat gibi yapıştırıcı türevleri ile benzer sonuçlara sahip olduğu saptanmıştır (Matos-Perez, vd., 2012).

2002 yılında yapılan bir çalışmada DOPA işlevselleştirilmiş poli(etilen glikol) hidrojjeller tanımlanmıştır. İki ya da daha fazla katekol ünitesi içeren PEG – DOPA hidrojjellerin jelleşme süresinin polimerin konsantrasyonu ve oksitleyici ajan ile kontrol edilebilir olduğu ve bir dk içerisinde çapraz bağlı hidrojel ağ yapısının

oluştugu gözlenmiştir. Ayrıca fareler üzerine yapılan deneyler sonucunda yapıştırıcının minimal akut yada inflamatuvar yanıt oluşturduğu belirlenmiştir (Lee, vd., 2002).

DOPA molekülleri ile işlevselleştirilmiş başka bir çalışmada dört kollu yıldız PEG çözeltisi, ısı etkisiyle parçalan ve NaIO_4 içeren lipozom çözeltileri ile karıştırılmıştır. Karıştırma işleminin ardından katekol gruplarının okside olması ile birlikte hızlı bir hidrojel oluşumu gözlenmiştir. Domuz derisi üzerinde test edilen hidrojin fibrin yapıştırıcıya kıyasla daha iyi mekanik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak toksik etkisi olan NaIO_4 'ın hidrojel eldesinde kullanılması bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (Burke, vd., 2007). Bununla beraber, bu yapıştırıcının fareler üzerindeki etkisi incelendiğinde minimal akut ya da kronik iltihap gösterdiği saptanmıştır (Brubaker, vd., 2010).

Murphy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, DOPA uç gruplar içeren PEG-polikaprolakton (PCL) kopolimerleri geliştirmiştir. Sentezlenen yapıştırıcının fibrin yapıştırıcıya kıyasla yüksek yapıştırma gücüne sahip olduğu ve ayarlanabilir mekanik özellikler barındırdığı belirtilmiştir (Murphy, vd., 2010). 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada ise yapışmada etkin olan katekol grubunun oksitlenmesinde toksik etki gösteren oksitleyici ajan yerine kullanılabilecek suda çözünür bir biyokatalizör geliştirilmiştir. Biyokatalizör, kitosan üzerine demir içeren bir hem grubunun bağlanmasıyla elde edilmiştir. Yapılan testler sonucunda biyokatalizörün kullanımının toksik etki yaratmadığı ve elde edilen yapıştırıcının yüksek yapışma gücüne sahip olduğu tespit edilmiştir (Ryu, vd., 2014).

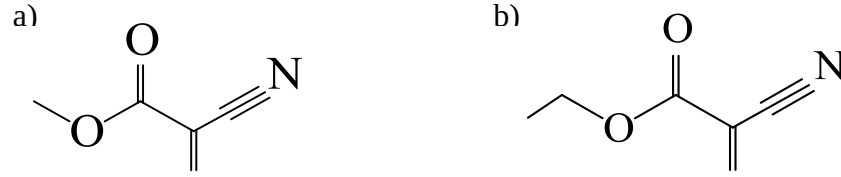
Sonuç olarak midye protein yapıştırıcılardan esinlenerek sentezlenen birçok yapıştırıcı türevi bulunmakla birlikte bu çalışmaların artarak devam edeceği de bir gerçektir.

2.1.2. Sentetik ve yarı sentetik temelli doku yapıştırıcıları

2.1.2.1. Siyanoakrilat temelli doku yapıştırıcıları

İyileşme hızının önemli olduğu cerrahi uygulamalarda doku yapıştırıcısı olarak kullanılan siyanoakrilat çözücü içermeyen ve tek bileşenli bir biyoyapıştırıcıdır. İlk kez 1949 yılında Alan Ardis tarafından sentezlenen siyanoakrilat türevlerinin (Ardis, 1949a; 1949b), yapıştırıcı özellikleri 1959 yılında Coover ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Coover vd., 1959).

Siyanoakrilat türevleri 1960'lı yıllardan itibaren otomotiv ve inşaat sektörü gibi birçok alanda uygulama bulmuştur (Leonard, 1968). Sonraki yıllarda sentezlenen siyanoakrilat (CA) türevi metil-siyanoakrilat (MCA) (Şekil 2.9.a) ve etilsiyanoakrilatların (ECA) (Şekil 2.9.b) ise doku yapıştırıcı olarak cerrahi alanda kullanılabileceği ifade edilmiştir. 1964 yılında köpek damar anastomozu üzerine yapılan çalışma sonucunda doku yapıştırıcısı olarak biyomedikal alanda siyanoakrilat türevlerinin kullanılabileceği belirlenmiştir (Hosbein ve Blumenstock, 1964).



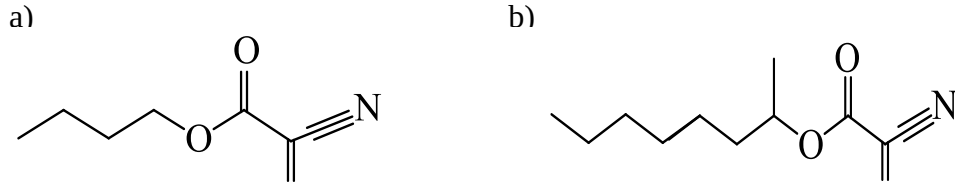
Şekil 2.9. a) Metil-siyanoakrilat (MCA) ve b) Etil-siyanoakrilat (ECA) yapısı

Ayrıca yüksek reaktiviteye sahip olduğu bilinen siyanoakrilat monomerlerin herhangi bir katalizör, ısı ya da basınç etkisi olmaksızın oda sıcaklığında saniyeler içerisinde polimerleştiği görülmüştür. Yanı sıra doku yüzeyine uygulanan siyanoakrilat monomerlerin doku yüzeyindeki fonksiyonel gruplarla (örn; lizin amino asidinin amin grubu) kovalent bağ oluşturarak yapıştırma gücünü arttırdığı da bilinmektedir. Bu sentetik doku yapıştırıcılar kolay uygulanabilme, hızlı yapışma, antibakteriyel etki gösterme, etkin hemostaz ve yeterli tensil güce sahip olma gibi avantajlara sahiptir (Galil vd., 1984). Ancak emilebilir olmamaları ve dokularda hızlı *in vivo* bozunması sonucu oluşan ürünlerin (siyanoasetat ve formaldehid) belirgin doku toksisitesine ve iltihaplanmaya yol açması kısa zincirli siyanoakrilat türevlerinin kullanımını kısıtlamaktadır (Eaglstien ve Sullivan, 2005).

Kısa zincirli siyanoakrilat türevlerinin sahip olduğu bu dezavantajlar üzerine daha yavaş degradasyon gösteren daha uzun zincirli, dokular için daha az toksik etkiye sahip N-bütil-siyanoakrilat (BCA) monomerler sentezlenmiştir (Şekil 2.10.a). Bu monomer Histoakril® ticari ismiyle başta Kanada ve Avrupa olmak üzere birçok ülkede doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır. N-bütil siyanoakrilat türevli bir başka ticari ürün Indermil® biyoyapıştırıcıdır (Tablo 2.3).

Ticari onaylı her iki ürün deri ensizyonların kapatılmasında ve mikrobiyal sızıntıya karşı bariyer olarak kullanıldığında başarılı sonuçlar doğurmasına rağmen, bu monomerler düşük gerilme kuvvetine sahip olma ve polimerizasyon sonrasında

kazandığı yapı nedeniyle hareketli bölgelerde, uzun ensizyon ve laserasyonlarda kırılmalara neden olmaktadır (Narang vd., 2003). N-bütil-siyanoakrilatların sitotoksosite dışında sahip olduğu bu zayıf mekanik özellikler nedeniyle çok uzun kesilerde kullanımı tercih edilmemektedir.



Şekil 2.10. a) N-bütil-siyanoakrilat (BCA) ve **b)** 2-oktil-siyanoakrilat (ECA) yapısı

Bu bağlamda yapılan çalışmalar sonucunda esnek bir yapıya sahip daha uzun zincirli bir CA türevi olan oktil-siyanoakrilatlar (OCA) geliştirilmiştir (Şekil 2.10.b). 1998 yılında FDA tarafından onaylanan CA türevi sıvı monomer yapıştırıcı başta ABD olmak üzere birçok ülkede deri ensizyonların kapatılması için Dermabond® ticari ismiyle pazarlanmaktadır (Tablo 2.3). Deri ensizyonlarının kapatılması işlemi sırasında yara dudakları elle veya bir forseps yardımıyla karşılıklı olarak birleştirilmekte, ensizyon hattı boyunca ince tabaka halinde yapıştırıcı uygulanmaktadır. Yapıştırıcının hızlı polimerizasyonu deri yüzeyinin kuvvetli bir şekilde yapışmasını ve iyileşecek bölge için mekanik bir bariyer oluşturmasını sağlamaktadır.

Özellikle oktil-siyanoakrilat dokularda daha yavaş yıkımlanması ve akril türevleri içerisinde en az toksik etkiye sahip olması nedeniyle deri yaralarının kapatılmasında tercih edilmektedir (Bruns vd., 1998; Abenavoli, 2001; Narang vd., 2003; Eaglstein ve Sullivan, 2005). Dragu ve arkadaşları yaptıkları araştırmada, yara kapatma tedavisinde oktil-siyanoakrilat kullanımının maksimum % 8 sıklıkla yabancı cisim reaksiyonuna neden olduğunu ve klinik açıdan güvenli olabileceğini bildirmiştir (Dragu vd., 2009). Günümüzde özellikle gastrointestinal kanamaların durdurulması amacıyla anastomoz modellerinde kullanım bulan siyanoakrilatlar öncelikli olarak ensizyonel deri yaralarının kapatılmasının yanı sıra göz cerrahisi, akciğer cerrahisi, damar cerrahisi gibi cerrahinin birçok alanında kullanım bulmaktadır. Ayrıca iz bırakmayan kozmetik sonuçlarından ötürü küçük laserasyonların ve deri yaralarının kapatılmasında acil odası doktorları tarafından sıklıkla uygulanmaktadır (Duarte vd., 2011).

2.1.2.2. Poli(etilen glikol) temelli doku yapıştırıcıları

Sentetik doku yapıştırıcıların diğeri bir türü hemostatik ajan olarak kullanılan polimerik hidrojelldir. Hidrojel, üç boyutlu yapıya sahip olan, hidrofilik polimerlerin meydana getirdiğı ağı yapısının su ile şişirilmesi sonucu oluşan jel olarak tanımlanır (Bitton vd., 2009). Hidrojeller canlı doku ve kan ile yüksek uyumlulukları, minimal inflamatuvar yanıt gibi uygun fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde doğal biyopolimerlerden ve sentetik polimerlerden hazırlanan birçok hidrojel türevi bulunmakla birlikte poli(etilen glikol) temelli hidrojellderi doku yapıştırıcı uygulamasına sahip polimerik yapıldardır.

Poli(etilen glikol) temelli hidrojellderi FDA tarafından onaylanan ilk doku yapıştırıcısı ürünü FocalSeal® hidrojelldir (Tablo 2.3). Fotopolimerizasyon tekniğinin kullanılmasıyla elde edilen hidrojel, poli (trimetilen karbonat) (PTMC), polilaktikasit ve poli(etilen glikol) molekülünün oluşturduğu bir kopolimerdir. Hidrojellderi yapısında yer alan reaktif çift bağlar, eosin Y gibi bir foto başlatıcı ile ışık kaynağına maruz bırakıldığında çapraz bağların oluşumuyla jelleşme meydana getirir (Quinn, 2005; Bhatia, 2010). Literatürde fotopolimerizasyon tekniğı ile elde edilen FocalSeal® benzeri birçok hidrojel türevi bulunmaktadır.

Suggs ve arkadaşları yaptıkları çalışmada orta blok olarak PEG ve dış blok olarak poli(propilen fumarat) yada poli(süksinik asit)'in kullanıldığı dört farklı formülasyonda hidrojel sentezlemiştir. Ayrıca sentezlenen hidrojellderi degradasyon sürecinde kütle kaybı, boyutsal değişiklikleri, mekanik özellikleri, morfolojisi ve biyouyumluluk özellikleri incelenmiştir. FocalSeal® hidrojellderi yapılan araştırmalar ile etkili hemostas ve yara kapama özelliklerine sahip olduğu belirlenmiştir (Suggs vd., 1998a,b). Ancak hidrojellderi uzun uygulama süresi, kullanım zorluğu ve fotoaktivasyon esnasında yapışmada etkili olmayan benzer özellikte farklı ürünleri oluşturması gibi dezavantajlara sahiptir. (Alleyne vd., 1998; Wain vd., 2001; Torchiana, 2003). Bu nedenle fotopolimerizasyon tekniğı ile hidrojel oluşturan doku yapıştırıcıların polimerizasyon sırasında serbest radikal oluşumuna neden olması sağlıklı doku üzerinde olumsuz etki yaratacağından kullanımı tercih edilmemektedir.

Poli(etilen glikol) temelli ikinci bir doku yapıştırıcı sistemi DuraSeal® ticari ismi ile satılan polimerik hidrojel yapıştırıcıdır(Tablo 2.3). DuraSeal® hidrojel, iki ayrı çözelti sisteminden oluşmakta olup birinci solüsyon düşük konsantrasyonda

düşük moleköl ağırlıklı suda eriyebilen bir trilizin amin, ikinci solüsyon modifiye poli(etilen glikol) ve uygulama alanının görülebilmesine yardımcı olan FD&C Blue #1 boyası içermektedir. DuraSeal® hidrojel yapıştırıcı temelde aynı anda doku üzerine uygulandığında iki solüsyon birbirine karışmakta, ester ve amin uçları elektrofilik-nükleofilik reaksiyona girerek amid bağları oluşumuyla sonuçlanan çapraz bağlı bir ağ vermekte ve birkaç saniye içerisinde % 90 'ı sudan oluşan güçlü bir hidrojel yapıştırıcı oluşturmaktadır. Oluşan hidrojel, fibroblastları geçirmeyen bir bariyer meydana getirir. Hidrojin degradasyonu 4-8 hafta sonra lizin birimlerinin enzimatik bozulması ve ester bağı hidrolizi ile sonuçlanmaktadır (Petra vd., 2014).

DuraSeal® hidrojel yapıştırıcının yüksek biyouyumluluk göstermesi, zaman içerisinde bozunması, toksik olmaması, ıslak ortamlarda kolaylıkla uygulanması kuvvetli yapışma gücüne sahip olması ve uygulama sırasında mavi boya sayesinde rahatlıkla gözlenebilmesi gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Yanı sıra uygulama sonrası şişme özelliği nedeniyle kullanıldığı bölgede baskı oluşturmaması önemli bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugün birçok alanda tercih edilen DuraSeal® kranial ve spinal cerrahide, göğüs cerrahide ve damar cerrahisinde uygulama bulan sentetik hidrojel olarak göze çarpmaktadır (Alleyene vd., 1998; Kacher vd., 2006; Cosgrove vd., 2007).

Benzer özellikteki diğer bir hidrojel yapıştırıcı PEG-PEG olarak adlandırılan Coseal® doku yapıştırıcıdır (Tablo 2.3). (Reece vd., 2001). CoSeal® hidrojel, iki ayrı çözelti sisteminden oluşur. Birinci solüsyon sodyum fosfat/sodyum karbonat tamponu içerisinde uç gruplarında tiyol taşıyan dört kollu poli(etilen glikol), ikinci solüsyon ise sodyum fosfat tamponu içerisinde uç gruplarında -NHS-ester taşıyan dört kollu poli(etilen glikol) barındırır. Uygulama sırasında iki solüsyon birbirine karışmakta, ester ve tiyol uçları tiyoester bağ ile sonuçlanan çapraz bağlı bir ağ vermektedir. Ayrıca oluşan hidrojel, dokunun temas yüzeyinde bulunan amin grupları ile trans amidasyon reaksiyonu aracılığıyla kovalent bağlanmayı gerçekleştirerek yapışmayı sağlamaktadır. Hidrojel yapısında bulunan tioester bağ yapılarından kaynaklı olarak ise zaman içerisinde bozunmaya uğrar (Goode vd., 2001; Wallace vd., 2001). Literatürde CoSeal® yapıştırıcının geleneksel hemostatik ajanlar ile kıyaslandığı birçok araştırma bulunmaktadır. CoSeal® ile Duraseal® hidrojellerin yapıştırma gücünü kıyaslandığı bir çalışma sonucunda Duraseal® yapıştırıcıların daha yüksek mekanik kuvvete sahip olduğu görülmüştür (Campbell

vd., 2005). Ayrıca geleneksel hidrojeller ile kıyaslanan CoSeal® yapıştırıcının anastomoz esnasında kanamayı engellemede benzer sonuçlara sahip olduğu belirlenmiştir (Hill vd., 2001; Buskens vd., 2006). Günümüzde CoSeal® özellikle vasküler rekonstrüksiyon uygulamalarında sütür hatlarının sızdırmazlığının sağlanmasında ve akciğer rezeksiyonu işlemlerinde sütür hatlarının desteklenmesinde kullanılmaktadır. Ticari uygulama bulan PEG –PEG yapıştırıcıların diğer bir örneği ise poli(etilen glikol) molekülünün uç gruplarının modifiye edilmesi ile elde edilen Spraygel'dir. Spraygel, PEG molekülünün fonksiyonel gruplarının oluşturduğu tepkime sonucunda hidrojel oluşturmaktadır. İki ayrı solüsyon birleştirilmesiyle elde edilen bu hidrojel 5-7 gün içerisinde bozunmaya uğramakta ve zaman içerisinde vücuttan atılmaktadır. Yapılan çalışmalar jinekolojik ve kolorektal prosedürlerde kullanımının güvenli olduğunu kanıtlamaktadır (Dunn vd., 2001; Ferland vd., 2001; Johns vd., 2003).

2.1.2.3. Poliester temelli doku yapıştırıcıları

Günümüzde alifatik poliesterler birçok biyomedikal uygulamanın yanı sıra doku yapıştırıcı olarak da geniş kullanım alanı bulmaktadır. Özellikle son yıllarda polikaprolakton (PCL) ve poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi alifatik poliesterler üzerine birçok çalışma mevcuttur.

Giderek ilgi odağı haline gelen alifatik poliester temelli doku yapıştırıcı türevlerinin bilinen en önemli ticari uygulaması ise TissuePatch™ doku yapıştırıcısıdır (Tablo 2.3). Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) temelli bu doku yapıştırıcı akciğer ameliyatı sonrası hava kaçaklarının önlenmesinde ve yumuşak doku ameliyatı sonrası sıvı sızıntısını önlemek amacıyla kullanılmaktadır (Petra vd., 2014). Ayrıca alifatik poliester doku yapıştırıcıların farklı bir türevi olan TissuePatchDural™'in beyin omurilik sıvı sızıntısını önlemek amacıyla kullanımı da bilinmektedir. Her iki doku yapıştırıcı, hızlı yapışma, düşük maliyet ve cerrahi uygulama kolaylığı gibi özelliklerden dolayı bugün medikal alanda tercih edilmektedir (Ferroli vd., 2011; Von der Brelie vd., 2012).

Son on yılda özellikle alifatik poliesterlerin yapıştırma özelliklerinin incelendiği birçok çalışma literatürde mevcuttur. Bu bağlamda Ferraria ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile polikaprolakton diol (PCL) ve izofuran diizosiyanat ya da heksametilen diizosiyanatın (HDI) kullanıldığı reaktif polimerler sentezlemiştir.

Tablo 2.3. Ticari olarak kullanılan sentetik temelli doku yapıştırıcılar

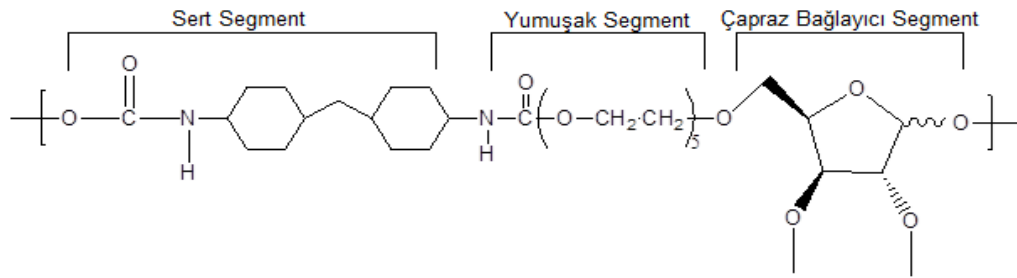
Ticari Ürün	Kullanım Alanları	Bileşenler
Histoakril®	* Deri kesilerinin kapatılması	n-bütil-2-siyanoakrilat
Dermabond®	* Deri kesileri kapatılması	2-oktil-2-siyanoakrilat
Indermil®	* Deri kesileri kapatılması	n-bütil-2-siyanoakrilat
Glubran® , Glubran2®	* Bakteriyostatik sentetik cerrahi yapıştırıcı	n-bütil-2-siyanoakrilat metakriloksisülfolan
FocalSeal-L®	*Akciğer hava kaçaklarının engellenmesi	PEG ko-poli(laktik asit) poli (trimetilenkarbonat)
DuraSeal®	*Dura tamirinde sütur desteği, siyatik sinir anastomoz tedavisinde, vasküler kapatma	NHS- PEG/Trilizin
CoSeal®	*Vasküler kapatma hemostatik ajan	NHS-PEG/Tiyol-PEG
SprayGel	*Jinekolojik ve kolorektal cerrahide yapıştırıcı	NHS-PEG)/Tiyol-PEG
TissuGlu®	*Cilt flepleri altında seroma oluşumunun önlenmesi	Lizin di/tri izosiyanat prepolimer
TissuePatch®	*Hava kaçaklarının önlenmesi, dural onarım ve sütur desteği	Poli(laktik-ko-glikolik asit)/Polikaprolakton
Adherus	Dura tamiri, kardiyovasküler uygulamalarda cerrahi yapıştırıcı	PEG /poli(etilen imin)

Sentezlenen polimerlerin yapıştırma gücü jelatin levhalar üzerine polimerin uygulanmasıyla test edilmiş ve belli oranda yapışma özelliği sergilediği belirtilmiştir. Ayrıca sentezlenen polimerlerin kabul edilebilir hemoliz değerlerine sahip olduğu ve klinikte uygulama bulabileceği gösterilmiştir (Ferreira vd., 2008 a).

Ferraria ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada ise, radikal çapraz bağlanma sistemlerinin polimer sistemlerine uygulanması ile daha hızlı sertleşebilen polimerler dizayn etmiştir. Polimer sentezi 2-izosiyanatoetil metakrilat (EMA) ile modifiye edilen polikaprolakton (PCL) makromonomerinin Irgacure 2959 foto başlatıcı aracıyla çapraz bağlı ağ oluşturmaya dayanmaktadır. Çalışma sonucunda sentezlenen çapraz bağlı modifiye polimerlerin, ester bağlarının hidrolizi ile biyolojik olarak parçalanabildiği ve altı hafta sonunda ağırlıklarının yaklaşık %10 kaybettiği görülmüştür. Ayrıca elde edilen polimerlerin yüksek yapışma gücüne sahip olduğu belirlenmiştir (Ferreira vd., 2008b).

2.1.2.4. Poliüretan temelli doku yapıştırıcıları

Doku yapıştırıcı sistemlerin en önemli üyelerinden biri olan poliüretanlar çok çeşitli yönleri nedeniyle bu alanda geniş kullanıma sahiptir. Poliüretan temelli yapıştırıcıların hızlı uygulanması, fizyolojik sıcaklıklarda mükemmel ısı kararlılığı, kolay şekil alması, biyolojik olarak parçalanabilme ve yabancı cisim reaksiyonu göstermemesi kullanımına olan ilginin esas nedenlerini oluşturmaktadır.



Şekil 2.11. Poliüretan yapısı

Poliüretan genellikle diizosiyanat (sert segment) ve poliollerin (yumuşak segment) uygun katalizör varlığında kondenzasyon polimerizasyonu sonucu sentezlenir (Şekil 2.11) (Arashiro vd., 2001; Randall ve Lee, 2002).

Sentez sırasında sert ve yumuşak segmentlerin değişimi polimerin fiziksel dayanıklılık ve elastikiyetini belirleyen önemli bir etmendir. Özellikle yumuşak segment ve ürethan bağ yapısı poliüretanın yapışma yeteneği üzerine etkili iken, sert segment polimerik yapının kimyasal ve mekanik dayanımı üzerine etkilidir. Yapışma sırasında ürethan bağı üzerinde bulunan karbonil grupları yüzey adezyonu sağlarken, N-H grupları ise yapışma sağlanacak olan yüzey ile hidrojen bağları yaparak adezyonu güçlendirmektedir. Diğer bir yapıştırıcı etki ürethan bağı üzerinde bulunan eterik gruplardan kaynaklanır. Bu tür eterik gruplar poliglikollerden üretilen poliüretanlarda yumuşak segmentlerin de adezyon göstermesini sağlar. Ayrıca yumuşak segmentlerdeki bir diğer bağlanma mekanizması alifatik karakterli grupların, yapıştırılacak yüzeydeki hidrokarbonlar ile tutunmayı sağlayan London-dispersiyon etkileşimleridir.

Poliüretan doku yapıştırıcıların yapıştırma özelliğini güçlendiren en önemli bulgulardan biride, polimer yapısının taşıdığı aktif uç grupların oluşturduğu etkileşimdir. Poliüretan sentezi sırasında kullanılan -NCO ya da -OH bağlı monomerlerin oluşturdukları bu aktif uç gruplarından -NCO grubu yapıştırılacak yüzey ile çoğunlukla kimyasal bağlanma yaparken, -OH grupları kuvvetli ikincil etkileşimlere sahiptir. Poliüretan yapısındaki aktif uç grupların sayısının artmasıyla birlikte yapıştırıcı özelliğinin önemli oranda arttığı da bilinmektedir. Bu nedenle yapıştırıcı olarak kullanılan pek çok poliüretan yapısı prepolimer olarak tercih edilir. Prepolimer yapıları düşük molekül ağırlıklı olduğundan dolayı, aynı miktardaki yüksek molekül ağırlıklı polimere göre daha fazla aktif uç grup içermekte ve yüksek yapıştırma gücü sergilemektedir (Randall ve Lee, 2002; Rivera-Armenta vd., 2004).

Poliüretan temelli yapıştırıcıların sahip olduğu yüksek yapıştırma etkisi doku yapıştırıcı olarak kullanımını artıran önemli bir parametredir. Biyoyapıştırıcı olarak kullanılan poliüretan sistemlerin yapıştırıcı özelliğinin yanı sıra biyoy uyumlu ve biyobozunur özelliğe sahip olması istenmektedir. Poliüretanların biyoy uyumluluklarını artırmada en önemli yaklaşımlardan biri alifatik diizosiyanatların kullanımıdır. Alifatik izosiyanatların kullanımındaki esas neden aromatik izosiyanatların yüksek reaktif özellik sergilemesine rağmen biyolojik uygulamalardaki toksik etkisidir.

Biyouyumlu poliüretan yapımında 1,4-diisosiyo bütan, heksametilen diisosiyanat, lizin diisosiyanat, izofuran diisosiyanat ve 4,4'-metilenbis(sikloheksilizosiyanat) en çok kullanılan alifatik yapıda diisosiyanat monomerlerdir (Wasekar ve Mhaske, 2013).

Ayrıca poliüretan sentezinde doğal kaynaklardan elde edilen poliollerin kullanılması poliüretanın biyouyumluluğunu artıran önemli bir etmendir. Bu amaçla poliüretan sentezinde polioller olarak; polietilenler, poliesterenler ve ana zinciri hidrokarbon olan bileşiklerin yerine biyobazlı sistemler kullanılmaktadır. Biyobazlı sistemlerde hint yağı, soya yağı gibi yağ asidi türevleri sukroz, maltoz, dekstran gibi karbonhidrat şekerler ve tanin, katekol gibi polifenol kaynaklı bileşikler tercih edilmektedir. Araştırmalar bu bileşiklerden sentezlenen poliüretan sistemlerinin vücut içinde uygulanabilir derecede biyouyumlu ve biyobozunur olduğu yönündedir (Randall ve Lee, 2002; Rivera-Armenta vd., 2004).

Poliüretanların biyobozunurluğunu etkileyen en önemli katkı ise suyu seven monomer ünitelerinin poliüretanın ana zincir yapısına yerleştirilmesidir. Bunun en iyi örneklerinden biri değişik zincir uzunluğunda poli(etilen glikol) ünitelerinin poliüretan sentezinde kullanılmasıdır. Poliüretan yapısının bozunmasında yan zincir üzerindeki hidrofilik grupların hidrolize uğraması önemli bir etmen olmasına rağmen esas bozunma oksidatif bozunma mekanizması ile gerçekleşir. Poliüretan yapıştırıcının oksidasyon mekanizmasında uygulanan bölgede bulunan peroksitler, serbest radikaller ve enzimler etkili olabilmektedir.

Bu bağlamda özellikle son otuz yıl içerisinde biyouyumlu ve biyobozunur poliüretan temelli yapıştırıcılar üzerine yoğun çalışmalar artarak devam etmektedir. Ayrıca günümüzde ticari öneme sahip hali hazırda kullanılan poliüretan temelli yapıştırıcılar mevcuttur.

Ticari olarak uygulama bulan en önemli poliüretan temelli ürün TissuGlu® doku yapıştırıcıdır. TissuGlu® yapıştırıcı Abdomal operasyon sonrası yüksek ölüm oranları ile sonuçlanan sıvı kaçaqlarını engellemek amacıyla geliştirilmiştir. Günümüzde *Cohera Medical Inc.* tarafından üretilen TissuGlu®, yaklaşık % 50 ağırlığında lizin diisosiyanat uç grupları içeren aşırı dallı bir polimerden oluşan tek bileşenli bir yapıştırıcıdır. Sentezlenen prepolimer poliüretan doku içinde mevcut su ile temas ettiğinde çapraz bağlar aracılığıyla katı bir ağ oluşturarak yapışmayı sağlamaktadır. Yaklaşık 25 dakika içerisinde oluşan bu ağsı yapı zaman içerisinde degradasyona uğrayarak suda çözünebilir ürünlere dönüşmektedir.

Hem hayvan çalışmaları hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda TissuGlu® yapıştırıcının biyouyumlu ve biyobozunur özellik gösterdiği ve sıvı kaçaqlarının engellenmesinde pozitif yanıt oluşturduğu belirtilmiştir (Gilbert vd., 2008; Bouten vd., 2014).

Poliüretan temelli yapıştırıcının diğer bir örneği ise ameliyat sonrası doku yırtıkları ve dikiş bölgelerinde meydana gelen kaçaqları önlemek için destek sağlamak amacıyla üretilen Sylys® ticari ismiyle bilinen doku yapıştırıcıdır. Trietoksisilan ile üretilen üretilen kimyası temeline dayanan yapıştırıcının anastomoz sonrası sıvı sızıntısını önlemede önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Beckman, 2011; Petra vd., 2014).

Günümüzde poliüretan temelli yapıştırıcılarının bir başka örneği de Kryptonit® ticari ismiyle bilinen kemik yapıştırıcıdır. Kryptonit®, hint yağı temelli kemik çimentosu olup cerrahi operasyon sırasında karıştırılabilir reaktif izosiyanat ve kalsiyum karbonat dolgu maddesi ihtiva etmektedir. Esas olarak kemik dolgu maddesi amacıyla geliştirilen Kryptonit®'in kemik yapıştırıcısı olarak kullanımı da önerilmekte ve bazı kemik parçalanmalarını içeren vakalarda kullanıldığı bilinmektedir (Fedak vd., 2010; Farrar, 2012).

Ticari uygulamalarının yanı sıra literatüre kazandırılan birçok poliüretan temelli çalışma bulunmaktadır. Bu kapsamda kimya sanayisinde birçok uygulama alanı bulan hint yağı üzerine yapılan bir çalışmada ilk kez kitosan katkılı poliüretan temelli doku yapıştırıcı sentezlenmiştir. Farzaneh Nayeb Habib ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, izofuran diizosiyanat ile hintyağını 60°C de 24 saat boyunca karıştırarak üretilen bazlı prepolimer hazırlamıştır. Kitosan ile oluşturulan formülasyonların *in vitro* olarak hücre kültür sisteminde biyouyumlu oldukları tespit edilmiştir. Ortaya konan poliüretan bazlı polimerin siyanoakrilatların aksine herhangi bir toksik etki gösterecek bozunma ürünleri oluşturmadığı ve suyun varlığında bile yapışabilen bir yapıştırıcı olduğu rapor edilmiştir (Habib vd.,2011).

Ying Peng ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hidrolize edilebilen tanin polifenol bileşiğinden yola çıkarak yeni bir yapıştırıcı poliüretan malzeme hazırlamışlardır. Çalışma 3-izosiyanatometil-3,5,5-trimetilsikloheksil izosiyanat (IPDI) ile poliöl kaynağı olarak farklı oranlarda PPG1000 ve tanin bileşiği reaksiyonunu içermektedir.

Sentezlenen poliüretan örneklerinin içerisine performansını artıracak düşünülen FeCl_3 katkılanması yapılarak poliüretan yapıştırıcının daha iyi bir yapışma özelliği ve darbe direnci gösterdiği saptanmıştır (Peng vd., 2013).

Schreader ve arkadaşları mekanik yapışma ve biyolojik uyumluluk açısından pozitif etki yaratan nano boyutlu hidroksiapatit (HA) parçacıklarını içeren yeni bir poliüretan bazlı köpük benzeri yapıştırıcı geliştirmişlerdir.

Çalışmada kullanılan Kaneka ve Nippon, poliüretan endüstrisi tarafından geliştirilen ve kimyasal yapısı tam olarak açıklanmayan yapıştırıcının metilen difenil diizosiyanat (MDI, izomerleri ve homologları), polimerik MDI ve polikaprolakton temelli polioli (ağırlık olarak % 44) içerdiği bilinmektedir. Hidroksiapatit ile kuvvetlendirilerek hazırlanan yapıştırıcı; kesme, gerginlik ve sıkıştırma yöntemleri ile mekanik olarak test edilmiştir. Yapıştırıcının gerilme mukavemeti, geleneksel kemik çimentosu ile karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat daha iyi yapışma sağladığı görülmüştür. Poliüretan kemik yapıştırıcının biyouyumluluğu hücre kültür testleri ile *in vitro* olarak tayin edilmiştir (Schreader vd., 2013).

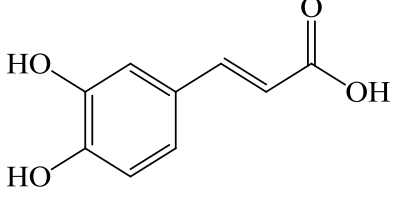
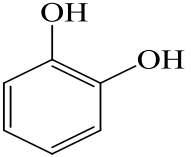
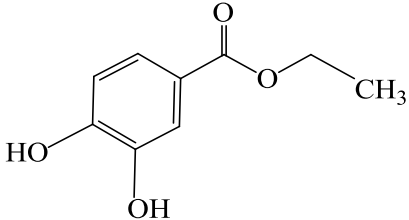
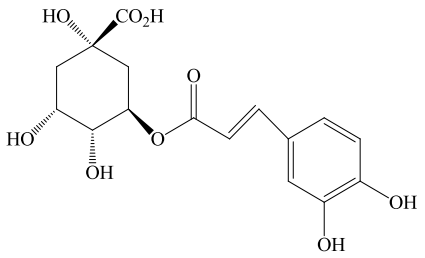
Guelcher ve arkadaşları ortopedik uygulamalar için lizin poliizosiyanata göre enjekte edilebilir poliüretan ağları bildirmişlerdir. Poliüretan malzeme sentezinde lizin poliizosiyanatlar ve poli (3-kaprolakton-ko-DL-laktid-ko-glikolid) triollerden düşük yoğunluklu ön polimerler elde edilmiştir. Polimerlerin termal özellikleri ve mekanik özellikleri belirlenmiştir. Poliüretan kemik çimentosunun basınç esneme mukavemeti PMMA akrilik çimento gücü ile karşılaştırılabilir olduğu belirlenmiştir. Poliüretan malzemenin sitotoksik olmayan ayrışma ürünlerinin tespiti için biyobozunurlukları incelenmiş ve MC3T3 hücreleri üzerine bağlanma ve çoğalma etkisi incelenerek testlerin birbirlerini desteklediği bildirilmiştir. Sonuç olarak uygun mekanik ve biyolojik özellikleri bulunan, biyolojik olarak parçalanabilen, düşük viskoziteli poliüretan malzemenin kemik kırığı tedavilerinde çimento olarak uygulama bulabileceğini bildirmişlerdir (Guelcher vd., 2008).

3. MATERYAL VE METOD

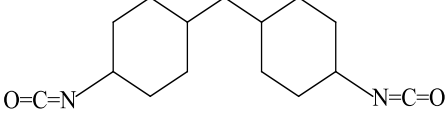
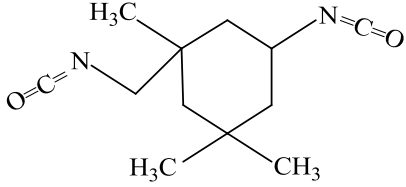
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Poliüretan sentezinde kullanılan polifenol ve alifatik diizosiyanat bileşikleri Tablo 3.1. ve Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Sentez çalışmasında kullanılan polifenol bileşikleri

POLİFENOL	ÖZELLİK	YAPI
Kafeik asit	MA: 180,16 g/mol d: 1,478 g/mL EN: 223-225 °C	
Katekol	MA: 110,1 g/mol d: 1,344 g/mL EN: 105 °C	
Protokateşik asit etil ester	MA: 154,12 g/mol d: 1,54 g/mL EN: 221 °C	
Klorojenik asit	MA: 354,31g/mol d: 1,28 g/mL EN: 207-209 °C	

Tablo 3.2. Sentez çalışmasında kullanılan alifatik diizosiyanat bileşikleri

İZOSİYANAT	ÖZELLİK	YAPI
4,4'-diizosiyanodisiklo hekzimetan (1,1-metilenbis (4- izosiyanatosikloheksan))	MA: 262,35g/mol d: 1,066 g/mL KN: 113 °C	
Hekzametilen diizosiyanat (1,6- diizosiyanatohekzan)	MA: 168,19g/mol d: 1,047 g/mL KN: 255 °C EN: -67 °C	
İzofuran diizosiyanat (5-izosiyanato- 1- (izosiyanatometil) - 1,3,3-trimetil sikloheksan)	MA: 222,3 g/mol d: 1,062 g/ml KN: 158 °C EN: -60 °C	

Analiz aşamasında kullanılan kimyasallar; hekzadesiltrimetil amonyumbromür, klor-amin T, 3-[4,5-dimethylthiazol-2-il]-2,5-diphenyltetrazoluim bromide, NaOH, KOH, THF, DMF, 4,4-dimetilaminobenzaldehit, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, SDS Merck' den, KBr, BSA, KOH, H₂O₂, metanol, izopropanol, etanol, HCl, DMF, PEG 200, fibrinojen, o-ftalaldehit, o-dianisidin; Sigma-Aldrich' ten temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Elde edilen poliüretan polimerlerin karakterizasyonunda Infrared Spektroskopisi (FTIR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), Sıvı Temas Açık Analizör, Elementel Analiz (CHNS Analizi), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Termogravimetrik Analizör (TGA)/Diferansiyel Termal Analizör (DTA), Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Florometrik Mikroplate Okuyucu cihazları kullanılmıştır.

3.3. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcılarının Sentezi

Polifenol temelli poliüretan doku yapıştırıcı sentezi çözelti polimerizasyon tekniği ile doğal poliol kaynağı olarak kafeik asit, katekol, klorojenik asit (CLA) protokateşik asit etil ester (PTA) gibi polifenoller ve poli(etilen glikol)'ün (PEG200), diizosiyanatlar (Hekzametilen diizosiyanat, İzofuran diizosiyanat, 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan) ile oluşturduğu tepkime sonucunda gerçekleştirilmiştir. Poliüretan yapılar polifenol:PEG oranı 5:95, 10:90 ve 15:85 şeklinde hazırlanan karışım ile eş molar olacak şekilde farklı diizosiyanatların çözelti ortamında (THF veya THF:DMF (9:1)) 12 saat 90°C' de reflüks edilmesiyle sentezlenmiştir. Reaksiyon sonrası sentezlenen poliüretanlar vakum altında çözümlerinden uzaklaştırılarak elde edilmiştir.

3.4. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcıların Yapısal ve Yüzeysel Özelliklerinin Karakterizasyonu

Sentezlenen farklı yapısal özelliklere sahip poliüretanlar FTIR, NMR spektroskopisi, elementel analiz ve sıvı temas ölçüm yöntemlerinin bir kombinasyonu ile yapısal olarak tanımlanmıştır. Ayrıca elde edilen istenilen özellikteki polimerlere ait yüzey morfolojileri SEM analiz teknikleri ile belirlenmiştir.

Infrared Spektroskopisi (FTIR):

Sentezlenen polifenol esaslı poliüretanların yapısal karakterizasyonu FTIR Spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Spektrumlar, Perkin Elmer Spektrum 283 FTIR spektrometre cihazı ile 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında kaydedilmiştir. Polimerizasyon takibi sırasında özellikle izosiyanatlara karakteristik bir pik olan 2270 cm⁻¹ frekansındaki serbest izosiyanat piki kullanılmıştır. Bu pikin zamanla azaldığı gözlenmiş ve tamamen yok olduğunda reaksiyon sonlandırılmıştır.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR):

Poliüretanların kimyasal yapı karakterizasyonu ¹H-NMR spektrumu incelenmesi ile belirlenmiştir. NMR ölçümü İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde Bruker 300 NMR spektroskopi cihazı kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Elemental Analiz(CHNS Analizi):

Poliüretan yapıların yüksek sıcaklıkta (1000-1100 °C) yakma yoluyla element yüzdeleri tayin edilmiştir. Elementel analiz İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde LECO 96-CNOS cihazı kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Sıvı Temas Açısı Analizör:

Poliüretan film yüzeylerinin hidrofilik özellikleri SEO Phoenix-300 marka temas açısı ölçüm cihazıyla gerçekleştirilmiştir. Sıvı temas açısı her bir numune için oda sıcaklığında enjektörden tekli damlatma yöntemiyle belirlenen altı ölçümün ortalaması alınarak sonuçlar verilmiştir.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):

Polifenol temelli poliüretanların yüzey özellikleri bakır flaman X ışınının Rön-Tek EDX dedektör sisteminde görüntülenmesiyle belirlenmiştir. SEM ölçümü İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde Leo EV40 SEM cihazı kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

3.5. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcıların Termal Karakterizasyonu

Poliüretan polimerlerin termal karakterizasyonu TGA, DTA ve DSC teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Termogravimetrik Analiz (TGA):

Farklı kompozisyonlarda hazırlanan polimerlerin termal özelliğinin göstergesi olan sıcaklık-%kütle kaybı eğrisi Shimadzu 50 Termogravimetrik Analizör cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Polimerlerin (numune miktarı: 10 mg) %10'luk kütle kaybı değerleri ve 800°C'de kalıntı değerleri hava atmosferinde 10°C/dak. ısıtma hızı ile belirlenmiştir.

Diferansiyel Termal Analiz (DTA):

Polimerlerin bozulma sıcaklıkları başlangıç değerleri ve termal bozulma sıcaklık eğrisi Shimadzu 50 Diferansiyel Termal Analizör cihazı ile saptanmıştır.

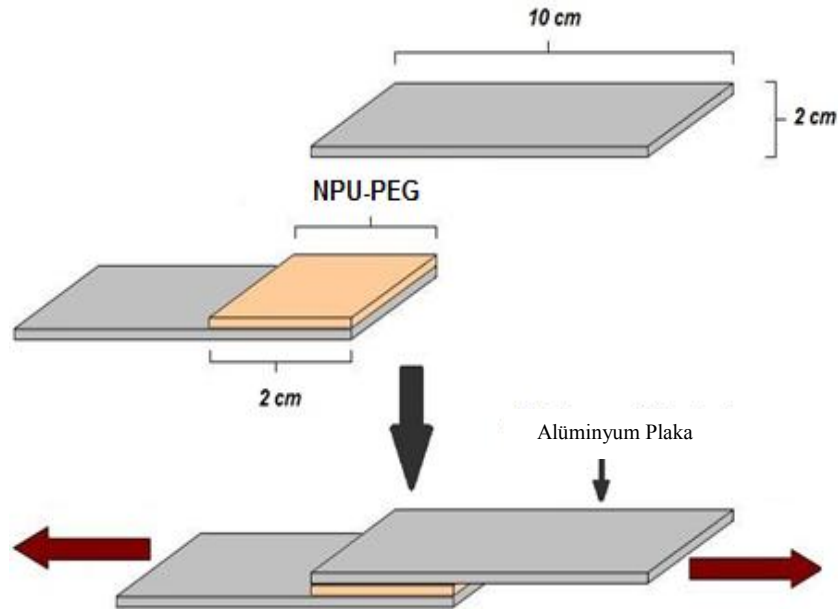
Analiz hava atmosferinde 10 mg numunenin, referans madde olarak $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ kullanımı ile 10°C/dak. ısıtma hızı ile gerçekleştirilmiştir.

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC):

Polimerlere ait camsı geçiş sıcaklıklarının saptanmasında Shimadzu 60 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre cihazı kullanıldı. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre cihazının kalibrasyonu indiyum ve çinko standartları ile sağlandı. Analiz azot atmosferinde 5 mg numunenin, referans madde olarak $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ kullanımı ile 5°C/dak. ısıtma hızı ile gerçekleştirilmiştir.

3.6. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcılarının Yapıştırma Testi

Sentezlenen polifenol esaslı poliüretanların çekme ve yapışma kuvvetini belirlemek amacıyla Sundo-SH-500 Dijital dinamometre ve standı kullanılmıştır. Çalışma kapsamında elde edilen polimerlerden hazırlanan 0.2 g numune alüminyum plaka yüzeyinin 2x2 cm² alanına (Şekil 3.1) uygulanarak 1 ve 24 saat sonunda ASTM (F2255-03, “Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading”) standartlarına uygun ve üç tekrarlı olarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak uygulanan kuvvet; Newton (N) ve kPa olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.1. Doku yapıştırıcı örneklerinin yapıştırma test uygulaması

3.7. Poliüretan Temelli Doku Yapıştırıcıların Biyobozunurluk Testleri

Biyobozunurluk testinde 0.1 g numune tartılarak 1cm çapında filmleri hazırlanmış ve 50 mM pH:7,4 olan PBS tamponu içerisinde 37 °C’ de inkübe edilmiştir. 1, 2, 3, 4, 6 ve 8. hafta inkübasyon sürelerinin sonunda % kaybolan kütle miktarı hesaplanarak polimerlerin biyobozunurluk özellikleri değerlendirilmiştir. Deneysel ölçümler ASTM (F1635-04) standartlarına uygun ve örneklerin dört tekrarı olacak şekilde çalışılmıştır. Ayrıca biyobozunurluk süreci FTIR ve SEM analiz teknikleri ile karakterize edilmiştir.

3.8. Sentezlenen Poliüretanların BSA ve Fibrinojen Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi

Hazırlanan poliüretanların yapısal ve yapıştırma testi sonuçlarına göre olumlu sonuç aldığımız örneklerle protein (BSA ve fibronojen) adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. 0.1 g tartılan poliüretan malzemeden 1 cm çapında filmler hazırlanarak 0,32 µg/mL BSA ve 0,03 µg/mL fibrinojen içeren çözeltide sırasıyla 16 saat ve 3 saat adsorpsiyon için bekletilmiştir. Adsorpsiyon sonrası % 1’lik SDS çözeltisi ile tutunan proteinlerin çözeltiye yeniden geçişi sağlanmıştır. Çözeltiye alınan protein o-ftalaldehid türevlendirmesi işleminin ardından Floresans spektrofotometresi kullanılarak hassas bir şekilde tayin edilmiştir. Deneysel ölçüm örneklerin dört tekrarı olacak şekilde çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar GraphPad Prism 5.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve adsorbe edilen protein miktarları µg protein/ cm² yüzey alanı olarak verilmiştir.

3.9. *In Vitro* Hücre Kültür Sisteminde Poliüretanların Biyouyumluluk Özelliklerinin Ölçülmesi

Sentezlenen polimerlerden güçlü yapıştırıcı özelliğe sahip olan poliüretan yapılarına hücre kültür sisteminde indirekt sitotoksosite testi kullanılarak *in vitro* biyouyumluluk testleri uygulanmıştır. Poliüretan malzemenin indirekt sitotoksisiteleri Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında sıçan endotelyal (Rat Aortic Endothelial Cells: RAOEC) hücrelerinde 3-[4,5-Dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromid; Tiazolil mavi (MTT) testi ile ölçülmüştür.

Deney protokolü ISO-10993-5 “Biological Evaluation of Medical Devices” standartlarına göre hazırlanmış ve ışık mikroskobu vasıtasıyla doku yapıştırıcıları üzerinde kültüre edilen hücrelerin fotoğrafları çekilmiştir.

MTT testi

MTT yöntemi, *in vitro* koşullarda hücre canlılığına bağlı olarak sitotoksiteyi ölçmede sıklıkla kullanılan kantitatif ölçüme dayanan spektrofotometrik bir yöntemdir. Hücrelere aktif olarak absorbe olan sarı renkli bir tetrazolyum tuzu olan MTT, mitokondriyal redüktaz enzimine spesifik davranarak renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenir. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği hücre canlılığının ölçütü olarak kabul edilmekte ve formazan bileşiğinin çözünür hale getirilmesiyle oluşan mavi-mor renk dönüşümü spektrofotometrik yöntemle ölçülebilen bir absorbans vermektedir. MTT analizi sonucunda ölçülen bu absorbans değeri canlı hücre sayısı ile doğru orantılı olarak değerlendirilir.

MTT testinin uygulanması için örnek hazırlama işlemi gerçekleştirilmiştir. 0.2 g tartılan poliüretanların üzerine 1 mL saf etanol eklenerek UV ışık altında bir saat süresince steril olmaları sağlanmıştır. Sterilizasyon işleminin ardından alkolün uzaklaşması sağlanarak örnekler 3 kez steril PBS (pH 7.4) ile yıkanmıştır. Poliüretan malzeme ekstraktları üzerlerine hücre kültür besiyeri (%10 FCS, %1 L-glutamin içeren MEM besiyeri) eklenmiş ve örnekler 72 saat süre ile 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon süresinin sonunda besiyeri alınarak önceden hücre tutturulmuş plate’lere ilave edilmiştir.

96-kuyucuklu plate kabına aktarılan kültüre edilmiş endotel hücrelerin (2×10^3 hücre/mL) 24 saat 37°C’de, %5 karbondioksitte inkübasyonu sağlanmıştır. Inkübasyon süresi bitiminde hücreler üzerindeki besiyeri atılmış ve örnek ekstraktları 100 µL/kuyucuk olacak şekilde kuyucuklara pipetlenmesinin ardından bir gece inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonunda örnek ekstraktları kuyucuklardan atılmış, kuyucuklara %1’lik MTT (5mg/mL, PBS, pH 7.4 içerisinde) çözeltisi içeren taze besiyeri pipetlenerek 4 saat süresince inkübe edilmiştir. Uygulamanın ardından plate’deki vasat atılarak plaklara 100 µL 0.08 M HCl içeren izopropanol ilave edilmiştir. Plate karanlık ortamda 30 dakika bekletilmesinin ardından mikropate okuyucuda 570 nm’deki absorbans değerleri ölçülerek % canlı hücre değeri tespit edilmiştir.

Kontrol kuyucuklarının absorbans değerleri %100 canlı olarak kabul edilmiş ve numunelerin % canlılık sonuçları kontrol grubu karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir. Çalışmamızda, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

3.10. Poliüretanların *İn Vivo* Biyouyumluluk Testi için Deneysel Hayvan Modellemesi

Sentezlenen polifenol temelli poliüretan yapıların biyouyumluluk özelliklerinin belirlenmesinde hedefe yönelme bakımından deneysel analiz sonrası olumlu sonuç alınan NPU-PEG-CA %10 ve NPU-PEG-C %10 poliüretanları için hayvan modellemesi uygulanmıştır. Hayvan modelleme çalışması 2010/58 no’lu etik kurulu kararı doğrultusunda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında 1 hafta akut uygulama ve 6 hafta kronik uygulama olmak üzere biyouyumluluk özellikleri incelenmiştir. Hayvan modellemesinde 30 adet erkek erişkin Wistar cinsi sıçan, her hayvanın sağ ve sol sırt bölgesine iki aynı örnek implante edecek şekilde gruplara ayrılmış ve 30 adet sıçana 60 adet örnek implante edilmiştir. Kontrol grubundaki hayvanlara ise biyouyumlu olarak kullanılan sertifikalı polipropilen örnekleri uygulanmıştır. Örnek gruplarında poliüretanlar 0,2 g tartılıp UV ışık altında 1 saat steril edilerek yuvarlak diskler halinde anestezi altındaki hayvanların sırt bölgelerinin deri altlarına implante edilmiştir (Uygulamaya ait resimler bulgular kısmında mevcuttur). Gruplar aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

Akut Uygulama

Grup 1: Kontrol (1 Hafta) (n:6)

Grup 2: NPU-PEG-CA (1 Hafta) (n:8)

Grup 3: NPU-PEG-C (1 Hafta) (n:8)

Kronik Uygulama

Grup 4: Kontrol (6 Hafta) (n:6)

Grup 5: NPU-PEG-CA (6 Hafta) (n:8)

Grup 6: NPU-PEG-C (6 Hafta) (n:8)

Uygulama sürelerinin sonunda örneklerin uygulandığı çevredeki kas dokusu alınarak histolojik ve biyokimyasal inflamasyon parametreleri açısından değerlendirilmiştir.

3.10.1. Histolojik değerlendirme

Histopatolojik doku çalışması İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme için sıçanların sırt bölgesinde, deri altlarına yerleştirilen materyal etrafından alınan dokular 3-4 mm' lik küçük parçalara ayrılmıştır. Daha sonra plastik doku takip kasetlerine konularak %10'luk formaldehit içerisinde 24 saat süre ile fikse edilmiştir.

Fiksasyon işleminin ardından dokular 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkanmış ve daha sonra dereceli alkollerde dehidrate edilerek, ksilende şeffaflaştırılıp parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan Leica RM2145 marka mikrotom yardımıyla 5'er mikron'luk kesitler alınmıştır. Kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla hematoksilin-eozin, makrofajları ayırt etmek amacıyla PAS (Periyodik asit schiff), mast hücreleri ayırt etmek amacıyla Metil green pyronin ve kollajen yoğunluğunu incelemek amacıyla Masson's Trikróm boyama yöntemleri uygulanmıştır. Materyal etrafından alınan dokularda; nötrofil infiltrasyonu, lökosit infiltrasyonu, makrofaj infiltrasyonu, mast hücre ve bağ dokuda kollajen yoğunluğu değerlendirilerek 0-3 arası skorlama yapılmıştır. Skor 0: normal, skor 1: hafif (%0-25 hasar), skor 2: orta (%25-75 hasar), skor 3: şiddetli (>%75 hasar) olarak gruplandırılmıştır. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q (Leica Micros Imaging solution Ltd, Cambrige, UK) görüntü analiz sistemi ile incelenerek skorlanmış ve fotoğrafları çekilmiştir.

3.10.2. Biyokimyasal değerlendirme

Biyokimyasal açıdan doku ve kan örneklerinde inflamasyon parametreleri olarak Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ve Nitrit oksit (NO) düzeyleri belirlenmiştir.

3.10.2.1. Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü kullanılan çözeltiler

Vücudun savunma mekanizmasında önemli etkinliğe sahip olan myeloperoksidaz enzimi bakteri ölümüne neden olan hipokloröz asit (HOCl) dönüşümünü katalizleyen bir hem proteindir. Myeloperoksidaz enzimi hipokloröz asit dönüşümünü, süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla oluşan hidrojen peroksidin klorür iyonlarıyla birlikte verdiği tepkime sonunda gerçekleştirir.

Myeloperoksidaz aktivite ölçümünde kullanılmak üzere buz izolasyonu altında 0,1 g kas dokusu/ 1 mL fosfat tamponu (50 mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH:6) içerisinde IKA-Werke T25 homojenizatörü kullanılarak homojenize edilmiştir. Homojenize edilen doku örnekleri Hettich Universal 320 model soğutmalı mikrosantrifüj cihazında +4 °C sıcaklık 15.000 g'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Dekantasyon yoluyla süpernatandan ayrılan peletler 500 µL % 0,5 HETAB (heksadesiltrimetil amonyumbromür) (0,5 gr HETAB / 100 ml fosfat tamponu) çözeltisi içerisinde Sonics VCX130 sonifikatör cihazı ile 15 saniye sonifiye edilerek dondurma-çözündürme işlemine tabi tutulmuştur. Sonikasyon prosedürünün üç tekrarının ardından +4 °C sıcaklık 15.000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek süpernantanlar ayrılmıştır. 96'lık well plate içerisine 25 µL süpernatant/200 µL reaksiyon karışımı (0,167 mg/mL o-dianisidine + 40 µL %50'lik H₂O₂, 25 mL 50 mM fosfat tamponu (KOH, pH:6)) ilavesiyle tepkime başlatılmıştır. BioTek Eon Eliza Mikroplate spektrofotometrede 460 nm dalga boyunda absorbanslar ölçülmüştür (Hillegass,1990). Tepkime 3 dakika izlenerek myeloperoksidaz enzim aktivite ölçüm verileri U/ g yaş doku olarak verilmiştir.

3.10.2.2. Nitrik oksit (NO) ölçümü

Nitrik oksit aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntem, nitrat redüktaz enzimi aracılığıyla oluşan nitrit molekülünün azo bileşikler ile verdiği reaksiyon sonrası açığa çıkan mor rengin kolorimetrik teknikle belirlenmesine dayanmaktadır. Çalışmada nitrik oksit düzeyi Cayman marka Nitrite/Nitrate Assay Kit kullanımı ile belirlenmiştir. NO düzeyi nmol/g yaş doku olarak verilmiştir.

3.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların saptanmasında One Way ANOVA, korelasyonların değerlendirilmesinde Scheffe testinden yararlanılmıştır. Değerlendirme esnasında 0.05 'in altında olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.ARAŞTIRMA BULGULARI

Tez kapsamında doğal kaynaklardan yenilenebilir, biyoyumlu ve biyobozunur özellikli poliüretan yapılı doku yapıştırıcıların hazırlanması ve uygulanması gerçekleştirilmiştir. Poliüretanlar modern hayatımızın pek çok alanında sıklıkla karşılaşılabileceğimiz bir polimer türü olup sentez kolaylığı, yüksek biyoyumluluğu ve mekanik dayanıklılığı nedeniyle tıbbi uygulamalarda biyomateryal olarak yaygın kullanıma sahiptir. Bugün poliüretanlar suni organlar, beslenme hortumları, kalp-damar sistemi için balonlar, diyaliz parçaları, non-alerjik eldivenler, implantlar, stentler ve yara iyileştirici örtülerinin üretilmesinde polimerik biyomalzemeler olarak öne çıkmaktadır.

Doku yapıştırıcı gibi vücut dokuları ile direkt temas halinde bulunan poliüretan yapılarda biyoyumluluk ve biyobozunurluk mutlaka sağlanması gerekli en temel özelliktir. Geçmişten günümüze yapılan bir çok çalışma ile poliol kaynağı olarak doğal yapıların kullanılmasının biyoyumluluğu artıran önemli bir etmen olduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda doğal poliol kaynağı olarak polifenolün kullanıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Literatürdeki bu boşluğun doldurulması amacı ile ilgili tez kapsamında temel bileşenleri biyoyumlu türler olan poliüretan doku yapıştırıcıları sentezlenmiş ve yapısal olarak karakterize edilmiştir. Bu çalışma kapsamında üç farklı diizosiyanat (hekzametilen diizosiyanat, izofuran dizosiyanat 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan), poliol kaynağı olarak kafeik asit, katekol, protokateşik asit etil ester, klorojenik asit ve PEG200 kullanılarak poliüretan polimerleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen yapılar FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC ve sıvı temas ölçüm yöntemleri ile yapısal olarak karakterize edilmiştir. Sentez ve karakterizasyon çalışmalarının sonucunda üç farklı dizosiyanat ve dört farklı polifenol kullanılmasıyla elde edilen poliüretan yapıların yapısal uygunluk, kimyasal kararlılık, yeterli esneklik ve işlenebilirlik gibi özelliklerinin değerlendirilmesi sonucu hedefe yönelme bakımından uygun poliüretan yapılarına *in vitro* ve *in vivo* testler uygulanmıştır.

4.1. Hekzametilen Diizosiyanat Kullanılarak Sentezlenen Poliüretanların Karakterizasyonu

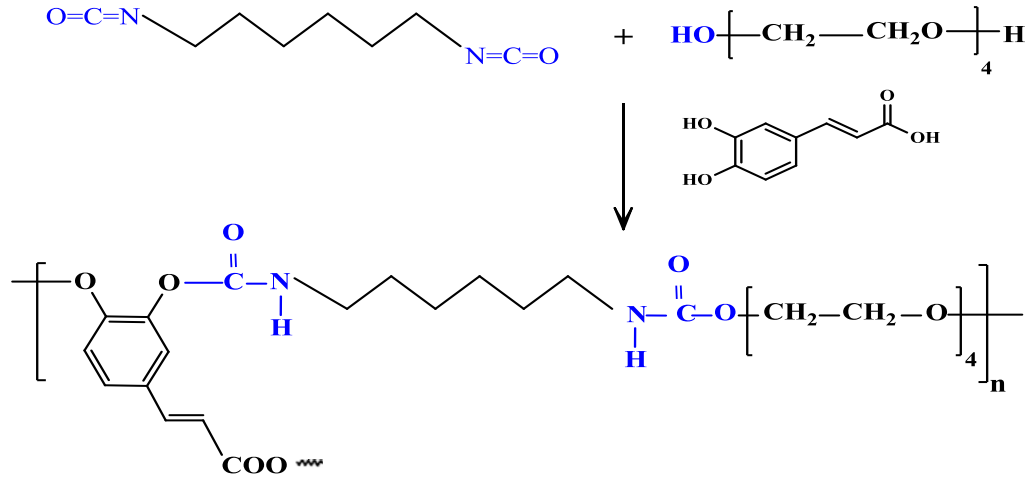
Poliüretan sentezi, diol kaynağı olarak antioksidan özellikte polifenol türevleri ve poli(etilen glikol)'ün (PEG 200), alifatik yapıdaki hekzametilen diizosiyanat ile verdiği tepkime sonucunda gerçekleştirilmiştir. Bu diizosiyat ile sentezlenen poliüretanların isimlendirilmesinde lineer poliüretan anlamına gelen LPU kısaltması kullanılmıştır. Hazırlanan poliüretan yapıların FTIR ve sıvı temas ölçüm yöntemleri ile yapısal özellikleri tanımlanmıştır.

Sentezlenen yapıların termal özellikleri, ısıtma işlemi dahilinde termal değişim profilinin belirlenmesi ve degradasyon özelliklerinin incelenmesi için TGA, termal stabilitenin belirlenmesi ve bozunma enerjilerinin hesaplanması için DTA, yapısal esneklik ve yumuşama özelliklerinin ölçümünde ise DSC analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

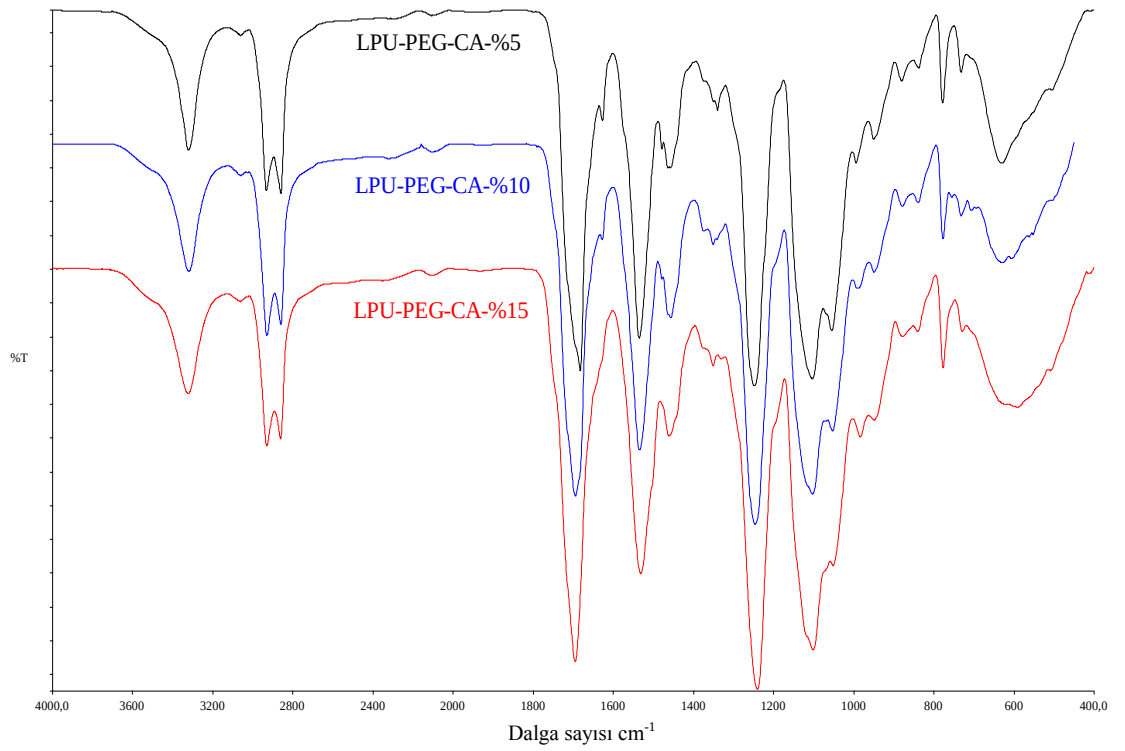
4.1.1. LPU-PEG-CA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

Kafeik asit (3-(3,4-dihidroksifenil)-2-propenoik asit) (CA), antioksidan özellik gösteren hem fenolik hem de akrilik fonksiyonel grup taşıyan organik bir bileşiktir. Yapısında bulunan bu fonksiyonel gruplar sayesinde bir diol kaynağı olarak poliüretan temelli polimerlerin sentezinde kullanılmıştır (Şekil 4.1). Farklı oranlarda kafeik asit kullanılarak sentezlenen poliüretanlara ait FTIR spektrumları Şekil 4.2'de verilmiştir. Burada $3290-3500\text{ cm}^{-1}$ OH ve NH, 2870 cm^{-1} alifatik –CH, 1724 cm^{-1} karbonil fonksiyonel gruplarını, $1600-1650\text{ cm}^{-1}$ –NH deformasyon pikini ve aromatik C=C titreşimlerini görmekteyiz. 1530 cm^{-1} , $1320-1440\text{ cm}^{-1}$, 1222 cm^{-1} ve 1064 cm^{-1} 'de sırası ile -N-O-, -C-H deformasyon, aromatik halkaya bağlı üretan bağı ve –C-O- gerilme titreşimleri spektrumda net bir şekilde görülmektedir.

Benzer titreşimler farklı oranlarda kafeik asit içeren tüm poliüretanların FTIR spektrumlarında bulunmaktadır. Ayrıca 2270 cm^{-1} 'de bulunan hekzametilen diizosiyanattan kaynaklı izosiyanat pikinin kaybolması ve üretan piklerinin oluşması istenilen poliüretan sentezinin gerçekleştiğini ispatlamaktadır.



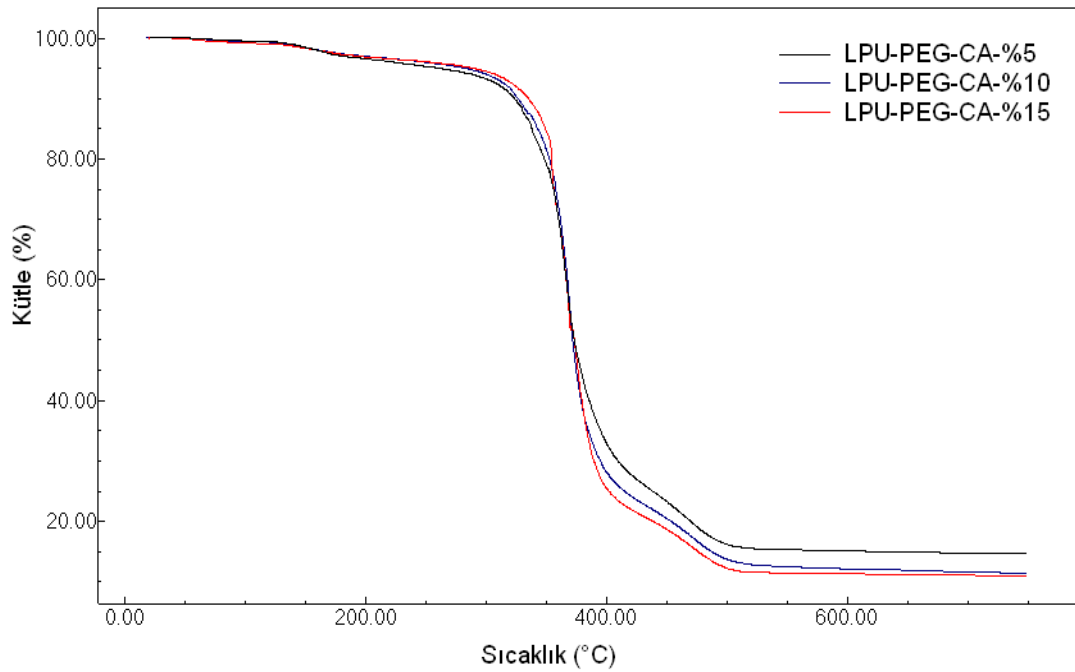
Şekil 4.1. LPU-PEG-CA'ya ait şematik gösterim



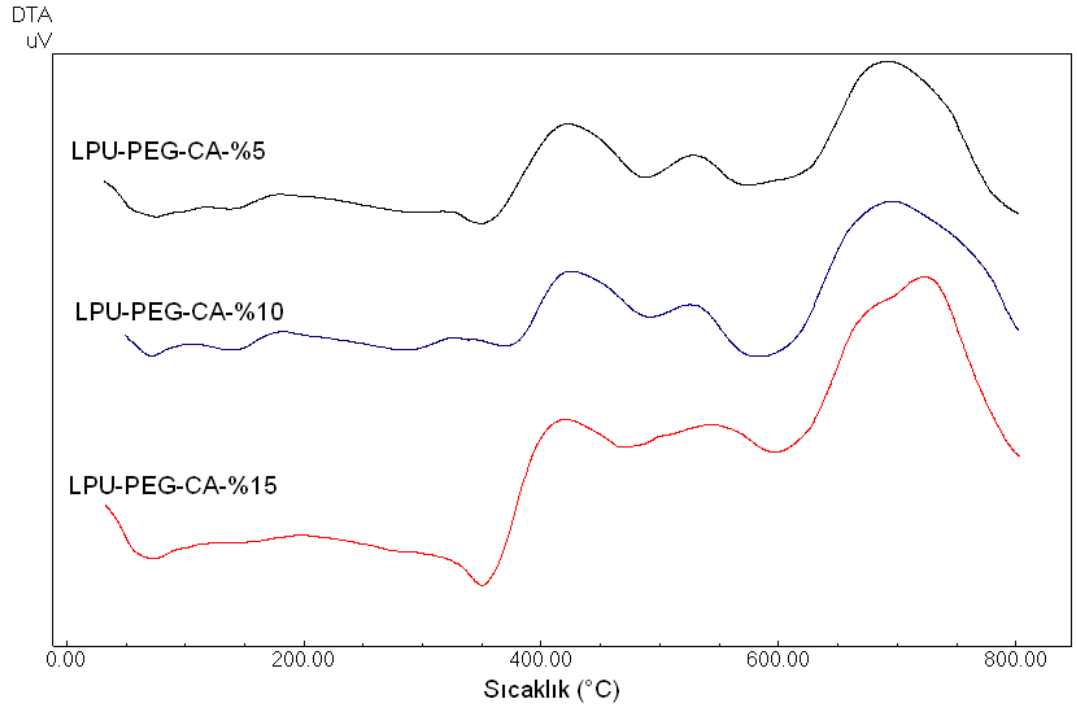
Şekil 4.2. LPU-PEG-CA'ya ait FTIR spektrumları

Kafeik asit temelli aromatik karakter içermeyen poliüretanlara ait TGA, DTA ve DSC termogramlarından sırasıyla Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'de verilmiştir.

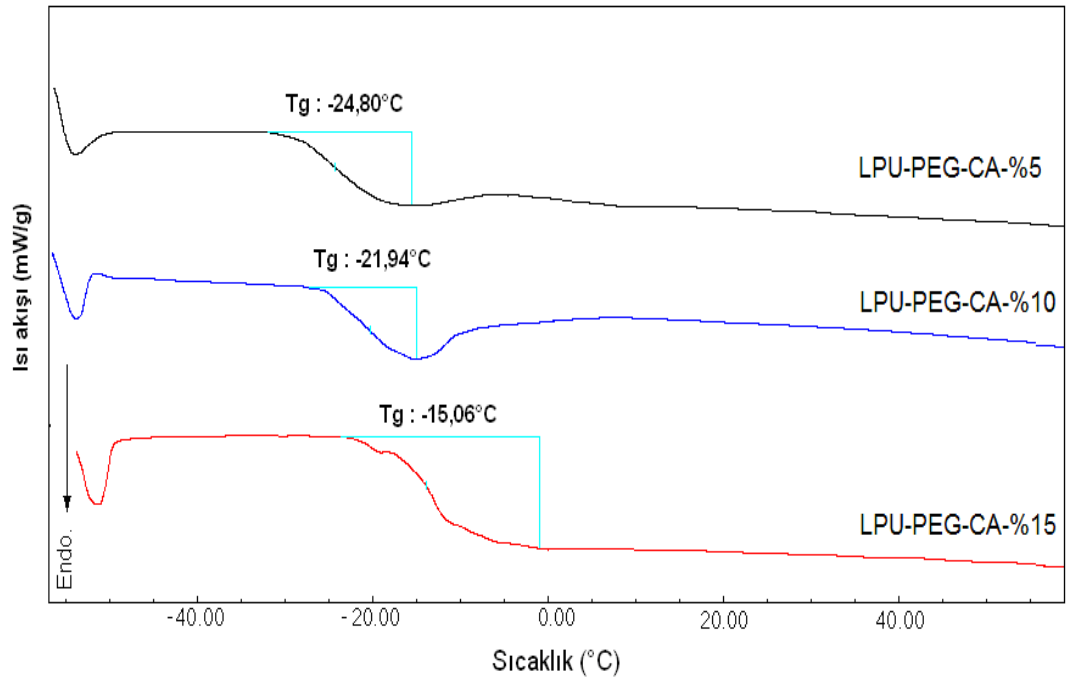
DTA termogramı incelendiğinde TGA ile paralellik gösterecek şekilde üç temel kütle kaybı söz konusudur. 300-450 °C arasındaki kütle kaybı çapraz bağlanma noktalarının kırılması, 450-550°C arası kütle kaybı alifatik bağların ve bu bağlar arasındaki eterik grupların parçalanması, son kütle kaybı (~550°C) ise polimerik yapının termal degradesyonudur. Ancak bu son iki kütle kaybı değeri birbirine oldukça yakın yer almaktadır. Kafeik asit temelli polimerlerin DSC termogramları incelendiğinde ise Tg değerlerinde belirgin bir artış söz konusudur. Bu artış kafeik asit üniteleri ve diizosiyanatlar arasında net bir kimyasal bağlanmanın olduğunu ispatlar. Sadece bağlanma değil polimerizasyonun ilerleyen basamaklarında serbest OH gruplarından kaynaklı H bağı da, yapının sertleşmesine, polimer hareketlerinin azalmasına dolayısıyla da Tg değerinin artmasına neden olur.



Şekil 4.3 LPU-PEG-CA' ya ait TGA termogramları

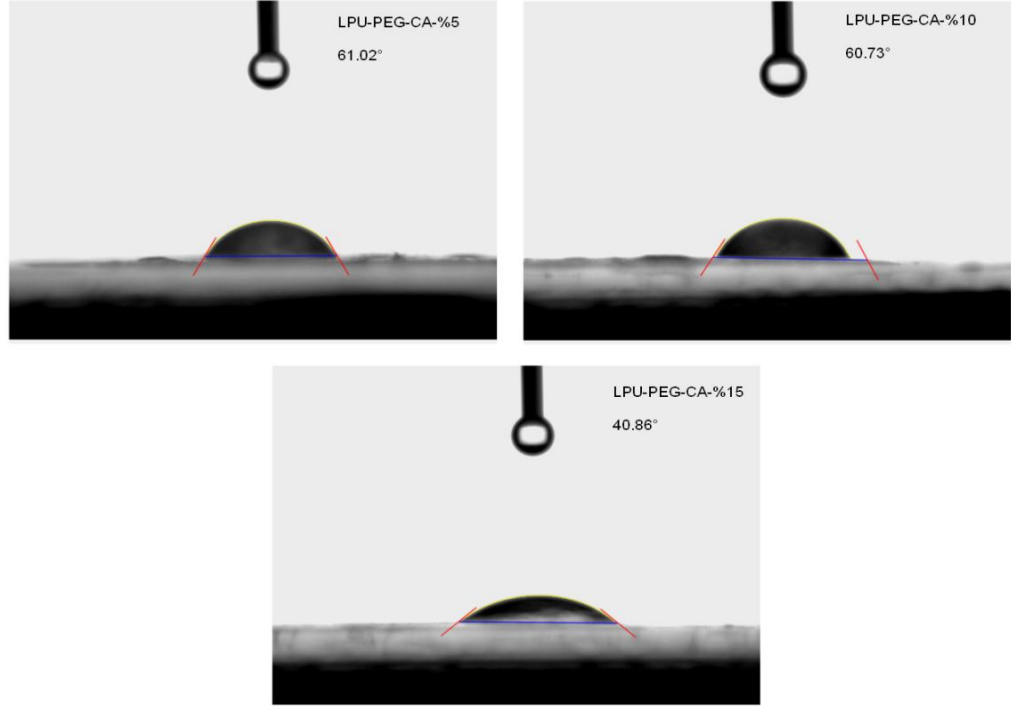


Şekil 4.4. LPU-PEG-CA' ya ait DTA termogramları



Şekil 4.5. LPU-PEG-CA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri

Kafeik asit temelli alifatik poliüretanlara ait sıvı temas açıları incelendiğinde %5 kafeik asit içerdiği zaman 61.02° , % 10 içerdiği zaman 60.73° ve % 15 içerdiği zaman 40.86° 'lik açılar elde edilmiştir (Şekil 4.6).

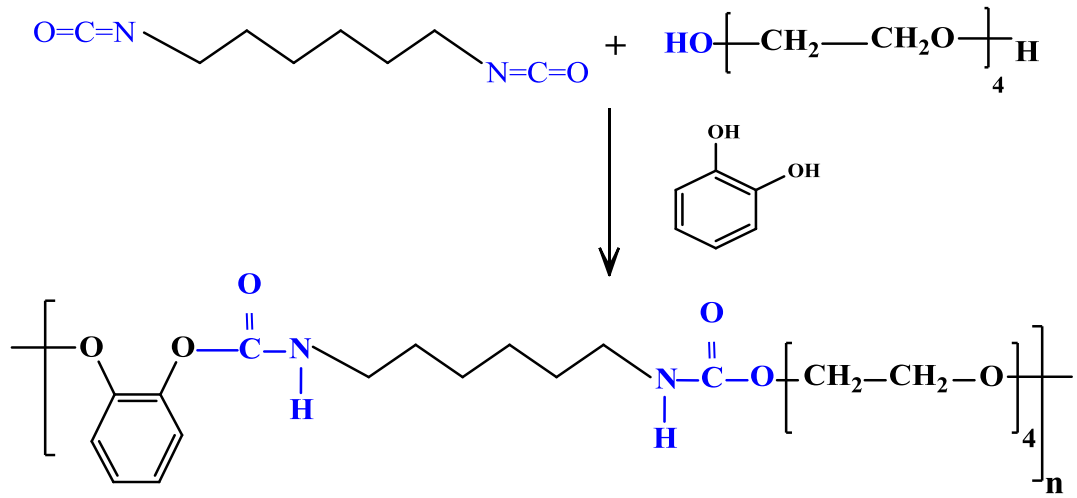


Şekil 4.6. LPU-PEG-CA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

4.1.2. LPU-PEG-C poliüretan yapılarının karakterizasyonu

1,2-dihidroksibenzen olarak da bilinen katekol orto konumunda iki hidroksil grubu taşıyan organik bir bileşiktir. Antioksidan özelliğe sahip olan bu bileşik yapısında bulunan fonksiyonel gruplar sayesinde bir diol kaynağı olarak poliüretan temelli polimerlerin sentezinde kullanılmıştır (Şekil 4.7). Katekol içeren poliüretanların FTIR spektrumu Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Reaksiyon başlangıcındaki örnekte 2270 cm^{-1} 'de görülen serbest izosiyanat piki, reaksiyon sonunda kaybolmakta ve 3356 cm^{-1} 'de -NH gerilmesinden dolayı ve 1527 cm^{-1} 'de N-H bükülmesinden dolayı pik oluşmaktadır. Farklı oranlarda katekol içeren polimerlerde FTIR spektrumları birbirine benzemekle beraber parmak izi bölgesinde değişiklikler bulunmaktadır. Tüm spektrumlarda 3457 cm^{-1} 'de -OH , 3010 , 2924 ve 2854 cm^{-1} 'de -CH , 1738 cm^{-1} 'de -COO , 1270 cm^{-1} 'de -C-O- , 976 cm^{-1} 'de -C-O-C- gerilme titreşimlerini görmekteyiz.

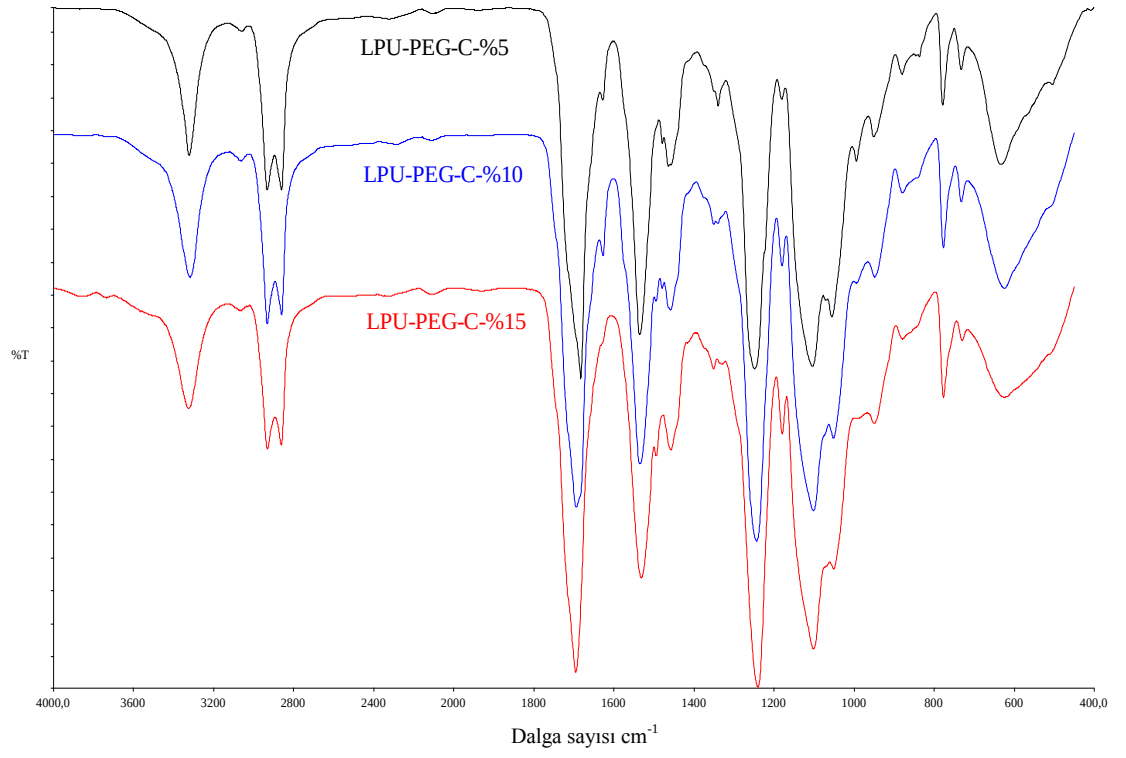
Sentezi gerçekleştirilen katekol üniteleri taşıyan poliüretanlara ait termal değişimler TGA, DTA, ve DSC termogramları ile görüntülenmiştir. Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’te bu polimerlere ait termogramlar TGA, DTA ve DSC olarak verilmiştir. DTA termogramı incelendiğinde TGA ile paralellik gösterecek şekilde iki temel ve bir yan kütle kaybı söz konusudur. 100-200 °C arasındaki alifatik eterik bağlanma noktalarının kırılması, 250-450°C arası kütle kaybı alifatik bağların parçalanması, son kütle kaybı (450-600°C) ise fenilik grupların parçalanmasıdır.



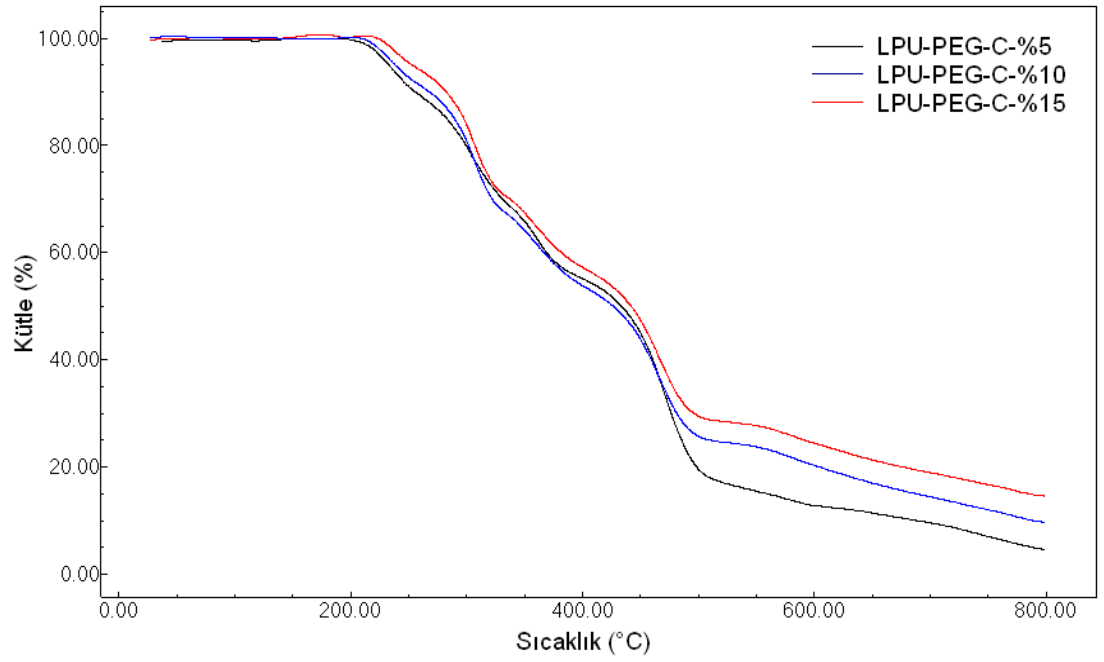
Şekil 4.7. LPU-PEG-C' ye ait şematik gösterim

Katekol temelli polimerlerin DSC termogramları incelendiğinde ise Tg değerlerinde belirgin bir artış söz konusudur. Katekol taşıyan polimerlerin Tg ve termal kararlılıklarında alifatik karakterli PEG yapısının yerine aromatik karakterli fenil gruplarının geçmesi neden olmaktadır. Ancak değişim gösteren bu yapıların her ikisinin de apolar karakterli olması yüzünden polimerin temel hidrofilik özelliği katekol oranının artması ile çok fazla bir değişim göstermemiştir (Şekil 4.11).

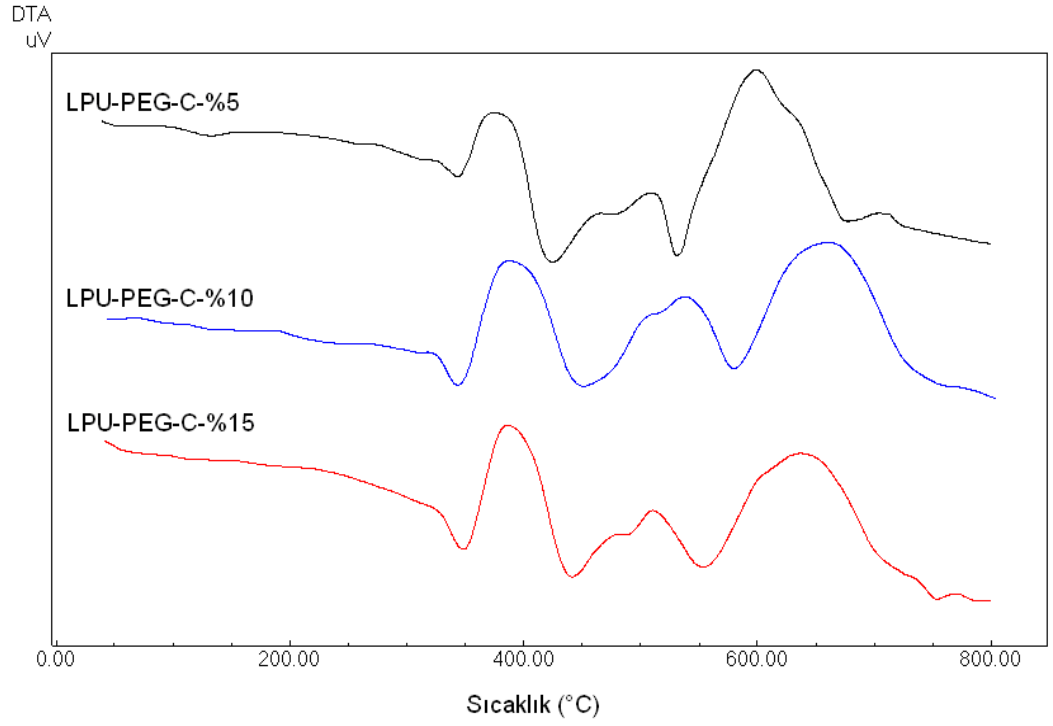
Katekol temelli alifatik poliüretanlara ait sıvı temas açıları incelendiğinde %5 katekol konsantrasyonunda 59.19°, % 10 katekol konsantrasyonunda 55.33° ve % 15 katekol konsantrasyonunda 54.05°'lik açılar elde edilmiştir (Şekil 4.12).



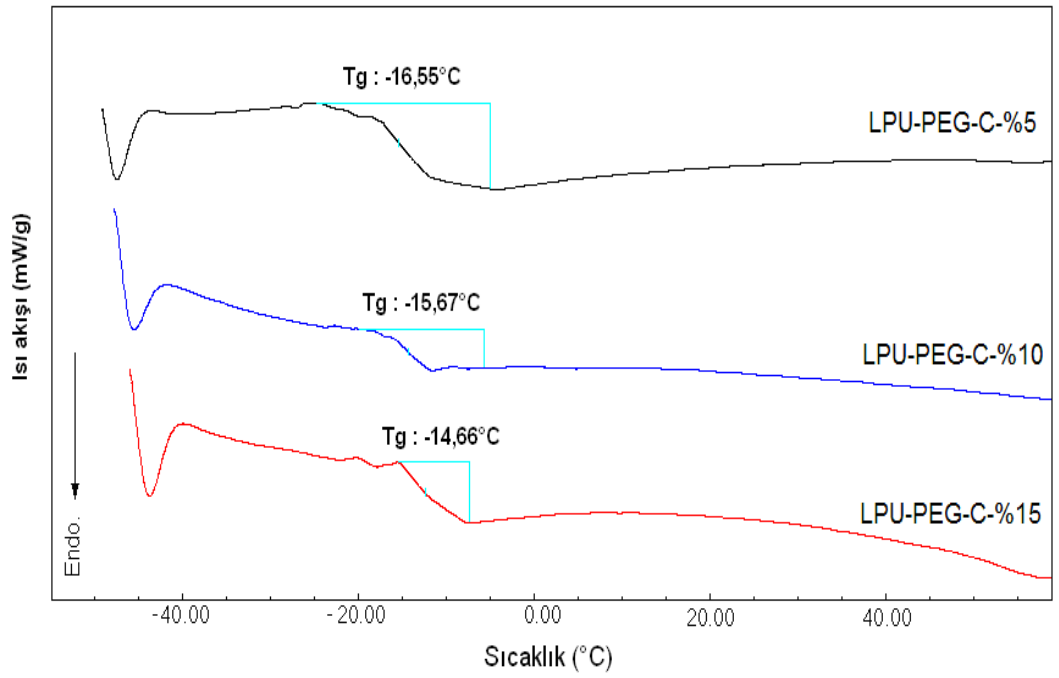
Şekil 4.8. LPU-PEG-C' ye ait FTIR spektrumları



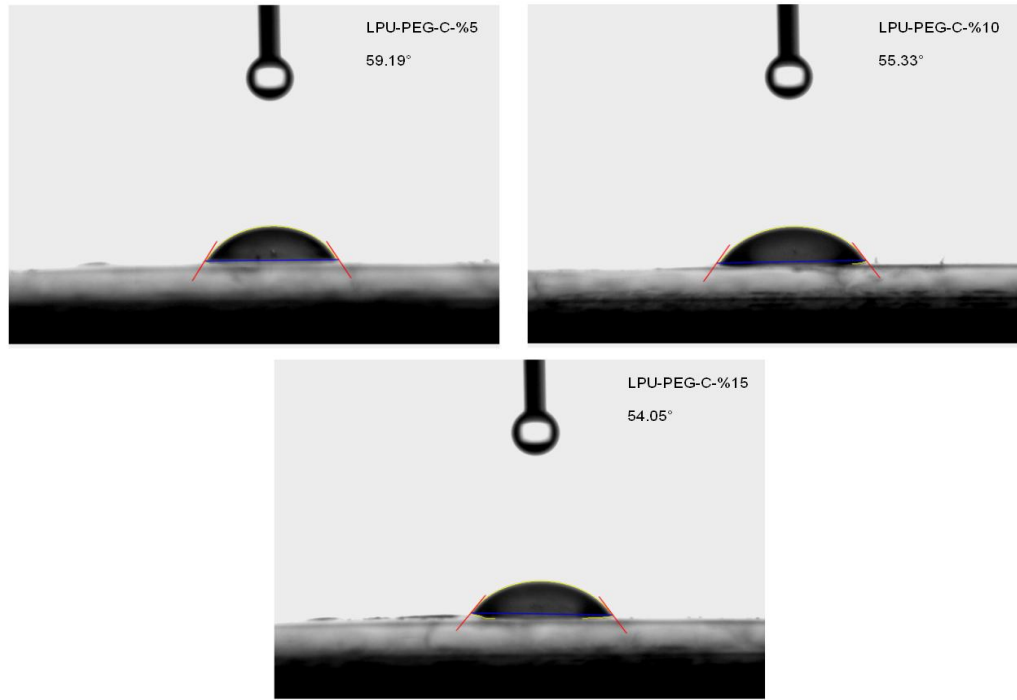
Şekil 4.9. LPU-PEG-C' ye ait TGA termogramları



Şekil 4.10. LPU-PEG-C' ye ait DTA termogramları



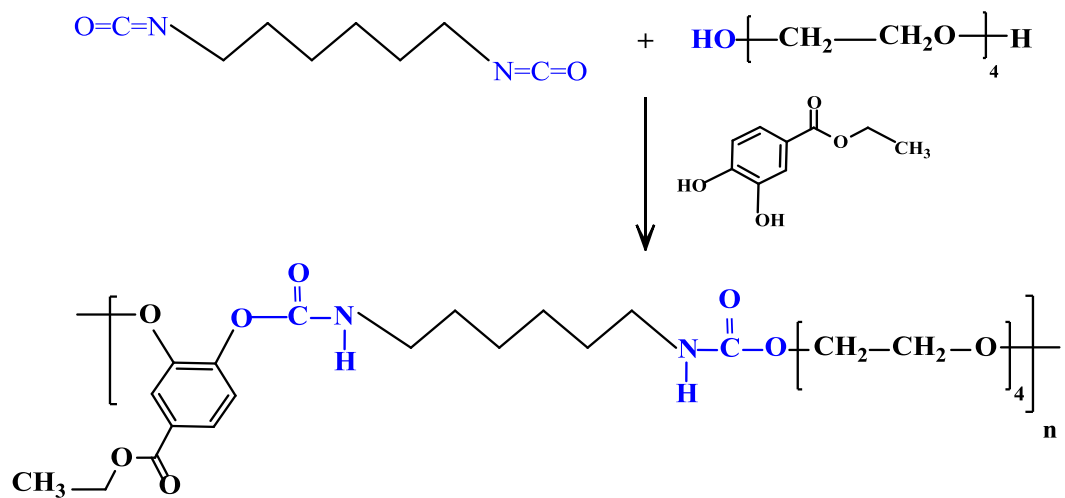
Şekil 4.11. LPU-PEG-C' ye ait DSC termogramları ve Tg değerleri



Şekil 4.12. LPU-PEG-C' ye ait sıvı temas açısı görüntüleri

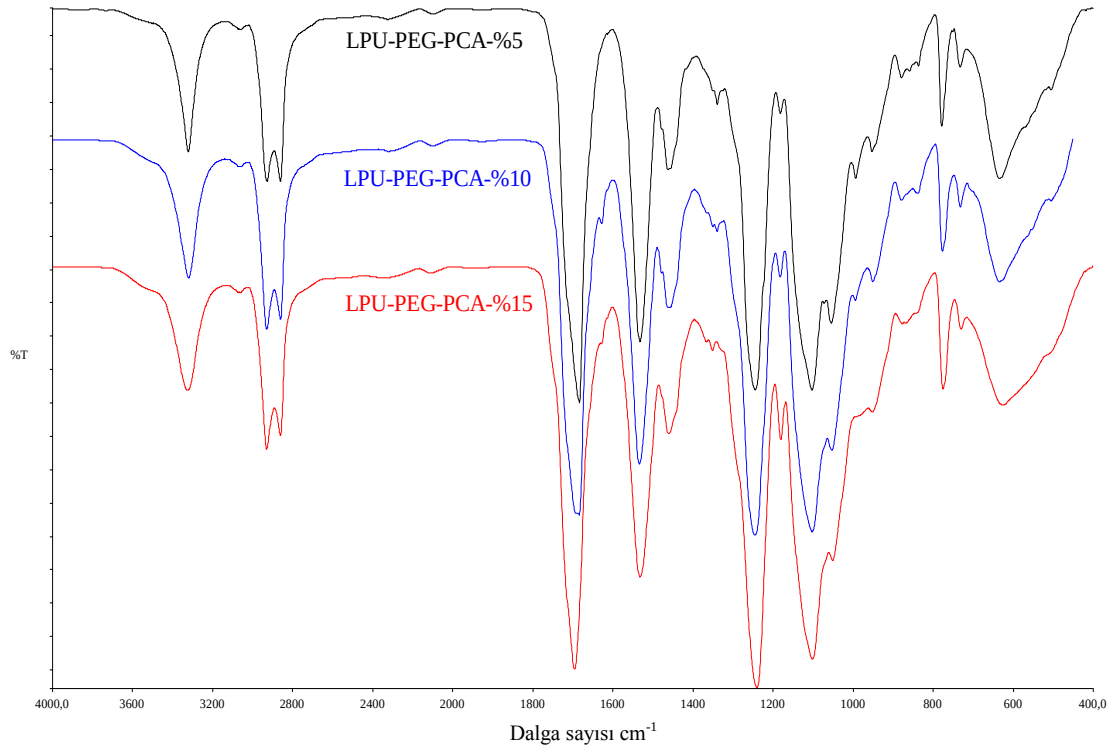
4.1.3. LPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

Protokateşik asit etil ester bünyesinde fonksiyonel –OH grubu ihtiva eden fenolik bir bileşiktir. Tıbbi uygulamaya sahip bitkilerin önemli bir aktif bileşeni olan protokateşik asit etil esterin türevi bu bileşik içeriğindeki fonksiyonel gruplar nedeniyle poliüretan sentezinde kullanılmıştır (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. LPU-PEG-PCA' ya ait şematik gösterim

Protokateşik asit etil ester içeren polimerlerin FTIR sonuçları Şekil 4.14’de görülmektedir. FTIR spekturumu incelendiğinde hem poliüretan yapısına ait hem de protokateşik asit etil ester yapısına ait karakteristik gerilme titreşimlerini görmekteyiz. Özellikle tüm polimer spektrumlarında 3325 cm^{-1} ve 3332 cm^{-1} dalga sayısı aralığında N-H gerilme titreşimi açıkça görmekteyiz. Ayrıca 1710 cm^{-1} üretan bağı karakteristik C=O titreşimini görmekteyiz. $2800\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında heksametilen diizosiyanat gruplarından gelmiş olan alifatik C-H gerilme titreşimi görülmektedir. Yine 1272 cm^{-1} dalga sayısı eterik C-O-C pikini net bir şekilde görmekteyiz. Spektrumda temel olarak görülen bu pikler yapının arzu edildiği gibi poliüretan yapısı verdiğini göstermektedir.

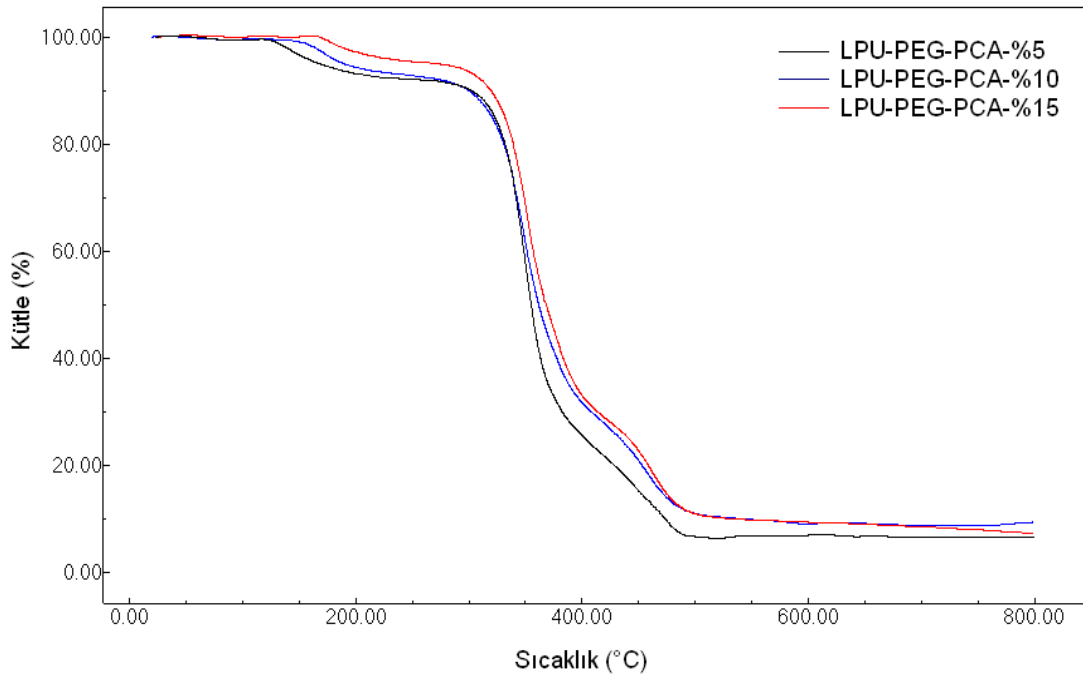


Şekil 4.14. LPU-PEG-PCA’ ya ait FTIR spektrumları

Saf poliüretan yapısında pikler oldukça şiddetli ve keskin, N-H piki ise oldukça geniştir. Ancak protokateşik asit etil ester katkısıyla beraber piklerin keskinlikleri azalmakta ve serbest H bağı etkileşimi azaldığı için N-H bağının genliği düşmektedir. Yine bir polifenol yapısında olan protokateşik asit etil ester yapısından kaynaklı olan birkaç temel pik belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle 825 cm^{-1} dalga sayısında yapıdaki fenil gruplarından kaynaklı aromatik C-H gerilme titreşimini görmekteyiz.

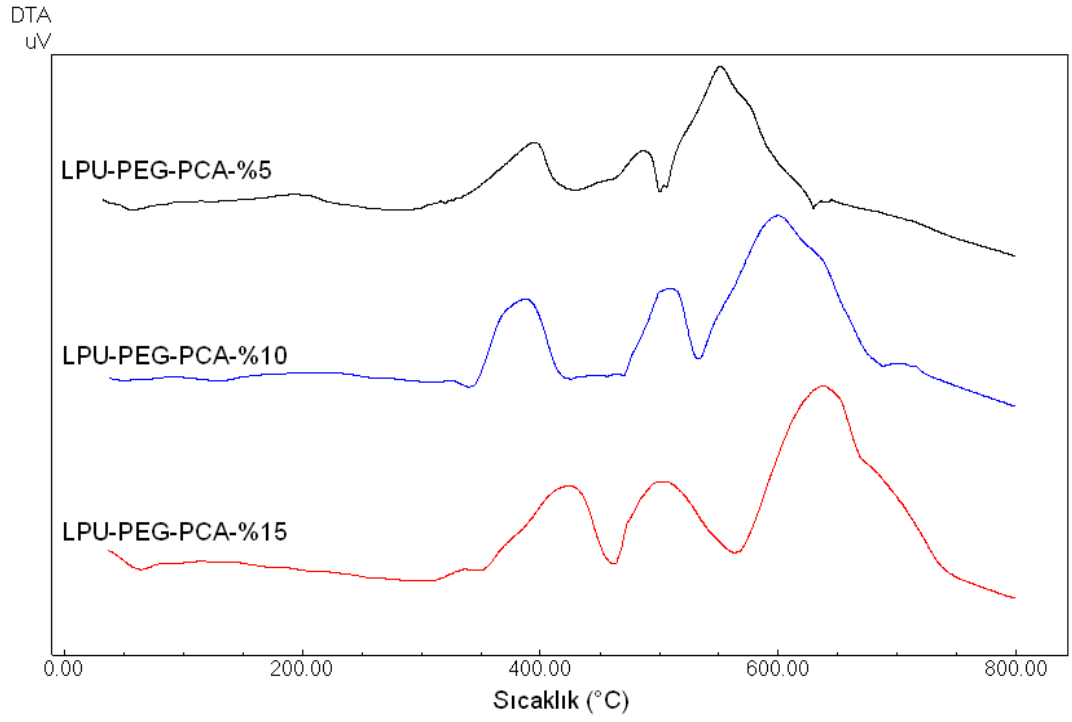
Protokateşik asit etil ester temelli poliüretan yapılarının Şekil 4.16’de gösterilen termal analizlerinde ise temel olarak üç farklı ekzoterm görülmektedir. Bu ekzotermlerden birincisi ağ yapılı olan polimerik yapıdaki çapraz bağlanma bölgeleri ve alifatik karakterli yapıların termal degradasyonundan kaynaklanırken, ikinci kütle kaybı izosiyanat yapısının parçalanmasıdır. Son ekzoterm ise aromatik bağların kırılması ve yapının termal degradasyonundan kaynaklanır. Şekil 4.15’teki TGA termogramları bu üç farklı degradasyonu doğrulamaktadır.

Farklı oranlarda protokateşik asit etil ester üniteleri taşıyan polimer filmlerin camısı geçiş sıcaklıkları (T_g) DSC ile belirlenmiştir. Şekil 4.17’te poliüretan filmlerin DSC termogramları görülmektedir. DSC sonuçlarından protokateşik asit etil ester oranı arttıkça poliüretan filmlerin daha yüksek T_g değerine sahip olduğu görülmektedir.

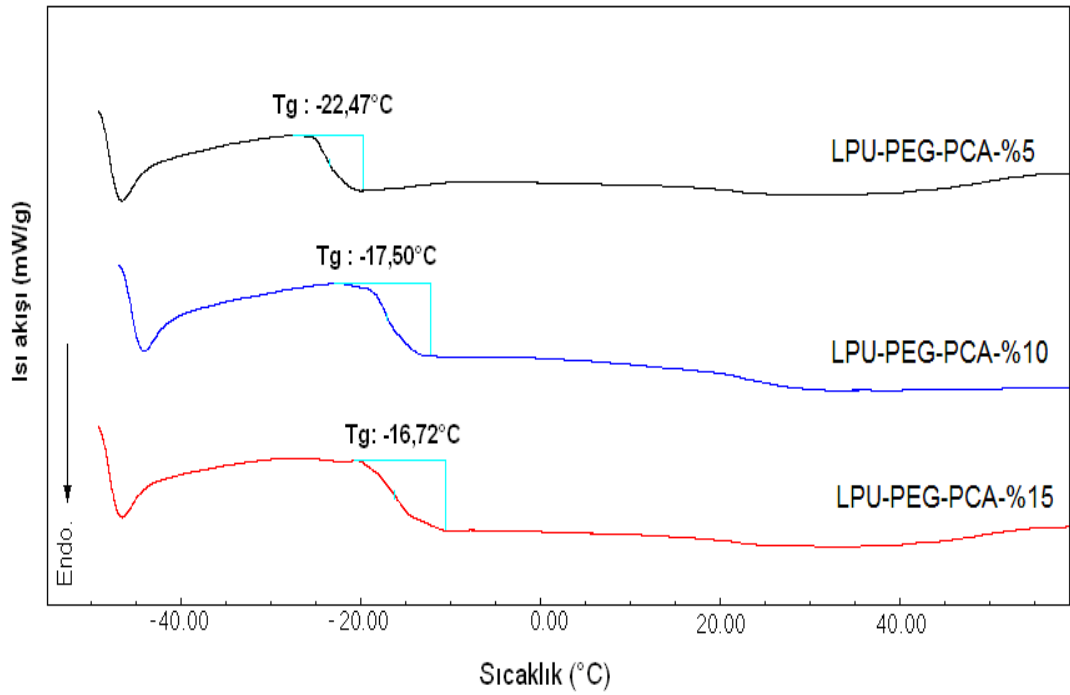


Şekil 4.15. LPU-PEG-PCA’ ya ait TGA termogramları

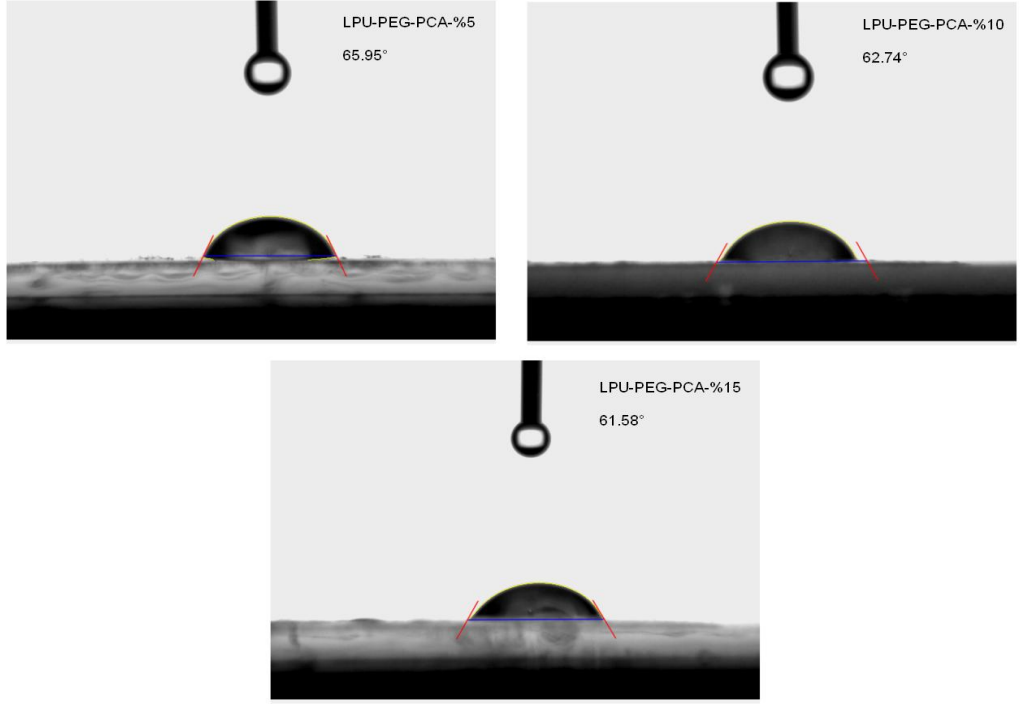
Polimerlerin sıvı temas açısı ölçümleri Şekil 4.18’de verilmiş ve polimer yapısındaki protokateşik asit etil ester miktarı arttıkça 65.95, 62.74 ve 61.58° şeklinde azalmıştır.



Şekil 4.16. LPU-PEG-PCA' ya ait DTA termogramları



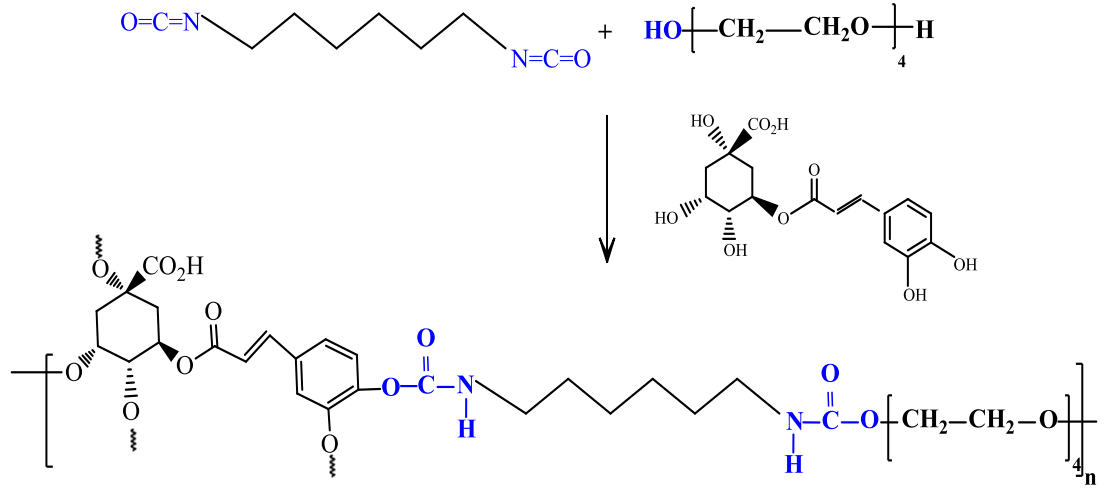
Şekil 4.17. LPU-PEG-PCA' ya ait DSC termogramları



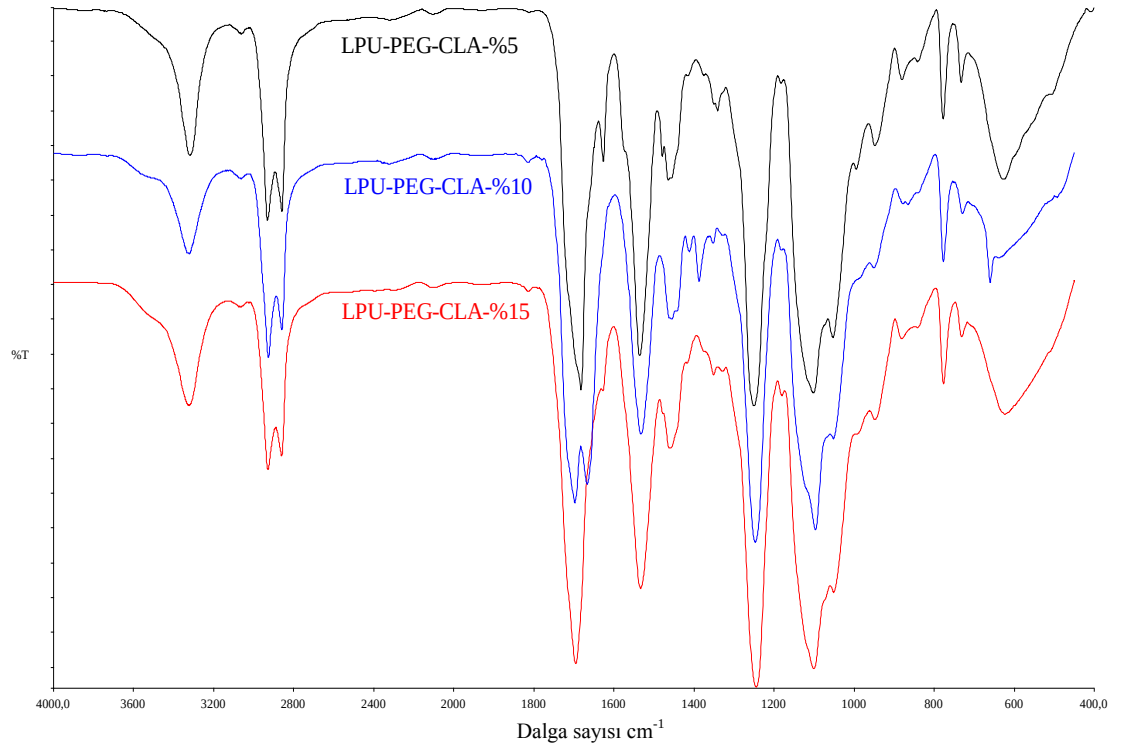
Şekil 4.18. LPU-PEG-PCA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri.

4.1.4. LPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

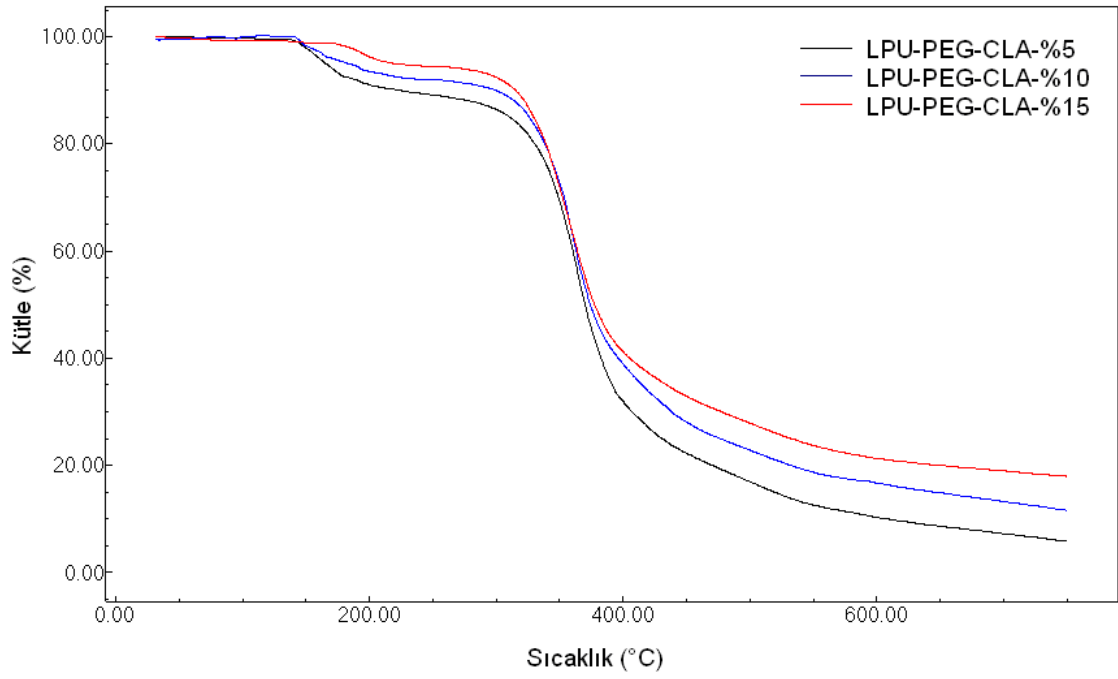
Klorojenik asit, $C_{16}H_{18}O_9$ kimyasal formülüne sahip molekül ağırlığı 354,31 g mol^{-1} 'dir. Açık kimyasal formülü 3-[[3-(3,4-Dihidroksifenil)-1-okzo-2-propenil]oksi]-1,4,5-trihidroksisikloheksan karboksilik asit olan klorojenik asit, kafeik asit ve kuinik asit esteridir. Klorojenik asit yapısında çok sayıda fonksiyonel grup barındırdığından bir diol kaynağı olarak poliüretan sentezinde kullanılmıştır (Şekil 4.19). Klorojenik asit içeren poliüretanlara ait FTIR spektrumları Şekil 4.20'de verilmiştir. Bu spektrumlarda izosiyanat ve polifenol yapılarından gelen grup titreşimleri ile PEG yapısından ileri gelen alifatik gerilme titreşimleridir. Bu titreşimlere bakacak olursak 2900-2800 cm^{-1} 'de ikili bir pik olan alifatik C-H gerilme titreşimi, 1300, 762 cm^{-1} 'de C-O ve C-O-C karakteristik eterik gruplar, 1380 ve 825 cm^{-1} 'de aromatik C-H, 1694 cm^{-1} NHCOO gerilmesinden, 3319 cm^{-1} 'de -NH gerilmesinden ve 1537 cm^{-1} 'de N-H bükülmesinden dolayı oluşan piklerdir. FTIR spektrumu beklenen yapı ile oldukça uyum içindedir.



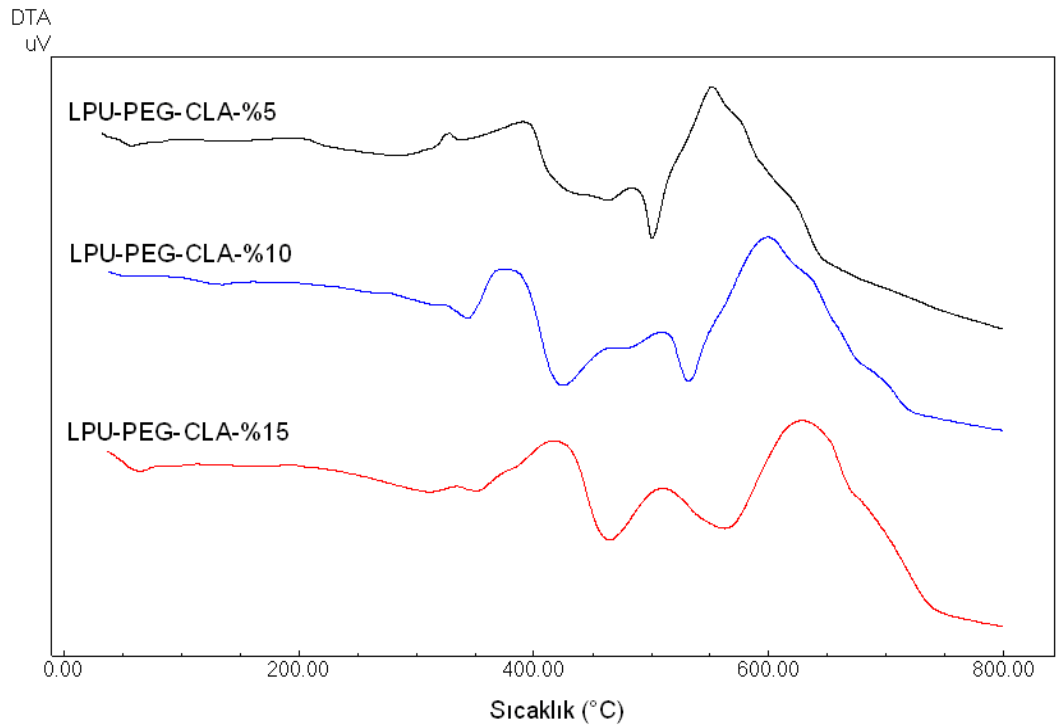
Şekil 4.19. LPU-PEG-CLA' ya ait şematik gösterim



Şekil 4.20. LPU-PEG-CLA' ya ait FTIR spektrumları

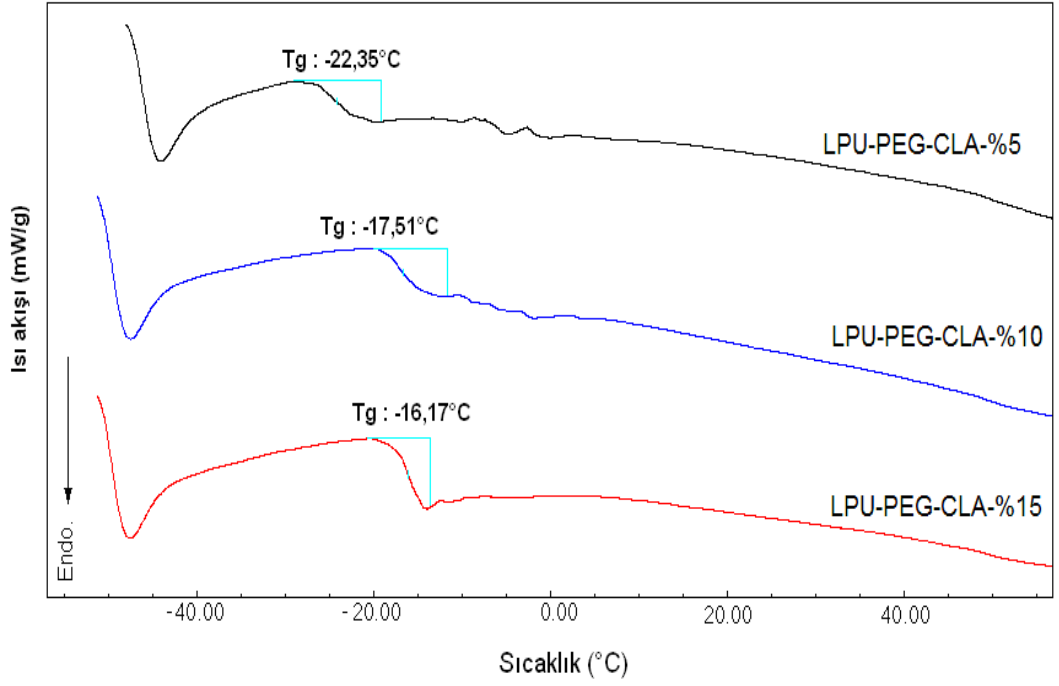


Şekil 4.21. LPU-PEG-CLA' ya ait TGA termogramları



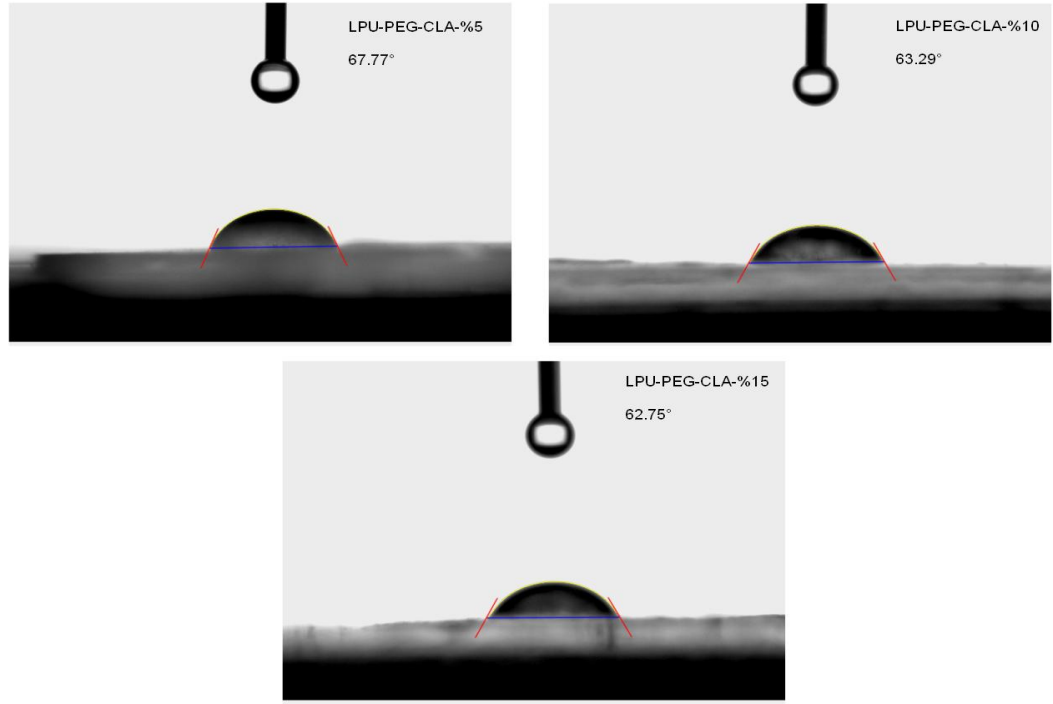
Şekil 4.22. LPU-PEG-CLA' ya ait DTA termogramları

Hem kafeik asit hem de alifatik karakterli halkalı bir yapı içeren klorojenik asit polimerlerin termal analizleri sabit hava atmosferinde 10°C/dak ısıtma hızı ile TGA, DTA ve DSC analizleri ile gerçekleştirildi. Bu analiz sonuçları Şekil 4.21, Şekil 4.22 ve Şekil 4.23’de verilmiştir. TGA ve DTA analizleri incelendiğinde klorojenik asit (CLA) miktarı arttıkça polimerin termal kararlılığı artmakta ancak yapının esnekliği azalmaktadır. Özellikle Tg değerleri artış göstermekte ve pozitif değerlere yaklaşmaktadır.



Şekil 4.23. LPU-PEG-CLA’ ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri

CLA temelli poliüretana ait sıvı temas açıları Şekil 4.24’da verilmiştir. %5, %10 ve %15 klorojenik asit taşıyan polimerlerin sıvı temas açısı değerleri sırası ile 67.77, 63.29 ve 62.75° olarak bulunmuştur.



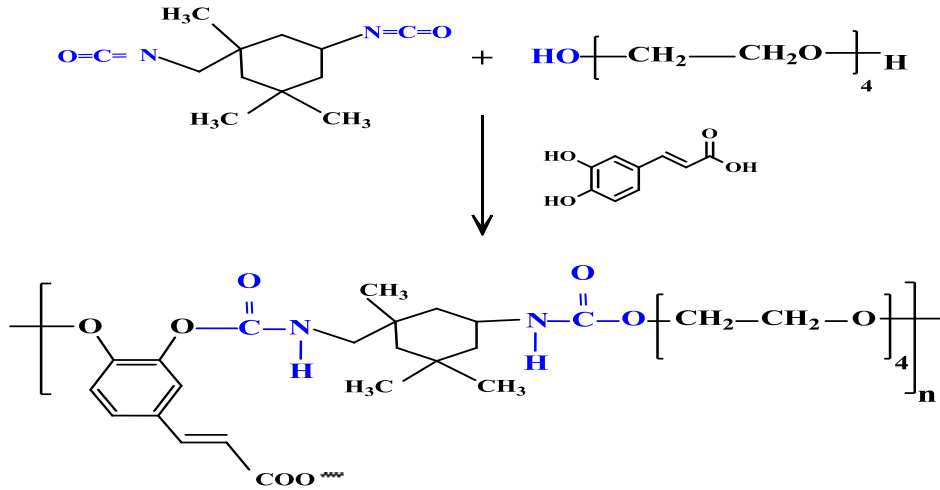
Şekil 4.24. LPU-PEG-CLA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

4.2. İzofuran Diizosiyanat Kullanılarak Sentezlenen Poliüretanların Karakterizasyonu

Polifenol temelli poliüretan sentezi, polifenol bileşikleri ve poli(etilen glikol)'ün (PEG 200) alifatik yapıdaki izofuran diizosiyanat ile verdiği tepkime sonucunda gerçekleştirildi. Hazırlanan her bir polimer türün FTIR ve sıvı temas ölçüm yöntemleri ile yapısal özellikleri, TGA, DTA ve DSC teknikleri kullanılarak termal özellikleri tanımlandı. Bu diizosiyat ile sentezlenen poliüretanlarının isimlendirilmesinde izofuran diizosiyanat temelli poliüretan anlamına gelen IPU kısaltması kullanılmıştır.

4.2.1. IPU-PEG-CA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

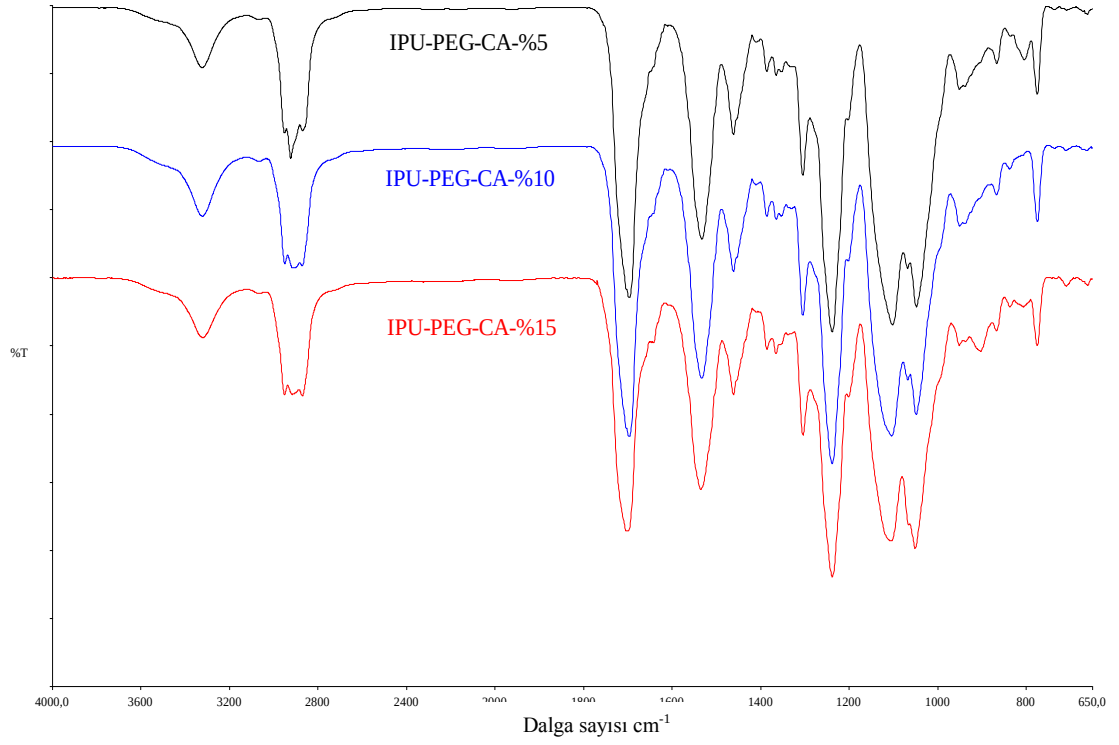
Kafeik asit yapısında bulunan fonksiyonel gruplar sayesinde bir diol kaynağı olarak poliüretan temelli polimerlerin sentezinde kullanılmıştır (Şekil 4.25). Kafeik asit kullanılarak elde edilen poliüretanlara ait FTIR spektrumları Şekil 4.26'de verilmiştir. Spektrumlarda % 5, % 10, % 15 olarak değiştirilen kafeik asit oranı yapısındaki aromatik C=C pikinin takibi ile görülebilmektedir.



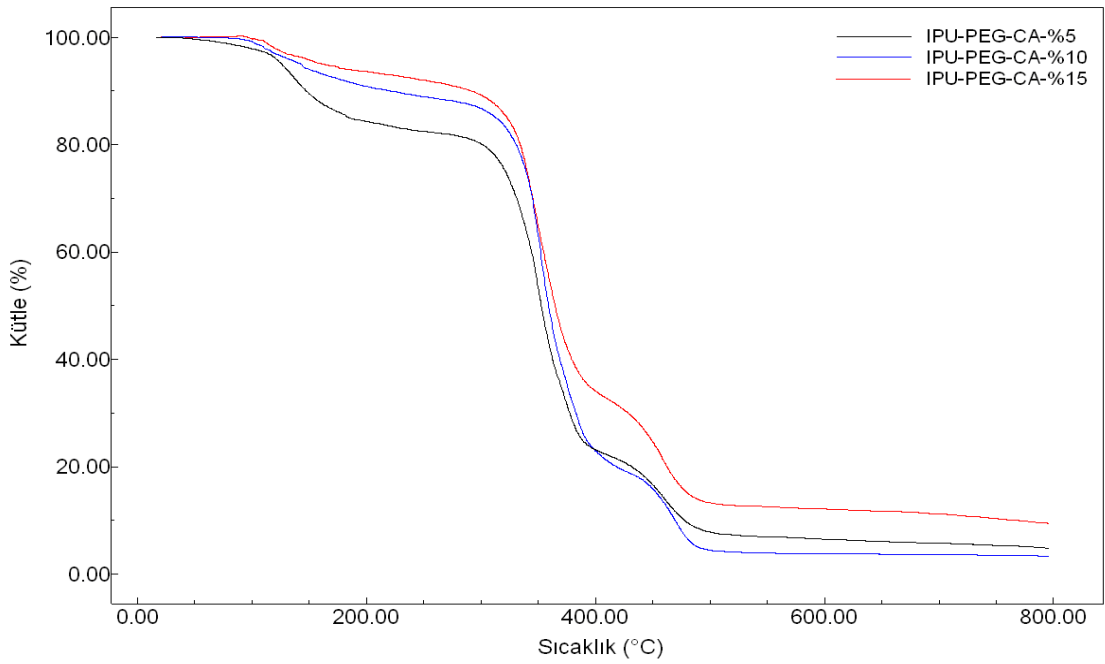
Şekil 4.25. IPU-PEG-CA' ya ait şematik gösterim

Bu pikin haricinde yapıda 940 cm^{-1} ' de aromatik $-\text{CH}$ gerilme titreşimi ve kafeik asit yapısındaki alifatik alkenil karakterli $\text{C}=\text{C}$ 1640 cm^{-1} 'de gelmesi gereken pik yüksek dönüşüm sayesinde genişleyen ürethan karbonil pikinin altında kaldığından dolayı net olarak görülememektedir. Ürethan bağına ait tüm pikleri spektrumların üzerinde net olarak görmekteyiz. 3301 cm^{-1} 'de N-H, 1718 cm^{-1} 'de C-O, 1526 cm^{-1} C-N gerilme titreşimini görmekteyiz. PEG yapısından kaynaklanan CH_2 ve izofuran dizosiyanat yapısındaki $-\text{CH}$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarından kaynaklı alifatik $-\text{CH}$ gerilme titreşimleri $1852\text{-}1925\text{ cm}^{-1}$ 'de kalın bir bant şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bir triplet şeklinde çakışan bu pik tüm alifatik $-\text{CH}$ gerilme titreşimlerinin sonucudur. IR spektrumundaki diğer önemli pikler ise 1220 cm^{-1} 'deki asimetrik C-O ve simetrik 1079 cm^{-1} C-O gerilme titreşimleridir. FTIR spektrumu her üç konsantrasyonda beklenen yapının elde edildiğini net bir şekilde göstermektedir. Ayrıca 2270 cm^{-1} 'de bulunan izofuran diizosiyanattan kaynaklı izosiyanat pikinin görülmemesi, istenilen ürün dönüşümün oldukça yüksek olduğunu ispatlamaktadır. Kafeik asit üniteleri taşıyan poliüretanlara ait termal değişimler Şekil 4.27, Şekil 4.28 ve Şekil 4.29'da verilmiştir. Termogramlardanda görüldüğü gibi sentezlenen poliüretanların ticari homologlarına benzemekle birlikte daha düşük termal kararlılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Bunun nedeni termal stabilitesi aromatik yapıli benzerlerine nazaran daha düşük termal kararlılığa sahip izofuran diizosiyanat yapısının polimerde yer almasıdır.

Aromatik yapı içermeyen izofuran dizosiyanat yapısı halka kararlılığına sahip biyoyumlu bir molekül olma özelliğini taşımaktadır.



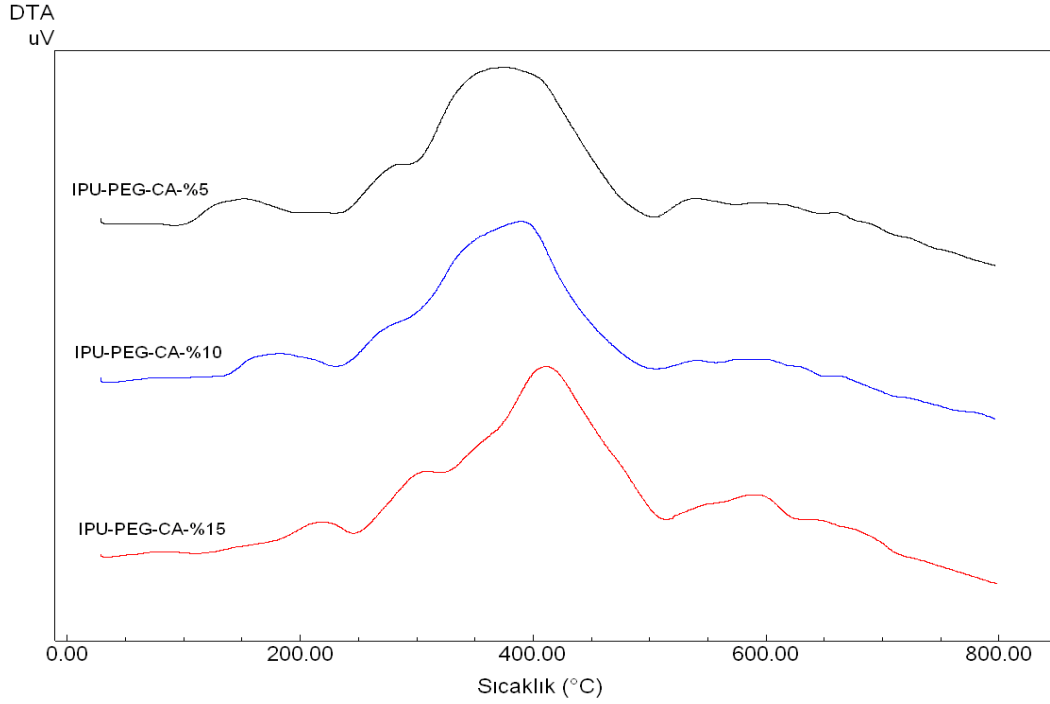
Şekil 4.26. IPU-PEG-CA' ya ait FTIR spektrumları



Şekil 4.27. IPU-PEG-CA' ya ait TGA termogramları

Farklı oranlarda kafeik asit üniteleri içeren poliüretanlara ait DTA termogramları ve TGA termogramları incelendiğinde ise artan katkı miktarı ile beraber polimerin termal kararlılığı ve yüzde kalıntı miktarı artmaktadır. TGA termogramlarında üç farklı kütle kaybı net olarak görülmektedir. Bu kütle

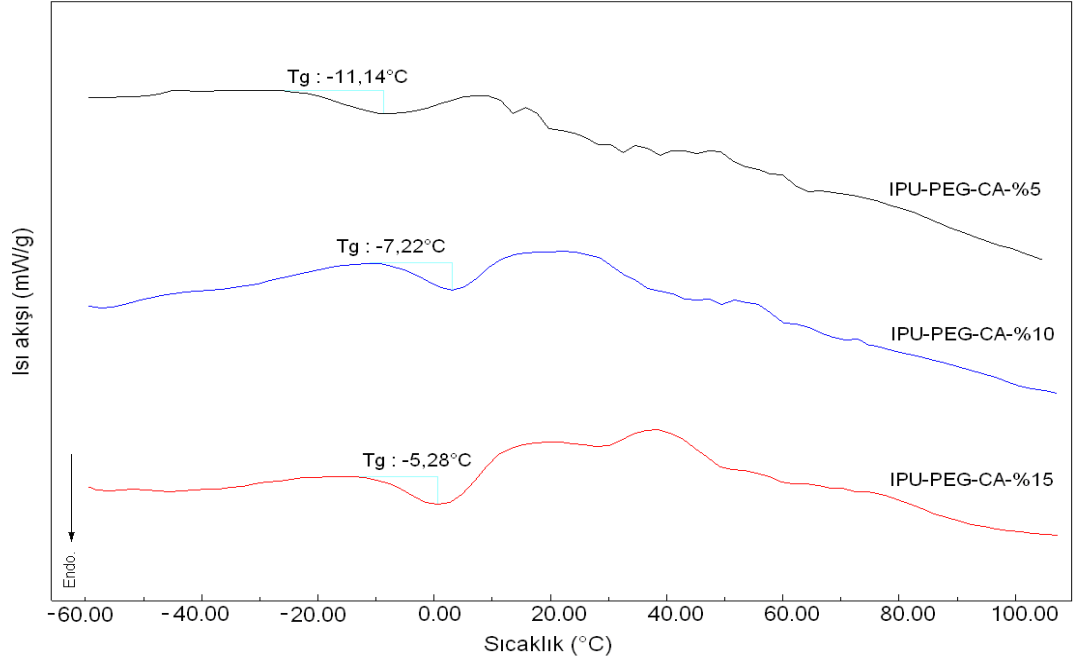
kayıplarından birincisi polimer yapısında bulunan nemin ortamdan uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle düşük kafeik asit oranlarında bu kütle kaybı daha belirgin olarak gözlenmektedir. İkinci kütle kaybı 300-350°C arasında yumuşak segmentlerin termal bozulmasından kaynaklanmaktadır. Son kütle kaybı ise 380-450°C arasında sert segmentlerin bozulmasından ve polimerik yapının termooksidatif degradasyonundan kaynaklı olarak görülmektedir. Bu kütle kaybı değerleri DTA termogramları uyum içerisinde.



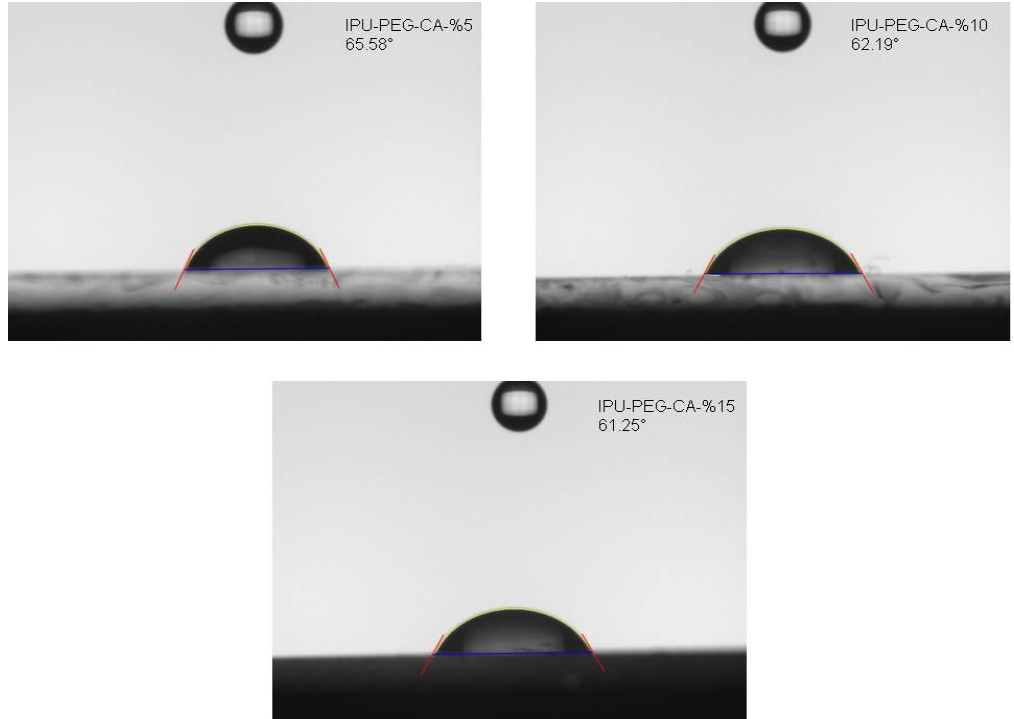
Şekil 4.28. IPU-PEG-CA' ya ait DTA termogramları

Kafeik asit üniteleri ile hazırlanan poliüretan doku yapıştırıcılarına ait DSC termogramları ve Tg değerleri Şekil 4.29'da verilmiştir. Bu veriler incelendiğinde poliüretan yapısına kafeik asit katkılanması ile polimerin zincirler arası etkileşimleri ve zincir dallanma noktaları artmaktadır. Sonuçta, polimer daha sert ve rijit bir hal almaktadır. Bu nedenle polimerik kompozitlerde artan katkı miktarı ile polimerin Tg değeri artmaktadır.

Kafeik asit temelli poliüretana ait sıvı temas açıları incelendiğinde ise konsantrasyon miktarına bağlı olarak azaldığı saptanmıştır (Şekil 4.30).



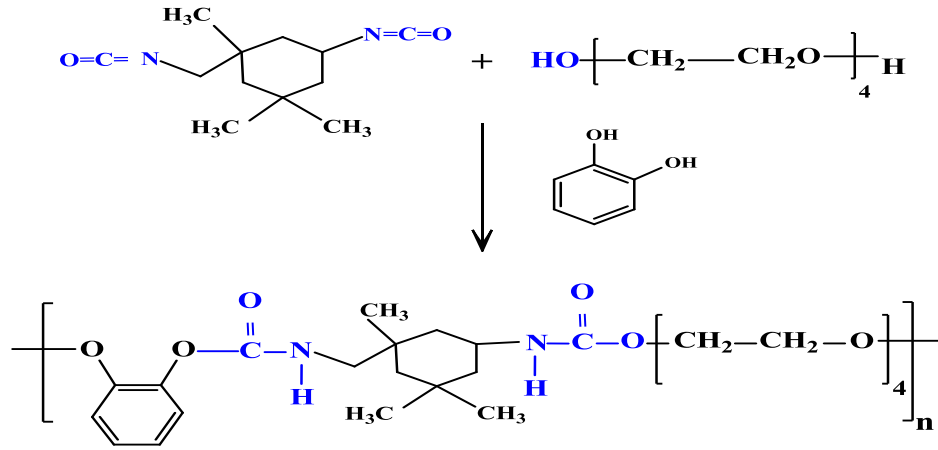
Şekil 4.29. IPU-PEG-CA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri



Şekil 4.30. IPU-PEG-CA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

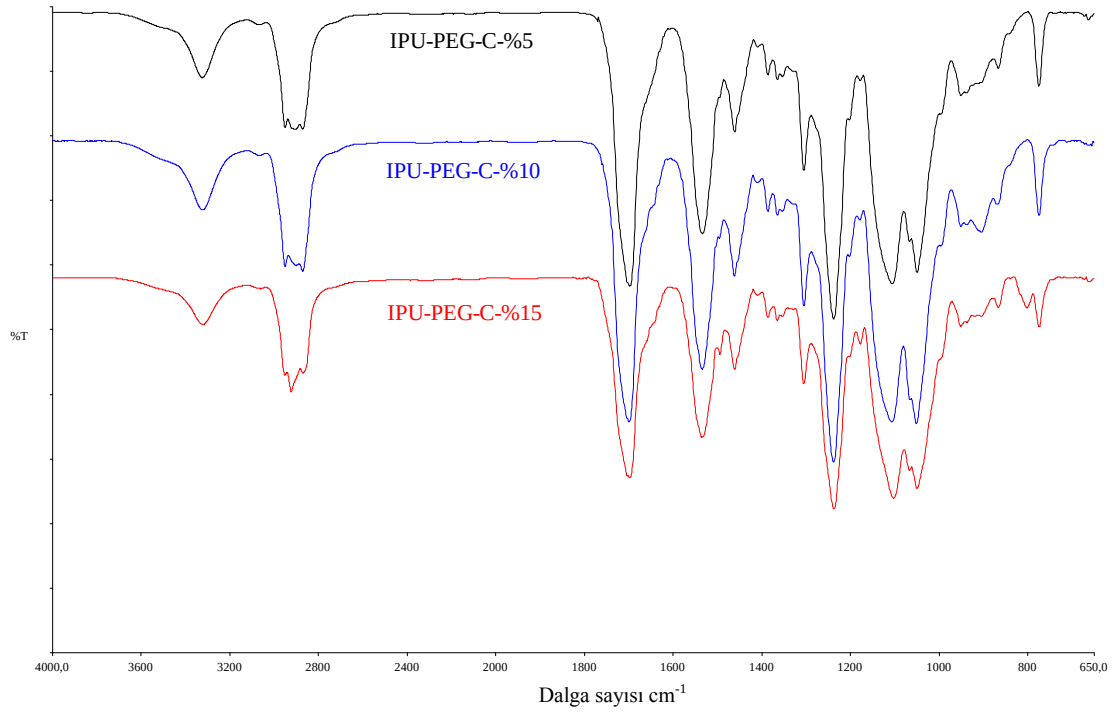
4.2.2. IPU-PEG-C poliüretan yapılarının karakterizasyonu

İzofuran diizosiyanat, PEG ve katekol (Şekil 4.31) kullanılarak elde edilen poliüretanlara ait FTIR spektrumları Şekil 4.32 'de verilmiştir. Spektrumlara izofuran diizosiyanat, PEG ve katekol gruplarının polimerdeki varlığı ve üretan bağ oluşumu olmak üzere dört temel nokta üzerinden yorumlama getirebilir. İzofuran diizosiyanat varlığı spektrumlar üzerinde özellikle 2960 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme titreşimlerinin net bir şekilde yapıda bulunmasıdır. Alifatik gerilme titreşimleri metil grubu üzerinde 738 cm^{-1} ve 1038 cm^{-1} de -CH gerilme titreşimlerini vermektedir. Poliüretan yapısındaki PEG grupları 2818 cm^{-1} ve 2950 cm^{-1} de ikili bir pik olarak ve izofuran diizosiyanat metilik -CH gerilme titreşimlerine yapışık olarak görülmektedir.



Şekil 4.31. IPU-PEG-C' ya ait şematik gösterim

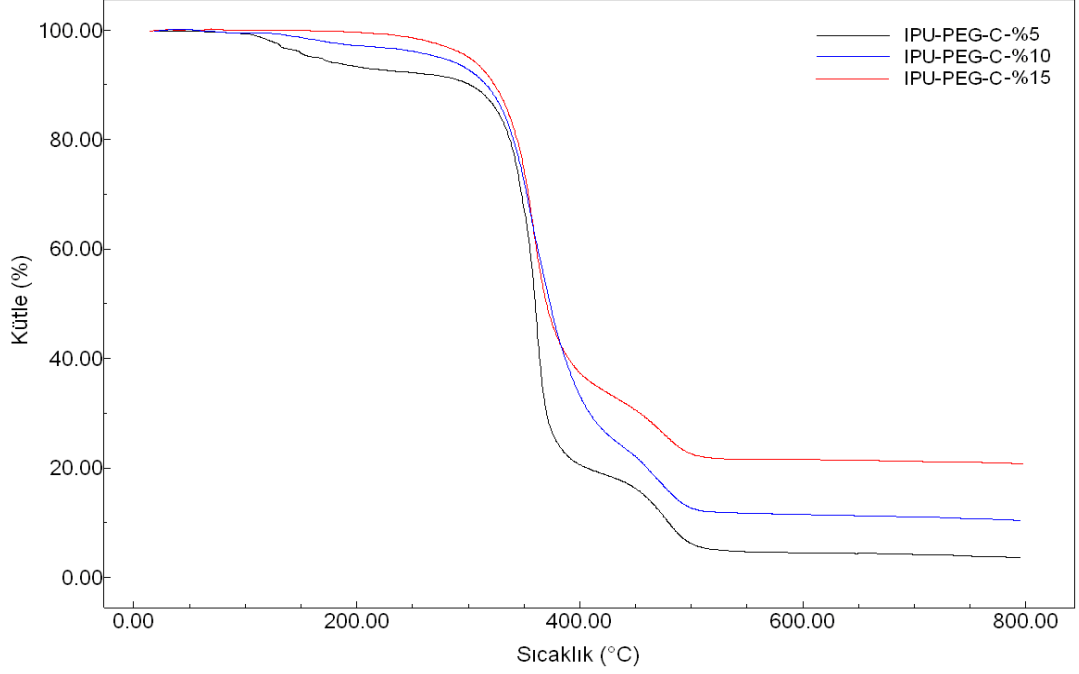
Yapıdaki diğer önemli ana bileşen ise katekol grubudur. Orta konumlu benzen halkaları, özellikle 946 cm^{-1} de -CH gerilme titreşimi vermekte ve katekol miktarının artmasıyla şiddeti artmaktadır. Spektrumlardaki en önemli bulgulardan biri de üretan bağının oluşumudur. Üretan bağına ait karbonil gerilme titreşimi 1782 cm^{-1} de çok şiddetli ve geniş bir pik olarak, C-N gerilme titreşimi ise 3322 cm^{-1} de görülmektedir. Yine üretan yapılarından kaynaklı C-O gerilme titreşim 1709 cm^{-1} her üç yapıda da bulunmaktadır.



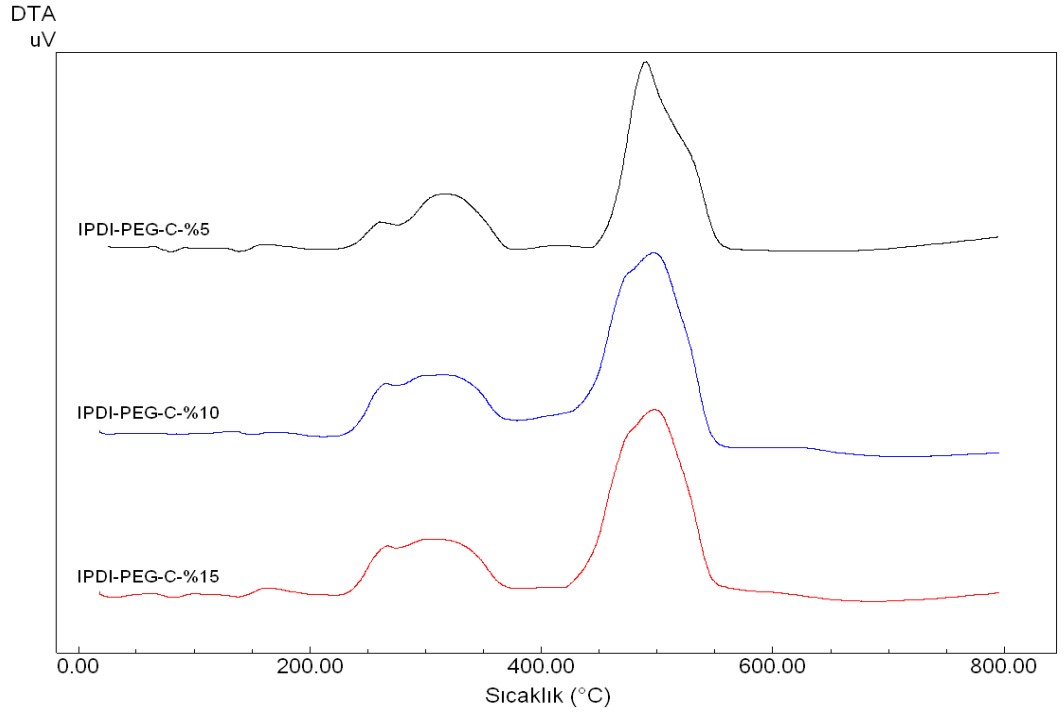
Şekil 4.32. IPU-PEG-C’ ya ait FTIR spektrumları

Katekol temelli poliüretan yapıların termal özellikleri TGA, DTA ve DSC teknikleri ile incelenmiştir. Termal analiz termogramları sırasıyla Şekil 4.33, Şekil 4.34, Şekil 4.35 ‘de verilmiştir. TGA termogramları incelendiğinde % 5 ve % 10 katekol içeren polimerlerin üç farklı kütle kaybı verdiği ancak %15 içeren yapıda sadece iki temel kütle kaybı olduğu görülmektedir. Diğer poliüretanlardan farklı olarak görülen bu değişim özellikle katekol grubunun difonksiyonel bir monomer olmasından kaynaklanmaktadır. Difonksiyonel monomerler ile elde edilen polimerik yapılar özellikle lineer olma karakterini taşımakta ve termal karalılığın düşmesine neden olmaktadır. Ancak aromatik bir ünite taşıyan katekol grubu polimerik yapıdaki termal dayanımını artmasına katkı sağlamaktadır. İlgili termogramlarda %5 katekol içeren yapının bozunma başlangıç sıcaklığı 95 °C, %10 katekol içeren yapının 115 °C, %15 katekol içeren yapının 198 °C değerine sahip olduğu görülmektedir. Bu artışın en önemli nedeni aromatik halka kararlılığı ve aren-aren zincir istiflenmeleridir. Polimerik yapıdaki çok hızlı gerçekleşen ikinci kütle kaybı 325-350 °C aralığında görülmektedir.

Temel polimerik yapı degradasyonu bu aşamada gerçekleşmiştir. Polimerik yapıdaki aromatik ve alifatik halkalı ünitelerin degrade olduğu son kütle kaybı ise 350- 450 °C arasında gerçekleşmektedir.



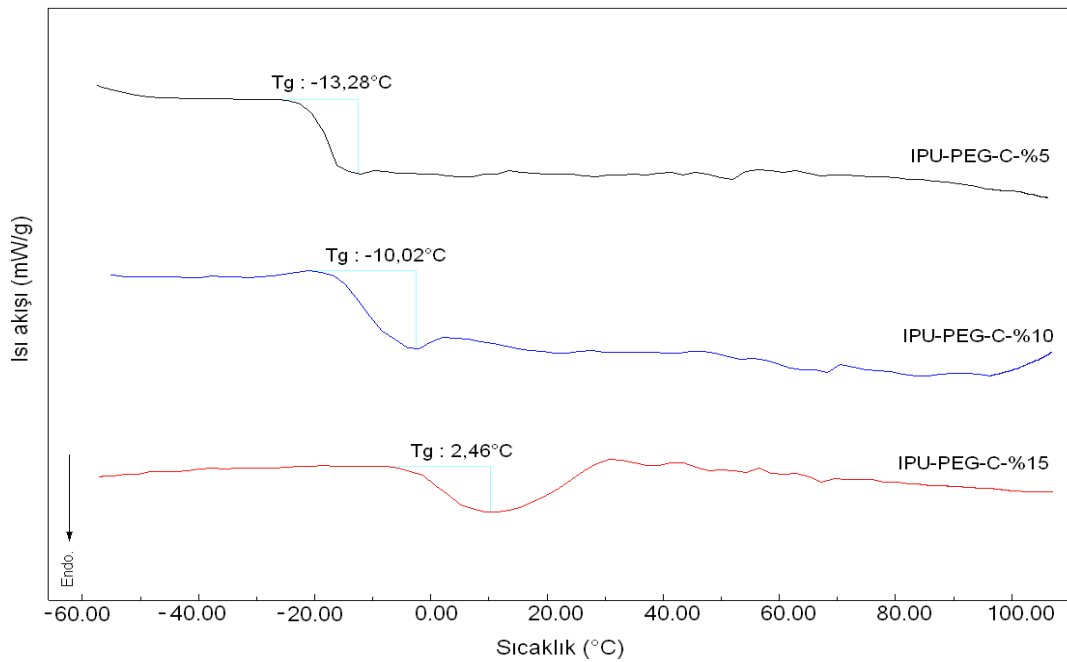
Şekil 4.33. IPU-PEG-C' ya ait TGA termogramları



Şekil 4.34. IPU-PEG-C' ya ait DTA termogramları

Şekil 4.34’de verilen DTA termogramları incelendiğinde her üç konsantrasyonda benzer termal geçişler gözlenmektedir. Termogramdaki en temel değişim üçüncü kütle kaybı grafiğinin genişlemesidir. Kütle kaybındaki bu genişleme katekol gruplarından kaynaklanmaktadır.

Katekol ünitesi taşıyan polimerlere ait DSC termogramları Şekil 4.35’de gösterilmektedir. DSC termogramlarında katekol ünitesi artıkça aromatik üniteler üzerinden zincir istiflenmeleri görülür ve buna bağlı olarak polimer evinimleri yasaklanır. Bu da polimerlerin daha rijit ve sert yapı almasına neden olmakta ve Tg değerlerinde bariz olarak görülmektedir. % 5 katekol içeren polimerik yapıda -13.28, % 10 katekol içeren polimerik yapıda -10.2, %15 katekol içeren polimerik yapıda ise 2.46 olacak şekilde Tg değeri net bir şekilde artmıştır. Yapının son Tg değeri pozitif değere kaymaktadır. Sonuç olarak %10 katekol içeren poliüretan yapısının en uygun yapı olduğu görülmektedir.

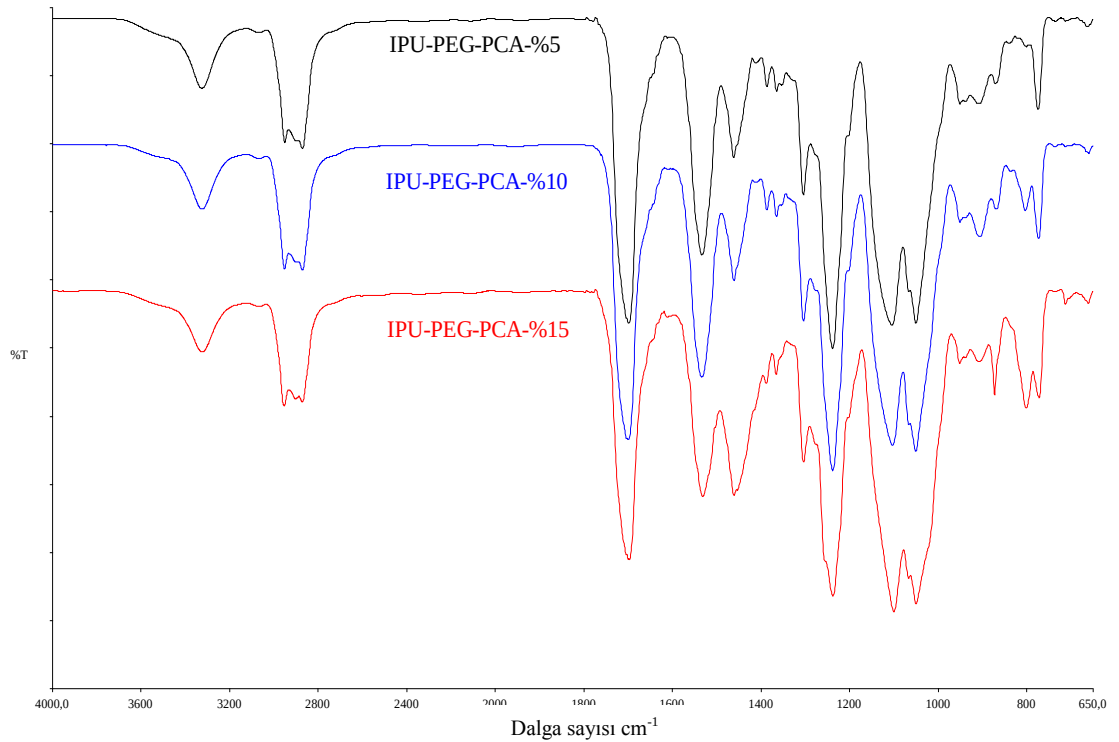


Şekil 4.35. IPU-PEG-C’ ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri

Katekol temelli poliüretana ait sıvı temas açıları Şekil 4.36’da verilmiştir. %5, %10 ve %15 katekol taşıyan polimerlerin sıvı temas açısı değerleri sırası ile 69.54, 66.62 ve 64.34° olarak bulunmuştur.

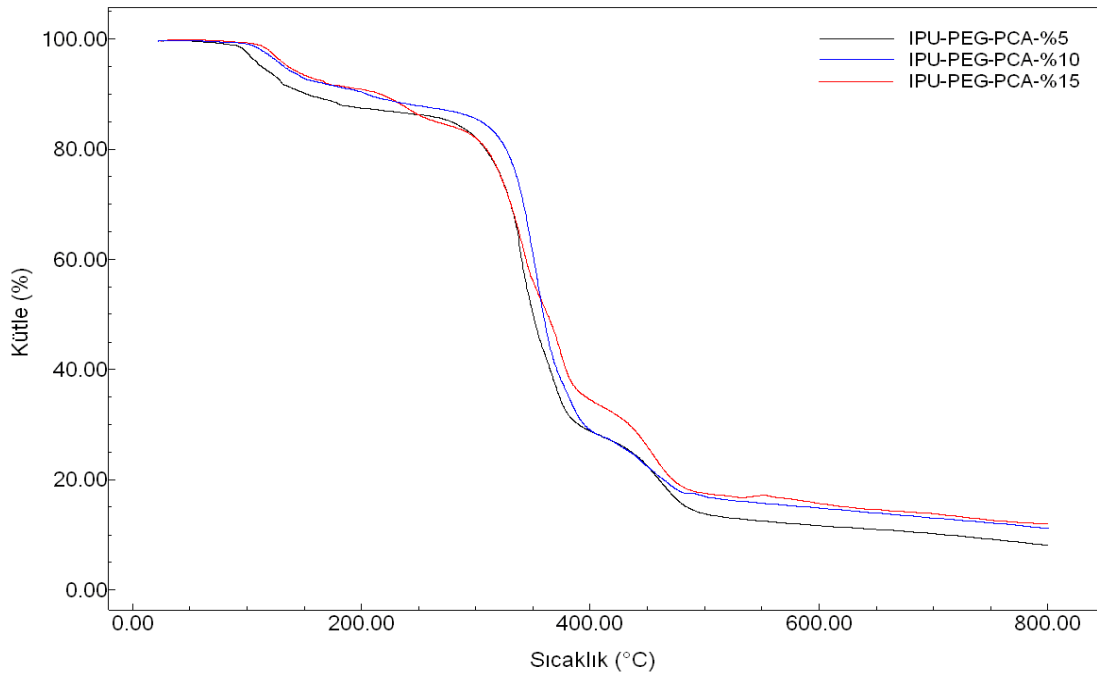
Spektrumda izofuran dizosiyanat yapısındaki alifatik karakterli metil gruplarından kaynaklı alifatik –CH gerilme titreşimi 2850- 2950 cm^{-1} net olarak görülmektedir. Bu pik aynı zamanda PEG yapısından kaynaklı $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ gruplarına ait –CH gerilme titreşimleri ile çakışmakta ve pikin bir bant karakterinde olmasına neden olmaktadır. Bu pikin varlığı yapıda hem izofuran diizosiyanat hem de PEG varlığını ispatlamaktadır. Polimer yapısı açısından diğer bir önemli kanıt ise 1700 cm^{-1} ürean-karbonil titreşiminin net bir şekilde görülmesidir. Ayrıca yine ürean yapılarında bulunan –CN gerilme titreşimi ise 1540 cm^{-1} 'de oldukça net belirgin bir pik olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu piklerin şiddeti farklı PCA konsantrasyonlarında sabit ve net olarak bulunmakta ve yapıdaki ürean bağ oluşumunun PCA miktarına bağlı olmadığını ispatlamaktadır. Ürean yapılarına ait 3380 cm^{-1} 'de –NH gerilme titreşimleri de orta şiddetli bir pik olarak görülmektedir. Yapıda PCA varlığı arttıkça PCA'dan kaynaklı olan aromatik C-C ve –CH gruplarına ait titreşim şiddetleri artmaktadır. FTIR spektrumunda önemli diğer bir bulgu ise 2270 cm^{-1} 'de monomerden kaynaklı serbest –NCO gruplarına ait herhangi bir pikin görülmemesidir. Bu bulgu polimerizasyon sırasında reaksiyonun % 100 yakın tamamlandığının ve biyouyumluluğu etkileyecek izosiyanat piklerin olmadığını ispatlamaktadır.



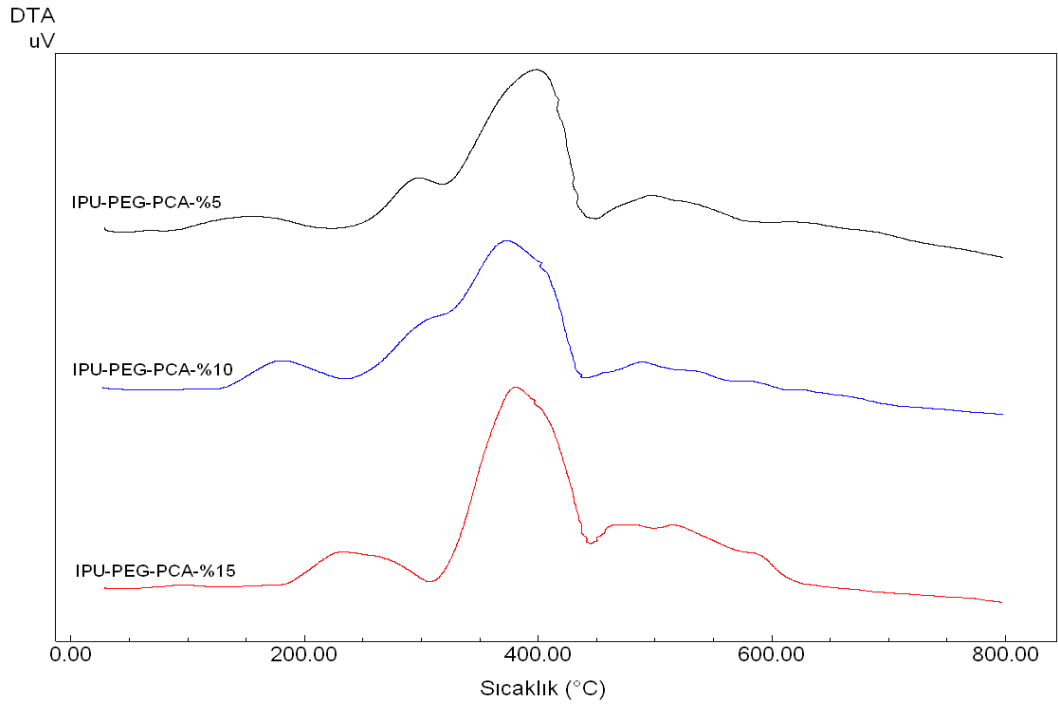
Şekil 4.38. IPU-PEG-PCA' ya ait FTIR spektrumları

Protokatesik asit etil ester (PCA) ünitesi taşıyan polimerlere ait TGA analizleri artan PCA miktarına göre Şekil 4.39’da verilmiştir. PCA yapısal olarak multifonksiyonel bir monomer ünitesidir. Buna bağlı olarak elde edilen polimerik yapılar ağ yapılı ve oldukça rijit moleküllerdir. Moleküllerin bu rijit yapılarından kaynaklı olarak termal kararlılıkları PCA miktarının artmasıyla artmaktadır. % 5 PCA içeren yapıya kıyasla % 15 PCA içeren yapıda yaklaşık 50 °C ’lik termal kararlılık artışı söz konusudur. Bu değer biyokimyasal uygulamalar açısından oldukça yüksek değer olarak görülebilir. Termogram incelendiğinde üç konsantrasyonda üç temel kütle kaybı söz konusudur. Birinci kütle kaybı yaklaşık 110 °C başlayarak 300 °C uzanan geniş bir kütle kaybıdır. Bu kütle kaybı yapıdaki nemin uzaklaşması ve çapraz bağlanma üniteleri arasındaki bağlayıcı grupların kırılması ile ortaya çıkmaktadır. İkinci kütle kaybı polimerdeki alifatik grupların ve yumuşak segmentlerin parçalanmasına atfedilmekte ve 300-350 °C arasında net ve keskin bir değişim olarak karşımıza çıkmaktadır. Son kütle kaybı ise 350-400 °C arasında gerçekleşmektedir. Tüm kütle kayıpları Şekil 4.40’da verilen DTA termogramlarıyla oldukça koordine olarak gerçekleşmiştir.



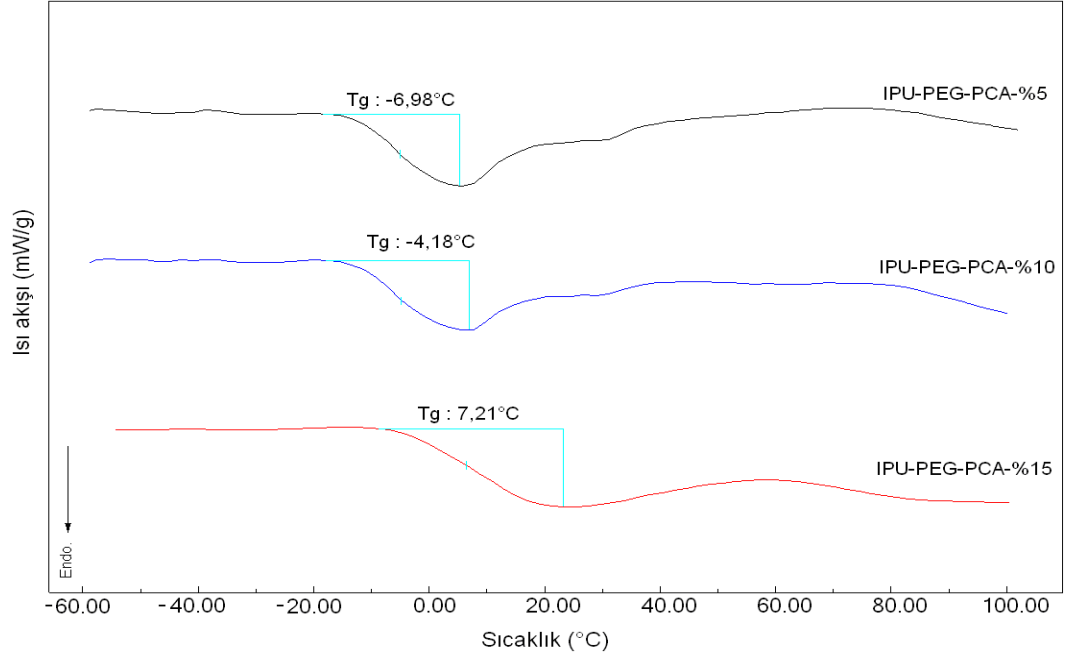
Şekil 4.39. IPU-PEG-PCA’ ya ait TGA termogramları

DTA termogramlarında özellikle % 5 ve % 10 PCA içeren poliüretan yapılarında daha net ortaya çıkmaktadır. % 15 protokateşik asit etil ester içeren yapıda ise son iki kütle kaybı değeri geniş bir bant verecek şekilde birleşmiştir. Bu izofuran diizosiyanat yapısının artarak oldukça rijit bir yapı verdiğinin ispatıdır. Yapının termal kararlılığı artmasına rağmen polimerik yapı sertleşmiştir. Termogramlarda % 5 PCA içeren yapıda 100 °C civarında başlayan üç temel kütle kaybı söz konusudur. % 10 ve % 15 PCA içeren yapılarda ise kütle kaybı 200 °C kadar çıkmaktadır. PCA miktarının artmasıyla birlikte yapının termal kararlılığının yaklaşık 100 °C kadar arttığının bir göstergesidir.

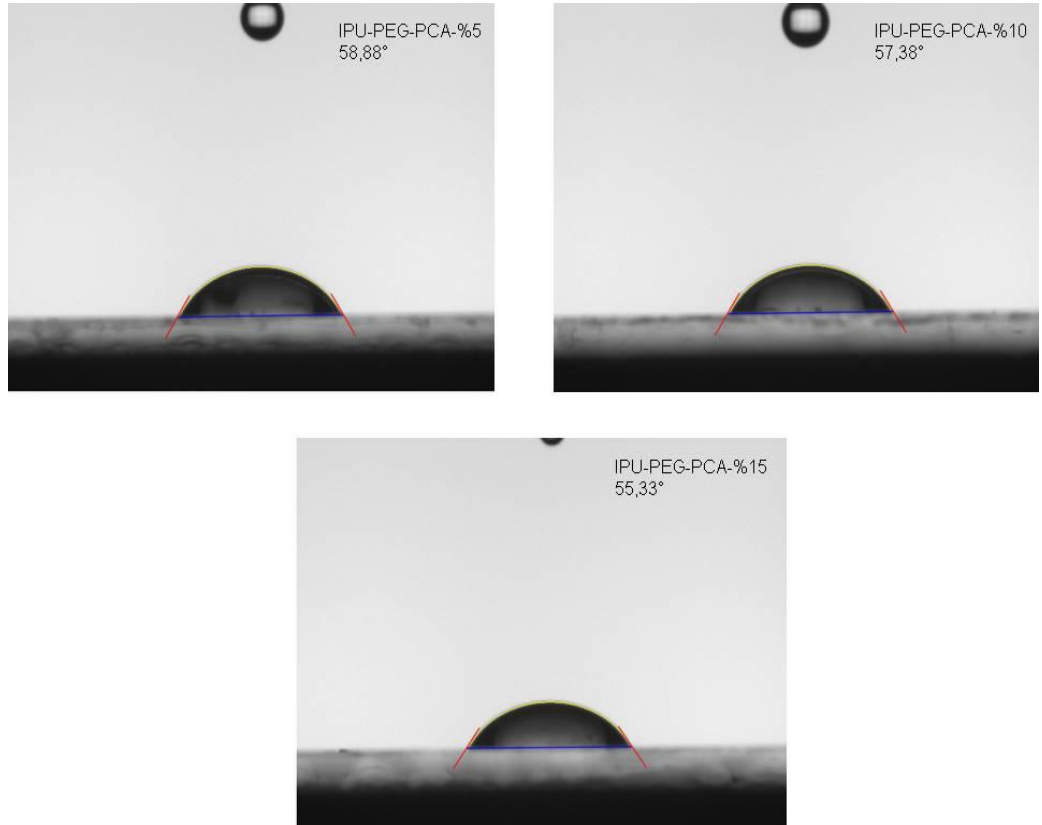


Şekil 4.40. IPU-PEG-PCA' ya ait DTA termogramları

Yapıdaki PCA miktarının artmasına bağlı olarak değişen tek özellik termal kararlılık olmayıp polimerik yapının Tg değerini de etkilemektedir. Şekil 4.41'de polifenol içeren yapıya ait Tg değerleri ve DSC termogramları verilmiştir. %5, %10 ve % 15 PCA içeren polimerler için Tg değerleri sırasıyla -6.98, -4.18 ve -7.21 olarak saptanmıştır. PCA temelli poliüretana ait sıvı temas açıları Şekil 4.42'de verilmiştir. %5, %10 ve %15 protokateşik asit etil ester taşıyan polimerlerin sıvı temas açısı değerleri sırası ile 58.88, 57.38 ve 55.33° olarak bulunmuştur.



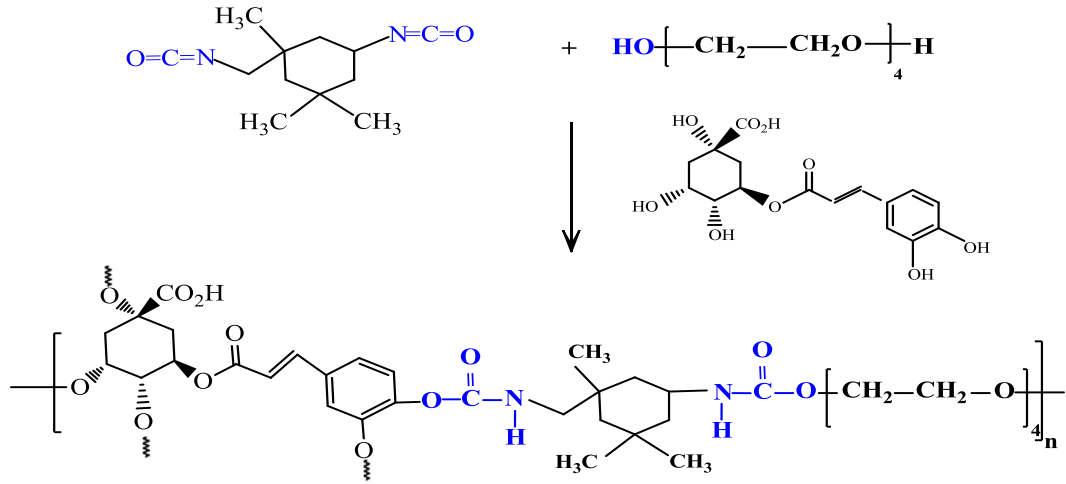
Şekil 4.41. IPU-PEG-PCA' ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri



Şekil 4.42. IPU-PEG-PCA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

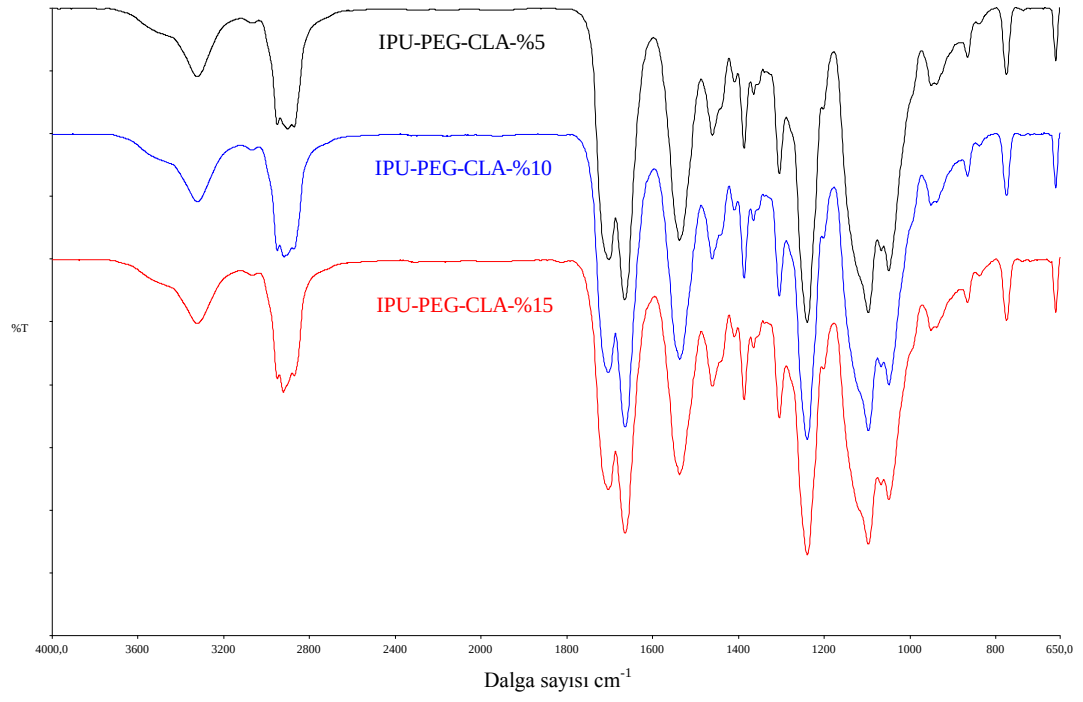
4.2.4. IPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

İzofuran diizosiyanat, PEG ve klorojenik asit (CLA) (Şekil 4.43) kullanılarak elde edilen poliüretanlara ait FTIR spektrumları Şekil 4.44’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde üretan bağında yer alan N-C-O gruplarına ait N-H gerilme titreşimi 1312 cm^{-1} de geniş bir bant şeklinde görülmektedir. 1220 cm^{-1} ‘de asimetrik C-O gerilme titreşimleri ve 1780 cm^{-1} ‘de simetrik C-O gerilme titreşimleri üretan bağ oluşumunun bir sonucudur. Bu oluşumun diğer bir ispatı ise, serbest izosiyanat pikinin 2270 cm^{-1} civarında görülmemesidir. Spektrumlarda 2830 cm^{-1} ve 2950 cm^{-1} de PEG gruplarından kaynaklı CH_2 gerilme titreşimi ve 1280 cm^{-1} ‘de C-O-C gerilme titreşimi görülmektedir. Spektrumlarda görülen önemli bir bulgu ise yapısında kuinik asit üniteleri bulunduran klorojenik asit ünitesinin yapıya girdiğinin gösterilmesidir. Kuinik asit ünitelerinden kaynaklı olarak 1380 cm^{-1} ‘de görülen pik diğer polifenol temelli poliüretan yapılarında bulunmamaktadır. Ayrıca 1270 cm^{-1} civarındaki C-O-C gerilme titreşimi de diğer poliüretan yapılarına göre daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır.



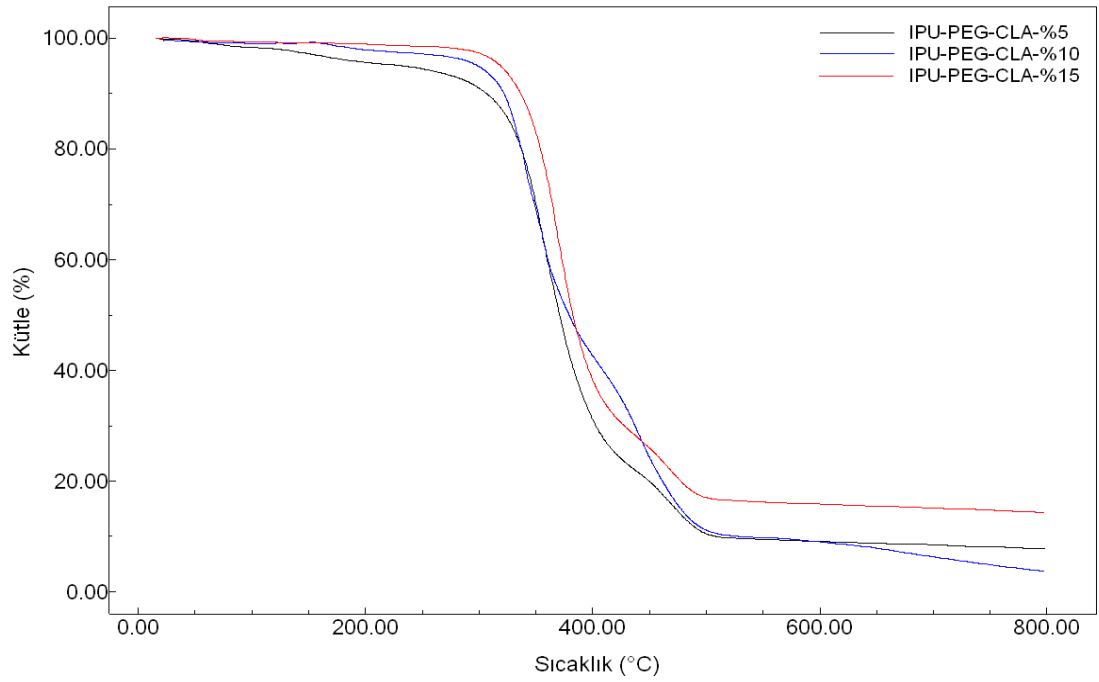
Şekil 4.43. IPU-PEG-CLA’ ya ait şematik gösterim

Şekil 4.45’de verilen TGA termogramı incelendiğinde poliüretan yapılu doku yapıştırıcıların klorojenik asit (CLA) miktarı artmasıyla birlikte termal kararlılığı da artmaktadır. Özellikle % 15 CLA içeren yapıda bozunma başlangıç değeri $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ üzerine kadar çıkmaktadır. Bunun en önemli nedeni CLA yapısında bulunan kuinik asit molekülleri üzerinden yapının oldukça yüksek oranda dallanmasıdır.



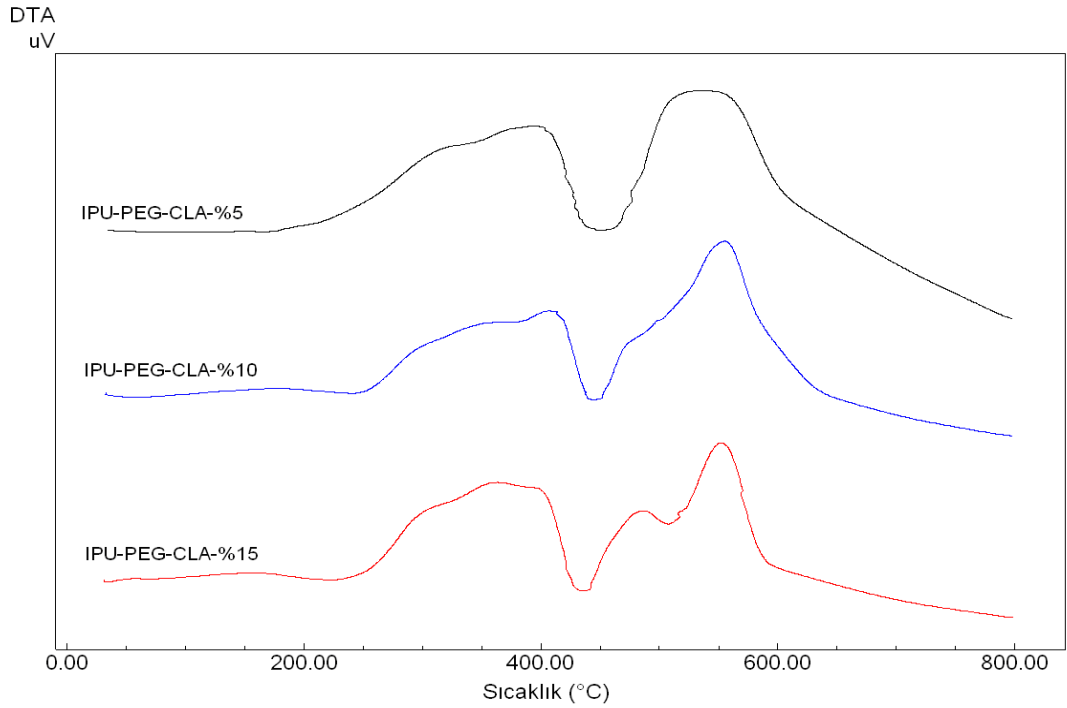
Şekil 4.44. IPU-PEG-CLA' ya ait FTIR spektrumları

Ayrıca TGA termogramlarında yapıdaki CLA miktarının artmasıyla dallanma oranında artma ve yapının kararlılığında yükselme görülmektedir. Öyle ki bu kararlılıktaki artış 800 °C derecedeki toplam kalıntı miktarının yüksek çıkmasına neden olmaktadır.



Şekil 4.45. IPU-PEG-CLA' ya ait TGA termogramları

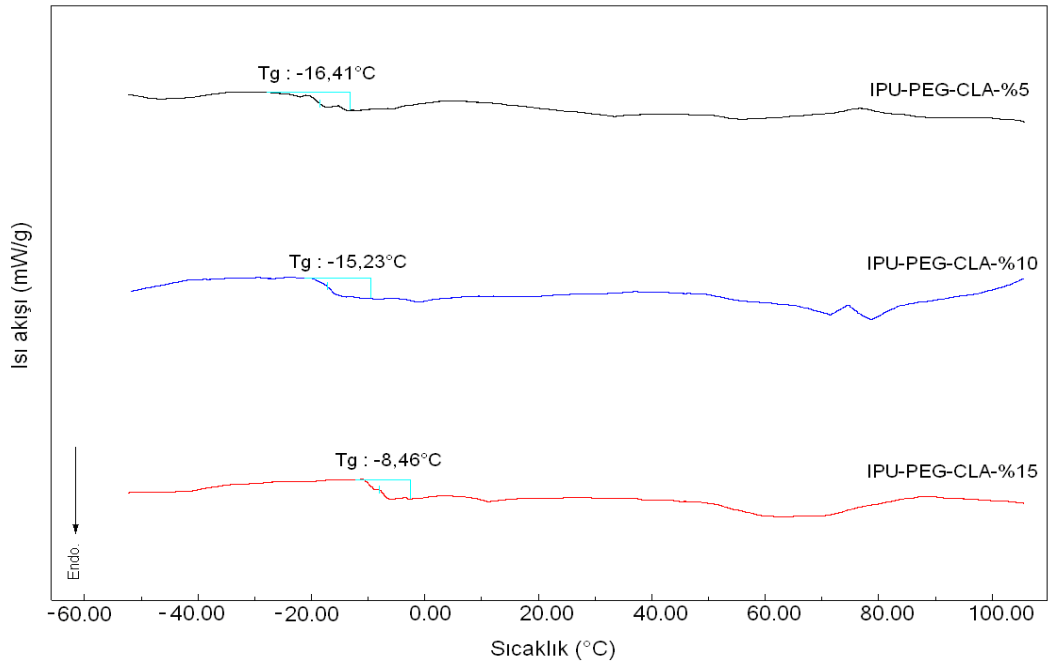
%5 ve %10 CLA içeren polimer yapılar daha düşük termal kararlılığa sahip olmakla beraber daha serbest bir kümelenme göstermektedir. %10 CLA içeren polimerik yapıda bozunma başlangıç sıcaklığı 150 °C civarında görülmekte ve üç temel kütle kaybı şeklinde ortaya çıkmaktadır. % 5 CLA içeren polimerik yapıda ise benzer şekilde üç temel kütle kaybı söz konusudur. Ancak termal kararlılık 100 °C altına kadar düşmekte ve yapının oldukça lineer olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak yapı daha serbest özellikte olduğundan daha kolay nem çeken karakterdedir. Kuinik asit ünitesi taşıyan poliüretan yapılar incelendiğinde hidrofilite açısından hassas oldukları görülmektedir. Bu bağlamda kuinik asit ünitesi taşıyan poliüretan yapıların nemli ortamlardaki çalışmaların uygulama açısından düşünülmesi gerekmektedir. Kuinik asit moleküllerinin bozunması poliüretan yapısında yumuşak segmentle beraber gerçekleşmektedir. Bu nedenle klorojenik asit temelli poliüretan yapısının DTA termogramları diğer polifenol temelli poliüretan yapılarından farklanır.



Şekil 4.46. IPU-PEG-CLA' ya ait DTA termogramları

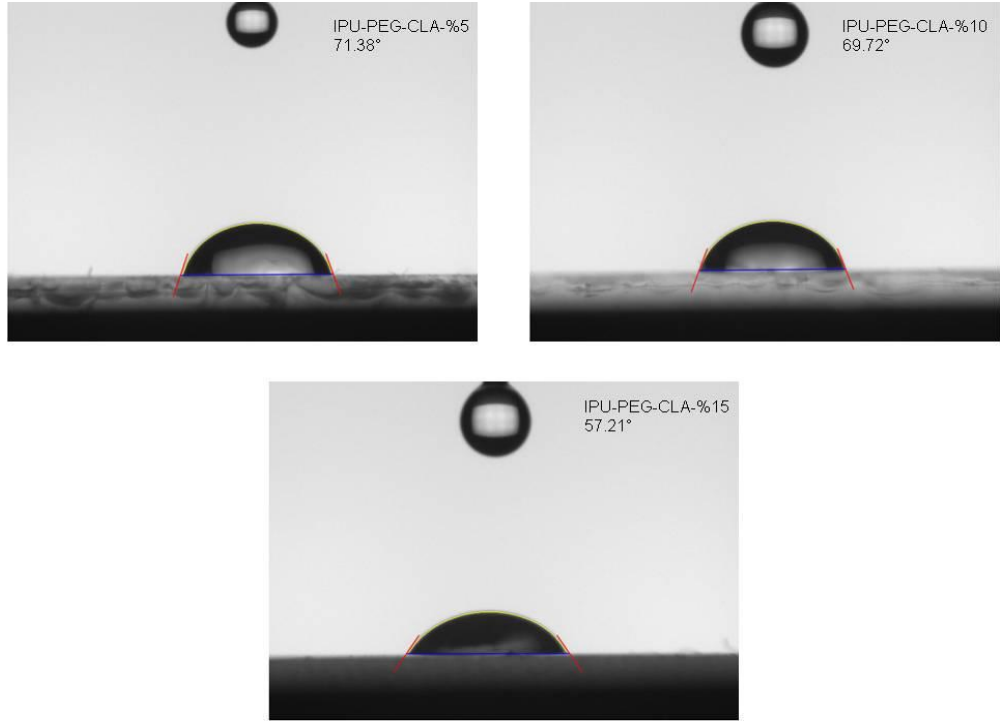
Şekil 4.46 'da verilen DTA termogramları incelendiğinde genel olarak iki temel kütle kaybının olduğu görülmektedir. Birinci kütle kaybı 250-425 °C arasında yumuşak segment ve kuinik asit moleküllerinin parçalanması, ikinci kütle kaybı ise daha yüksek sıcaklıklardaki termooksitadif degradasyonu sayesinde gerçekleşir.

Bu tip oksidasyonlarda eterik bağlarla bağlı kuinik asit üniteleri öncelikli olarak eter gruplarının kırılması şeklinde degrede olmaktadır. CLA temelli poliüretanların yumuşak sıcaklıkları ve DSC termogramları Şekil 4.47’de verilmiştir. Termogramda CLA içeren poliüretan yapının izofuran diizosiyanat ünitesi taşıyan poliüretanlara göre daha esnek olduğu görülmektedir. Ancak bu esneklik CLA miktarı artmasıyla azalmakta ve hızlı bir şekilde kaybolmaktadır. %5, %10 ve % 15 CLA içeren polimerler için Tg değerleri sırasıyla -16.41, -15.23, -8.46 olarak saptanmıştır. Elde edilen değerler oda koşullarında çalışılacak bir doku yapıstırıcı için yeterli esnekliğe ve işlenebilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.47. IPU-PEG-CLA’ ya ait DSC termogramları ve Tg değerleri

Klorojenik asit temelli poliüretana ait sıvı temas açıları Şekil 4.48’de verilmiştir. %5, %10 ve %15 klorojenik asit taşıyan polimerlerin sıvı temas açısı değerleri sırası ile 71.38, 69.72 ve 57.21° olarak bulunmuştur.



Şekil 4.48. IPU-PEG-CLA' ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

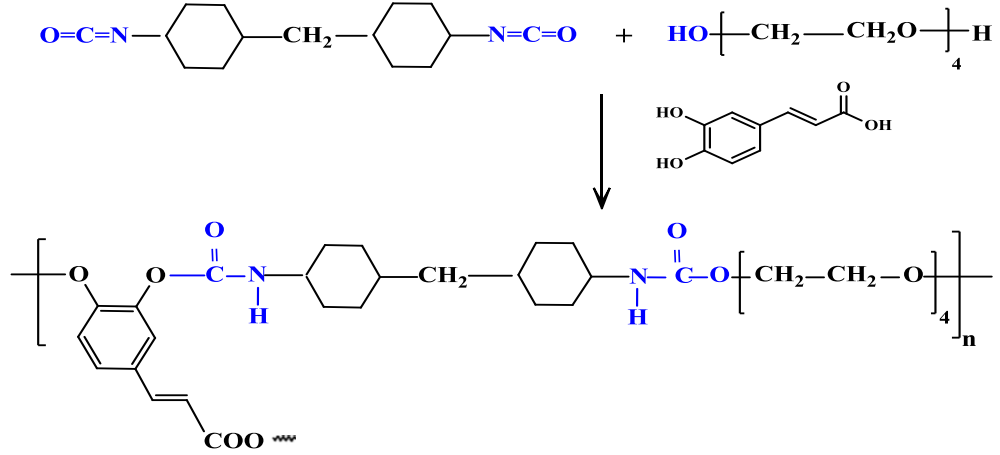
4.3. 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan Kullanılarak Sentezlenen Poliüretanların Karakterizasyonu

İzosiyanat kaynağı olarak 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan monomerinin kullanıldığı sentez çalışmalarında diol kaynağı olarak PEG 200 ve farklı oranlarda biyoyumlu polifenol yapılar kullanılmıştır. PEG 200/biyoyumlu diol kaynağı oranları 95/5, 90/10 ve 85/15 olarak belirlendi. Sentezlenen polimerlerin FTIR, NMR, elementel analiz ve sıvı temas ölçüm yöntemleri ile yapısal özellikleri, TGA, DTA, DSC analizleri ile termal özellikleri tanımlanmıştır. 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile sentezlenen poliüretanlarının isimlendirilmesinde non aromatik poliüretan anlamına gelen NPU kısaltması kullanılmıştır.

4.3.1. NPU-PEG-CA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

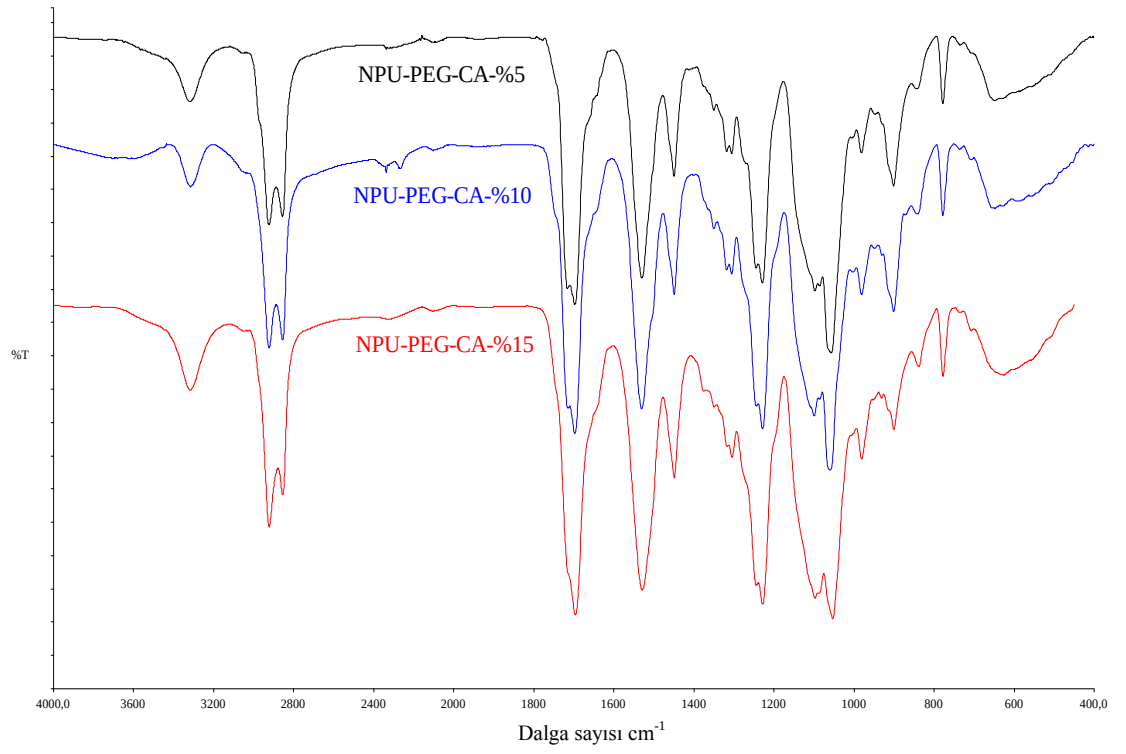
Poliüretan sentezinde izosiyanat kaynağı olarak 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan, diol kaynağı olarak PEG 200 ve kafeik asit kullanılmıştır (Şekil 4.49). Kafeik asit temelli poliüretanın FTIR spektrumu Şekil 4.50'de gösterilmiştir.

Kafeik asit çapraz bağlayıcı üniteler içeren poliüretanlarda kafeik asit yapısından kaynaklı olarak aromatik trisubstitüe fenil grubu C-H gerilme titreşimi 952 cm^{-1} 'de gelmektedir. Poliüretanların spektrumunda 3439 cm^{-1} 'de $-\text{OH}$ piki görülmektedir. 2884 cm^{-1} 'de $-\text{CH}$ PEG yapısından kaynaklı olarak, 1720 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ ve 1376 cm^{-1} de $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ gerilmeleri görülmektedir.

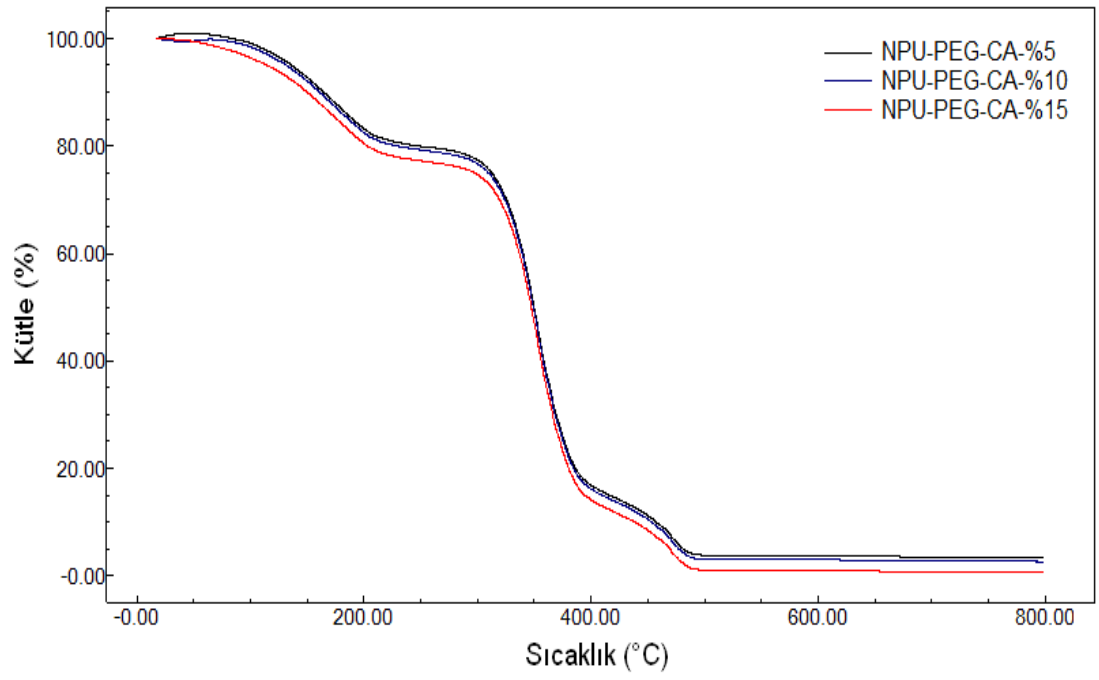


Şekil 4.49. NPU-PEG-CA' ya ait şematik gösterim

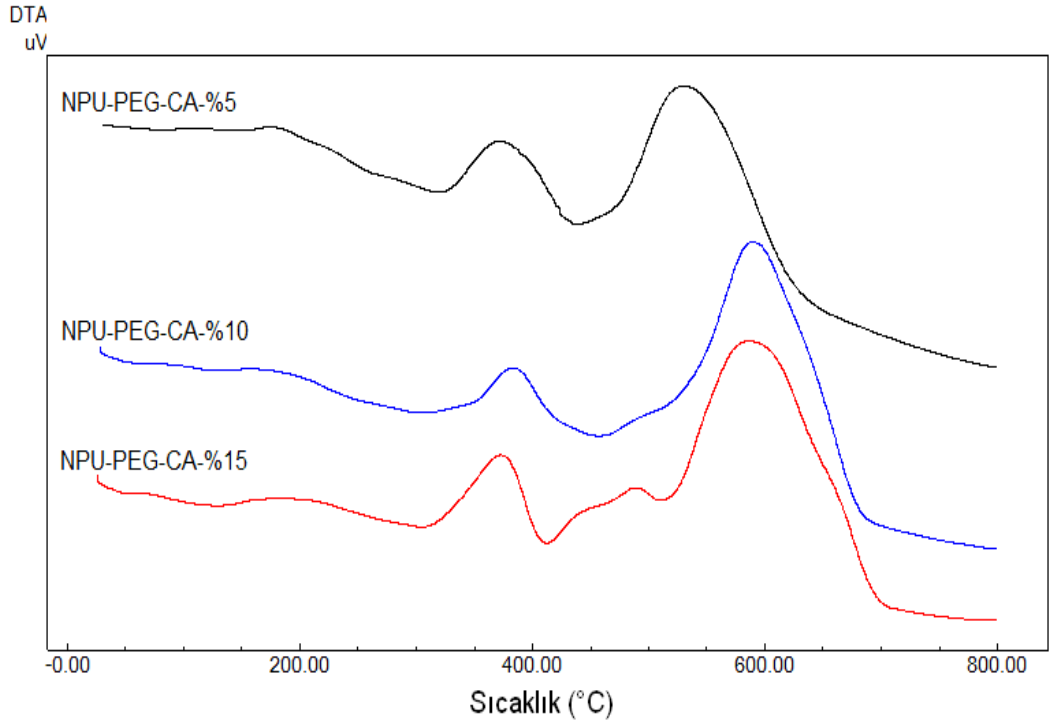
Polimer spektrumunda 1694 cm^{-1} NHCOO gerilmesinden, 3319 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$ gerilmesinden, 1537 cm^{-1} 'de $\text{N}-\text{H}$ bükülmesinden dolayı oluşan pikler görülmektedir. Polifenol olan kafeik asit, poliüretan yapısında kullanıldığında monomer stokiyometrisi ($-\text{NCO}$ ile $-\text{OH}$ oranı) sonucu çok fazla miktarda serbest $-\text{COOH}$ grubu taşıyan polimerler elde edilmektedir. Bu oluşum hem oluşan polimerin yapıştırıcı değerini arttırmakta hem de polimerin çözünürlüğü üzerine etkili olmaktadır. Bu etki Şekil 4.50'deki FTIR spektrumlarında açıkça görülmektedir. Kafeik asit temelli poliüretanlara ait TGA termogramları Şekil 4.51'de verilmektedir. Bu termogramlarda üç temel kütle kaybı meydana gelmektedir. Bunlardan birincisi $120\text{--}220^\circ\text{C}$ 'de diğerleri ise $300\text{--}400^\circ\text{C}$ ve $400\text{--}500^\circ\text{C}$ 'de görülmektedir. Şekil 4.51'de görüldüğü gibi kafeik asit miktarındaki artış ilk bozulma sıcaklığının düşmesine neden olmaktadır. Bu sonuç ilk kütle kaybının poliüretan yapısına bağlanan polifenol grupları ile ilgili olduğunu göstermektedir. Kafeik asit üniteleri taşıyan poliüretanların DTA termogramlarında (Şekil 4.52) iki temel ekzoterm görülmektedir. Yapılar kafeik asidin aromatik karakteri bulunmasından ve sterik olarak üretan bağlanmasının kolay olmasından kaynaklı olarak oldukça kararlıdır. Bu özellik polimerin mekanik olarak dayanıklı olmasına neden olur.



Şekil 4.50. NPU-PEG-CA' ya ait FTIR spektrumları

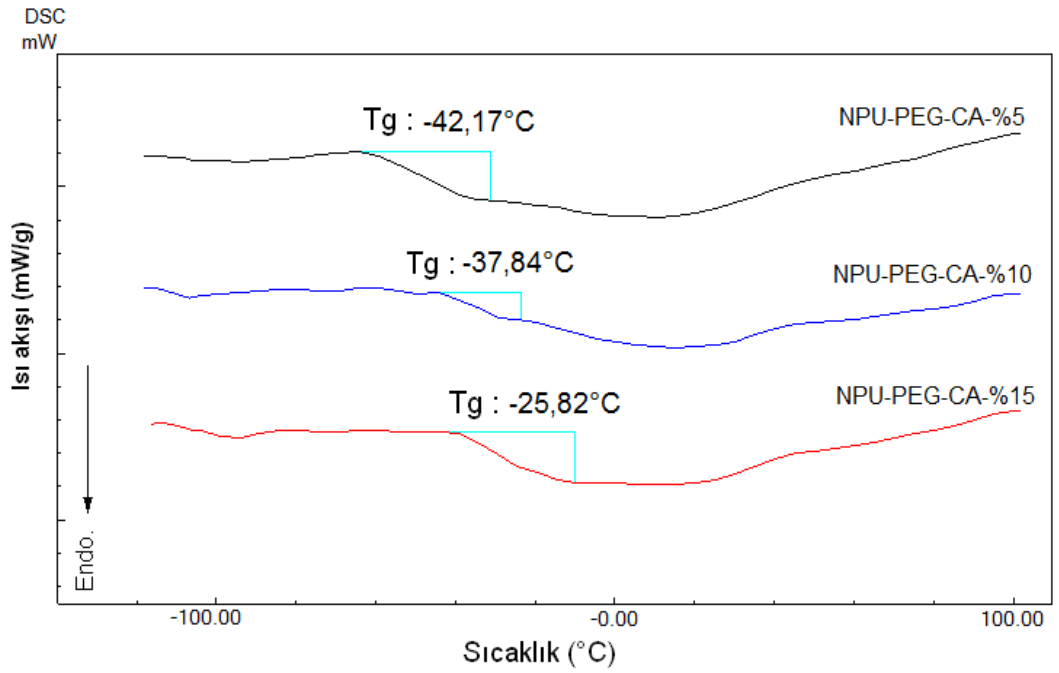


Şekil 4.51. NPU-PEG-CA' ya ait TGA termogramları



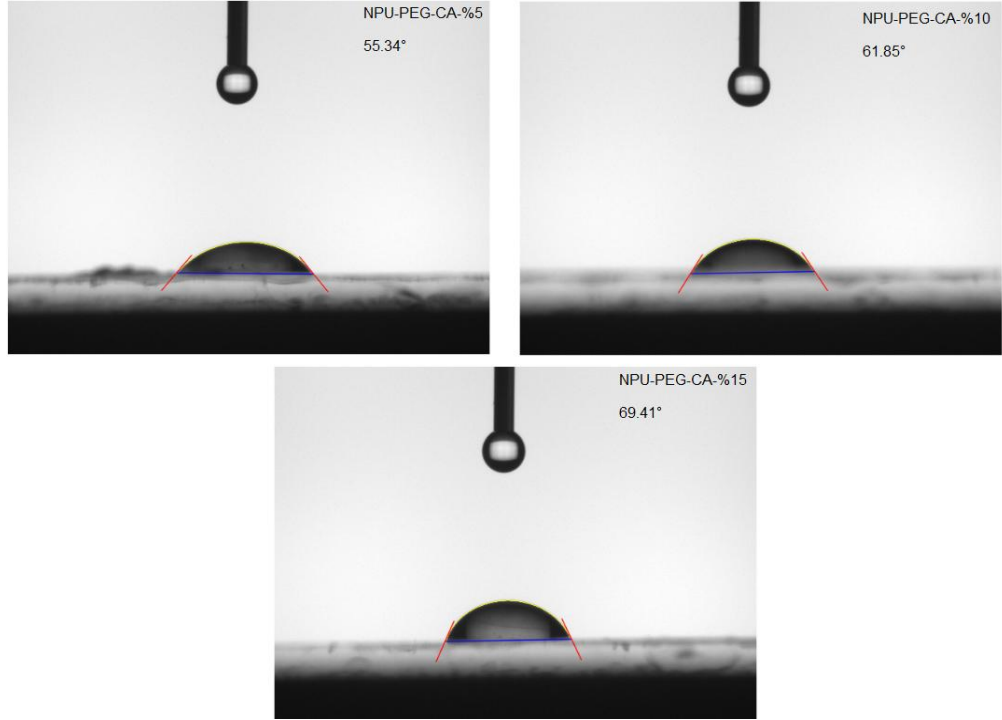
Şekil 4.52. NPU-PEG-CA' ya ait DTA termogramları

Polimer filmlerin camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) DSC ile belirlenmiştir. Şekil 4.53'de görülen DSC termogramlarına göre ve T_g değerleri -42.17 , -37.84 ve -25.32 °C arasında değişmektedir. DSC sonuçlarından kafeik asit oranı arttıkça poliüretan filmlerin daha yüksek T_g değerine sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 4.53. NPU-PEG-CA' ya ait DSC termogramları ve T_g değerleri

Şekil 4.54’de kafeik asit temelli polimerlerin sıvı temas açısı ölçümleri görülmektedir. Bu değerlerden polimerlerin 55.34, 61.85 ve 69.41° olduğunu görmekteyiz. Bu değerler polimerlerin genel yapı itibari ile hidrofilik karakterini yansıtmaktadır.

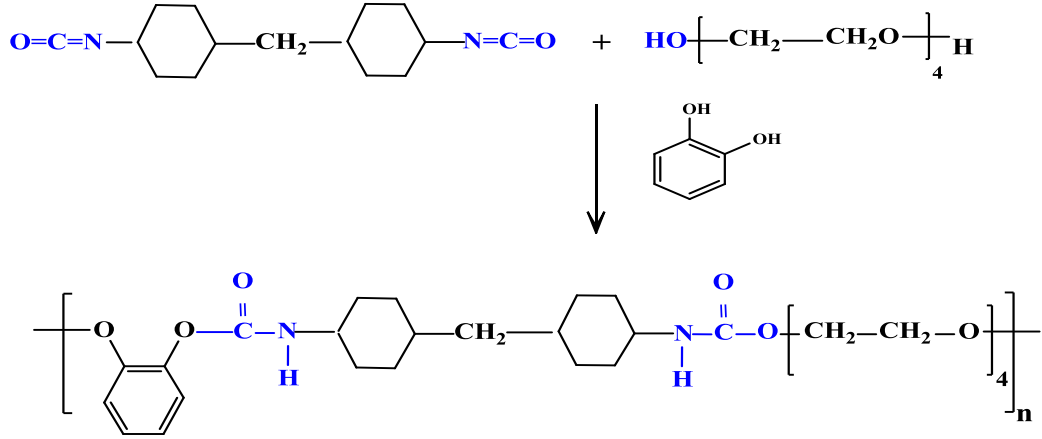


Şekil 4.54. NPU-PEG-CA’ ya ait sıvı temas açısı ölçümleri

4.3.2. NPU-PEG-C poliüretan yapılarının karakterizasyonu

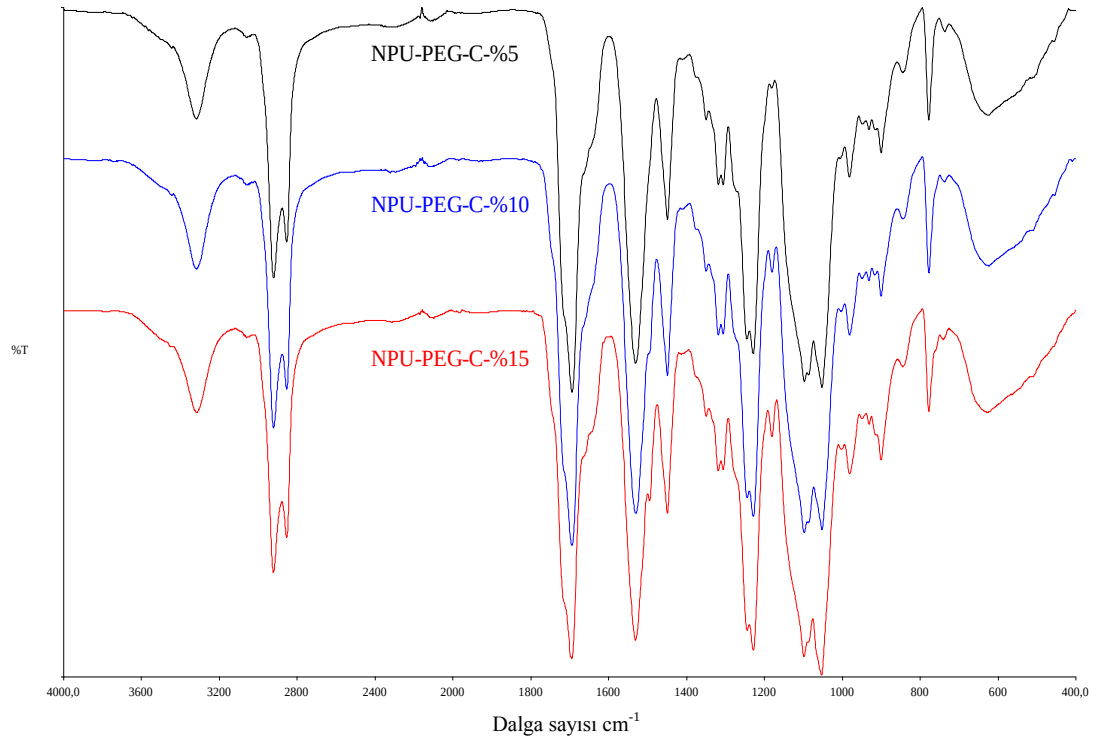
Poliüretan sentezinde 4,4’-diizosiyanodisikloheksilmetan, PEG 200 ve katekol kullanılmıştır (Şekil 4.55). Katekol içeren polimerlere ait FTIR dataları Şekil 4.56’da verilmiştir. Bu spektrumlar genel olarak diğer polifenol yapıları ile hazırlanmış olan yapılara benzemekle beraber bazı temel farklılıklar içermektedir. Özellikle katekol yapısı aromatik ve difonksiyonel olduğundan dolayı mekanik ve kimyasal kararlılığının yanında termal dayanımında yüksek polimerler elde edilmiştir. Katekol basit bir dioldür, bu nedenle FTIR spektrumu diğer polimerlere nazaran biraz daha sade ve kafeik asite benzer olarak görülmektedir (Şekil 4.56). Tüm pikler iki temel üzerine kurulur. Bunlar diizosiyanat ve katekolden gelen aromatik grup titreşimleri ile PEG yapısından ileri gelen alifatik gerilme titreşimleridir.

Bu titreşimlere bakacak olursak 2900-2800 cm^{-1} 'de ikili bir pik olan alifatik C-H gerilme titreşimi, 1300 cm^{-1} , 762 cm^{-1} 'de C-O ve C-O-C karakteristik eterik gruplar, 1380 cm^{-1} ve 825 cm^{-1} 'de aromatik C-H, 1694 cm^{-1} NHCOO gerilmesinden, 3319 cm^{-1} 'de -NH gerilmesinden ve 1537 cm^{-1} 'de N-H bükülmesinden dolayı oluşan piklerdir. FTIR spektrumu beklenen yapı ile oldukça uyum içindedir. Bunun nedeni monomerlerde -OH ve -CNO grup sayısının uyumlu olmasıdır.

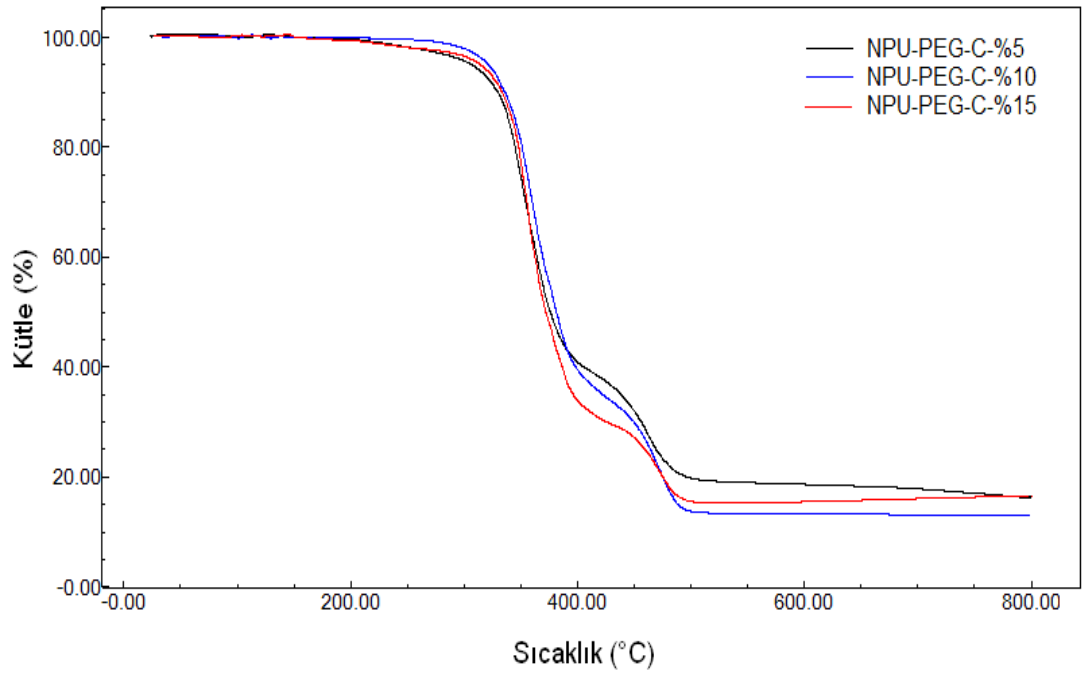


Şekil 4.55. NPU-PEG-C' ye ait şematik gösterim

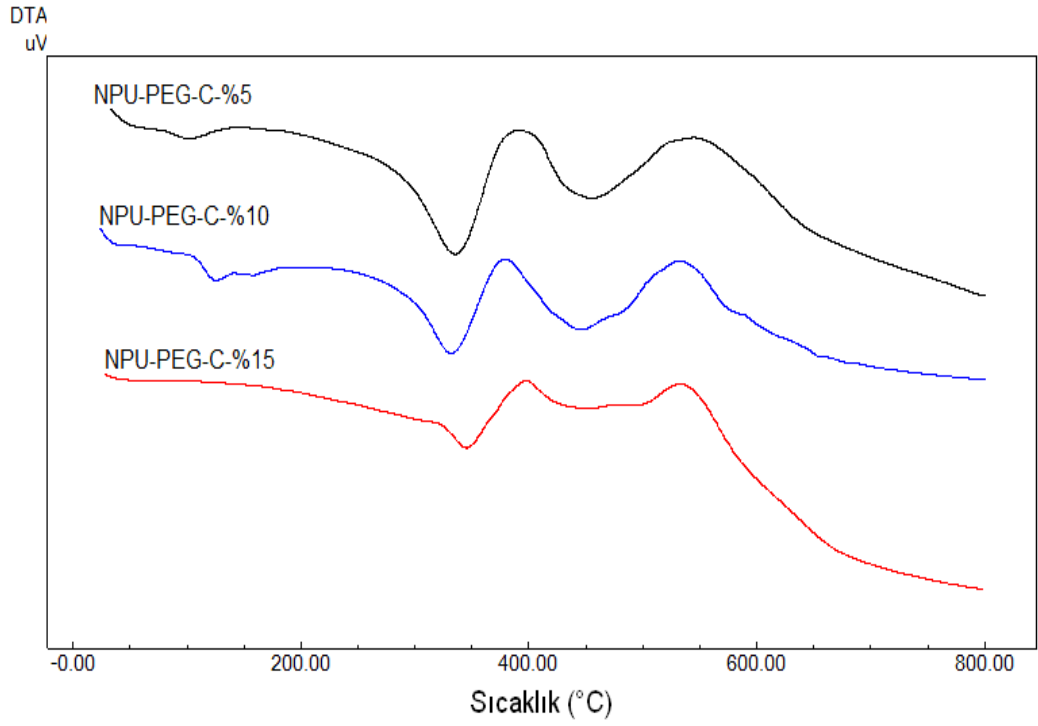
Katekol içeren yapılardan elde edilen polimerlerin termal özellikleri TGA, DTA ve DSC ile belirlendi. Şekil 4.57'de TGA spektrumunda katekol içeren poliüretanların genel olarak diğer yapılardan farklı iki temel kütle kaybı verdiği görülmüştür. Birinci kütle kaybı yaklaşık 300°C'de ve ikinci kütle kaybı ise termal bozulma olan 400-490 °C'de görülmektedir. Bu kütle kayıplarından birincisi PEG gruplarının bozunmasını ikincisi ise aromatik yapıların bozunmasını göstermektedir. Katekol içeren poliüretanların DTA (Şekil 4.58) termogramları TGA'ları ile uyum arz etmektedir. Bu yapılarda da etken ve belirgin olarak iki temel kütle kaybı söz konusudur. Özellikle NPU-PEG-C-%15 yapısında bu görünüm daha da belirgindir. Katekol içeren poliüretanların Tg değerleri %5, %10 ve %15 katekol taşıma oranlarına bağlı olarak, yaklaşık -8.22, -5.41 ve -2.15°C olup bu değerler diğer PEG grubu bulunduran polimerlere göre oldukça yüksektir (Şekil 4.59). Bu değişim katekol miktarı ile polimerdeki çapraz bağlanma ve orto konumdan olan bağlanma ile oluşan sert ağısı bir yapıyı ispatlamaktadır.



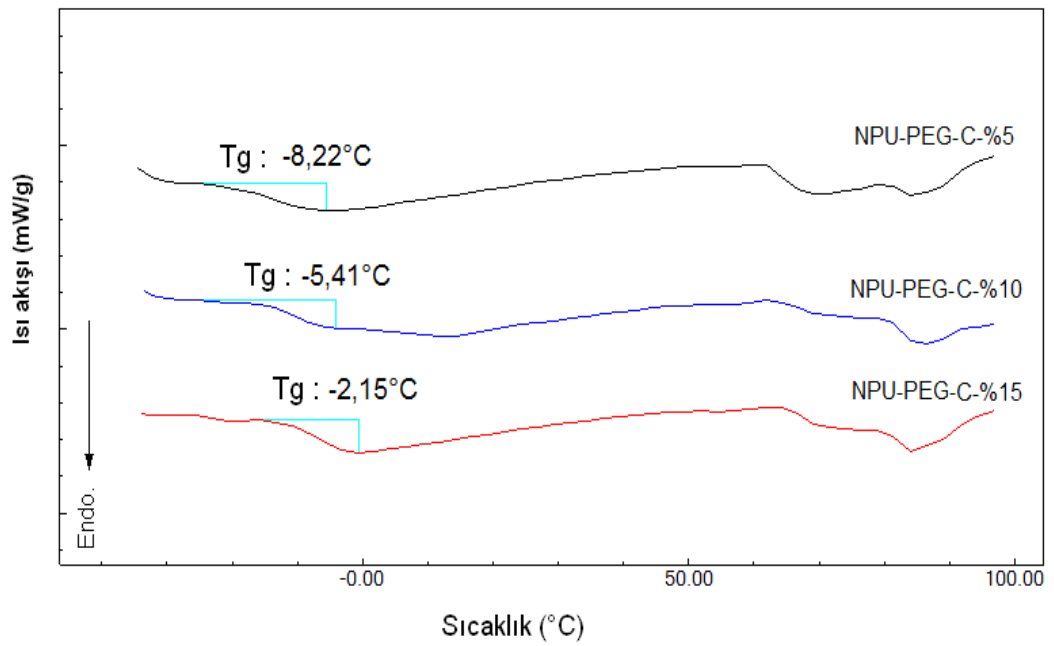
Şekil 4.56. NPU-PEG-C' ye ait FTIR spektrumları



Şekil 4.57. NPU-PEG-C' ye ait TGA termogramları

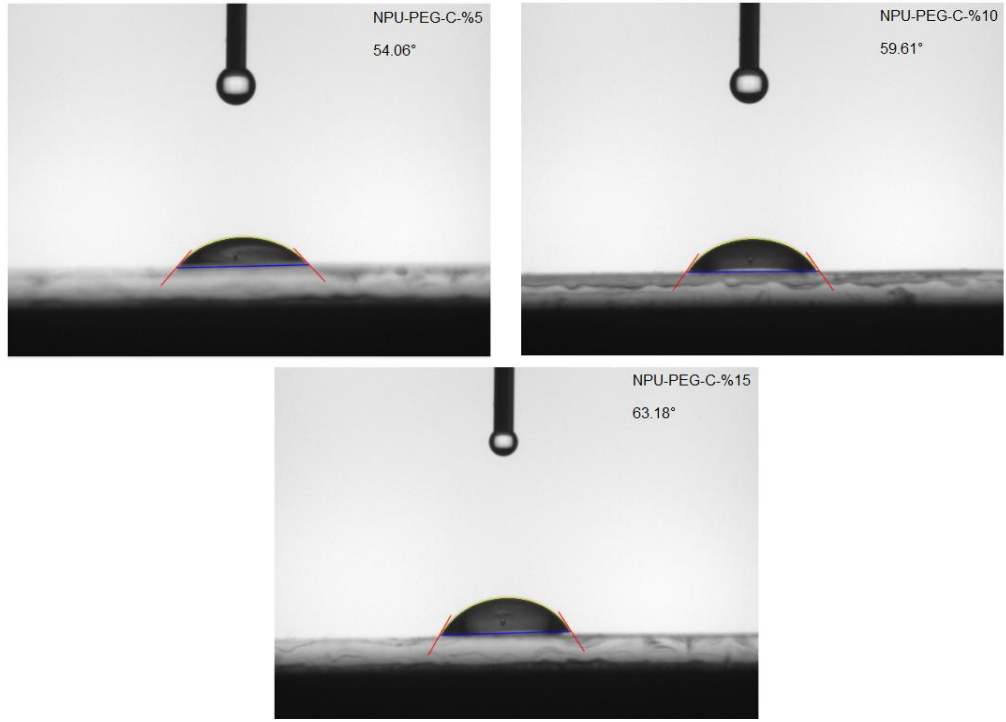


Şekil 4.58. NPU-PEG-C' ye ait DTA termogramları



Şekil 4.59. NPU-PEG-C' ye ait DSC termogramları

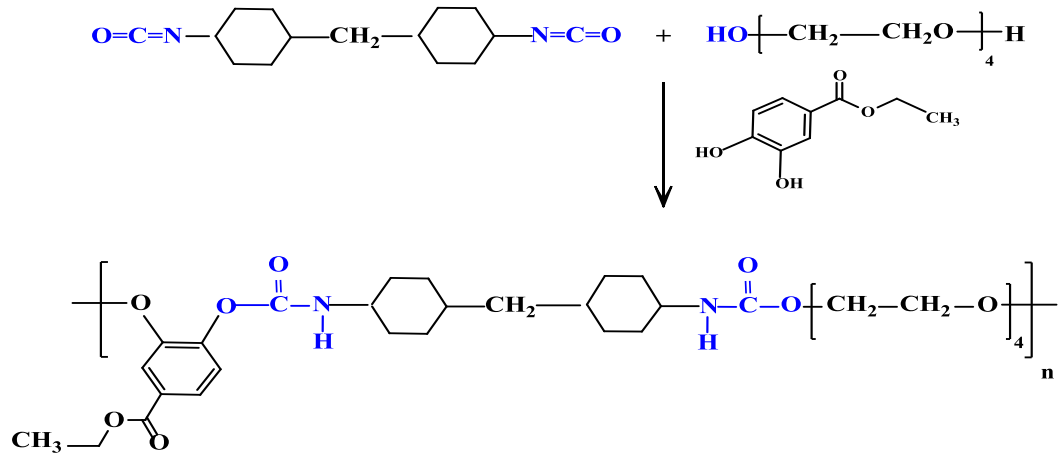
Katekol taşıyan poliüretan film için sıvı temas açısı görüntüleri Şekil 4.60'da verilmiştir. Katekol taşıyan poliüretan filmler için sıvı temas açısı değerleri 54-63° arasında değişmektedir.



Şekil 4.60. NPU-PEG-C' ye ait sıvı temas açısı görüntüleri

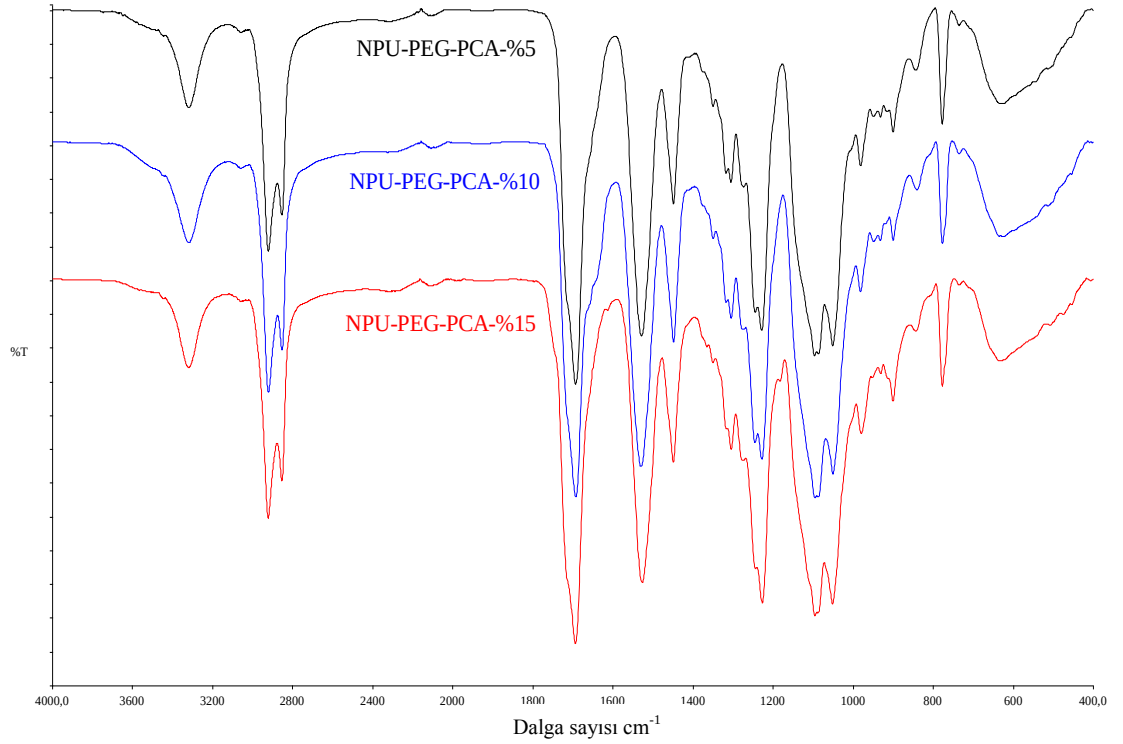
4.3.3. NPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

Poliüretan sentezinde 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan, PEG 200 ve protokateşik asit etil ester kullanılmıştır (Şekil 4.61). Protokateşik asit etil ester yapısal olarak kafeik asit benzeri bir molekül olduğu için elde edilen yapısal bulgular kafeik asit yapısına benzemektedir. Örneğin film karakteristiği ve esnekliği her iki yapıda da benzerdir.



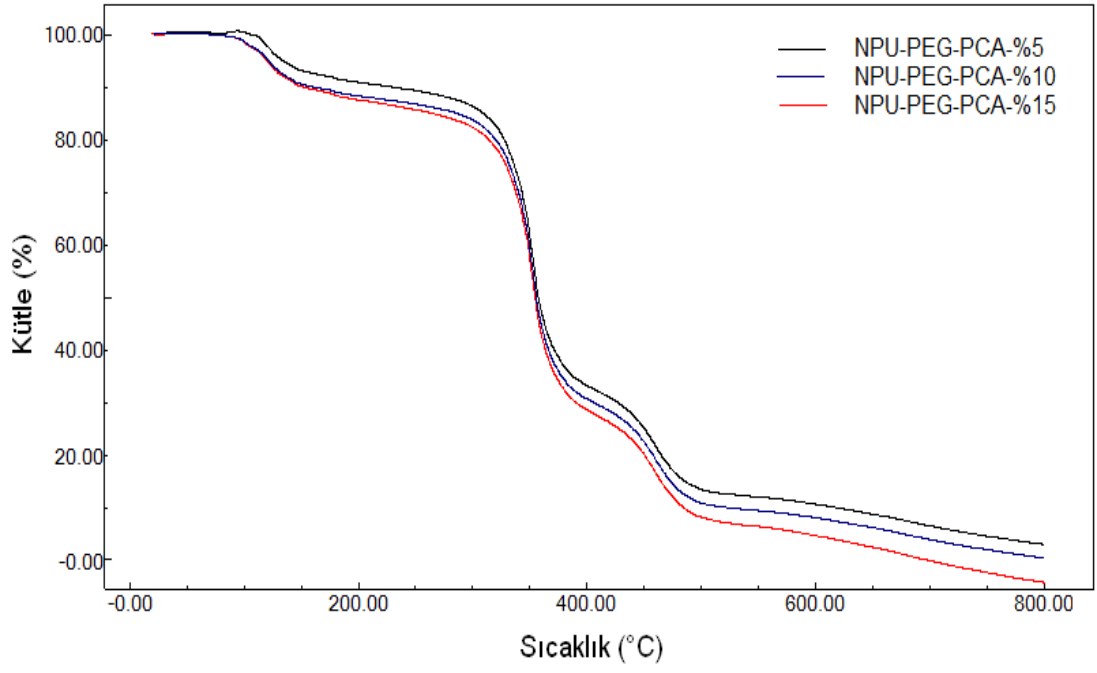
Şekil 4.61. NPU-PEG-PCA' ya ait şematik gösterim

Farklı oranlarda protokateşik asit etil ester kullanılarak sentezlenen poliüretanlara ait FTIR spektrumları Şekil 4.62’de verilmiştir. Burada 3290-3500 cm^{-1} ’de NH, 2875 cm^{-1} ’de $-\text{CH}$, 1734 cm^{-1} ’de karbonil fonksiyonel gruplarını, 1600-1650 cm^{-1} ’de $-\text{NH}$ deformasyon pikini ve aromatik C=C titreşimlerini görmekteyiz. 1530 cm^{-1} , 1320-1440 cm^{-1} , 1222 cm^{-1} ve 1064 cm^{-1} ’de sırası ile N-O, $-\text{C-H}$ deformasyon, aromatik halkaya bağlı ürethan bağı ve $-\text{C-O}$ gerilme titreşimlerini görmekteyiz.

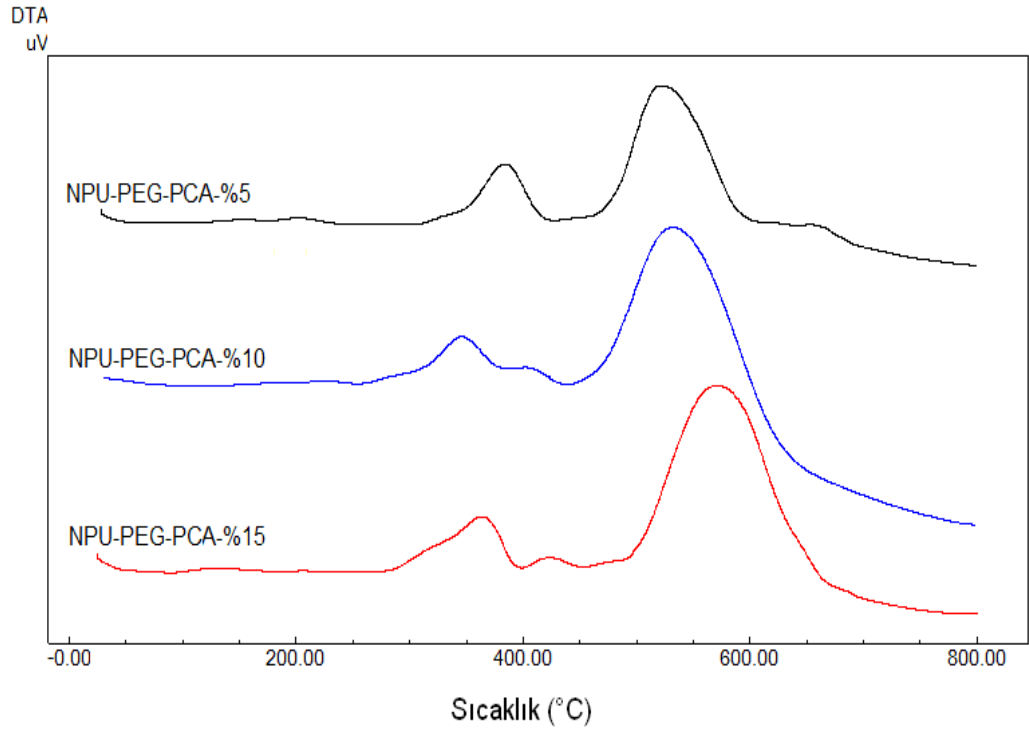


Şekil 4.62. NPU-PEG-PCA’ ya ait FTIR spektrumları

Protokateşik asit etil ester yapısında bulunan asit grupları büyük çoğunlukla polimer yapısına esterik bağlar ile katılmaktadır. 10°C/dk ısıtma programı ile gerçekleştirilen termogramlarda üç temel kütle kaybı yani ısısal bozulma görülmektedir (Şekil 4.63). Bu ısısal bozulmalardan birincisi yapıda bulunan ve poliüretan yapısındaki ağ yapısını oluşturan polifenol gruplarının bozulması ile gerçekleşir. İkinci termal bozulma ise polimerin termal bozulmasıdır. Protokateşik asit etil ester miktarı az olan polimerlerde ısısal bozulma pikleri ve pik altı alanları azdır (Şekil 4.64).

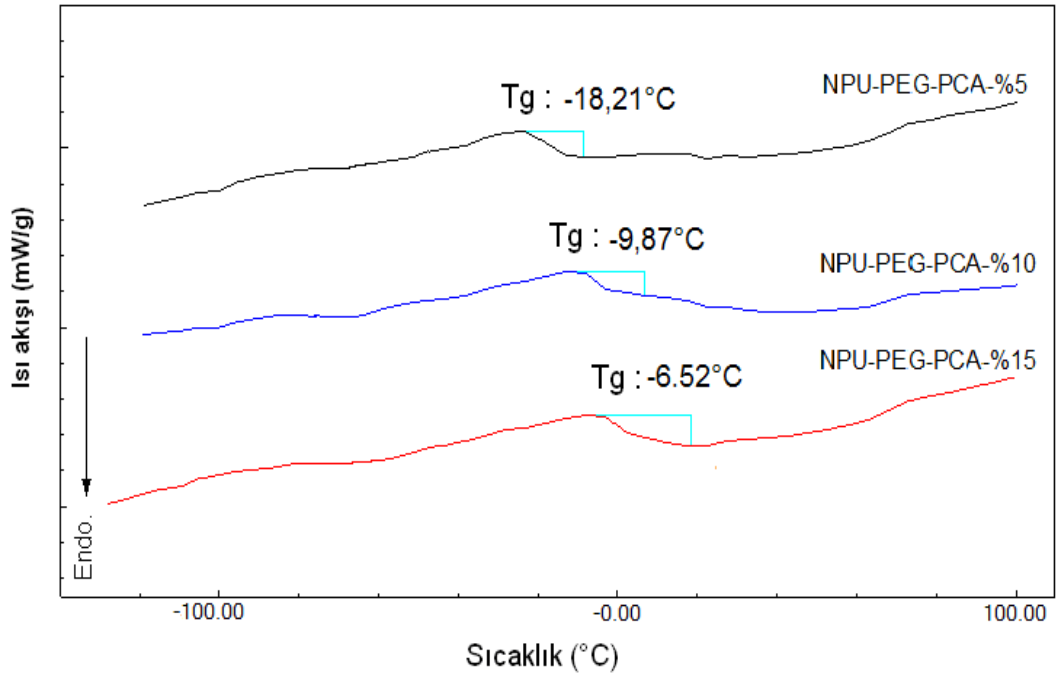


Şekil 4.63. NPU-PEG-PCA' ya ait TGA termogramları

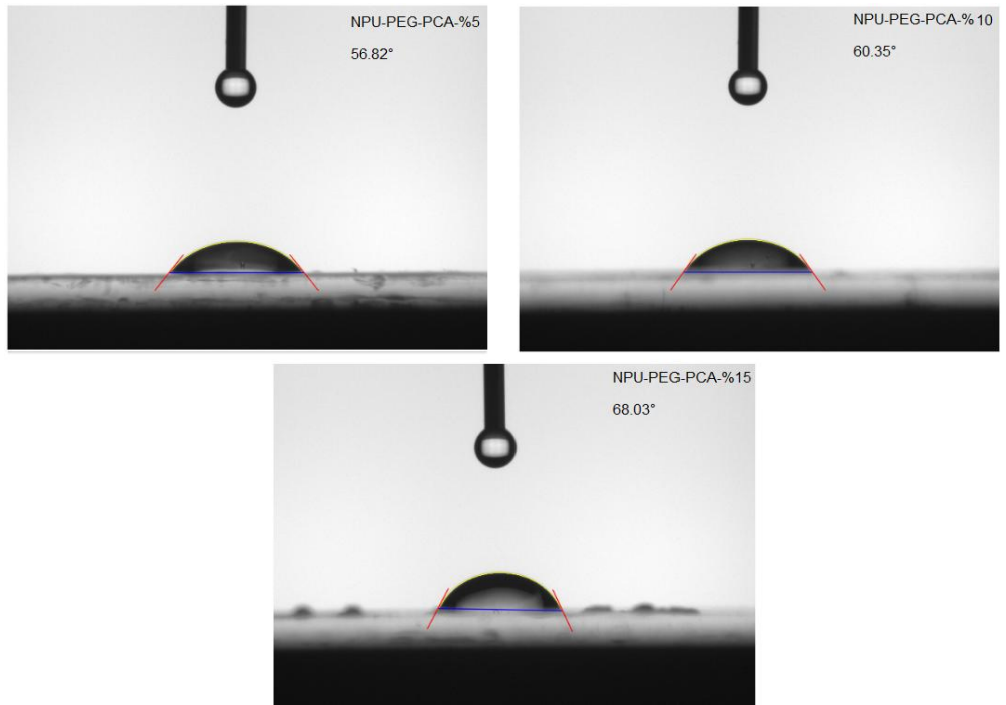


Şekil 4.64. NPU-PEG-PCA' ya ait DTA termogramları

Ayrıca bozulma başlangıç sıcaklığı yüksektir. %10 protokateşik asit etil ester içeren polimere göre % 5 protokateşik asit etil ester içeren polimer 50°C daha fazla termal kararlıdır.



Şekil 4.65. NPU-PEG-PCA’ ya ait DSC termogramları



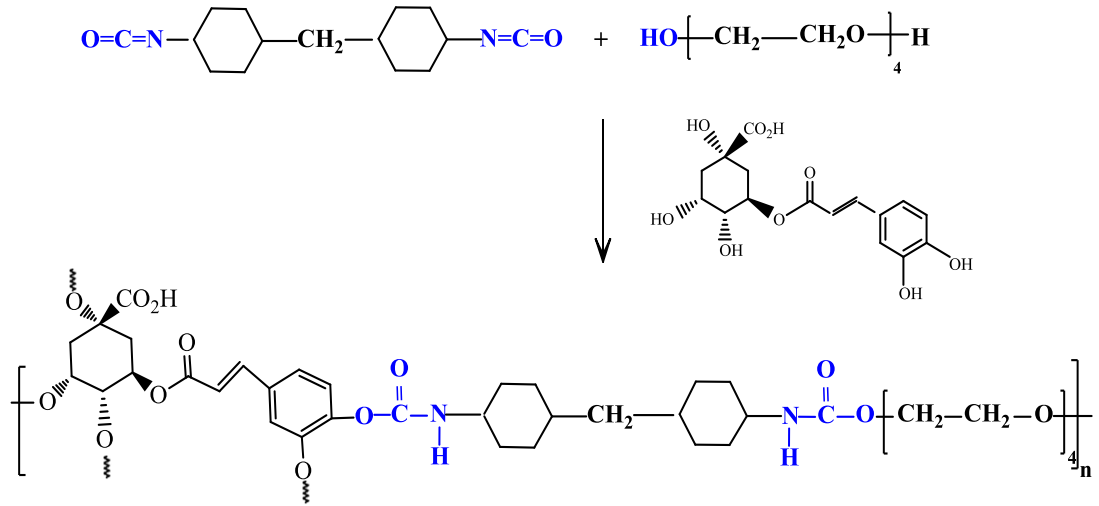
Şekil 4.66. NPU-PEG-PCA’ ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

Buna rağmen polimerdeki protokateşik asit etil ester miktarı arttıkça Tg değeri yükselmektedir (Şekil 4.65). İlgili Tg değerleri % 5 için -18.2, % 10 için -9.8 ve % 15 ‘lik polimer için ise -6.52° C olarak gözlemlenmiştir. Bu değerlerden de

anlaşıldığı gibi protokateşik asit etil ester miktarı arttıkça Tg değeri pozitif bir değere doğru yükselmektedir. Ayrıca sıvı temas açısı değerleri 56-68° arasında değişmektedir (Şekil 4.66).

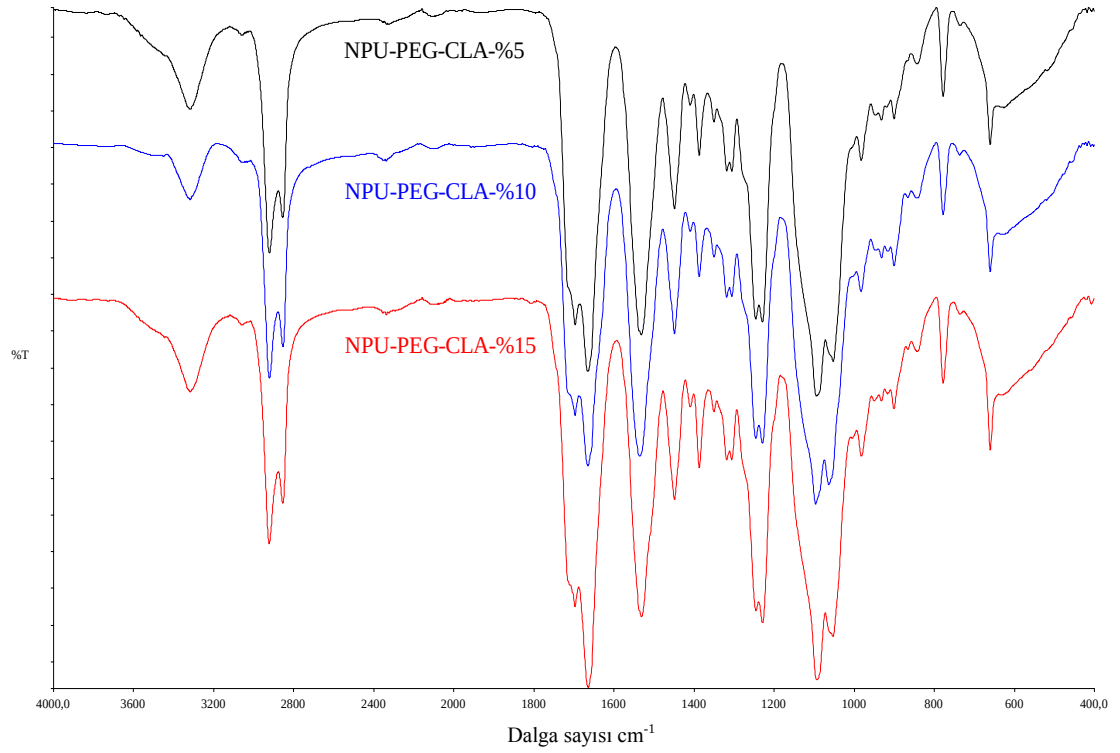
4.3.4. NPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının karakterizasyonu

Klorojenik asit, yapısında bir adet kuinik asit ünitesi bulunduran kafeik asit esteridir. Bu nedenle yapısal olarak polifenoller ile sakkaritler arasında bir geçiş formudur. Bu iki özelliği de poliüretan yapısına taşıyan klorojenik asit kullanılarak sentezlenen poliüretan yapısı Şekil 4.67'de gösterilmiştir. Klorojenik asit ile hazırlanan poliüretanlar oldukça homojen görünümlü, esnek, yumuşak ve mekanik dayanımı yüksek filmler sağlamaktadır.



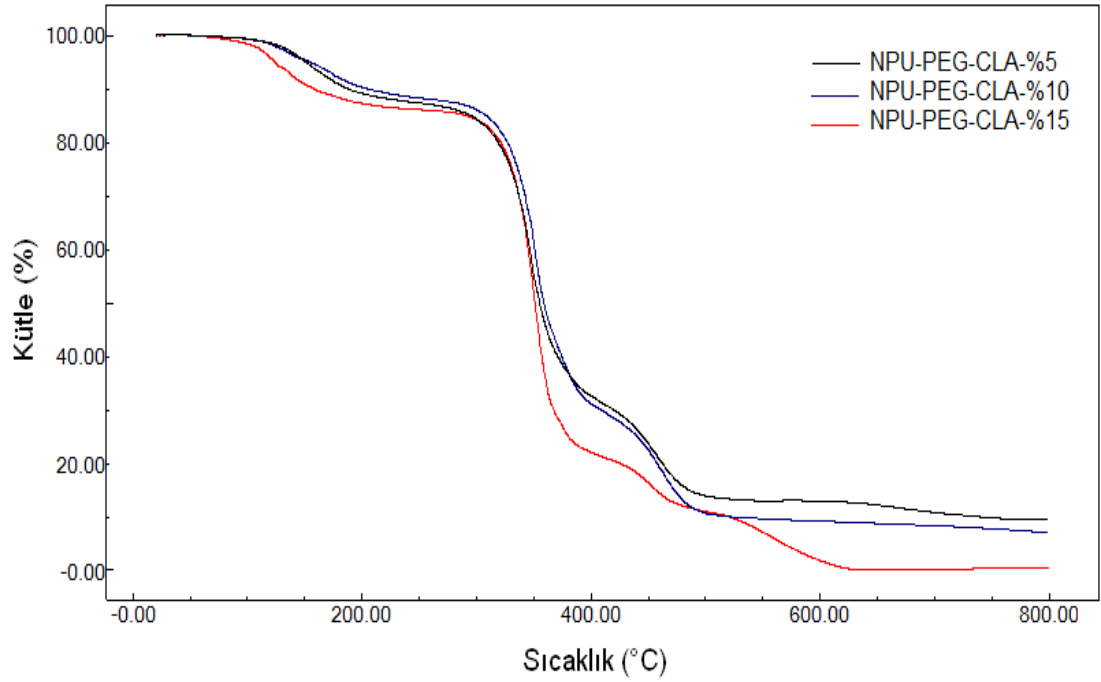
Şekil 4.67. NPU-PEG-CLA' ya ait şematik gösterim

Klorojenik asit içeren poliüretanlar yapısal olarak FTIR ile karakterize edilmiştir (Şekil 4.68). Bu spektrumlarda tipik hidroksil pikleri, N-H grupları ile birlikte 3300-3400 cm⁻¹ de, heksoz yapısından kaynaklanan 739-1156 cm⁻¹'de C-O gerilme titreşimi ve 1270 cm⁻¹'de C-O-C ile 2927, 2890 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme titreşimi görülmektedir. Ayrıca üretan yapısından kaynaklanan C=O gerilme titreşimi 1734 cm⁻¹'de ve N-H gerilme titreşimi 1540 cm⁻¹'de bulunmaktadır. Aromatik gruplara ait C-H gerilme titreşimleri ise 825 cm⁻¹'de görülmektedir.



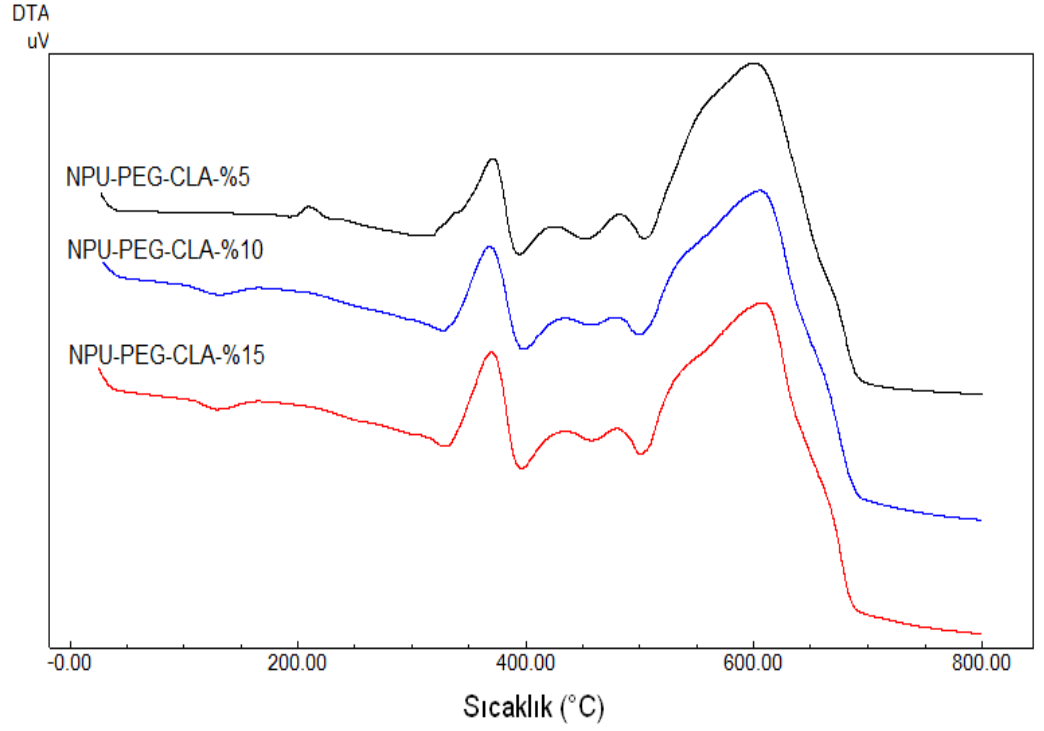
Şekil 4.68. NPU-PEG-CLA' ya ait FTIR spektrumları

Klorojenik asit temelli aromatik karakter içermeyen poliüretanların termal özellikleri Şekil 4.69, 4.70 ve 4.71'de verilmiştir.

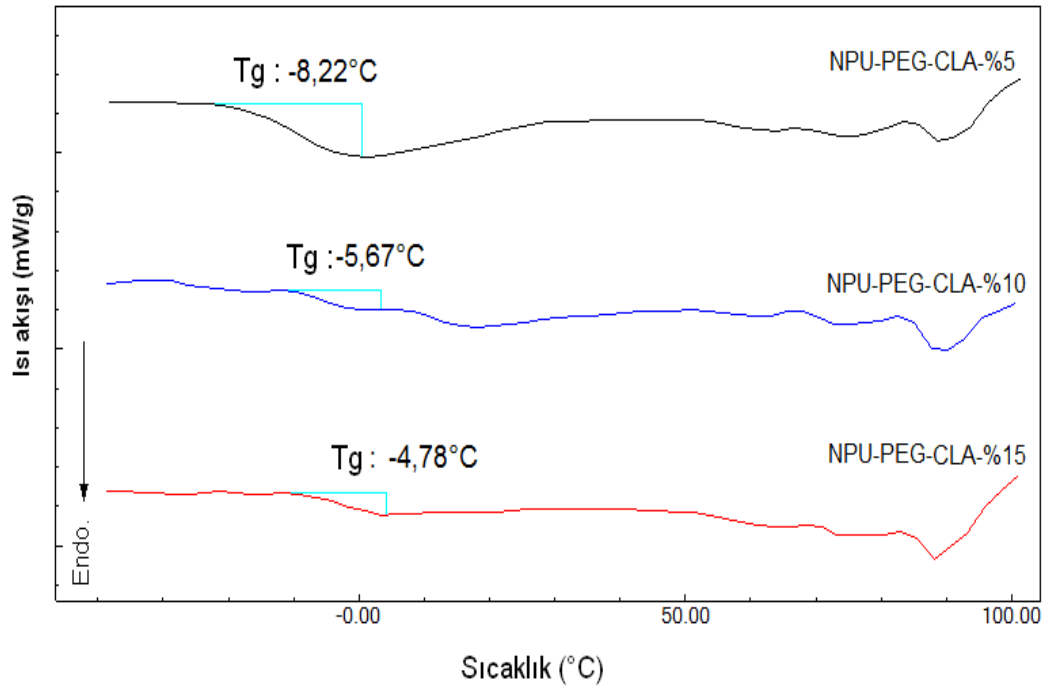


Şekil 4.69. NPU-PEG-CLA' ya ait TGA termogramları

Bu termogramlardan görüldüğü gibi bu poliüretanların genel itibarı ile aromatik homologlarına benzediği görülmekle beraber daha düşük termal kararlılık gösterdiği anlaşılmaktadır.

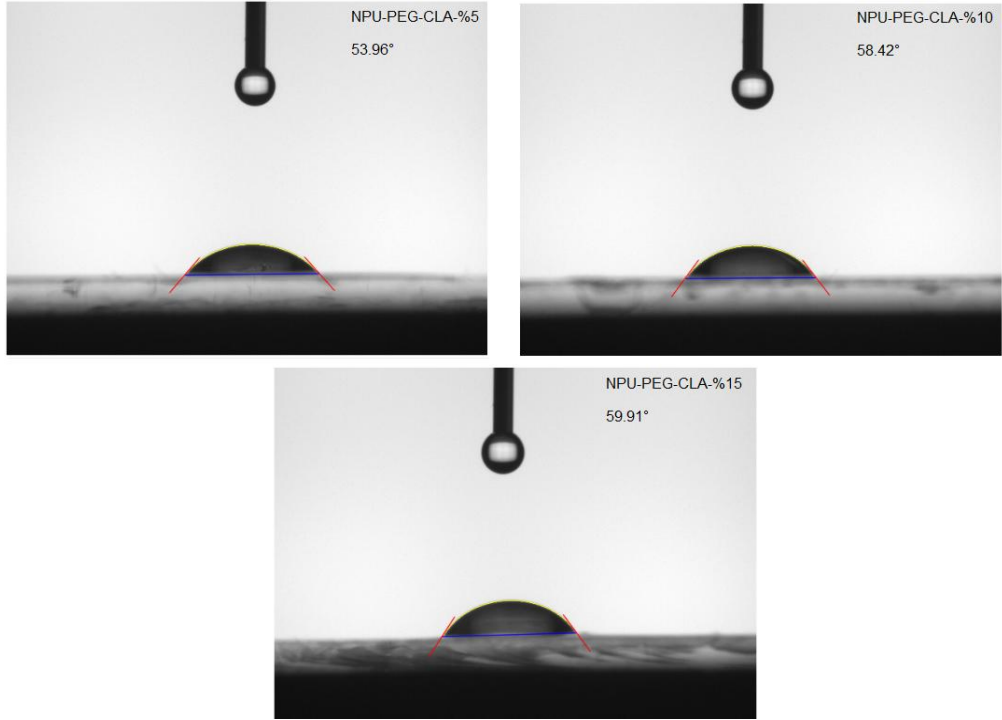


Şekil 4.70. NPU-PEG-CLA' ya ait DTA termogramları



Şekil 4.71. NPU-PEG-CLA' ya ait DSC termogramları

Ayrıca DSC termogramlarına göre klorojenik asit miktarı arttıkça polimerik yapı sertleşmekte ve Tg değeri artmaktadır. Tg değerlerindeki değişim -8.22, -5.67 ve -4,78°C olarak belirlenmiştir. Klorojenik asit taşıyan poliüretan film için sıvı temas açısı görüntüleri Şekil 4.72’de verilmiştir. Klorojenik asit taşıyan poliüretan filmler için sıvı temas açısı değerleri 53-59° arasında değişmektedir.



Şekil 4.72. NPU-PEG-CLA’ ya ait sıvı temas açısı görüntüleri

4.4. Çalışma Kapsamında Sentezlenen Poliüretanlara Ait Elementel Analiz ve NMR Sonuçları

Çalışma kapsamında hazırlanan polimerlere ait elementel analiz ve NMR karakterizasyonları çalışmanın amacına yönelik olarak seçilen türler için gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.1’de ise alifatik yapıli bir izosiyanat olan 4,4’-diizosiyanodisikloheksilmetan kullanılarak sentezlenen poliüretanlara ait elementel analiz sonuçları verilmiştir.

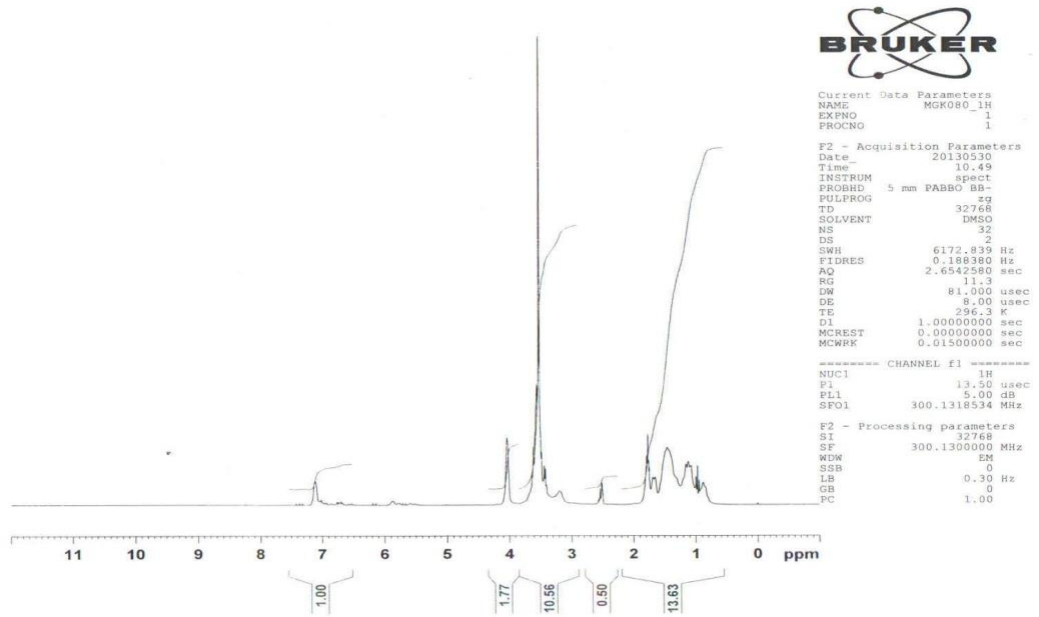
Alifatik yapıli diizosiyanat ile hazırlanan poliüretanların elementel analiz değeri büyük bir oranla teorik değeri uyum göstermektedir. Bu değeri tüm polifenol moleküllerinden istenilen poliüretan yapısının elde edildiğini göstermektedir.

Tablo 4.1. Alifatik yapılı 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan kullanılarak sentezlenen poliüretanlara ait elementel analiz sonuçları

Numune Kodu	Monomer		%C	%H	%N
NPU-PEG-CA-%5	CA	Bulunan	60,10	8,96	5,73
		Hesaplanan	61,74	9,06	5,87
NPU-PEG-CA-%10	CA	Bulunan	61,46	8,87	5,75
		Hesaplanan	61,49	9,04	5,95
NPU-PEG-CA-%15	CA	Bulunan	59,41	8,47	5,62
		Hesaplanan	60,82	9,12	6,01
NPU-PEG-C-%5	C	Bulunan	60,69	8,80	5,86
		Hesaplanan	61,94	9,09	5,89
NPU-PEG-C-%10	C	Bulunan	60,61	8,72	5,86
		Hesaplanan	61,90	9,09	6,01
NPU-PEG-C-%15	C	Bulunan	61,05	8,67	5,99
		Hesaplanan	61,75	9,25	6,11
NPU-PEG-PCA-%5	PCA	Bulunan	60,44	8,58	5,57
		Hesaplanan	61,71	9,11	5,86
NPU-PEG-PCA-%10	PCA	Bulunan	60,82	8,71	5,97
		Hesaplanan	61,43	8,14	5,95
NPU-PEG-PCA-%15	PCA	Bulunan	60,87	8,51	5,49
		Hesaplanan	61,08	9,26	6,03
NPU-PEG-CLA-%5	CLA	Bulunan	58,99	8,50	6,54
		Hesaplanan	61,21	9,04	5,81
NPU-PEG-CLA-%10	CLA	Bulunan	59,98	8,91	6,64
		Hesaplanan	60,44	8,99	5,84
NPU-PEG-CLA-%15	CLA	Bulunan	58,27	8,88	6,49
		Hesaplanan	59,61	9,03	5,86

Çalışma kapsamında %10 oranında polifenol içeren poliüretanlara ait ^1H -NMR spektrumları değerlendirilmiştir. Şekil 4.73’de kafeik asit kullanılarak elde edilmiş olan poliüretanların NMR spektrumu verilmiştir. Şekil 4.73’deki spektrumda 7.12 ppm’deki rezonans sinyalleri üretan grubunun NH protonuna aittir. Ester grubuna bağlı CH 4.08 ppm’de, -CONH’ a bağlı metilenoksi grupları 3.21 ppm’de sinyal oluşturmaktadır. -NH grubuna bağlı metilen grubu 2.56 ppm’de sinyal oluşturmaktadır. 0,96-1,80 ppm aralığında bulunan 6 adet rezonans sinyali izosiyanat yapısındaki alifatik karakterdeki metillere aittir.

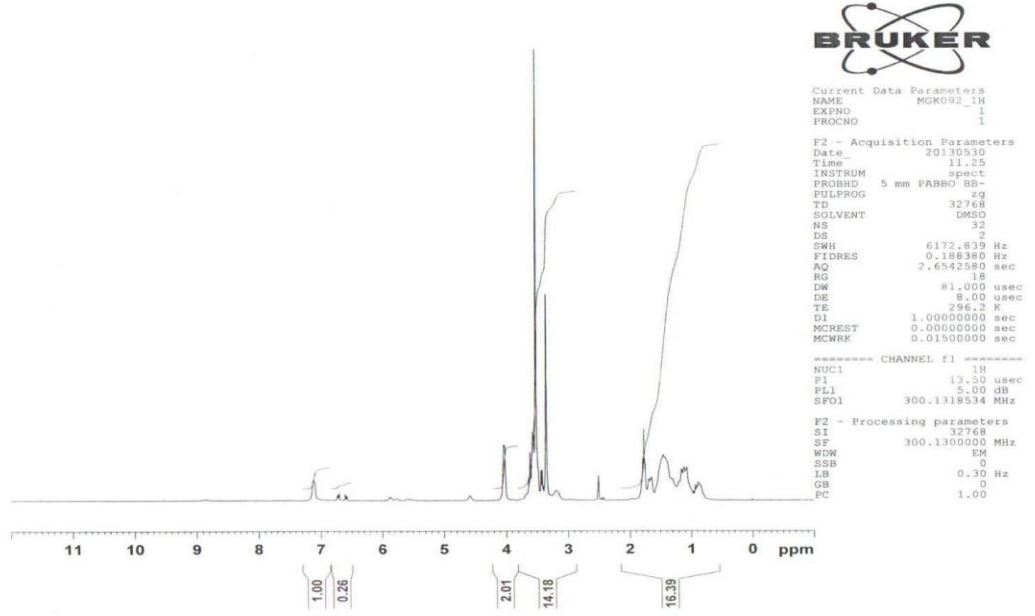
NPU-PEG-CA-%10



Şekil 4.73. NPU-PEG-CA-%10 polimerine ait NMR spektrumu

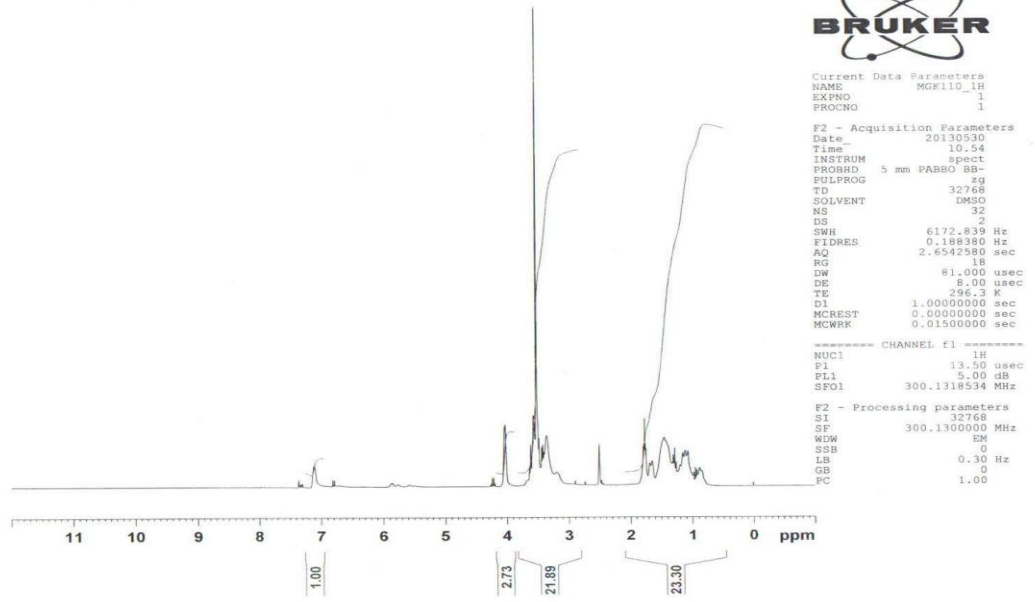
Şekil 4.74’de görülen ^1H -NMR spektrometresinde 7.17 ppm’deki rezonans sinyali üretan grubunun -NH protonu ve 6,65-6,83 ppm’deki rezonans sinyali ise aromatik benzen halkası protonlarından kaynaklanmaktadır. Ester grubuna bağlı -CH protonları 5.34 ppm’de, üretan grubuna bağlı PEG yapısındaki -CH₂ protonları 4.07 ppm’de görülmektedir. 0.96, 1.12, 1.35, 1.78, 1.85 ve 2.51 ppm’de poliüretan yapısında bulunan diğer CH₂ gruplarının C-H pikleri net bir şekilde görülmektedir.

NPU-PEG-C-%10



Şekil 4.74. NPU-PEG-C-%10 polimerine ait NMR spektrumu

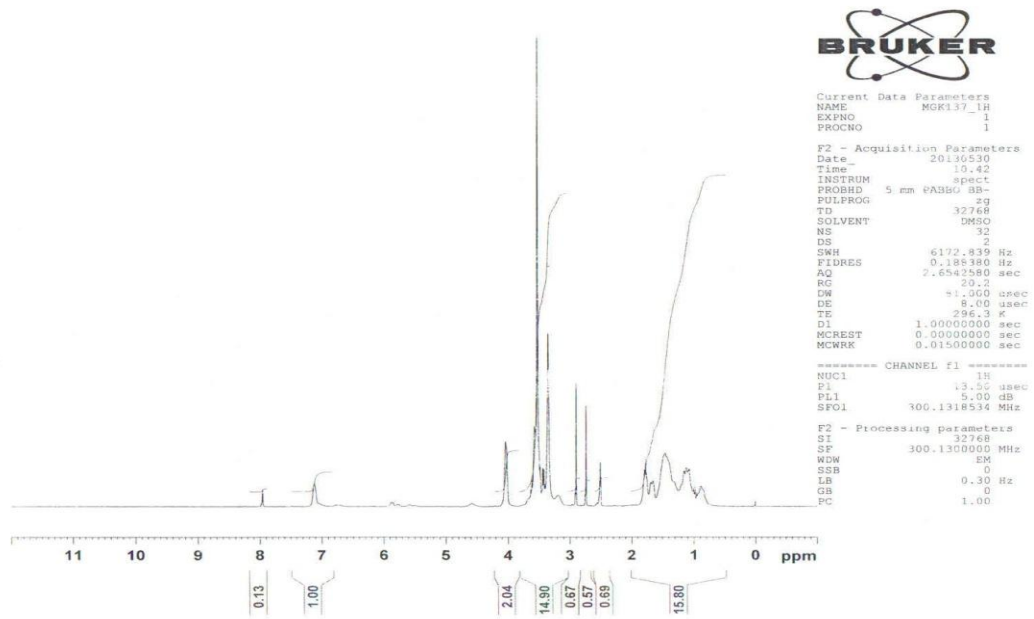
NPU-PEG-PCA-%10



Şekil 4.75. NPU-PEG-PCA-%10 polimerine ait NMR spektrumu

Şekil 4.75’de protokateşik asit etil ester kullanılarak elde edilmiş olan poliüretanlara ait NMR spektrumu verilmiştir. Bu spektrumda protokateşik asit etil esterden kaynaklı aromatik gerilme titreşimleri oldukça açık olarak 6,88 ve 7,32’de dublet olarak gelmektedir. Bu pikin varlığı diğer alifatik monomerlerin yanında yapıya protokateşik asit etil ester varlığını ispatlamaktadır. Poliüretan oluşumu ise 7,12 ppm’de gelen üretan bağına karakteristik NH titreşim pikinden anlaşılmaktadır. PEG grupları DMSO piki yanında 3,56 ve 4,52 ppm’de gelmektedir. Diğer pikler ise alifatik karakterli CH proton pikleridir.

NPU-PEG-CLA-%10



Şekil 4.76. NPU-PEG-CLA-%10 polimerine ait NMR spektrumu

Klorojenik asit yapısında hem kuinik asit hem de kafeik asit grubu bulundurduğu için daha karmaşık bir spektruma sahiptir. Çünkü farklı çevrelere sahip 10’un üzerinde protona sahiptir. CLA içeren poliüretana ait NMR spektrumu incelendiğinde isoziyanattan kaynaklanan, alifatik metilen grupları 0,86-1.87 ppm arasında sinyal oluşturmaktadır. Şekil 4.76’daki, 7.19 ppm’deki rezonans sinyali üretan grubunu –NH protonuna aittir. Aromatik protonlar 6.60 ppm’de zayıf bir pik oluşturmuştur. Ester grubuna bağlı CH 5.53-5.11 ppm’de, -CONH’a bağlı metilenoksi grupları 4.5 ppm’de sinyal oluşturmaktadır.

4.5. Sentezlenen Poliüretan Yapılarına Ait Yapıştırıcı Güç Testi Ölçüm Sonuçları

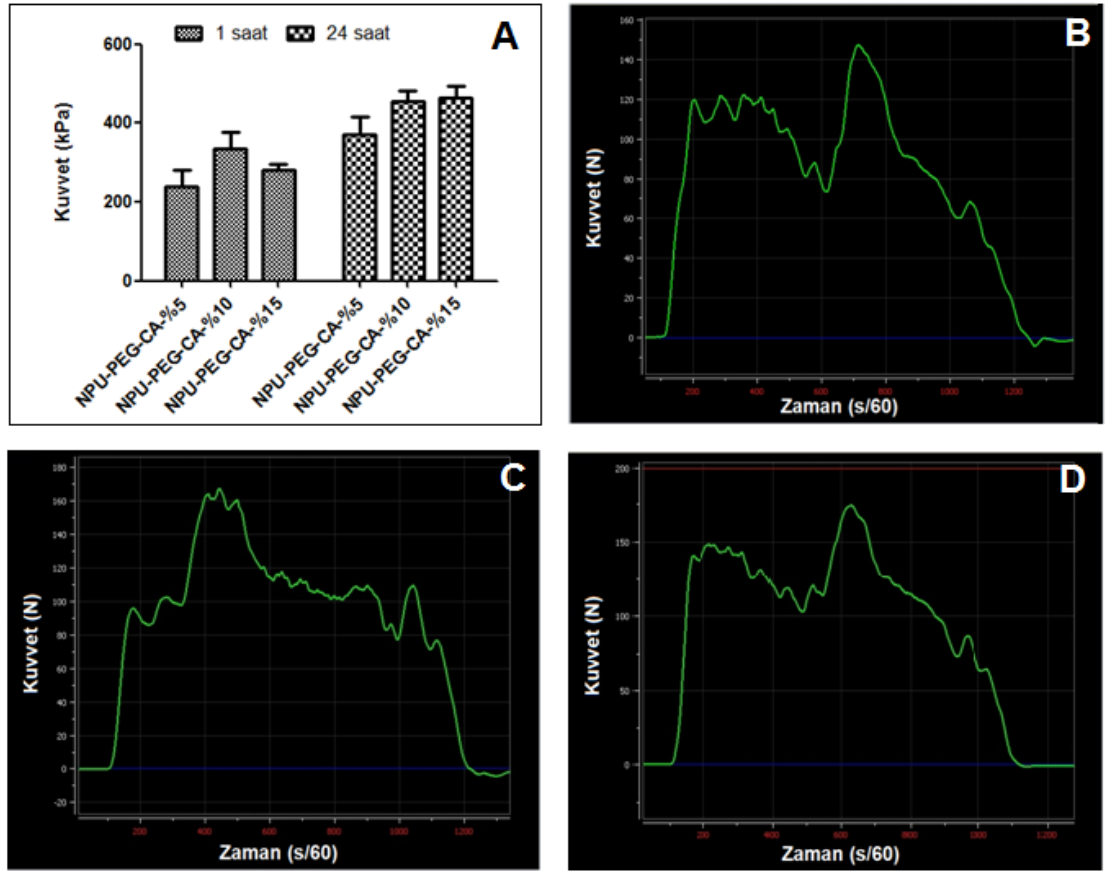
Yapıştırıcı güç ölçümleri, sentezlenen polimerlerin morfolojik görünüşleri dikkate alınarak, yapıştırıcı özelliği mevcut olanlarına denenmiştir. Sentezde kullanılan hekzametilen diizosiyanat, izofuran diizosiyanat ve 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan yapılarından sadece 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile elde edilen polimerlerde ölçülebilir düzeyde yapıştırıcı özellik elde edilmiştir. Bu nedenle 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan ile elde edilen polifenol temelli poliüretan polimerlerin yapıştırıcı özelliklerine ait sonuçlar detaylı olarak verilmiştir. Yapıştırıcı güç testlerinde yapışma süresi olarak 1 ve 24 saatler kullanılmıştır. Sonuçlar her bir monomer ve poliöl oranına göre tüm monomerlerin kıyaslamasını içerecek şekilde grafikler hazırlanarak verilmiştir.

4.5.1. NPU-PEG-CA poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

Çalışmada kullandığımız polifenol yapılardan biri olan kafeik asit temelli poliüretanlara ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları ve 24 saatlik yapışma süresi sonrası ölçülen kuvvet-zaman eğrisi Şekil 4.77'de verilmiştir. Kafeik asit temelli poliüretanlarda NPU-PEG-CA-%10 oldukça yüksek yapıştırıcı değerleri sergilemiş, 1 saatlik örnek için $335,3 \pm 70,1$ kPa ve 24 saatlik örnek için $453,6 \pm 50,3$ kPa olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2). Bu değerler katekol temelli poliüretanlarla birlikte tüm poliüretanlar içerisinde en yüksek değerler olarak göze çarpmaktadır.

Tablo 4.2. NPU-PEG-CA'ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

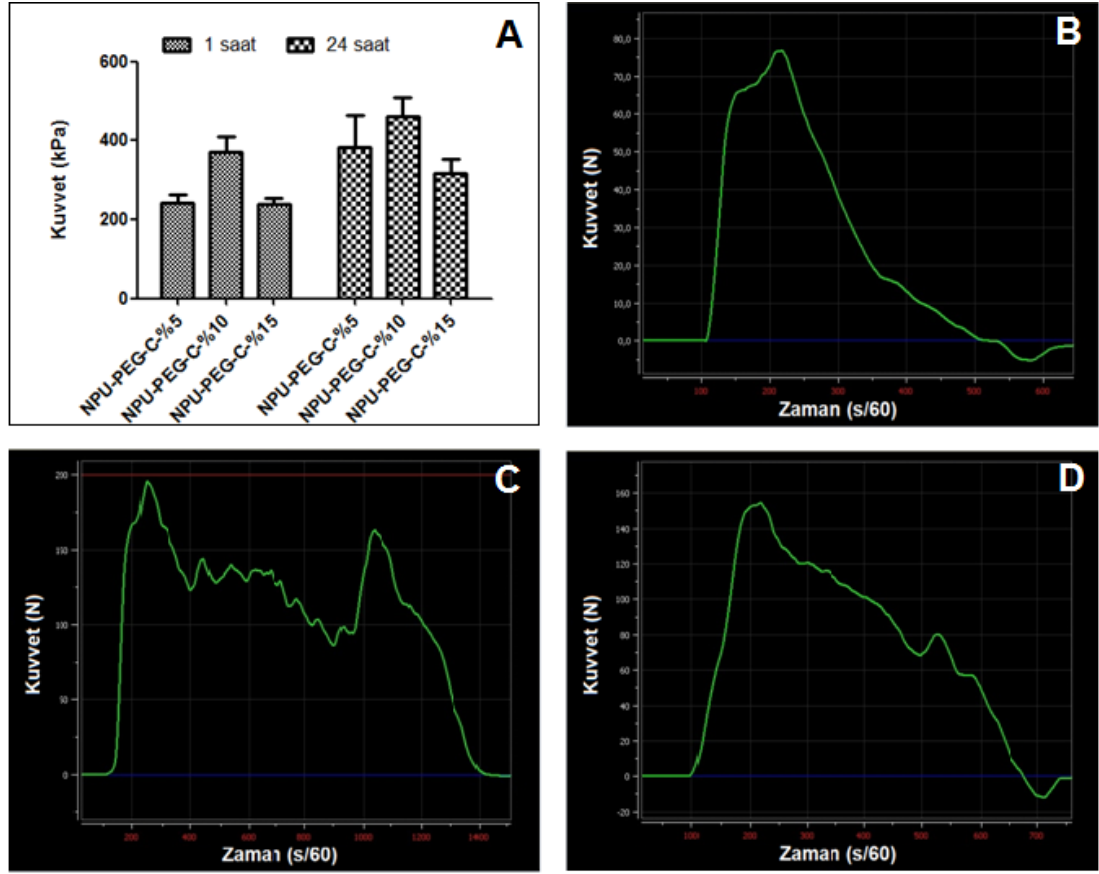
POLİÜRETAN	<u>1 Saat</u>		<u>24 Saat</u>	
	N	kPa	N	kPa
NPU-PEG-CA-%5	95,6 $\pm$ 30,0	238,6 $\pm$ 74,8	149,10 $\pm$ 30,4	372 $\pm$ 76,1
NPU-PEG-CA-%10	134,3 $\pm$ 27,9	335,3 $\pm$ 70,1	181,70 $\pm$ 19,9	453,6 $\pm$ 50,3
NPU-PEG-CA-%15	113,0 $\pm$ 9,6	282,3 $\pm$ 24,1	186,07 $\pm$ 20,2	464,6 $\pm$ 50,5



Şekil 4.77. A) NPU-PEG-CA' ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, **B)** NPU-PEG-CA-%5, **C)** NPU-PEG-CA-%10, **D)** NPU-PEG-CA-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi

4.5.2. NPU-PEG-C poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

Katekol temelli poliüretanlara ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları ve 24 saatlik yapışma süresi sonrası ölçülen kuvvet-zaman eğrisi Şekil 4.78'te verilmiştir. Katekol temelli poliüretanlar kafeik asit temelli poliüretanlarda olduğu gibi %10'luk konsantrasyonunda (NPU-PEG-C-%10) oldukça yüksek yapıştırıcı değerleri sergilemiş, 1 saatlik örnek için $371,3 \pm 68,6$ kPa ve 24 saatlik örnek için $459,6 \pm 86,8$ kPa olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.3). Katekol'un diğer iki konsantrasyonu her iki saat içinde oldukça birbirine benzer olup %10'luk konsantrasyonuna göre düşüktür.



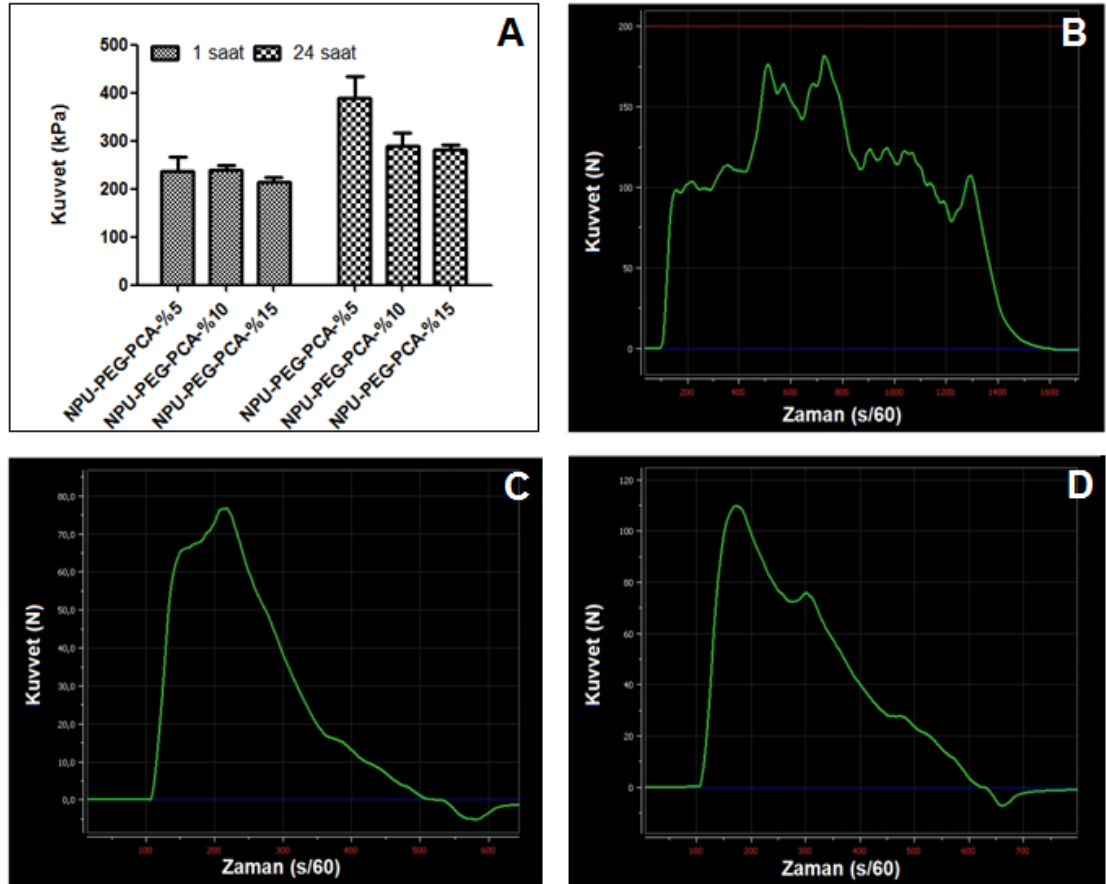
Şekil 4.78. A) NPU-PEG-C’ ye ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, **B)** NPU-PEG-C-%5, **C)** NPU-PEG-C-%10, **D)** NPU-PEG-C-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi

Tablo 4.3. NPU-PEG-C ’ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

POLİÜRETAN	<u>1 Saat</u>		<u>24 Saat</u>	
	N	kPa	N	kPa
NPU-PEG-C-%5	97,2±14,7	242,6±36,8	153,53±56,2	383,3±140,6
NPU-PEG-C-%10	148,7±27,4	371,3±68,6	184,07±34,7	459,6±86,8
NPU-PEG-C-%15	95,5±11,0	238,3±27,7	127,07±23,9	317,3±60,3

4.5.3. NPU-PEG-PCA poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

Protokatesik asit etil ester temelli poliüretanlara ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları ve 24 saatlik yapışma süresi sonrası ölçülen kuvvet-zaman eğrisi Şekil 4.79’da verilmiştir. Protokatesik asit etil ester temelli poliüretanlar incelendiğinde %5’lik konsantrasyonun 24 saatlik ölçüm değeri hariç hepsinin birbirine benzer ve çekme kuvvetinin yaklaşık 200 ile 300 kPa aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4).



Şekil 4.79. A) NPU-PEG-PCA’ ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, B) NPU-PEG-PCA-%5, C) NPU-PEG-PCA-%10, D) NPU-PEG-PCA-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi

Tablo 4.4. NPU-PEG-PCA'ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

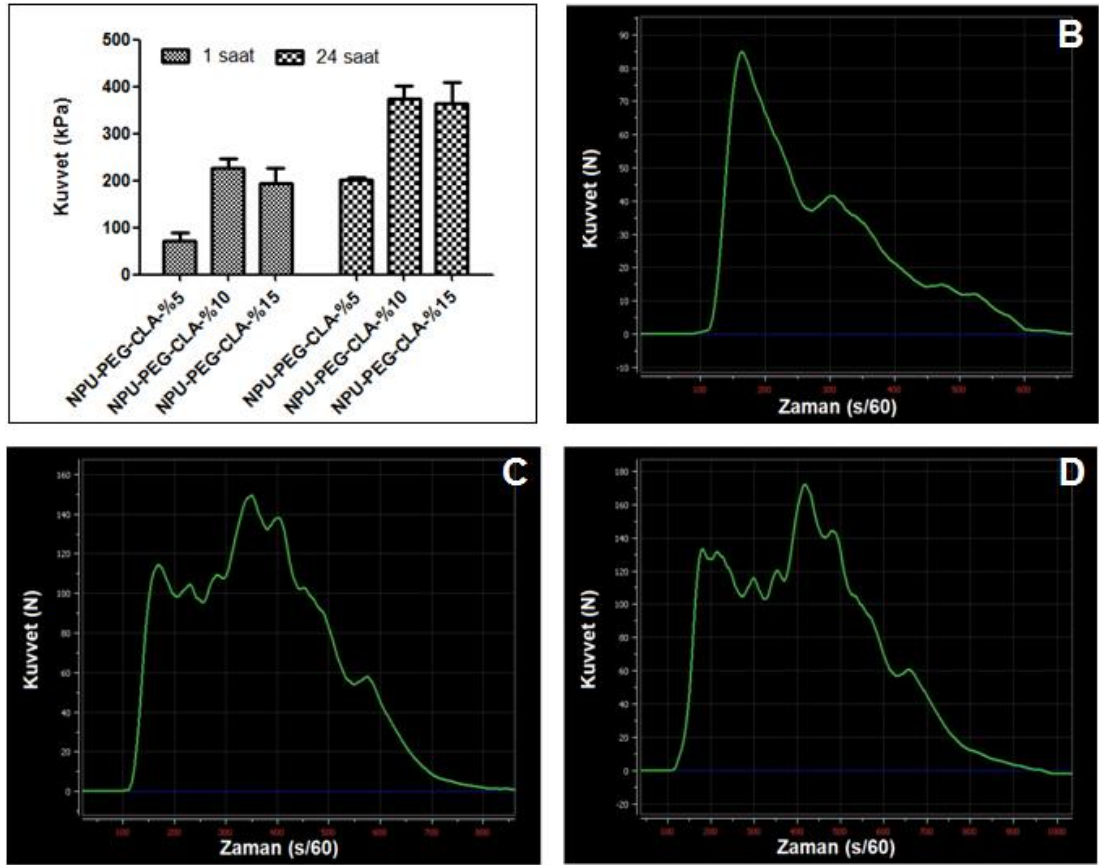
POLİÜRETAN	1 Saat		24 Saat	
	N	kPa	N	kPa
NPU-PEG-PCA-%5	94,8±20,5	236,6±51,5	155,40±32,4	388±81,4
NPU-PEG-PCA-%10	95,8±7,6	239±19,1	116,20±17,9	290±44,9
NPU-PEG-PCA-%15	86,3±6,6	215,3±16,5	113,15±5,6	282,5±4,1

4.5.4. NPU-PEG-CLA poliüretan yapılarına ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

Klorojenik asit temelli poliüretanlara ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları ve 24 saatlik yapışma süresi sonrası ölçülen kuvvet-zaman eğrisi Şekil 4.80'de verilmiştir. Klorojenik asit temelli poliüretanların %5'lik konsantrasyonu diğer iki konsantrasyona göre düşük çekme kuvveti göstermektedir. NPU-PEG-CLA-%10 ve NPU-PEG-CLA-%15'de ise 1 saat ve 24 saat yapışma süreleri için yaklaşık sırasıyla 200 ve 370 kPa çekme kuvvetine sahiptir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. NPU-PEG-CLA'ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları

POLİÜRETAN	1 Saat		24 Saat	
	N	kPa	N	kPa
NPU-PEG-CLA-%5	29,3±11,3	72,6±28,3	80,70±3,6	201,6±9,0
NPU-PEG-CLA-%10	90,9±14,0	226,6±35,2	149,53±18,9	373,3±47,5
NPU-PEG-CLA-%15	78,0±21,7	194,3±54,3	146,10±29,9	365±74,9



Şekil 4.80. A) NPU-PEG-CLA' ya ait yapıştırıcı güç testi ölçüm sonuçları, B) NPU-PEG-CLA-%5, C) NPU-PEG-CLA-%10, D) NPU-PEG-CLA-%15 ve 24 saatlik yapışma süresi içeren poliüretana ait kuvvet-zaman eğrisi

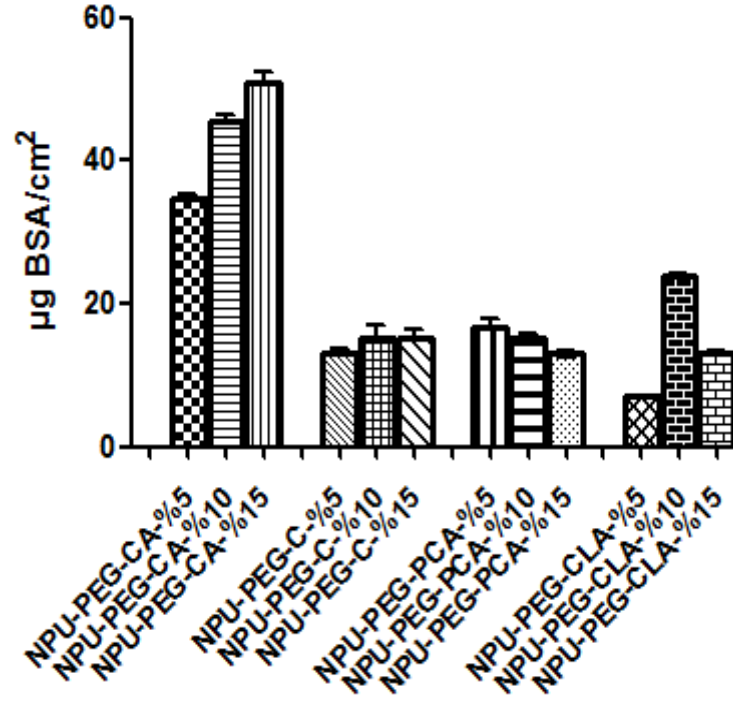
4.6. Sentezlenen yapıların Protein (BSA ve Fibrinojen) Adsorpsiyon Özellikleri

Protein adsorpsiyon deneyleri yapıştırma test sonuçlarına göre seçilen 4,4'-diizosiyanosikloheksilmetan(NPU) temelli poliüretan polimerleri kullanılarak BSA ve fibrinojen proteinleri ile gerçekleştirilmiştir.

4.6.1. BSA adsorpsiyonu

Polifenol temelli poliüretanların BSA adsorpsiyon sonuçları Şekil 4.81'de verilmiştir. Sonuçlarımıza göre kafeik asit temelli poliüretanların konsantrasyona bağlı olarak BSA adsorpsiyon miktarının düzenli bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca kafeik asit temelli poliüretanların BSA adsorpsiyonunun yaklaşık olarak 2-3 kat oranında diğer polifenol temelli poliüretanlardan yüksek olduğu da tespit edilmiştir. Bu sonuç kafeik asit temelli yapıların yapıştırıcı gücünün diğer polifenollere göre daha yüksek çıkması ile açıklanabilir.

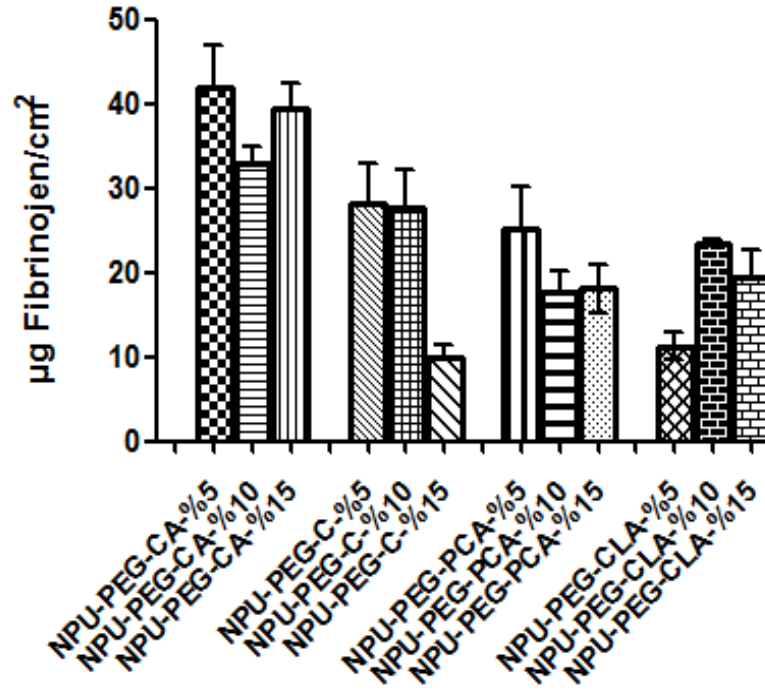
Katekol ve protokateşik asit etil ester temelli yapılarda ise BSA adsorpsiyonu yaklaşık olarak $15 \mu\text{g BSA}/\text{cm}^2$ düzeylerinde ve polifenol konsantrasyonundan bağımsız gerçekleşmiştir. Klorojenik asitte ise protein adsorpsiyonu en yüksek %10 oranında klorojenik asit içeren poliüretanlarda $24,01 \mu\text{g BSA}/\text{cm}^2$ olarak gerçekleşmiştir.



Şekil 4.81. Polifenol temelli poliüretanların BSA adsorpsiyon miktarları

4.6.2. Fibrinojen adsorpsiyonu

Polifenol temelli poliüretanların fibrinojen adsorpsiyon sonuçları Şekil 4.82’de verilmiştir. BSA adsorpsiyonunda olduğu gibi kafeik asit temelli poliüretanların konsantrasyona bağımsız olarak fibrinojen adsorpsiyonu miktarı yaklaşık $40 \mu\text{g fibrinojen}/\text{cm}^2$ düzeylerinde ve tüm poliüretan örnekleri içinde en yüksek olarak tespit edilmiştir. Katekol ikinci yüksek fibrinojen adsorpsiyonu sergilemiş olup kafeik aside oldukça yakın olarak gerçekleşmiştir. Protokateşik asit etil ester ve klorojenik asit temelli yapılarda ise % 5’lik klorojenik asit hariç, yaklaşık olarak $20 \mu\text{g fibrinojen}/\text{cm}^2$ düzeylerinde ve polifenol konsantrasyonundan bağımsız gerçekleşmiştir.



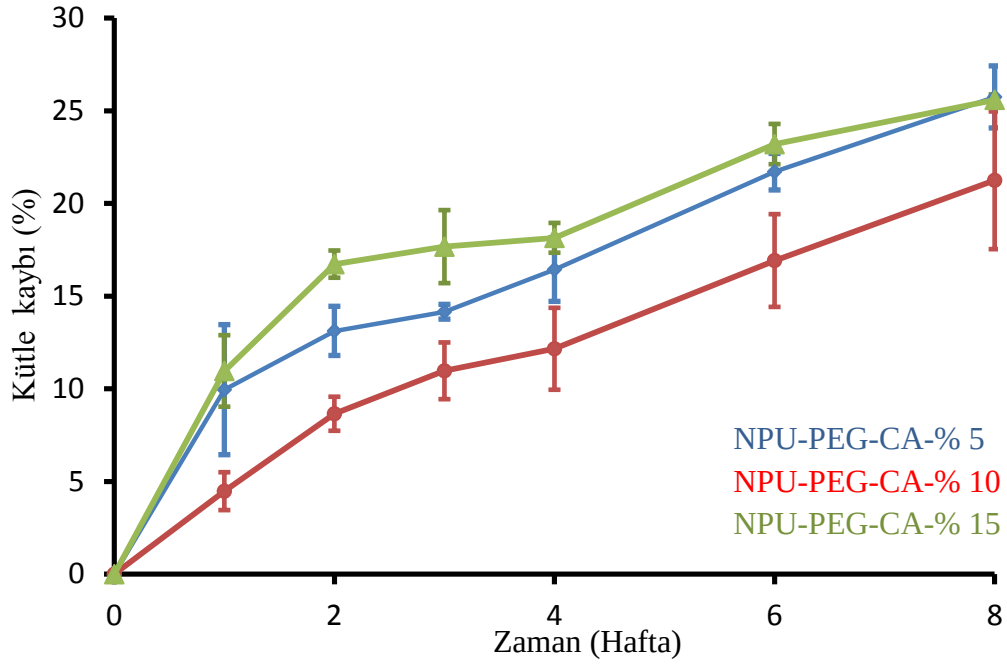
Şekil 4.82. Polifenol temelli poliüretanların fibrinojen adsorpsiyon miktarları

4.7. Sentezlenen Yapıların Biyobozunurluk Özellikleri

Biyobozunurluk çalışmalarında hedef olarak seçilmiş 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan temelli poliüretanlar için gerçekleştirilmiştir. Deneyde 0,1 g poliüretanların 1 cm çapında filmleri kullanılmıştır. Deneyler, örneklerin 50 mM'lık hazırlanan pH:7,4 olan PBS tamponunda 37 °C'de etüvde bekletilerek ve 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler 1, 2, 3, 4, 6 ve 8. haftalarda gerçekleştirilerek % kaybolan kütle miktarı hesaplanarak verilmiştir. Ayrıca biyobozunurluk süreci FTIR ve SEM görüntüleri ile de doğrulanmıştır.

4.7.1. Poliüretanların % kütle kaybına göre biyobozunurluk sonuçları

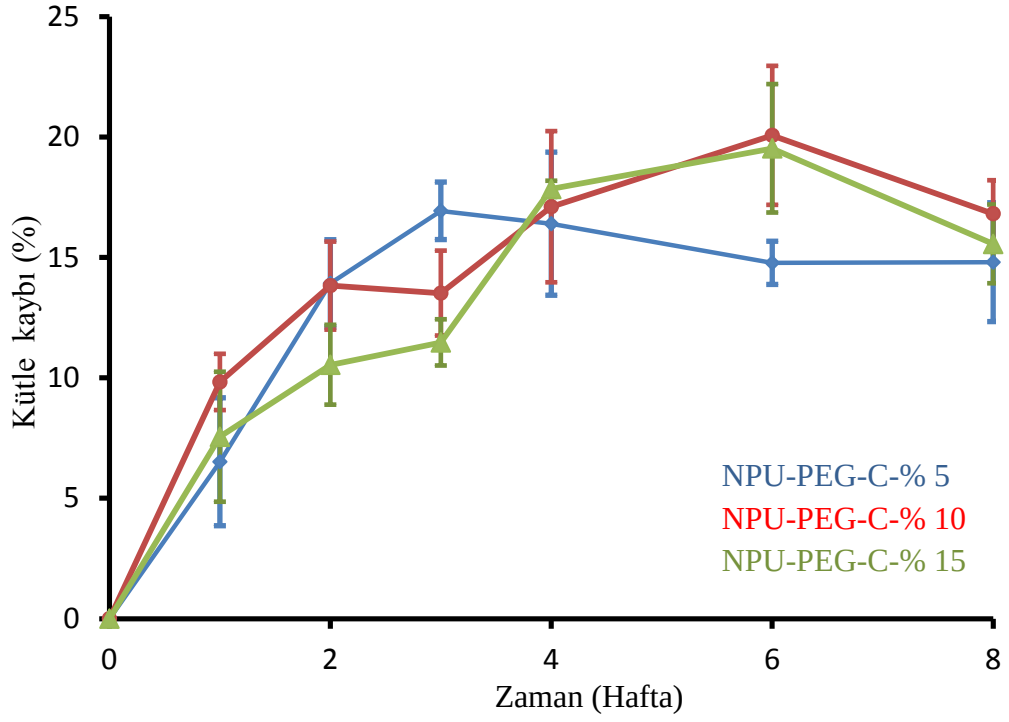
Çalışmamızda kullanılan polifenol temelli poliüretanlardan biri olan kafeik asit temelli poliüretana ait biyobozunurluk sonuçları Şekil 4.83'te verilmiştir. % 5 kafeik asit içeren poliüretan 8. haftanın sonunda % 25,74±1,67 oranında bozunma sergilemiş olup bozunma haftalar bazında oldukça lineerdir. % 10'luk kafeik asit içeren poliüretan diğer iki konsantrasyona göre daha düşük bir bozunma sergilemiş olup, 8. haftanın sonunda % 21,24±3,71 olarak gerçekleşmiştir. % 15'lik kafeik asit içeren poliüretan ise 8. haftanın sonunda %5'liğe oldukça benzer % 25,59±0,29 oranında bozunma sergilemiştir.



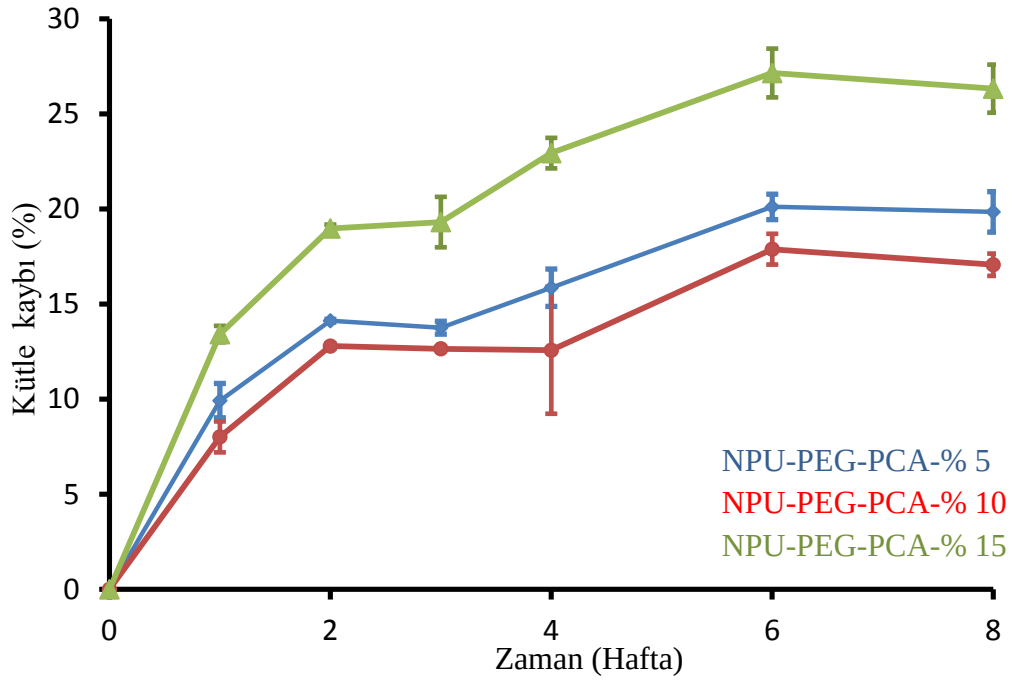
Şekil 4.83. NPU-PEG-CA' ya ait biyobozunurluk sonuçları

Katekol temelli poliüretana ait biyobozunurluk sonuçları Şekil 4.84'de verilmiştir. %5, %10 ve %15 katekol içeren poliüretanlar 8 hafta süresince birbirine oldukça benzer biyobozunurluk sergilemiş olup sürecin sonunda sırasıyla $14,79 \pm 2,46$, $16,81 \pm 1,38$ ve $15,55 \pm 1,63$ oranında kayıplar olmuştur. Bu nedenle katekol temelli poliüretanların bozunurluğu çalışılan konsantrasyonlardan fazla etkilenmemiş ve ayrıca çalışmamızda denenen yedi farklı monomere göre de en düşük biyobozunurluk değerlerinin gözlemlendiği monomer olmuştur.

Yine polifenol temelli poliüretanlardan biri olan protokateşik asit etil ester temelli poliüretana ait biyobozunurluk sonuçları Şekil 4.85'de verilmiştir. % 5 protokateşik asit etil ester içeren poliüretan 8. haftanın sonunda $19,84 \pm 1,06$ oranında bozunma sergilemiştir. % 10'luk protokateşik asit etil ester içeren poliüretan diğer iki konsantrasyona göre daha düşük bir bozunma sergilemiş olup, 8. haftanın sonunda $17,06 \pm 0,58$ olarak gerçekleşmiştir. % 15'luk kafeik asit içeren poliüretan ise 8. haftanın sonunda $26,32 \pm 1,26$ oranında diğer iki konsantrasyonundan daha yüksek bir bozunma sergilemiştir.

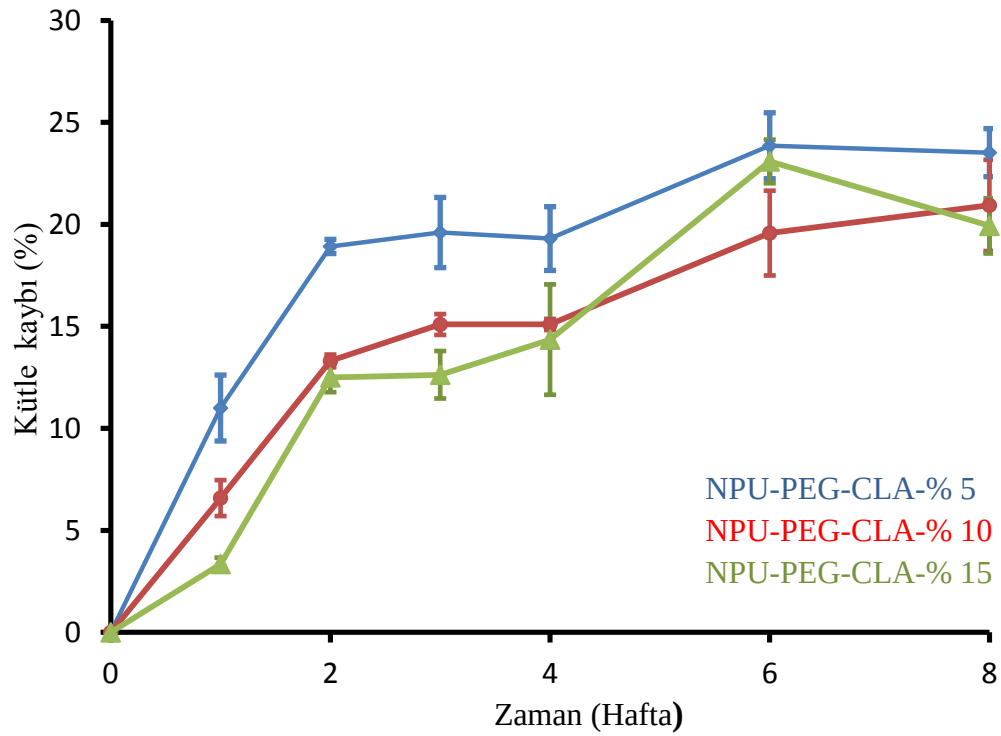


Şekil 4.84. NPU-PEG-C' ye ait biyobozunurluk sonuçları



Şekil 4.85. NPU-PEG-PCA' ya ait biyobozunurluk sonuçları

Klorojenik asit temelli poliüretana ait biyobozunurluk sonuçları Şekil 4.86’da verilmiştir. %5, %10 ve %15 klorojenik asit içeren poliüretanlar 8 hafta süresince birbirine benzer biyobozunurluk sergilemiş olup sürecin sonunda sırasıyla $23,51 \pm 1,17$, $20,93 \pm 2,23$ ve $19,92 \pm 1,35$ oranında kayıplar olmuştur. Bu nedenle klorojenik asit temelli poliüretanların bozunurluğu çalışılan konsantrasyonlardan fazla etkilenmemiştir ve ayrıca orta düzeyde biyobozunurluk ortaya koymuştur.



Şekil 4.86. NPU-PEG-CLA’ ya ait biyobozunurluk sonuçları

4.7.2. Biyobozunurluk sürecine ait FTIR sonuçları

Doku yapıştırıcı olarak kullanılacak olan bir biyomalzemenin güçlü yapıştırıcı özelliğinin yanı sıra biyobozunur bir karaktere sahip olması ve zamanla yerini dokuya bırakması istenmektedir. Bu bağlamda bir biyoyapıştırıcı olarak kullanılan poliüretan yapılar hidroliz, oksidasyon ve kimyasal degradasyon olmak üzere üç temel bozunma sürecini takip etmektedir. Poliüretan yapıların polimer zincir formasyonunun oluşumunda önem arz eden bölgelerin boyutu ve varlığı degradasyondaki en önemli unsurdur.

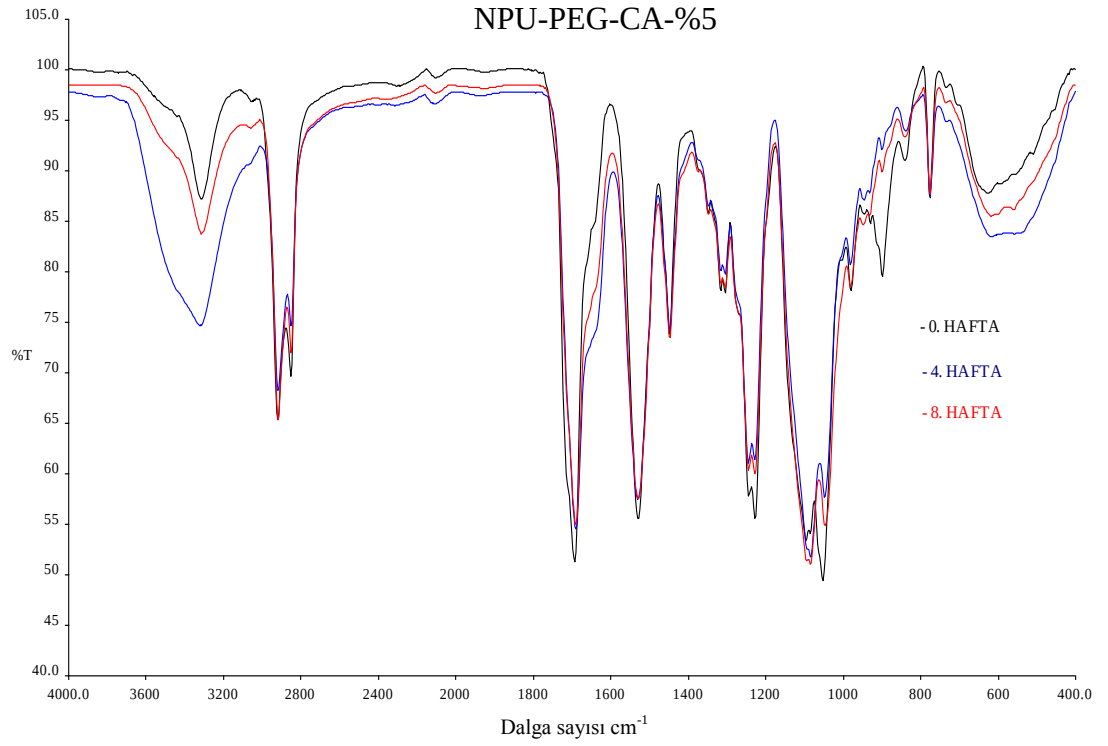
Ayrıca poliüretan yapısında kullanılan katkı maddeleride zincirler arası etkileşimi etkileyerek poliüretanın degradasyon sürecine olumlu yönde katkılar sağlamaktadır. Poliüretanların biyouygulamalarında polimer yapısının zaman içerisinde parçalanarak yok olması ve bozunma ürünlerinin toksik etki göstermemeside oldukça önemlidir. Bu nedenle vücut içerisinde uygulaması düşünülen bir biyomalzenin istenilen özelliklere sahip olması uygun bir mimari tasarımla mümkün kılınabilir. Çalışmamızın bu aşamasında % kütle kaybı belirlenen poliüretan yapıların FTIR analiz tekniği ile hem biyobozunurluk mekanizması hem de bozunma ürünleri hakkında bilgiler edinilmiştir.

4.7.2.1. NPU-PEG-CA poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları

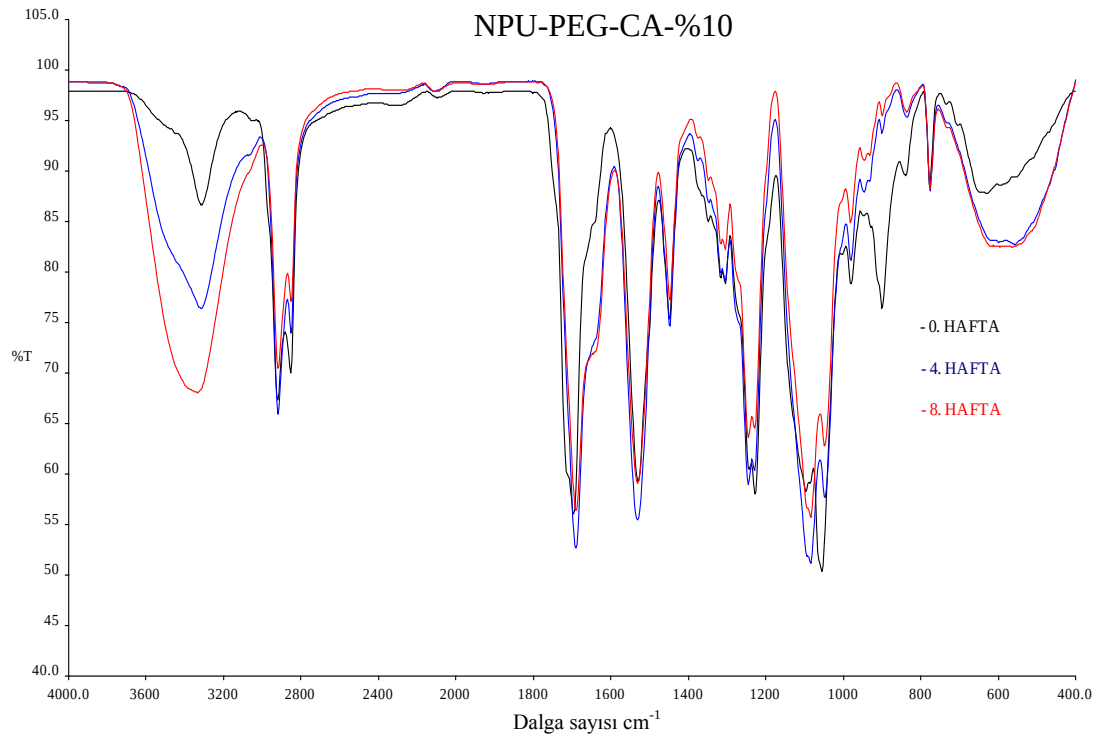
Kafeik asit temelli poliüretanların biyobozunurluk özellikleri Şekil 4.87, 4.88 ve 4.89'daki FTIR spektrumları üzerinden incelendiğinde poliüretan yapısında özellikle alifatik izosiyanat grubu üzerinden bir bozunurluğun olduğu gözlenmektedir. Bu bozunurluk sonucunda metilen grubu üzerinden gerçekleşen kırılma ile karboksilik asit türevleri oluşmaktadır. Sonuç olarak $3000-3500\text{ cm}^{-1}$ 'de 8. haftaya doğru bir büyüme meydana gelir. Ayrıca karbonil titreşim frekansı 720 cm^{-1} 'e doğru kaymaktadır. Yine parmak izi bölgesinde 400 cm^{-1} 'deki karakteristik bant bozunurluk ile büyümektedir. Tüm bu yapılar %5 kafeik asit içeren polimere ait grafikden %15 kafeik asit içeren grafiğe doğru artarak devam etmektedir.

Bozulma olmamış polimer yapısında 825 cm^{-1} 'deki aromatik C-H gerilme titreşimi yapının rijit ve iki uçtan bağlı olması nedeniyle oldukça düşük bir şiddet sergilemektedir. Ancak bozulma sonucu daha serbest titreşim hareketi yapabilen türlere dönüştükleri için bu titreşim frekansı artmaktadır.

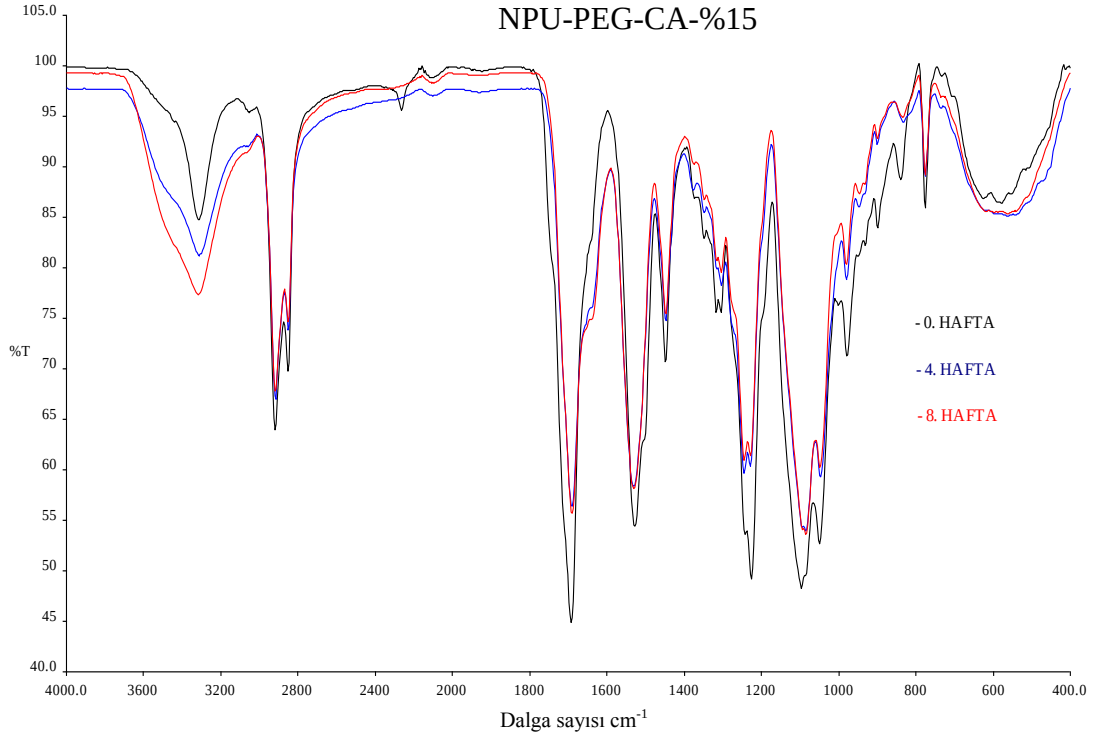
Bu da bozulma sonucunda yapının sert segmentte kırılma yaşadığını bize ispatlamaktadır. Sonuç olarak yine FTIR spektrumları incelendiğinde polimerik yapı dahilinde biyoyumlu türlerin açığa çıktığı amin ve izosiyano grubu gibi zararlı türlerin oluşmadığı gözlenmektedir.



Şekil 4.87. NPU-PEG-CA-%5' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



Şekil 4.88. NPU-PEG-CA-%10' a ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları

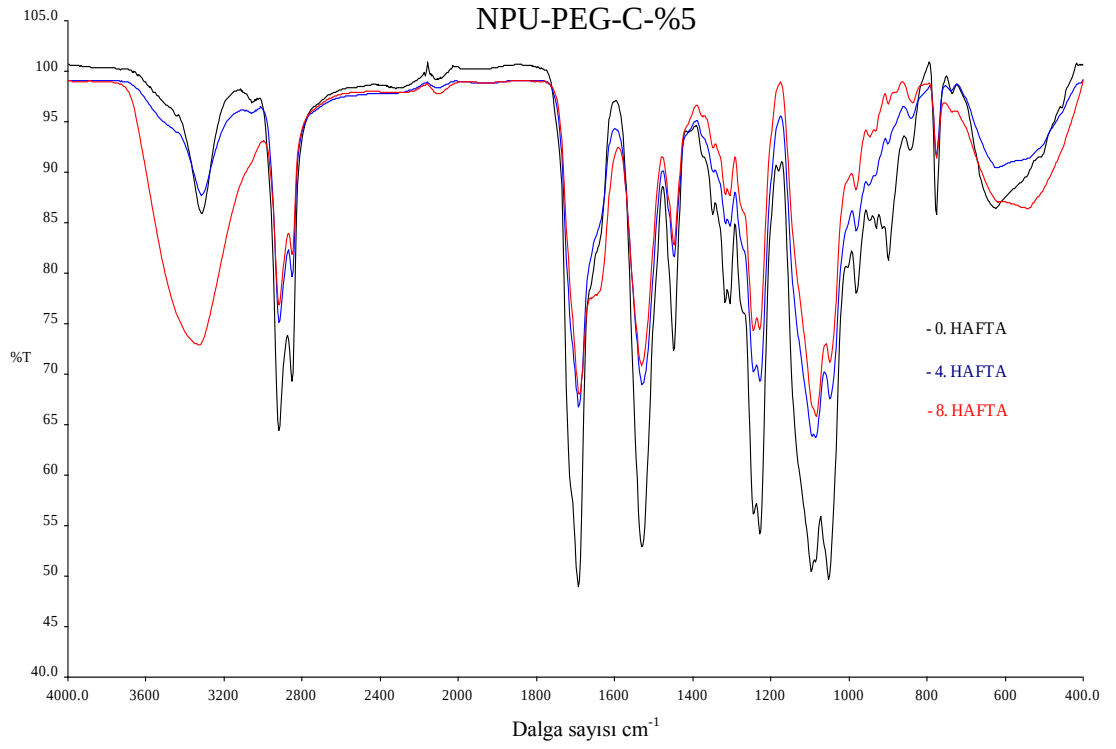


Şekil 4.89. NPU-PEG-CA-%15' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları

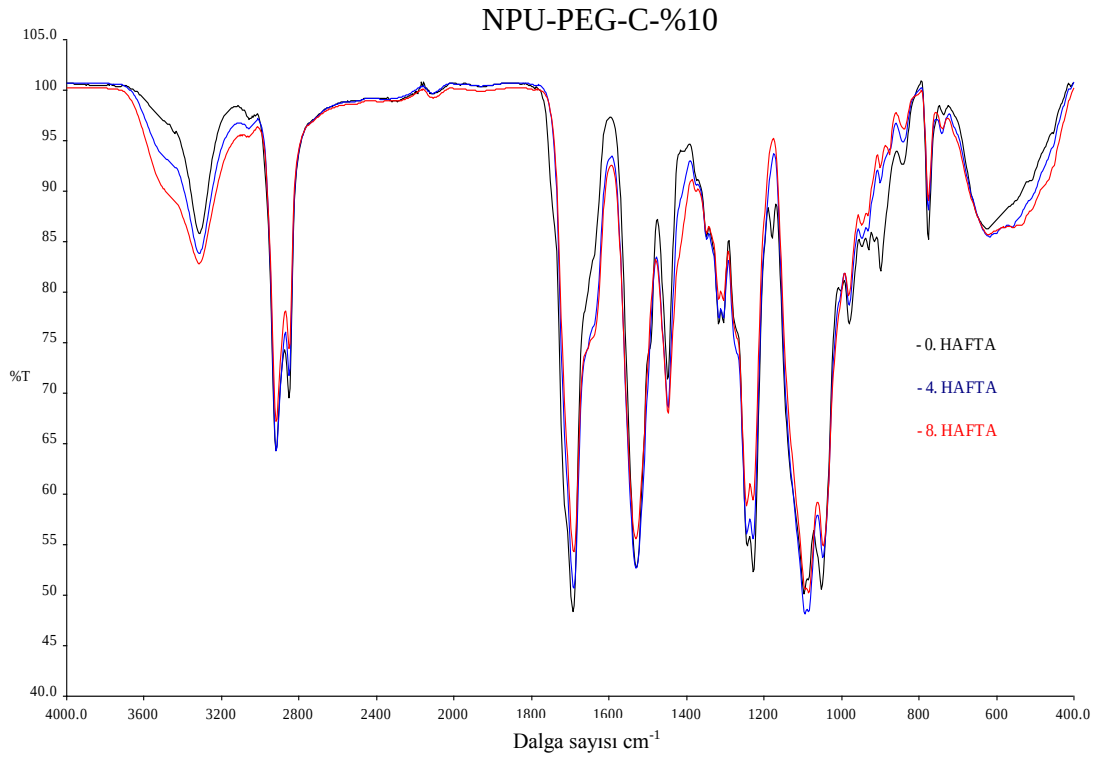
4.7.2.2. NPU-PEG-C poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları

Şekil 4.90'daki katekol temelli poliüretan yapılarından hidrolitik parçalanmaya uğrayan filmlerin FTIR pikleri incelendiğinde 1728 cm⁻¹'deki karbonil piki zamanla azalma olduğu ve 760 cm⁻¹'de yeni pikin oluştuğu görülmektedir.

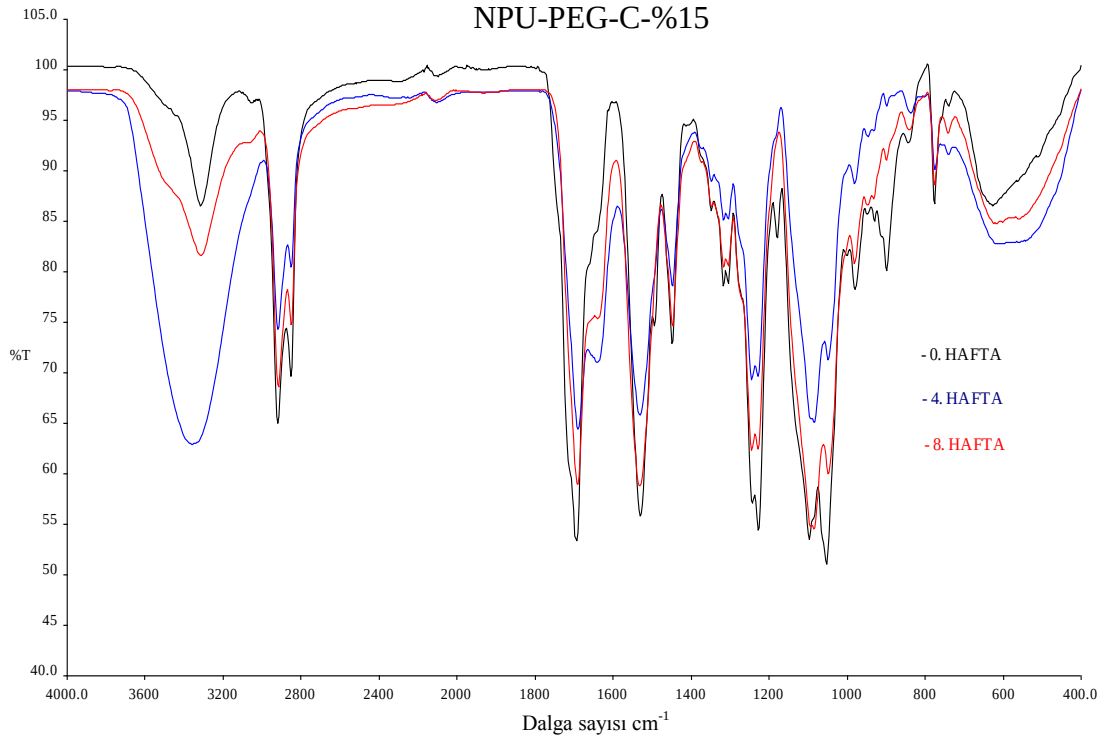
Şekil 4.91 ve Şekil 4.92'deki daha fazla oranda katekol taşıyan polimerik yapıların hidrolitik parçalanmaya uğrayan filmlerinin FTIR pikleri incelendiğinde karbonil piki düzenli bir azalma mevcutken üretan piki (1532 cm⁻¹) azalmanın çok az olduğu görülür. Bu veriden, kütle kaybının sadece ester bağının hidrolizinden kaynaklandığı söylenebilir. Bu olay katekolun yüzey erozyonu sonucu degrade olduğunu bize göstermektedir.



Şekil 4.90. NPU-PEG-C-%5' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



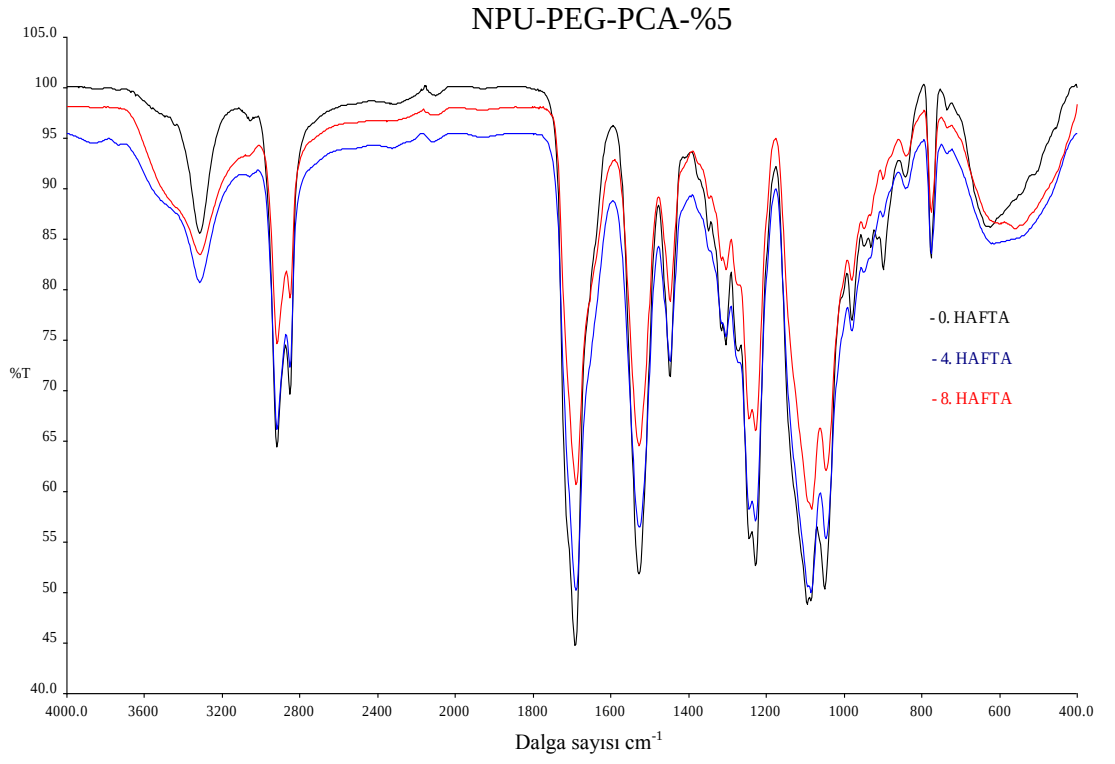
Şekil 4.91. NPU-PEG-C-%10' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



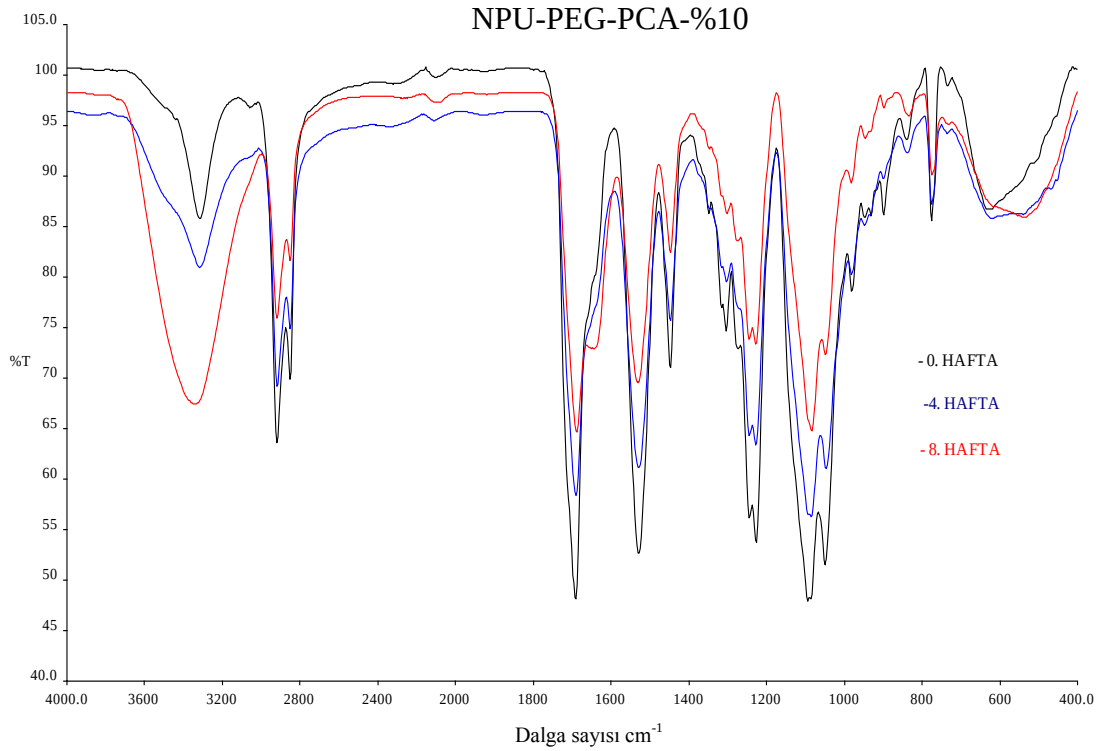
Şekil 4.92. NPU-PEG-C-%15' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları

4.7.2.3. NPU-PEG-PCA poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları

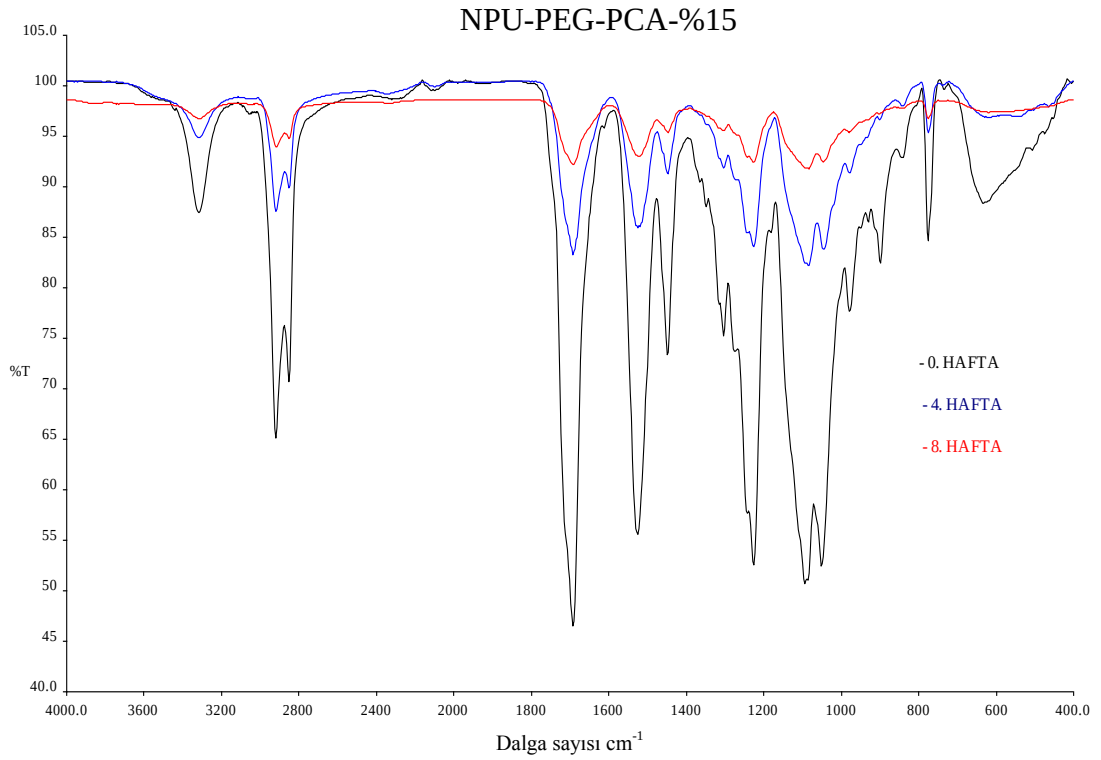
Protokateşik asit etil ester içeren poliüretanların biyobozunurlukları incelendiğinde farklı oranlarda protokateşik asit etil ester taşıyan tüm polimer yapılarında zamanla düzenli olarak bir bozulma tespit edilmiştir. Özellikle bu bozulma süreci artan protokateşik asit etil ester miktarına bağlı olarak artmaktadır. FTIR spektrumları ile bu değişim incelendiğinde, oluşan ürün ve yan ürünlere bağlı olarak 3200-3600 cm⁻¹'de OH gerilme titreşimi büyümüştür. Ancak tüm spektrumlar incelendiğinde 2200 cm⁻¹'de -CNO titreşimi görülmemektedir. Bu nedenle bozulma süresinde toksik bozulma ürünleri oluşmadığı ve polimerin biyoyumluluk testlerini doğrular nitelikte olduğunu göstermektedir. Şekil 4.93, 4.94 ve 4.95 incelendiğinde 1728 cm⁻¹ deki C=O gerilme titreşimi, 1567 ve 1440 cm⁻¹'deki C-N gerilme titreşimi ayrıca 1276 ve 776 cm⁻¹'deki C-O-C piklerindeki azalmalar yapının bozunurluğunu işaret etmektedir. Diğer polimerik yapılar ile kıyaslandığı zaman PCA taşıyan polimerlerin biyobozunurluk sürecince esnekliğini sürdürdüğü ve mekanik özelliklerini koruduğu rahatlıkla söylenebilir.



Şekil 4.93. NPU-PEG-PCA-%5' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



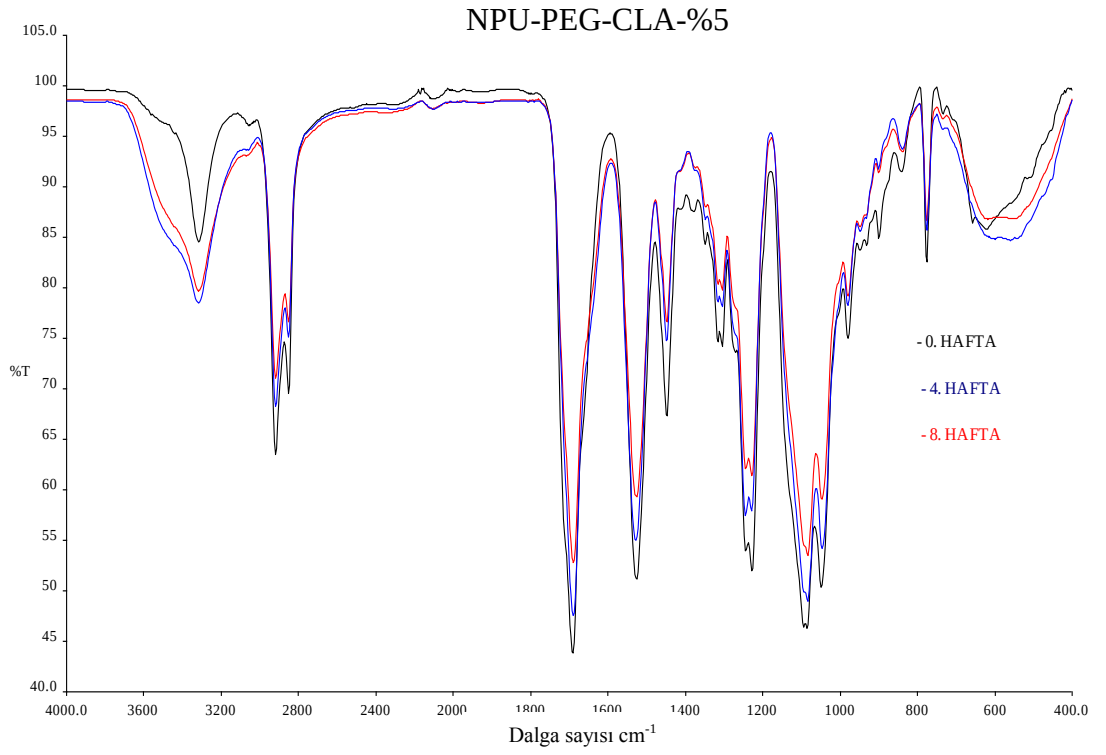
Şekil 4.94. NPU-PEG-PCA-%10'a ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



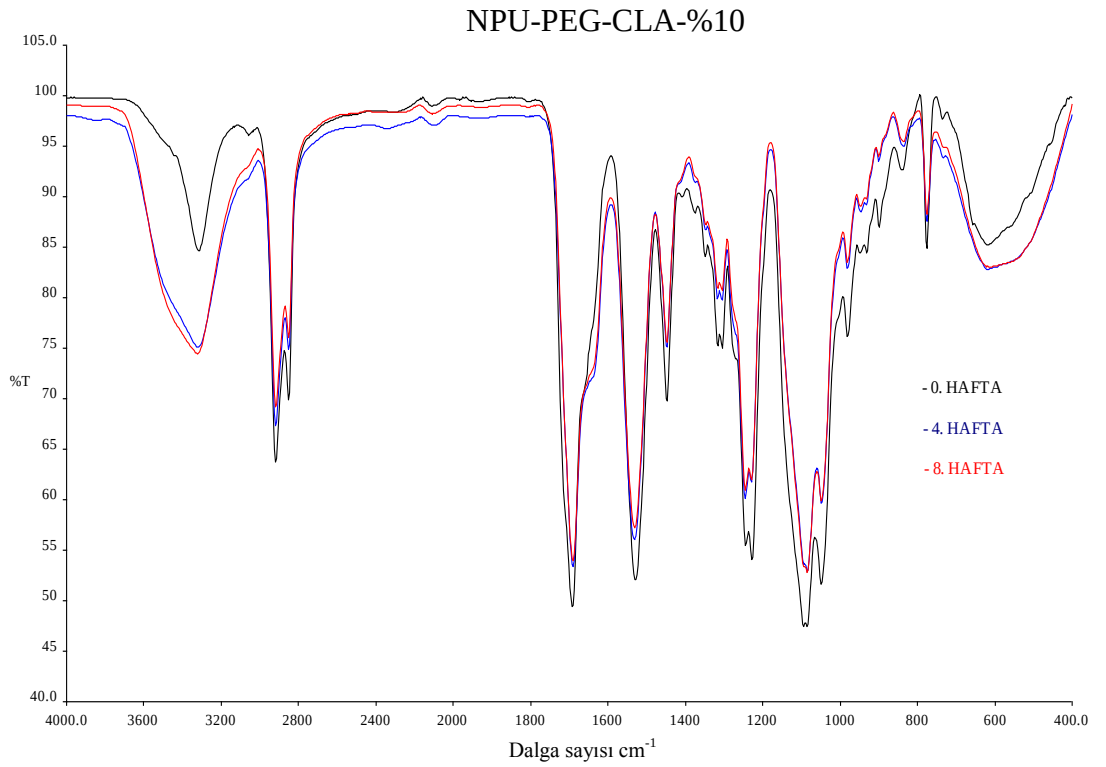
Şekil 4.95. NPU-PEG-PCA-%15'e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları

4.7.2.4. NPU-PEG-CLA poliüretan yapılarının biyobozunurluklarına ait FTIR sonuçları

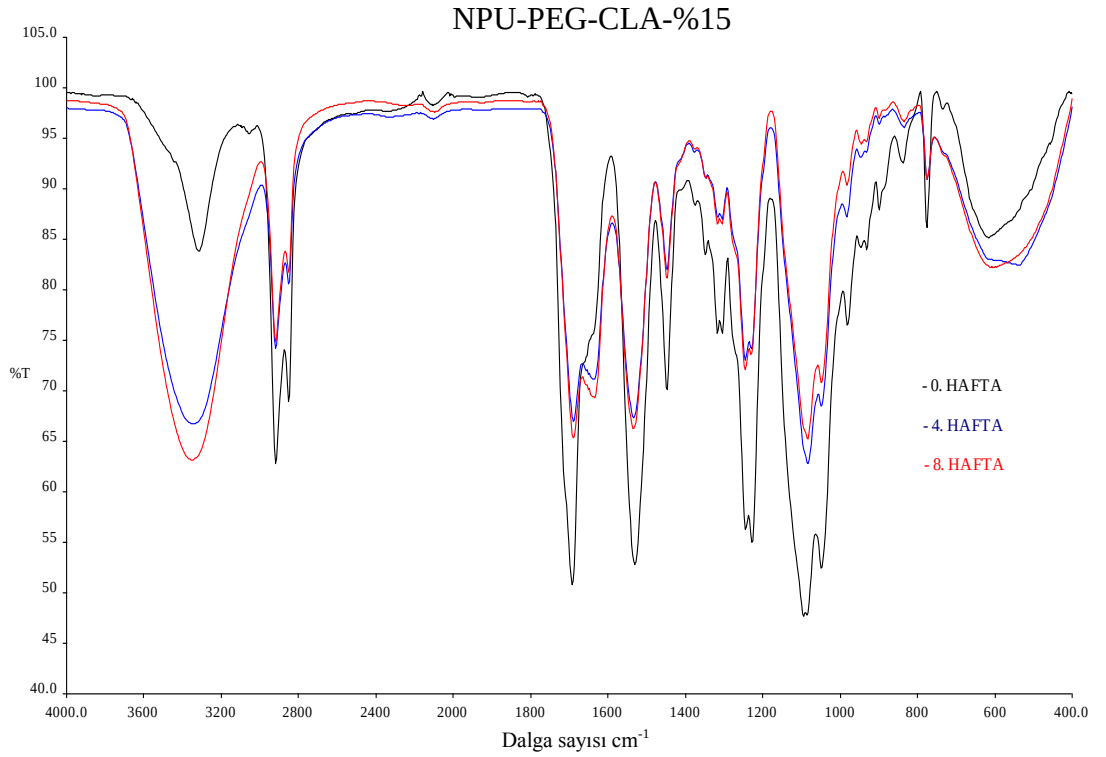
Klorojenik asit içeren polimerlerin biyobozunurluk süreci 0, 4. ve 8. haftada FTIR spektrumları ile incelenmiş ve ilgili spektrumlar Şekil 4.96, 4.97 ve 4.98'de verilmiştir. Bu türden polifenol taşıyan polimerlerin 4. ve 8. haftadaki FTIR spektrumları incelendiğinde, öncelikle en net değişim 2270 cm⁻¹ (C-O-C) ve 767 cm⁻¹ 'deki (C-O) eterik gerilme titreşimlerinde görülmüştür. Yapı içerisinde alifatik C-H bağında bir değişim tespit edilmemiştir. Bunun nedeni yumuşak segmentler arasında bir bozunurluk olmamasıdır. Daha öncede bahsedildiği gibi klorojenik asit hem sakkarit türevi hem de aromatik gruplar taşımaktadır. Bu iki yapı da bu üniteleri taşıyan poliüretanın biyobozunurluğunda etkilidir. Örneğin sakkarit üniteleri yapının degradasyonunu kolaylaştırırken, diğer grupları bozunma süreci boyunca polimerin mekanik özelliklerini korumasına imkan tanımaktadır. Bu sayede bozunma süresinde dahi polimerik yapıştırıcı yapışma özelliğini sürdürecektir. % 10 ve %15 klorojenik asit taşıyan yapıların 4. ve 8. haftaları, 0. hafta ile kıyaslandığında net bir şekilde bozunmanın olduğu görülmüştür.



Şekil 4.96. NPU-PEG-CLA-%5'e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



Şekil 4.97. NPU-PEG-CLA-%10' a ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları



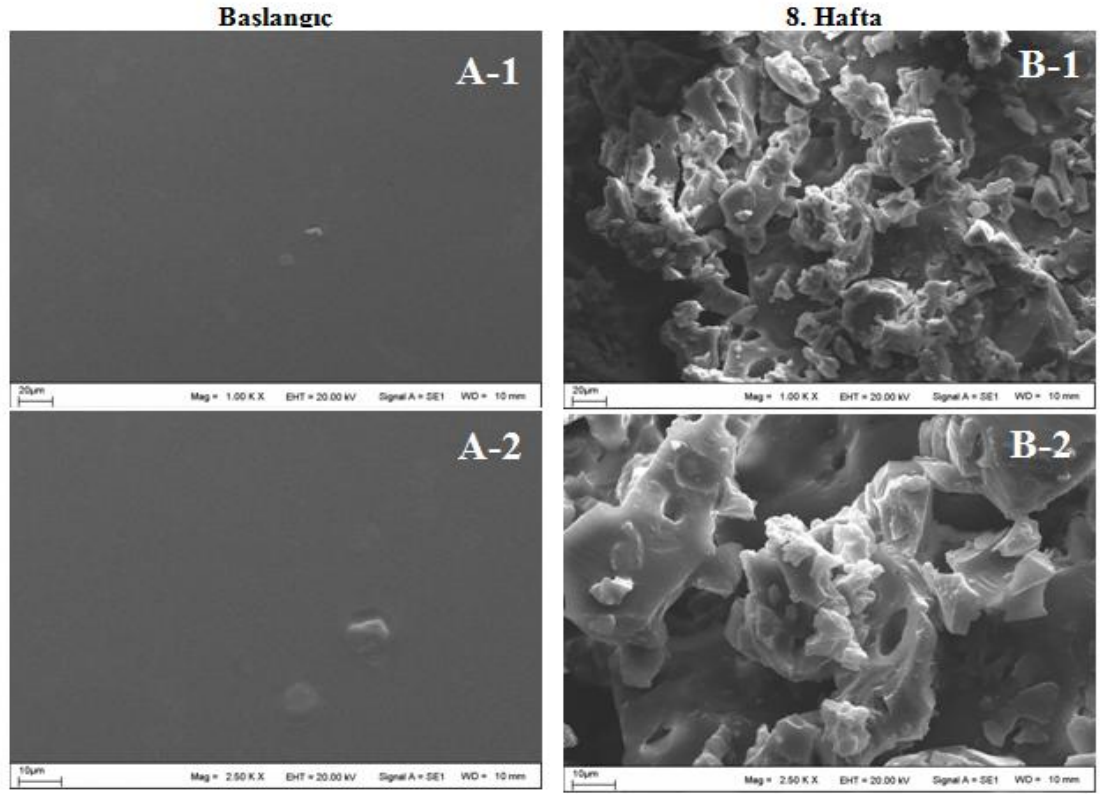
Şekil 4.98. NPU-PEG-CLA-%15' e ait biyobozunurluk sürecindeki FTIR sonuçları

4.7.3. NPU-PEG-CA ve NPU-PEG-C poliüretan yapılarının biyobozunurluk sürecine ait SEM görüntüleri

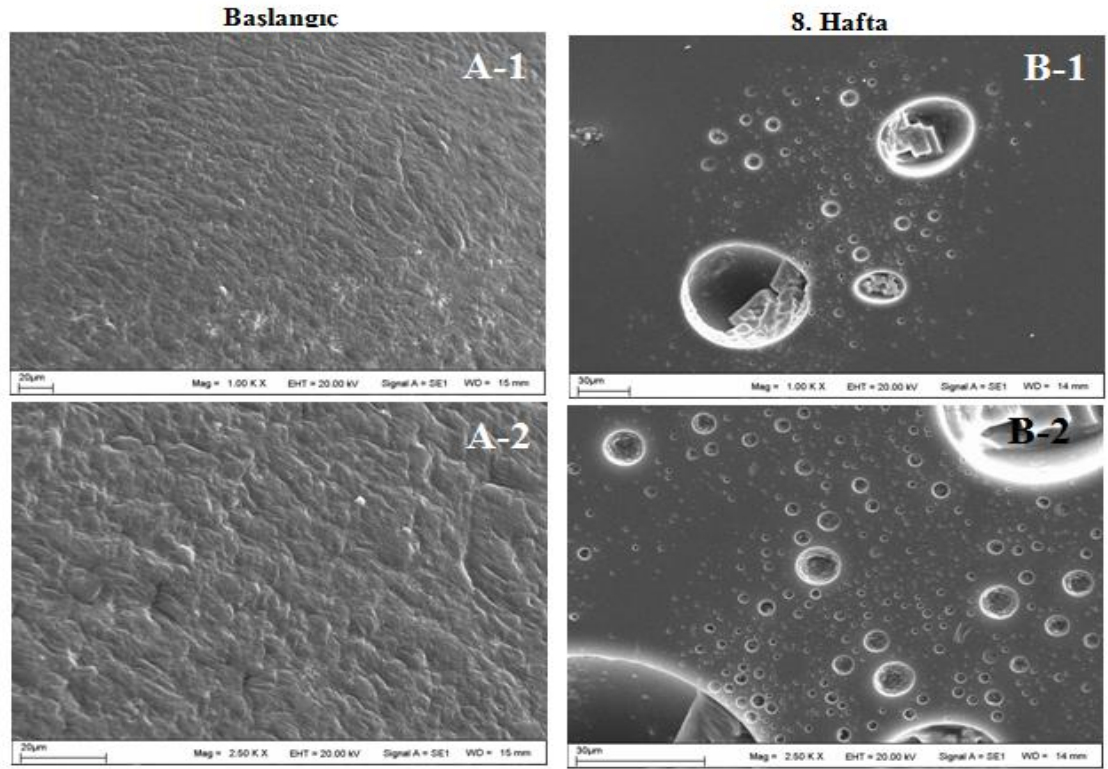
Biyobozunurluk sürecinin değerlendirmesi açısından SEM görüntülerine de başvurulmuştur. Bu kapsamda hayvan çalışmalarında kullanmayı kararlaştırdığımız kafeik asit ve katekol'un % 10'luk konsantrasyonlarını içeren poliüretanların hem deney başlangıcında hem de 8. haftanın sonunda SEM analizleri gerçekleştirilmiştir.

Kafeik asite ait SEM görüntüleri başlangıç (A-1, A-2) ve 8. hafta (B-1, B-2) olarak Şekil 4.99'da verilmiştir. Görüntülerde de açıkça görüldüğü gibi tüm polimer yapısının tamamı ile erozyona uğradığı ve tüm yüzey yapısını yitirdiği görülmektedir. Bu nedenle kafeik asit taşıyan polimerlerde yine yığın (kütle) bozunurluk mekanizmasının hakim olduğu anlaşılmaktadır.

Katekol'e ait SEM görüntüleri başlangıç (A-1, A-2) ve 8. hafta (B-1, B-2) olarak Şekil 4.100'de verilmiştir. Görüntülerde de açıkça görüldüğü gibi üzere katekol içeren poliüretanlarda yüzey bozunma mekanizmasının hakim olduğu tespit edilmiştir.



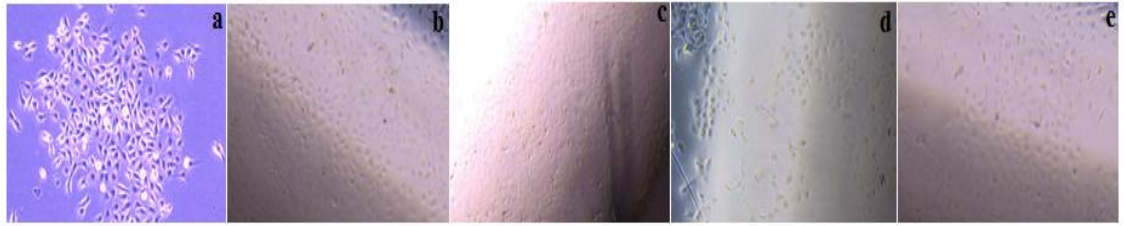
Şekil 4.99. NPU-PEG-CA-%10' a ait biyobozunurluk deney başlangıç ve 8. hafta sonundaki SEM görüntüleri



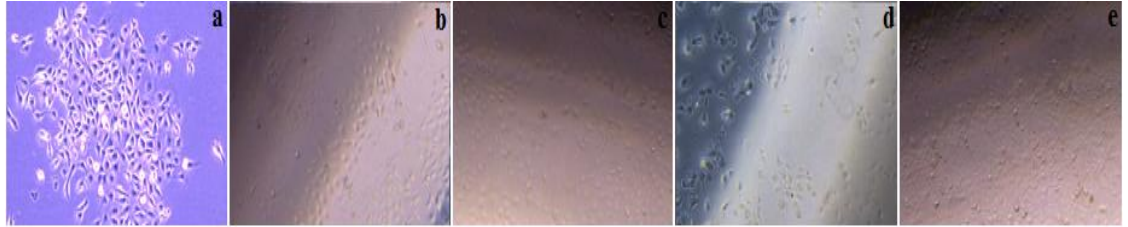
Şekil 4.100. NPU-PEG-C-%10' a ait biyobozunurluk deney başlangıç ve 8. hafta sonundaki SEM görüntüleri

4.8. NPU-PEG-CA, NPU-PEG-C, NPU-PEG-PCA ve NPU-PEG-CLA Poliüretan Yapılarının *İn Vitro* Hücre Kültür Sisteminde Biyouyumluluk Özelliklerine Ait Ölçüm Sonuçları

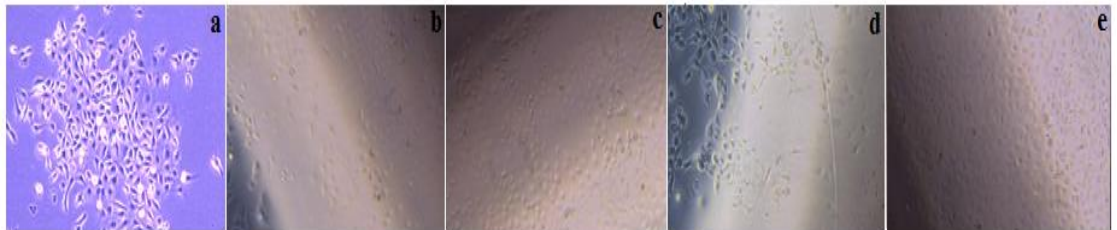
İn vitro biyouyumluluk çalışmalarında, ilk olarak polifenol temelli poliüretanların üzerinde RAOEC hücreleri kültüre edilerek tutunduğunun tespiti gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan doku yapıştırıcıları üzerine endotel hücrelerin tutunma görüntüleri polifenol oranlarına göre Şekil 4.101, Şekil 4.102 ve Şekil 4.103'te verilmiştir.



Şekil 4.101. % 5 oranında polifenol içeren poliüretanların üzerine RAOEC hücrelerinin tutunma görüntüsü (**a**) Kontrol, **b**) NPU-PEG-CA **c**) NPU-PEG-C, **d**) NPU-PEG-PCA **e**) NPU-PEG-CLA



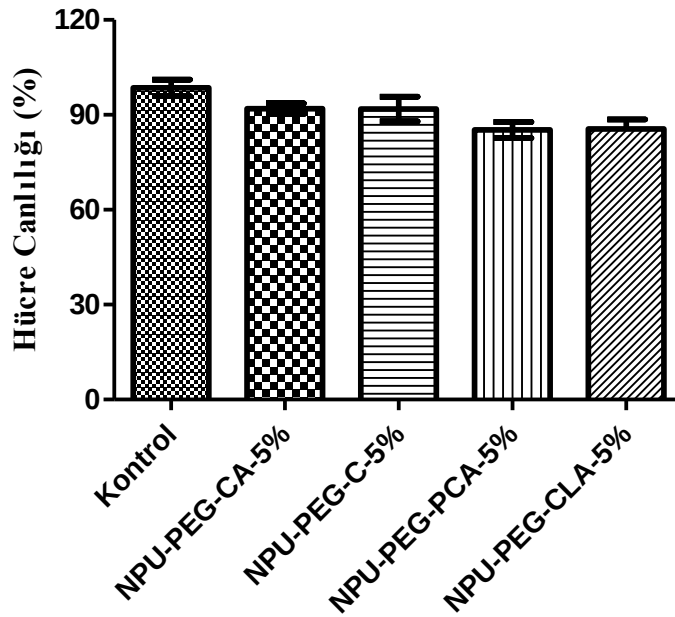
Şekil 4.102. % 10 oranında polifenol içeren poliüretanların üzerine RAOEC hücrelerinin tutunma görüntüsü (**a**) Kontrol, **B**) NPU-PEG-CA **C**) NPU-PEG-C, **D**) NPU-PEG-PCA **E**) NPU-PEG-CLA



Şekil 4.103. % 15 oranında polifenol içeren poliüretanların üzerine RAOEC hücrelerinin tutunma görüntüsü (**A**) Kontrol, **B**) NPU-PEG-CA **C**) NPU-PEG-C, **D**) NPU-PEG-PCA **E**) NPU-PEG-CLA

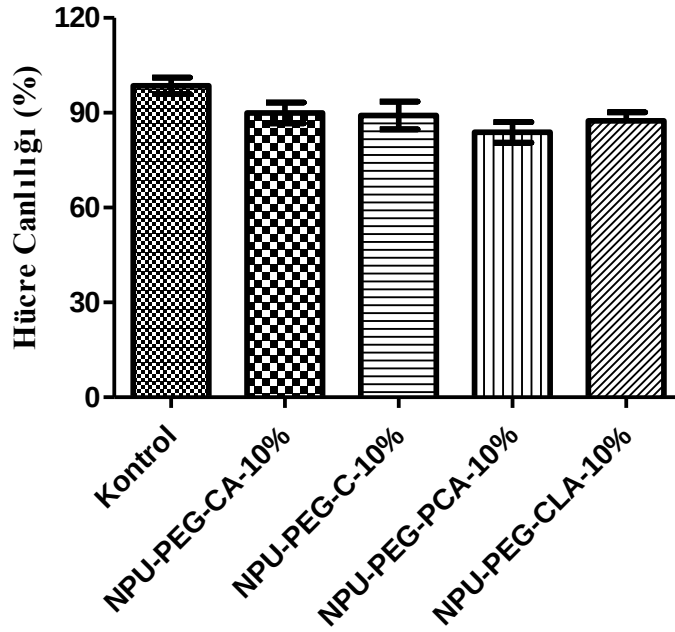
Polifenol temelli poliüretan doku yapıştırıcıların indirek sitotoksitesi ISO-10993-5 standartlarına göre değerlendirilmiştir. Hazırlanan doku yapıştırıcılarının endotel hücreleri üzerine indirek sitotoksitesi sonuçları polifenol oranlarına göre Şekil 4.104, Şekil 4.105 ve Şekil 4.106’da verilmiştir.

%5’lik polifenol içeren poliüretanlardaki hücre canlılığı sonuçları, NPU-PEG-CA-%5’de yüzde 91.9 ± 4.4 , NPU-PEG-C-%5 ’de yüzde 91.8 ± 8.5 , NPU-PEG-PCA-%5’de 85.2 ± 6.7 ve NPU-PEG-CLA-%5’de yüzde 85.5 ± 7.9 olarak gerçekleşmiştir (Şekil 4.104). %5’lik polifenol içeren poliüretanlarda sadece NPU-PEG-CLA-%5 ve NPU-PEG-PCA-%5 örneklerinde hücre canlılığındaki düşüş istatistiksel olarak kontrole göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Hücre canlılığı sonuçları ISO-10993-5 standartlarına göre grade 1 (Grade 1: %20’den daha az hücre ölümü) seviyesine denk gelmektedir. Ayrıca bir biyomateryalin biyoyumluluğunu değerlendirmede ISO ve ASTM standartları %10 civarında meydana gelen hücre ölümünü, kabul edilebilir seviyede biyoyumlu olarak nitelendirmektedir.



Şekil 4.104. % 5 oranında polifenol içeren poliüretanların RAOEC hücreleri üzerine etkisi

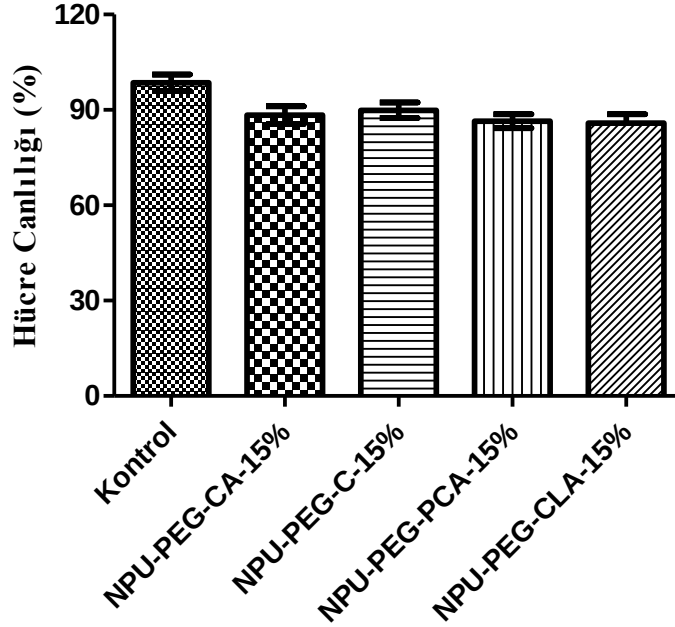
% 10'luk polifenol içeren poliüretanlardaki hücre canlılığı sonuçları, NPU-PEG-CA-%10'de yüzde 89.9 ± 8.7 , NPU-PEG-C-%10 'de yüzde 89.1 ± 11.6 NPU-PEG-PCA-%10'de yüzde 83.8 ± 8.5 ve NPU-PEG-CLA-%10'de yüzde 87.4 ± 7.2 olarak gerçekleşmiştir (Şekil 4.105). %10'luk polifenol içeren poliüretan örnekleri, %5 polifenol içeren poliüretan örnekleri ile kıyaslandığında hücre canlılık yüzdelерinin benzer sonuçlar gösterdiği ortaya çıkmıştır. %10'luk polifenol içeren poliüretan örnekleri ile kontrol grubu arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.05$). Yine bu sonuç ISO-10993-5 standartlarına göre grade 1 (%20'den daha az hücre ölümü) seviyesine denk gelmekte ve biyouyumluluğu kabul edilebilir düzeydedir.



Şekil 4.105. % 10 oranında polifenol içeren poliüretanların RAOEC hücreleri üzerine etkisi

% 15'luk polifenol içeren poliüretanlardaki hücre canlılığı sonuçları, NPU-PEG-CA-%15'de yüzde 88.4 ± 7.9 , NPU-PEG-C-% 15'de yüzde 89.9 ± 6.3 NPU-PEG-PCA-%15'de yüzde 86.4 ± 5.7 ve NPU-PEG-CLA-%15'de yüzde 85.8 ± 7.3 olarak gerçekleşmiştir (Şekil 4.106). %15'lik polifenol içeren poliüretanlarda NPU-PEG-CLA-%15 ve NPU-PEG-PCA-%15 örneklerinde hücre canlılığındaki düşüş istatistiksel olarak kontrole göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

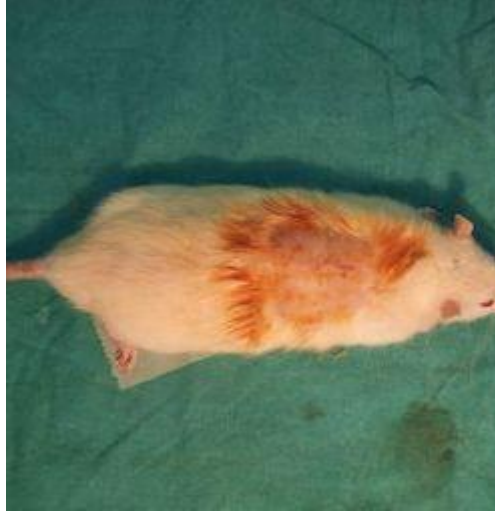
% 15 polifenol içeren poliüretanların hücre canlılığı %5 ve %10'luklara göre daha düşük olduğu tespit edilmekle beraber ISO-10993-5 standartlarına göre grade 1 (%20'den daha az hücre ölümü) seviyesine denk gelmektedir.



Şekil 4.106. % 15 oranında polifenol içeren poliüretanların RAOEC hücreleri üzerine etkisi

4.9. NPU-PEG-CA ve NPU-PEG-C Poliüretan Yapılarının *İn Vivo* Hayvan Deneylerinde Biyoyumluluk Özelliklerine Ait Ölçüm Sonuçları

Çalışmanın bu aşamasında yapıştırma testi, protein adsorbsiyonu, biyobozunurluk ve *in vitro* biyoyumluluk deneylerinden yola çıkarak sentezlenmiş poliüretanlardan seçilen NPU-PEG-CA ve NPU-PEG-C'lere ait % 10 oranında polifenol içeren örnekler için akut ve kronik uygulama olacak şekilde *in vivo* biyoyumluluk testleri gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda rat'ın sırt bölgesine yaklaşık 1 cm çapında hazırlanan örnekler implante edilmiş ve akut uygulamada bir hafta, kronik uygulamada ise 6 hafta beklenilmiştir. Uygulama sürelerinin sonunda hayvanların sırt bölgesi açılıp örneklerin etrafındaki kas dokusu alınarak histolojik ve biyokimyasal incelemeye tabi tutulmuştur (Deneye ait resimler aşağıda mevcuttur).



Rat'ın sırt bölgesinin traş
edilerek hazırlanması



Rat'ın sırt bölgesinin açılarak
poliüretan örneklerimizin
yerleştirilmesi



Rat'ın sırt bölgesinin sütur
atılarak kapatılması



Rat'ın bir haftalık akut uygulama sonrası sırt bölgesinin açılıp poliüretanın temas ettiği bölgenin alınması



Rat'ın 6 haftalık kronik uygulama sonrası sırt bölgesinin açılıp poliüretanın temas ettiği bölgenin alınması

Şekil 4.107. Poliüretanların *in vivo* biyouyumluluk testi için deneysel hayvan modellemesi

4.9.1. *İn Vivo* hayvan deneylerinde alınan doku örneklerinin histolojik değerlendirmesi

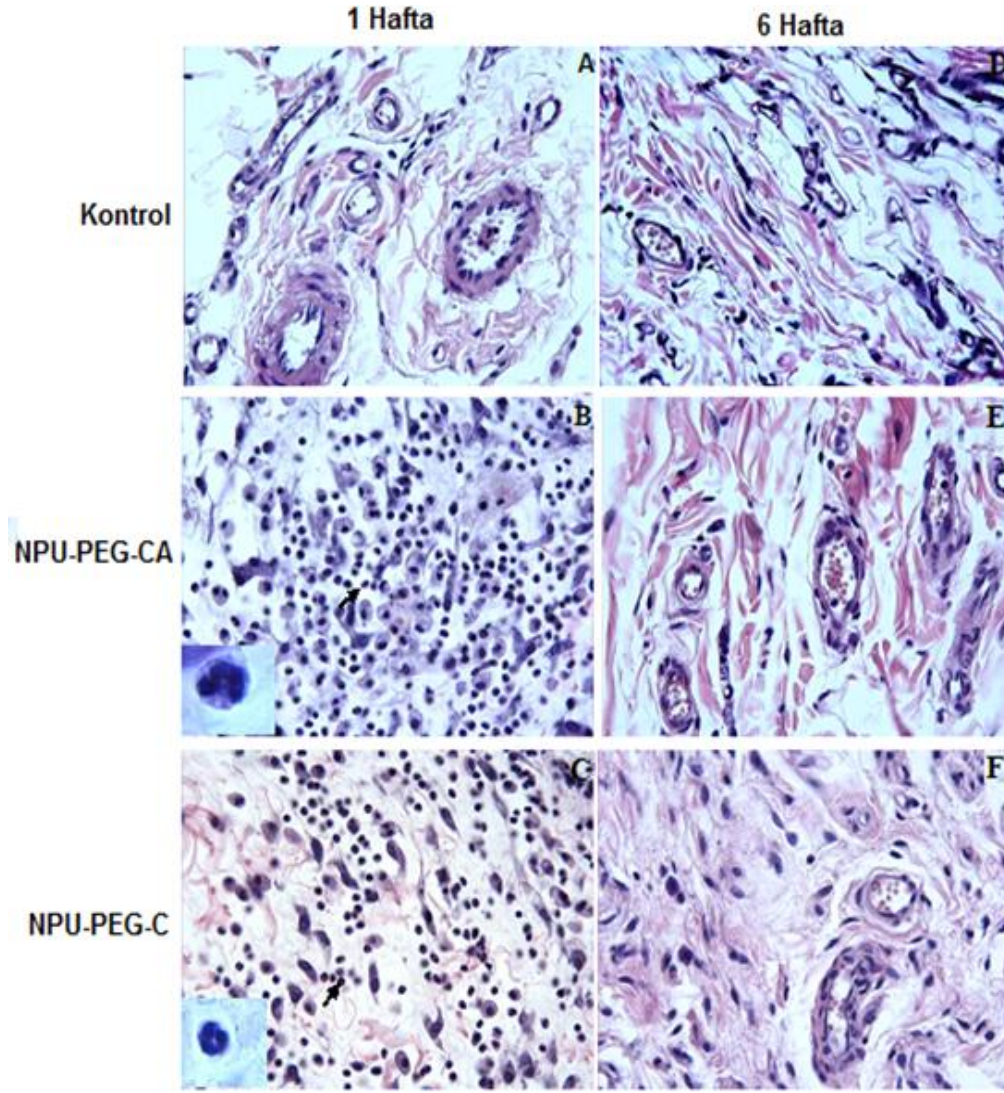
Akut ve kronik sürelerde ratların sırtında bekletilen materyal etrafından alınan dokularda; nötrofil infiltrasyonu, lökosit infiltrasyonu, makrofaj infiltrasyonu, mast hücre ve bağ dokuda kollajen yoğunluğu değerlendirilerek 0–3 arası skorlama yapılmıştır. Skor 0: normal, skor 1: hafif (%0-25 hasar), skor 2: orta (%25-75 hasar), skor 3: şiddetli (>%75 hasar) olarak gruplandırılmıştır. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q (Leica Micros Imaging solution Ltd, Cambrige, UK) görüntü analiz sistemi ile incelenerek skorlanmış ve fotoğrafları çekilmiştir.

4.9.1.1. Nötrofil infiltrasyonu

Sentezlenen poliüretanların akut olarak bir hafta boyunca hayvan sırtında bekletilmesi sonucu oluşan inflamasyonu belirlemek için hematoksilen-eozin boyama metodu uygulanan kesitlerde, nötrofil infiltrasyonu kontrol grubunda 0.05 ± 0.02 (Şekil 4.108.A), NPU-PEG-CA grubunda 0.65 ± 0.94 (Şekil 4.108.B) ve NPU-PEG-C grubunda 0.45 ± 0.81 (Şekil 4.108.C) olarak tespit edilmiştir. Kronik olarak 6 hafta uygulama süresi sonrasında nötrofil infiltrasyonu kontrol grubunda 0.06 ± 0.02 (Şekil 4.108.D), NPU-PEG-CA grubunda 0.05 ± 0.02 (Şekil 4.108.E) ve NPU-PEG-C grubunda 0.06 ± 0.02 (Şekil 4.108.F) olarak tespit edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında örnek uygulanan bütün gruplarda skorlar 1'den küçük ve bu sonuç histolojik açıdan hafif bir inflamasyonu işaret etmektedir. Ayrıca bir haftalık grupta oluşan skor NPU-PEG-C grubunda 0,5'in altında bir değere sahiptir ve bu alınan tüm doku örnekleri içinde % 10'luk bir kesitte nötrofil infiltrasyonu geliştiğini göstermektedir (Tablo 4.6). Bu sonuç aynı zamanda *in vitro* deneylerle paraleldir. NPU-PEG-CA grubunda skorun diğerlerine göre yüksek çıkması NPU-PEG-CA'un biyobozunurluğunun daha yüksek olması ile bağlantılı olabilir. Bununla beraber kronik uygulamada 6 hafta sonra alınan doku örneklerinde tüm poliüretanların kontrol ile benzer değer sergilediği ve inflamasyonun yok denecek kadar düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Nötrofil infiltrasyonu skorları

Gruplar	1 Hafta	6 Hafta
Kontrol	0.05 ± 0.02	0.06 ± 0.02
NPU-PEG-CA	0.65 ± 0.94	0.05 ± 0.02
NPU-PEG-C	0.45 ± 0.81	0.06 ± 0.0



Şekil 4.108. 1 ve 6 haftalık deney gruplarında nötrofil infiltrasyonu (H-E; X40)

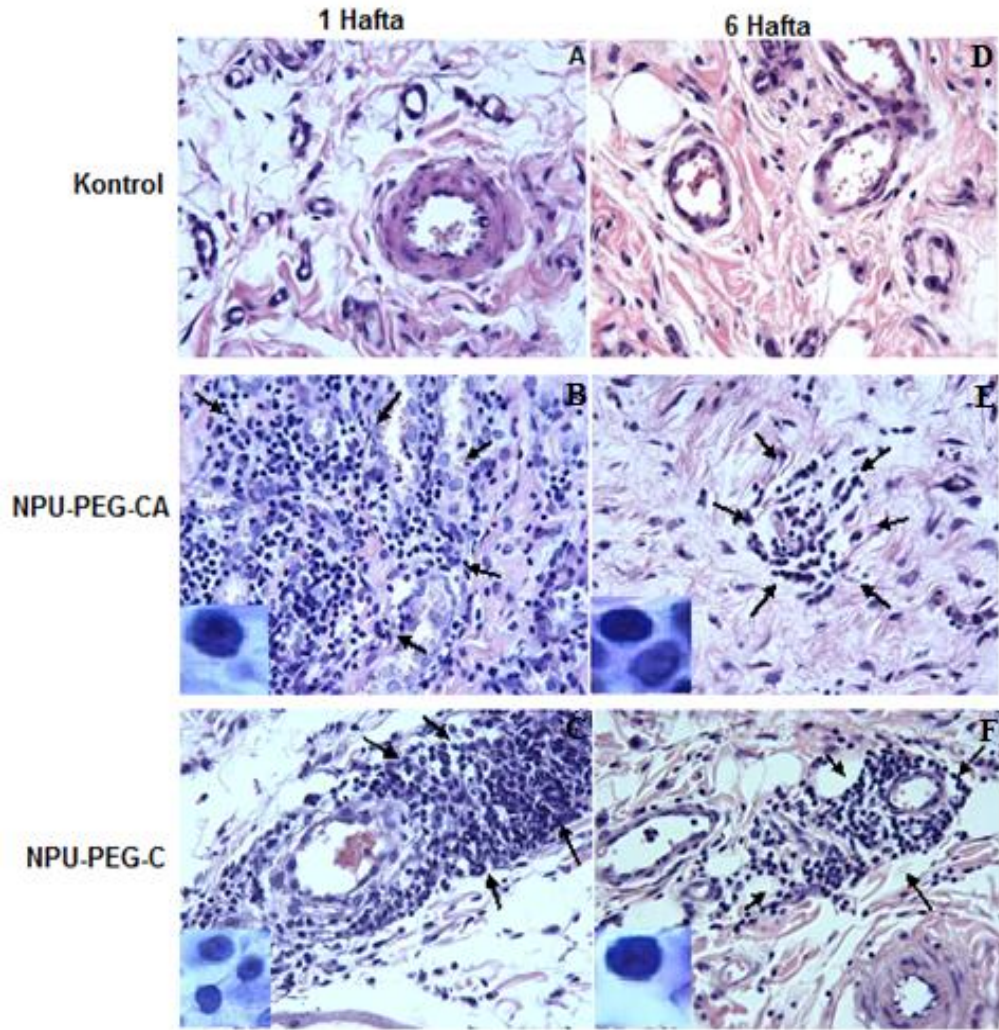
4.9.1.2. Lenfosit infiltrasyonu

Sentezlenen poliüretanların bir hafta boyunca hayvan sırtında bekletilmesi sonucu oluşan inflamasyonu belirlemek için hematoksilen-eozin boyama metodu uygulanan kesitlerde lenfosit infiltrasyonu kontrol grubunda 0.06 ± 0.27 (Şekil 4.109.A), NPU-PEG-CA grubunda 0.98 ± 0.09 (Şekil 4.109.B) ve NPU-PEG-C grubunda 0.53 ± 0.07 (Şekil 4.109.C) olarak bulunmuştur. 6 haftalık kronik periyot için ise lenfosit infiltrasyonu kontrol grubunda 0.05 ± 0.02 (Şekil 4.109.D), NPU-PEG-CA grubunda 0.23 ± 0.04 (Şekil 4.109.E) ve NPU-PEG-C grubunda 0.45 ± 0.05 (Şekil 4.109.F) olarak tespit edildi. Nötrofil infiltrasyonunda olduğu gibi hem 1 haftalık hem de 6 haftalık uygulama gruplarında skorlar 0.5'den küçüktür. Yine 6 haftalık uygulama sonucunda lenfosit infiltrasyonunun kontrol seviyesinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

NPU-PEG-CA grubunda lenfosit infiltrasyonu bir haftalık grupta 1'den küçük olmakla beraber yine en yüksek çıkan gruptur. Kronik uygulamada inflamasyonun düşmesi ve kontrol değerlerine yaklaşması biyobozunur malzemenin uygulanabilirliği açısından oldukça önemlidir.

Tablo 4.7. Lenfosit infiltrasyonu

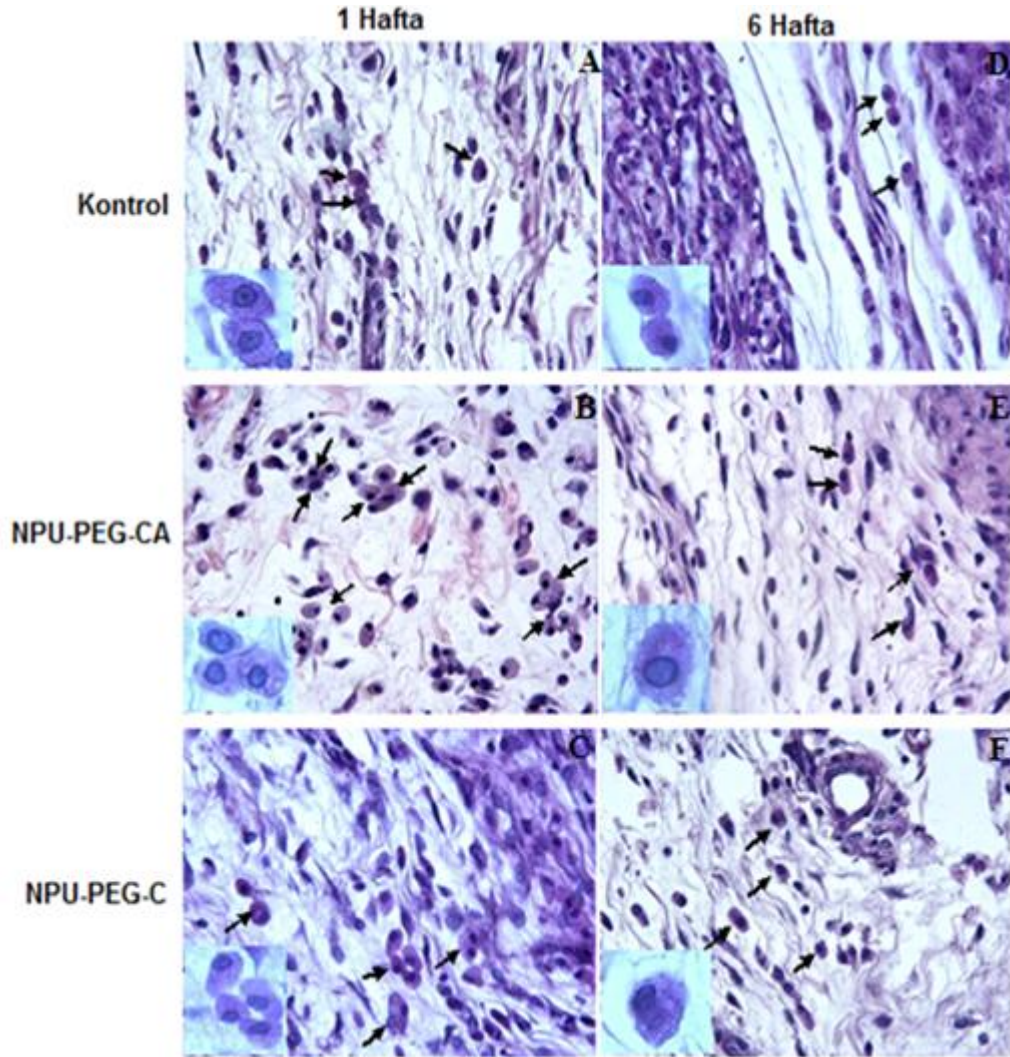
Gruplar	1 Hafta	6 Hafta
Kontrol	0.06±0.27	0.05±0.02
NPU-PEG-CA	0.98±0.09	0.23±0.04
NPU-PEG-C	0.53±0.07	0.45±0.05



Şekil 4.109. 1 ve 6 haftalık deney gruplarında lenfosit infiltrasyonu (oklar), (H-E; X40)

4.9.1.3. Makrofaj infiltrasyonu

PAS boyama metodu uygulanmış 1 hafta uygulama süresine ait kesitlerde makrofaj infiltrasyonu kontrol grubunda 0.07 ± 0.29 (Şekil 4.110.A), NPU-PEG-CA grubunda 0.73 ± 0.08 (Şekil 4.110.B) ve NPU-PEG-C grubunda 0.35 ± 0.61 (Şekil 4.110.C) olarak bulunmuştur. 6 haftalık gruplarda makrofaj infiltrasyonu kontrol grubunda 0.08 ± 0.03 (Şekil 4.110.D), NPU-PEG-CA grubunda 0.12 ± 0.37 (Şekil 4.110.E) ve NPU-PEG-C grubunda 0.20 ± 0.48 (Şekil 4.110.F) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.8).



Şekil 4.110. 1 ve 6 haftalık deney gruplarında makrofajlar (oklar) (PAS; X40)

Tablo 4.8. Makrofaj yoğunluğu

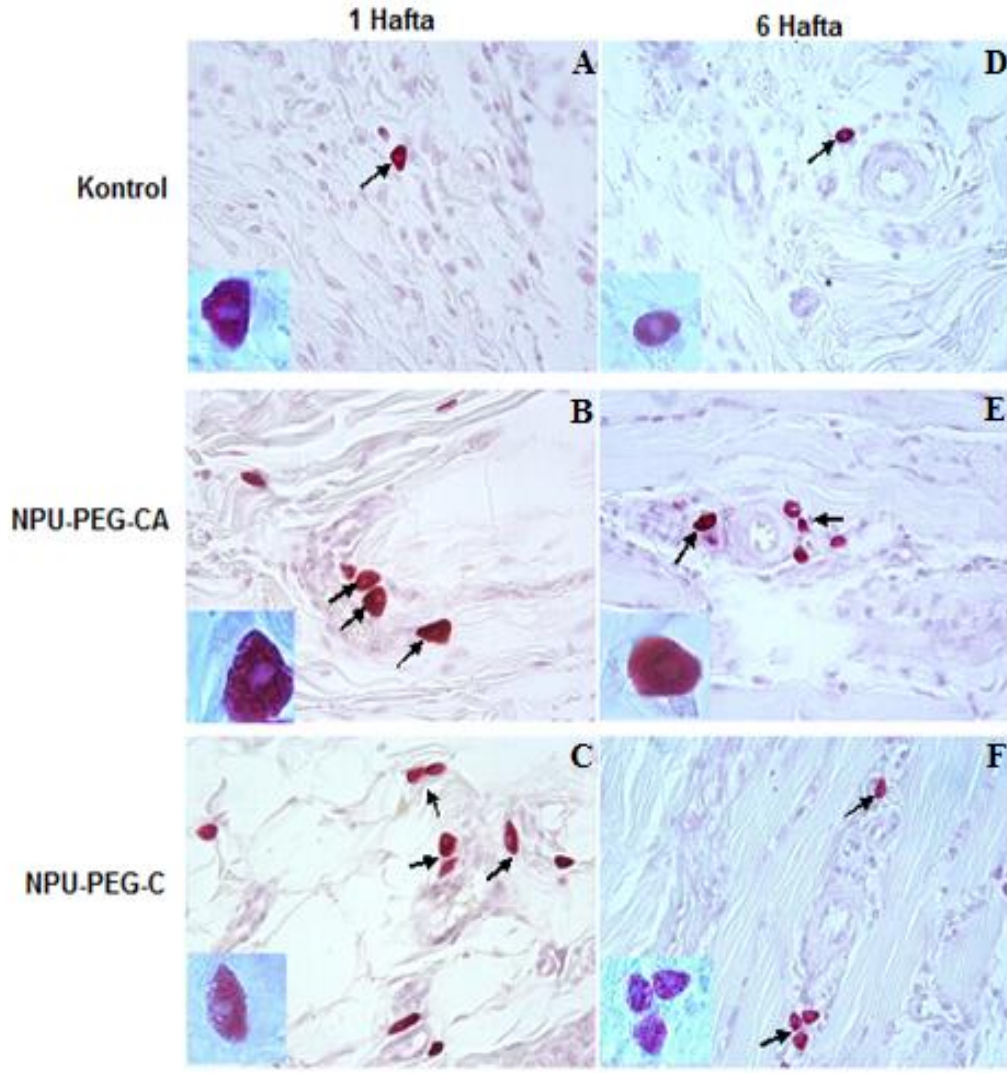
Gruplar	1 Hafta	6 Hafta
Kontrol	0.07±0.29	0.08±0.03
NPU-PEG-CA	0.73±0.08	0.12±0.37
NPU-PEG-C	0.35±0.61	0.20±0.48

4.9.1.4. Mast hücre yoğunluğu

Metil-green prolin boyama metodu uygulanmış kesitlerde mast hücreleri kırmızı renkte boyanmış olarak tespit edilmiştir. 1 haftalık deney grubunda mast hücre yoğunluğu kontrol grubunda 0.13 ± 0.03 (Şekil 4.111.A), NPU-PEG-CA grubunda 0.42 ± 0.06 (Şekil 4.111.B) ve NPU-PEG-C grubunda 0.45 ± 0.05 (Şekil 4.111.C) olarak bulunmuştur. 6 haftalık kronik uygulama grubunda mast hücre yoğunluğu kontrol grubunda 0.16 ± 0.04 (Şekil 4.111.D), NPU-PEG-CA grubunda 0.38 ± 0.05 (Şekil 4.111.E) ve NPU-PEG-C grubunda 0.33 ± 0.05 (Şekil 4.111.F) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Mast hücre yoğunluğu

Gruplar	1 Hafta	6 Hafta
Kontrol	0.13±0.03	0.16±0.04
NPU-PEG-CA	0.42±0.06	0.38±0.05
NPU-PEG-C	0.45±0.05	0.33±0.05



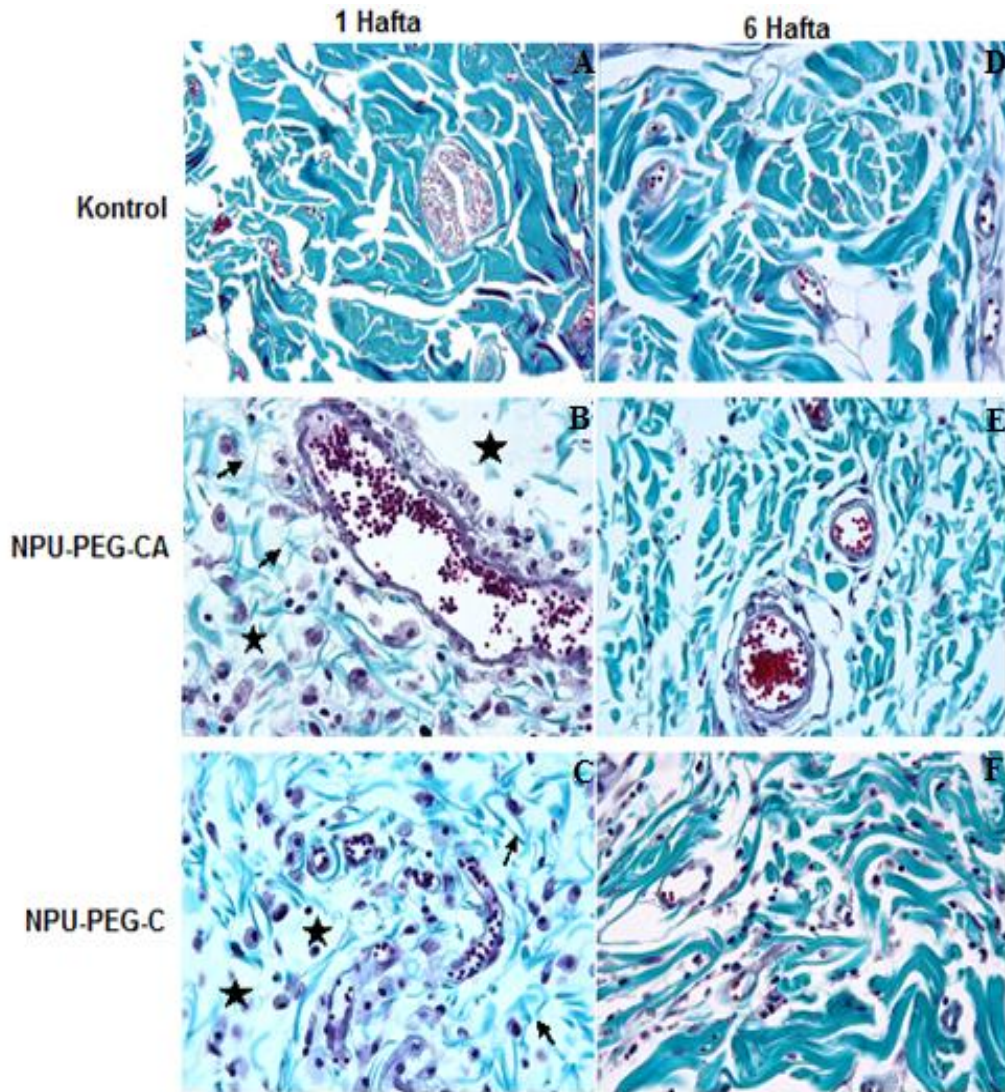
Şekil 4.111. 1 ve 6 haftalık deney gruplarında izlenen mast hücresi (oklar)
(Metil-green-prolin; X40)

4.9.1.5. Kollajen yoğunluğu

1 haftalık akut uygulama grubunda Masson's trikrom boyama metodu uygulanmış kesitlerde kollajen yoğunluğu kontrol grubunda 0.07 ± 0.02 (Şekil 4.112.A), NPU-PEG-CA grubunda 0.42 ± 0.06 (Şekil 4.112.B) ve NPU-PEG-C grubunda 0.56 ± 0.06 (Şekil 4.112.C) olarak bulunmuştur. 6 haftalık uygulama grubunda ise kollajen yoğunluğu kontrol grubunda 0.13 ± 0.38 (Şekil 4.112.D), NPU-PEG-CA grubunda 0.17 ± 0.42 (Şekil 4.112.E) ve NPU-PEG-C grubunda 0.16 ± 0.41 (Şekil 4.112.F) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kollajen yoğunluğu

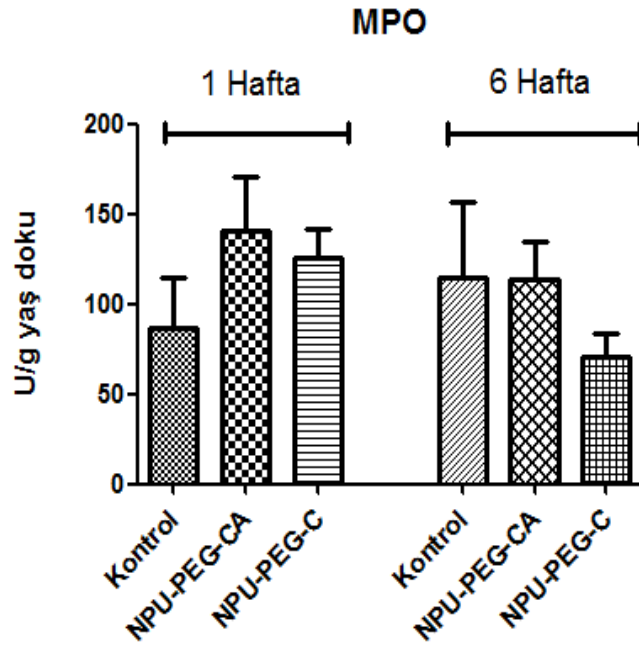
Gruplar	1 Hafta	6 Hafta
Kontrol	0.07±0.02	0.13±0.38
NPU-PEG-CA	0.42±0.06	0.17±0.42
NPU-PEG-C	0.56±0.06	0.16±0.41



Şekil 4.112. 1 ve 6 haftalık gruplarda izlenen kollajen (ok), ve kollajen kaybı (yıldızlar) (Masson's trichrom; X40)

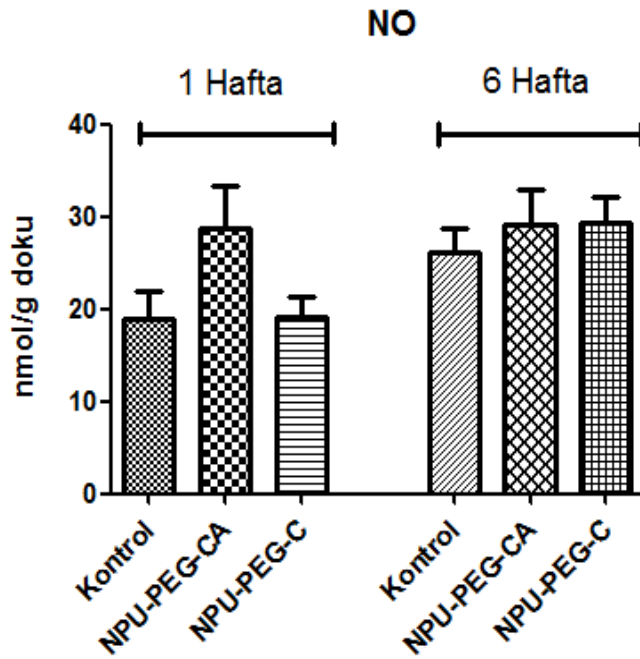
4.9.2. *İn Vivo* hayvan deneylerinde alınan doku örneklerinin biyokimyasal değerlendirmesi

Akut ve kronik sürelerde bekletilen poliüretan implant bölgelerinden alınan doku örneklerinde inflamasyonun biyokimyasal açıdan önemli göstergeleri olan Myeloperoksidaz (MPO) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri belirlenmiştir. Dokudaki MPO ve NO düzeyleri sırasıyla Şekil 4.113 ve 4.114’de verilmiştir. MPO sonuçlarımıza baktığımızda 1 haftalık örneklerde kontrole göre bir yükseliş olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). MPO aktivasyonu özellikle lökosit infiltrasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Doku örneklerimizde lökosit infiltrasyonu ile MPO sonuçları oldukça paralel çıkmıştır. Yine 1 haftalık grupta NPU-PEG-CA grubu en yüksek MPO aktivasyonu gösteren dolayısı ile inflamatuvar yanıt gelişen grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonuç NPU-PEG-CA’nın diğer örneklerle göre yüksek biyobozunurluk değerleriyle açıklanabilir. 6 haftalık deney grubumuzda ise MPO aktivitesi kontrol grubuna yakın veya daha düşük çıkmıştır. Özellikle NPU-PEG-C grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir düşüş mevcuttur. 6 hafta sonunda kontrol düzeyinde gerçekleşen MPO değerleri histolojik inflamasyon parametreleri ile paralel çıkmıştır. MPO değerleri açısından poliüretanlara karşı bir inflamasyonun oluşmadığı tespit edilmiştir. Doku örneklerinde inflamasyonun ikinci önemli bir parametresi olarak NO düzeyi belirlenmiş ve sonuçlar Şekil 4.114’de verilmiştir. NO, inflamatuvar yanıtın gelişmesinde önemli düzenleyici role sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu düzenleyici rolde MPO aktivitesindeki düzenleyici rolü de anahtardır. Çalışma sonuçlarımız hem histolojik hem de MPO aktivitesi ile uyumludur. Örnek gruplarımız ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hatta bir haftalık uygulama süresinde kontrol ve NPU-PEG-C grubunda sırasıyla $19,1\pm2,8$ ve $19,2\pm2,1$ nmol/g yaş doku olarak oldukça benzer bulunmuştur.



Şekil 4.113. Doku örneklerinde MPO aktivitesi

Ayrıca NO'nın mast hücreleri aracılığı ile inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu açıdan histolojik olarak mast hücre yoğunluğu ile NO düzeylerinin paralel çıkması önemlidir.



Şekil 4.114. Doku örneklerinde NO aktivitesi

5. SONUÇ TARTIŞMA

Klinik cerrahide yaraların tedavisi ve biyolojik sıvı kaçaklarını engellenmesinde vücut içi kullanılabilir düzeyde biyouyumlu güçlü yapıştırıcılar önemli bir ihtiyaçtır. Bu nedenle doğal kaynaklardan hazırlanan, sağlık açısından risk taşımayan biyouyumlu ve biyobozunur sentetik yapıştırıcıların dizayn edilmesi oldukça önemlidir. Doğal yara iyileşme sürecine destek sağlayan ideal bir biyoyapıştırıcının yeterli mukavemete sahip olması, yabancı cisim reaksiyonu göstermemesi, biyolojik olarak parçalanabilir özellikle olması ve yapıştırma gücü yüksek olması istenir. Bu bağlamda doku yapıştırıcı sistemlerin en önemli üyelerinden biri olan poliüretanlar çok çeşitli yönleri nedeniyle bu alanda geniş kullanıma sahiptir. Hedeflenen çalışma ile doğal kaynaklardan yola çıkarak yapıştırma gücü yüksek, biyobozunur ve biyouyumlu poliüretan yapılarının sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen poliüretan yapıları ile biyomedikal alanda istenilen özelliklere yanıt verebilecek bir poliüretan mimarisi oluşturulmuştur.

Tez kapsamında biyoyapıştırıcı olarak kullanılacak olan poliüretan sentezinde polimerin vücut içi biyouyumluluğunu arttırmak amacı ile alifatik diizosiyanat türevleri, doğal poliöl kaynağı olarak antioksidan özellikli polifenol türevleri ve biyobozunurluğa katkı sağladığı bilinen poli(etilen glikol) tercih edilmiştir. Üç ayrı mimari tasarımla gerçekleştirilen sentez şemasının birinci bölümünde biyouyumluluğu yüksek lineer karakterli hekzametilen diizosiyanatın, ikinci bölümünde halka kararlılığına sahip biyouyumlu bir molekül olma özelliğini taşıyan izofuran dizosiyanatın, üçüncü bölümünde ise diizosiyanat kaynağı olarak 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan kullanılmasıyla polifenol temelli poliüretan yapılar elde edilmiştir. Her üç sentez aşamasında doğal poliöl kaynağı olarak kafeik asit, katekol, protokateşik asit etil ester ve klorojenik asit gibi polifenol türevleri ile zincir uzatıcı olarak PEG 200 kullanılmıştır. Sentezlenen polifenol esaslı poliüretan yapıların FTIR, NMR, TGA, DTA, DSC, elementel analiz ve sıvı temas açısı analiz teknikleri ile karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Polifenol esaslı poliüretan yapıların polimerizasyon takibi sırasında FTIR spekturumlarında izosiyanatlara karakteristik olarak gözlenen 2270 cm^{-1} frekansındaki serbest izosiyanat pikinin görülmemesi istenilen ürün dönüşümün gerçekleştiğinin bir göstergesidir (Zia vd., 2008). Sentezlenen polimerik yapıların tamamının FTIR spekturumlarında diizosiyanat türevlerine ve polifenol türevlerine özgü karakteristik piklerin yanı sıra PEG200 ve üretan bağ oluşumundan kaynaklı

piklerin varlığında gözlenmiştir. Ayrıca poliüretan yapı oluşumunun en önemli bulgulardan biri olan üretan bağ oluşumuna ait 1782 cm^{-1} 'de karbonil gerilme titreşimi, 3322 cm^{-1} 'de C-N gerilme titreşimi ve 1709 cm^{-1} de C-O gerilme titreşimleri net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu da literatürde FTIR spekturumları ile yapısı aydınlatılan poliüretan türevleri ile benzer oluşumları elde ettiğimizi kanıtlamaktadır (Zia vd., 2008).

Sentezlenen yapıların termal özellikleri ise, ısı işlem dahilinde termal değişim profilinin belirlenmesi ve degradasyon özelliklerinin incelenmesi için TGA, termal stabilitenin belirlenmesi ve bozunma enerjilerinin hesaplanması için DTA, yapısal esneklik ve yumuşama özelliklerinin ölçümünde ise DSC analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sentezlenen polimer yapıların hidrofilik özellikleri sıvı temas açısı yöntemiyle saptanmıştır. Analizler sonucunda sentezlenen poliüretan yapıların diizosiyanat ve polifenol kaynaklarına göre farklı amaçla kullanılabilecek çeşitli özellikleri taşıdığı görülmüştür.

Polifenol türevleri açısından sentezlenen poliüretan yapılar incelendiğinde, kafeik asit içeren poliüretan polimerlerin yapının aromatik karakterinden dolayı kararlı bir hal aldığı ve yüksek mekanik dayanımına sahip olduğu görülmüştür. Polifenol türevi olarak katekol kullanılmasıyla birlikte aromatik ve difonksiyonel yapıya sahip olan molekülün mekanik ve kimyasal kararlılığının yanında termal dayanımında yüksek olduğu polimerler elde edilmiştir. Poliol kaynağı olarak multifonksiyonel bir monomer olan protokateşik asit etil ester kullanılmasıyla ise sentezlenen polimerik yapıların ağ yapılı ve oldukça rijit moleküller olduğu belirlenmiştir. Son olarak yapısında bir adet kuinik asit ünitesi bulunduran kafeik asit esteri olan klorojenik asit kullanılmasıyla homojen görünümlü esnek, yumuşak ve mekanik dayanımı yüksek poliüretan filmlerin elde edildiği belirlenmiştir. Ayrıca kuinik ünitesi ihtiva eden klorojenik asit kullanılmasıyla birlikte elde edilen polimerlerin hassas hidrofiliteye sahip olduğu saptanmıştır. Sıvı temas açısı ölçüm sonuçları incelendiğinde ise 4,4'-diizosiyanodisikloheksilmetan diizosiyanat kullanılarak sentezlenen polifenol temelli poliüretan yapılarından klorojenik asit temelli poliüretanların diğer polifenol içeren poliüretanlara göre daha düşük değerlere sahip olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber polifenollerin artan konsantrasyonu kendi içinde sıvı temas açısının artmasına dolayısı ile hidrofilik karakterin düşmesine yol açmıştır.

Bunun nedeni poliüretan yapısal mimarisinde artan polifenol oranlarının düşük PEG oranına yol açması ve bu düşüşün sıvı temas açısı ölçüm sonuçlarında polifenollerin değişimine göre daha etkili olmasından kaynaklanabilir.

Sentez ve karakterizasyon çalışmalarının sonucunda üç farklı diizosiyanat ve dört farklı polifenol kullanılmasıyla elde edilen polimerlerin yapıştırıcı özellikleri değerlendirildiğinde oda koşullarında çalışılacak bir doku yapıştırıcı için yeterli esnekliğe, işlenebilirliğe ve uygulanabilir düzeyde yapıştırıcı gücün 4,4'-diizosiyanodisiklohekzilmetan diizosiyanatına ait poliüretan yapılarında olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında uygun yapıştırıcı özelliğin gözlemlendiği 4,4'-diizosiyanodisiklohekzilmetan diizosiyanat ve dört farklı monomerin kafeik asit, katekol, protokateşik asit ve klorojenik asit gibi polifenol türevlerinin 3 farklı konsantrasyonuna (%5, 10 ve 15) ait yapıştırma güçleri ayrıntılı olarak test edilmiştir. Yapılan analizlerde polifenol temelli yapıştırıcıların 300-450 kPa aralığında çekme direncine dayanıklı oldukları tespit edilmiştir. Polifenol temelli polimerlerin 1 ve 24 saat uygulama süreci sonucunda yapıştırıcı özellikleri kıyaslandığında en yüksek yapıştırıcı gücün 459,6±86,8 kPa değeriyle NPU-PEG-C-%10 poliüretanına ait olduğu saptanmıştır. Son yıllarda yapıştırıcı gücü ile dikkat çeken midye protein yapıştırıcıları üzerine yapılan bir çalışmada yapıştırıcının alüminyum yüzeylerde yapıştırma gücü test edilmiş ve yaklaşık 300 kPa değerine sahip olduğu bildirilmiştir (Burkett, vd., 2009). Elvin ve arkadaşları ise fotokimyasal reaksiyon sonrası sentezledikleri jelatin temelli doku yapıştırıcının, yüksek yapışma gücüne >100 kPa sahip olduğunu bildirmiştir (Elvin vd., 2010).

Yeterli yapıştırma gücüne sahip olduğu gözlenen poliüretan yapılarına *in vitro* biyobozunurluk ve biyouyumluluk testleri uygulanmıştır. Biyobozunurluk özellikler fizyolojik pH koşullarını sağlayan bir mimik sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar genel itibarı ile 1, 2, 3, 4, ve 8. haftalarda gerçekleştirilerek hem örneğin % kütle değişimi hemde FTIR ve SEM görüntüleri alınarak biyobozunurluk süreci hakkında bilgiler elde edilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında kütle kayıp değerleri belirlendiğinde tüm polimerik yapıların ilk 6 hafta içerisinde yaklaşık %25'e varan hızlı bir kütle kaybı gerçekleştirdiği, daha sonra bu kütle kaybının yavaşladığı gözlenmiştir. Guan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bütül diizosiyanat, PEG ve ε-kaprolakton kullanılmasıyla elde edilen poliüretan yapıların mimik sistemindeki bozunurluk sürecini incelemeleri

sonucunda meydana gelen % kütle kaybının %10 ile %25 arasında olduğunu saptamışlardır (Guan vd., 2004).

Degradasyon süreci sonucunda poliüretan örnek yapısındaki bozunmalar ve temel bozunma mekanizması FTIR analiz tekniği yapısal olarak tanımlanmıştır. Bu kapsamda her bir polimerin 0, 4 ve 8. haftalarda FTIR spektrumları alınarak polimerik yapıda gözlenen 3600 cm^{-1} 'deki pikin değişimi takip edilmiştir. Bozunma sürecinin başladığı 0. haftadan 8. haftaya doğru bu pikin şiddetinde ve pik altı alanlarında artma olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın esas nedeni hidrolitik ortamdaki poliüretan yapısında yumuşak segmentlerin degrade olarak hidroksil yapıya ara ürünlere dönüşmesidir.

Bu değişim CLA yapısı gibi kuinik asit içeren yapılarda ilk 4 haftada maksimum değerine ulaşmış ve hızlı bir degradasyonun oluştuğunu bize ispatlamıştır. Diğer polifenol türlerinden elde edilen poliüretanlarda ise zamana bağlı olarak OH piki genişlemesi 8. haftaya kadar devam ettiği gözlenmiştir. Ayrıca degradasyon sürecindeki FTIR spektrumlarındaki diğer bir önemli değişim ise 1750 cm^{-1} 'de gözlenen poliüretan karbonil pikinin şiddetinin azalarak 1650 cm^{-1} 'de gözlenen amit karbolinine dönüşmesidir. Bu da üretan bağı yapısındaki $-\text{COO}$ bağının degradasyon sürecinde kırıldığını bize ispatlamaktadır. Çalışma kapsamında poliüretan yapılarına ait degradasyon sonuç ünitelerinin SEM görüntüleri incelendiğinde ise poliüretan bozunma mekanizmasının polimerik yapıya bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Kafeik asit içeren polifenol yapılarının hidrolitik degradasyona karşı çok dayanıklı olmayıp kütle (yığın) erozyonuna uğradığı görülmüştür. Katekol içeren aşırı rijit polimerik yapıların ise yüzey erozyonu gösterdiği belirlenmiştir. Tüm bu bozunma süreci değerlendirildiğinde sentezlenen polimerik yapıştırıcıların zaman içerisinde bozularak yerini doğal dokunun almasını sağlayacak bozunma mekanizmasına sahip olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında hedef olarak seçilmiş poliüretanların *in vivo* biyouyumluluk özelliği BSA ve fibronojen adsorpsiyon testleri ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen poliüretanların protein adsorbsiyonu düzeyleri $15\text{--}55\text{ }\mu\text{g BSA/cm}^2$ ve $10\text{--}40\text{ }\mu\text{g fibrinojen/cm}^2$ aralığında ölçülmüştür. Protein adsorpsiyonu çalışmalarına göre fibrinojen adsorpsiyonunun BSA adsorpsiyonundan genel anlamda düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu yapıştırıcı materyallerinin vücut içinde istenmeyen tromboz olaylarına yol açmayacağı olarak

yorumlanabilir. Bunlara ilaveten kafeik asit temelli poliüretanların protein adsorpsiyon değerleri yüksek yapıştırıcı güç ve biyobozunurluk özellikleri ile paralel olup diğer polifenol temelli poliüretanlara göre daha yüksek değere sahip olduğu belirlenmiştir. Protein adsorpsiyonu üzerine yapılan bir çalışmada sentezlenen polibütadien temelli poliüretan yapısına BSA adsorpsiyon deneyleri uygulanmıştır. Protein adsorpsiyonu düzeylerinin ortalama 0,2 ile 3,5 µg/cm² olduğu bildirilmiştir (Alibeik vd., 2007).

Ayrıca güçlü yapıştırıcı özelliğe sahip olan poliüretan yapılarına RAOEC hücreleri kullanılarak indirek sitotoksitenin belirlenmesinde *in vitro* biyoyumluluk testleri uygulanmıştır. Tüm poliüretanların RAOEC hücrelerinde genel olarak %85'in üzerinde hücre canlılığı gösterdiği bulunmuştur. Elde edilen değerlerin ISO-10993-5 standartlarına göre grade 1 (%20'den daha az hücre ölümü) seviyesine denk geldiği saptanmıştır. *In vitro* biyoyumluluk test sonuçlarına göre sentezlenen polifenol temelli poliüretan yapıların vücut içi kabul edilebilir düzeyde biyoyumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Farzaneh Nayeb Habib ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, diizosiyanat bileşikler biyolojik bazlı hintyağı ve kitosan ile tepkimesi sonucu sentezlenen poliüretan formülasyonların *in vitro* olarak hücre kültür sisteminde incelediklerinde biyoyumlu olduklarını belirlemiştir (Habib vd., 2011). Bu bağlamda doğal polifenol kaynaklı poliollerin kullanılmasıyla oluşturulan poliüretan yapıştırıcıların literatürde mevcut olan doku yapıştırıcıların aksine herhangi bir toksik etki gösterecek bozunma ürünleri oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın son aşamasında ise hedefe yönelme bakımından gerçekleştirilen tüm analiz sonuçları değerlendirilmiş olup kafeik asit ve katekol temelli poliüretanların %10 konsantrasyonları için *in vivo* biyoyumluluk testleri gerçekleştirilmiştir. *In vivo* hayvan denemelerin de hem histolojik hem de biyokimyasal sonuçlarla elde edilen yapıştırıcıların akut dönem için ASTM standartlarına göre grade 1, yani kabul edilebilir biyoyumlulukta olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca elde edilen sonuçların *in vitro* biyoyumluluk test sonuçları ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Kronik uygulamada ise kontrol gruba yakın ve oldukça düşük düzeyde inflamasyon değerleri belirlenmiştir. Zhang ve arkadaşları, sternum kapatma işleminde kullanılmak üzere katekol ve çapraz bağlanabilir vinil monomerinden polydopamine akrilat polimeri elde edilmiş ve nanoboyutlu hidroksiapatit parçacıkları ile kuvvetlendirilerek aşırı dallı poli-(β-

amino ester) içeren nanokompozit polimer yapıştırıcı sentezlenmiştir. Sentez sonrası elde edilen polimerin yüksek yapışma gücüne sahip olduğu ve minimal sitotoksite gösterdiği bildirilmiştir (Zhang vd., 2014).

Sonuç olarak dizayn edilen yapısal mimari ile yapıştırma gücü yüksek biyouyumlu ve biyobozunur özellik gösteren polifenol temelli poliüretan yapıştırıcılar ortaya konmuştur. Bu bağlamda sentezlenen polifenol temelli poliüretan yapıştırıcılar ile yarı sentetik doku yapıştırıcılara yeni bir halka eklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Abenavoli, F.M. (2001). Using Dermabond. *Plast Reconstr Surg.* **108**, 269.
- Albes, J.M., Krettek, C., Hausen, B., Rohde, R., Haverich, A., Borst, H.G. (1993). Biophysical properties of the gelatin-resorcin-formaldehyde/glutaraldehyde adhesive. *Ann Thorac Surg.* **56**, 910–915.
- Alibeik, S., Rizkalla, A.S., Mequanint, K. (2007). The effect of thiolation on the mechanical and protein adsorption properties of polyurethanes. *European Polymer Journal.* **43**, 1415-1427.
- Alleyene, C.H., Cawley, C.M., Barrow, D.L., Poff, B.C., Powell, M.D., Sawhney, A.S., Dillehay, D.L. (1998). Efficacy and biocompatibility of a photopolymerized, synthetic, absorbable hydrogel as a dural sealant in a canine craniotomy model. *J Neurosurg.* **88**, 308-313.
- Araki, M., Tao, H., Nakajima, N., Sugai, H., Sato, T., Hyon, S.H, Nagayasu, T., Nakamura, T. (2007). Development of new biodegradable hydrogelglue hydrogelglue for preventing alveolar air leakage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **134**, 1241–1248.
- Arashiro, E., Zampronio, E.C., Brunello, C.A., Lassali, T.A.F., Oliveira, H.P., Graeff, C.F.O. (2001). Melanin-like units concentration effects in melanin-like/vanadium pentoxide hybrid compounds. *Intern J Inorganic Mater.* **3**, 727–731.
- Ardis, A.E. (1974a). Preparation of monomeric alkyl alphacyanoacrylates. *US Pat* **2**, **467**, 926.
- Ardis, A.E. (1947b). Preparation of monomeric alkyl alphacyanoacrylates. *US Pat* **2**, **467**, 927.
- Athanasiadis, T., Beule, A.G., Robinson, B.H., Robinson, S.R., Shi, Z., Wormald, P.J. (2008). Effects of a novel chitosan gel on mucosal wound healing following endoscopic sinus surgery in a sheep model of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* **118**, 1088–1090.
- Beckman, E., Buckley, M., Agarwal, S., Zhang, J. (2007). Medical adhesive and methods of tissue adhesion., *US Patent* 7264823 B2.
- Beckman, E.J. (2011). One-part moisture-curable tissue sealant. *US Patent* WO2011/150199 A2.
- Bergel, S. (1909). Über wirkungen des fibrins. *Deutsch Wochenschr.* **35**, 633-665.
- Bhatia, S.K., Arthur, S.D., Chenault, H.K., Kodokian, G.K. (2007a). Interactions of polysaccharide-based tissue adhesives with clinically relevant fibroblast and macrophage cell lines. *Biotechnol Lett.* **29**, 1645–1650.

- Bhatia, S.K., Arthur, S.D., Chenault, H.K., Figuly, G.D., Kodokian, G.K. (2007b). Polysaccharide-based tissue adhesives for sealing corneal incisions. *Curr Eye Res.* **32**, 1045–1050.
- Bhatia, S.K. (2010). Biomaterials for clinical applications. *Traumatic injuries.* **1**, 213–58.
- Bitton, R., Josef, E., Shimshelashvili, I., Shapira, K., Seliktar, D., Bianco-Peled, H. (2009). Phloroglucinol-based biomimetic adhesives for medical applications. *Acta Biomater.* **5**, 1582–1587.
- Bonchek, L.I., Braunwald, N.S. (1967). Experimental evaluation of a crosslinked gelatin adhesive in gastrointestinal surgery. *Ann Surgy.* **165**, 420–424.
- Bouten, P.J.M., Zonjee, M., Bender, J., Yauw, S.T.K., Goor, H.V., Hest, J.C.M.V., Hoogenboom, R. (2014). The chemistry of tissue adhesive materials. *Progress in Polymer Science.* **39**, 1375-1405.
- Brubaker, C.E., Kissler, H., Wang, L.J., Kaufman, D.B., Messersmith, P.B. (2010) Biological performance of mussel-inspired adhesive in extra hepaticislet transplantation. *Biomaterials.* **31**, 420–427.
- Bruns, T.B., Robinson, B.S., Smith, R.J. (1998). A new tissue adhesive for laceration repair in children. *The Journal of Pediatrics.*, **132**, 1067-1070.
- Burkett, J.R., Wojtas, J.L., Cloud, J.L, Wilker, J.J.(2009) A method for measuring the adhesion strength of marine mussels. *J Adhes.* **85**, 601–615.
- Burke, S.A., Ritter-Jones, M., Lee, B.P., Messersmith, P.B. (2007). Thermal gelation and tissue adhesion of biomimetic hydrogels. *Biomed Mater.* **2**, 203–10.
- Campbell, P.K., Bennett, S.L., Driscoll, A., Sawhney, A.S. (2005). Evaluation of absorbable surgical sealants: in vitro testing. **4**.
- Chapman, W.C., Sherman, R., Boyce, S., Malawer, M., Hill, A., Buncke, G., Block, J.E., Fung, J.J., Clavien, P., Lee, K.F., Lebovic, G.S., Wren, S.M., Diethrich, E., Goldstein, R. (2001). A novel collagen-based composite offers effective hemostasis for multiple surgical indications: results of a randomized controlled trial. *Surgery.* **129**, 445–450.
- Chen, T., Janjua, R., McDermott, M.K., Bernstein, S.L., Steidl, S.M., Payne, G.F. (2006). Gelatin-based biomimetic tissue adhesive, potential for retinal reattachment. *J Biomed Mater Res B.* **77**, 416–422.
- Chenault, H.K, Bhatia, S.K., Dimaio, W.G., Vincent, G.L., Camacho, W., Behrens, A. (2011). Sealing and healing of clear corneal incisions with an improved dextran aldehyde-PEG amine tissue adhesive. *Curr Eye Res.* **36**, 997–1000.
- Chivers, R.A., Wolowacz, R.G. (1997). The strength of adhesive-bonded tissue joints. *Int J Adhes Adhes.* **17**,127–132.
- Coover, H.W., Joyner, F.B., Shearer, N.H., Wicker, T.H. (1959). Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *SPE Special Tech.* **5**, 413–417.

- Cosgrove, G.R., Delashaw, J.B., Grotenhuis, J.A., Tew, J.M., Van Loveren, H., Spetzler, R.F., Payner, T., Rosseau, G., Shaffrey, M.E., Hopkins, L.N., Byrne, R., Norbash, A. (2007). Safety and efficacy of a novel polyethylene glycol hydrogel sealant for watertight dural repair. *J Neurosurg.* **106**(1), 52-58.
- Cronkite, E.P., Lozner, E.L., Deaver, J.M. (1944). Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *Jama.* **124**, 976-978.
- Dragu, A., Unglaub, F., Schwarz, S., Beier, J.P., Kneser, U., Bach, A.D., Horch, R.E. (2009). Foreign body reaction after usage of tissue adhesives for skin closure: a case report and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* **129**, 167–169.
- Duarte, A.P., Coelho, J.F., Bordado, J.C., Cidade, M.T., Gil, M.H. (2011). Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast. *Progress in Polymer Science.* **729**, 20.
- Dunn, R., Lyman, M.D., Edelman, P.G., Campbell, P.K. (2001) Evaluation of the Spray Gel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models. *Fertil Steril.* **75**, 411–416.
- Eaglstain, E.H., Sullivan, T. (2005). Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin.* **23**, 193-198.
- Elvin, C.M., Vuocolo, T., Brownlee, A.G., Sando, L., Huson, M.G., Liyoi, N.E., Stockwell, P.R., Lyons, R.E., Kim, M., Edwards, G.A., Johnson, G., McFarland, G.A., Ramshaw, J.A.M., Werkmeister, J.A. (2010). A highly elastic tissue sealant based on photopolymerised gelatine. *Biomaterials.* **31**, 8323–8331.
- Farrar, D.F. (2012). Bone adhesives for trauma surgery: A review of challenges and developments. *Int. J. of Adhesion & Adhesives.* **33**, 89–97.
- Fedak, P.W.M., Kolb, E., Borsato, G., Frohlich, D.E., Kasatkin, A., Narine, K., Akkarapaka, N., King, K.M. (2010). Kryptonite bone cement prevents pathologic sternal displacement. *Ann. Thorac. Surg.* **90**, 979–985.
- Ferland, R., Mulani, D., Campbell, P.K. (2001). Evaluation of a sprayable polyethylene glycol adhesion barrier in a porcine efficacy model. *Hum Reprod.* **16**, 2718–2720.
- Ferreira, P., Silva, A.F.M., Pinto, M.I., Gil, M.H. (2008a). Development of a biodegradable bioadhesive containing urethane groups, *Journal of Material Science: Materials in Medicine.* **19**, 111-20.
- Ferreira, P., Coelho, J.F.J., Gil, M.H. (2008b) Development of a new photocrosslinkable biodegradable bioadhesive. *Int J Pharm.* **352**, 172–181.
- Ferroli, P., Acerbi, F., Broggi, M., Schiariti, M., Albanese, E., Tringali, G., Franzini, A., Broggi, G. (2011). A novel impermeable adhesive membrane to reinforce dural closure: A preliminary retrospective study on 119 consecutive high risk patients. *World Neurosurg.* **79**, 551–557.

- Frilling, A., Stavrou, G.A., Mischinger, H.J., De Hemprinne, B., Rokk-jaer, M., Klemptnauer, J., Thörne, A., Gloor, B., Beckebaum, S., Ghaffar, M.F.A., Broelsch, C.E. (2005). Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liverresection: A randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg.* **390**, 114–20.
- Fürst, W., and Banerjee, A. (2005). Release of glutaraldehyde from an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive causes significant *in vitro* and *in vivo* toxicity. *Ann. Thorac. Surgery* **79**, 1522–1529.
- Galil, K.A., Schofield, I.D., Wright, G.Z. (1984). N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacry blue) on the healing of skin wounds. *J Canad Dent Assn.* **7**, 565-569.
- Garcia-Guereta, L., Burgueros, M., Borches, D., Gonzalez, V., Jimenez, J. (1997). Cardiac tamponade after a systemicpulmonary shunt complicated by serous leakage. *Ann Thorac Surg.* **63**, 248-250.
- Gilbert T.W., Badylak S.F., Gusenoff J., Beckman E., Clower D.M., Daly P., Rubin J.P. (2008). Lysine-derived urethane surgical adhesive prevents seroma formation in a canine abdominoplasty model. *Plastic Reconstructive Surgery.* **122**, 95-102.
- Goode, J.L., Harvey, E., Chandeysson, P., Zhou, S., Das, S., Durfor, C., Elespuru, R., Herrera, H., Kennell, L., Langone, J., Merrit, K., Nimmagada, R., Weiss, R., Fitzgerald, M.A., Brown, L. (2001). Review memorandum: cohesion technologies. *CoSeal Surgical Sealant:P010022.* 8.
- Grey, E.G. (1915). Fibrin As A Hemostatic In Cerebral Surgery. *Surg Gyn Obstet.* **21**, 452-454.
- Guan, J., Sacks, M.S., Beckman, E.J., Wagner, W.R. (2004). Biodegradable poly(ether ester urethane)urea elastomers based on poly(ether ester) triblock copolymers and putrescine: synthesis, characterization and cytocompatibility. *Biomaterials.* **25**, 85-96.
- Guelcher, S.A., Srinivasan, A., Dumas, J.E., Didier, J.E., McBride, S., Hollinger, J.O. (2008). Synthesis, mechanical properties, biocompatibility, and biodegradation of polyurethane networks from lysine polyisocyanates. *Biomaterials.* **29**, 1762-1775.
- Habib, F.N., Kordestani, S.S., Taromi, F.A., Shariatnia, Z. (2011). A novel topical tissue adhesive composed of urethane prepolymer modified with chitosan, *Int.Journal of Polym. Anal. Charact.* **16**, 609–618.
- Hillegass, L.M., Griswold, D.E., Brickson, B., Albrightson-Winslow, C. (1990). Assessment of myeloperoxidase activity in whole rat kidney. *J Pharmacol Methods.* **24**, 285 – 295.
- Hosbein, D.J., Blumenstock, D.A. (1964). Anastomosis of small arteries using tissue adhesive, *Surg Gynecol Obstet*, **118**, 112-114.

- Jayakumar, R., Menon, D., Manzoor, K., Nair, S.V., Tamura, H. (2010). Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials a shortreview. *Carbohydr Polym.* **82**, 227-232.
- Johns, D.A., Ferland, R., Dunn, R. (2003). Initial feasibility study of asprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* **10**, 334–338.
- Kacher, D.F., Frerichs, K., Pettit, J., Campbell, P.K., Meunch, T., Norbash, A.M. (2006). Duraseal® magnetic resonance and computed tomography imaging: evaluation in a canine craniotomy model. *Neurosurgery.* **58 (1)**, 140-147.
- Kaufman, H.E., Insler, M.S., Ibrahim-Elzembely, H.A., Kaufman, S.C. (2003). Human fibrin tissue adhesive for sutureless lamellar keratoplasty and scleral patch adhesion: A pilot study. *Ophthalmolog.* **110**, 2168-72.
- Klimo, P., Khalil, A., Slotkin, J. R., Smith, E. R., Scott, R. M., Goumnerova L. C. (2007). Wound complications associated with the use of bovine serum albumin-glutaraldehyde surgical adhesive in pediatric patients. *Operative Neurosurgery.* **60**, 305–309.
- Klokkevold, P.R., Fukayama, H., Sung, E.C., Bertolami, C.N. (1999) The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* **57**,49–52.
- Kodokian, G.K., Arthur, S.D. (2006). Polysaccharide-based polymer tissue adhesive for medical use. *US Pat US 0078536 A1*.
- Küçükaksu, D.S., Akgül A., Çağlı K., Tasdemir, O. (2000). Beneficial effect of bioglue surgical adhesive in repair of iatrogenic aortic dissection, *Tex Heart Inst J.* **27**, 307–308.
- Lauto, A., Foster, L.J., Avolio, A., Sampson, D., Raston, C., Sarris, M., McKenzie, G., Stoodley, M. (2008). Sutureless nerve repair with laser-activated chitosan adhesive: A pilot *in vivo* study. *Photomed Laser Surg.* **26**, 227–234.
- Lee, B.P., Dalsin, J.L., Messersmith, P.B. (2002). Synthesis and gelation of DOPA-modified poly(ethylene glycol) hydrogels. *Biomacromolecules.* **3**,1038–1047.
- Leonard, F. (1968). The N-alkylalphacyanoacrylate tissue adhesives. *Ann NY Acad Sci.* **146**, 203–213.
- Li, Q., Williams, C.G., Sun, D.D.N., Wang, J., Leong, K., Elisseeff, J.H. (2003). Photocrosslinkable polysaccharides based on chondroitin sulfate. *J Biomed Mater Res A.* **68**, 28–33.
- Liu, G., Shi, Z., Kuriger, T., Hanton, L.R., Simpson, J., Moratti, S.C., Robinson, B.H., Athanasiadis, T., Valentine, R., Wormald, P.J., Robinson, S. (2009). Synthesis and characterization of chitosan/dextran-based hydrogels for surgical use. *Macromol Symp.* **279**, 151–157.

- Lloyd, J.D., Marque, M.J., Kacprowicz, R.F. (2007). Closure techniques. *EmergMed Clin North Am.* **25**, 73–81.
- Matos-Pérez, C.R., White, J.D., Wilker, J.J.(2012). Polymer composition and substrate influences on the adhesive bonding of a biomimetic, cross-linking polymer. *J Am Chem Soc.* **134**, 9498–500.
- Matsuda, M., Ueno, M., Endo, Y., Inoue, M., Sasaki, M., Taguchi, T. (2012). Enhanced tissue penetration induced high bonding strength of a novel tissue adhesive composed of cholesteryl group-modified gelatin and disuccinimidyl tartarate. *Colloids Surf B.* **91**, 48–56.
- McCarthy, S.J., Gregory, K.W., Wiesmann, W.P., Campbell, T.D. (2008). Wound dressing and method for controlling severe, life-threatening bleeding. US Patent 7,371,403B2.
- Milne, A.A., Murphy, W.G., Reading, S.J., Ruckley, C.V. (1996). A randomised trial of fibrin sealant in peripheral vascular surgery. *Vox Sang.* **70**, 210–212.
- Murphy, J.L., Vollenweider, L., Xu, F., Lee, B.P. (2010). Adhesive performance of biomimetic adhesive-coated biologic scaffolds. *Biomacromolecules.* **11**, 2976–80.
- Narang, U., Mainwaring, L., Spath, G., Barefoot, J. (2003). In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* **7**, 13–19.
- Ninan, L., Monahan, J., Stroshine, R.L., Wilker, J.J., Shi, R. (2003). Adhesive strength of marine mussel extracts on porcine skin. *Biomaterials.* **24**, 4091–4100.
- Ninan, L., Stroshine, R.L. (2007). Adhesive strength and curing rate of marine mussel protein extracts on porcine small intestinal submucosa. *Acta Biomater.* **3**, 687–694.
- Nomori, H., Horio, H., Morinaga, S., Suemasu, K. (1999). Gelatin-resorcinol-formaldehyde–glutaraldehyde glue for sealing pulmonary air leaks during thoracoscopic operation. *Ann Thorac Surg.* **67**, 212–216.
- Otani, Y., Tabata, Y., Ikada Y. (1996a). A new biological glue from gelatin and poly (L-glutamic acid). *J. Biomed. Mater. Res.* **31**, 157–166 .
- Otani, Y., Tabata, Y., Ikada Y. (1996b). Adhesion of Soft Tissues by Gelatin-polyanion Hydrogels. *J. Adhesion* **59**, 197–205.
- Otani, Y., Tabata, Y., Ikada Y. (1998). Hemostatic capability of rapidly curable glues from gelatin, poly(L-glutamic acid), and carbodiimide. *Biomaterials* **19**, 2091–2098.
- Otani, Y., Tabata, Y., Ikada Y. (1999). Sealing effect of rapidly curable gelatin-poly (L-glutamic acid) hydrogel glue on lung air leak. *Ann. Thorac. Surg.* **67**, 922–926.

- Parker, M.C., Pohlen, U., Borel Rinkes, I.H.M., Delvin, T. (2013). The application of TachoSil for sealing colorectal anastomosis: a feasibility study. *Colorectal Dis* **15**, 252–257.
- Peng, Y., Zheng, Z., Sun, P., Wang, X., Zhang, T. (2013). Synthesis and characterization of polyphenol-based polyurethane. *New J. Che.* **37**, 729.
- Petra, J.M.B., Marleen Z., Johan, B., Simon, T.K.Y., Harry V.G, Jan, C.M.V.H., Richard, H. (2014). The chemistry of tissue adhesive materials. *Progress in Polymer Science.* **39**, 1375–1405.
- Pusateri, A.E., McCarthy, S.J., Gregory, K.W., Harris, R.A., Cardenas, L., McManus, A.T., Goodwin, Jr C.W. (2003). Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *J Trauma.* **54**, 177–82.
- Quinn, J.V. (2005). Tissue adhesives in clinical medicine. Hamilton, Ontario: Decker Inc. USA, 185p.
- Radosevich, M., Goubran, H.I., Burnouf, T., (1997). Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang.*, **72**, 133-143.
- Randall, D., Lee, S. (2002). The polyurethanes book. *Huntsman Polyurethanes, Belgium.*
- Reece, T.B., Maxey, T.S., Kron, I.L. (2001). A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg.* **182**, 40-44.
- Reyes, J.M.G., Herretes, S., Pirouzmanesh, A., Wang, D., Elisseeff, J.H., Jun, A., McDonnell, P.J., Chuck, R.S., Behrens, A. (2005). A modified chondroitin sulfatealdehyde adhesive for sealing corneal incisions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **46**, 1247–1250.
- Rivera-Armenta, J.L., Hienze, T., Mendoza-Martinez, A.M. (2004). New polyurethane foams modified with cellulose derivatives. *Euro Poly J.* **40**, 2803-2812.
- Ryou, M., Thompson, C.C. (2006). Tissue adhesives: A review. *Tech Gastrointest Endosc.* **8**, 33-37.
- Ryu, J.H., Lee, Y., Do, M.J., Jo, S.D., Kim, J.S., Kim, B.S., Im, G.I., Park, T.G., Lee, H. (2014). Chitosan-g-hematin: enzyme-mimicking polymeric catalyst for adhesive hydrogels. *Acta Biomater.* **10**, 224–233.
- Schek, R.M., Michalek, A.J., Iatridis, J.C. (2011). Genipin-crosslinked fibrinhydrogels as a potential adhesive to augment intervetebral discannulus repair. *Eur Cell Mater.* **21**, 373–83.
- Schreader, K.J., Bayer, I.S., Milner, D.J., Loth, E., Jasiuk, I. (2013). A polyurethane-based nanocomposite biocompatible bone adhesive. *J. Appl. Polym. Sci.* **127**, 4974-4982.

- Sierra, D.H. (1993). Fibrin Sealant adhesive systems: A review of their chemistry, material properties and clinical applications, *J Biomater Appl.* **7**, 309-52.
- Spotnitz, W.D., Dalton, M.S., Baker, J.W., Nolan, S.P. (1987). Reduction of perioperative hemorrhage by anterior mediastinal spray application of fibrin glue during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* **44**, 529-31,
- Spotnitz, W.D., Welker, R.L. (1999). Clinical uses of fibrin sealant (pp:199-222)., : Mintz, P.D. (Ed), Transfusion Therapy: Clinical Principles And Practice AABB, Bethesda.
- Spotnitz, W.D., Burks, S. (2008). Hemostats, sealants and adhesives: components of surgical toolbox. *Transfusion.* **48**, 1502–1516.
- Spotnitz, W.D., Burks, S. (2010). Hemostats, sealants, and adhesives II: update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost.* **16**, 497–514.
- Strausberg, R.L., Link, R.P. (1990) Protein-based medical adhesives. *Trends Biotechnol.* **8**, 53–57.
- Strehin, I., Nahas, Z., Arora, K., Nguyen, T., Elisseff, J. (2010). Biomaterials a versatile pH sensitive chondroitin sulfate – PEG tissue adhesive and hydrogel. *Biomaterials*, **31**, 2788–90.
- Suggs, L.J., Kao, E.Y., Palombo, L.L., Krishnan, R.S., Widmer, M.S., Mikos, A.G. (1998a). Preparation and characterization of poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) hydrogels. *J Biomater Sci Polym Ed.* **9**, 653–66.
- Suggs, L.J., Krishnan, R.S., Garcia, C.A., Peter, S.J., Anderson, J.M., Mikos, A.G. (1998b). *In vitro* and *in vivo* degradation of poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) hydrogels. *J Biomed Mater Res.* **42**, 312–20.
- Sung, H.W., Huang, D.M., Chang, W.H., Huang, R.N., Hsu, J.C. (1999). Evaluation of gelatin hydrogel crosslinked with various crosslinking agents as bioadhesives: in vitro study. *J. Biomed. Mater. Res.* **46**, 520–530.
- Suzuki, S., Ikada, Y. (2010). Adhesion of cells and tissues to bioabsorbable polymeric materials: scaffolds, surgical tissue adhesives and anti-adhesive materials. *J Adhes Sci Technol.* **24**, 2059–60.
- Tajirian, A.L., Goldberg, D.J. (2010). A review of sutures and other skin closure materials. *J Cosmet Laser Ther.* **12**, 296–302.
- Torchiana, D.F. (2003). Polyethylene glycol based synthetic sealants: potential uses in cardiac surgery, *J Cardiac Surgery.* **18**, 504-06.
- Von der Brelie, C., Soehle, M., Clusmann, H.R. (2012). Intraoperative sealing of dura mater defects with a novel, synthetic self adhesive patch: application experience in 25 patients. *Br J Neurosurg.* **26**, 231–5.

- Vreeland, V., Waite, J.H., Epstein, L. (1998). Polyphenols and oxidases in substratum adhesion by marine algae and mussels. *J Phycol.* **34**, 1–8.
- Wain, J.C., Kaiser, L.R., Johnstone, D.W., Yang, S.C., Wright, C.D., Friedberg, J.S., Feins, R.H., Heitmiller, R.F., Mathisen, D.J., Selwyn, M.R. (2001). Trial of a novel synthetic sealant preventing air leaks after lung resection. *Annals of Thoracic Surgery.* **71**, 1623–29.
- Waite, J.H. (1987). Nature's underwater adhesive specialist. *Int J Adhes.* **7**, 9–14.
- Wallace, D.G., Cruise, G.M., Rhee, W.M., Schroeder, J.A., Prior, J.J., Ju, J., Maroney, M., Ngo, M.H., Estridge, T., Coke, G.C. (2001). A tissue sealant based on reactive multifunctional polyethylene glycol. *J. Biomed Mater. Res.* **58**, 545–55.
- Wang, D.A., Varghese, S., Sharma, B., Strehin, I., Fermanian, S., Gorham, J., Fairbrother, D.H., Cascio, B., Elisseeff, J.H. (2007). Multifunctional chondroitin sulphate for cartilage tissue – biomaterial integration. *Nat Mater.* **6**, 385–92.
- Wang, S.S.S., Hsieh, P.L., Chen, P.S., Chen, Y.T., Jan, J.S. (2013). Genipin-cross-linked poly(L-lysine)-based hydrogels: synthesis, characterization and drug encapsulation. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* **11**, 423–31.
- Wasekar, P.A., Mhaske, S.T. (2013). Dielectric coating of castor oil-based polyurethane modified with leucoemeraldine polyaniline. *Int. J. Polym. Mater.* **62(4)**, 231–235.
- Westwood, G., Horton, T.N., Wilker, J.J. (2007). Simplified polymer mimics of crosslinking adhesive proteins. *Macromolecules.* **40**, 3960–3970.
- Young, J.Z., Medawar, P.B. (1940). Fibrin suture of peripheral nerves: measurement of the rate of regeneration, *Lancet.* **2**, 126–28.
- Zehr, K. (2007). Use of Bovine Albumin-Glutaraldehyde Glue in Cardiovascular Surgery. *Ann. Thorac. Surgery.* **84**, 1048–1052.
- Zhang, H., Br'è, L., Zhao, T., Newland, B., Costa, M., Wang W. (2014). A biomimetic hyperbranched poly(amino ester)-based nanocomposite as a tunable bone adhesive for sternal closure. *Mater. Chem. B.* **2**, 4067.
- Zia, K.M., Barikani, M., Zuber, M., Bhatti, I.A., Sheikh, M.A. (2008). Molecular engineering of chitin based polyurethane elastomers. *Carbohydrate Polymers.* **74**, 149–158.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Merve Gökşin KARAASLAN

Doğum Yeri ve Tarihi: MALATYA/1985

Adres: İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü 44280, Malatya

E-Posta: mgkaraaslan@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (2003-2007)

Yüksek Lisans: Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı (2007-2010)

Doktora: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı (2011-2015)

Ödüller: Ates B, Koytepe S, **Karaaslan MG**, Parlakpınar H, Vardı N, Ara C, **3. AR-GE Proje Pazarı, Akademisyen Kategorisi, 1.'lük Ödülü**, Polifenol Temelli Biyoyumlu Poliüretan Doku Yapıştırıcısı Üretimi, 2 Kasım 2013, İstanbul.

1.TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

- 1.1.** Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Gulgen S., Demirbilek M., Denkbaz E.B. Chlorogenic Acid Containing Bioinspired Polyurethanes: Biodegradable Medical Adhesive Materials, *International Journal of Polymeric Materials*, 64, 611-619 (2015).
- 1.2.** Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Gulgen S. Novel Biodegradable Polyurethanes Based on Catechol For Medical Adhesive Application, *44th World Chemistry Congress*, 11-16 August 2013, Istanbul, Turkey.
- 1.3.** Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Gulgen S. Novel Biodegradable Polyurethanes Based On Caffeic Acid For Medical Application, *European Polymer Congress*, 16-21 June 2013, Pisa, Italy.

2. YAYINLAR

2.1. Uluslar Arası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler (SCI & SSCI & arts and humanities)

- 2.1.1. Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Gulgen S. Biodegradable Non-Aromatic Adhesive Polyurethanes Based on Disaccharides for Medical Applications, *International Journal of Adhesion & Adhesives*, **49**, 90-96 (2014).
- 2.1.2. Ulukanli Z., Karabörklü S., Bozok F., Ates B., Erdogan S., Cenet M., **Karaaslan M.G.** Chemical composition, antimicrobial, insecticidal, phytotoxic and antioxidant activities of Mediterranean Pinus brutia and Pinus pinea resin essential oils, *Chin J Nat Med.* 12(12), 901–910 (2014).
- 2.1.3. Ulukanli Z., Karabörklü S., Ates B., Erdogan S., Cenet M., **Karaaslan M.G.** Biological activities and chemical composition of the essential oil obtained from the *Cupressus sempervirens* L. var. horizontalis' oleoresin in the Eastern Mediterranean Region of Turkey, *J Essential Oil Bearing Plants*, 17(2), 277-287 (2014).
- 2.1.4. Tasdemir S., Tasdemir C., Vardi N., Ates B., Taslidere E., **Karaaslan M.G.** Sapmaz HI, Sagir M, Kurt A, Baser CA. Effects of Ozone Therapy on Cyclophosphamide-induced Urinary Bladder Toxicity in Rats. *Clin Invest Med.* 36(1), E9 (2013).
- 2.1.5. Tasdemir C., Tasdemir-Vardi N., Ates B., Parlakpınar H., Kati B., **Karaaslan M.G.** Acet A. Protective Effect of Infliximab on Ischemia/Reperfusion-Induced Damage in Rat Kidney. *Renal Failure* 34(9), 1144-1149 (2012).

2.2. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- 2.2.1. Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Gurses C., Gulgen S. Poliüretan Temelli Biyoyapıştırıcılar, *Putech (Poliüretan Sanayi Dergisi)*, 6(23), 22-34 (2015).
- 2.2.2. Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Gulgen S. Sakkarit Temelli Biyoyouyumlu ve Biyobozunur Yapıştırıcı Poliüretan Sentezi, *Putech (Poliüretan Sanayi Dergisi)*, 5(19), 20-26 (2014).

2.3. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında (*Proceedings*) Basılan Bildiriler

- 2.3.1. Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Kelestemur U., Acari I.K., Balcioglu S., Gulgen S. Synthesis and Characterization of Boric Acid-Based Antibacterial and Biocompatible Tissue Adhesive, *European Polymer Congress*, 21-26 June 2015, Dresden, Germany.
- 2.3.2. Gurses C., Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Kelestemur U., Balcioglu S., Gulgen S. Aliphatic Polyurethanes Based on Hexamethylene Diisocyanate and Saccharides for Biocompatible Transparent Surface in Medical Devices, *European Polymer Congress*, 21-26 June 2015, Dresden, Germany.
- 2.3.3. Balcioglu S., Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Kelestemur U., Gulgen S. Enhancing The Adhesion Strength of Cholorogenic Acid-Based Polyurethane with Iron Ligand for Tissue Engineering, *European Polymer Congress*, 21-26 June 2015, Dresden, Germany.
- 2.3.4. Gulgen S., Ates B., Koytepe S., **Karaaslan M.G.**, Kelestemur U., Balcioglu S. Biodegradable and Biocompatible Polyurethane Tissue Adhesives Using Tween/PEG/Caffeic Acid As Polyol Resource, *European Polymer Congress*, 21-26 June 2015, Dresden, Germany.
- 2.3.5. Aksoy, B., Acari I.K., Ates B., **Karaaslan M.G.**, Koytepe S., Seckin, T. Development of Orthopedic Implants with Biocompatible Polymeric Coatings, *European Polymer Congress*, 21-26 June 2015, Dresden, Germany.
- 2.3.6. Arabacı, T., Uzay, G., Kelestemur U., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Ates B. Cytotoxicity, Antioxidant and Chemical Composition of the Essential Oil of *Satureja cilicica* P.H. Davis from Turkey, *11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences*, 9-12 June 2015, Ankara, Turkey.
- 2.3.7. Balcioglu S., **Karaaslan M.G.**, Gulgen S., Kelestemur U., Koytepe S., Ates B., Denkbaz E. B. Synthesis and Adhesive Properties of Biocompatible Polyurethane–Clay Nanocomposite as a Tissue Adhesive, *1^{0th} Nanoscience and Nanotechnology Conference*, 17-21 June 2014, Istanbul, Turkey.
- 2.3.8. Karaaslan N.M., **Karaaslan M.G.**, Ates B., Yaman M. Antioxidant Properties of Different Extracts of Strawberry (*Fragaria vesca*), *6th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry*, 10-14 September 2013, Trabzon, Turkey.

- 2.3.9.** Karaaslan N.M., **Karaaslan M.G.**, Ates B., Yaman M. The effect of different extraction conditions on the antioxidant properties of Cranberry (*Cornus mas* L.), 6th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry, 10-14 September 2013, Trabzon, Turkey.
- 2.3.10.** Acarı-Karaca İ., **Karaaslan M.G.**, Balcioglu S., Gulgen S., Ates B., Yılmaz İ. Protective effect of N-Acetylcysteine Amide (NACA), a novel antioxidant, against Paraquat-induced kidney toxicity, 44th World Chemistry Congress, 11-16 August 2013, Istanbul, Turkey.
- 2.3.11.** Balcioglu S., **Karaaslan M.G.**, Gulgen S., Koytepe S., Ates B. Synthesis and Adhesive Properties of Non-Aromatic Polyurethanes Based on Maltose for Medical Applications. 44th World Chemistry Congress, 11-16 August 2013, Istanbul, Turkey.
- 2.3.12.** Gulgen S., Dogru R., **Karaaslan M.G.**, Gungor A.A., Erdoğan S., Ates B. The Analysis of Polyphenol Component and Antioxidant Properties of Abies Cilicia Resin. 44th World Chemistry Congress, 11-16 August 2013, Istanbul, Turkey.
- 2.3.13.** **Karaaslan M.G.**, Aydogan N., Erdogan A., Vardi N., Ercal N., Ates B. Protective Effect Of N-Acetylcysteine Amide (NACA), A Novel Antioxidant, Against Lung Injury Upon Paraquat Exposure, 44th World Chemistry Congress, 11-16 August 2013, Istanbul, Turkey.
- 2.3.14.** **Karaaslan M.G.**, Ates B., Koytepe S., Balcioglu S., Gulgen S. Biodegradable Non-Aromatic Polyurethanes Based On Xylose For Adhesive Application, *European Polymer Congress*, 16-21 June 2013, Pisa, Italy.
- 2.4. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler**
- 2.4.1.** Karaaslan, N.M., **Karaaslan, M.G.**, Ateş B. Hibiscus Bitkisinin (Nar çiçeği) Antioksidan Özelliğinin İncelenmesi, XIV. Ulusal Spektroskopi Kongresi, 29-31 Mayıs 2015, Elazığ.
- 2.4.2.** Yıldız A., Vardi N., Taşlıdere E., Parlakpınar H., **Karaaslan M.G.**, Aydoğan M.S., Uçar M. Parasetamol ile Oluşturulan Böbrek Hasarı Üzerine Melatonin ve β -D-Glukan'ın Koruyucu Etkileri, XII. National Histology And Embryology Congress, 27-30 May 2014, Ankara.

- 2.4.3.** Yıldız A., Vardı N., Elbe H., **Karaaslan M.G.** Gebelik ve Laktasyon Döneminde Nikotine Maruz Kalan Wistar Albino Sıçanların Yavrularının Beyinciklerinde Meydana Gelen Değişiklikler ve Bu Değişiklikler Üzerine Melatoninin Etkileri, *XII. National Histology And Embryology Congress*, 27-30 May 2014, Ankara.
- 2.4.4.** Taşlıdere E., Vardı N., Parlakpınar H., Yıldız A., **Karaaslan M.G.** Aspirinle Oluşturulan Gastrik Mukoza Hasarı Üzerine Melatoninin Koruyucu ve İyileştirici Etkileri, *XII. National Histology and Embryology Congress*, 27-30 May 2014, Ankara.
- 2.4.5.** Yıldırım I., **Karaaslan M.G.**, Kutlu T., Ateş B. Salvia Sideritis Sıcak Sulu Ekstraktının Antioksidan Flavonoid İçeriğinin Belirlenmesi, *II. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu*, 23-25 Eylül 2014, Yalova.
- 2.4.6.** Erdoğan S., Okdemir E., Ateş B., Erdoğan A., Ayaz N., **Karaaslan M.** Ateşli Silah Artıklarında Nitrit Tayini İçin Basit ve Hızlı Analitik Metodun Kullanılması, *X. Anadolu Adli Bilimler Kongresi Uluslararası Katılımlı*, 30/10-2/11-2013, Malatya.
- 2.4.7.** **Karaaslan M.G.**, Balcıoğlu S., Ateş B., Erdoğan S., Önal Y. Ferromanyetik Özellikteki Aktif Karbonun Enzim İmmobilizasyonunda Kullanılması, *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi*, 27/06-02/07-2011, Erzurum.
- 2.4.8.** **Karaaslan M.G.**, Aydoğan N., Vardı N., Ateş B. Metotreksatın Neden Olduğu Beyin Hasarına Karşı Klorojenik Asidin Koruyucu Etkileri, *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi*, 27/06-02/07-2011, Erzurum.
- 2.4.9.** Keleştemur Ü., **Karaaslan M.G.**, Aydoğan N., Ateş B. Paraquat İle Oluşturulan Deneysel Parkinson Modelinde N-Asetilsistein Amid'in (Naca) Kan Parametreleri Üzerine Etkileri, *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi*, 27/06-02/07-2011, Erzurum.
- 2.4.10.** Güçlü F., Erdoğan S., Erdoğan A., **Karaaslan M.G.**, Ateş B., Önal Y., Yılmaz İ. Katalaz İmmobilize Edilmiş Aktif Karbon İle Hidrojen Peroksit Tayinine Yönelik Bir Biyosensör Geliştirilmesi, *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi*, 27/06-02/07-2011, Erzurum.
- 2.4.11.** **Karaaslan M.G.**, Çetinus-Akkuş Ş. Sivas Kangal Balıklı Kaplıca'daki Cyprinion Macrostomus (Cyprinidae) Balıklarda Antioksidan Enzim

Aktivitelerine Ve Lipid Peroksidasyonuna Stres Etkileri, *XXIII. Ulusal Kimya Kongresi*, 29/06-02/07-2010, Zonguldak.

2.4.12. Karaaslan M.G., Çetinus-Akkuş Ş., Bozkale Okan Ş., Tutar Y. Sivas Kangal Balıklı Kaplıca'daki *Garra Rufa Obtusa* (Cyprinidae) Balıklarda Katalaz, Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ve Lipid Peroksidasyonuna Değişik Stres Kaynaklarının Etkileri, *XXIII. Ulusal Kimya Kongresi*, 29/06-02/07-2010, Zonguldak.

2.4.13. Bozkale Okan Ş., Karaaslan M.G., Çetinus-Akkuş Ş., Tutar Y. Değişik Stres Kaynaklarına Maruz Bırakılan Sivas Kangal Balıklı Kaplıcada'ki (Cyprinidae) Balıklardan Hsp 70 Safılaştırılması, *XXIII. Ulusal Kimya Kongresi*, 29/06-02/07-2010, Zonguldak.

2.4.14. Karaaslan M.G., Yabaş E., Sülü M., Dendritik Süstitüe-Metalloftalosiyeninlerin Sentezi Ve Özelliklerinin İncelenmesi, *XXI. Ulusal Kimya Kongresi*, 23-27 Ağustos 2007, Malatya.

3. TEZLER VE SEMİNERLER

3.1. Doktora Seminer Konusu: “Biyomimetik: Doğadan Esinlenilen Sentez Kimyası”, İnönü Üniversitesi, 2012.

3.2. Doktora Seminer Konusu: “Sentetik ve Doğal Kaynaklı Biyoyapıdırıcılar”, İnönü Üniversitesi, 2011.

3.3. Yüksek Lisans Tezi: “Sivas Kangal Balıklı Kaplıcadaki (Cyprinidae Ailesi) Balıklarda, Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Değişik Stres Kaynaklarının Etkileri”, Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.

3.4. Yüksek Lisans Seminer Konusu: “Biodizel”, Cumhuriyet Üniversitesi, 2008.

3.5. Bitirme Çalışma Konusu: “Polialkil İçeren Dendrimerik Ftalosiyeninlerin Sentezi ve Karakterizasyonu”, İnönü Üniversitesi, 2007.

4. KATILDIĞI SEMİNERLER, EĞİTİMLER VE ÇALIŞTAYLAR

4.1. “4. AR-GE Proje Pazarı” Katılım Sertifikası, 1 Kasım 2014, İstanbul.

4.2. “Advanced Technologies on Health Sciences Symposium” Katılım Sertifikası, Hacettepe Üniversitesi, 15-16 Eylül 2014, Ankara.

- 4.3. **“Uygulamalı Biyokimyada Güncel Konular”** Eğitim Sertifikası, Biyokimya Lisansüstü Yaz Okulu, 22-24 Ağustos 2014, Aksaray.
- 4.4. **“C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanlık Sertifikası”** Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı Ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, 2014
- 4.5. **“SEM-Agilent Kromatografi ve Spektroskopi Çözümleri”** Eğitim Sertifikası, 09 Nisan 2014.
- 4.6. **“Rekombinant Protein Üretimi ve Saflaştırılması Kış Okulu”** Eğitim Sertifikası, 03-08 Şubat 2014, Tokat.
- 4.7. **“3. AR-GE Proje Pazarı”**, Katılım Sertifikası, 2 Kasım 2013, İstanbul.
- 4.8. **“TUBİTAK 1001-1002 Programları Kapsamında Proje Hazırlama Eğitimi”**, Katılım Sertifikası, 01-03 Kasım 2013, Antalya.
- 4.9. **“Yüzey Analiz Teknikleri ve Uygulamaları Seminerleri”** İnönü Üniversitesi, 2013, Malatya.
- 4.10. **“Olağanüstü Bir Öğrenme Kapasitesi ve Biricik Yetenekleri İle Her Çocuk Keşfedilmeyi Beklemektedir Konulu Yaz Okulu ”** Teşekkür Belgesi, İnönü Çocuk Üniversitesi, 26 Haziran-06 Temmuz 2012, Malatya.
- 4.11. **“Oksidatif Stres, DNA Hasarı, DNA Onarımı ve Hastalıklarla İlişkisi”** Eğitim Sertifikası, 22-25 Mayıs 2012, İzmir.
- 4.12. **“Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası”** T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu, 21-29 Ocak 2012, Malatya
- 4.13. **“TS EN ISO/IEC 17025 Deney ve Kalibrasyon Laboratuvarlarının Yeterliliği İçin Genel Şartlar”** Türk Standartları Enstitüsü, 06-07 Mayıs 2011, Malatya.
- 4.14. **“EON C Mikroplate Okuyucu Cihazı Operatör Eğitim Sertifikası”** Pera Medikal, 2012, Malatya
- 4.15. **23. Ulusal Kimya Kongresi**, Cumhuriyet Üniversitesi, 16-20 Haziran 2009, Sivas.
- 4.16. **IV. Ulusal Analitik Kimya Kongresi**, Fırat Üniversitesi, 25-27 Haziran 2008, Elazığ.

4.17. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) - Ankara
Test ve Analiz Laboratuvarı (ATAL), Staj, 2006, Ankara

5. PROJELER

- 5.1.** “Tween/PEG/Polifenol’un Poliol Olarak Kullanıldığı Biyobozunur ve Biyouyumlu Poliüretan Doku Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulaması” Araştırmacı, **Proje No: TÜBİTAK-114Z591**
- 5.2.** “Anastomoz Kaçaklarının Engellenmesinde Kullanılmak Üzere Doğal Bileşenli Biyouyumlu Polimerik Yapıştırıcıların Sentezi ve Uygulanması”, Bursiyer, **Proje No: TÜBİTAK-111T104**
- 5.3.** “Karbohidrat Temelli Güçlü Yapıştırıcı Özelliğe Sahip Poliüretan Sentezi ve Biyobozunurluk Özelliklerinin Araştırılması” Araştırmacı, **Proje No: IUBAP-2013/71**

6. BİLİMSEL ve MESLEKİ BİLİRKİŞİLİK GÖREVLERİ

- 6.1. Görevli,** 21. Ulusal Kimya Kongresi, 23-27 Ağustos 2007, Malatya.

7. BURS VE ÖDÜLLER

- 7.1. TÜBİTAK- 2211-C** Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Bursu, (2013-2015)
- 7.2. Poster Ödülü,** KELEŞTEMUR Ü., **Karaaslan M.G.,** Aydoğan N., Ateş B. Paraquat İle Oluşturulan Deneysel Parkinson Modelinde N-Asetilsistein Amid’in (NACA) Kan Parametreleri Üzerine Etkileri, *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal Kimya Kongresi*, 27/06-02/07-2011, Erzurum.