T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİLAKTİK ASİT ESASLI BİYOEMİLEBİLİR DOKU ADEZYONU ÖNLEYİCİ FİLMLERİN ÜRETİMİ

MEHMET BUĞRA GÜNER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
METALURJİ VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
MALZEME PROGRAMI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. AFİFE BİNNAZ HAZAR YORUÇ

İSTANBUL, 2016

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİLAKTİK ASİT ESASLI BİYOEMİLEBİLİR DOKU ADEZYONU ÖNLEYİCİ FİLMLERİN ÜRETİMİ

Mehmet Buğra GÜNER tarafından hazırlanan tez çalışması 22.07.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ahmet ÜNAL

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Fatma Neşe KÖK

İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2016-07-02-YL03 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmam kapsamında, hastaların operasyon sonrası iyileşme süreçlerini önemli ölçüde etkileyen ve hastaların konforunu bozan doku adezyonlarını önlemek üzere ülkemizin tamamıyla dışa bağımlı olduğu adezyon bariyeri filmlerin üretilmesi için hem hammadde sentezi hem de film üretimi üzerine Ar-Ge çalışmaları yürütülerek, adezyon bariyeri filmlerinin ülkemizde üretilmesini, hastaların ödemek zorunda olduğu maliyetlerin düşürülmesini ve muadilleri ile yarışır kapasitede katma değeri yüksek ürünlerin üretilmesini sağlamaya yönelik incelemelerde bulunulmuştur.

Tez çalışmam ve tez çalışmam haricinde kalan gerek eğitim gerekse sosyal yaşantım boyunca bana kattığı değerlerden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisi ile yaklaşık 3 yıllık süre zarfında bulduğum çalışma fırsatı ile kendimi mesleki yönden geliştirme şansını fazlasıyla elde ettim. Mesleki kariyerimin başlarında edindiğim bu deneyim ve becerilerin gelecekte bana katacağı değerlerin sürekli bilincinde olacağımı ve bu değerlerden ötürü minnettar olacağımı belirtirim.

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimimi aldığım Yıldız Teknik Üniversitesi, Metalürji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü'nün çok değerli öğretim üyelerine, tez çalışmam kapsamında yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hale BERBER YAMAK'a ve her durumda samimiyet ile yanımda olduğunu hissettiğim Ar. Gör. Dr. Serap ACAR DERMAN'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Biyoteknoloji Laboratuvarı'nda yaklaşık 3 yıl süren deneyimlerim esnasında doktora öğrenciliği sürecine ve süreç boyunca gösterdiği azim ve kararlılığına şahit olduğum, bilgi ve tecrübelerim üzerinde büyük emeği olan Dr. Aysu KARAKAŞ AYDINOĞLU'na, beraber çalıştığımız, her birinden sayısız iyilik ve yardım gördüğüm tek tek tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak ise hayatımda elde ettiğim ve edeceğim tüm başarıların gerçek sahibi ve destekleyicisi, sağladıkları özgürlük duygusunu sürekli hissettiğim, her zaman olduğu gibi tez çalışmam sırasında da benimle aynı heyecanı paylaşan sevgili aileme teşekkür ederim.

Temmuz, 2016

Mehmet Buğra GÜNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ ix

KISALTMA LİSTESİ x

ŞEKİL LİSTESİ xi

ÇİZELGE LİSTESİ xvii

ÖZET xix

ABSTRACT xxi

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 4
1.3 Hipotez 4

BÖLÜM 2

DOKU ADEZYONU 6

2.1 Doku Adezyonunun Oluşum Mekanizması 8
2.1.1 Peritonun Adezyon Oluşumu Üzerindeki Etkileri 9
2.1.2 Fibrinolitik Sistemin Adezyon Oluşumu Üzerindeki Etkileri 10
2.2 Doku Adezyonu Kaynaklı Komplikasyonlar 13
2.3 Doku Adezyonunu Önleyici Uygulamalar 14
2.3.1 Katı Formda Adezyon Önleyici Bariyerler 14
2.3.1.1 Tabaka Formunda Doku Adezyonunu Önleyici Bariyerler 14
2.3.2 Sıvı ve Jel Formunda Adezyon Önleyici Bariyerler 20
2.3.3 Ameliyat Protokolleri 21
2.3.4 Hücresel Stratejiler 22
2.3.5 Eczacılık Ürünleri 23
2.3.6 Tedavi Kombinasyonları 24

BÖLÜM 3

POLİ(LAKTİK ASİT) ESASLI DOKU ADEZYONU ÖNLEYİCİ FİLMLER 27

3.1 Poli(Laktik Asit) (PLA) 27
3.2 Poli(Laktik Asit)'in Özellikleri 28
3.2.1 Poli(Laktik Asit)'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 28
3.2.2 Poli(Laktik Asit)'in Film Üretimine Yönelik Özellikleri 30
3.2.2.1 Transparanlık 30
3.2.2.2 Biyoçözünürlük 30
3.2.2.3 Biyouyumluluk 31
3.2.2.4 İşlenebilirlik 31
3.2.3 Poli(Laktik Asit) Üretiminde Kullanılan Hammaddeler 31
3.2.3.1 Laktik Asit 32
3.2.3.2 Laktit 33
3.2.4 Poli(Laktik Asit)'in Halka Açılması Polimerizasyonu ile Sentezlenmesi 34
3.2.5 Poli(Laktik Asit) Sentezi Üzerinde Yürütülen Karakterizasyon Çalışmaları 36
3.2.5.1 FT-IR Analizi 36
3.2.5.2 DSC Analizi 39
3.2.5.3 GPC Analizi 41
3.3 Çözücü (Solvent) Döküm Metodu ile Poli(Laktik Asit) Film Üretimi 43
3.4 Çözücü (Solvent) Döküm Metodu ile Poli(Laktik Asit) Esaslı Film Üretimine Ait Literatür Araştırması 44
3.5 Çözücü (Solvent) Döküm Metodu ile Üretilen Poli(Laktik Asit) Esaslı Filmlerin Karakterizasyonuna Ait Literatür Araştırması 46
3.5.1 in vitro Degredasyon Desti 46
3.5.2 Şişme Testi 48
3.5.3 Dinamik Mekanik Analiz 50
3.5.4 Temas Açısı Ölçümü 52

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR 53

4.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzeme ve Tehçizatlar 53
4.2 Biyoemilebilir Polimer Sentezi 55
4.2.1 Polimerizasyon Ortamının Belirlenmesi 56
4.2.2 Biyoemilebilir Polimer Bileşiminin Belirlenmesi 57
4.2.3 Polimerizasyon Süresinin Belirlenmesi 58
4.2.4 Monomer/Başlatıcı Oranının Belirlenmesi 59
4.3 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerin Karakterizasyonu 59
4.3.1 Ağırlık Yönünden Polimer Dönüşüm Oranının Tayini 59
4.3.2 FT-IR Analizi 59
4.3.3 GPC Analizi 60
4.3.4 DSC Analizi 60
4.4 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerden Film Üretimi 61

4.4.1 Film Üretimi için Polimer Sentezlenmesi 61
4.4.2 Sentezlenen Polimerlerden Film Üretimi 62
4.5 Ticari Biyoemilebilir Polimerlerden Film Üretimi 64
4.5.1 Ticari Biyoemilebilir Polimerler 64
4.5.2 Film Üretimi 65
4.6 Üretilen Filmlerin Mekanik Özelliklerinin İyileştirilmesine Yönelik Modifikasyon 67
4.7 Üretilen Filmerin Karakterizasyonu 68
4.7.1 El ve Göz ile Muayene 68
4.7.2 Dinamik Mekanik Analiz (DMA) 68
4.7.3 Temas Açısı Ölçümü 69
4.7.4 Şişme Testi 69
4.7.5 in vitro Degredasyon Testi 69

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER 71

5.1 Sentezlenen Polimerlerin Karakterizasyonu 71
5.1.1 Biyoemilebilir Polimer Bileşiminin Belirlenmesine Yönelik Analizler 71
5.1.1.1 Polimer Dönüşüm Oranının Ağırlık Yönünden Tayini 71
5.1.1.2 FT-IR Analizi 73
5.1.1.3 GPC Analizi 76
5.1.1.4 DSC Analizi 77
5.1.2 Polimerizasyon Süresinin Belirlenmesine Yönelik Analizler 80
5.1.2.1 Polimer Dönüşüm Oranının Ağırlık Yönünden Tayini 80
5.1.2.2 FT-IR Analizi 81
5.1.2.3 GPC Analizi 85
5.1.3 Monomer/Başlatıcı Oranının Belirlenmesine Yönelik Analizler 87
5.1.3.1 Polimer Dönüşüm Oranının Ağırlık Yönünden Tayini 87
5.1.3.2 FT-IR Analizi 88
5.1.3.3 GPC Analizi 92
5.1.3.4 DSC Analizi 94
5.1.4 Sentezlenen Biyopolimerlerin Karakterizasyonuna Ait Genel Sonuçlar ve Değerlendirmeler 96
5.1.4.1 Ağırlık Yönünden Polimer Dönüşüm Oranının Tayini 96
5.1.4.2 FT-IR Analizi ile Kimyasal Yapının Tayini 98
5.1.4.3 GPC Analizi ile Molekül Ağırlığının Tayini 100
5.1.4.4 DSC Analizi ile Isıl Karakteristiğin Tayini 103
5.2 Üretilen Filmlerin Karakterizasyonu 103
5.2.1 El ve Göz ile Muayene 103
5.2.1.1 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmler 104
5.2.1.2 Ticari Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmler 106
5.2.2 Dinamik Mekanik Analiz (DMA) 115
5.2.3 Temas Açısı Ölçümü 127
5.2.3.1 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmlerde Temas Açısı Ölçümü 127

5.2.3.2 Ticari Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmlerde Temas Açısı Ölçümü 129
5.2.4 Şişme Testi 140
5.2.5 in vitro Degredasyon Testi 147
5.2.6 Üretilen Filmlerin Karakterizasyonuna Ait Genel Sonuçlar ve Değerlendirmeler 158
5.3 Genel Sonuçlar 163

KAYNAKLAR 166

EK-A

SÖZLÜK 181

ÖZGEÇMİŞ 187

SİMGE LİSTESİ

°C	Santigrat Derece
T_m	Ergime Sıcaklığı
T_g	Camsı Geçiş Noktası
nm	nanometre
mm	milimetre
cm	Santimetre
mm^3	Milimetre Küp
dm^3	Desimetre Küp
mL	Mililitre
dL	Desilitre
ppm	Milyonda Bir Parçacık
M_w	Ağırlıkça Molekül Ağırlığı
M_n	Nümerik Molekül Ağırlığı
ΔH_m	Polimer Kompozitin Ergime Entalpisi
ΔH_m^0	%100 Kristalin Poli(laktik asit)'in Ergime Entalpisi
Φ_{PLA}	Kompozit İçerisindeki Poli(laktik asit) Yüzdesi
V^f	Serbest Hacim

KISALTMA LİSTESİ

CMC	Karboksimetil Selüloz
DSC	Diferansiyel Tarama Kromatografisi
ECM	Hücre Dışı Matris
e-PTFE	Genleşmiş poli(tetrafloro etilen)
FbDPs	Fibrin Degredasyon Ürünleri
FDA	ABD Sağlık Bakanlığına bağlı Gıda ve İlaç Düzenleme Kurulu
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GMP	İyi Üretim Uygulamaları
GPC	Jel Geçirgenlik Kromatografisi
IL-1	Interlökin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PBS	Fosfat Tamponlu Tuz
PEG	Poli(etilen glikol)
PEO	Poli(etilen glikol)
PET	Poli(etilen tetraftalat)
PDI	Poli Dispersif İndeks
PDLA	Poli(D laktik asit)
PDLLA	Poli(D, L laktik asit)
PLA	Poli(laktik asit)
PLLA	Poli(L laktik asit)
PS	Poli(stiren)
PTFE	Poli(tetrafloro etilen)
PVA	Poli(vinil alkol)
THF	Tetrahidrofuran
TNF	Tümör Nekröz Faktörü
tPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
uPA	Ürakinoz Plazminojen Aktivatörü
USD	Amerikan Doları

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 (sol üst) Adezyonun olmadığı durum: 0. seviye, (sağ üst) film formunda, damarlanma göstermeyen adezyonun olduğu durum: 1. seviye, (sol alt) orta yoğunlukta, düşük damarlanma gösteren adezyonun olduğu durum: 2. seviye ve (sağ alt) yoğun ve damarlanma gösteren adezyon: 3. seviye 7
Şekil 2.2 Adezyon oluşumunu etkileyen faktörler 9
Şekil 2.3 İnflammatuvar, fibrinolitik ve koagülasyon sistemleri arasındaki ana ilişkiler ve bu ilişkiler sonucu adezyon oluşumu 11
Şekil 3.1 Poli(laktik asit) üretimi 32
Şekil 3.2 D, L laktit monomerinin polimerizasyonu sonucu elde edilen PLA'nın FT-IR spektrumu 37
Şekil 3.3 (a) Laktik asitten elde edilen (b) polilaktik asite ait FT-IR spektrumu 38
Şekil 3.4 Messias ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimere ait DSC grafiği 39
Şekil 3.5 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimere ait DSC grafiği 40
Şekil 3.6 Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında yer alan PLA'ya ait degredasyon profili 47
Şekil 3.7 Wang ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından elde ettikleri PLA'ya ait şişme profili 49
Şekil 3.8 İdeal DMA tarama sonucu 50
Şekil 3.9 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarına ait dinamik mekanik analiz sonuçları 51
Şekil 4.1 Polimer üretim prosesi iş akışı 56
Şekil 4.2 Polimerizasyon ortamının şematik ve gerçek görüntüsü 57
Şekil 4.3 FT-IR Cihazı 60
Şekil 4.4 Film üretiminde kullanılmak üzere sentezlenen %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip PLA polimeri 62
Şekil 4.5 Sentezlenen polimerlerden film üretimine yönelik iş akışı 62
Şekil 4.6 Teflon döküm kalıbının ve kalıbın kesitinin şematik görüntüsü (L, kalıp uzunluğu) 63
Şekil 4.7 (a) Filmlerin teflon kalıba dökülmesi, (b) gaz kabarcıklarının giderilmesi, (c) filmlerin kalıptan ayrılması ve (d) kalıptan ayrılan filmlerin kurutulması 64
Şekil 4.8 Ticari biyoemilebilir polimerlerden film üretimine ait iş akışı 66
Şekil 4.9 Plastikleştirici ilavesi ile üretilen filme ait iş akış şeması 67

Şekil 4.10 Plastikleştirici ilavesi ile üretilen filmlerde karşılaşılan aglomerasyon sorunu 68
Şekil 5.1 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranlarının karşılaştırılması 72
Şekil 5.2 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%60 L - co - %40 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 74
Şekil 5.3 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 75
Şekil 5.4 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 75
Şekil 5.5 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%60 L - co - %40 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 76
Şekil 5.6 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 77
Şekil 5.7 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 77
Şekil 5.8 Polimerizasyon sonucu elde edilen poli(%60 L - co - %40 D, L laktit) polimerine ait DSC eğrisi 78
Şekil 5.9 Polimerizasyon sonucu elde edilen poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait DSC eğrisi 79
Şekil 5.10 Polimerizasyon sonucu elde edilen poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerine ait DSC eğrisi 79
Şekil 5.11 Polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranlarının karşılaştırılması 81
Şekil 5.12 24 saat polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 83
Şekil 5.13 48 saat polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 83
Şekil 5.14 72 saat polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 84
Şekil 5.15 24 saat süren polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 85
Şekil 5.16 48 saat süren polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 86
Şekil 5.17 72 saat süren polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 86
Şekil 5.18 Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranlarının karşılaştırılması 88
Şekil 5.19 1000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 91
Şekil 5.20 5000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 91

Şekil 5.21 10000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu 92
Şekil 5.22 1000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 93
Şekil 5.23 5000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 93
Şekil 5.24 10000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 94
Şekil 5.25 Biyoemilebilir polimer sentezinde kullanılacak monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için sentezlenen polimerlere ait DSC analizi sonuçları 95
Şekil 5.26 5000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 95
Şekil 5.27 10000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi 96
Şekil 5.28 Sentezlenen biyopolimerler kullanılarak kloroform ile üretilen filmlerin görüntüleri 104
Şekil 5.29 Sentezlenen biyopolimerler kullanılarak diklorometan ile üretilen filmlerin görüntüleri 105
Şekil 5.30 Sentezlenen biyopolimerler kullanılarak diklorometan ile üretilen filmlerin görüntüsü 106
Şekil 5.31 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmlerin görüntüsü 107
Şekil 5.32 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen şeffaf filmin görüntüsü 107
Şekil 5.33 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüleri 108
Şekil 5.34 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen PEG katkılı filmin görüntüsü 109
Şekil 5.35 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen PEG katkılı şeffaf filmin görüntüsü 110
Şekil 5.36 Poli(%70 L - co - %30 kaprolakton) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü 110
Şekil 5.37 Poli(%70 L - co - %30 kaprolakton) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüsü 111
Şekil 5.38 Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü 112
Şekil 5.39 Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü 112
Şekil 5.40 Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüsü 113
Şekil 5.41 Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü 114
Şekil 5.42 Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüsü 114

Şekil 5.43 Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen şeffaf filmin görüntüsü 115
Şekil 5.44 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 115
Şekil 5.45 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 116
Şekil 5.46 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 116
Şekil 5.47 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 117
Şekil 5.48 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 118
Şekil 5.49 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 118
Şekil 5.50 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 119
Şekil 5.51 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 119
Şekil 5.52 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen plastikleştirici ilaveli filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 120
Şekil 5.53 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen plastikleştirici katkılı filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği ... 120
Şekil 5.54 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 121
Şekil 5.55 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 121
Şekil 5.56 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 122
Şekil 5.57 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 122
Şekil 5.58 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 123
Şekil 5.59 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 123
Şekil 5.60 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 124
Şekil 5.61 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 124
Şekil 5.62 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 125
Şekil 5.63 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği 125
Şekil 5.64 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği 126

Şekil 5.65 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama tan(θ) - sıcaklık grafiği 126
Şekil 5.66 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 127
Şekil 5.67 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü 128
Şekil 5.68 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 128
Şekil 5.69 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü 129
Şekil 5.70 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 129
Şekil 5.71 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü 130
Şekil 5.72 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 131
Şekil 5.73 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü 131
Şekil 5.74 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak plastikleştirici (PEG) ilavesi ile üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 132
Şekil 5.75 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak plastikleştirici (PEG) ilavesi ile üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 132
Şekil 5.76 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 133
Şekil 5.77 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 134
Şekil 5.78 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 134
Şekil 5.79 %70 L ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 135
Şekil 5.80 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 136
Şekil 5.81 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 136
Şekil 5.82 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 137
Şekil 5.83 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 137
Şekil 5.84 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 138
Şekil 5.85 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 139

Şekil 5.86 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği 139
Şekil 5.87 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü 140
Şekil 5.88 Sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları 142
Şekil 5.89 %70 L + %30 D, L - laktit bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları 143
Şekil 5.90 %70 L + %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları 144
Şekil 5.91 %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları 145
Şekil 5.92 %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları 146
Şekil 5.93 İnterguard® membranın şişme testi sonuçları 147
Şekil 5.94 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip sentezlenmiş polimerler ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları 149
Şekil 5.95 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları 151
Şekil 5.96 %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları 152
Şekil 5.97 %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları 154
Şekil 5.98 %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları 155
Şekil 5.99 İnterguard® marka ticari doku adezyonu önleyici membranın in vitro degredasyon testi sonuçları 157

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Doku adezyonlarının kantitatif olarak değerlendirilmesi 7
Çizelge 2.2 Tabaka formda ticari adezyon önleyici bariyerler 17
Çizelge 2.3 Operasyonel prosedürlerin doku adezyonu üzerine etkileri 22
Çizelge 2.4 Hücresel stratejilerin doku adezyonuna etkileri 23
Çizelge 2.5 Tedavi kombinasyonlarının doku adezyonu üzerine etkileri 25
Çizelge 2.6 (Çizelge 2.5'in devamıdır) Tedavi kombinasyonlarının doku adezyonu üzerine etkileri 26
Çizelge 3.1 PLA'nın fiziksel ve kimyasal özellikleri 29
Çizelge 3.2 Literatüre göre PLA'nın FT-IR spektrumuna ait beklentiler 38
Çizelge 3.3 Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait DSC analizi sonuçları 40
Çizelge 3.4 Messias ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait GPC analizi sonuçları 41
Çizelge 3.5 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait GPC analizi sonuçları 42
Çizelge 3.6 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait GPC analizi sonuçları 43
Çizelge 3.7 Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettiği in Vitro degredasyon testi sonuçları 46
Çizelge 3.8 Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettiği şişme testi sonuçları . 49
Çizelge 4.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan malzemeler 54
Çizelge 4.2 Deneysel çalışmalarda kullanılan tehçizatlar 55
Çizelge 4.3 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalar 58
Çizelge 4.4 Polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalar 58
Çizelge 4.5 Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalar 59
Çizelge 4.6 Sentezlenen polimerler kullanılarak elde edilen filmlerin proses parametreleri 63
Çizelge 4.7 Ticari biyoemilebilir polimerlere ait özellikler 65
Çizelge 4.8 Ticari polimerler kullanılarak üretilen filmlere ait proses parametreleri .. 66
Çizelge 5.1 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranları 72

Çizelge 5.2 Polimer bileşimini belirleme çalışmalarına yönelik sentezlenen polimerlere ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi 73
Çizelge 5.3 Farklı bileşime sahip polimerlerin GPC analizi sonuçları 76
Çizelge 5.4 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için sentezlenen polimerlere ait DSC analizi sonuçları 78
Çizelge 5.5 Polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranları 80
Çizelge 5.6 Polimerizasyon süresini belirleme çalışmalarına yönelik sentezlenen polimerlere ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi 82
Çizelge 5.7 Farklı polimerizasyon süresine sahip polimerlerin GPC analizi sonuçları .. 85
Çizelge 5.8 Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranları 87
Çizelge 5.9 Monomer/başlatıcı oranını belirleme çalışmalarına yönelik sentezlenen polimerlere ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi 90
Çizelge 5.10 Farklı monomer/başlatıcı oranına sahip polimerlerin GPC analizi sonuçları 92
Çizelge 5.11 Farklı monomer/başlatıcı oranı ile sentezlenen polimerlerin DSC analizi sonuçları 95
Çizelge 5.12 Biyopolimer sentezi proses parametrelerinin ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranına etkileri 97
Çizelge 5.13 Sentezlenen polimerlere ait FT-IR analizi sonuçlarının karşılaştırılması ... 99
Çizelge 5.14 L ve D, L laktit monomerlerinin polimerizasyonu ile ilgili literatürde yer alan GPC analizi sonuçları 101
Çizelge 5.15 Monomer/başlatıcı oranının etkisinin deneysel çalışmalar ve literatür doğrultusunda karşılaştırılması 102
Çizelge 5.16 Üretilen filmlerin şişme testi sonuçları 141
Çizelge 5.17 Üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları 148
Çizelge 5.18 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip sentezlenmiş polimerler ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri 150
Çizelge 5.19 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri. 151
Çizelge 5.20 %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri. 153
Çizelge 5.21 %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri. 154
Çizelge 5.22 %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri. 156
Çizelge 5.23 İnterguard® marka ticari doku adezyonu önleyici membranın in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri 157
Çizelge 5.24 Filmlere uygulanan karakterizasyon çalışmalarının sonuçları 159

ÖZET

POLİLAKTİK ASİT ESASLI BİYOEMİLEBİLİR DOKU ADEZYONU ÖNLEYİCİ FİLMLERİN ÜRETİMİ

Mehmet Buğra GÜNER

Metalürji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Doku adezyonu, operasyonları takip eden süreçte sıklıkla görülen, şiddetli ağrılara, organların çalışmalarında aksamalara ve hatta tekrarlayan operasyonlara neden olan bir durumdur. Müdahale edilmiş yaralı doku ile komşu doku veya organlar arasında travma, enfeksiyon, yerel kansızlık, kanama ve yabancı maddelere tepki olarak oluşan fibröz bantları nedeniyle gerçekleşen doku adezyonları; eldiven pudrası (talk) veya dikiş gibi yabancı maddelerin varlığı, termal/kimyasal yaralanmalar, iltihaplanma, kanama, kansızlık, dehidratasyon ile genetik etkenler tarafından tetiklenebilmektedir.

Konumuna ve yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte adezyonlar, kimi zaman yaşam süresi boyunca hastayı rahatsız etmeyerek adeta sessiz kalmakta, kimi zaman da sonu mortaliteye kadar uzanan yaşamı tehdit edici unsurları ortaya çıkarmaktadır. Dünya genelinde adezyon kaynaklı mortalite oranı %4,3-13 arasında değişim göstermektedir. Pelvik bölge adezyonları, kronik pelvik ağrıların başlıca sebeplerinden olmasının yanında, kadınlarda görülen ikincil kısırlık oluşumunun %22 ile ana nedenidir. Dahası, operasyonlar esnasında karşılaşılan adezyonlar operasyon süresini ve komplikasyonları arttırmakta iken; bu komplikasyonlar ameliyat akabinde ve ameliyatı takip eden 10 yıl içerisinde olumsuz sonuçlar açığa çıkarabilmektedir. Ameliyat geçirmiş hastaların ise %34'lük kısmı, adezyona doğrudan veya dolaylı olarak bağlı komplikasyonlar nedeniyle hastanelere tekrardan başvurmuşlardır.

Doku adezyonunu önleyici uygulamalar, literatürde, katı formda bariyer uygulanması, akışkan ve jel formda bariyer uygulanması, ameliyat protokolleri, hücresel stratejiler, eczacılık ürünleri ve bu tedbirlerin kombinasyonları başlıklarında derlenmiştir. Katı formda adezyon önleyici bariyerler, klinik araştırmalarda en verimli sonuçların elde edildiği uygulamalardır. Birbirine komşu iki doku arasında fiziksel bariyer görevi görerek adezyonu önleyen katı formda bariyerler, klinisyenin hasta vücuduna giriş noktası ile bu noktaya yakın yerler arasına yerleştirilmesi suretiyle uygulanmaktadır. Günümüzde doku adezyonlarını önleme çalışmalarında iki tip fiziksel bariyer kullanılmaktadır. Bu bariyerler biyoemilebilir ve biyoemilemez olarak literatürde yer almaktadır. Biyoemilemez bariyerler, vücut tarafından yabancı madde olarak görülmekte ve vücudun uzun süreler boyunca reaksiyon göstermesine neden olmaktadırlar. Vücudun verdiği reaksiyonlar ise ikincil operasyonlar esnasında enfeksiyon riskinin artması ve fibrozis gelişimi ile tıkanıklıkların oluşması sonucunu doğurmaktadır.

Polilaktit esaslı biyoemilebilir membranların da içerisinde yer aldığı biyoemilebilir membranlar ise yara ve çevresine olumsuz yönde müdahele etmeyerek fibrozis oluşumunu tetiklememektedir. Ek olarak PLA, su ve CO_2 ile haftalar içinde metabolize olarak solunum yolu ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Kan veya diğer harici maddelerin ortamda bulunması ile etkisini kaybetmeyen PLA, şekillendirilebilme kabiliyetinden dolayı dikiş ile veya dikiş olmaksızın uygulanabilme özgürlüğünü de uygulayıcılara vermektedir.

Tez çalışması kapsamında farklı laktit monomerlerinin halka açılması polimerizasyonuna tabi tutulması ile PLA üretimi gerçekleştirilmiş ve elde edilen polimerler karakterize edilmiştir. PLA üretimi ile ilgili parametrelerin optimize edildiği çalışmada, sentezlenen PLA polimerleri çözücü döküm metodu kullanılarak film formuna getirilmiştir. Nihai olarak ise elde edilen filmlerin, klinik, mekanik ve fiziksel yönden uygulanabilirliği incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Doku adezyonu, poli(laktik asit) bariyer filmler, halka açılması polimerizasyonu, çözücü döküm metodu

ABSTRACT

PRODUCTION OF POLYLACTIC ACID BASED BIORESORBABLE TISSUE ADHESION PREVENTOR FILMS

Mehmet Buğra GUNER

Department of Metallurgical and Materials Engineering

MSc. Thesis

Adviser: Assoc. Prof. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Tissue adhesion is an unwanted situation that commonly occurs at postoperative period and causes severe pains, organ dysfunctions and also repeatative operations. Adhesions, that occurs between operated and neighbor tissues due to trauma, infection, local ischemia, hemmorraghe and responses to foreign bodies, could be triggered from foreign bodies like sutures or glove powder (talk), thermal/chemical woundings, inflammation, hemmorraghe, ischemia, dehydratation and genetical factors.

Thanks to the location and situation adhesions sometimes don't disturb patient trough lifetime, but sometimes generates life treathening situations up to the mortality. Globally, mortality ratio is changing between %4,3 and %13. Pelvic area adhesions are the main reasons of secondary fertility with %22 ratio, while it's the main reasons of chronic pelvic pains. Moreover, adhesions also improve operation time and complications beside their short time (postoperative phase) and long time (tens of years). %34 of operated persons are returning clinics because of adhesions or adhesion based situations.

In literature adhesion prevention applications are compiled as solid barrier application, liquid or gel barrier application, operation procedures, cellular strategies, pharmateucal products and combination of these examinations. Solid form adhesion barriers are the most successful applications in clinic rutine. Barriers act as a physical separator between

wounded and neighbor tissues and located to the close points of enterance zone of clinician. Nowadays, two types of barriers are using for adhesion prevention. These barriers are called bioresorbable or bioinert in literature. Bioinert barriers, seen as a foreign body from human body and causes long term reactions from human body. Human based reactions are causing development in infection risks from secondary operations and obstructions due to fibrolysis.

Bioresorbable membrans like polylactides, don't effect negatively to wound and surrounding tissues and trigger the fibrolysis. In addition, PLA degrades to the water and CO_2 with metabolismal activities and eliminates from human body with inhalation. PLA, also gives freedom to clinicans use with or without sutures due to its shaping ability.

In this thesis, ring opening polymerization studies has been done with different monomer ratios and synthesized polymers has been characterizated. After optimization studies, PLA was solvent casted to generate film formed products. Finally, clinical, mechanical and physical properties of casted films was examinated.

Keywords: Tissue adhesion, poly(lactic acid) barrier films, ring opening polymerization, solvent casting technique

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Doku iyileşmesi prosesi sırasında, yara yüzeyini, mezotelyal hücrelere göre ezici bir çoğunluk oluşturacak şekilde fibroblastların ve iltihaplı hücrelerin kaplaması sonucu, artık ekstraselüler matris (ECM) birikintileri oluşmaktadır. Fibroblastlar tarafından sentezlenen, yaralı doku üzerindeki ECM molekülleri (hyalüronik asit, glikozaminoglukanlar, fibronektin vd.) dokunun komşu doku ve organlara zayıf fibröz bağlarla tutunmasına neden olmaktadır. Diğer yandan da yavaş yavaş ve kademeli biçimde gerçekleşen damar oluşumu ve yaralı doku üzerinde kolajenin birikmesiyle arzu edilmeyen doku adezyonu gerçekleşmektedir [1], [2], [3], [4], [5]. Yapılan araştırmalara göre yara iyileşmesi esnasında arzu edilmeyen doku adezyonu oluşumu eldiven pudrası (talk) veya dikiş gibi yabancı maddelerin varlığı, termal/kimyasal yaralanmalar, iltihaplanma, kanama, kansızlık, dehidratasyon ile genetik etkenler tarafından tetiklenebilmektedir [6], [7], [8]. Adezyon oluşumunu tetikleyen etkenler enflamasyon, endometriyöz, kimyasal karınzarı iltihabı, radyoterapi, yabancı madde kaynaklı reaksiyonlar ve sürekli ayaktan periton diyaliz olarak sıralanmakta iken; doku adezyonunu tetikleyici en önemli etken operasyonlardır [9], [10]. Konumuna ve yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte adezyonlar, kimi zaman yaşam süresi boyunca hastayı rahatsız etmeyerek adeta sessiz kalmakta, kimi zaman da sonu mortaliteye kadar uzanan yaşamı tehdit edici unsurları ortaya çıkarmaktadır [9], [11]. Dünya genelinde adezyon kaynaklı mortalite oranı %4,3-13 arasında değişim göstermektedir [9]. Pelvik bölge adezyonları, kronik pelvik ağrıların başlıca sebeplerinden olmasının yanında, kadınlarda görülen ikincil kısırlık oluşumunun %22 ile

ana nedenidir [9], [12], [13]. Dahası, operasyonlar esnasında karşılaşılan adezyonlar operasyon süresini ve komplikasyonları arttırmakta ve bu komplikasyonlar ameliyat akabinde ve ameliyatı takip eden 10 yıl içerisinde olumsuz sonuçlar açığa çıkarabilmektedir [9]. Ameliyat geçirmiş hastaların %34'lük kısmı, adezyona doğrudan veya dolaylı olarak bağlı nedenler kaynaklı hastanelere tekrardan başvurmuşlardır [9], [14], [15].

Ward ve arkadaşları, çalışmalarında adezyon önleyici uygulamaları katı formda bariyer uygulanması, akışkan ve jel formda bariyer uygulanması, ameliyat protokolleri, hücresel stratejiler, eczacılık ürünleri ve bu tedbirlerin kombinasyonları başlıklarında derlemişlerdir [16]. Katı formda adezyon önleyici bariyerler, klinik araştırmalarda en verimli sonuçların elde edildiği uygulamalardır. Katı formda bariyerler adezyonların hem şiddetini hem de tekrarlama riskini azaltmaktadır [17], [18], [19], [20], [21], [22]. Birbirine komşu iki doku arasında fiziksel bariyer görevi görerek adezyonu önleyen katı formda bariyerler, klinisyenin hasta vücuduna giriş noktası ile bu noktaya yakın yerler arasına yerleştirilmesi suretiyle uygulanmaktadır [16]. Adezyon bariyerlerinde biyoçözünür olmayan uygulamaların getirdiği sorunların önüne geçmek amacıyla, biyoçözünür ve biyoemilir polimerlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bahsedilen polimerler hem PVA, PLA ve PEG gibi sentetik esaslı olabilmekte hem de polipeptit veya polisakkarit gibi doğal esaslı olabilmektedir. Bu tip bariyerlerin hidroliz veya enzimatik reaksiyonlar ile vücut içerisinde çözünmesi hastayı, hasta için oldukça külfetli olan, ikincil (tekrarlayan) ameliyatlardan kurtarmaktadır [23], [24]. Ancak fiksasyon şartı ve ameliyat bölgesinde bu tarz bariyerlerin el ile kontrol edilmesinde yaşanan zorluklar hala çözüm beklemektedir. Ayrıca bu tarz bariyerlerin kullanımı esnasında atılan dikişler ilave doku adezyonlarına neden olmaktadır [25]. Bahsedilen uygulamalarda sıklıkla görülen doku adezyonu önleyici bariyerlerin kullanımını engelleyici durumların önüne geçmek için birtakım yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlardan ilki ileri derecede düzenli biçimde dağılmış porlara sahip tabaka formda bariyerlerin üretilmesidir. Bu mikroporların içerisine kan ve vücut sıvıları kapiler kuvvet etkisiyle nüfuz etmesi sonucu herhangi bir fiksasyon işlemine ihtiyaç duyulmaksızın bariyerin yaralı bölgeden ayrılmasını önlemek ilk yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise, düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip etilen glikol ve kaprolakton gibi monomerler ile sentezlenen

kopolimerlerin kullanılması ile vücut sıcaklığında esnekliği yüksek ve cerrahlara kullanım kolaylığı sağlayan adezyon bariyerlerinin üretilmesidir [26], [27].

Adezyon önleyici bariyer filmlerin üretiminde kullanılacak poli(laktik asit) polimerinin sentezinde en yaygın metot laktit monomerinin halka açılması polimerizasyonu ile polimerize edilmesidir. Laktit monomerinin halka açılması polimerizasyonunda kullanılan en aktif başlatıcı, yüksek sıcaklıklarda düşük rasemizasyon (optik olarak etkisiz, inaktif hale gelme) derecesine sahip olması nedeniyle stannous octoate ($Sn(Oct)_2$)'dır. $Sn(Oct)_2$ düşük toksisiteye sahip bir başlatıcı olup, FDA tarafından da onaylanmıştır [28], [29]. Eenink ve arkadaşları, 1987 yılında L-laktidin halka açılması polimerizasyonunda $Sn(Oct)_2$ başlatıcısını kullanarak literatürdeki ilk yayını [30] gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada proses parametrelerinin, polimer kalitesi üzerinde dramatik derecede etkili olduğu anlaşılmıştır. $Sn(Oct)_2$'nin kullanımının devam etmesi ile araştırmacılar reaksiyon kinetiği üzerine de çalışmalar yürütmeye başlamışlardır. Schwach ve arkadaşları [31] katyonik polimerizasyon mekanizmasını incelerken, Kricheldorf ve arkadaşları [32], [33] ise koordinasyon-girişim mekanizmasını incelemişlerdir. Scwach ve arkadaşlarının yayınlarında yapıtıkları çalışmalar [31] sonucu laktil oktoat tarafından sonlandırılmış kısa polilaktit zincirlerinin varlığı sonucuna ulaşırken, hidroksil safsızlıklarının zincir transfer ajanı olarak görev yaptıklarını ortaya koymuşlardır. Kricheldorf ve arkadaşlarının yayınlarında [32] ise benzil alkolün yardımcı-başlatıcı olarak etkisi incelenmiştir. Kricheldorf ve arkadaşlarının diğer bir yayınlarında [33] ise; 180°C'de farklı monomer/başlatıcı oranlarında polimerizasyonlar gerçekleştirilmiş olup, incelenen yapıda kayda değer sayıda oktoat polimeri son gruplarının varlığını tespit etmişlerdir. Genellikle her bir başlatıcı için bir oktoat grubunun, son gruba dönüştüğü ortaya koyulan yayında, en yüksek monomer dönüşüm oranının 180°C'de 200 monomer/başlatıcı oranında 1 saat reaksiyon süresi sonunda elde edildiği belirtilmiştir. Hyon ve arkadaşları [34], ağırlıkça %0,05 $Sn(Oct)_2$ oranında 130°C'de yığın polimerizasyonu gerçekleştirilerek bu tarihe kadar en yüksek molekül ağırlığına sahip polimeri sentezlerken, Degee ve arkadaşları [29] ise 5000 monomer/başlatıcı oranında, trifenil fosfin yardımcı başlatıcı etkisinde halka açılması polimerizasyonunun verimini önemli ölçüde arttırmayı başarmışlardır.

Adezyon önleyici bariyer filmlerin ve dolayısı ile polimer filmlerin üretiminde kullanılan en eski teknik, 100 yılı aşkın süre önce literatüre giren çözücü döküm metodudur. Çözücü döküm metodu beraberinde getirdiği eş kalınlık dağılımı, azami optik saydamlık ve asgari parlaklık özellikleri nedeniyle günümüzde önemini yitirmemiştir [35], [36]. Yang ve arkadaşları'nın gerçekleştirdiği çalışmada [37], saf PLA peletlerini kullanarak oda sıcaklığında, 1g PLA/10 mL kloroform oranı ile, Hsu ve arkadaşların yaptıkları çalışmada [38], 1 g PLA/30 mL metilen klorür oranı ile ve Byun ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada [39] 15 g PLA + 1,5 g PEG400/100 mL metilen klorür oranını kullanarak film çözeltileri üretimiş ve bu çözeltileri kalıplara dökerek film üretimi gerçekleştirmeyi başarmışlardır.

1.2 Tezin Amacı

Tez çalışması kapsamında, ülkemizde üretimi gerçekleştirilmeyen biyouyumlu ve biyoemilebilir poli(laktik asit) polimerinin, yüksek molekül ağırlıklı olarak ekonomik yollardan sentezlenmesi hedeflenmiştir. Tezin nihai hedefi ise sentezlenen poli(laktik asit) polimeri ve diğer ticari biyoemilebilir polimerler kullanılarak, yine ülkemizde üretimi gerçekleşmeyen, doku adezyonu önleyici bariyer filmlerin üretimi ve bu filmlerin performansının, mekanik, fiziksel, kimyasal ve biyolojik yollardan incelenmesidir.

1.3 Hipotez

Poli(laktik asit) polimerinin,

- insan vücudu metabolizmasının doğal bir ürünü olması nedeni ile vücut tarafından toksik olarak algılanmaması,
- sentez parametreleri değiştirilerek degredasyon sürelerinin ayarlanması ile vücut içerisinde işlevini kaybetmeden görevini yapabileceği sürenin belirlenebilmesi,
- görev süresinin sonuna gelindiğinde metabolizmal olarak, toksik etkisi bulunmayan, CO_2 ve H_2O'ya parçalanarak vücuttan uzaklaştırılabilmesi özelliklerinden dolayı tez çalışmamız kapsamında, sentezini gerçekleştirdiğimiz biyoemilebilir poli(laktik asit) polimeri kullanılarak adezyon önleyici bariyer film üretimi amaçlanmıştır.

Böylece hasta konforunu bozan doku adezyonu oluşumunun önüne biyoemilebilir bir mazleme kullanılarak geçilmesi hedeflenmiştir. Bu sayede adezyon önleyici bariyerin işlevini tamamladıktan sonra vücuttan çıkarılmasını gerektirmesi, vücudun tanımadığı ve toksik tepki verdiği malzemelerin kullanımı ile vücuda ilave zararların verilmesi gibi klinik problemlerin önüne geçilebileceği varsayılmıştır.

BÖLÜM 2

DOKU ADEZYONU

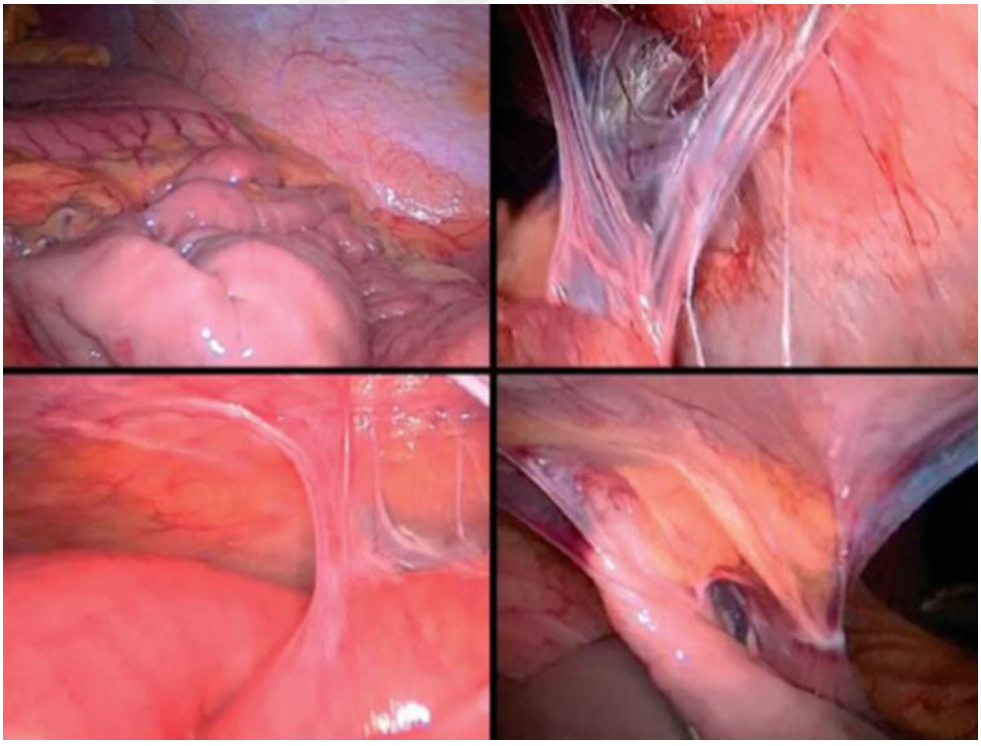
Doku adezyonu, operasyonları takip eden süreçte sıklıkla görülen, şiddetli ağrılara, organların çalışmalarında aksamalara ve hatta tekrarlayan operasyonlara neden olan bir durumdur [40], [41], [42], [43], [44]. Müdahale edilmiş yaralı doku ile komşu doku veya organlar arasında travma, enfeksiyon, yerel kansızlık, kanama ve yabancı maddelere tepki olarak oluşan fibröz bantları nedeniyle gerçekleşmektedir [45], [46], [47], [48]. Doku adezyonları, kronik ağrılara, organlarda fonksiyon bozukluğuna, ilave ameliyatlara ve ameliyat sonrası güçlüklere neden olarak hasta konforunu bozmakta, bir diğer yandan da ekonomik giderlere neden olmaktadır [48]. Doku adezyonları kaynaklı tekrarlı ameliyatlar, operasyon süresini, operasyon sonrası komplikasyon riskini ve dolayısıyla ekonomik giderleri arttırmaktadırlar. ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada [49], jinekoloji operasyonları sonrası görülen doku adezyonu kaynaklı giderlerin 2006 yılında 226,8 milyon USD olduğu ve bu nedenle oluşan harcamaların artış eğiliminde olduğu açıklanmıştır.

Doku adezyonlarının takip ve tedavi edilmesinde puanlamaya yönelik ölçüm sistemleri kullanılmaktadır. Bu ölçüm sistemlerinden en basit ve en yaygın kullanıma sahip olanı oluşan adezyonların sayısından hareketle gerçekleştirilen kalitatif analizdir [50], [51]. Bu kalitatif analizler ise genellikle adezyonun yapışkanlığı, yoğunluğu ve dayanımı göz önüne alınarak kantitatif analizler ile de desteklenmektedir [51]. Mazuji ve arkadaşları ise bu analizleri Çizelge 2.1'de yer aldığı şekilde ifade etmişlerdir [52].

Çizelge 2.1 Doku adezyonlarının kantitatif olarak değerlendirilmesi [51]

Seviye	**Değerlendirme**
0	Adezyonun görülmediği durum
1	Seyrek olarak görülen film benzeri adezyonlar
2	Ortalama yoğunlukta, seyrek ve kesilme zorluğu çıkarmayan adezyonlar
3	Sürekli yoğunlukta fakat kesilme zorluğu çıkarmayan adezyonlar
4	Çok yoğun, homojen ve kesilme zorluğu çıkaran adezyonlar

Çizelge 2.1'de yer alan değerlendirmeye göre sınıflandırılmış doku adezyonları Şekil 2.1'de verilmiştir. Hull ve arkadaşlarının çalışmalarında yayınladığı görüntülerden 0, 1, 2 ve 3. seviye doku adezyonları gözlemlenebilmektedir [53].



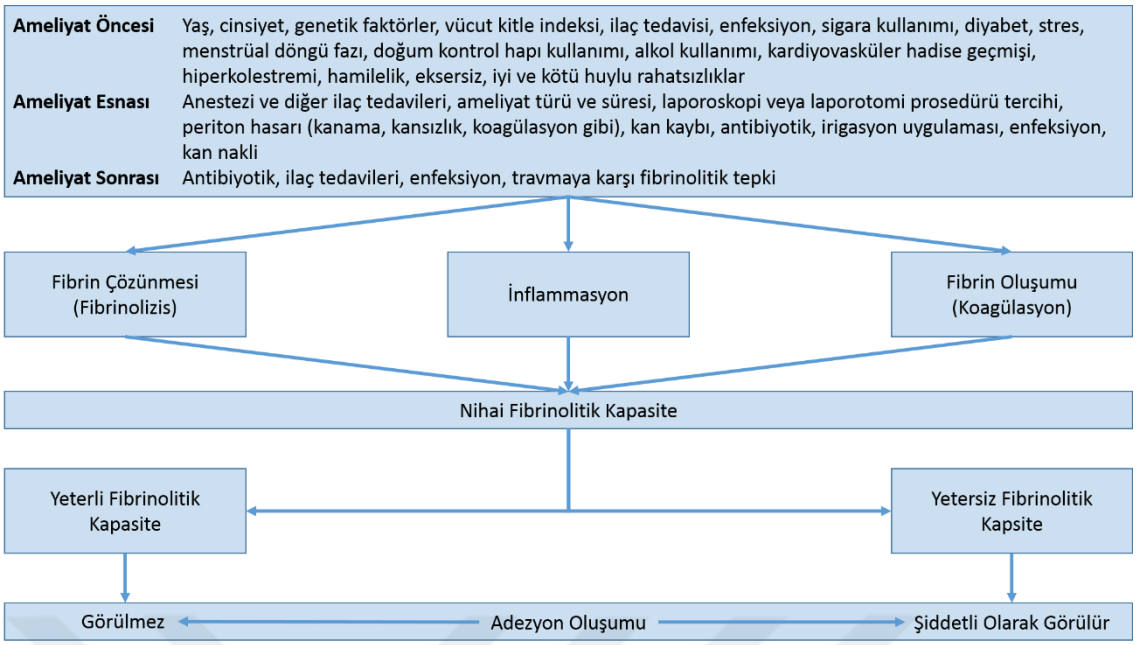
Şekil 2.1 (sol üst) Adezyonun olmadığı durum: 0. seviye, (sağ üst) film formunda, damarlanma göstermeyen adezyonun olduğu durum: 1. seviye, (sol alt) orta yoğunlukta, düşük damarlanma gösteren adezyonun olduğu durum: 2. seviye ve (sağ alt) yoğun ve damarlanma gösteren adezyon: 3. seviye [51]

2.1 Doku Adezyonunun Oluşum Mekanizması

Doku iyileşmesi prosesi sırasında, yara yüzeyini, mezotelyal hücrelere göre ezici bir çoğunluk oluşturacak şekilde fibroblastların ve iltihaplı hücrelerin kaplaması sonucu, artık ekstraselüler matris (ECM) birikintileri oluşmaktadır. Fibroblastlar tarafından sentezlenen, yaralı doku üzerindeki ECM molekülleri (hyalüronik asit, glikozaminoglukanlar, fibronektin vd.) dokunun komşu doku ve organlara zayıf fibröz bağlarla tutunmasına neden olmaktadır. Diğer yandan da yavaş yavaş ve kademeli biçimde gerçekleşen damar oluşumu ve yaralı doku üzerinde kolajenin birikmesiyle arzu edilmeyen doku adezyonu gerçekleşmektedir [1], [2], [3], [4], [5].

Yapılan araştırmalara göre yara iyileşmesi esnasında arzu edilmeyen doku adezyonu oluşumu eldiven pudrası (talk) veya dikiş gibi yabancı maddelerin varlığı, termal/kimyasal yaralanmalar, iltihaplanma, kanama, kansızlık, dehidratasyon ile genetik etkenler tarafından tetiklenebilmektedir [6], [7], [8].

Adezyon oluşumunu tetikleyen etkenler enflamasyon, endometriyöz, kimyasal karınzarı iltihabı, radyoterapi, yabancı madde kaynaklı reaksiyonlar ve sürekli ayaktan periton diyaliz olarak sıralanmakta iken doku adezyonunu tetikleyici en önemli etken operasyonlardır [9], [10]. Konumuna ve yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte adezyonlar, kimi zaman yaşam süresi boyunca hastayı rahatsız etmeyerek adeta sessiz kalmakta, kimi zaman da sonu mortaliteye kadar uzanan yaşamı tehdit edici unsurları ortaya çıkarmaktadır [9], [11]. Dünya genelinde adezyon kaynaklı mortalite oranı %4,3-13 arasında değişim göstermektedir [9]. Pelvik bölge adezyonları, kronik pelvik ağrıların başlıca sebeplerinden olmasının yanında, kadınlarda görülen ikincil kısırlık oluşumunun %22 ile ana nedenidir [9], [12], [13]. Dahası, operasyonlar esnasında karşılaşılan adezyonlar operasyon süresini ve komplikasyonları arttırmakta iken bu komplikasyonlar ameliyat akabinde ve ameliyatı takip eden 10 yıl içerisinde olumsuz sonuçlar açığa çıkarabilmektedir [9]. Ameliyat geçirmiş hastaların ise %34'lük kısmı, adezyona doğrudan veya dolaylı olarak bağlı nedenlerle hastanelere tekrardan başvurmuşlardır [9], [14], [15]. Şekil 2.2'de adezyon oluşumu ile ilgili temel faktörler yer almaktadır.



Şekil 2.2 Adezyon oluşumunu etkileyen faktörler [9]

Ameliyat sonrası oluşan adezyonlar için kabul edilen temel teori, peritonal aktivitenin azalmasıdır [9]. Klasik adezyon oluşum konsepti adlı bu teoriye göre, fibrinolitik aktivitedeki azalmalar, artık fibrinlerin, organize yapıdaki fibröz ve kalıcı adezyonlarına olanak sağlamaktadır [9], [54], [55], [56]. Bu kabulden de anlaşılabileceği üzere adezyon üzerindeki en belirleyici iki unsur periton (karınzarı) ve fibrinolitik aktivitedir [9].

2.1.1 Peritonun Adezyon Oluşumu Üzerindeki Etkileri

Periton, plevra ve perikardiyum ile kıyasla vücut içerisinde bulunan en yaygın seröz (serumlu) membrandır. Abdominal iç organlar arasındaki sürtünmeyi asgari seviyeye çekme görevi bulunan periton, bu sayede iç organlara hareket kabiliyeti kazandırmaktadır [9]. Bir diğer yandan ise büyük omentum kısmı başta olmak üzere, yağ depolama özelliği de bulunan periton, insan derisinin yüzey alanına çok yakın bir yüzey alanına sahip olup insanlardaki en büyük organlardan biridir [9], [57], [58].

İç organların yüzeyinde bulunan periton, toplam periton yüzey alanının %80'lik kısmını oluşturmaktadır. Geriye kalan %20'lik kısım ise mide ve diğer organların sınırlarını çizmekte ve abdominal kavitede yer almaktadır. Periton membranın sınırları, ince bir film üreterek kayganlığı oluşturan tek katmanlı mezotelyal hücreleri içeren sıvı ile kaplıdır. Bu mezotelyal hücre tabakası ise periton membran üzerinde yer alarak bağ

dokuya bir yatak görevi görmekte, kolajenöz ve elastik fiberler ile birlikte saçılmış, fibroblast, makrofaj, mast ve yağ hücrelerini içeren jel fazında bir ağı oluşturmaktadır [9]. Ayrıca bu membran peritonal kapiler boşlukları ve lenfleri içerdiğinden hem diyaliz fonksiyonunu hem de su ve çözeltilerin geçişine karşı bariyer fonksiyonunu gerçekleştirmektedir [9], [59].

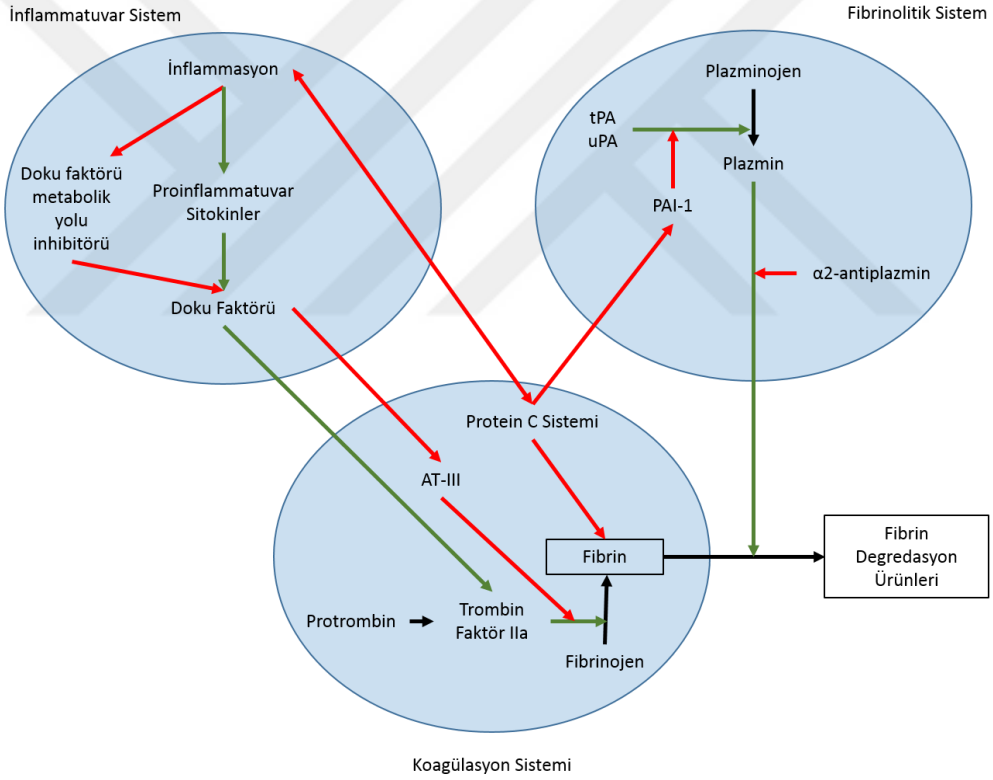
Peritonun vücudun her bölgesindeki ortak özelliği ince yapıda olmasıdır. Mezotelyal hücrelerin çok zayıf hücrelerarası köprüler ile bağlı olması nedeniyle, periton yüzeyi travmalar için çok müsaittir [9], [60]. Peritondaki çok düşük seviyedeki hareketlilik veya hasarlar, periton yüzeyinin denüdasyonuna (aşınmasına) neden olmakta ve bu durum da adezyon oluşumunu tetiklemektedir [9], [61].

2.1.2 Fibrinolitik Sistemin Adezyon Oluşumu Üzerindeki Etkileri

Adezyonlar, periton hasar gördüğünde ve mezotelyal katmanın bazal membranı çevre dokulara maruz kaldığında açığa çıkmaktadır. Peritondaki ameliyat kaynaklı hasarlar, enfeksiyon ve irraditasyon, yerel bir enflamasyon tepkisini ortaya çıkartarak hemostatik prosesin, fibrince zengin artığı olan serosonguinözün oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan fibrin içerikli ürün, normal seyrinde ilerleyen doku onarımının kritik bir bileşeni iken; zamana bağlı fibrin kalıntılarının çözünmesi de aynı derecede kritik öneme sahip bir olgudur. Eğer fibrin kalıntısı uzun süre varlığını sürdürürse, fibrin, fibroblastların ve yeni oluşan kan hücrelerinin tutunabilmesi için matris görevi görmekte, artık fibrinin, kolajen birikmesi ve damarlanma sonucu organize yapıda, fibröz ve kalıcı adezyonlara dönüşmesine neden olmaktadır. Tüm periton yaralanmaları yerel kansızlığa neden olmaktadır. Bu durum ise adezyon gelişiminin başlıca sebebidir [9].

Koagülasyon kademelerinin aktivasyonu sonucu fibrin oluşumu gerçekleşmektedir. Hemostaz, enflamasyon ve doku onarımı ise fibrin oluşumunun gerçekleştiği aşamalardır. Koagülasyon sistemi ise birkaç farklı yoldan aktive olurken protrombinden (faktör II) trombin (faktör IIa) oluşumu ile sonlanmaktadır. Trombin oluşumu, birbirleri ile kolayca etkileşime geçebilen ve fibrin pıhtılarını oluşturan fibrin monomerlerinin, fibrinojen formundan dönüşümünü gerçekleştirmektedir. Salınan trombin seviyesi ile değişen oranlarda salımı gerçekleşen antitrombin II ise trombin nötralizasyonu sağlayarak, koagülasyonun aktifleşmesini inhibe etmektedir [9].

Fibrin, doku iyileşmesi sürecinde geçici role sahip bir unsur olup, doku normal yapı ve fonksiyonuna kavuştuğunda çözünmektedir. Fibrinin çözünmesi Şekil 2.3'te görülen fibrinolitik sistem vasıtasıyla gerçekleşmektedir. Bu sistem çerçevesinde aktif olmayan, proenzim plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA) veya ürakinoz plazminojen aktivatörü (uPA) ile aktif plazmine dönüşmektedir [9]. Plazmin, fibrinin fibrin degredasyon ürünlerine (FbDPs) çözünmesinde etkili ve aktif bir role sahiptir [9], [62], [63]. Plazminin birincil fizyolojik inhibitörü, plazmine yüksek afinitesi bulunan ve hızlı derecede etkileşime girme özelliğine sahip α2-antiplazmin, plazmin inhibisyonu görevinin yanında, fibrin pıhtılarının plazminojene bağlanması ve fibrin ile çapraz bağlanmasını sağlayarak prematüre lizise karşı fibrin pıhtılarını korumaktadır [9], [64], [65], [66].



Şekil 2.3 İnflammatuvar, fibrinolitik ve koagülasyon sistemleri arasındaki ana ilişkiler ve bu ilişkiler sonucu adezyon oluşumu [9]

Plazminojenin birincil aktivatörü tPA'nın ana kaynağının endotel hücreler olmasının yanında, mezotelyal hücreler ve makrofajlar da tPA'nın kaynaklarındandır. tPA'nın endotel hücrelerden akut salımı çeşitli uyarıcılardan etkilenmektedir. Bu uyarıcılar arasında düzenli eksersiz, toplardamar tıkanıklıkları, hiperkoagulabilite, histamin ve bazı

damar etkin (vazoaktif) ilaçlar yer almaktadır. Fibrine karşı yüksek afinitesi bulunan tPA, fibrinin aktivitesini de yüksek oranda arttırarak, aktif olmayan plazminojenin aktif plazmine dönüşümünü hızlandırmaktadır [9]. Ortamdaki fibrin kıtlığında ise, tPA plazminojenin görece olarak daha zayıf bir aktivatörü olarak çalışmaktadır [9], [67]. Sonuç olarak plazmin oluşumu ihtiyaç olan yerde en üst seviyeye çıkmakta, bu ihtiyaç durumu plazminojenin sistemik aktivasyonunun engellediği durum olduğunda ise lokal olarak fibrin pıhtılarında seviye artışı görülmektedir [9].

İlk izolasyonu insan idrarından gerçekleştirilen uPA, böbrek, akciğer, plasenta, idrar torbası, epidermal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlardan da izole edilebilmektedir. Fibrin çözünmesinde tPA kadar etkili olan uPA, özellikleri bakımından tPA ile farklılık göstermektedir [9]. uPA, tPA'dan farklı olarak gibrini bağlamak adına düşük afiniteye sahip olup, plazminojeni aktive etmekte sınırlı kapasiteye sahiptir [9], [68], [69]. uPA'nın esas rolü ise proteolitik mekanizmaları harekete geçirerek, damar geçirgenliğini, hücresel göçü, tümör yayılmasını ve doku yeniden modellenmesini (remodelizasyon) kolaylaştırmaktadır [9], [70], [71].

Fibrinolizis düzenlenmesinde, α2-antiplazminin yanında, plazminojen aktivatörlerinin inhibitörleri de önemli rol oynamaktadır [9], [72]. Plazminojen aktivatör inhibitörü, PAI-1, tPA ve uPA'nın en önemli inhibitörüdür [9], [73], [74]. Endotel hücreler, mezotelyal hücreler, makrofajlar, levhacıklar ve fibroblastlar PAI-1'in üretildiği ve salındığı başlıca doku ve hücrelerdir [9]. Endotel hücre kültürlerinden PAI-1'in salımı, trombin, endotoksin, interlökin (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi ajanlar ile uyarılmaktadır [9], [75], [76], [77]. PAI-1'in üretimi ve salımı aynı zamanda operasyon ve enflamasyon sonrasında da artmakta ve bu durumlarda PAI-1 akut faz reaktan proteini olarak davranmaktadır [9], [78]. Plazminojen aktivatörleri, PAI-1 ile hızlı biçimde inaktive olabilmekte ve tPA- PAI-1 ile uPA- PAI-1 gibi kompleks bileşenleri oluşturmaktadır. PAI-2 ise ilk olarak insan plasentasından izole edilmiş ve hamile kadınlarda plasenta ile lökositte yer almakta olan bir inhibitördür [9], [79]. PAI-2, PAI-1'e göre plazminojen aktivatörleri ile daha düşük oranda etkileşime girerken, fibrinolitik sistemin düzenlenmesine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır [9].

2.2 Doku Adezyonu Kaynaklı Komplikasyonlar

Operasayon sonrası gerçekleşen doku adezyonları hastanın konforunun bozulmasına ve doku/organların fonksiyonunda bozulmalara neden olmaktadır. Daraltılmış bir açıdan bakmak gerekirse abdominal (karın) bölgede meydana gelen adezyonlar, beslenme bozukluklarına, düzensiz bağırsak hareketlerine, kronik karın ağrılarına, kısırlığa ve ayrıca bağırsaklarda tıkanıklığa, kangrene ve delinmeye neden olmaktadır [80], [81]. Ayrıca abdominal bölgede gerçekleştirilen operasyonların ardından doku adezyonlarının görülme oranı %50-95 arasında değişmektedir [41].

Araştırmalara göre abdominal bölgede gerçekleştirilen operasyonun neden olduğu doku adezyonu, ince bağırsak tıkanıklığı vakalarının %74'ünün, kadınlarda görülen ikincil kısırlık oluşumu vakalarının ise %20'sinin nedenini oluşturmaktadır [82], [83], [84]. İnce bağırsaklarda meydana gelen tıkanıklıklar, detaylı medikal bakım gerektiren rahatsızlıklardır. Ayrıca yine doku adezyonu kaynaklı paraovaryen ve peritübal dokularının yapışması oosit geçişini yavaşlattığından kısırlığa neden olmaktadır [83], [84].

Yukarıda bahsedilen abdominal bölgedeki adezyonların giderilmesi için operasyon sonrası ikincil ameliyatların gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ancak bazı durumlarda ameliyatların tekrarlanması adezyonu arttırıcı etki yapmaktadır [41], [42], [43]. Ayrıca, aşırı adezyonun olduğu semptomlarda ise çok güç operasyonlar gerektirmekte veya operasyon imkansız olmaktadır. Diğer yandan da adezyonu gidermek için gerçekleştirilen her bir ilave operasyonda damarlara, bağırsak zarına, mesaneye ve idrar yollarına ilave zararlar verilmektedir [85].

Keltz ve arkadaşları [86], adezyolizis ile ameliyat sonrası (postoperatif) kronik abdominal ağrının önemli ölçüde azaldığı sonucuna ulaşırken, Swonk ve arkadaşları [87] ise ikincil ameliyat ile laparoskopik olarak adezyon gidermenin ameliyat sonrası acı seviyesinde bir azalmaya neden olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Doku adezyonları abdominal bölge operasyonlarında sıklıkla görülmesinin yanında, jinekolojik, kalp damar cerrahisi, kulak burun boğaz ve oftalmoloji operasyonlarında da sıklıkla görülmektedir [6], [88], [89], [90]. Diğer dokularda meydana gelen adezyonları incelemek gerekirse tenoliz operasyonu sonrasında tendon dokusunda görülen

adezyonlar yara iyileşmesini aksatmaktadır. Kalp dokusunda (retrosternal pericardial) meydana gelen adezyonlarda ise kalbin kendi kendine ve ana damarlara zarar vermesi sonucu morbidite veya mortalite görülmektedir [91], [92]. Disk kayması ameliyatları sonrasında dura ve spinal sinir hücrelerinde meydana gelen doku adezyonu ve sinir hücreleri üzerindeki basma çekme kuvvetlerinin etkisi sırt ağrılarına yol açmaktadır. Tiroitlerde meydana gelen doku adezyonları ise gırtlak (larinjel) sinir hücrelerine zarar vermekte ve hipoparatiroidizime neden olmaktadır [93]. Orta kulakta meydana gelen doku adezyonları kısmi işitme kayıplarına neden olurken kimi zaman da timpanik membran retraksiyonuna (büzülmesine) neden olmaktadır. Göz operasyonlarında ise doku adezyonu ekstraoküler kasların görevini yerine getirmesinde aksamalara neden olmakta ve bu durum da görme bozukluklarına neden olmaktadır [90].

2.3 Doku Adezyonunu Önleyici Uygulamalar

Ward ve arkadaşları, çalışmalarında adezyon önleyici uygulamaları katı formda bariyer uygulanması, akışkan ve jel formda bariyer uygulanması, ameliyat protokolleri, hücresel stratejiler, eczacılık ürünleri ve bu tedbirlerin kombinasyonları başlıklarında derlemişlerdir [16].

2.3.1 Katı Formda Adezyon Önleyici Bariyerler

Katı formda adezyon önleyici bariyerler, klinik araştırmalarda en verimli sonuçların elde edildiği uygulamalardır. Katı formda bariyerler adezyonların hem şiddetini hem de tekrarlama riskini azaltmaktadır [17], [18], [19], [20], [21], [22]. Birbirine komşu iki doku arasında fiziksel bariyer görevi görerek adezyonu önleyen katı formda bariyerler, klinisyenin hasta vücuduna giriş noktası ile bu noktaya yakın yerler arasına yerleştirilmesi suretiyle uygulanmaktadır [16].

2.3.1.1 Tabaka Formunda Doku Adezyonunu Önleyici Bariyerler

Doku adezyonu bariyerlerinin gelişim süreçlerinin başında, çözünür olmayan sentetik polimerler kullanılarak doku adezyonuna maruz kalabilecek yüzeylerin fiziksel izolasyonunu sağlamak amaçlanmıştır. Bu hedef doğrultusunda silikon, polietilen ve genleşmiş PTFE (e-PTFE) tabakalar kullanılmıştır [26], [94], [95], [96], [97], [98], [99],

[100], [101], [102], [103], [104]. Ancak çözünmeyen bariyerler, bulunduğu yerden alınmak maksadı ile ikincil ameliyatları gerektirmektedir. İkincil ameliyatların yapılması ise adezyon riskini daha da arttırmaktadır [25]. Ayrıca biyoçözünmeyen yapıda bariyerlerin inert yapıda olan yüzeyleri nedeniyle çevre doku ve organlara yapışmamasından dolayı yerleştirildikleri pozisyonları kaybetmektedirler. Bu durumun önüne geçmek için ise bariyerin ilgili bölgeye dikilmesi, yani fikse edilmesi gerekmektedir. Diğer yandan bu tarz bariyerlerin hem karmaşık geometride uygulanması hem de yüksek eğilme rijitliği (mukavemeti) nedeniyle laparoskopik ameliyatlarda kullanımı zordur. Yukarıda sayılan biyoçözünür yapıda olmayan adezyon önleyici bariyer tabaka malzemelerinden sadece genleşmiş PTFE, Preclude® markası ile kardiyak ve kraniyal cerrahisi gibi sınırlı sayıda uygulamada kullanılmak üzere FDA'den onay almıştır. 100 µm kalınlığa ve maksimum 1 µm por çapına sahip olan Preclude®, belirtilen sorunlar nedeniyle; Interceed® ve Seprafilm® gibi klinik kontrolleri olumlu ve kullanımı yaygın ürünlere göre daha etkili adezyon bariyerliği özelliği sağlamasına rağmen, sınırlı sayıda operasyonda kendine kullanım alanı bulmuştur [25], [105].

Adezyon bariyerlerinde biyoçözünür olmayan uygulamaların getirdiği sorunların önüne geçmek amacıyla, biyoçözünür ve biyoemilir polimerlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bahsedilen polimerler hem PVA, PLA ve PEG gibi sentetik esaslı olabilmekte hem de polipeptit veya polisakkarit gibi doğal esaslı olabilmektedir. Bu tip bariyerlerin hidroliz veya enzimatik reaksiyonlar ile vücut içerisinde çözünmesi hastayı, oldukça külfetli olan, ikincil (tekrarlayan) ameliyatlardan kurtarmaktadır [23], [24]. Ancak fiksasyon şartı ve ameliyat bölgesinde bu tarz bariyerlerin el ile kontrol edilmesinde yaşanan zorluklar hala çözüm beklemektedir. Ayrıca bu tarz bariyerlerin kullanımı esnasında atılan dikişler ilave doku adezyonlarına neden olmaktadır [25].

Bahsedilen uygulamalarda sıklıkla görülen doku adezyonu önleyici bariyerlerin kullanımını engelleyici durumların önüne geçmek için birtakım yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlardan ilki ileri derecede düzenli biçimde dağılmış porlara sahip tabaka formda bariyerlerin üretilmesidir. Bu mikroporların içerisine kan ve vücut sıvıları kapiler kuvvet etkisiyle nüfuz etmesi sonucu herhangi bir fiksasyon işlemine ihtiyaç duyulmaksızın bariyerin yaralı bölgeden ayrılmasını önlemek ilk yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise, düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip etilen

glikol ve kaprolakton gibi monomerler ile sentezlenen kopolimerlerin kullanılması ile vücut sıcaklığında esnekliği yüksek ve cerrahlara kullanım kolaylığı sağlayan adezyon bariyerlerinin üretilmesidir [26], [27].

Doğal polimerlerde yapılan benzer çalışmalarda, polimerlerin kan ve vücut sıvısı içinde kolaylıkla çözünmesi nedeniyle, doku adezyonunu azaltmakta güçlük yaşandığı görülmüştür. Polimerlerin, kimyasallar, ısı veya ışın gibi uygun etkler ile çapraz bağlanması vücut içerisindeki kararlılığını arttırmaktadır. Ancak bariyer yüzeyinde bulunan ve dokular ile etkileşime giren karboksil ve hidroksil gruplarının hidrojen bağı ile çapraz bağlanması, bariyerin dokuya yapışarak sabitlenmesine engel olmaktadır [106]. Lee ve arkadaşları [107] ise bu problemlerin çözümü için doğal polimerlerde birbiri içinde yarı nüfuz eden polimerlerin kullanımını önerirken, bu önerilerini doku adezyonunu önleyen ve yapışkanlığı arttıran hiyalüronik asit ile hiyalüronik asidi kararlaştıran aljinik asidin çapraz bağlanması ile elde ettikleri malzeme ile desteklemişlerdir [25].

Tabaka formundaki doku adezyonu önleyici bariyerlerin kullanımındaki sınırlayıcı etkilere rağmen MAST Biosurgery firmasının 7 L-laktit/3 D,L-laktit bileşimine sahip PLA bileşenli ürünü SurgiWrap®, SyntheMed firmasının 1 laktik asit/ 1,5 etilen glikol bileşimine sahip PLA-PEG kopolimeri içeren REPEL-CV® ürünü, Anika firmasının çapraz bağlanmış hiyalüronik asit kullanarak ürettikleri Incert® ürünü ve hiyalüronik asit ile karboksimetil selüloz kullanılarak Genyzme firmasının ürettiği Seprafilm®, Ethicon firmasının okside rejenere selüloz kullanarak ürettiği Interceed® ve poli(etilen glikol)-karboksimetil selüloz kopolimeri kullanılarak FzioMed firmasının ürettiği Oxiplex® ürünleri klinik testleri başarı ile geçerek ticarileşmişlerdir. Sayılan ürünler tabaka formda adezyon bariyeri uygulamalarında pazarın büyük bir bölümüne hakim durumda iken; sadece poli(etilen glikol) - karboksimetil selüloz kopolimeri kullanılarak Genyzme firmasının ürettiği Seprafilm® abdominal bölge adezyon önleyicileri pazarının %58'ini oluşturmakta olup, jinekolojik pelvik ameliyatlarda da kullanılmaktayken, REPEL-CV® ise açık kardiyak ameliyatlarında kullanılmakta olup her iki ürün de FDA tarafından vücut içi uygulamalarında kullanılmak üzere onay almışlardır. Diğer yandan SurgiWrap®, abdominal, pelvik, tendon, kulak, burun, boğaz ve göz ameliyatlarında, Incert® ve Oxiplex® ise spinal cerrahi uygulamalarında kullanılmakta olup, ABD harici ülkelerde vücut içi uygulamalarda kullanım onayı almışlardır. Sayılan ürünler kendilerine geniş

kullanım alanları bulmalarının yanında, cerrahlar ve araştırmacılar tarafından güvenlik, etkinlik ve el ile kontrol edilebilirlik yönünden tartışılmaya devam edilmektedir [25]. Çizelge 2.2'de adezyon önleyici uygulamalarda kullanılan ticari ürünler yer almaktadır.

Çizelge 2.2 Tabaka formda ticari adezyon önleyici bariyerler [47]

Bileşen	**Yüzey Özelliği**	**Ürün/Üretici Şirket**	**Biyolojik Özellikler**
Okside rejenere selüloz membran	Hidrofilik	Interceed/Ethicon	Absorbe Olabilir
Hiyalüronik asit/CMC membran	Hidrofilik	Seprafilm/Genzyme	Absorbe Olabilir
Çapraz bağlı hiyalüronik asit	Hidrofilik	Incert/Anika	Biyoemilebilir
Jelatin/proteoglikan	Hidrofilik	Adcon-P/Gliatech Inc.	Biyoemilebilir
N,O-karboksimetil kitosan	Hidrofilik	NOCC/Kytogenics	Biyoemilebilir
Polilaktit membran	Hidrofobik	SurgiWrap/MAST Biosurgery	Biyoemilebilir
PEG-co-PLA membran	-	Repel/Life Medical Sci.	Biyoemilebilir
Genleşmiş PTFE membran	Hidrofobik	Preclude/W. L. Gore	Biyoçözünmez

Seprafilm®

Seprafilm®, karboksimetil selüloz ile hiyalüronik asit karışımı ile hazırlanan ve tek kullanımda verimli sonuçlar elde etmek için tasarlanmış, biyoçözünür bir malzemedir [16]. Genzyme firmasının bir ürünü olan Seprafilm®, klinik araştırmalar çerçevesinde

hala tartışmalara konu olan bir ürün olmasına rağmen abdominal bölge adezyonlarında kullanım oranı %58 civarında olup, bu alanda en çok kullanılan üründür [16], [108]. Fare, sıçan, tavşan ve köpek kobaylarında olumlu yöndeki etkisi gözlenen Seprafilm®, 5000'in üzerinde insanda da denenmiş ve adezyonun şiddetini, yapışkanlığını, uzamasını ve alanını azaltıcı yönde etkilediği görülmüştür [16], [19], [109], [110], [111]. Ancak bazı klinik çalışmalar ise Seprafilm®'in adezyonların sadece yapışkanlığını azalttığı; şiddetini ise etkilemediği sonucuna ulaşmıştır [16], [112], [113].

Seprafilm®, biyouyumluluk yönünden sıçan ve tavşan kobaylarda olumlu sonuçlar vermiştir [16], [111], [114]. İnsan vücudu üzerinde yapılan çalışmalar ise genellikle, hayvan kobaylar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçları destekleyici yönde çıktılar vermesine karşın birkaç çalışmada Seprafilm®'in enflamasyonu arttırıcı yönde etki yarattığı da yayınlanmıştır [16].

Klinik sınırlamanın yanında, operasyon bölgesindeki kullanım zorluğu da Seprafilm®'in kullanımını kısıtlayıcı yönde etki yapmaktadır [16]. Birçok klinisyen Seprafilm®'in gevrek ve yapışkan yapıda olduğunu belirtmiştir [16], [17], [18], [104], [115], [116]. Bu durum Seprafilm®'in laparoskopik uygulamalarda kullanılamamasına ve açık operasyonların zorunlu olarak yapılmasına neden olmaktadır [16], [17], [18], [104].

Interceed®

Interceed®, okside rejenere selüloz kullanılarak üretilen, biyolojik ortamda 1-2 hafta içerisinde çözünebilen tabaka formda bir membrandır [16], [17]. Birçok hayvan deneyi, Interceed®'in klinik olarak kullanımına elverişli olduğunu söylese de, bazı sonuçlar Interceed®'in adezyonlara karşı etkisiz kaldığını da belirtmektedir [117], [118], [119], [120], [121]. İnsan vücudunda yürütülen kontrol çalışmalarında ise Interceed®'in adezyon yapışkanlığı, uzaması veya şiddeti gibi olgulardan birini, birkaçını veya tamamını azalttığı gözlemlenmiştir [16], [19], [122], [123], [124], [125], [126], [127], [128].

Literatürde yer alan birçok araştırma Interceed®'in biyouyumlu yapıda olduğunu, yara bölgesi ile etkileşim içinde olmadığını; ancak bazı durumlarda adezyonu arttırıcı etki yaptığını belirtmiştir [16]. Fareler üzerinde yürütülen çalışmalarda, ilgili bölgeye uygulanan Interceed® membranın lökosit salımını arttırdığı, bu durumun ise mezotelyal

hücreleri etkileyerek enflamasyonu arttırması sonucu adezyon oluşumunu tetiklediği görülmüştür [16], [130], [131].

Interceed®, uygulama esnasında klinisyenlere birçok sınırlama getirmektedir [16]. Interceed®'in Seprafilm®'e karşı kullanım kolaylığı ve dikiş gerektirmeksizin hücreler ile uyumlu biçimde yerleştirilebilmesi gibi avantajlarına karşın; operasyon ortamının temizlenmeden uygulanamaması gibi kısıtlayıcı yönleri de bulunmaktadır [16], [104], [129]. Tabaka formunda membranın kan filitrasyonuna maruz kalması, membranı adezyonlara karşı tamamen etkisiz bırakmakta ve bu durumda yerleştirme esnasında bölgedeki kanın tamamen temizlenmesini mecbur bırakmatadır [16], [17], [18], [104], [129]. Ayrıca Interceed®, bazı klinisyenler tarafından laparoskopik uygulamalarda da değerlendirilmesine karşın, sadece açık ameliyatlar için kullanım onayına sahiptir [16]. FDA, Interceed®'in laparoskopik yöntemle yerleştirilmesinin, açık operasyonlara göre adezyonu arttırıcı etki yaptığını belirtmektedir [16].

PLA Esaslı Tabaka Formunda Adezyon Önleyici Bariyerler

Polilaktik asit, ağız-yüz-çene ve ortopedik cerrahide yaygın olarak kullanılan ve biyoemilebilir özellikte bir implant malzemesidir. Ayrıca polilaktik asidin tabaka formunda üretilmeye elverişli yapıda olması, polilaktik asidi basit ve güvenli yerleşim için değerli bir malzeme kılmaktadır [130]. Biyoemilebilir polilaktik asit filmler, hem operasyonların veya yaralanmaların hemen ardından gerçekleşen doku adezyonunun önüne geçmede hem de hücre büyümesini destekleyici yönde yapı iskelesi görevi görmede etkili bir malzemedir [130], [131].

Günümüzde doku adezyonlarını önleme çalışmalarında iki tip fiziksel bariyer kullanılmaktadır. Bu bariyerler biyoemilebilir ve biyoemilemez olarak literatürde yer almaktadır. Biyoemilemez bariyerler, vücut tarafından yabancı madde olarak görülmekte ve vücudun uzun süreler boyunca reaksiyon göstermesine neden olmaktadırlar. Vücudun verdiği reaksiyonlar ise ikincil operasyonlar esnasında enfeksiyon riskinin artması ve fibrozis gelişimi ike tıkanıklıkların oluşması sonucunu doğurmaktadır.

Polilaktit esaslı biyoemilebilir membranlar ise yara ve çevresine olumsuz yönde etkilemediklerinden fibrozis oluşumunu tetiklememektedir. Ek olarak PLA, su ve CO_2 ile haftalar içinde metabolize olarak solunum yolu ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Kan veya diğer harici maddelerin ortamda bulunması ile etkisini kaybetmeyen PLA, şekillendirilebilme kabiliyetinden dolayı dikiş ile veya dikiş olmaksızın uygulanabilme özgürlüğünü de uygulayıcılara vermektedir [132].

2.3.2 Sıvı ve Jel Formunda Adezyon Önleyici Bariyerler

Sıvı veya jel bariyerler, klinik uygulamalarda adezyon bariyerliği beklentilerinin altında kalmalarına karşın; sadece Adept® adlı %4 ikodekstrin içerikli ürün FDA tarafından kullanım onayı almıştır. Baxter Healthcare firmasının bir ürünü olan Adept®, viskoz olmayan, izoozmotik özellikte ve en önemlisi laparoskopik uygulamalara elverişlidir. Enfeksiyonlu ve mısır nişastasına karşı alerjisi olan hastalarda, karın bölgesindeki açık operasyonlarda, bağırsağın çıkarıldığı durumlarda ve apandisit ameliyatlarında Adept®'in kullanımı, yara açılmalarına, deri fissürlerinin oluşmasına, ananstomotik rahatsızlıklara, bağırsak tıkanıklıklarına veya karınzarı iltihabına yol açabildiğinden sınırlı bir kullanım alanına sahiptir.

Sıvı ve jel formda bariyerlerin, adezyon bariyerliği uygulamalarında sıklıkla tercih edilmemesine karşın; kullanımı ile sağlanan en önemli avantaj doku geometrisini birebir kaplamasıdır. Ayrıca herhangi bir geometride bulunmadığından dolayı bu formda bariyerler laparoskopik olarak rahatlıkla uygulanabilmektedir. Sıvı ve jel formda bariyerler genellikle biyouyumlu yapıda bulunmasına karşın bazı bariyerlerin dokuların reaksiyon vermesine neden olduğu ve bu durumun sonucu olarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği görülmüştür [16].

Klinik araştırmacılar, adezyon patojenesisinin operasyonu takip eden 7 - 10 gün arasında gerçekleştiğini belirtmektedir [16], [17]. Bu durum, sıvı veya jellerin hızlı biyoçözünmesi nedeniyle aşırı derecede fazla sıvı veya jelin uygulanmasını mecbur kılmaktadır. Aşırı uygulamalar ise hem ödem oluşumunu tetiklemekte hem de hasta masraflarını arttırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı sıvı veya jel formda bariyerlerin uygulama alanları oldukça kısıtlıdır [16].

2.3.3 Ameliyat Protokolleri

Operasyon sırasında çeşitli doku adezyonu önleme teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır [16]. Klinisyenin doku adezyonu oluşumu üzerindeki etkisini azaltmak ve mümkün olduğunca dar bir alanda operasyonun gerçekleşmesi ile doku adezyonundan etkilenecek bölgeleri asgari seviyede tutmak operasyonlar esnasında alınacak önlemlerin temelini oluşturmaktadır [16], [17]. Bu hedefteki stratejilerin yaygın olarak kullanılanları, mümkün olduğunca mikrocerrahiyi tercih etmek, pudralı eldiven kullanmaktan kaçınmak, doku temasını ve buna bağlı travmaları asgari seviyeye indirmek, asgari seviyede elektrocerrahi uygulamalarını kullanmak, kanamanın kontrollü olarak durdurulması, mümkün olduğunca küçük ve biyouyumlu dikişlerin kullanılması ile dokunun nemlenmesinin önüne geçilmesidir [16], [18], [129], [133], [134].

Sayılan bu teknikler klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmasına karşın, adezyonlar hala oluşmaktadır. Dahası, insanlar üzerinde iyi ve kötü operasyon tekniklerine bağlı kör deneylerin uygulanması da etik olarak mümkün değildir [16], [18]. Bir araştırmada pudralı ve pudrasız eldiven kullanımının sıçanlarda görülen doku adezyonu üzerine etkisi incelenmiş ve pudrasız eldiven kullanımının adezyonları önlemede Seprafilm® kadar etkili olduğu belirtilmiştir [16], [135]. Doku adezyonunu önleme amaçlı uygulanan prosedürler Çizelge 2.3'te incelenmiştir.

Çizelge 2.3 Operasyonel prosedürlerin doku adezyonu üzerine etkileri [16]

Terapi	Verimlilik ve Spesifik Özellikler
Laparoskopi	• İnsan veya hayvan deneylerinde adezyonu genellikle azalttığı gözlenmiştir. • Tüm operasyonlar laparoskopik olarak uygulanamamaktadır. • Kısa süreli laparoskopilerde peritonyumun fibrinolitik aktivitesi artmamaktadır.
Hiperbarik O_2	• Adezyonları arttırmakta etkili bir çözüm değildir.
CO_2 Üflenmesi	• Sıçanlarda kısıtlı bir etki göstermiştir.
Pnömoperituan	• Sıçanlarda abnormal doku hastalıklarını önlemiştir. • Açık operasyonlarda kullanılamamaktadır.
Isıtılmış-nemlendirilmiş CO_2 uygulanması	• Soğuk kontrol deneylerine göre sıçanlarda adezyonu önlemiştir.
Vücut sıcaklığını 32°C'ye düşürmek	• Fare kobaylarda belirli oranlarda etki göstermiştir.

2.3.4 Hücresel Stratejiler

Doku adezyonunu önlemede hücresel stratejiler, mezotelyal hücre defektlerinin sağlıklı doku ve hücreler ile değiştirilmesi sonucu adezyon patojenosisinin önüne geçme hedefiyle gerçekleştirilmektedir. Ancak bu stratejiler hem yara iyileşmesi üzerine etkileri yönünden hem de biyouyumluluk yönünden önemli riskler taşımaktadır. Ayrıca bu tür çalışmaların sonuçlarını insan deneyleri üzerinden karakterize eden bir çalışma henüz gerçekleştirilmemiş olup, bu alanda sadece çok küçük hayvan deneyleri gerçekleştirilip yayınlanmıştır.

Defektli hücre yerine yerleştirilmek üzere kullanılan mezenşimal stem hücreleri çok nadir bulunan ve saflaştırılması zor ürünlerdir. Malzemenin vücut içerisinde çözünerek ortamdan uzaklaşması ile görevini tamamlayacak bu tür malzemeler için klinisyenler ikincil bir operasyona ihtiyaç duymayacaktır. Ek olarak, stem hücreleri bir akışkan veya jel ile taşınabildiğinden bu hücrelerin laparoskopik uygulamalarda kullanımı uygundur. Ancak, amniyotik membranın doğrudan kullanımında, tabaka formda adezyon önleyici bariyerlerde karşılaşılan sorunlar tekrardan ortaya çıkmaktadır.

İlgili alanda kullanılan malzemelerin raf ömrünün kısa olması, henüz yeterince araştırılmış olmaması ve uygulamadaki kullanım güçlükleri bu amaçla üretilen malzemelerin kullanımını sınırlamaktadır. Çizelge 2.4'te hücresel stratejilerin etkileri yer almaktadır [16].

Çizelge 2.4 Hücresel stratejilerin doku adezyonuna etkileri [16]

Terapi	**Verimlilik ve Spesifik Özellikler**
Tuz İçerisinde Nakledilmiş Mezenşimal Stem Hücresi Uygulaması	• Sıçanlarda belirli oranlarda etki göstermiştir. • Hücre iyileşmesi için progenitör hücre kaynağı oluşturmaktadır.
İnsan Amniyotik Membranının Uygulanması	• Sıçanlarda belirli oranlarda etki göstermiştir. • Seprafilm® kadar etki göstermemiştir.

2.3.5 Eczacılık Ürünleri

Ecazcılık ürünleri ve bu ürünlerin temelini oluşturan ilaçlar, adezyon önleyici terapilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok farklı ilaç, hayvan kobaylarda denenmiş olup, sadece bazılarının belirli ölçülerde etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Ancak bu tarz ilaçların kontrollü deneyleri insanlar üzerinde henüz yapılmamış ve dolayısıyla adezyona karşı marjinal etkileri henüz net olarak belirlenememiştir.

Literatür araştırmaları, adezyonu önlemek amacıyla kullanılan ekstraselüler mediyatörlerin (aracıların), adezyonu önlemede tek başına yeterli olmadıklarını belirtmektedir. Dahası, çoklu mediyatör kullanımının adezyon oluşumunu tetiklediği de

bilinmektedir. Ayrıca bu medyatörlerin hücre üzerinde, aralarında hücre metabolizması ve hücre sağlığı ile ilgili olanlar başta olmak üzere, birçok etkisi bulunmaktadır. Birden fazla mediyatörün kontrolsüz olarak uygulanması ise hücre için ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle, ancak intraselüler hedefe yönelik uygulamalar lüzumsuz adezyonu ortadan kaldırmaya ve mümkün olduğunca az yan etki bırakmaya uygundur.

İlaçların salım özellikleri de adezyon önleyici uygulamalarda kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu ilaçların çoğu tuz içerisinde yer almakla birlikte, tek seferde adezyonu önlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu amaçla üretilen ilaçlardan ise açık veya laparoskopik ameliyatlarda kullanılmak üzere bir akışkan vasıtasıyla taşınmaya elverişli olması beklenmektedir.

Birçok ilaç kendinden beklenen yüksek etkinliği lokal ve kontrollü uygulamalarda gösterebilmektedir [16]. Mezotelyumun geniş absorbsiyon kapasitesi, ilaçları kolaylıkla vücudun geri kalanına dağıtmaktadır [18]. Bu etki ise ilaçların lokal verimliliğini düşürmekte ve sistemik yan etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Bu etkinin ortadan kaldırılması için bu tür ilaçların katı veya jel formda bariyerler ile taşınarak hücre üzerinde uygulanmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu sayede doğrudan hücre peritoneumuna yönlendirilebilen ilaçlar, substratlar ile salım süresi saat-gün mertebesinde değişebilecek şekilde modifiye edilebilmektedir. Ek olarak bir ilave araç ile taşınması, ilaçların yan etkilerini ve gerekli olan ilaç miktarını da asgari seviyeye indirmektedir [16].

2.3.6 Tedavi Kombinasyonları

Tedavi kombinasyonları, herhangi bir bağımsız terapinin üstün yönlerinin, diğer terapilerin üstün yönleri ile desteklenmesi ile, temel malzemeye kıyasla daha üstün özelliklere sahip bir kombine malzeme üretme potansiyeli göz önüne alınarak yaygın olarak uygulanmaktadır. Sadece birkaç farklı kombinasyon insanlar üzerinde denenmesine karşın bu denemelerden olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu etki ise kombinasyonu oluşturan bileşenlerin her birinin kombinasyonu oluşturan bileşenlerin, adezyon oluşumunun farklı basamaklarını etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Söz konusu kombinasyonlar, bireysel tedavilerde yer alan kısıtlamaların önüne geçmek için sıklıkla tercih edilen uygulamalar olup; Çizelge 2.5'te derlenmiştir [16].

Çizelge 2.5 Tedavi kombinasyonlarının doku adezyonu üzerine etkileri [16]

Terapi	**Verimlilik ve Spesifik Özellikler**
Interceed® + Heparin	• Hayvan kobaylarda belirli oranda etki göstermiştir. • İnsan vücudunda, Interceed®'in yalnız başına gösterdiği etkiden daha olumlu bir etki göstermemiştir.
Seprafilm® + Heparin	• İnsan vücudunda, Seprafilm® veya Heparin®'in yalnız başına gösterdiği etkiden daha olumlu bir etki göstermemiştir.
Seprafilm® + E Vitamini	• İnsan vücudunda, Seprafilm® veya E vitamininin yalnız başına gösterdiği etkiden daha olumlu bir etki göstermemiştir.
Doku plazminojen aktivatörü + Hidrojel	• Sıçan kobaylarda adezyonu önleyici yönde etki göstermiştir. Tedavi kombinasyonlarının sonucu, bireysel tedavilerden daha olumludur.
Doku plazminojen aktivatörü + Karboksi Metil Selüloz (CMC)	• Sıçan kobaylarda adezyonu önleyici, adezyonun şiddetini ve uzamasını azaltıcı yönde etki göstermiştir.
PLLA/PEG Jel Film + İbuprofen	• Sıçan ve in vitro modellerde belirli oranda etki göstermiştir. • İlacın sistemik olarak dağılmasının önüne geçilmiştir.
Viskoz emülsiyon + RGD* içerikli peptit	• Tavşan modellerde belirli oranda etki göstermiştir. * R: Arginin, G: Glisin, D: Aspartat
Poli(p-Dioksanon) Fiber Yapıları + Transilast	• Tedavi kombinasyonlarının sonucu, bireysel tedavilerden çok daha olumludur. • Tavşanlarda ilacın sistemik olarak dağılmasının önüne geçilememiştir.
CMC + Poli(Etilen Oksit) (PEO) + Oxiplex (Kalsiyum)	• Film ve jel formları hayvan kobaylarda etki göstermiştir. İnsanlarda belirli oranda etki göstermiştir. • Yapıda CMC, adezyon bariyeri olarak, PEO, doku yüzeylerine salım için protein kaynağı olarak ve kalsiyum reoloji düzenleyici olarak görev yapmaktadır.

Çizelge 2.6 (Çizelge 2.5'in devamıdır) Tedavi kombinasyonlarının doku adezyonu üzerine etkileri [16]

Çapraz bağlı hiyalüronan hidrojel + Kovalent bağlı Miyomycin C	• Tedavi kombinasyonlarının sonucu, bireysel tedavilerden çok daha olumludur. • Bir antibiyotik olan Miyomycin C, ön adezyonların önüne geçerek adezyon oluşumunu engellemektedir. • Yara iyileşme sürecine etki edebilmektedir.
PLGA Nonwoven Nanofibröz Membran + Cefoxitin (Antibiyotik)	• Sıçanlarda %100 olumlu etki göstermiştir. • İlaç ve membran çalışması uyum içinde gerçekleşmiştir. • PLGA membran hücre adezyonuna ve proliferasyonuna sebebiyet verdiğinden standart bir tedavi metodu değildir.
Poli(ε-kaprolakton) Ped + Ornidazol (Antibiyotik)	• Tedavi kombinasyonlarının sonucu, bireysel tedavilerden çok daha olumludur.
Interceed® + Leuprolide (Östrojen düşürücü)	• Kombinasyon tedavi tavşan kobaylarda fibrozisi azaltsa da, toplam etki Leuprolide'in tek başına gösterdiğinden fazla değildir.
CO_2 içerisinde %3-%4 O_2 karışımı + Dexamethasone veya Hyalobarrier (Laparoskopi Esnasında)	• Tedavi kombinasyonlarının sonucu, bireysel tedaviler ile kıyaslanabilir sonuçlar vermiştir.
Phosphatidylcholine + tPA	• Sıçan modellerde Seprafilm'e oranla daha etkili sonuçlar vermiştir. • Tedavi kombinasyonlarının sonucu, bireysel tedaviler ile kıyaslanabilir sonuçlar vermiştir.
Fibrin + Traneksimik Asit (Adhexil)	• Sıçan ve tavşan kobaylarda belirli oranlarda etkinlik göstermiştir. • Tavşan kobaylarda Seprafilm, SprayGel ve Interceed'e oranla çok daha iyi sonuçlar vermiştir. • Traneksimik asit bir antifibrinolitik ajandır.

BÖLÜM 3

POLİ(LAKTİK ASİT) ESASLI DOKU ADEZYONU ÖNLEYİCİ FİLMLER

3.1 Poli(Laktik Asit) (PLA)

PLA, petrol ürünlerinin yerini almaya aday olan polimerlerin en önemlilerinden biridir. Lineer ve alifatik bir termoplastik polimer olan PLA, şeker, mısır, patates, kamış ve pancar gibi %100 yenilenebilir kaynaklardan üretilebilmektedir [136]. PLA, laktik asidin (2-hidroksi propiyonik asit) fermantasyon veya kimyasal sentezi ile üretilmektedir [121].

PLA üretiminde endüstriyel olarak en çok tercih edilen metot, yenilenebilir zirai kaynakların fermantasyonu ile elde edilen laktik asidin depolimerizasyon ürünü olan laktidin halka açılması polimerizasyonu sonucu sentezlenmesidir [137]. Endüstriyel açıdan yaygın olarak kullanılan laktit izomerleri L-laktit ve D,L-laktittir [136]. Bu durumun nedenleri kimyasal sentez metodunun sahip olduğu kısıtlamalardır. Bu kısıtlamalar:

- Yan ürünlerin oluşması nedeni ile kapasitenin sınırlanması,
- İstenen özellikte L-laktik asit ve stereoizomerlerinin üretiminin zorluğu,
- Yüksek üretim maliyeti olarak sıralanmaktadır [121], [138], [139].

Laktik asidin endüstriyel olarak üretiminde yaygın olarak kullanılan metot homofermantatif fermantasyondur. Bu metot ile yüksek verimde, düşük miktarda yan ürün açığa çıkararak ve saf üretim yapmak mümkün olmaktadır [140]. Lactabacillus türü bakterilerin kullanıldığı fermantasyonda kullanılan bakteri türleri Lactabacillus delbrueckii, Lactabacillus amylaphilus, Lactabacillus bulgaricus ve Lactabacillus

leichmanii'dir [121]. Fermantasyon işlemi sırasında pH 5.4 ile 6.4, sıcaklık ise 38 ile 42°C arasında değişmektedir [139], [140].

PLA, sahip olduğu biyouyumluluk ve biyoçözünürlük özelliklerinin yanında stereokimyası ve molekül ağırlığı ile doğrudan bağlantılı olarak olumlu mekanik özelliklere de sahiptir. Bu duruma ilave olarak PLA, döküm parçaları, fiberler ve filmlerin üretimine çok elverişlidir [136], [141].

PLA, sahip olduğu değerli özellikler nedeniyle endüstride kendine geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. PLA'nın endüstriyel gelişimi incelendiğinde, PLA kullanılarak üretilen ilk malzemelerin birim maliyetlerinin yüksek olması nedeni ile bu ürünlerin kendine medikal sektöründe pazar bulduğu görülmektedir. Ancak günümüzde üretim kapasitesinin artması ve yüksek molekül ağırlıklı PLA'nın üretimi için yenilikçi metotların geliştirilmesi ile üretim maliyeti düşürülmüştür [136], [138], [142].

PLA'nın sahip olduğu transparanlık, düşük toksisite ve çevreye duyarlılık özellikleri, ambalaj sektörü için PLA'yı değerli bir hammadde yapmaktadır. Ancak, düşük kristaliniteli ve gevrek yapısı ile zayıf gaz bariyerlik özelliği PLA'nın kullanım alanını sınırlamaktadır [136], [143], [144].

3.2 Poli(Laktik Asit)'in Özellikleri

3.2.1 Poli(Laktik Asit)'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Laktik asitten oluşan homopolimerler, oda koşullarında beyaz toz halinde bulunurlarken; yüksek molekül ağırlıklı PLA, renksiz, parlak ve rijit bir termoplastik malzemedir. Bu özellikleri bakımında polistiren ile benzerlik göstermektedir [145].

Laktik asidin iki farklı izomeri bulunmakta ve bu izomerler 4 farklı malzeme üretimini mümkün kılmaktadır. Bu malzemelerden ilki PDLA yani, Poli(D-laktik asit)'tir. PDLA düzenli zincir yapısına sahip ve kristalin bir malzemedir. Diğer bir malzeme ise PLLA yani Poli(L-laktik asit)'tir. Hemikristalin yapıda olan PLLA, neredeyse düzenli bir zincir yapısına sahiptir. PDLLA, yani Poli(D,L-laktik asit) ise amorf yapıda bir malzemedir. Bu gruba ait son malzeme ise mezo-laktik asit kullanılarak üretilen mezo-PLA'dır. PDLA, PLLA ve PDLLA benzen, kloroform, dioksan gibi çözücülerde çözünmektedir. PLA'nın

degredasyonu (çözünmesi) esnasında ise hidrolaz enzimlerine ihtiyaç duyulmaksızın proses gerçekleşmektedir. PLA, morfolojisi, izomer oranı ve ortam sıcaklığına bağlı olarak çevresel koşullarda yarı çözünme ömrünü 6 ay ile 2 yıl aralığında tamamlamaktadır [145]. Çizelge 3.1'de farklı PLA polimerlerine ait özelliklere yer verilmelidir.

Çizelge 3.1 PLA'nın fiziksel ve kimyasal özellikleri [145]

Özellikler	**PDLA**	**PLLA**	**PDLLA**
Çözünürlük	Benzen, kloroform, THF gibi çözücülerde çözünürken, etanol, metanol gibi çözücülerde çözünmez		
Kristalinite	Kristalin	Yarıkristalin	Amorf
T_m [°C]	≈180	≈180	Değişken
T_g [°C]	≈50 - 60	≈55 - 60	Değişken
Dekompozisyon Sıcaklığı [°C]	≈200	≈200	185 - 200
Kopma Uzaması [%]	20 - 30	20 - 30	Değişken
Kopma Dayanımı [g/d]	4.0 - 5.0	5.0 - 6.0	Değişken
37°C'de normal tuzda yarı ömür	4-6 ay	4-6 ay	2-3 ay

PLA'nın molar ağırlığı ve molar kütle dağılımı işlenebilirlik, mekanik özellikler, degredasyon karakteristiği gibi özelliklerini doğrudan etkilemektedir. PLA polimerinin molar ağırlığı genellikle GPC veya seyreltik solüsyon viskozimetrelerinde ölçülebilmektedir. GPC grafiği ayrıca polimerin modalite verimi hakkında da bilgiler vermektedir [146]. PLA'nın GPC analizinde kullanılan en yaygın iki çözelti ise kloroform ve tetrahidrofurandır [147].

PLA, termoplastik bir polimer olup ergime noktasının üzerine çıkıldığında kolayca şekillendirilebilmektedir. PLA'nın ergime (T_m) ve camsı geçiş (T_g) sıcaklıkları özellikle molekül ağırlığı ve optik saflık ile ilgilidir. Ambalaj ve biyomedikal sektöründe kullanımı çok yaygın olan PLA'nın üzerindeki en etkili parametreler özellikle T_m ve T_g değerleridir [141], [147].

Camsı geçiş sıcaklığı (T_g), kristalizasyon sıcaklığı (T_c) ve ergime noktası (T_m) entalpiye bağlı dönüşümlerden oluşmaktadır. PLA'nın ısıl geçiş sıcaklıkları genellikle 10°C/dk ısıtma hızı ile DSC cihazında belirlenmektedir. Ayrıca DSC analizinden elde edilen bilgiler ile birlikte PLA'nın kristallik yüzdesi de hesaplanabilmektedir. PLA'nın denge erime noktası (Tm_0), polimerin stereokimyasal yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, çok çeşitli metotlar kullanılarak hesaplanabilmektedir [148]. Yüksek molekül ağırlıklı PLA'nın ergime sıcaklığı 170-180°C arasında iken, denge ergime sıcaklığı ise 207°C'dir. Bu durumu oluşturan temel neden enantiyometrik ve diğer impüritelerin PLA üretiminde mükemmel kristal oluşumunu engellemesidir [147]. Laktik asit bazlı polimerlerin kristalinitelerinin hesaplanmasında, yüksek molekül ağırlıklı PLA'nın teorik maksimum kristalinitesine oranlanması metodu izlenir. %100 kristalin PLA'nın ergime entalpisi hakkında literatürde farklı görüşler olmasına rağmen [149], [150], [151]; genellikle 93 J/g değeri, %100 kristalin PLA'nın ergimesi için gerekli entalpi değeri olarak kabul edilmektedir [147], [152].

3.2.2 Poli(Laktik Asit)'in Film Üretimine Yönelik Özellikleri

3.2.2.1 Transparanlık

540-560 nm arasındaki görünür ışığın geçirinimi olarak adlandırılan transparanlık ambalaj sektöründe kritik öneme sahiptir. Ambalaj sektöründe yaygın olarak kullanılan PET ve PS hammaddelerine kıyasla PLA daha yüksek bir transparanlık değerine sahiptir [136].

3.2.2.2 Biyoçözünürlük

PLA'nın biyoçözünürlüğü iki kademede gerçekleşmektedir. Bu aşamalar hidrolitik ve enzimatik çözünürlüktür. Molekül ağırlığı, kristalinite, zincir esnekliği, boyut ve morfoloji

çözünme hızını etkileyen ana parametrelerdir. Hidroliz, suyun polimer içine difüzyonu ve ester gruplarının enzimsel olmayan faliyetlerle rastgele parçalanması şeklinde gelişmektedir. Ester bağındaki yarılma ve ayrılmalar molekül ağırlığında azalma ile birlikte fungi veya bakteri gibi mikroorganizmaların laktik asit ve oligomerlerinin formasyonuna neden olmaktadır [153]. 10.000-20.000 g/mol civarındaki molekül ağırlığı değerleri mikropların metabolizmal faaliyetlerini yürüterek PLA'yı CO_2, su ve çürüme ürünlerine dönüştürebileceği kritik sınırdır [136], [154], [155].

3.2.2.3 Biyouyumluluk

PLA, FDA (Food Drug Administration) tarafından vücut içerisine yapılan implantasyon uygulamaları için biyouyumluluk ve çözünme sonrası toksik olmayan ürünler üretimine dair onay almıştır. PLA, insan vücudu içerisinde karbonhidrat metabolizmasının doğal ara ürünü olan laktik aside parçalanmaktadır [136], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162], [163], [164].

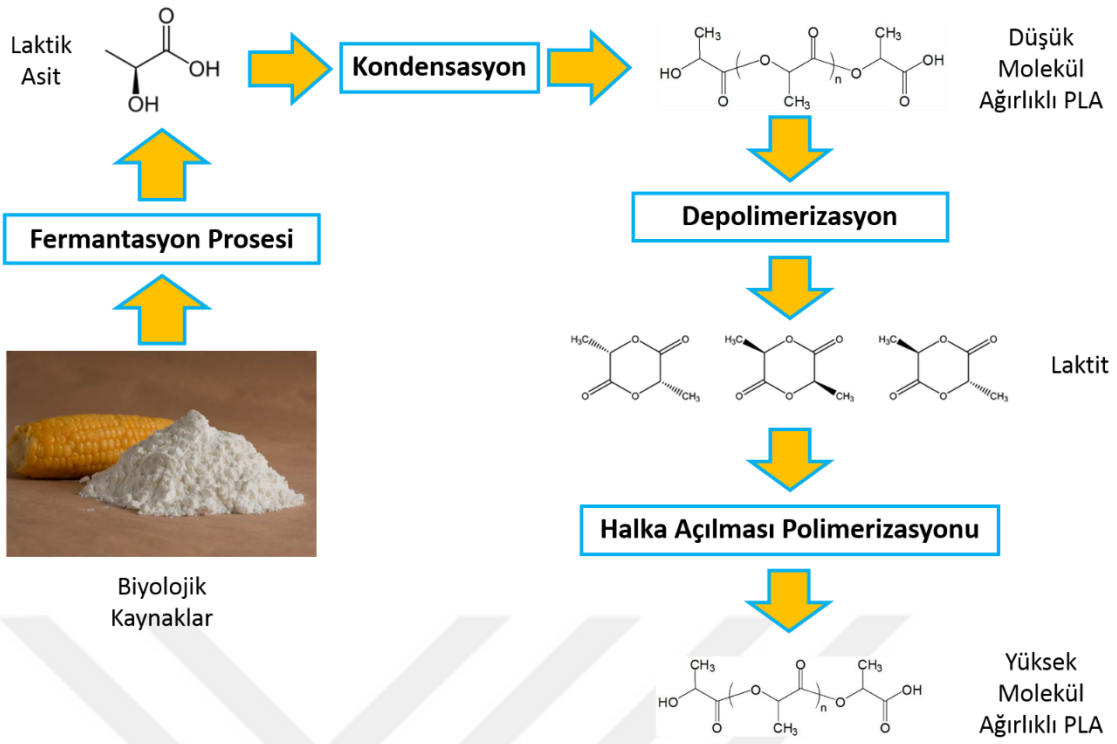
PLA'nın in vivo ortamda gerçekleşen hidrolizi, katalizör görevi gören enzimlerin varlığını gerektirmemektedir. Çözünürlük hızı ise polimerin geometrisi, izomer oranı, hidroliz işleminin gerçekleştiği sıcaklık, katalizör konsantrasyonu değerleri ve düşük molekül ağırlıklı inkilüzyonların varlığına bağlı olarak değişmektedir [136], [165], [166], [167].

3.2.2.4 İşlenebilirlik

PLA'nın endüstriyel ölçekte şekillendirilmesi genellikle ergiyik işleme prosesi üzerinden yürütülmektedir. Ticari kalitedeki PLA genellikle çift vidalı ekstrüder ile 10-50 s^{-1} kayma hızında ve 500-1000 Pa.s viskozite değeri ile üretilmektedir [136].

3.2.3 Poli(Laktik Asit) Üretiminde Kullanılan Hammaddeler

Polilaktik asit üretiminde temel olarak laktik asit ve laktit monomerleri kullanılmaktadır. Kullanılan monomerlerin türüne bağlı olarak üretilen poli(laktik asit)'in özellikleri doğrudan kontrol edilebilmektedir. Şekil 3.1'de laktik asit ve laktit kullanılarak polilaktik asit üretimine ait döngü yer almaktadır.



Şekil 3.1 Poli(laktik asit) üretimi [139]

3.2.3.1 Laktik Asit

Günümüzde endüstriyel laktik asit üretimi, hem optik olarak saf laktik asit üretimine olanak sağlaması hem de kimyasal metoda göre daha ekonomik olması nedeniyle bakteriyel karbonhidrat fermantasyonu ile gerçekleşmektedir [138]. Optik olarak saf laktik asit kullanılarak PLA sentezlenmesi impüritelerin sebep olduğu kristalinitedeki bozulmalar ve çözünürlük hızındaki değişimlerin önüne geçmek amacıyla önem kazanmaktadır. Bu nedenle sentezlenecek PLA'da istenen kalitenin yakalanabilmesi için impüritelerin giderilmesi gerekmektedir [147], [168].

Laktik asit fermantasyonu, gliserik, süksinik, formik, fumarik, pürivik veya asetik asit gibi organik asitler, metanol, etanol, bütanol gibi alkoller, alanin, serin, glutamin veya glisin gibi aminoasitler, hücre kütlelerinden üretilen protein kalıntıları, renk verici yapılar, artık besleyiciler, metabolizmal araürünler ve fermantasyon ürünleri gibi impüriteleri barındırmaktadır [147], [169], [170]. Ticari laktik asit solüsyonları 1 ppm'den az miktarda arsenik, 5 ppm'den az miktarda demir, 5 ppm'den az miktarda ağır metaller, 10 ppm'den az miktarda klorlu bileşikler, 10 ppm'den az miktarda sülfatlı bileşikler, %0,05'ten az miktarda sülfatlı küller, artık şeker, metanol ve metil ester impüritelerini

içerebilmektedir [171]. Protein ve karbonhidrat gibi impüriteler ısıtma sırasında reaksiyon karışımının kararmasına neden olabilmektedir [168].

İlgili literatürde laktik asit solüsyonları içerisindeki impüritelerin etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır [147]. Araştırmalara göre, aşamalı büyüme polimerizasyonunun verimli biçimde gerçekleşebilmesi için impüritelerin molar olarak yapının %0,05'inden az olması gerekmektedir. İmpüritelerin, kullanılan prosesler ile tamamen giderilememesine karşın, bütanol ve bütil laktat gibi impüritelerin dahili katalizör görevi görerek polimerleşmeye katkı sağladığı da bilinmektedir. Ancak katalizör etkisi gören impüriteler, polimerlerin ısıl çözünme karakteristiklerini de etkileyebilmektedir.

İmpüritelerin kantitatif olarak ölçümü termal iletkenlik dedektörü veya alev iyonizasyon dedektörü ilaveli gaz kromotografisinde yapılabilmektedir [147], [168]. PLA üretiminde kritik öneme sahip parametrelerden biri de optik olarak saf laktik asidin kullanılmasıdır. PLA, 200°C'lerin üzerine çıkıldığında rasemizasyona uğramakta ve üretilen polimerin optik saflığında düşüş olabilmektedir [168].

3.2.3.2 Laktit

Halka açılması polimerizasyonu ile üretilen PLA'nın fiziksel özellikleri üzerinde optik saflık kritik önem taşımaktadır. Laktit içindeki enantiyometrik impüriteler hem laktik asitten gelebilmekte hem de ergiyik kondensasyon prosesi veya depolimerizasyon prosesi sonucu oluşabilmektedir. Laktidin rasemizasyonu, reaksiyon kondisyonu ve laktik asit oligomerin termal çözünmesi sırasında kullanılan katalizöre bağlı olarak değişim göstermektedir [147].

Laktit, etil asetat veya toluen gibi çözücülerden rekristalize edilerek, ergiyikten ve gaz fazından saflaştırılabilmektedir. Laktidin bir çözücüden kristalizasyonu, artık çözücülerin prosesin ileri kademelerini doğrudan etkilemesi sebebiyle, verimli bir kurutma işlemi gerektirmektedir. Nem, serbest karboksilik asitler, laktik asit veya laktit asit oligomerleri, metaller ve aldehitler gibi impüriteler, halka açılması polimerizasyonunda molar ağırlıkta düşüşe neden olmaktadır. D, L- laktit, 116-119°C arasında ergime sıcaklığına sahipken, L ve D-laktit izomerleri 94-96°C aralığında ve mezo-laktit ise 43-47°C'de ergimektedir [147].

Laktit, H^1 NMR spektrumunda karakteristik bir dörtlü (quartet) göstermektedir. 5.13, 5.05, 4.97, ve 4.89 ppm değerlerinde pik verirken; 1.69 ve 1.61 ppm'de çift (dublet) pikler vermektedir. Laktidin, PLA'ya polimerizasyonunda, CH_3'ün gerinime uğrayan C-H bağları 3010 ve 2930 cm^{-1} dalga boyunda, karbonil CH'ın gerinime uğrayan C-H bağları 2950 cm^{-1} dalga boyunda ve C=O çift bağları görece olarak düşük olan 3000, 2890, 2940 ve 1750 cm^{-1} değerlerine ötelenmiş (shifting) dalga boylarında pik vermektedir. CH_3'ün, C-H bükülmesine ait 1445 ve 1380 cm^{-1}'deki ve karbonil CH'ın C-H bağlarının bükülmesine ait 1350 cm^{-1}'deki piklerinin sırasıyla 1450 ve 1375 cm^{-1} ile 1360 cm^{-1} dalga boyu değerlerine yükseldiği, fakat laktit içerisindeki C-O bağlarının geriniminden kaynaklanan 1260 ve 1100 cm^{-1} dalga boyu değerine sahip piklerde ise ötelenme olmadığı görülmüştür [147].

3.2.4 Poli(Laktik Asit)'in Halka Açılması Polimerizasyonu ile Sentezlenmesi

Laktit, halka açılması polimerizasyon mekanizması ile polilaktik aside dönüşürken bu reaksiyon, kondensasyon polimerizasyonu mekanizması ile gerçekleştirilmediğinden suyun uzaklaştırılmasına ihtiyaç duyulmamaktadır [172]. Halka açılması polimerizasyonu, açısal gerinim ve (E) konumundan (Z) konumuna ester yapısının değişimi sonucu gerçekleşmektedir [173]. Halka açılması polimerizasyonu ile 10^6 g/mol molekül ağırlığına sahip PLA hammaddesi 100-1000 ppm civarındaki katalizör konsantrasyonu ile 140-180°C ve 2-5 saat aralığında proses parametreleri ile üretilebilmektedir [172].

Laktit monomerinin halka açılması, başlatıcıların imkan verdiği boyutla sınırlı olmak üzere katyonik/anyonik/koordineli solüsyonlar veya ergiyikler ile gerçekleştirilebilmektedir. Laktit monomerinin halka açılması polimerizasyonunda kullanılan en aktif başlatıcı, yüksek sıcaklıklarda düşük rasemizasyon (optik olarak etkisiz, inaktif hale gelme) derecesine sahip olması nedeniyle stannous octoate ($Sn(Oct)_2$)'dır. $Sn(Oct)_2$ düşük toksisiteye sahip bir başlatıcı olup, FDA tarafından da onaylanmıştır [28], [29]. Eenink ve arkadaşları 1987 yılında, L-laktidin halka açılması polimerizasyonunda $Sn(Oct)_2$ başlatıcısını kullanarak literatürdeki ilk yayını [30] gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada proses parametrelerinin, polimer kalitesi üzerinde dramatik derecede etkili olduğu anlaşılmıştır. $Sn(Oct)_2$'nin kullanımının devam etmesi ile araştırmacılar reaksiyon

kinetiği üzerine de çalışmalar yürütmeye başlamışlardır. Schwach ve arkadaşları [31] katyonik polimerizasyon mekanizmasını incelerken, Kricheldorf ve arkadaşları [32], [33] ise koordinasyon-girişim mekanizmasını incelemişlerdir. Scwach ve arkadaşlarının yayınlarında [31] laktil oktoat tarafından sonlandırılmış kısa polilaktit zincirlerinin varlığı sonucuna ulaşırken, hidroksil safsızlıklarının zincir transfer ajanı olarak görev yaptıklarını ortaya koymuşlardır. Kricheldorf ve arkadaşlarının yayınlarında [32] ise benzil alkolün yardımcı-başlatıcı olarak etkisi incelenmiştir. Kricheldorf ve arkadaşlarının diğer bir yayınlarında [33] ise; 180°C'de farklı monomer/başlatıcı oranlarında polimerizasyonlar gerçekleştirilmiş olup, incelenen yapıda kayda değer sayıda oktoat polimeri son gruplarının varlığını tespit etmişlerdir. Genellikle her bir başlatıcı için bir oktoat grubunun, son gruba dönüştüğü ortaya koyulan yayında, en yüksek monomer dönüşüm oranının 180°C'de 200 monomer/başlatıcı oranında 1 saat reaksiyon süresi sonunda elde edildiği belirtilmiştir. Hyon ve arkadaşları [34], ağırlıkça %0,05 $Sn(Oct)_2$ oranında 130°C'de yığın polimerizasyonu gerçekleştirilerek bu tarihe kadar en yüksek molekül ağırlığına sahip polimeri sentezlerken, Degee ve arkadaşları [29] ise 5000 monomer/başlatıcı oranında, trifenil fosfin yardımcı başlatıcı etkisinde halka açılması polimerizasyonunun verimini önemli ölçüde arttırmayı başarmışlardır.

Puaux ve arkadaşlarının 2007 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada [28], R600 hazneli Hacke Rheocord® karıştırıcıda polimerizasyon gerçekleştirilmiş olup, 50 gram ağırlığında monomerler kontrollü sentezin gerçekleştirilebilmesi amacıyla toluen içerisinde çözündürülmüştür. Ardından çeşitli monomer/başlatıcı oranlarında 170°C, 185°C ve 195°C'de polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sonunda monomer/başlatıcı oranının 2250 olduğu çalışmada, sabit sürede monomer dönüşüm hızı yüksek sıcaklıklarda daha fazlayken, 195°C'de gerçekleşen polimerizasyonda 10. dakikada %90 oranında 50-60 dakika aralığında ise %100 oranında dönüşüm gerçekleşmiştir. Monomer/başlatıcı oranının 2250 olduğu durumda sabit sürede nümerik ortalama molekül ağırlığı yüksek sıcaklıkta daha yüksek ve düşük sıcaklıklarda daha düşük iken, molekül ağırlığı artış hızı da sıcaklık ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ayrıca yüksek sıcaklıklar ulaşılabilecek maksimum molekül ağırlığı değerlerini de arttırmaktadır. Bir diğer yandan da ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı da nümerik ortalama molekül ağırlığı değeri ile paralel yönde bir grafik göstermektedir. Monomer/başlatıcı oranının 4500

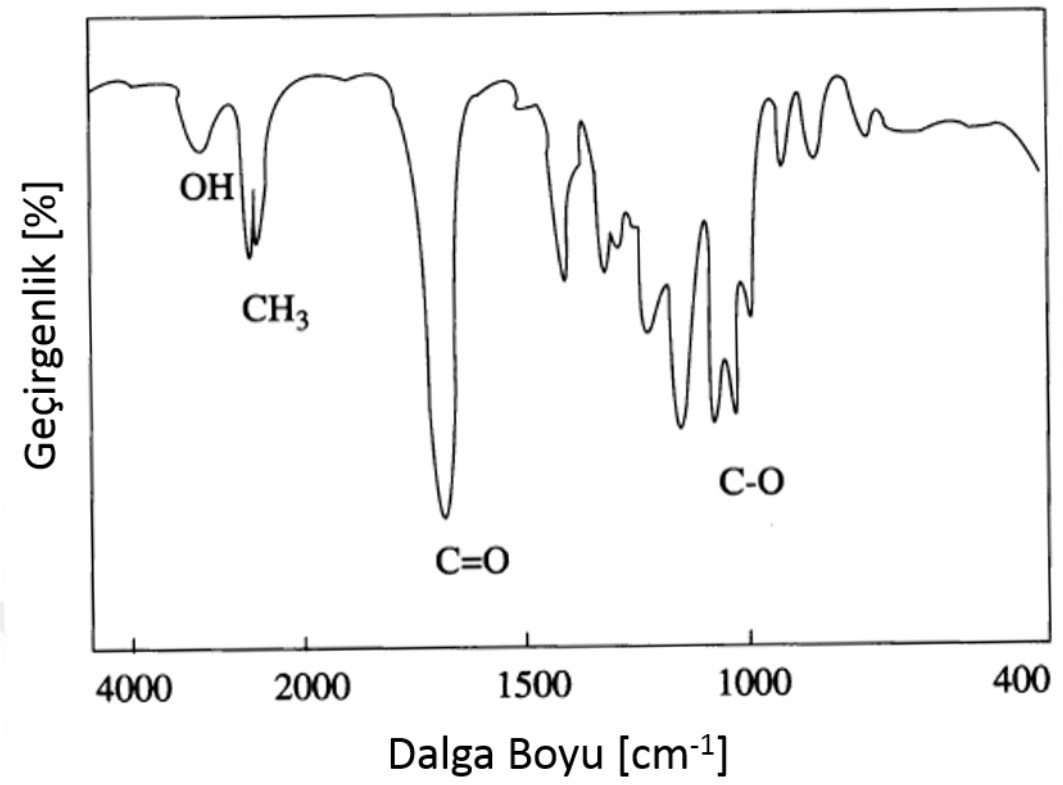
olduğu çalışmada ise sabit sürede yüksek sıcaklıklarda polimerleşme oranı daha fazladır. Aynı zamanda monomer/başlatıcı oranı arttıkça tamamen polimerleşmenin gerçekleşebilmesi için gereken süre de artmaktadır. Monomer/başlatıcı oranı arttıkça nümerik ve ağırlıkça ortalama molekül ağırlığının ulaşabileceği maksimum değer de artış göstermektedir. Motta ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada [174], ağırlıkça %70 L-laktit ve %30 D,L-laktit içeren PLDLLA polimeri halka açılması polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Sunulan çalışmada farklı monomer/başlatıcı oranları kullanılarak 72 saat boyunca, 130°C'lik yağ banyosunda ve vakum altında polimerizasyon gerçekleştirilmiş olup; polimerizasyon işleminin ardından polimerler kloroform içinde çözündürülüp, metanol ile de çöktürülmüşlerdir. Son olarak ise 8 saat boyunca vakumlu etüvde kurutmanın yapıldığı çalışmada nümerik olarak 257.816 g/mol, ağırlıkça da 529.590 g/mol değerleri elde edilen en yüksek molekül ağırlığı değerleri olup; bu değerler en yüksek polimerizasyon veriminin de elde edildiği 5257 monomer/başlatıcı oranında yakalanmıştır.

3.2.5 Poli(Laktik Asit) Sentezi Üzerinde Yürütülen Karakterizasyon Çalışmaları

3.2.5.1 FT-IR Analizi

Inkinen ve arkadaşlarının laktik asitten PLA polimerizasyonu üzerine gerçekleştirdikleri çalışmaları [168] incelendiğinde 3010 ve 2930 cm^{-1} dalga boyunda CH_3'ün gerinime uğrayan C-H bağlarına, 2950 cm^{-1} dalga boyunda karbonil CH'ın gerinime uğrayan C-H bağlarına, 1450 ve 1375 cm^{-1} dalga boyunda CH_3'ün C-H bükülmesine ait pikleri ve 1360 cm^{-1} dalga boyunda karbonil CH'ın bükülmesine ait piklerden bahsedilmiştir.

Kaitan ve arkadaşlarının çalışmalarında ise D, L laktitin polimerizasyonu ile PLA üretimi üzerine deneler gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizi ile de monomer, düşük molekül ağırlıklı PLA ve yüksek molekül ağırlıklı PLA'nın incelendiği çalışmada Şekil 3.2'de görülen spektrum elde edilmiştir [175].

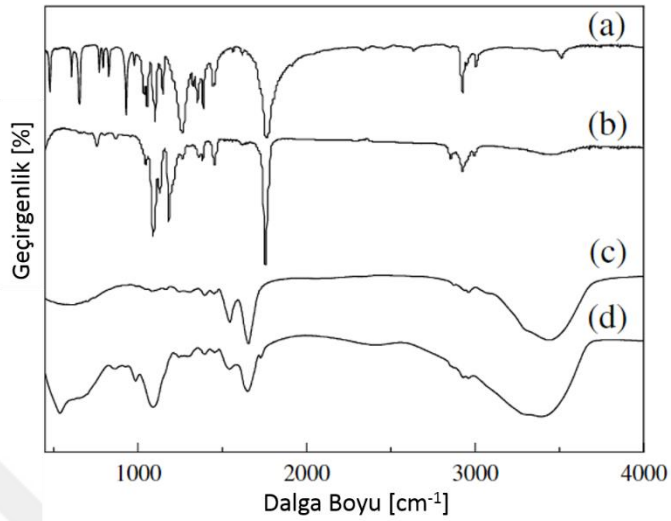


Şekil 3.2 D, L laktit monomerinin polimerizasyonu sonucu elde edilen PLA'nın FT-IR spektrumu [175]

Şekil 3.2'deki spektrum incelendiğinde, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı PLA arasındaki en temel fark 3300-3500 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde görülen OH gruplarına ait piklerdir. Polimerizasyon işlemi sonrasında son grup olarak yapıda bulunan OH'ın sayısı molekül ağırlığının artması ile azalmaktadır. Bu durum da OH'a ait piklerin şiddetini zayıflatmaktadır. Laktitten, PLA sentezine yönelik FT-IR spektrumundan takip edilebilecek bir diğer değişiklik ise monomerde gözlenilip, polimerde gözlenilmeyen 400-600 cm^{-1} dalga boyu değerleri arasındaki piklerdir [175].

Zheng ve arkadaşları ise L-laktit monomerini kullanarak gerçekleştirdiği PLA polimerizasyonuna yönelik çalışmalarında Şekil 3.3'te görülen FT-IR spektrumunu elde etmişlerdir. Spektrumdaki (b) kodlu numune PLA polimerini temsil ederken görülebileceği gibi, 3500 cm^{-1} dalga boyu değerinde OH'a ait geniş bir absorbsiyon pikine rastlanılmamaktadır. Diğer taraftan spektrum incelendiğinde 1750 cm^{-1} dalga boyu değerinde C=O gerinimine bağlı pikin, 2860 ve 2920 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde ise CH_3'ün C-H gernimine ait piklerin ve 1090 cm^{-1} dalga boyu değerinde C=O gerinimine ait

pikin yer aldığı görülmektedir [176]. Bu duruma göre literatür incelendiğinde laktit monomerinden PLA sentezinde Çizelge 3.2'de görülen unsurların bulunması gerektiği anlaşılmaktadır.



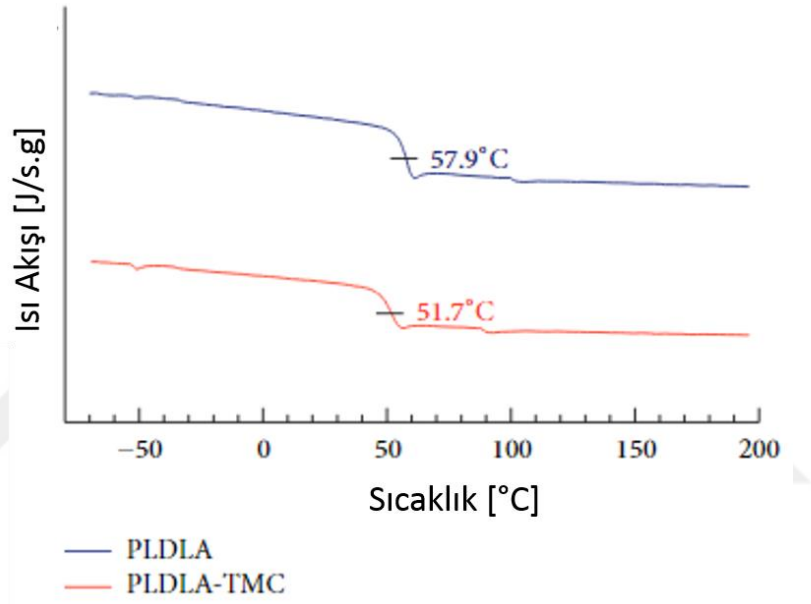
Şekil 3.3 (a) Laktik asitten elde edilen (b) polilaktik asite ait FT-IR spektrumu [176]

Çizelge 3.2 Literatüre göre PLA'nın FT-IR spektrumuna ait beklentiler [168], [175], [176]

1	**3500-3300 cm^{-1}** dalga boyu değerinde OH'a ait pik bulunmalıdır. Ancak bu pik molekül ağırlığının artışına bağlı olarak zayıflamalıdır.
2	**3920-2860 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır.
3	**1750 cm^{-1}** dalga boyu değerinde C=O gerinimine bağlı pik görülmelidir.
4	**1450-1375 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır.
5	**1360 cm^{-1}** dalga boyu değerinde karbonil CH'ın bükülmesine ait pik görülmelidir.
6	**1090 cm^{-1}** dalga boyu değerinde ester C=O gerinimine ait adsorbsiyon bantları görülmelidir.
7	**935 cm^{-1}** dalga boyu değerinde L-laktit monomerinde görülen pik görülmemelidir.
8	**600-400 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde spektrum görece olarak düz devam etmelidir.

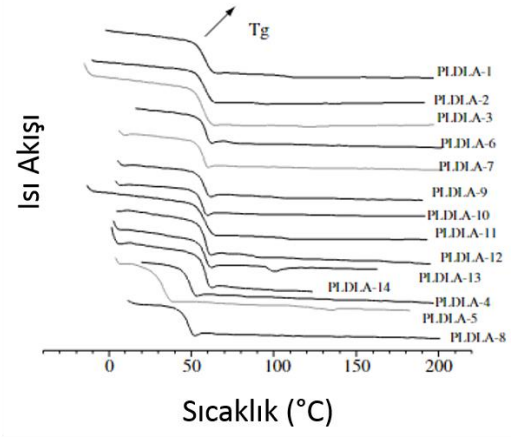
3.2.5.2 DSC Analizi

Messias ve arkadaşları 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yaptıkları DSC analizinde, %70 L ve %30 D, L laktit monomerlerinden üretilen polimerleri önce 200°C'ye ısıtmışlardır. Ardından -50°C'ye soğutulan polimerler takip eden süreçte 200°C'ye tekrar ısıtılmış olup, çalışma süresince 5°C/dk ısıtma veya soğutma hızı ile 5 ml/dk N_2 geçiş hızı sabit tutulmuştur. 130°C'de 48 saat polimerizasyon süresi ile elde edilen ürüne ait DSC grafiği Şekil 3.4'te verilmiş olup; analiz sonucu T_g değeri 57,9°C, numune yapısı ise amorf olarak saptanmıştır [177].



Şekil 3.4 Messias ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimere ait DSC grafiği [177]

Motta ve arkadaşlarının %70 L ve %30 D, L laktit bileşimli polimerlerin üretilmesinde monomer/başlatıcı oranının etkisini incelediği çalışmalarında Şekil 3.5'teki gibi DSC grafikleri elde edilirken, 15 farklı oranın sadece 3 tanesinde yarı kristalin yapıya rastlanılmıştır. 5010 ve 7000 değerleri arasında monomer/başlatıcı oranının denendiği çalışmalarda 6518, 6555 ve 7000 monomer/başlatıcı oranında yarı kristalin yapıya rastlanılmış olup, bu 3 numunenin ergime sıcaklığı sırasıyla 118, 135 ve 118°C olarak bulunmuştur. Polimerlerin T_g değerleri ise 48-59°C arasında değişirken, ağırlıklı olarak T_g değerinin 58-59°C bandında seyrettiği görülmüştür [174].



Şekil 3.5 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimere ait DSC grafiği [177]

Surrao ve arkadaşları ise çalışmalarında sentezledikleri poli(%82 L - co - %18 D, L laktit) ve poli(%81 L - co - %19 D, L laktit) bileşimine sahip polimerler üzerinde gerçekleştirdikleri DSC analizini -80°C ile 200°C arasında 10°C/dk ısıtma ve soğutma hızı parametreleri ile gerçekleştirmişlerdir. Motta ve Messiasın çalışmalarından farklı olmak üzere ergime sıcaklığının saptanabildiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar Çizelge 3.3'te verilmiştir [178].

Çizelge 3.3 Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait DSC analizi sonuçları [178]

Polimer Bileşimi	**Monomer/Başlatıcı Oranı**	**T_g [°C]**	**T_m [°C]**	**%Kristalinite**
Poli(%82 L - co - %18 D, L laktit)	1000/1	56	131	29
Poli(%81 L - co - %19 D, L laktit)	1000/1	58	132	29

Çizelge 3.3'te de görülebileceği gibi numune yapısının kristalinitesi, numune yapısının yarı kristalin olmasından dolayı hesaplanabilmiştir. Numunelerin kristalinitesi Formül 3.1'e göre hesaplanırken; formüldeki ΔH_m değeri polimer kompozitin ergime entalpisi

(J/g), Φ_{PLA} PLA'nın kompozit içerisindeki yüzdesi ve $\Delta \mathrm{H}_{\mathrm{m}}^{0}$ %100 kristalin PLA'nın ergime entalpisi iken literatürde 93,6 J/g olarak kabul edilmektedir [178], [179].

$$\%Kristalinite = \frac{\Delta H_m / \Phi_{PLA}}{\Delta H_m^0} \times 100 \quad (3.1)$$

Çizelge 3.3'te de görülebileceği üzere numune bileşimi değiştiğinde numunenin DSC analizine dayalı sonuçlarında büyük değişimler gözlenmemiştir [178].

3.2.5.3 GPC Analizi

Messias ve arkadaşları çalışmalarında 130°C çalışma sıcaklığı ve 48 saat polimerizasyon süresi parametrelerini kullanarak poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde polimerleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen polimerlere tetrahidrofuran (THF) mobil fazı ve 1 mL/dk besleme hızı değeri kullanılarak GPC analizi gerçekleştirilmiş ve polimerin molekül ağırlığı saptanmıştır. Trimetilen klorür (TMC) katkısı ile üretilen ürünlerde ağırlıkça %TMC ilavesinin molekül ağırlığına etkisi incelenmiş olup, bu etkinin incelendiği analiz sonuçları Çizelge 3.4'te verilmiştir [177].

Çizelge 3.4 Messias ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait GPC analizi sonuçları [177]

%TMC Katkısı	Mw [g/mol]	Mn [g/mol]	PDI
20	127.630	69.694	1,7
30	126.577	60.451	2,0

Çizelge 3.4'te de görülebileceği üzere TMC ilavesinin miktarı arttığında polimerlerin molekül ağırlığında hafif oranda düşüş gözlenmiştir.

Motta ve arkadaşları ise 2007 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında monomer/başlatıcı oranının etkilerini incelemişlerdir. 5010 ile 7000 monomer/başlatıcı oranı arasında 15 adet denemenin yapıldığı çalışmada en yüksek molekül ağırlığı değerleri 5000 monomer/başlatıcı oranında yakalanmıştır. Çizelge 3.5'te Motta ve

arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmalarda elde ettiği molekül ağırlığı değerlerinden bazıları verilmiştir [174].

Çizelge 3.5 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait GPC analizi sonuçları [174]

Monomer/Başlatıcı	**Mw [g/mol]**	**Mn [g/mol]**	**PDI**
5010	208.200	121.300	1,7
5254	266.442	158.172	1,7
5257	529.590	257.816	2,0
5265	448.136	229.980	2,0
6555	38.058	24.840	1,5

Çizelge 3.5 incelendiğinde monomer/başlatıcı oranı ile molekül ağırlığı arasında lineer bir ilişki olmadığı görülmektedir. 5257 değerine kadar artan monomer/başlatıcı oranı ile molekül ağırlığında da artış görülmüştür. Ancak 5257'nin üzerindeki oranlarda molekül ağırlığında düşüş görülmektedir. Ayrıca 5254 ve 5257 arasındaki değişim dikkatlice incelendiğinde monomer/başlatıcı oranındaki düşük seviyede değişimlerin molekül ağırlığına önemli ölçüde etki ettiği görülmüştür.

Surrao ve arkadaşlarının 2012 yılında gerçekleştirdikleri yayınlarında farklı oranlarda L ve D, L laktit monomerleri kullanılarak 140°C ve 1000/1 monomer/başlatıcı oranı sabit tutularak polimerizasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.6'da sentezlenen polimerlere ait molekül ağırlığı değerleri verilmiş olup, numunelerin molekül ağırlıkları 2-5 mg/mL konsantrasyona sahip polimer/THF çözeltisi 1 mL/dk hız ile kolona beslenerek saptanmıştır [178].

Çizelge 3.6 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezlediği polimerlere ait GPC analizi sonuçları [178]

Polimer Bileşimi	Monomer/Başlatıcı Oranı	Mw [g/mol]	Mn [g/mol]	PDI
Poli(%82 L - co - %18 D, L laktit)	1000/1	176.400	98.000	1,8
Poli(%81 L - co - %19 D, L laktit)	1000/1	400.000	250.000	1,6

Çizelge 3.6'da verilen değerlerden yayında sadece Mn ve PDI değerlerinden bahsedilirken Mw değeri PDI=Mw/Mn formülünden hareketle hesaplanmıştır. Çizelge 3.6'da da görülebileceği üzere tüm koşullar sabit tutulurken monomer oranlarındaki ufak bir değişim, molekül ağırlığını önemli oranda etkilemektedir.

3.3 Çözücü (Solvent) Döküm Metodu ile Poli(Laktik Asit) Film Üretimi

Plastik filmlerin üretiminde kullanılan en eski teknik, 100 yılı aşkın süre önce literatüre giren çözücü döküm metodudur. Çözücü döküm metodu beraberinde getirdiği eş kalınlık dağılımı, azami optik saydamlık ve asgari parlaklık özellikleri nedeniyle günümüzde önemini yitirmemiştir [35], [36].

Çözücü döküm metodunda polimerlerin uygun çözücülerde çözünebilir olmasının yanında elde edilen çözeltiler de mümkün olduğunca az derecede katı faz ihtiva etmeli ve uygun viskozitede olmalıdır. Ayrıca çözelti, homojen film üretimine ve film üretiminden sonra kalıptan ayrılmaya elverişli olmalıdır. Sayılan bu özellikleri sağlamak için yüksek basınçta çözdürme, özel molekül ağırlığı dağılımına sahip polimer veya kopolimerlerin kullanımı ile plastikleştirici veya kalıp ayırıcı gibi ilave maddeler de gerektiği taktirde kullanılmalıdır [36], [180].

Pelet, granül, toz gibi katı halde farklı geometrilere sahip PLA hammaddesi uygun çözücülerde çözünebildiği taktirde çözücünün viskozitesinde değişime neden olmaktadır. Bu nedenle karıştırıcı seçiminde geometriye dikkat edilmelidir. Çözündürme işleminde sıcaklık kontrol edilmeli ve mümkün olduğunca sabit tutulmalıdır. Bir diğer

yandan da mekanik kayma hızı dikkatlice kontrol edilmelidir. Bahsedilen bu iki parametre çözünme işleminin kalitesini, partiküllerin şeklini, çözücü buharlaşmasını ve polimer zincirlerinin çözünmesini etkilemektedir [36].

3.4 Çözücü (Solvent) Döküm Metodu ile Poli(Laktik Asit) Esaslı Film Üretimine Ait Literatür Araştırması

Yang ve arkadaşları'nın gerçekleştirdiği çalışmada [37], saf PLA peletleri oda sıcaklığında, 1g PLA/10 mL kloroform oranı ile tamamen çözünme gerçekleşene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Ardından ilave maddeler yapıya eklenmiştir. İlave madde olarak seçilen lignin nanopartikülleri, tamamen çözünmüş durumda olan PLA çözeltisine ilave edilmiş ve 2 saat boyunca karıştırmaya devam edilmiştir. İlave maddenin yapı içerisindeki dispersiyonunun arttırılması amacıyla süspansiyon 2 dakika boyunca içerisi buzlu su ile doldurulmuş ultrasonik banyoda muamele edilmiştir. Karıştırma işlemlerinin tamamlanmasının ardından çözeltiler 15 cm çapında petri kaplarına dökülmüş ve 24 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmuşlardır. Kurumanın gerçekleşmesinin ardından filmler petri kaplarından ayrılmış ve 1 hafta boyunca 40°C sıcaklıkta kurutularak artık kloroformun uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise [38], 1 g PLA/30 mL metilen klorür oranına sadık kalınarak PLA çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltilerin hazırlanması esnasında manyetik karıştırıcı kullanılmış ve karıştırma işlemi 4 saatte tamamlanmıştır. Çözeltinin 15 mL'si cam petri kabı üzerine dökülmüş ve ardından 24 saat boyunca 25°C'de kurumaya bırakılmıştır.

Byun ve arkadaşları 2012 yılında yaptığı çalışmada [39], PLA peletlerini ilk olarak 48 saat boyunca 40°C'de kurutmuşlardır. 2010 ve 2015 yılında yaptıkları her iki çalışmada da 15 g PLA + 1,5 g PEG400/100 mL metilen klorür oranını kullanmışlardır. Karışımlar 12 saat boyunca manyetik karşıtırıcıda homojen hale getirilmiştir. Ancak 2015 yılında gerçekleştirilen çalışmada [181] filmlerin termal stabilitesini arttırmak amacıyla PLA-β-siklodekstrin inklüzyonu (IC) ile β-siklodekstrinin etkisini de incelemişlerdir. Bu ilave maddeler PLA ve PEG içeren çözeltinin tamamen karıştırılmasının ardından eklenmiştir ve 12 saat boyunca karıştırmaya devam edilmiştir. Her iki çalışmada da çözeltilerden 30

mL çözelti BYTAC® kaplı 8”x16” cam kalıba dökülmüştür. Çözeltiler oda sıcaklığında 12 saat boyunca kurutulmuş ve ardından cam yüzeylerden ayrıştırılmışlardır.

Ali Arabi’nin 2012 yılında gerçekleştirdiği tez çalışmasında [182] ise PLA reçineleri kullanılmıştır. PLA reçineleri ilk olarak 49°C’de bir gece boyunca kurutulmuş ve reçinelerin nemi uzaklaştırılmıştır. Kurutma işlemininin ardından 5 gram PLA, 100 mL kloroform içinde, oda koşullarında, 30-45 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda çözündürülmüştür. Çözünme sonunda çözeltiye 3000 ppm tochaperol ilave edilmiş ve tamamen karışım sağlanmıştır. Karıştırma işlemi sonunda çözelti 16,5 cm x 16,5 cm x 0,4 cm’lik petri kabına dökülmüştür. Filmler 24 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmuş ve döküm yüzeyinden ayrılmışlardır. Filmler üzerinde kalan artık çözücü ve nemin uzaklaştırılması için filmler 40°C’de 3-4 saat boyunca vakumlu etüvde kurutulmuştur.

Khurma ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada [183] ise PLA ağırlık/hacim oranı %1,5 olacak şekilde kloroform içinde çözündürülmüştür. Çözeltiler gece boyunca dinlendirilmiş ve ardından temiz cam levhalar üzerine dökülmüştür. İşlem sona erdiğinde çözücünün uçması için filmler oda sıcaklığında bekletilmiş ve kuruma sağlandıktan sonra filmler cam levhaların üzerlerinden ayrıştırılmışlardır. Son olarak ise filmler birkaç gün boyunca 45°C’de bekletilmiş ve artık çözücüler filmlerden uzaklaştırılmıştır.

Norroy’un 2014 yılında gerçekleştirdiği tez çalışmasında [36], molekül ağırlığı 1.675.000 olan GMP grade L-laktit monomeri kullanılarak sentezlenmiş PLA polimeri kullanılarak filmler üretilmiştir. 2,5 g ağırlığında PLA, kloroform veya diklorometan içerisinde çözündürülmüştür. Çözeltiler hazırlanırken 50, 70 ve 100 mL hacminde çözücüler kullanılarak sırasıyla ağırlıkça %5, %3,6 ve %2,5’lik konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmıştır. Çözeltilerin üzerleri alüminyum folyo ile kapatılarak 2 gün süre ile 150 devirde orbital karıştırıcıda çözünme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen homojen karışım teflon tabakalar üzerine dökülmüş ardından 3 gün boyunca çeker ocağı altında bekletilerek artık çözücülerin buharlaştırılması sağlanmıştır. Kuruyan filmler su ve etanol ile yıkanmış ve ardından tekrar kurutulmuştur.

3.5 Çözücü (Solvent) Döküm Metodu ile Üretilen Poli(Laktik Asit) Esaslı Filmlerin Karakterizasyonuna Ait Literatür Araştırması

3.5.1 in vitro Degredasyon Desti

Poli(laktik asit) filmlerin farklı çözücüler içerisinde gösterdiği davranışlarının ağırlık kaybı yönünden izlenmesi için in vitro degredasyon testleri uygulanmaktadır. Bu doğrultuda filmlerin vücut içerisindeki davranışları modellenerek; vücut içerisinde görev yapmaya devam edeceği süre tayin edilmektedir.

Surrao ve arkadaşları L-laktit ve D, L-laktit monomerleri kullanarak 1000/1 monomer/başlatıcı oranı ile sentezledikleri polimerlerin in vitro degredasyon testlerini fosfat tamponlu tuz (PBS) içerisinde 28 gün süre ile 37°C'de bekleterek gerçekleştirmişlerdir. Söz konusu çalışmada ilk olarak numuneler çözücü içerisine yerleştirilmeden tartılmıştır ve bu tartıma kuru ağırlık$_{başlangıç}$ adı verilmiştir. Ardından numuneler 4 hafta boyunca PBS çözücüsü içerisinde bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda ise numuneler takip eden gece boyunca liyofilizatörde kurutulmuş ve tekrardan tartım alınmıştır. Bu tartıma da kuru ağırlık$_{son}$ adı verilmiş olup; numunenin belirtilen süre sonundaki degredasyon oranı Formül 3.2'ye göre hesaplanmıştır [178].

$$\%in\ vitro\ Degredasyon = \frac{Kuru\ Ağırlık_{Başlangıç} - Kuru\ Ağırlık_{Son}}{Kuru\ Ağırlık_{Başlangıç}} \times 100 \qquad (3.2)$$

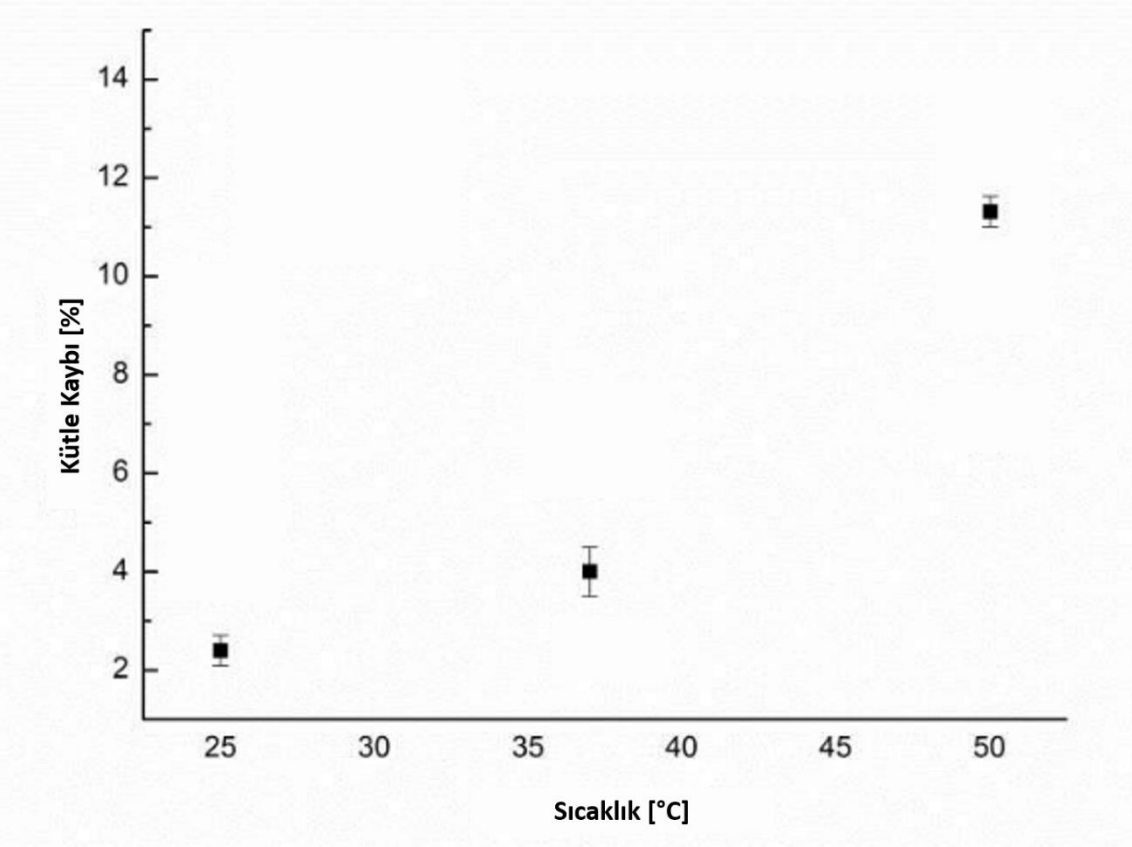
Çizelge 3.7'de Surrao ve arkadaşlarının in Vitro degredasyon testi sonucu elde ettiği analiz sonuçları verilmiştir.

Çizelge 3.7 Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettiği in Vitro degredasyon testi sonuçları [178]

Hafta	%Degredasyon	T_g [°C]	%Kristalinite
0	-	57	29
1	0,09	51	29
2	0,09	52	29
3	0,08	52	29
4	0,08	52	28

Çizelge 3.7'de yer alan sonuçlar incelendiğinde, numunelerin degredasyon oranlarının süreye bağlı bir lineerlik gösterdiği görülmüştür. Ancak degredasyon süresi arttıkça numunelerin camsı geçiş noktası sıcaklıklarında düşüş meydana geldiği görülmüştür. Bu durumun ise degredasyon sonucu süreye bağlı olarak molekül ağırlığındaki azalmadan meydana gelebileceği düşünülmektedir. Bir diğer yandan degredasyonun numunenin kristalin yapısına herhangi bir etkisi olmadığı da görülmüştür.

Wang ve arkadaşlarının, PLA matrisli ve nanofibril selüloz takviyeli nanokompozitlerin in vitro degredasyonunu incelediği çalışmalarında, numunelerin 1 hafta boyunca 25, 37 ve 50°C sıcaklıklarda distile su içerisinde bekletilmesi ile degredasyon profili çıkarılmıştır. Degredasyon süresi sonunda numuneler çözücüler içerisinden çıkarılarak 50°C'de sıcaklıkta bulunan etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Sabit tartıma gelen numunelerin ağırlığına kuru ağırlık$_{son}$, numunenin çözücülerin içerisine yerleştirilmeden önceki ağırlığına ise kuru ağırlık$_{başlangıç}$ denilmiştir [179]. Şekil 3.6'da numunelerin farklı sıcaklıklardaki degredasyon profilleri verilmiştir.



Şekil 3.6 Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında yer alan PLA'ya ait degredasyon profili [179]

Şekil 3.6'da yer alan degredasyon profili incelendiğinde, sıcaklık artışı ile degredasyon oranında artış meydana geldiği görülmüştür. Bir diğer yandan Surrao ve arkadaşlarının 37°C'de PBS içerisinde yaptığı degredasyon analizi Wang ve arkadaşlarının 37°C'de distile su içerisinde yaptığı analiz ile kıyaslandığında distile su içerisinde çok daha hızlı çözünme gerçekleştiği gözlenmektedir.

3.5.2 Şişme Testi

Poli(laktik asit) filmlerin farklı çözücüler içerisinde gösterdiği davranışlarının ağırlık farkı yönünden izlenmesi için şişme testleri uygulanmaktadır. Bu doğrultuda filmlerin vücut içerisindeki davranışları zamana bağlı modellenerek; vücut içerisinde görev yapacağı süre boyunca yaşayacağı fiziksel değişimler öngörülmektedir.

Surrao ve arkadaşlarının L-laktit ve D, L-laktit monomerleri kullanarak 1000/1 monomer/başlatıcı oranı ile sentezledikleri polimerlerin şişme testleri fosfat tamponlu tuz (PBS) içerisinde 28 gün süre ile 37°C'de bekletilerek gerçekleştilmiştir. Söz konusu çalışmada ilk olarak numuneler çözücü içerisine yerleştirilmeden tartılmıştır ve bu tartıma kuru ağırlık$_{başlangıç}$ adı verilmiştir. Ardından numuneler 4 hafta boyunca PBS çözücüsü içerisinde bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda ise numuneler çözücü içerisinden çıkarılarak adi filtre kağıdı ile kurulanmış ve tekrardan tartım alınmıştır. Bu tartıma da yaş ağırlık$_{son}$ adı verilmiş olup; numunenin belirtilen süre sonundaki şişme oranı Formül 3.3'e göre hesaplanmıştır [178].

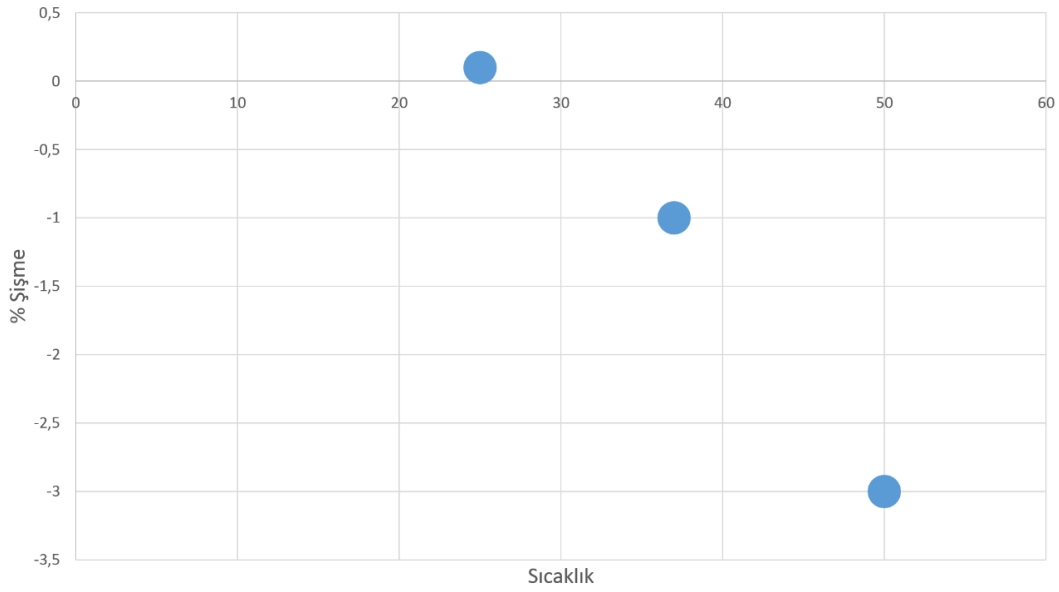
$$\%Şişme = \frac{Yaş\ Ağırlık_{Son} - Kuru\ Ağırlık_{Başlangıç}}{Kuru\ Ağırlık_{Başlangıç}} \times 100 \quad (3.3)$$

Çizelge 3.8'de Surrao ve arkadaşlarının şişme testi sonucu elde ettiği analiz sonuçları verilmiştir. Çizelge 3.8'de yer alan sonuçlar incelendiğinde numunelerin şişme oranlarının süreye bağlı bir lineerlik göstermediği görülmüştür. Ancak deney süresi arttıkça numunelerin camsı geçiş noktası sıcaklıklarında düşüş meydana geldiği görülmüştür. Bu durumun ise degredasyon sonucu süreye bağlı olarak molekül ağırlığındaki azalmadan meydana gelebileceği düşünülmektedir. Bir diğer yandan çözücü ile şişmenin numunenin kristalin yapısına herhangi bir etkisi olmadığı da görülmüştür.

Çizelge 3.8 Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettiği şişme testi sonuçları [178]

Hafta	%Şişme	T_g [°C]	%Kristalinite
0	-	57	29
1	2,0	51	29
2	2,3	52	29
3	2,2	52	29
4	2,1	52	28

Wang ve arkadaşlarının, PLA matrisli ve nanofibril selüloz takviyeli nanokompozitlerin in vitro degredasyonunu incelediği çalışmalarında, numunelerin 1 hafta boyunca 25, 37 ve 50°C sıcaklıklarda distile su içerisinde bekletilmesi ile şişme profili çıkarılmıştır. Şişme testi süresi sonunda numuneler çözücüler içerisinden çıkarılarak tartım kağıdı ile kurutulmuştur. Kurutulan numunelerin ağırlığına yaş ağırlık$_{son}$ denilmiş olup, numunenin çözücülerin içerisine yerleştirilmeden önceki ağırlığına kuru ağırlık$_{başlangıç}$ denilmiştir [179]. Numunelerin şişme oranları Formül 3.3'e göre hesaplanmış olup; Şekil 3.7'de farklı sıcaklıklardaki şişme profilleri verilmiştir.

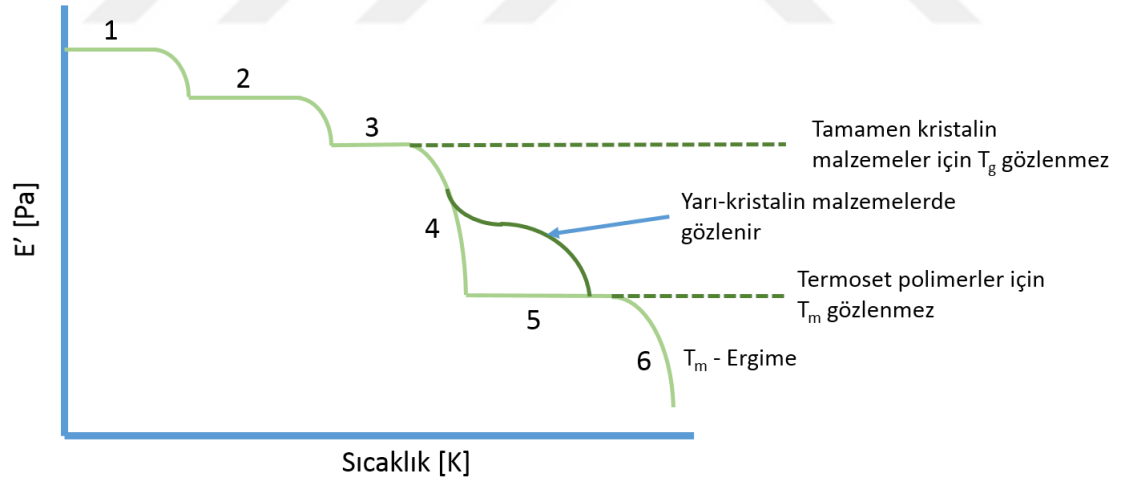


Şekil 3.7 Wang ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından elde ettikleri PLA'ya ait şişme profili [179]

Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettiği ve Şekil 3.7'de yer alan sonuçlar incelendiğinde numunelerin çözücü içereisinde ağırlık kaybına uğradıkları görülmüştür. Bir diğer yandan sıcaklık artışı da ağırlık kaybını arttıran bir unsur olarak dikkat çekmektedir.

3.5.3 Dinamik Mekanik Analiz

Dinamik mekanik analiz (DMA), numune üzerine bir gerilim veya gerinim uygulanması ile numune üzerindeki faz dönüşümleri ve deformasyonun takip edildiği bir karakterizasyon yöntemidir. DMA tekniğinde termoplastik katılar üzerinde numunenin hacimsel değişiminden yararlanılarak, numune içerisindeki moleküllerin hareket kabiliyetini temsil eden, serbest hacim (V^f) değişimleri incelenmektedir. Polimer numunelerin hacimsel değişimi ile bu değişim ile alakalı ısı absorpsiyonları veya salımları incelenerek süneklik kaybı ve rahatlama zamanı gibi değişkenler incelenebilmektedir. Polimer numuneler içerisindeki serbest hacim viskoelastisite, yaşlanma, çözücü penetrasyonu ve darbe dayanımı gibi özelliklere doğrudan bağlantılıdır [184]. Şekil 3.8'de ideal bir DMA taramasına ait grafik örneği yer almaktadır.



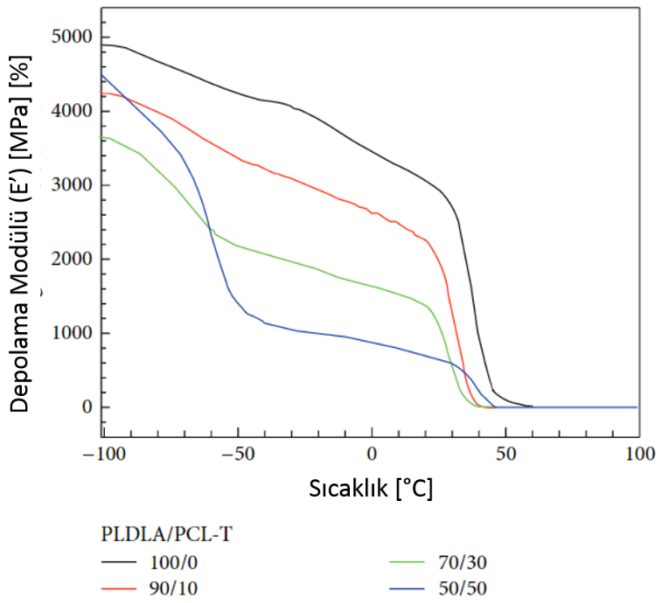
Şekil 3.8 İdeal DMA tarama sonucu [184]

Şekil 3.8'de yer alan dinamik mekanik analiz taramasına ait grafikte 1 numara ile gösterilen kısım yerel hareketliliği, 2 numara ile gösterilen kısım ısı ve mekanik kuvvetler etkisinde eğilme ve gerilmeleri göstermektedir. 3 numara ile gösterilen kısım, yan grupların, 4 numara ile gösterilen kısım ana zincirin, 5 numara ile gösterilen kısım ise boyca uzun zincirlerin hareketliliğini göstermektedir. 5 numara ile gösterilen kısım

kauçuk hareketliliği olarak da adlandırılırken; 6 numara ile gösterilen ergime bölgesine ait kısım tüm zincirlerin hareketliliğini göstermektedir [184]. Camsı geçiş noktasını belirlemede kullanılan yöntemler içerisinde en hassası olan DMA depolama modülünde (storage modulus - E') görülen hızlı azalma ve tan delta eğrisinde tepe noktası şeklinde T_g sıcaklığını göstermektedir.

Wang ve arkadaşlarının, PLA matrisli ve nanofibril selüloz takviyeli nanokompozitlerin mekanik özelliklerini incelediği çalışmalarında, numuneler DMA analizine tabi tutularak, numunelerin mekanik performanslarının ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda analiz 10 mm x 40 mm boyutlarında numuneler ile 1 Hz frekansta, %0,05 gerinim oranında, 5°C/dk ısıtma hızı ile ve 0 - 100°C arasında gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda saf PLA'nın camsı geçiş noktası 54°C olarak bulunmuştur. Ayrıca saf PLA'nın oda sıcaklığındaki depolama modülü 3000 MPa civarında ölçülmüştür [179].

Motta ve arkadaşları %70 L ve %30 D, L laktit bileşimli PLA polimerinin diklorometan içerisinde çözdürülerek film numuneleri elde etmişlerdir. Elde edilen filmlerin mekanik özelliklerinin belirlenmesi için filmlere uygulanan DMA analizi 240 µm genlik, 1 Hz frekans ile -100 - 200°C sıcaklık aralığında 5°C/dk ısıtma hızı ile gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen grafik Şekil 3.9'da verilmiş olup; numunenin depolama modülü 4900 MPa olarak ölçülmüştür [185].



Şekil 3.9 Motta ve arkadaşlarının çalışmalarına ait dinamik mekanik analiz sonuçları [185]

3.5.4 Temas Açısı Ölçümü

Numunelerin suya karşı ilgilerinin ölçüldüğü yüzey özelliklerinin tayin edildiği temas açısı ölçümü analizi sıklıkla başvurulan bir metottur. Navarro ve arkadaşları, PLA matrisli ve kalsiyum fosfat camı takviyeli kompozitlerin yüzey özelliklerini inceleyerek hücresel tepkileri modellemek üzere çalışmalar yürütmüşlerdir. Bu doğrultuda numune yüzeylerine şırınga yardımı ile sıvı damlatılarak 600 s süresince her 30 saniyede bir görüntü alınmıştır.

Analiz sonucu saf PLA'nın temas açısı 73,59° olarak ölçülürken; kompozit numuneler arasında en hidrofobik yüzeye sahip olan numunenin PLA olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda yapıya kalsiyum fosfat camının ilavesinin, yapının hidrofilikliğini arttırdığı görülmüştür [186].

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Tez çalışması kapsamında yürütülen deneysel faaliyetler ile doku adezyonu önleyici bariyer olarak kullanılması düşünülen poli(laktik asit) filmlerin üretilmesi üzerinde çalışılmıştır. Bu doğrultuda polimer filmlerin üretiminde kullanılacak polimerlerin; ilgili literatürden edinilen bilgiler de kullanılarak, polimerizasyon parametreleri belirlenmeye çalışılmıştır. Polimer bileşimi, polimerizasyon süresi ve monomer/başlatıcı oranının etkisinin incelendiği çalışmalar sonucunda en uygun sonuçların alındığı parametreler kullanılarak film üretimi denemelerini gerçekleştirebilecek miktarda polimer sentezlenmiştir.

Çalışmanın bir sonraki aşaması olan film üretiminin gerçekleştirilmesi için ilk olarak sentezlenen polimerler kullanılarak ön denemeler yapılmıştır. Ön denemeler sonucunda belirlenen film üretimi parametreleri, hem sentezlenen polimerlere hem de ticari olarak temin edilen polimerlere uygulanmıştır.

Nihai olarak ise hem sentezlenen polimerlerden hem de ticari polimerlerden üretilen filmler, mekanik, fiziksel, kimyasal ve biyolojik açıdan incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

4.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzeme ve Tehçizatlar

Deneysel çalışmalar, biyoemilebilir polimer sentezi, sentezlenen polimerler ve ticari muadil polimerlerden film sentezi ile nihai ürünlerin karakterizasyonunu içermekte olp; deneysel çalışmalarda kullanılan malzemeler Çizelge 4.1'de tehçizatlar ise Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan malzemeler

Monomerler		
Malzeme Adı	**Markası**	**Malzemenin Kullanım Amacı**
L-Laktit	Sigma-Aldrich	Başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.
D, L-Laktit	Sigma-Aldrich	Başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.
Başlatıcı		
$Sn(Oct)_2$	Sigma-Aldrich	Başlatıcı olarak kullanılmıştır.
Çözücüler		
Metanol	Merck	Sentezlenen polimerlerin çöktürülmesinde kullanılmıştır.
Kloroform	Merck	Polimerlerin çözdürülmesinde kullanılmıştır.
Diklorometan	Acros	Polimerlerin çözdürülmesinde kullanılmıştır.
Toluen	Merck	Başlatıcı çözeltisinin hazırlanmasında kullanılmıştır.
Diğer Kimyasallar		
Fosfat Tamponlu Tuz (PBS)	Sigma-Aldrich	Degredasyon testlerinde çözücü olarak kullanılmıştır.
Polietilen Glikol	Merck	Plastikleştirici olarak kullanılmıştır.

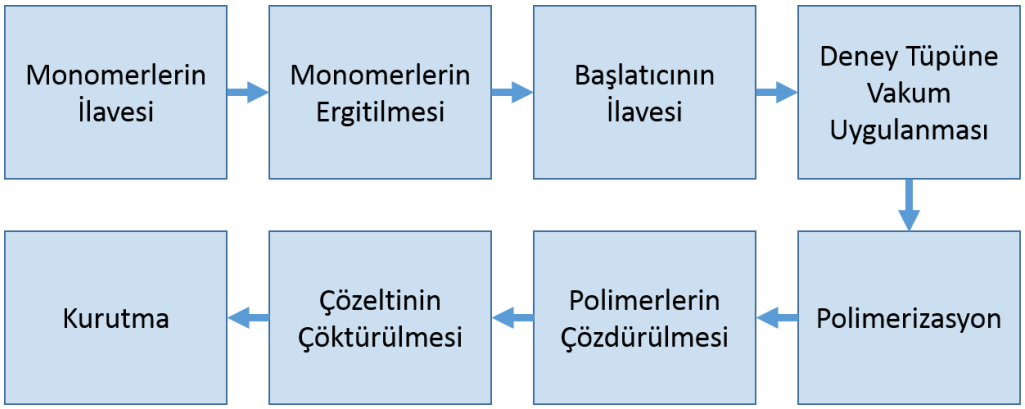
Çizelge 4.2 Deneysel çalışmalarda kullanılan tehçizatlar

Tehçizat Adı	**Tehçizatın Marka ve Modeli**	**Kullanım Amacı**
Etüv	Selecta - Digitronic	Numunelerin kurutulması amacıyla kullanılmıştır.
İnkübatör	Selecta - Incudigit	Numunelerin kurutulması ve degredasyon testlerinin uygulanması amacıyla kullanılmıştır.
Buzdolabı	Arçelik - 3011 NY	Numunelerin soğuk ortamda çöktürülmesi amacıyla kullanılmıştır.
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Mtops - HS12 03P	Polimerizasyon işlemi için gereken ısı ve karıştırma etkisinin sağlanabilmesi amacıyla kullanılmıştır.

4.2 Biyoemilebilir Polimer Sentezi

Biyoemilebilir polimer sentezi amacıyla gerçekleştirilen çalışmaların temel hedefi, uygun biyoemilebilirlik, işlenebilirlik ile mekanik ve kimyasal yeterliliğe sahip polimerlerin sentezlenmesidir. Bu doğrultuda ilgili literatür incelendiğinde yaygın olarak tercih edilen %70 L-laktit ve %30 D, L-laktit bileşimine ve 5000/1 monomer/başlatıcı oranına sahip PLA sentezi başlangıç noktası olarak seçilmiştir. Takip eden bölümlerde de görülebileceği üzere deney ortamı, bileşim, deney süresi ve monomer/başlatıcı oranının getirdiği parametreler ayrı ayrı deneyimlenmiştir.

Bu bölümde ayrıntılı olarak yer alan farklı polimerlerin sentezlenmesinde ise temel bir proses tercih edilmiştir. Bu proses şematik olarak Şekil 4.1'de verilmekle birlikte ilk olarak monomerlerin reaksiyon ortamına yerleştirilmesi, ardından yağ banyosu içerisinde tamamen ergimenin sağlanmasını takip ederek başlatıcı çözeltisinin ilavesi ve nihai olarak da işlem süresi sonunda polimerlerin çözdürülüp çöktürülmesini kapsamaktadır.



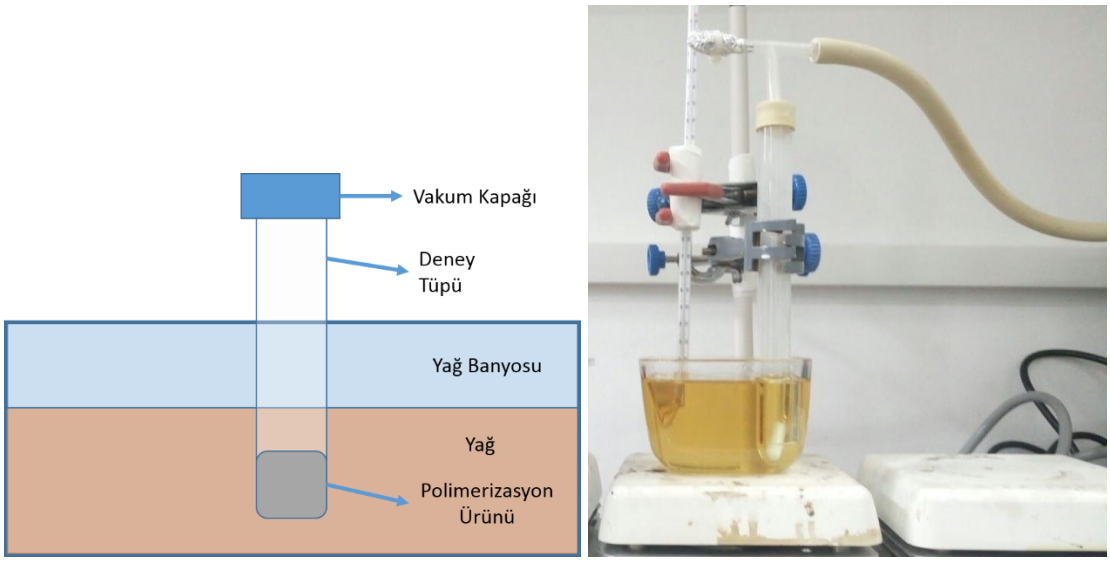
Şekil 4.1 Polimer üretim prosesi iş akışı

4.2.1 Polimerizasyon Ortamının Belirlenmesi

Deneysel çalışmaların temelini oluşturan polimer sentezinde kullanılan L ve D, L laktit monomerleri hem eknomik olarak yüksek maliyetli hem de ülkemizde üretilememesi nedeniyle de süre bakımından temin edilmesi güç ürünlerdir. Bu nedenle parametrelerin belirlenmesi için yürütülen çalışmalarda monomer ve başlatıcı sarfiyatının asgari seviyede tutulması amacıyla deney tüpü reaksiyon ortamı olarak belirlenmiştir. Yaklaşık 1 gram polimer ile deneylerin gerçekleştirilebilmesi deney ortamı olarak deney tüplerinin tercih edilmesinde etkili olmuştur.

Çalışmamızda, ilgili literatürde yaygın olarak tercih edilen 140°C polimerizasyon sıcaklığı olarak belirlenmiştir. Bu nedenle homojen bir ısıtmanın sağlanması amacıyla yağ banyosuna ihtiyaç duyulmuştur. Polimerizasyon ortamının 140°C'de sabit tutulması için ise yağ banyosu ve polimerizasyon reaksiyonu arasındaki sıcaklık farkı kontrollü olarak takip edilmiş ve banyo ve reaksiyon ortamı arasında 4°C sıcaklık farkının polimerizasyon reaksiyonu boyunca sabit olarak devam ettiği görülmüştür.

Şekil 4.2'de polimerizasyon reaksiyonunun gerçekleştiği ortamın şematik ve gerçek görüntüsü verilmiştir. Reaksiyonlar boyunca yağ banyosu 144°C'de sabit tutulmuş olup, 24 saati aşan polimerizasyon deneylerinde, yağın renginin kararması nedeniyle her 24 saatte bir yağ değiştirilmiştir.



Şekil 4.2 Polimerizasyon ortamının şematik ve gerçek görüntüsü

Polimerizasyon işleminin kontrollü gerçekleştirilebilmesi için başlatıcının da kontrollü bir şekilde ilave edilmesi gerekmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi 1 gram monomer için 5000/1 monomer/başlatıcı oranının hassas biçimde yakalanabilmesi adına başlatıcı olarak kullanılan $Sn(Oct)_2$'nin konsantrasyonu belirli bir seyreltik çözelti haline getirilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda başlatıcı ilk olarak 1g/100 mL konsantrasyon olacak şekilde toluen içerisinde çözülmüştür. Ardından çözeltinin 1 mL'si 100 mL toluene tamamlanarak 0,1 mg/mL konsantrasyonunda başlatıcı çözeltisi elde edilmiştir. Bu çözeltiler reaksiyon ortamına enjektör vasıtasıyla uygun hacimde beslendiğinde polimerizasyon ortamında toluen varlığı oluşmaktadır. Bu toluenin ortamdan uzaklaştırılması için ise vakuma ihtiyaç duyulmuştur. Ancak vakum ile oluşan alçak basıncın monomerlerin ergiyik içerisinden ayrılarak deney tüpü çeperlerine yapışmasına neden olması dolayısıyla vakum süresini kısıtlı tutmak gerekmiştir. Bu nedenle polimerizasyon deneylerinde, başlatıcı ilave edildikten sonra 30 saniye boyunca vakum uygulanmış ve toluen uzaklaştırılmıştır. Toluenin yapıdan uzaklaştırılmasının kontrolü ise FT-IR analizi ile gerçekleştirilmiştir.

4.2.2 Biyoemilebilir Polimer Bileşiminin Belirlenmesi

Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesinde Bölüm 4.2'de de belirtildiği gibi %70 L-laktit, %30 D, L-laktit bileşimi temel alınmıştır. Bu bileşime ek olarak %60 ve %80 L-laktit sırasıyla %40 ve %20 D, L-laktit ile beraber polimerleştirilerek seçilen temel

bileşimin çevresinde elde edilecek polimerlerin özellikleri incelenmiştir. Elde edilen polimerlerin üretilmesinde ise yine temel olarak kabul edilen 5000/1 monomer/başlatıcı oranı sabit tutulmuştur. Çizelge 4.3'te polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneysel çalışmalar verilmiştir.

Çizelge 4.3 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalar

% L-laktit	% D, L-laktit	Monomer/Başlatıcı	Polimerizasyon Süresi [saat]
60	40	5000/1	24
70	30	5000/1	24
80	20	5000/1	24

4.2.3 Polimerizasyon Süresinin Belirlenmesi

Polimerizasyon süresinin belirlenmesinde yine Bölüm 4.2'de de belirtildiği gibi %70 L-laktit, %30 D, L-laktit bileşimi temel alınmıştır. İlgili literatür incelendiğinde 24, 48 ve 72 saatlik sürelerin polimerizasyon işlemlerinde kullanıldığı görülmüştür. Bu doğrultuda belirtilen polimer bileşimi ve 5000/1 monomer/başlatıcı oranı sabit tutularak deneyler gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.4'te polimerizasyon süresi belirleme deneylerine ait proses parametreleri verilmektedir.

Çizelge 4.4 Polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalar

% L-laktit	% D, L-laktit	Monomer/Başlatıcı	Polimerizasyon Süresi [saat]
70	30	5000/1	24
70	30	5000/1	48
70	30	5000/1	72

4.2.4 Monomer/Başlatıcı Oranının Belirlenmesi

Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesinde 24 saat polimerizasyon süresi ile %70 L-laktit ve %30 D, L laktit bileşimi sabit tutularak polimerizasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. İlgili literatürde yer alan bilgiler ışığında birim monomer başına daha az başlatıcı gerektiren 10000/1 ve birim monomer başına daha çok başlatıcı gerektiren 1000/1 oranı ile denemeler de gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.5'te monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi ile ilgili parametreler verilmiştir.

Çizelge 4.5 Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalar

% L-laktit	% D, L-laktit	Monomer/Başlatıcı	Polimerizasyon Süresi [saat]
70	30	1000/1	24
70	30	5000/1	24
70	30	10000/1	24

4.3 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerin Karakterizasyonu

Tez çalışmasının nihai amacı olan adezyon bariyeri filmlerin üretilmesinde kullanılacak polimer ve bu polimere ait polimerizasyon parametrelerinin belirlenmesi için birtakım testler uygulanmıştır.

4.3.1 Ağırlık Yönünden Polimer Dönüşüm Oranının Tayini

Polimerizasyon işlemleri Bölüm 4.2.1'de de belitildiği gibi 1 gram toplam monomer miktarı ile gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda elde edilen polimerler 40°C'de 1 gün boyunca kurutulmuş ve tartılmıştır. Tartım sonunda elde edilen değer ($ağırlık_{son}$) Formül 4.1'de yerine yazılarak ağırlık bakımından polimer dönüşüm yüzdesi tayin edilmiştir.

$$Polimer\ Dönüşüm\ Yüzdesi\ (\%DP) = \frac{ağırlık_{ilk} - ağırlık_{son}}{ağırlık_{ilk}} \quad (4.1)$$

4.3.2 FT-IR Analizi

Polimerizasyon deneyleri sonucunda elde edilen polimerlerin kimyasal yapısının tayini için FT-IR analizi gerçekleştirilmiştir. 400-4000 cm^{-1} dalga boyu değerleri arasında ve 4

cm^{-1} çözünürlük değeri ile yapılan analiz, Perkin Elmer marka Spectrum Two model ATR ekipmanlı cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.3'te cihazın görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 4.3 FT-IR Cihazı

4.3.3 GPC Analizi

Polimerizasyon deneyleri sonucunda elde edilen polimerlerin molekül ağırlık dağılımlarının tayini için GPC analizi gerçekleştirilmiştir. GPC analizi Perkin Elmer marka Series 200 model GPC cihazında THF kullanılarak hazırlanan çözeltinin 1 mL/dk hız ile beslenmesi sonucunda gerçekleştirilmiştir. Analizde standart olarak polistiren kullanılmıştır.

4.3.4 DSC Analizi

Polimerizasyon deneyleri sonucunda elde edilen polimerlerin ısı etkisi altındaki davranışlarının tayini için DSC analizi gerçekleştirilmiştir. Perkin Elmer markasının Pyris Diamond model cihazında gerçekleştirilen analizde analiz prosesi koşulları; 19,9 litre/saat hız ve 1,1 bar basınç ile N_2 gaz geçişi, oda sıcaklığından 200°C'ye 10°C/dk hız ile ısıtma, 200°C'de 5 dakika boyunca bekleme, 200°C'den oda sıcaklığına 10°C/dk hız ile soğuma, oda sıcaklığında 5 dakika bekleme ve nihai olarak oda sıcaklığından 200°C'ye 10°C/dk hız ile ısıtma olarak Motta ve arkadaşlarının çalışması referans alınarak belirlenmiştir [185].

4.4 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerden Film Üretimi

4.4.1 Film Üretimi için Polimer Sentezlenmesi

Biyoemilebilir PLA polimerlerinin üretimine ait parametrelerin belirlenmesinin ardından, doku adezyonu önleyici filmlerin üretimine yönelik deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Film üretiminde kullanılacak polimere ait üretim yöntemi, üretilen polimerin kimyasal yapı bakımından üretilmek istenen polimer ile ortak olması ve yeterli mekanik dayanımı sağlaması amacıyla yüksek molekül ağırlığında olması yönünden irdelenmiştir. Bu doğrultuda toplam ağırlık 1 gram olacak şekilde %70 L ve %30 D, L laktitten oluşan monomer karışımı 140°C iç sıcaklığa sahip deney tüpüne ilave edilmiştir. Tamamen ergimenin sağlanmasının ardından 0,1 mg/mL konsantrasyonuna sahip toluen ile hazırlanmış $Sn(Oct)_2$ başlatıcı çözeltisinin 2 mL'si reaksiyona eklenmiş ve 5000/1 monomer/başlatıcı oranı yakalanmıştır. Başlatıcı çözeltisinin homojen biçimde karışması ve başlatıcı çözeltisi içerisindeki toluenin buharlaşmasının ardından toluen vakum pompası yardımı ile uzaklaştırılmıştır. Ergiyik içerisindeki hava kabarcığı çıkışının kesilmesi (yaklaşık 30 saniye) sonunda, monomerlerin daha fazla vakum etkisinde kalarak ergiyik içerisinden ayrılmasının önüne geçmek amacıyla vakum işlemi durdurulmuş ve deney tüpü vakumu sızdırmaz biçimde kapatılmıştır. Reaksiyon, 24 saat boyunca manyetik karıştırıcı etkisinde karıştırılmış ve 24 saatin sonunda 3 damla 0,1 M HCl ile durdurulmuştur. Reaksiyon durdurulduktan sonra viskoz hale gelen polimerler kloroform içerisinde çözdürülmüştür. Ardından elde edilen PLA içerikli kloroform çözeltisi, hacminin yaklaşık 10 katı hacimdeki soğuk metanolün üzerine boşaltılmıştır. Bu işlem sonucu beyaz renkte polimer çökeltileri elde edilmiş, bu çökeltiler vakum ile mavi bant flitre kağıdından süzülerek çözücüsünden ayrıştırılmıştır. Flitre kağıdı üzerinde biriken polimer çökeltileri, geniş yüzey alanına sahip bir behere alınarak 40°C'de kurutulmuşlardır. Bu işlem ihtiyaç duyulan polimer miktarının gerektirdiği kadar tekrarlanmıştır. Şekil 4.4'te sentezlenen polimer tozuna ait görüntü yer almaktadır.



Şekil 4.4 Film üretiminde kullanılmak üzere sentezlenen %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip PLA polimeri

4.4.2 Sentezlenen Polimerlerden Film Üretimi

Biyoemilebilir adezyon bariyeri üretiminde temel metot olarak çözücü döküm metodu tercih edilmiştir. Film oluşturulmak istenen malzemenin bir çözücü içerisinde homojen olarak çözülmesi ve elde edilen çözeltinin kalıba dökülerek çözücüsünün uçurulması ile film üretimini bu bölümdeki deneysel çalışmaların temelini oluşturmaktadır.

Deneysel çalışmalarda 1 gram polimer 20 mL çözücü içerisinde çözündürülerek film üretimine hazırlanmıştır. Çalışmalarımızda çözücü olarak kloroform ve diklorometan tercih edilmiştir. Film üretiminin temel prosesi Şekil 4.5'te şematik olarak gösterilmiştir.



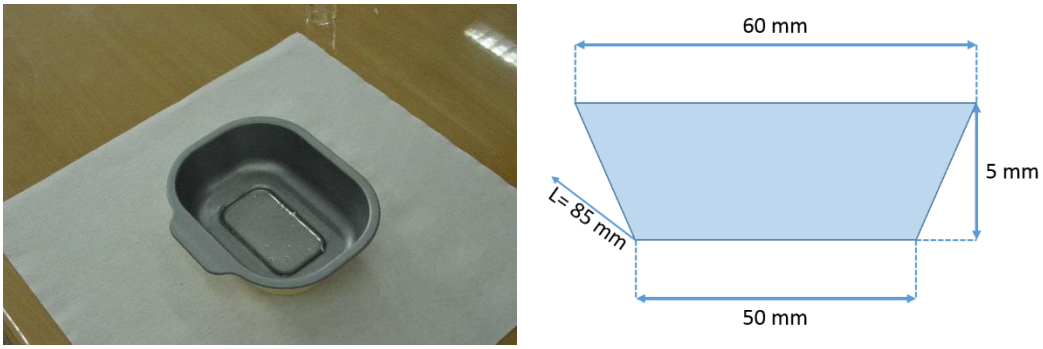
Şekil 4.5 Sentezlenen polimerlerden film üretimine yönelik iş akışı

Diklorometan veya kloroform kullanılan çözeltilerin teflon kalıba dökülmesi işlemi ile gerçekleştirilen çözücü döküm (solvent casting) prosesini; çözücünün buharlaşarak film katmanının oluşması aşaması takip etmektedir. Bu aşamadan sonra mekanik dayanımını kazanan filmler teflon kalıptan kazınarak kuruması için desikatöre alınmıştır. Çizelge 4.6'da sentezlenen %70 L ve %30 D, L laktit bileşimli polimer kullanılarak üretilen filmlere ait proses parametreleri yer almaktadır.

Çizelge 4.6 Sentezlenen polimerler kullanılarak elde edilen filmlerin proses parametreleri

Bileşim	**Çözücü**	**Polimer/Çözücü Oranı**
Poli(%70 L-co-%30 D, L - laktit)	Kloroform	1 g/20 mL
Poli(%70 L-co-%30 D, L - laktit)	Diklorometan	1 g/20 mL

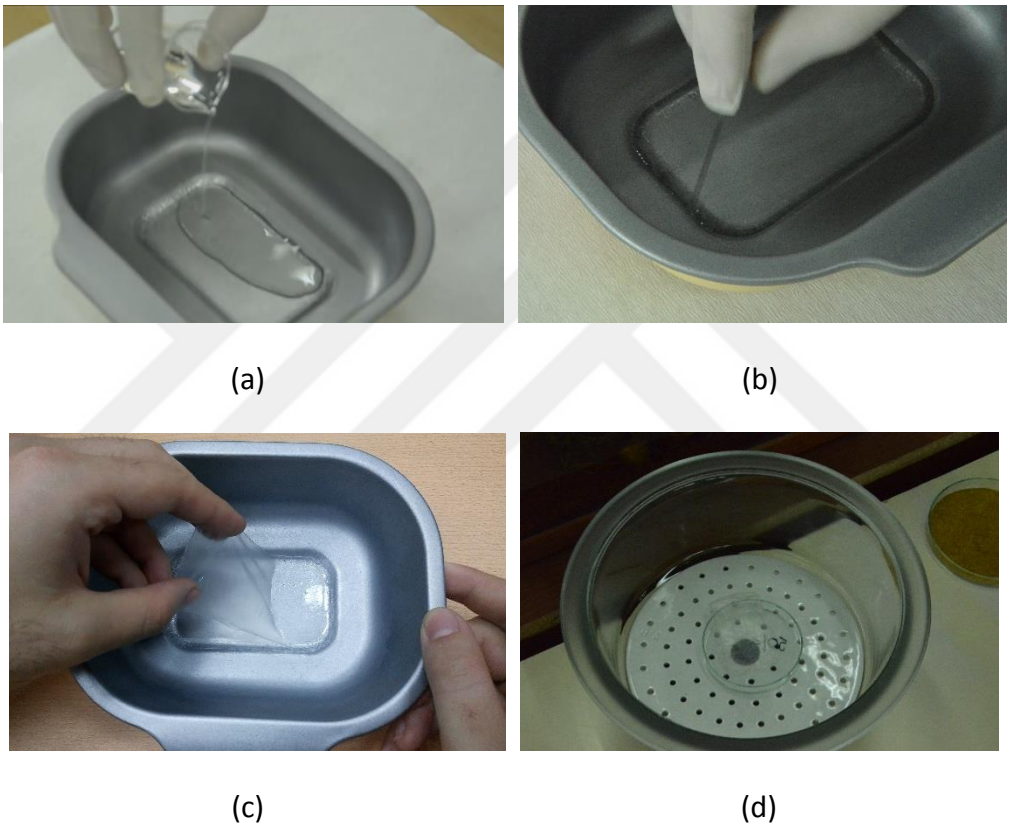
Üretilen filmlerin kalıptan kolay ayrılabilmesi için kalıp malzemesi olarak teflon tercih edilmiştir. Şekil 4.6'da görülen ve ölçüleri yer alan kalıba ait kalıp boşluğunun doldurulması için gerekli polimer çözeltisi hacmi 20 mL olarak denemeler sonucu bulunmuştur. Bu doğrultuda hazırlanan çözeltiler hava kabarcığına izin vermeyecek şekilde teflon kalıba dökülmüştür. Döküm işlemi süresince istemsizce oluşan hava kabarcıkları ise metal enjektör iğnesi vasıtası ile film oluşturacak çözeltinin dış çeperlerine doğru uzaklaştırılmıştır.



Şekil 4.6 Teflon döküm kalıbının ve kalıbın kesitinin şematik görüntüsü (L, kalıp uzunluğu)

Şekil 4.6'da görülen kalıbın boşluğunun taban genişliği 50, tavan genişliği ise 60 mm'dir. 5 mm yüksekliğe sahip olan kalıp 85 mm uzunluğundadır. Bu bilgilerden hareketle kalıbın hacmi 23375 mm^3, yani 0,023 dm^3'tür. Bir başka deyişle kalıbı tamamen doldurmak için 23 mL'lik bir hacime ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hesap deneyler sonucunda kullanımı uygun görülen 20 mL polimer çözeltisi hacmini doğrulamaktadır.

Şekil 4.7'de üretilen filmlerin teflon kalıba dökülmesi, gaz kabarcıklarının giderilmesi, kalıptan ayrılması ve desikatörde kurutulması aşamalarını gösteren görüntüler yer almaktadır.



(a) (b)

(c) (d)

Şekil 4.7 (a) Filmlerin teflon kalıba dökülmesi, (b) gaz kabarcıklarının giderilmesi, (c) filmlerin kalıptan ayrılması ve (d) kalıptan ayrılan filmlerin kurutulması

4.5 Ticari Biyoemilebilir Polimerlerden Film Üretimi

4.5.1 Ticari Biyoemilebilir Polimerler

Bölüm 4.4'de detaylı biçimde sentezi anlatılan sentezlenmiş biyoemilebilir polimerler kullanılarak üretilen adezyon bariyeri filmlerin, mekanik, fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin karşılaştırılabilmesi için ticari muadil biyoemilebilir polimerler kullanılarak

filmler sentezlenmiştir. Bu doğrultuda Corbion firmasının Purasorb markalı, Çizelge 4.7'de özellikleri verilen, biyoemilebilir polimerleri kullanılarak film sentezi gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.7 Ticari biyoemilebilir polimerlere ait özellikler

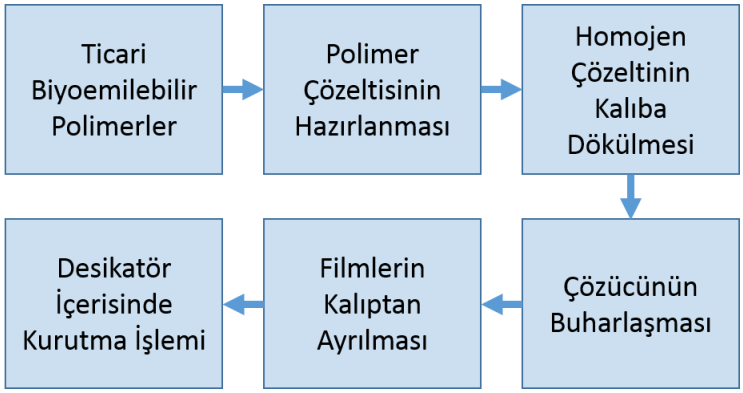
Ticari Adı	**Bileşim**	**Viskozite [dl/g]**	**Degredasyon Süresi [ay]**
PLDL 7038	Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit)	3,8	12-24
PLC 7015	Poli(%70 L - laktit - co - %30 kaprolakton)	1,53	12-24
PDLG 5010	Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit)	1	1-2
PLG 85	Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit)	2,35	12-18

Çizelge 4.7'de yer alan polimerlerden PLDL 7038 adlı ürün, Bölüm 4.4.1'de bahsedilen ticari polimer ile birebir aynı bileşimdedir. Bu nedenle sentezlenen polimerin doğrudan muadili olan ürün kullanılarak film üretimi gerçekleştirilmiştir. Bir diğer yandan PLC 7015 adlı ürün kullanılarak D, L laktit ile kaprolaktonun üretilen film özellikleri üzerine yaptığı etkiler arasındaki fark incelenmiştir. Son olarak ise PDLG 5010 ve PLG 85 ürünleri kullanılarak farklı degredasyon sürelerine sahip ürünlerin film özellikleri üzerine etkileri incelenmiştir.

4.5.2 Film Üretimi

Ticari polimerler kullanılarak üretilen filmler ile, sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin doğrudan kıyaslanabilmesi açısından, sentezlenmiş polimerlere uygulanan film üretimi proses parametreleri birebir olarak ticari polimerlere de uygulanmıştır. Bu doğrultuda ilk olarak bir çözücü içinde homojen olarak çözülen polimerler ilk olarak teflon kalıba dökülmüş, ardından gaz kabarcıkları giderilmiş, çözücünün buharlaşmasının

ardından kalıptan ayrılmış ve nihai olarak kurutulmuşlardır. Şekil 4.8'de ticari polimerler kullanılarak üretimi gerçekleştirilen filmlere ait iş akışı verilmiştir.



Şekil 4.8 Ticari biyoemilebilir polimerlerden film üretimine ait iş akışı

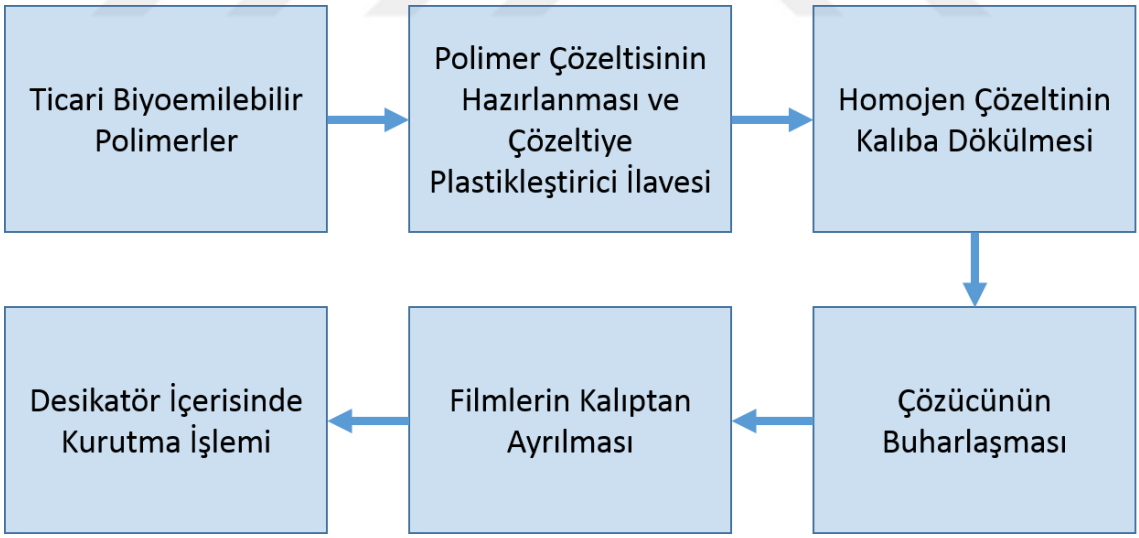
Ticari polimerlerden film üretilmesinde çözücü olarak, kloroform ve diklorometan kullanılmıştır. Sentezlenen polimerler kullanılarak elde edilen filmler ile aynı koşulların uygulanması bakımından 1 gram polimer 20 mL çözücü içerisinde çözülerek, polimer çözeltileri hazırlanmıştır. Elde edilen çözeltiler, teflon kalıba dökülerek, çözücünün buharlaşması ve film tabakasının oluşması sağlanmıştır. Film tabakası oluştuktan sonra ise artık çözücülerin de buharlaşarak filmlerden uzaklaşması için; filmler 1 gün boyunca desikatörde bekletilmiştir. Çizelge 4.8'de ticari polimerler kullanılarak üretilen filmlere ait proses parametreleri yer almaktadır.

Çizelge 4.8 Ticari polimerler kullanılarak üretilen filmlere ait proses parametreleri

Polimer Bileşimi	**Polimer/ Çözücü Oranı**	**Çözücü Tipi**	
Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit)	1 g/20 mL	Kloroform	Diklorometan
Poli(%70 L - laktit - co - %30 kaprolakton)			
Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit)			
Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit)			

4.6 Üretilen Filmlerin Mekanik Özelliklerinin İyileştirilmesine Yönelik Modifikasyon

Üretilecek adezyon önleyici bariyer filmlerin uygulama esnasında ve uygulama sonrasında mekanik özelliklerini koruması beklenmektedir. Bu doğrultuda plastikleştiricilerin üretilen polimer filmler üzerindeki etkilerinin incelenmesine ihtiyaç duyulmuştur. Ticari biyoemilebilir polimer grubu arasında yer alan poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşimindeki polimerden film çözeltisi 1 gram polimer/20 mL diklorometan oranına bağlı kalınarak hazırlanmıştır. Çözeltiye plastikleştirici olarak polietilen glikol (PEG) ilave edilmiştir. İlave edilen PEG Hsu [38] ile Byun ve arkadaşlarının [39], [181] yayınlarında belirttiği 10/1 polimer/plastikleştirici oranına sadık kalınarak 0,1 g olarak tartılmıştır. Film çözeltisinin sırasıyla 5 dakika ultrasonik banyo ve 30 dakika manyetik karıştırıcıda homojen hale getirilmesinden sonra, çözelti teflon kalıba dökülmüştür. Ardından çözelti içerisindeki hava kabarcıkları enjektör iğnesi yardımıyla giderilmiş ve dökülen çözelti çözücünün buharlaşarak uzaklaşması için oda sıcaklığında bekletilmiştir. Çözücü tamamen buharlaştıktan sonra ise oluşan film tabakası kalıptan ayrılmış ve artık çözücülerin tamamen uzaklaşması için gece boyunca desikatörde bekletilmiştir. Şekil 4.9'da plastikleştirici ilavesi ile üretilen filmlere ait iş akış şeması yer almaktadır.



Şekil 4.9 Plastikleştirici ilavesi ile üretilen filme ait iş akış şeması

Plastikleştiricinin mekanik özelliklere etkisinin incelenmesi amacıyla üretilen filmlerde aglomerasyon sorunu ile karşılaşılmıştır. Tamamen homojen görünüme sahip olan film çözeltileri teflon kalıba döküldüğünde Şekil 4.10'da görülebileceği üzere kütle halinde aglomerasyonlara rastlanılmıştır. Bu aglomerasyonlar enjektör iğnesi yardımı ile kalıp

çeperlerine doğru uzaklaştırılmış ve film yüzeylerinin asgari ölçüde etkilenmesi sağlanmıştır.



Şekil 4.10 Plastikleştirici ilavesi ile üretilen filmlerde karşılaşılan aglomerasyon sorunu

4.7 Üretilen Filmerin Karakterizasyonu

4.7.1 El ve Göz ile Muayene

Farklı polimerlerden üretilen filmler el ve göz ile, esneklik, şeffaflık, homojen görüntü, dökülecek çözeltinin viskozitesi, döküm esnasında oluşan hava kabarcıklarının giderilip giderilemediği, filmlerin kalıptan ayrılması sürecinde şekilsel bozulmasının yaşanıp yaşanmadığı ve filmlerin kuruma sonrası elastik özelliklerini kaybedip kaybetmediği yönünden incelenmiştir.

4.7.2 Dinamik Mekanik Analiz (DMA)

Üretilen filmlerin mekanik özelliklerinin tayini için filmlere DMA analizi uygulanmıştır. DMA analizi kapsamında gerçekleştirilen çekme testi ile filmlerin mekanik mukavemetleri ölçülmüştür. Analiz 3 cm uzunluğunda ve 1 cm genişliğinde kesilen film parçalarına uygulanırken Motta ve arkadaşlarının [185] kullandığı 1 Hz frekans değeri, -100°C - 200°C arasında 5°C/dk ısıtma hızı parametreleri ile Wang ve arkadaşlarının [179]

kullandığı 1 Hz frekans değeri ve %0,05 gerinim değeri analiz parametreleri olarak belirlenmiştir.

4.7.3 Temas Açısı Ölçümü

Üretilen filmlerin yüzey özelliklerinin tayini için filmlere temas açısı ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda 2 cm x 2 cm boyutlarında kesilen filmler, KSV/Attension Theta temas açısı ve yüzey gerilimi ölçüm cihazında, saf su kullanılarak analiz edilmiştir. Her numune üzerinde en az 5 damladan 5 saniye boyunca ölçüm alınarak analiz tamamlanmıştır.

4.7.4 Şişme Testi

Üretilen filmlerin şişme profillerinin tayini için Wang ve arkadaşlarının distile su ile [179] ve Surrao ve arkadaşlarının fosfat tamponlu tuz (Phospate Buffered Saline - PBS) ile [178] 37°C'de gerçekleştirdikleri çalışmalara paralel olarak deneyler yürütülmüştür. Bu doğrultuda 1 cm x 1 cm olacak şekilde kesilen filmler, toplam hacim 80 mL olacak şekilde distile su ve PBS çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. İlk tartımı ($ağırlık_{ilk}$) alınan filmler 28 gün boyunca 37°C'de çalışan inkübatörde bekletilmiş, 1, 2, 3, 7 ve 28. günlerin sonunda son tartımlar ($ağırlık_{son}$) alınmıştır. Son ağırlık tartımı filmlerin adi filitre kağıdında yüzeyindeki su uzaklaşana kadar kurutulması ile gerçekleştirilmiştir. Şişme oranı Formül 4.2'ye göre hesaplanmıştır.

$$Su\ ile\ şişme\ oranı = \frac{ağırlık_{son} - ağırlık_{ilk}}{ağırlık_{ilk}} \times 100 \quad (4.2)$$

4.7.5 in vitro Degredasyon Testi

Üretilen filmlerin in Vitro degredasyonunun tayini için Wang ve arkadaşlarının distile su ile [179] ve Surrao ve arkadaşlarının fosfat tamponlu tuz (Phospate Buffered Saline - PBS) ile [178] 37°C'de gerçekleştirdikleri çalışmalara paralel olarak deneyler yürütülmüştür. Bu doğrultuda 1 cm x 1 cm olacak şekilde kesilen filmler, toplam hacim 80 mL olacak şekilde distile su ve PBS çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. İlk tartımı ($ağırlık_{ilk}$) alınan filmler 28 gün boyunca 37°C'de çalışan inkübatörde bekletilmiş, 1, 2, 3, 7 ve 28. günlerin sonunda son tartımlar ($ağırlık_{son}$) alınmıştır. Son ağırlık tartımı filmlerin gece boyunca

-80°C'de çalışan liyofilizatörde kurutulması ile gerçekleştirilmiştir. Kütle kaybı bakımından degredasyon Formül 4.3'e göre hesaplanmıştır.

$$Kütle\ Kaybı = \frac{ağırlık_{ilk} - ağırlık_{son}}{ağırlık_{ilk}} \times 100 \quad (4.3)$$

BÖLÜM 5

SONUÇ ve YORUMLAR

Tez çalışması kapsamında üretilmesi hedeflenen doku adezyonu önleyici PLA esaslı biyoemilebilir filmlerin karakterizasyon çalışmaları, üretim çalışmaları ile paralel olarak 2 aşamada yürütülmüştür. Bu aşamalardan ilki sentezlenen biyoemilebilir polimerlerin; diğeri ise sentezlenen ve ticari biyoemilebilir polimerlerden üretilen filmlerin karakterizasyon çalışmalarını içermektedir.

Sentezlenen biyoemilebilir polimerlerin kimyasal yapıları FT-IR analizi, molekül ağırlıkları GPC analizi ve ısıya karşı olan davranışları ise DSC analiz yöntemleri kullanılarak tayin edilmiştir. Sentezlenen filmlerin mekanik mukavemet özellikleri dinamik mekanik analiz, yüzey özellikleri temas açısı ölçümü ve biyolojik özellikleri ise şişme ve degredasyon testleri ile tayin edilmiştir.

5.1 Sentezlenen Polimerlerin Karakterizasyonu

5.1.1 Biyoemilebilir Polimer Bileşiminin Belirlenmesine Yönelik Analizler

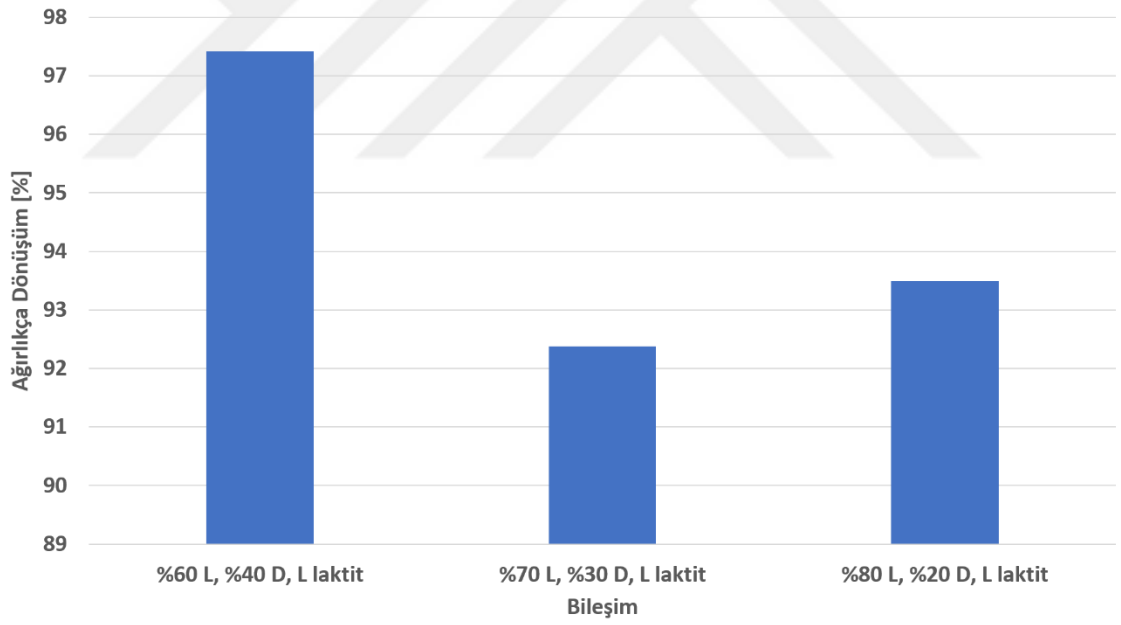
5.1.1.1 Polimer Dönüşüm Oranının Ağırlık Yönünden Tayini

Sentezlenecek biyoemilebilir polimerin bileşiminin belirlenmesinde %60, %70 ve %80 L -laktit ile sırasıyla %40, %30 ve %20 D, L-laktit monomerleri kullanılarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Toplam 1 gram monomer ağırlığı kullanılarak polimerizasyon deneylerinin gerçekleştirildiği çalışmalarda; çöktürülen polimerler kuruduktan sonra alınan son tartıma göre ağırlık olarak polimer dönüşüm oranı tayin edilmiştir.

Çizelge 5.1 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranları

Polimer Bileşimi	Polimer Dönüşüm Oranı [%]
%60 L – laktit, %40 D, L – laktit	97,42
%70 L – laktit, %30 D, L – laktit	92,38
%80 L – laktit, %20 D, L – laktit	93,49

Çizelge 5.1'de verilen ağırlıkça polimer dönüşüm oranları incelendiğinde; numunelerin önemli ölçüde ağırlık kaybı olmaksızın polimerleştiği gözlenmiştir. Bu durum da vakum etkisi ile monomerlerin ergiyikten ayrılma sorununun önüne geçilebildiğinin göstergesi olmuştur.



Şekil 5.1 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranlarının karşılaştırılması

Şekil 5.1'de biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucunda elde edilen polimerlerin ağırlıkça dönüşüm yüzdeleri karşılaştırılmış olup; en yüksek dönüşüm oranı %60 L - laktit, %40 D, L - laktit bileşimli polimerde görülmüştür.

5.1.1.2 FT-IR Analizi

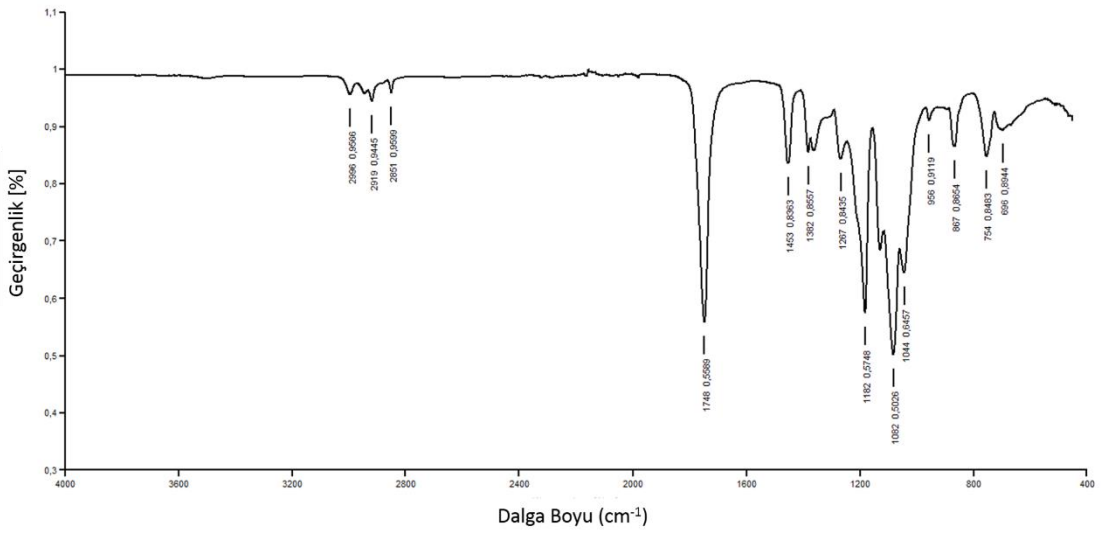
Sentezlenecek biyoemilebilir polimerin bileşiminin belirlenmesinde %60, %70 ve %80 L -laktit ile sırasıyla %40, %30 ve %20 D, L-laktit monomerleri kullanılarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.2, 5.3 ve 5.4'te sırasıyla poli(%60 L - co - %40 D, L laktit), poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) ve poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerlerine ait FT-IR spektrumları yer almaktadır.

Elde edilen spektrumlar Bölüm 3.3.2.1'de yer alan karakterizasyon çalışmalarına ait literatürün incelenmesiyle elde edilen bilgiler ışığında değerlendirilmiştir. Monomerlerin doğru bir şekilde polimerleşmesi, elde edilen polimerde artık başlatıcı ve çözücülerin yer almaması ve polimerlerin yüksek molekül ağırlığına sahip olması yönünden spektrumlar detaylı olarak incelenmiştir. Çizelge 5.2'de verilen yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezine yönelik kriterler, biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesine yönelik deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre değerlendirilmiştir.

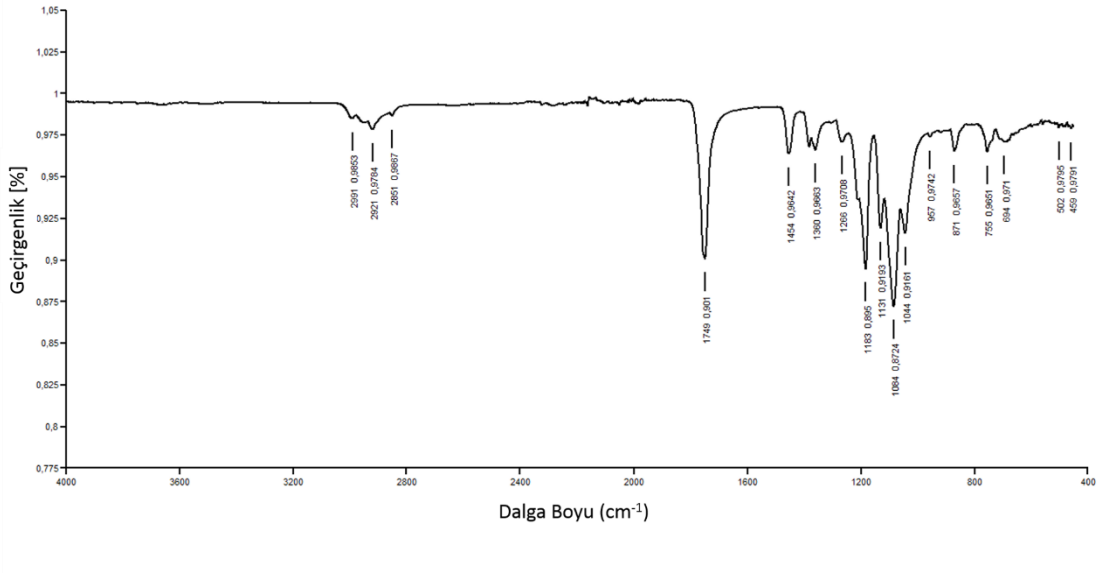
Çizelge 5.2 Polimer bileşimini belirleme çalışmalarına yönelik sentezlenen polimerlere ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi

	L - laktit / D, L - laktit Oranı		
Literatür Verileri	**%60/ %40**	**%70/ %30**	**%80/ %20**
3500-3300 cm^{-1} dalga boyu değerinde OH'a ait pik bulunmalıdır [176]. Ancak bu pik molekül ağırlığının artışına bağlı olarak zayıflamalıdır [175].	√	√	√
3920-2860 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [175], [176].	√	√	√
1750 cm^{-1} dalga boyu değerinde C=O gerinimine bağlı pik görülmelidir [175].	√	√	√
1450-1375 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [168].	√	√	√
1360 cm^{-1} dalga boyu değerinde karbonil CH'ın bükülmesine ait pik görülmelidir [168].	√	√	√
1090 cm^{-1} dalga boyu değerinde ester C=O gerinimine ait adsorbsiyon bantları görülmelidir [176].	√	√	√
935 cm^{-1} dalga boyu değerinde L-laktit monomerinde görülen pik görülmemelidir [176].	√	√	√
600-400 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde spektrum görece olarak düz devam etmelidir [176].	√	√	√

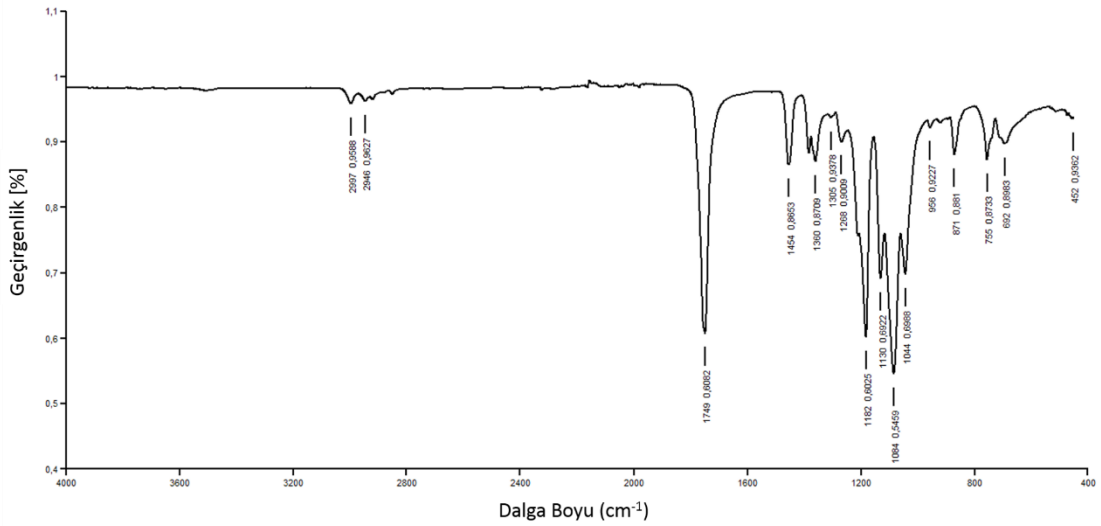
Çizelge 5.2 incelendiğinde laktit monomerlerinden poli(laktit) yani bir başka deyişle PLA sentezinin kimyasal yapı bakımından olumlu bir şekilde gerçekleştiği görülmektedir. PLA'nın kimyasal yapısında yer alan C=O bağlarına ait 1750 cm^{-1} değerinde görülen şiddetli pikin tüm spektrumlarda yer alması ve bu pikin monomere ait C=O pikinden farklı olarak yarılma göstermemesi, PLA molekülündeki diğer bağların spektrumda yer alması ve OH son grubuna bağlı pikin spektrumda zayıf şiddette gözlemlenmesi, laktit monomerlerinden yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezinin olumlu biçimde gerçekleştiğini göstermektedir. Bir diğer yandan spektrumlarda artık başlatıcı veya çözücüye dair piklerin yer almaması da polimerizasyon işlemi sonucunda yapılan çöktürme safhasının amacına ulaştığını göstermektedir.



Şekil 5.2 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%60 L - co - %40 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.3 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.4 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu

Şekil 5.2, 5.3 ve 5.4'te yer alan FT-IR spektrumları incelendiğinde monomer PLA dönüşümünde monomer yüzdesinin kimyasal yapıya doğrudan bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle ticari adezyon bariyeri filmlerinin üretiminde kullanılan polimerler ile aynı bileşime sahip %70 L-laktit ve %30 D, L-laktit monomer oranı ile sentezlenen PLA polimerinin kullanılmasının çalışmaların literatür ile karşılaştırılmasına olanak sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir.

5.1.1.3 GPC Analizi

Polimer bileşiminin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen analizler sonucu elde edilen polimerlerin molekül ağırlıklarının tayini için GPC analizi gerçekleştirilmiştir. Çizelge 5.3'te GPC analizi sonucu elde edilen bulgular yer almaktadır.

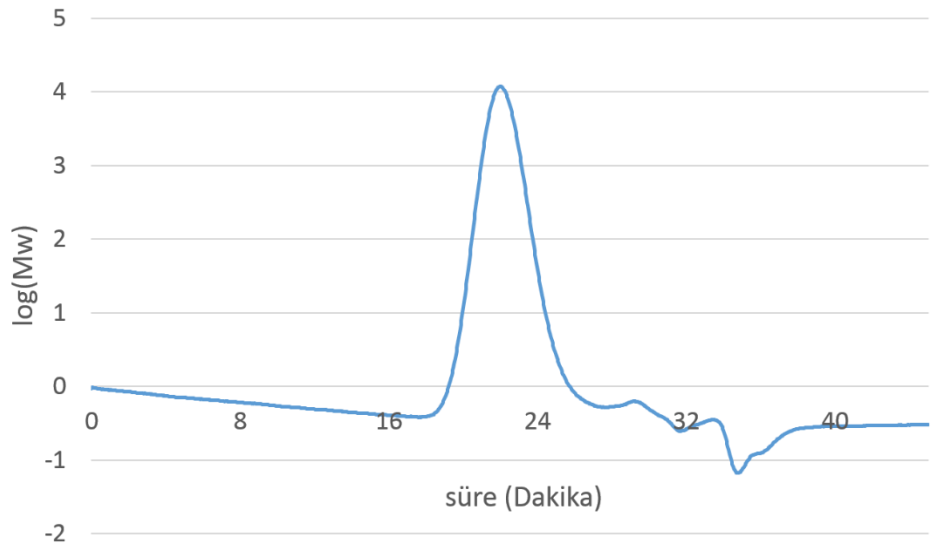
Çizelge 5.3 Farklı bileşime sahip polimerlerin GPC analizi sonuçları

Numune Bileşimi	Mw [g/mol]	Mn [g/mol]	PDI (Mw/Mn)
%60 L – laktit, %40 D, L – laktit	328.887,6	314.132,8	1,0470
%70 L – laktit, %30 D, L – laktit	157.326,3	137.094	1,1476
%80 L – laktit, %20 D, L – laktit	158.636,3	155.986,7	1,0170

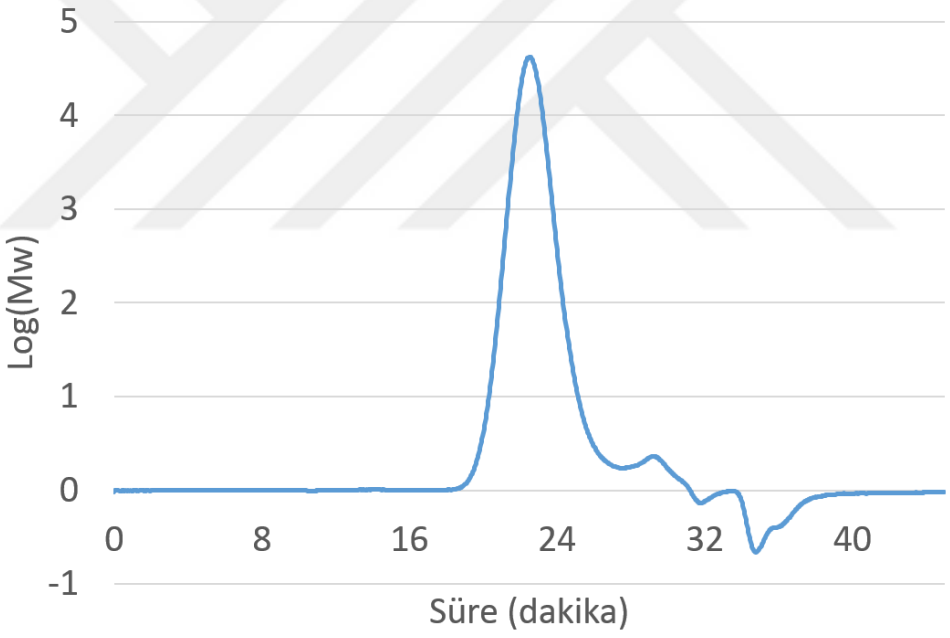
Çizelge 5.3'te görülebileceği üzere polimer bileşiminden bağımsız olarak yüksek molekül ağırlığına sahip polimerlerin üretimi gerçekleştirilebilmiştir. Bir diğer yandan her bir bileşime ait molekül ağırlığı detaylı olarak incelendiğinde farklı değerlerde molekül ağırlığına sahip polimerlerin sentezlendiği de yine anlaşılmaktadır. Şekil 5.5, 5.6 ve 5.7'de uygun biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi üzerine gerçekleştirilen analizler sonucu elde edilen molekül ağırlığı dağılımlarına ait grafikler yer almaktadır.



Şekil 5.5 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%60 L - co - %40 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



Şekil 5.6 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



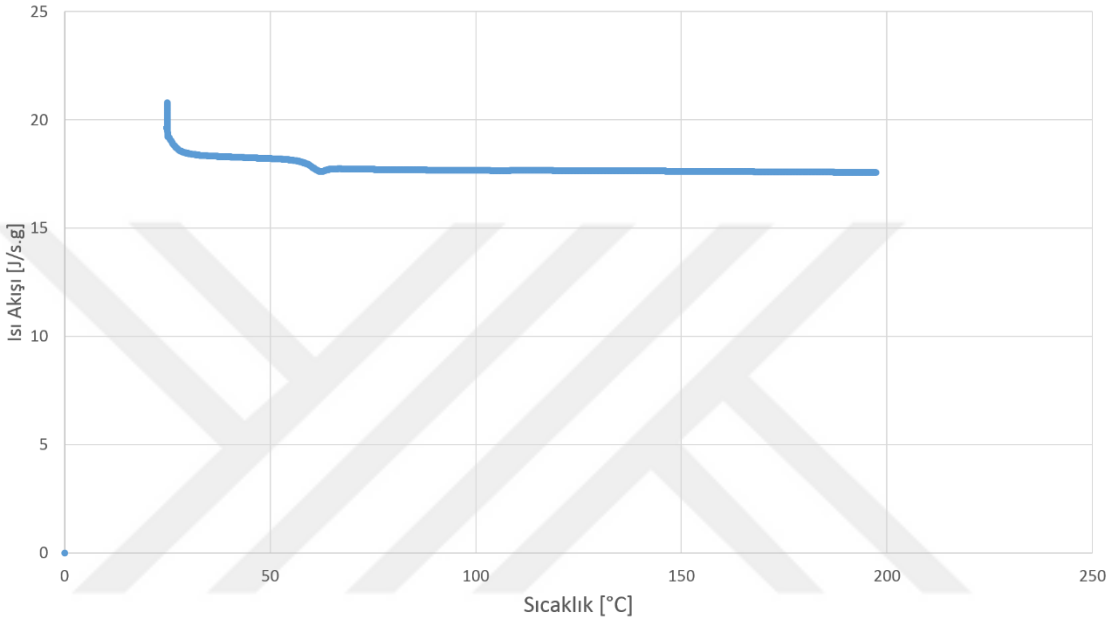
Şekil 5.7 Polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi

5.1.1.4 DSC Analizi

Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneysel çalışmalar kapsamında sentezlenen polimerizasyon sonucu elde edilen %60 L + %40 D, L laktit, %70

L + %30 D, L laktit, %80 L + %20 D, L laktit bileşimine sahip polimerlere yapılan DSC analizi sonucu elde edilen grafikler Şekil 5.8, 5.9 ve 5.10'da verilmiştir.

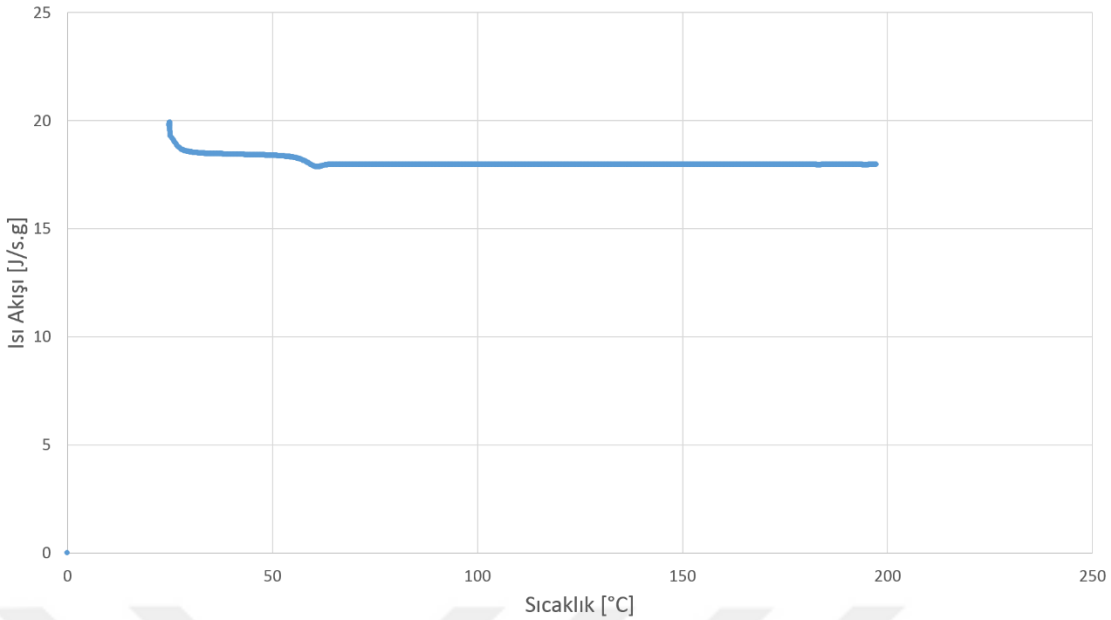
Analiz sonucu numunelerde kristalin veya yarı kristalin faza rastlanılmamıştır. Bu nedenle numunelere ait DSC grafiğinde ergimeye yönelik herhangi bir gösterge görülmemiştir. Numunelere yapılan analiz sonucu elde edilen T_g değerleri Çizelge 5.4'te verilmiştir.



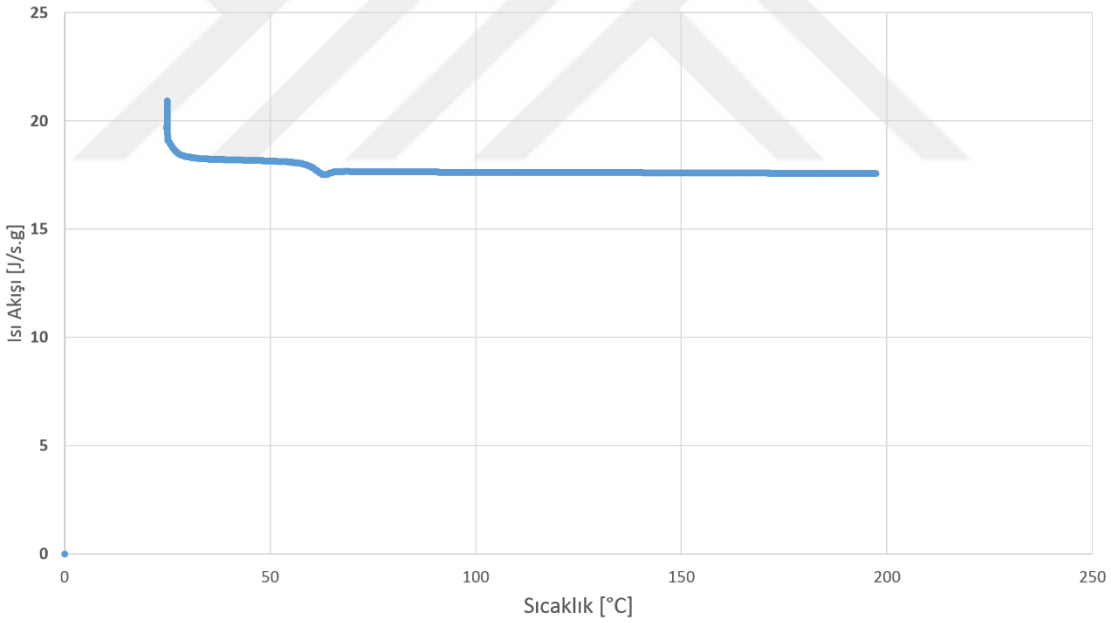
Şekil 5.8 Polimerizasyon sonucu elde edilen poli(%60 L - co - %40 D, L laktit) polimerine ait DSC eğrisi

Çizelge 5.4 Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için sentezlenen polimerlere ait DSC analizi sonuçları

Numune Bileşimi	**Monomer/Başlatıcı Oranı**	**T_g [°C]**
%60 L + %40 D, L laktit	5000/1	59,04
%70 L + %30 D, L laktit	5000/1	57,15
%80 L + %20 D, L laktit	5000/1	59,83



Şekil 5.9 Polimerizasyon sonucu elde edilen poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait DSC eğrisi



Şekil 5.10 Polimerizasyon sonucu elde edilen poli(%80 L - co - %20 D, L laktit) polimerine ait DSC eğrisi

Polimer bileşiminin belirlenmesi amacıyla yapılan deneysel çalışmalar sonucu elde edilen numuneler üzerinde gerçekleştirilen DSC analizi sonuçları incelendiğinde; polimer bileşimi içerisindeki kristalin faz olan L-laktit'in ağırlıkça artışı ile yapının kristalinitesinin ve dolayısıyla camsı geçiş noktasının artacağına yönelik beklenti ; %60 L-laktit ve %80 L-

laktit içeren polimerler ayrı olarak incelendiğinde karşılık bulmuştur. Ancak %70 L-laktit içeren polimerin camsı geçiş noktasının %60 ve %80 L-laktit içeren polimerlerin camsı geçiş noktalarının arasında olması beklenirken; bu yönde bir sonuç elde edilmemiştir.

5.1.2 Polimerizasyon Süresinin Belirlenmesine Yönelik Analizler

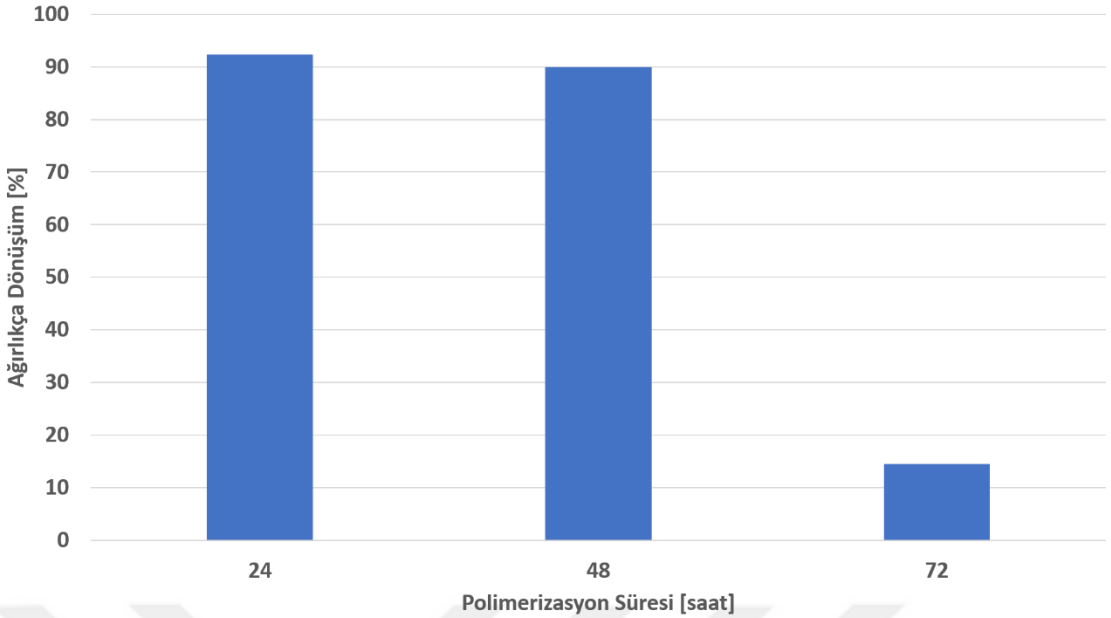
5.1.2.1 Polimer Dönüşüm Oranının Ağırlık Yönünden Tayini

Optimum polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalarda %70 L-laktit ve %30 D, L-laktit ile 5000/1 monomer/başlatıcı oranları kullanılarak 24, 48 ve 72 saat polimerleşme süresi sonunda PLA polimerleri sentezlenmiştir. Toplam 1 gram monomer ağırlığı kullanılarak polimerizasyon deneylerinin gerçekleştirildiği çalışmalarda; çöktürülen polimerler kuruduktan sonra alınan son tartıma göre ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranı tayin edilmiştir.

Çizelge 5.5 Polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranları

Polimerizasyon Süresi [saat]	**Polimer Dönüşüm Oranı [%]**
24	92,38
48	89,95
72	14,52

Çizelge 5.5'te verilen ağırlıkça polimer dönüşüm oranları incelendiğinde; 24 ve 48 saat süresince polimerleşen numunelerin önemli ölçüde ağırlık kaybı olmaksızın polimerleştiği gözlenmiştir. Bu durum, vakum etkisi ile monomerlerin ergiyikten ayrılma sorununun önüne geçilebildiğinin göstergesi olmuştur. Ancak 72 saat süre ile gerçekleşen polimerizasyon işleminde önemli ölçüde bir ağırlık kaybı görülmüştür. Bu durum 24 ve 48 saat süre ile gerçekleştirilen polimerizasyon deneyleri sonucu elde edilen ürünlerin daha uygulanabilir olduğunu göstermiştir.



Şekil 5.11 Polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranlarının karşılaştırılması

Şekil 5.11'de polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucunda elde edilen polimerlerin ağırlıkça dönüşüm yüzdeleri karşılaştırılmış olup; en yüksek dönüşüm oranı 24 saat polimerizasyon süresine sahip polimerde görülmüştür.

5.1.2.2 FT-IR Analizi

Optimum polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalarda %70 L-laktit ve %30 D, L-laktit ile 5000/1 monomer/başlatıcı oranları kullanılarak 24, 48 ve 72 saat polimerizasyon süresi kullanılarak PLA polimerleri sentezlenmiştir. Sentez sonucunda yapılan FT-IR analizlerine ait spektrumlar sırasıyla Şekil 5.12, 5.13 ve 5.14'te verilmiştir.

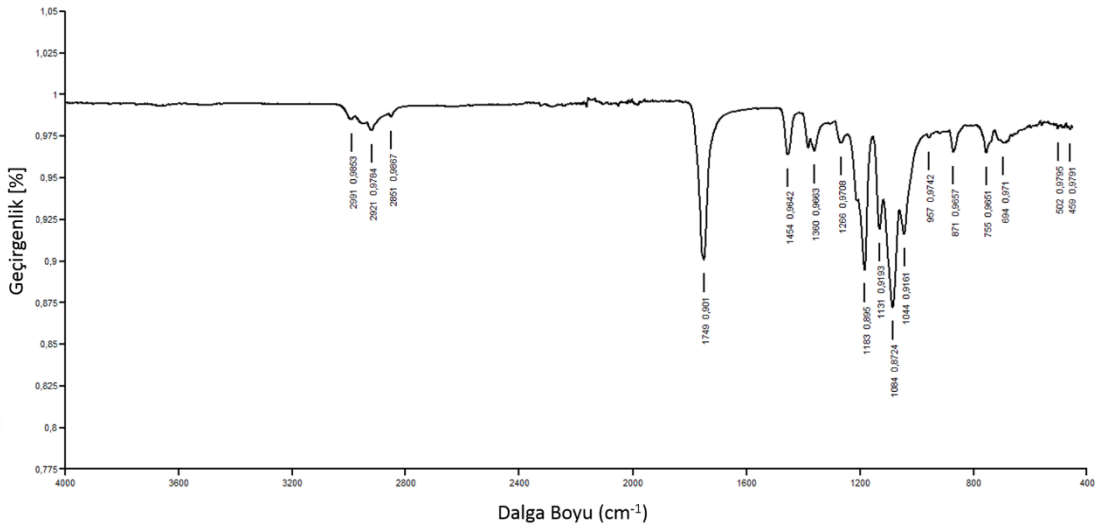
Elde edilen spektrumlar Bölüm 3.3.2.1'de yer alan karakterizasyon çalışmalarına ait literatürün incelenmesiyle elde edilen bilgiler ışığında değerlendirilmiştir. Monomerlerin doğru bir şekilde polimerleşmesi, elde edilen polimerde artık başlatıcı ve çözücülerin yer almaması ve polimerlerin yüksek molekül ağırlığına sahip olması yönünden detaylı olarak incelenmiştir. Çizelge 5.6'da verilen yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezine yönelik kriterler, polimerizasyon süresinin belirlenmesine yönelik deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre değerlendirilmiştir.

Çizelge 5.6 Polimerizasyon süresini belirleme çalışmalarına yönelik sentezlenen polimerlere ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi

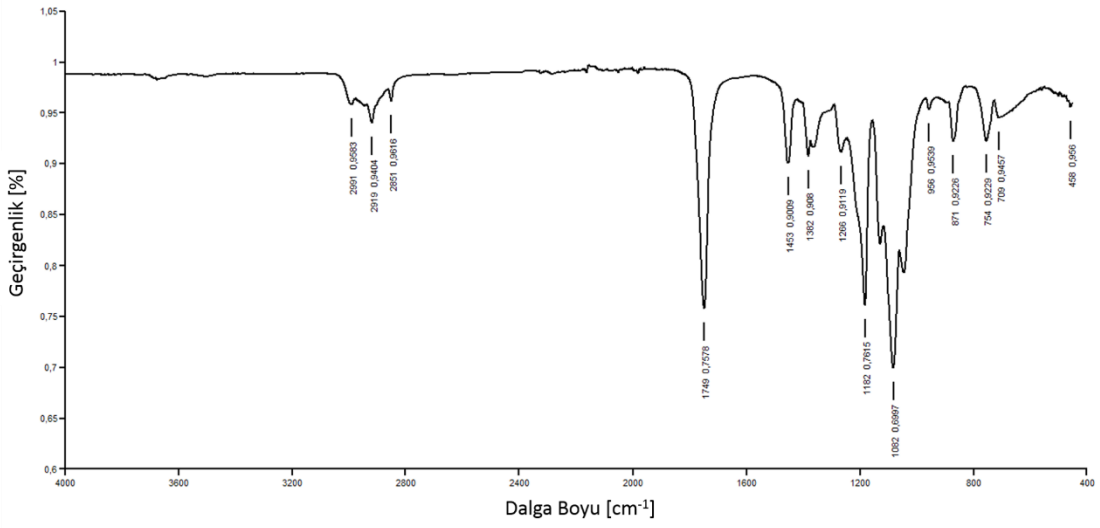
		Polimerizasyon Süresi [saat]		
Literatür Verileri		**24**	**48**	**72**
1	**3500-3300 cm^{-1}** dalga boyu değerinde OH'a ait pik bulunmalıdır [176]. Ancak bu pik molekül ağırlığının artışına bağlı olarak zayıflamalıdır [175].	**√**	**√**	**√**
2	**3920-2860 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [175], [176].	**√**	**√**	**√**
3	**1750 cm^{-1}** dalga boyu değerinde C=O gerinimine bağlı pik görülmelidir [175].	**√**	**√**	**√**
4	**1450-1375 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [168].	**√**	**√**	**√**
5	**1360 cm^{-1}** dalga boyu değerinde karbonil CH'ın bükülmesine ait pik görülmelidir [168].	**√**	**√**	**√**
6	**1090 cm^{-1}** dalga boyu değerinde ester C=O gerinimine ait adsorbsiyon bantları görülmelidir [176].	**√**	**√**	**√**
7	**935 cm^{-1}** dalga boyu değerinde L-laktit monomerinde görülen pik görülmemelidir [176].	**√**	**√**	**√**
8	**600-400 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde spektrum görece olarak düz devam etmelidir [176].	**√**	**√**	**√**

PLA'nın kimyasal yapısında yer alan C=O bağlarına ait 1750 cm^{-1} değerinde görülen şiddetli pikin tüm spektrumlarda yer alması ve bu pikin monomere ait C=O pikinden farklı olarak yarılma göstermemesi, PLA molekülündeki diğer bağların spektrumda yer alması ve OH son grubuna bağlı OH pikinin spektrumda zayıf şiddette gözlemlenmesi laktit monomerlerinden yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezinin olumlu biçimde gerçekleştiğini

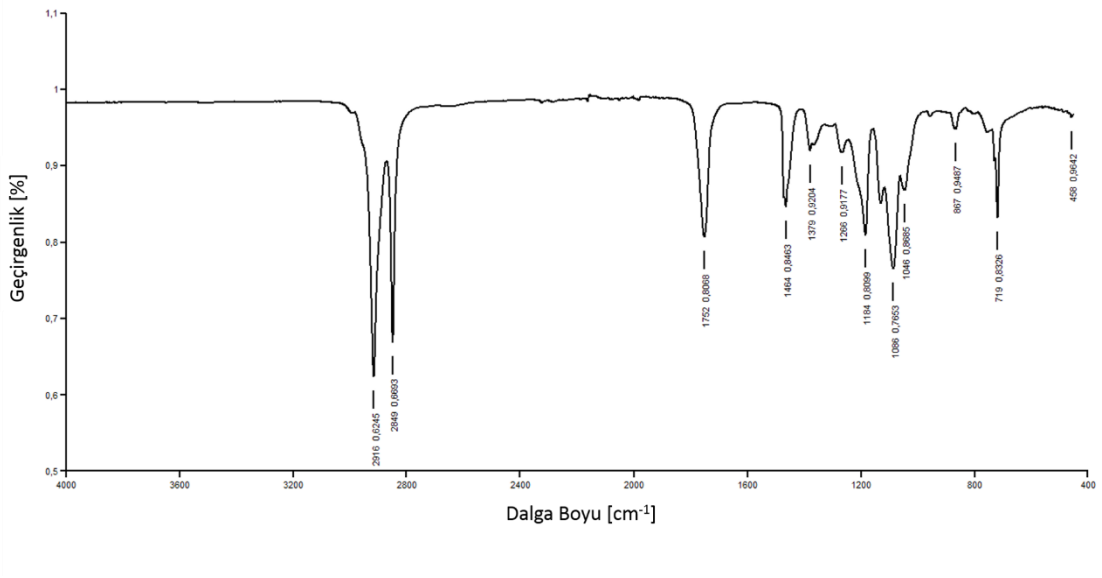
göstermektedir. Bir diğer yandan spektrumlarda artık başlatıcı veya çözücüye dair piklerin yer almaması da polimerizasyon işlemi sonucunda yapılan çöktürme safhasının amacına ulaştığını göstermektedir.



Şekil 5.12 24 saat polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.13 48 saat polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.14 72 saat polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu

Şekil 5.12, 5.13 ve 5.14'te yer alan spektrumlar incelendiğinde, polimerizasyon süresinin FT-IR spektrumu üzerinde önemli bir değişiklik yaratmadığı görülmektedir. Bu doğrultuda uygun polimerizasyon süresi yakalandığında kimyasal bağ bakımından yüksek oranda değişiklik görülmemektedir. Ancak sırasıyla 24, 48 ve 72 saat polimerizasyon süresine ait spektrumlar incelendiğinde 3500-3300 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde görülen OH pikinin şiddetinde azalma meydana geldiği gözlenmektedir. Bu durum, polimerizasyon süresinin artmasıyla polimerizasyon derecesinin artacağını göstermektedir. Böylece daha uzun polimerizasyon süreleri ile daha yüksek molekül ağırlığının elde edilmesi beklenmektedir.

Ayrıca polimerizasyon süresi arttıkça 2920-2860 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde görülen CH_3 molekülünün C-H bağına ait pikin şiddeti, 1750 cm^{-1} dalga boyu değerinde görülen C=O'ya ait pikin şiddetine göre artmaktadır. Bu durum da lineer uzamanın arttığını göstermektedir. Karbon ve hidrojen arasındaki çift bağların açılması ile lineer uzamanın gerçekleştiği düşünüldüğünde; belirtilen pikin şiddetindeki artış, daha uzun zincir yapılı polimerlerin elde edildiğini gösterir niteliktedir. Bu nedenle bu verileri doğrulamak üzere polimerlere yapılacak GPC analizi ile FT-IR analizi desteklenmiştir.

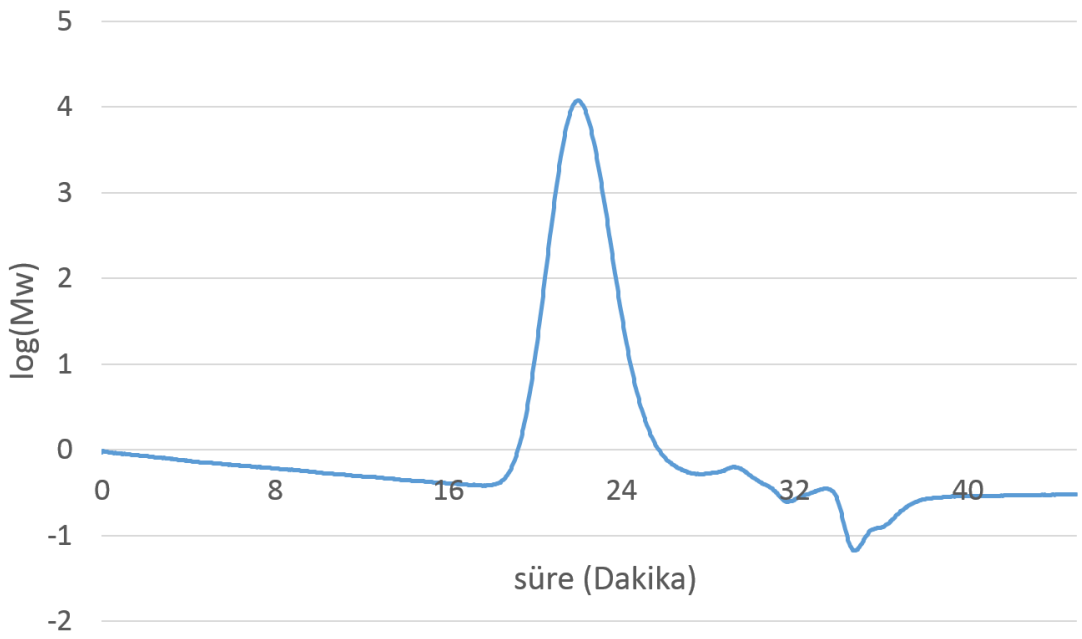
5.1.2.3 GPC Analizi

Polimerizasyon süresinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen analizler sonucu elde edilen polimerlerin molekül ağırlıklarının tayini için GPC analizi gerçekleştirilmiştir. Çizelge 5.7'de GPC analizi sonucu elde edilen bulgular yer almaktadır.

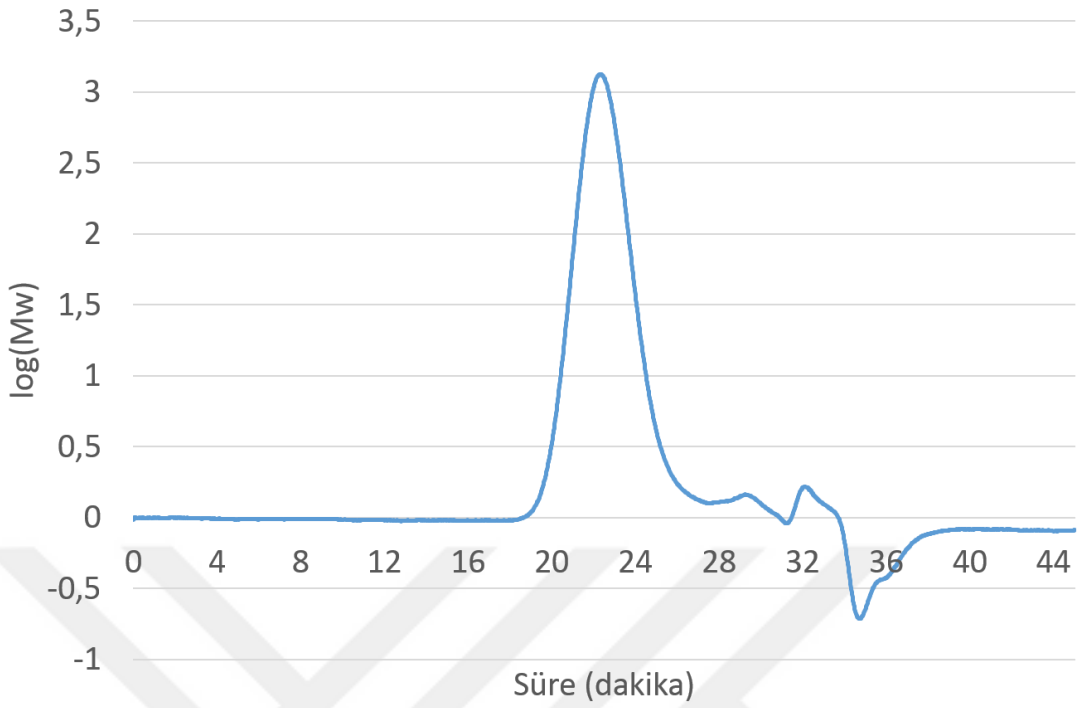
Çizelge 5.7 Farklı polimerizasyon süresine sahip polimerlerin GPC analizi sonuçları

Polimerizasyon süresi [saat]	Mw [g/mol]	Mn [g/mol]	PDI (Mw/Mn)
24	157.326,3	137.094	1,1476
48	83.488,4	48.479,1	1,7222
72	9.885,3	5.978,3	1,6535

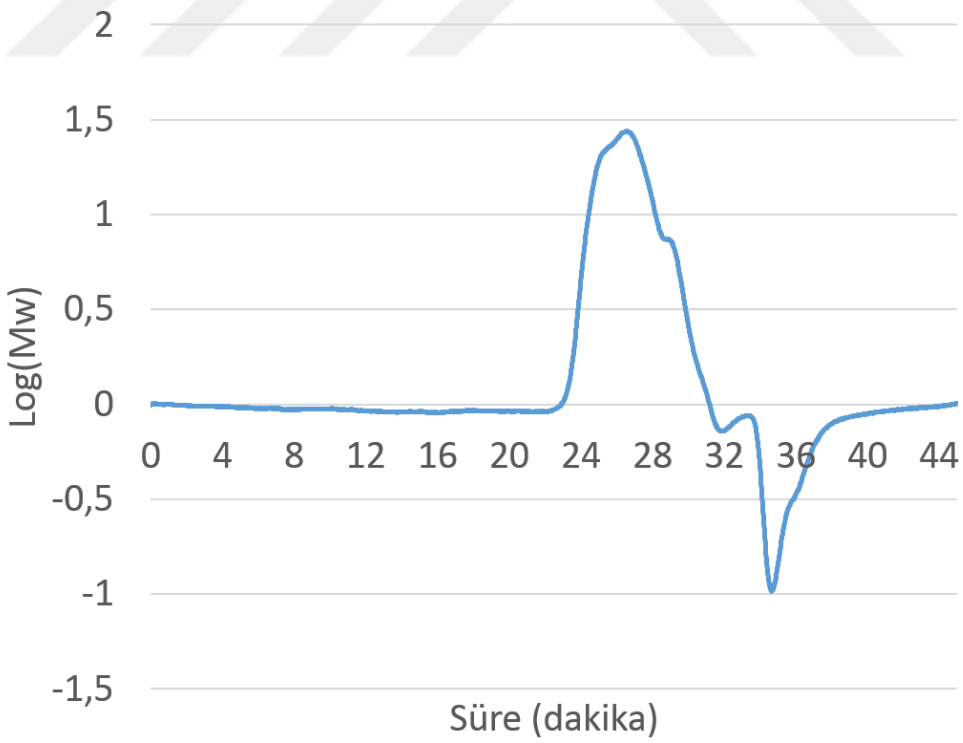
Çizelge 5.7'de görülebileceği üzere ölçümler sonucunda elde edilen polidispersif indeks (PDI), yani Mw/Mn değerleri, 1'e, bir başka deyişle ideale yakındır. Bu veriden hareketle sağlıklı bir ölçümün geçekleştirildiği sonucuna ulaşılmaktadır.



Şekil 5.15 24 saat süren polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



Şekil 5.16 48 saat süren polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



Şekil 5.17 72 saat süren polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi

Şekil 5.15, 5.16 ve 5.17'de yer alan molekül ağırlığı dağılımlarına ait grafikler incelendiğinde polimerizasyon süresinin artması ile, polimerlerin molekül ağırlıklarında azalma olduğu görülmektedir. Bu sonuçtan hareketle polimerizasyon işlemi sırasında uygulanan yüksek ısının polimerleşme sürecinin tamamlanmasının ardından oluşan polimerlerin kimyasal yapısında bozunmaya neden olduğu kanısına varılmıştır. Bu nedenle en uygun polimerizasyon süresinin 24 saat olduğuna ve film üretimi için sentezlenecek polimerlerin 24 saat süre ile polimerizasyona tabi tutulması gerektiğine karar verilmiştir.

5.1.3 Monomer/Başlatıcı Oranının Belirlenmesine Yönelik Analizler

5.1.3.1 Polimer Dönüşüm Oranının Ağırlık Yönünden Tayini

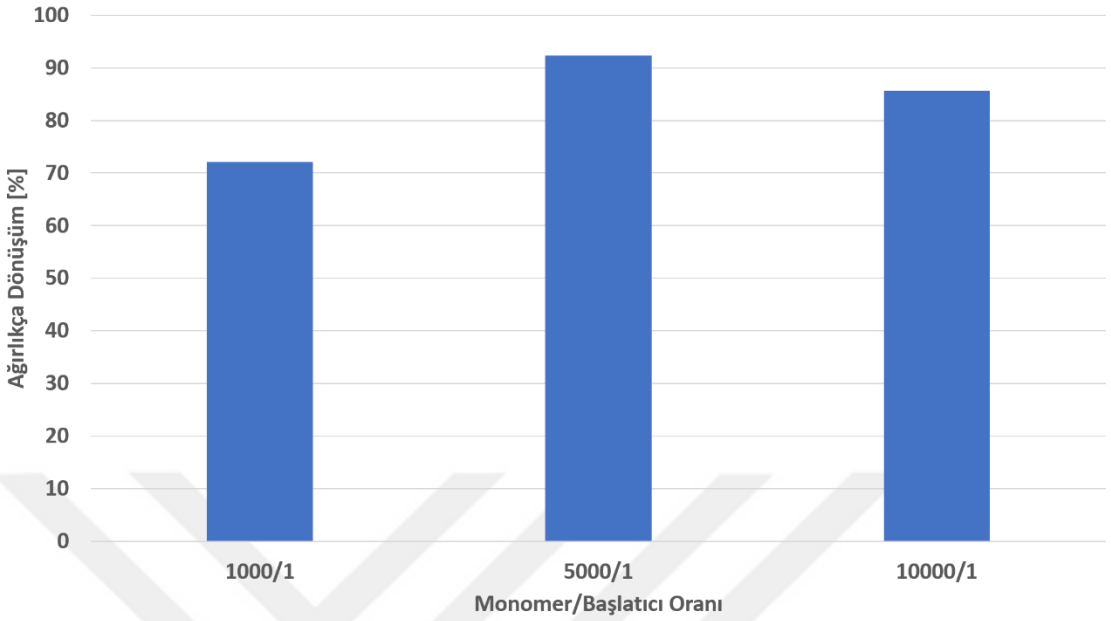
Yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezi için monomer/başlatıcı oranının etkisinin incelendiği çalışmalarda %70 L laktit, %30 D, L laktit bileşimi ve 24 saat polimerizasyon süresi sabit tutulmuştur. Bu doğrultuda 1000/1, 5000/1 ve 10000/1 monomer/başlatıcı oranları denenmiştir. Toplam 1 gram monomer ağırlığı kullanılarak polimerizasyon deneylerinin gerçekleştirildiği çalışmalarda; çöktürülen polimerler kuruduktan sonra alınan son tartıma göre ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranı tayin edilmiştir.

Çizelge 5.8 Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranları

Monomer/Başlatıcı Oranı	Polimer Dönüşüm Oranı [%]
1000/1	72,07
5000/1	92,38
10000/1	85,65

Çizelge 5.8'de verilen ağırlıkça polimer dönüşüm oranları incelendiğinde; numunelerin önemli ölçüde ağırlık kaybı olmaksızın polimerleştiği gözlenmiştir. Bu durum da vakum

etkisi ile monomerlerin ergiyikten ayrılma sorununun önüne geçilebildiğinin göstergesi olmuştur.



Şekil 5.18 Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen numunelerde ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranlarının karşılaştırılması

Şekil 5.18'de polimerizasyon süresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneyler sonucunda elde edilen polimerlerin ağırlıkça dönüşüm yüzdeleri karşılaştırılmış olup; en yüksek dönüşüm oranı 5000/1 monomer/başlatıcı oranına sahip polimerde görülmüştür.

5.1.3.2 FT-IR Analizi

Yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezi için monomer/başlatıcı oranının etkisinin incelendiği çalışmalarda %70 L laktit, %30 D, L laktit bileşimi ve 24 saat polimerizasyon süresi sabit tutulmuştur. Bu doğrultuda 1000/1, 5000/1 ve 10000/1 monomer/başlatıcı oranları denenmiştir.

Elde edilen spektrumlar Bölüm 3.3.2.1'de yer alan karakterizasyon çalışmalarına ait literatürün incelenmesiyle elde edilen bilgiler ışığında değerlendirilmiştir. Monomerlerin doğru bir şekilde polimerleşmesi, elde edilen polimerde artık başlatıcı ve çözücülerin yer almaması ve polimerlerin yüksek molekül ağırlığına sahip olması yönünden spektrumlar detaylı olarak incelenmiştir. Çizelge 5.9'da verilen yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezine

yönelik kriterler, polimerizasyon süresinin belirlenmesine yönelik deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre değerlendirilmiştir.

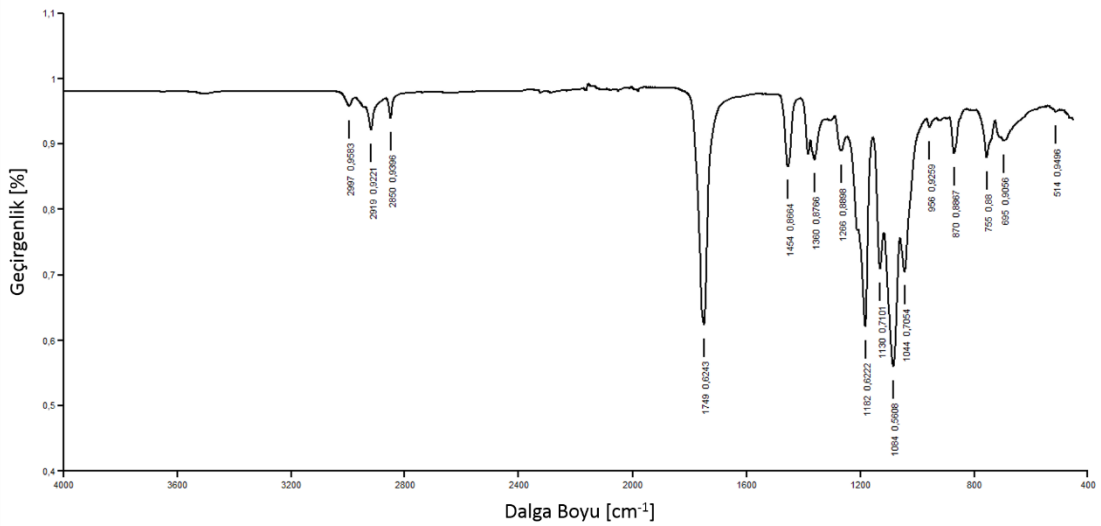
Şekil 5.19, 5.20 ve 5.21'de yer alan spektrumlar incelendiğinde, monomer/başlatıcı oranının FT-IR spektrumu üzerinde önemli bir değişiklik yaratmadığı görülmektedir. Çizelge 5.9'da yer alan kriterler de incelendiğinde yüksek molekül ağırlıklı PLA polimerizasyonu ile ilgili verilerin olumlu yönde olduğu görülmektedir.

PLA'nın kimyasal yapısında yer alan C=O bağlarına ait 1750 cm^{-1} değerinde görülen şiddetli pikin tüm spektrumlarda yer alması ve bu pikin monomere ait C=O pikinden farklı olarak yarılma göstermemesi, PLA molekülündeki diğer bağların spektrumda yer alması ve OH son grubuna bağlı OH pikinin spektrumda zayıf şiddette gözlemlenmesi laktit monomerlerinden yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezinin olumlu biçimde gerçekleştiğini göstermektedir. Bir diğer yandan spektrumlarda artık başlatıcı veya çözücüye dair piklerin yer almaması da polimerizasyon işlemi sonucunda yapılan çöktürme safhasının amacına ulaştığını göstermektedir.

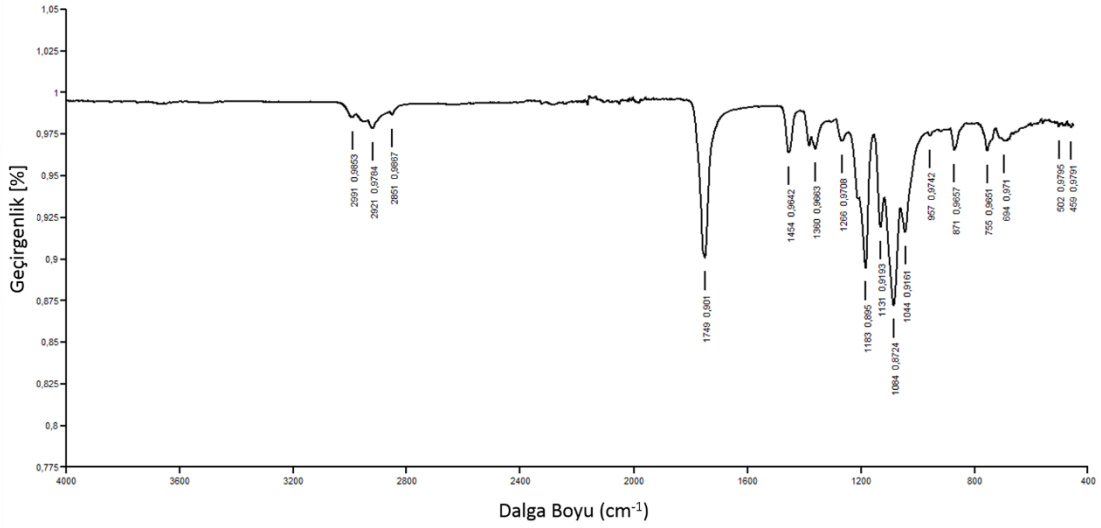
Şekil 5.19, 5.20 ve 5.21'deki spektrumlar incelendiğinde monomer/başlatıcı oranı arttıkça; yani birim monomer başına düşen başlatıcı miktarı azaldıkça spektrumlarda büyük oranda bir değişim görülmemiştir. Ayrıca birim monomer başına düşen başlatıcı miktarı arttıkça, başlatıcının ergiyik monomere kontrollü ilave edilebilmesi için gereken toluen çözeltisi miktarı da artmaktadır. Bu nedenle toluenin ergiyikten uzaklaştırılması için daha uzun süreli vakum yapılması gerekmektedir. Daha uzun süreli vakum işlemi de ergiyik içerisinden monomer ayrılmasına neden olması sebebiyle yüksek başlatıcı çözeltisi kullanmanın olumsuz sonuçlar doğuracağı yorumu yapılmıştır. Bu doğrultuda FT-IR analizi bakımından benzer sonuçların elde edilmesi, düşük monomer/başlatıcı oranının kullanılmasının etkisiz sonuçlar doğuracağını göstermektedir. Ancak, 5000/1 ve 10000/1 değerleri için sadece birbirine benzer FT-IR spektrumları ile yorum yapmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle polimerler GPC ve DSC analizine tabi tutulmuştur.

Çizelge 5.9 Monomer/başlatıcı oranını belirleme çalışmalarına yönelik sentezlenen polimerlere ait FT-IR spektrumlarının değerlendirilmesi

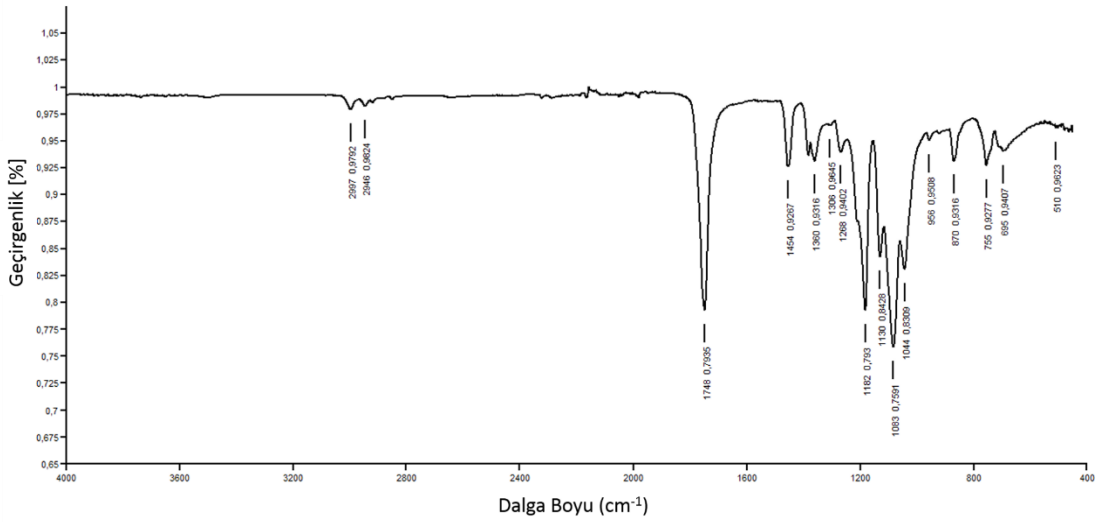
		Monomer/Başlatıcı Oranı		
Literatür Verileri		**1000/1**	**5000/1**	**10000/1**
1	**3500-3300 cm^{-1}** dalga boyu değerinde OH'a ait pik bulunmalıdır [176]. Ancak bu pik molekül ağırlığının artışına bağlı olarak zayıflamalıdır [175].	**√**	**√**	**√**
2	**3920-2860 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [175], [176].	**√**	**√**	**√**
3	**1750 cm^{-1}** dalga boyu değerinde C=O gerinimine bağlı pik görülmelidir [175].	**√**	**√**	**√**
4	**1450-1375 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [168].	**√**	**√**	**√**
5	**1360 cm^{-1}** dalga boyu değerinde karbonil CH'ın bükülmesine ait pik görülmelidir [168].	**√**	**√**	**√**
6	**1090 cm^{-1}** dalga boyu değerinde ester C=O gerinimine ait adsorbsiyon bantları görülmelidir [176].	**√**	**√**	**√**
7	**935 cm^{-1}** dalga boyu değerinde L-laktit monomerinde görülen pik görülmemelidir [176].	**√**	**√**	**√**
8	**600-400 cm^{-1}** dalga boyu değerlerinde spektrum görece olarak düz devam etmelidir [176].	**√**	**√**	**√**



Şekil 5.19 1000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.20 5000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.21 10000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait FT-IR spektrumu

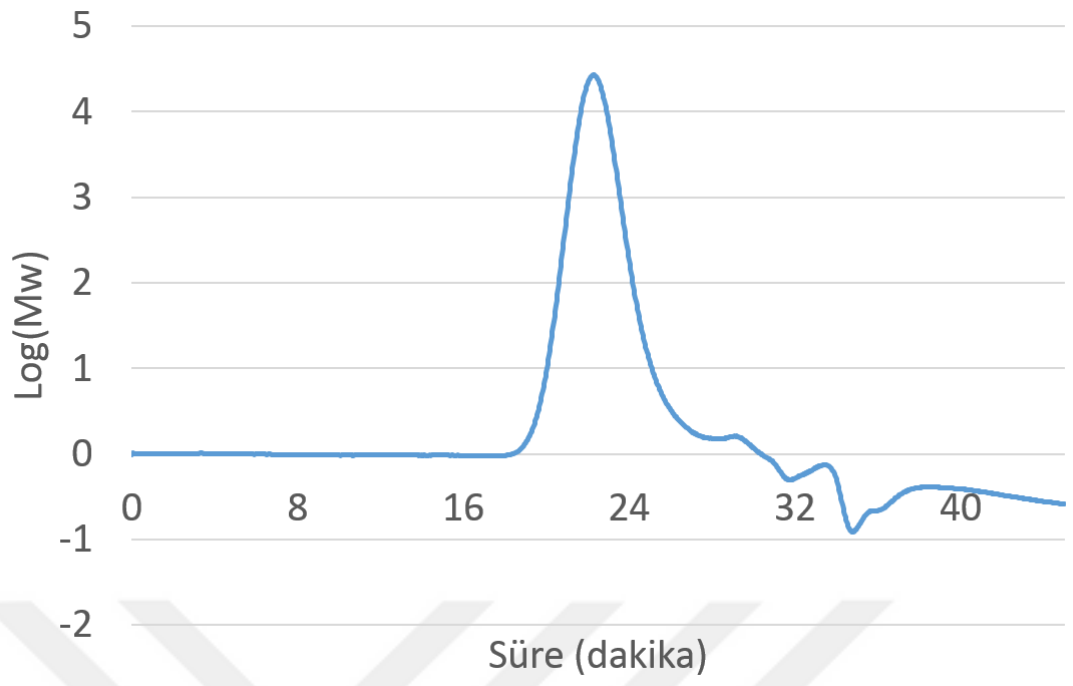
5.1.3.3 GPC Analizi

Polimerizasyon başlatıcısının eklenmesi sırasında uygun monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen analizler sonucu elde edilen polimerlerin molekül ağırlıklarının tayini için GPC analizi gerçekleştirilmiştir. Çizelge 5.10'da GPC analizi sonucu elde edilen bulgular yer almaktadır.

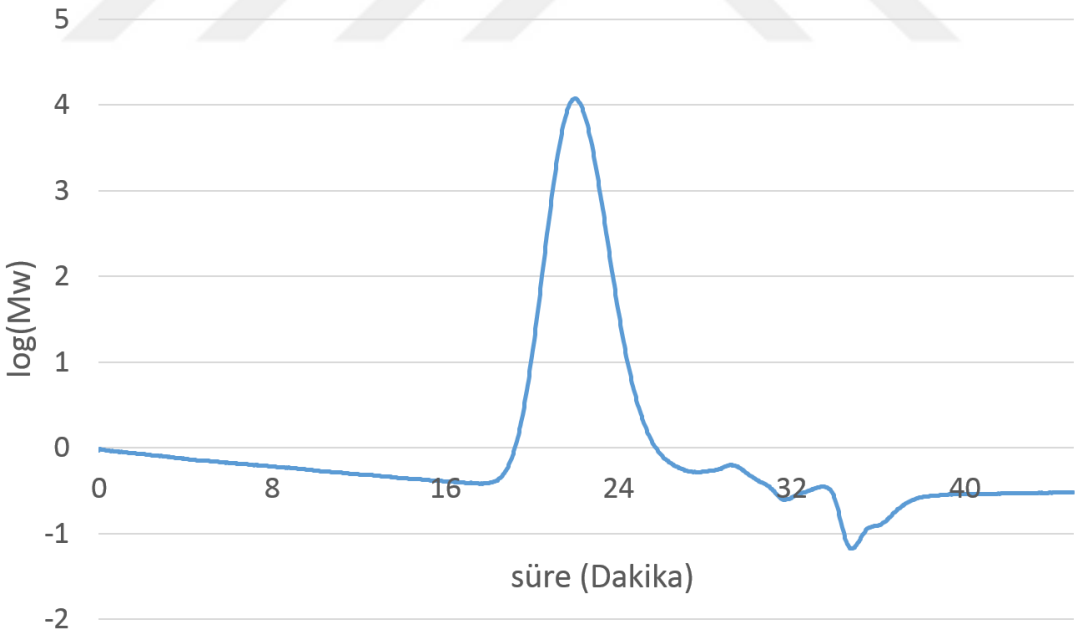
Çizelge 5.10 Farklı monomer/başlatıcı oranına sahip polimerlerin GPC analizi sonuçları

Monomer/Başlatıcı Oranı	Mw [g/mol]	Mn [g/mol]	PDI (Mw/Mn)
1000/1	200.493,4	185.756,2	1,0793
5000/1	157.326,3	137.094	1,1476
10000/1	54.389,1	30.962,2	1,7566

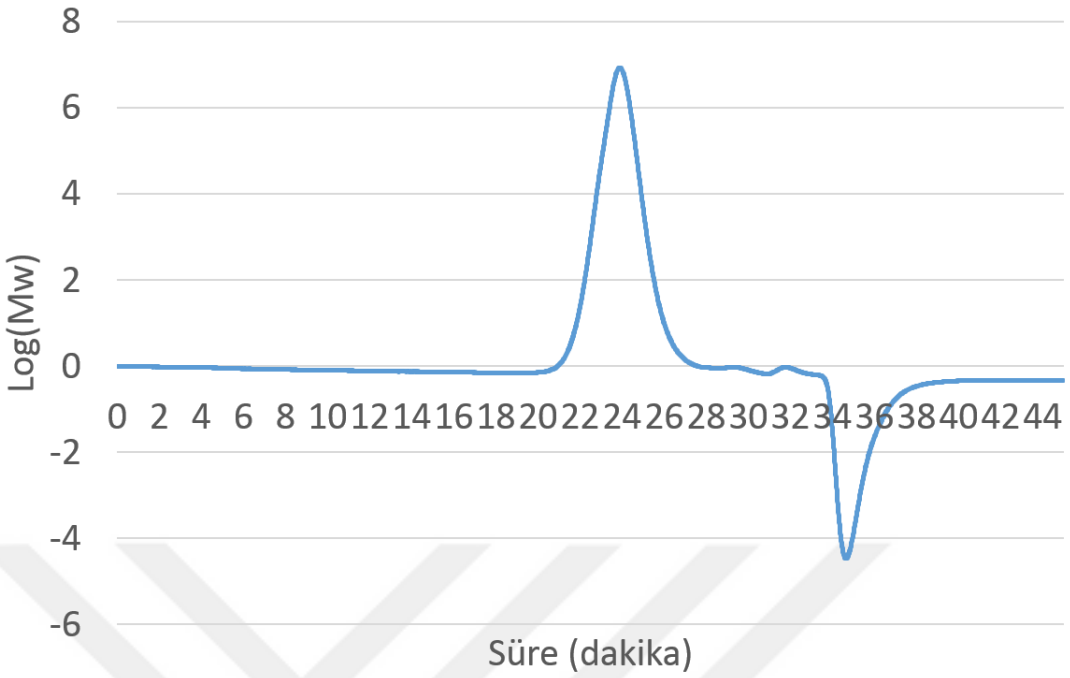
Şekil 5.22, 5.23 ve 5.24'te, 1000/1, 5000/1 ve 10000/1 monomer/başlatıcı oranı kullanılarak sentezlenen polimerlere uygulanan GPC analizi sonucu elde edilen molekül ağırlığı dağılımına ait grafik verilmiştir.



Şekil 5.22 1000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



Şekil 5.23 5000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



Şekil 5.24 10000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi

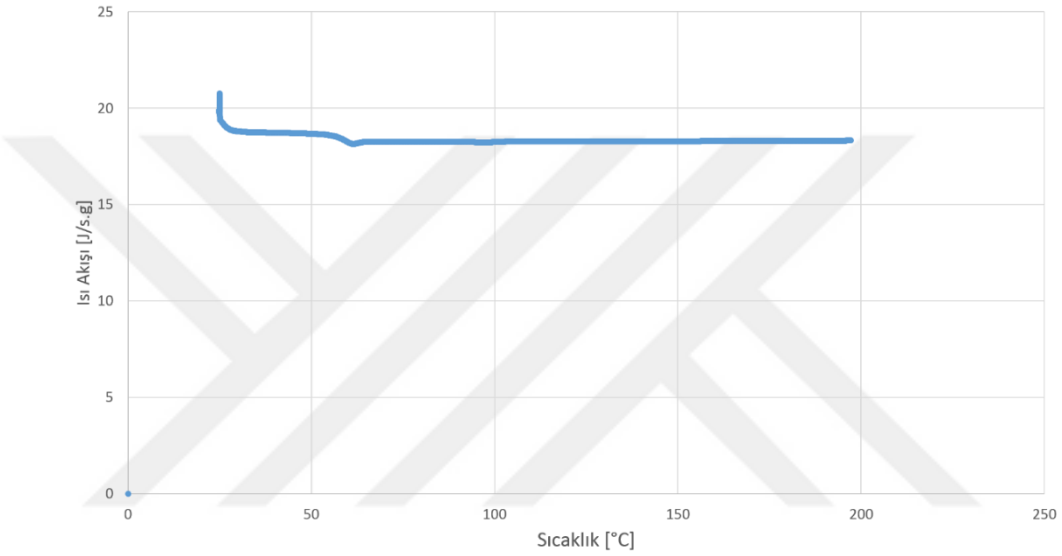
5.1.3.4 DSC Analizi

Biyoemilebilir polimer bileşiminin belirlenmesi için gerçekleştirilen deneysel çalışmalar kapsamında sentezlenen polimerizasyon sonucu elde edilen %60 L + %40 D, L laktit, %70 L + %30 D, L laktit, %80 L + %20 D, L laktit bileşimine sahip polimerlere uygulanan DSC analizi sonucu elde edilen grafikler Şekil 5.25, 5.26 ve 5.27'de verilmiştir.

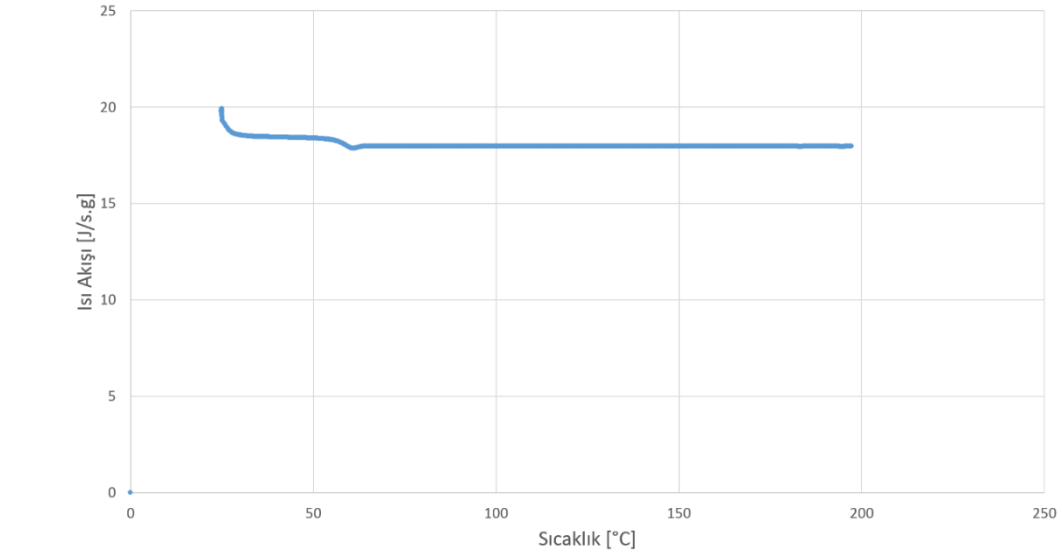
Analiz sonucu numunelerde kristalin veya yarı kristalin faza rastlanılmamıştır. Bu nedenle numunelere ait DSC grafiğinde ergimeye yönelik herhangi bir gösterge görülmemiştir. Numunelere yapılan analiz sonucu elde edilen T_g değerleri Çizelge 5.11'de verilmiştir.

Çizelge 5.11 Farklı monomer/başlatıcı oranı ile sentezlenen polimerlerin DSC analizi sonuçları

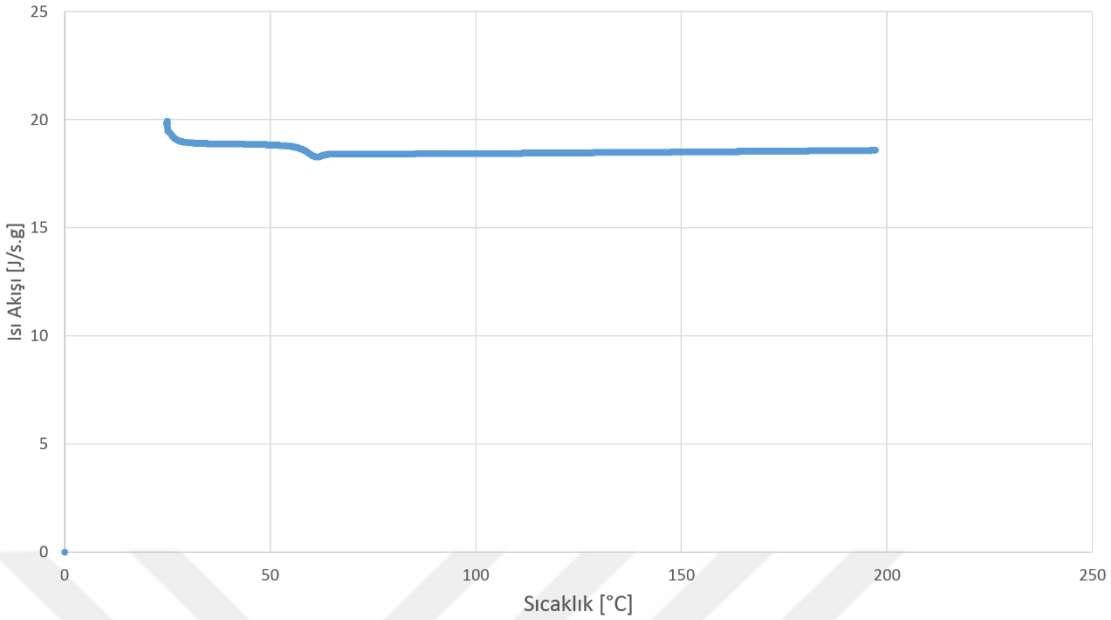
Numune Bileşimi	Monomer/Başlatıcı Oranı	T_g [°C]
%70 L + %30 D, L laktit	1000/1	57,79
%70 L + %30 D, L laktit	5000/1	57,15
%70 L + %30 D, L laktit	10000/1	57,87



Şekil 5.25 Biyoemilebilir polimer sentezinde kullanılacak monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi için sentezlenen polimerlere ait DSC analizi sonuçları



Şekil 5.26 5000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi



Şekil 5.27 10000/1 monomer/başlatıcı oranı ile gerçekleştirilen polimerizasyon sonucu elde edilen Poli(%70 L - co - %30 D, L laktit) polimerine ait GPC eğrisi

Monomer/başlatıcı oranının belirlenmesi amacıyla yapılan deneysel çalışmalar sonucu elde edilen numuneler üzerinde gerçekleştirilen DSC analizi sonuçları incelendiğinde; polimerlerin camsı geçiş noktalarının monomer/başlatıcı oranından büyük ölçüde etkilenmediği görülmüştür.

5.1.4 Sentezlenen Biyopolimerlerin Karakterizasyonuna Ait Genel Sonuçlar ve Değerlendirmeler

5.1.4.1 Ağırlık Yönünden Polimer Dönüşüm Oranının Tayini

Polimer dönüşüm oranının ağırlık yönünden takibi; deneysel çalışmaların verimini ölçmede önemli bir parametreyi oluşturmaktadır. Üretilen numunenin karakterizasyonu ile numune yapısının tayin edilmesi birinci şartı oluştururken; numunenin belirlenen şartlarda yüksek verimde üretilmesi ise asıl hedef konumundadır. Bu nedenle numunelerin başlangıç monomer ağırlıkları ile nihai polimer ağırlıkları arasındaki oran takip edilerek numune üretim verimleri hesaplanmıştır. Çizelge 5.12'de üretim parametrelerine bağlı olarak ağırlıkça polimer dönüşüm oranları verilmiştir.

Çizelge 5.12 Biyopolimer sentezi proses parametrelerinin ağırlık yönünden polimer dönüşüm oranına etkileri

Sıra	Numune Bileşimi	Monomer/ Başlatıcı Oranı	Süre [saat]	Ağırlıkça Polimer Dönüşüm Oranı [%]
1	%60 L + %40 D, L laktit	5000/1	24	97,42
2	%70 L + %30 D, L laktit	5000/1	24	92,38
3	%80 L + %20 D, L laktit	5000/1	24	93,49
4	%70 L + %30 D, L laktit	1000/1	24	72,07
5	%70 L + %30 D, L laktit	10000/1	24	85,65
6	%70 L + %30 D, L laktit	5000/1	48	89,95
7	%70 L + %30 D, L laktit	5000/1	72	14,52

Çizelge 5.12'de yer alan polimer dönüşüm oranları incelendiğinde monomerlerin yüksek bir verimle polimerleştiği görülmektedir. Polimerleşme verimi sadece 72 saat polimerizasyon süresine sahip numunede düşük bir değerde kalırken; bu durumun 72 saat süre sonunda elde edilen polimerin kloroform içinde çözdürüldükten sonra metanol içerisinde çöktürülememesinden kaynaklandığı görülmüştür. Bu doğrultuda 48 ve 72 saatlik polimerizasyon süresine sahip polimerlerde dönüşüm oranının daha düşük seviyede kalması, 24 saat polimerizasyon süresinin uygun olduğunu göstermiştir. Geri kalan numuneler içerisinde de en yüksek dönüşüm oranı %60 L + %40 D, L laktit bileşimli polimerde görülürken; hem ilgili polimer ile üretilecek filmlerin literatür ile karşılaştırılmasında yaşanacak güçlükler; hem de %70 L + %30 D, L laktit bileşimli polimerin çok yüksek bir verim ile dönüşmesi nedeniyle %70 L + %30 D, L laktit bileşimli polimerin biyoemilebilir adezyon bariyeri film üretimi için 5000/1 monomer/başlatıcı oranı ile 24 saat süre ile polimerleştirilerek üretilmesine karar verilmiştir.

5.1.4.2 FT-IR Analizi ile Kimyasal Yapının Tayini

Sentezlenen biyoemilebilir poli(laktik asit) polimerinin kimyasal bağlarından hareketle molekül yapısının tayini için FT-IR analizi yapılmıştır. FT-IR analizi sonucu elde edilen sonuçlar literatür araştırması sonucu elde edilen veriler ile karşılaştırılmış; bu karşılaştırmaya ait sonuçlar Çizelge 5.13'de verilmiştir.

Çizelge 5.13'te de görülebileceği üzere FT-IR analizi sonucu elde edilen spektrumlar yorumlandığında, literatür ile benzer bağ yapılarına sahip polimerlerin sentezlenebildiği görülmektedir. Sentezlenen polimerlerde başlatıcı çözeltisinin ilavesi sırasında kullanılan toluen kaynaklı bir safsızlığa rastlanılmazken; kaynağı bilinmeyen bir safsızlık da görülmemiştir. Bu doğrultuda sentezlenen polimerlerin kimyasal yapı bakımından, sentezi hedeflenen polimerler ile uyum gösterdiği görülmüştür.

Ayrıca Çizelge 5.13 incelendiğinde, sentezlenen polimerlerden elde edilen spektrumlar yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin sentezlenebileceğine işaret etmektedir. Bu doğrultuda sentezlenen polimerlere yapılan GPC analizleri sonucu elde edilen yüksek molekül ağırlığı değerleri de FT-IR analizini doğrular niteliktedir. Bahsedilen nedenlerden dolayı polimer sentezi basamaklarının yüksek molekül ağırlıklı biyoemilebilir PLA polimeri sentezlemeye uygun olduğu görülmüş olup; film üretiminde kullanılacak polimer sentezi için parametrelerin belirlenmesinde GPC ve DSC analizlerinin sonuçlarına göre hareket edilmesine karar verilmiştir.

Çizelge 5.13 Sentezlenen polimerlere ait FT-IR analizi sonuçlarının karşılaştırılması

Polimer Bileşimi [Laktit Monomeri Oranı]	**%80 L + %20 D, L**	**%70 L + %30 D, L**	**%60 L + %40 D, L**	**%70 L + %30 D, L**			
Polimerizasyon Süresi [saat]	**24**			**48**	**72**	**24**	
Monomer/Başlatıcı Oranı	**5000/1**			**5000/1**		**1000/1**	**10000/1**
3500-3300 cm^{-1} dalga boyu değerinde OH'a ait pik bulunmalıdır [176]. Ancak bu pik molekül ağırlığının artışına bağlı olarak zayıflamalıdır [175].	√	√	√	√	√	√	√
3920-2860 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [175], [176].	√	√	√	√	√	√	√
1750 cm^{-1} dalga boyu değerinde C=O gerinimine bağlı pik görülmelidir [175].	√	√	√	√	√	√	√
1450-1375 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde CH_3'ün C-H gerinimine ait pikler yer almalıdır [168].	√	√	√	√	√	√	√
1360 cm^{-1} dalga boyu değerinde karbonil CH'ın bükülmesine ait pik görülmelidir [168].	√	√	√	√	√	√	√
1090 cm^{-1} dalga boyu değerinde ester C=O gerinimine ait adsorbsiyon bantları görülmelidir [176].	√	√	√	√	√	√	√
935 cm^{-1} dalga boyu değerinde L-laktit monomerinde görülen pik görülmemelidir [176].	√	√	√	√	√	√	√
600-400 cm^{-1} dalga boyu değerlerinde spektrum görece olarak düz devam etmelidir [176].	√	√	√	√	√	√	√

5.1.4.3 GPC Analizi ile Molekül Ağırlığının Tayini

Sentezlenen polimerlere yapılan GPC analizi ile tayin edilen molekül ağırlığı değerlerinin literatür ile karşılaştırılabilmesi için literatürde yer alan L ve D, L laktitin polimerizasyonu ile elde edilen numunelere ait GPC analizi sonuçları çizelge'de derlenmiştir. Numunelerin bileşimi, monomer/başlatıcı oranları, polimerizasyon süreleri ve polimerizasyon sıcaklıklarına bağlı olarak molekül ağırlığındaki değişimlerin incelendiği GPC analizi sonuçlarından hareketle, sentezlenen polimerlere ait molekül ağırlığı değerleri karşılaştırılmıştır.

Çizelge 5.14'te de görülebileceği üzere proses parametrelerindeki değişiklikler, molekül ağırlığı değerlerine önemli ölçüde etki etmektedir. Bu nedenle sentezlenen polimerlere ait molekül ağırlığı değerlerinin proses parametrelerine bağlı değişimler bu prensibe bağlı kalınarak değerlendirilmiştir.

Biyoemilebilir adezyon önleyici film üretimi için sentezlenecek polimerlerin üretim parametrelerinin optimizasyonu için gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda polimer bileşimi incelenmiştir. İncelemeler sonucunda monomer/başlatıcı oranı ile polimerizasyon süresi parametrelerinin etkisi literatür ile kıyaslandığında benzer molekül ağırlığı değerleri gösterdiği görülmüştür. Bu doğrultuda polimer bileşiminin %70 L-laktit + %30 D, L-laktit olarak belirlendiği ve monomer/başlatıcı oranının 5000 olarak alındığı polimerizasyon deneyi sonucu elde edilen üründe ağırlıkça molekül ağırlığı değeri (Mw) 157.326,3 g/mol olarak bulunmuştur. Literatürde aynı bileşim ve 5010 monomer/başlatıcı oranında 208.200 g/mol molekül ağırlığında polimer sentezinin gerçekleştirildiği görülmüştür [174].

Çizelge 5.14 L ve D, L laktit monomerlerinin polimerizasyonu ile ilgili literatürde yer alan GPC analizi sonuçları

Polimer Bileşimi	Monomer / Başlatıcı Oranı	Pol. Sıcaklığı [°C]	Pol. Süresi [saat]	Mw [g/mol]	Mn [g/mol]	PDI	Ref
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit + 0,2 TMC	Belirtilmemiştir	130	48	127.630	69.694	1,7	[177]
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit + 0,3 TMC	Belirtilmemiştir	130	48	126.577	60.451	2,0	[177]
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit	5010	130	72	208.200	121.300	1,7	[174]
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit	5254	130	72	266.442	158.172	1,7	[174]
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit	5257	130	72	529.590	257.816	2,0	[174]
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit	5265	130	72	448.136	229.980	2,0	[174]
0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit	6555	130	72	38.058	24.840	1,5	[174]
0,82 L-laktit + 0,18 D, L-laktit	1000	140	48	176.400	98.000	1,8	[178]
0,81 L-laktit + 0,19 D, L-laktit	1000	140	48	400.000	250.000	1,6	[178]

Ancak aynı numune için analiz sonucu elde edilen PDI değeri literatür ile karşılaştırıldığında, deneysel çalışmalar sonucu elde edilen ürünlerde 1,14 olarak

bulunurken, literatürde 1,7 olarak bulunmuştur. Bu nedenle deneysel çalışma sonunda elde edilen ürüne yapılan GPC analizinin sonucunun literatüre göre daha sağlıklı olduğu yorumu yapılmıştır.

0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit polimer bileşimine sahip 5010 ve 6555 monomer/başlatıcı oranına sahip numuneler incelendiğinde, monomer/başlatıcı oranı arttıkça yani başlatıcı oranı azaldıkça, molekül ağırlığında düşüş meydana geldiği gözlenmiştir. Bu durum deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen ürünlerde de paralel şekilde gözlenmiş olup Çizelge 5.15'de detaylı olarak incelenmiştir.

Çizelge 5.15 Monomer/başlatıcı oranının etkisinin deneysel çalışmalar ve literatür doğrultusunda karşılaştırılması

	Monomer/Başlatıcı Oranı	**Mw [g/mol]**	**Mn [g/mol]**	**PDI**
Deneysel Çalışmalar	5.000	157.326,3	137.094	1,1476
	10.000	54.389,1	30.962,2	1,7566
[174]	5.010	208.200	121.300	1,7
	6.555	38.058	24.840	1,5

Çizelge 5.15 detaylı olarak incelendiğinde monomer/başlatıcı oranındaki artışın hem deneysel çalışmalarda elde edilen ürünlerde hem de literatür çalışmalarında molekül ağırlığını düşürdüğü görülmüştür. Bu nedenle film üretimi için gerçekleştirilen polimerizasyon deneylerinde 5000/1 monomer/başlatıcı oranı tercih edilmiştir.

Polimer bileşiminin etkisi detaylı incelendiğinde ise 0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit polimer bileşimine sahip polimer ile 0,8 L-laktit + 0,2 D, L-laktit polimer bileşimine sahip polimer kıyaslandığında molekül ağırlığı bakımından önemli bir fark gözlenmemiştir. Deneysel çalışmalarda elde edilen üründe yapıdaki L-laktit oranı %70'ten %80'e çıktığında molekül ağırlığı sırasıyla 157.326,3'ten 158.636,3'e çıkmıştır. Çizelge'de de görülebileceği üzere literatür çalışmalarında 0,7 L-laktit + 0,3 D, L-laktit polimer bileşiminde 208.200 g/mol

molekül ağırlıklı polimer sentezlenirken; 0,81 L-laktit + 0,19 D, L-laktit bileşimindeki polimer ile 400.000 g/mol molekül ağırlığında polimer sentezlendiği görülmüştür. Yine aynı çizelge incelendiğinde polimerizasyon süresinin etkisinin, polimer bileşimi ve monomer/başlatıcı oranının etkisi ile kıyaslandığında değişken bir etki gösterdiği görülmüştür. Literatür incelendiğinde polimerizasyon süresi ile ilgili kesin bir kanıya varılamadığından deneysel çalışmalarda, literatürde daha önce denenmiş olan 24, 48 ve 72 saatlik polimerizasyon süreleri denenmiş ve 24 saatlik polimerizasyon süresinin uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bu sonuçlardan hareketle %70 L-laktit + %30 D, L - laktit bileşiminde polimerin 5000 monomer/başlatıcı oranı ile 24 saat süre ile polimerleştirilmesi sonucu elde edilen polimerin molekül ağırlığı yönünden film üretiminde kullanımına uygun olduğuna karar verilmiştir.

5.1.4.4 DSC Analizi ile Isıl Karakteristiğin Tayini

Sentezlenen biyoemilebilir polimer numunelerinin ısı etkisi altındaki davranışının izlenmesi ile kristal yapılarının tayini için gerçekleştirilen DSC analizi sonuçları, Bölüm 3.2.5.2'de incelenen literatürden elde edilen veriler ile karşılaştırıldığında yüksek derecede benzerlikler tespit edilmiştir. Analizler sonucu elde edilen DSC grafiklerinde, literatür ile paralel olarak ergime bölgesi görülmemiştir. Ayrıca numunelerin camsı geçiş noktası sıcaklıklarının 57-59°C arasında değiştiği görülmüş olup; bu sonucun da literatür ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir.

5.2 Üretilen Filmlerin Karakterizasyonu

5.2.1 El ve Göz ile Muayene

Deneysel çalışmalar sonucunda üretilen filmler; sentezlenen biyoemilebilir polimerlerden üretilen ve ticari biyoemilebilir polimerlerden üretilen filmler olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır.

5.2.1.1 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmler

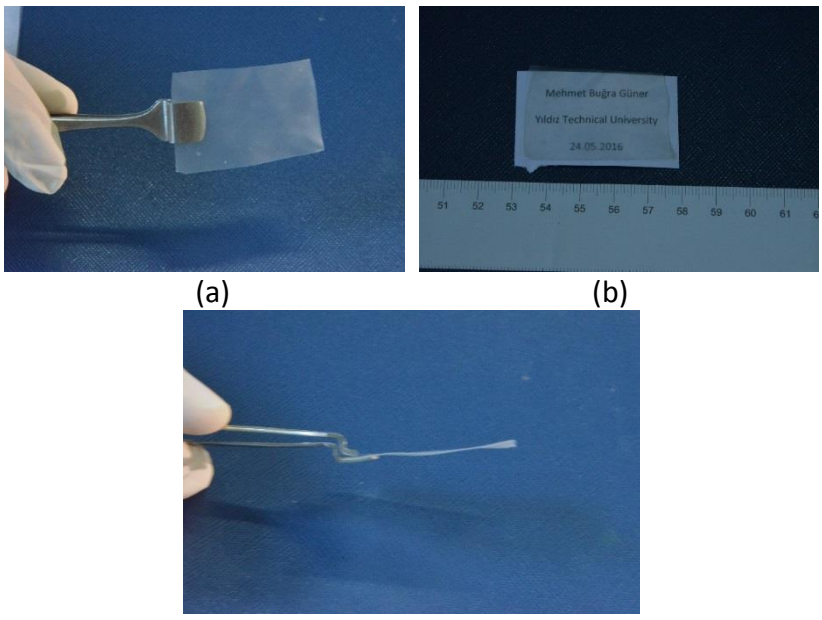
Sentezlenen biyoemilebilir polimerler kullanılarak kloroform ve diklorometan çözücüleri ile hazırlanan filmler;

- Film çözeltisinin viskozitesi
- Döküm esnasında oluşan hava kabarcıklarının giderilip giderilememesi
- Kalıptan ayrılma sürecinde şekilsel bozulmanın yaşanıp yaşanmaması
- Filmlerin kurutma sonrası homojen görüntüde ve esnek yapıda olup olmaması
- Filmlerin şeffaf yapıda olup olmaması yönlerinden değerlendirilmiştir.

Kloroform Çözücüsü ile Üretilen Film

Şekil 5.28'de görülebileceği üzere kloroform kullanılarak hazrılanan filmde döküm esnasında oluşan hava kabarcıklarının giderilmesinde ve kalıptan ayrılma sürecinde şekilsel bozulmaya yol açacak derecede sorunla karşılaşılmamıştır.

Filmler döküm sonrası esnek yapılarını korurken; kurutma sonrası da bu esnekliği kaybetmemişlerdir. Yine şekilde görülebileceği üzere filmler şeffaf yapıda üretilirken filmlerin arkasına yereştirilen yazılı kağıtların okunmasında bir sorun yaşanmamaktadır.



(a) (b)

(c)

Şekil 5.28 Sentezlenen biyopolimerler kullanılarak kloroform ile üretilen filmlerin görüntüleri

Şekil 5.28’de görülebileceği üzere filmler kalıptan ayrılma sürecinde kalınlık olarak herhangi bir deformasyona uğramamışlardır. Görünüm bakımından filmler değerlendirildiğinde ise homojen bir yapının elde edildiği; farklı topografyalara sahip filmlerin üretilmediği anlaşılmaktadır.

Bu doğrultuda sentezlenen biyoemilebilir polimer kullanılarak üretilen filmlerin üretim parametrelerinin elverişli olduğu yorumu yapılmıştır. Aynı zamanda filmlerin kuruduktan sonra esnek yapısını kaybetmedikleri de görülmüş olup, kuruma işlemine ait parametrelerin de uygun olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Diklorometan Çözücüsü ile Üretilen Film

Şekil 5.29 ve 5.30’da görülebileceği üzere diklorometan kullanılarak hazırlanan filmde döküm esnasında oluşan hava kabarcıklarının giderilmesinde sorun yaşanmazken; filmlerin kalıptan ayrılma sürecinde şekilsel bozulmalara uğradığı görülmektedir.



Şekil 5.29 Sentezlenen biyopolimerler kullanılarak diklorometan ile üretilen filmlerin görüntüleri

Filmler döküm sonrası esnek yapılarını korurken; kurutma sonrası bu esnekliği kaybetmişlerdir. Film çözeltisinin viskozitesi kloroform ile hazırlanan çözeltinin viskozitesine benzer olmasına rağmen, filmlerin esnekliğini kaybetmesi, çözücü kaynaklı problemlerin olabileceği izlenimi vermektedir. Ayrıca filmler kuruma sonrası yarı şeffaf yapıda bulunmakta ve filmlerin arkasına yerleştirilen yazılı kağıdın okunmasında kısmi sorunlar yaşanmaktadır.



Şekil 5.30 Sentezlenen biyopolimerler kullanılarak diklorometan ile üretilen filmlerin görüntüsü

5.2.1.2 Ticari Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmler

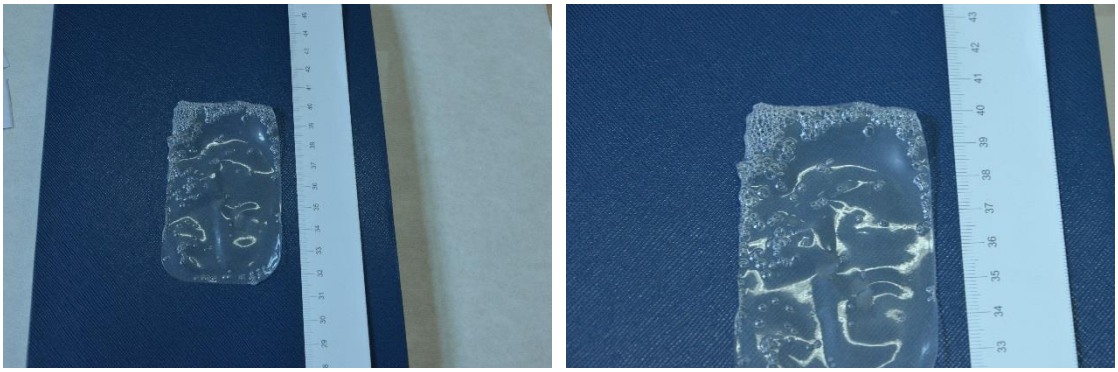
Ticari biyoemilebilir polimerler kullanılarak kloroform ve diklorometan çözücüleri ile hazırlanan filmler;

- Film çözeltisinin viskozitesi
- Döküm esnasında oluşan hava kabarcıklarının giderilip giderilememesi
- Kalıptan ayrılma sürecinde şekilsel bozulmanın yaşanıp yaşanmaması
- Filmlerin kurutma sonrası homojen görüntüde ve esnek yapıda olup olmaması
- Filmlerin şeffaf yapıda olup olmaması yönlerinden değerlendirilmiştir.

Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) Bileşimine Sahip Polimer ile Hazırlanan Filmler

Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hem kloroform hem de diklorometan çözücüleri ile film çözeltileri hazırlanmıştır. Her iki çözelti de sentezlenen biyopolimerler ile hazırlanan çözeltilere kıyasla daha viskoz olmuştur. Bu durumdan hareketle ticari biyopolimerlerin, sentezlenen biyopolimerlere göre daha yüksek molekül ağırlıklarına sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu polimerlerin de çözünme süresinin, sentezlenen biyopolimerlere göre çok yüksek olduğu, bu nedenle her bir film üretimi için çevrim süresinin daha uzun olacağı

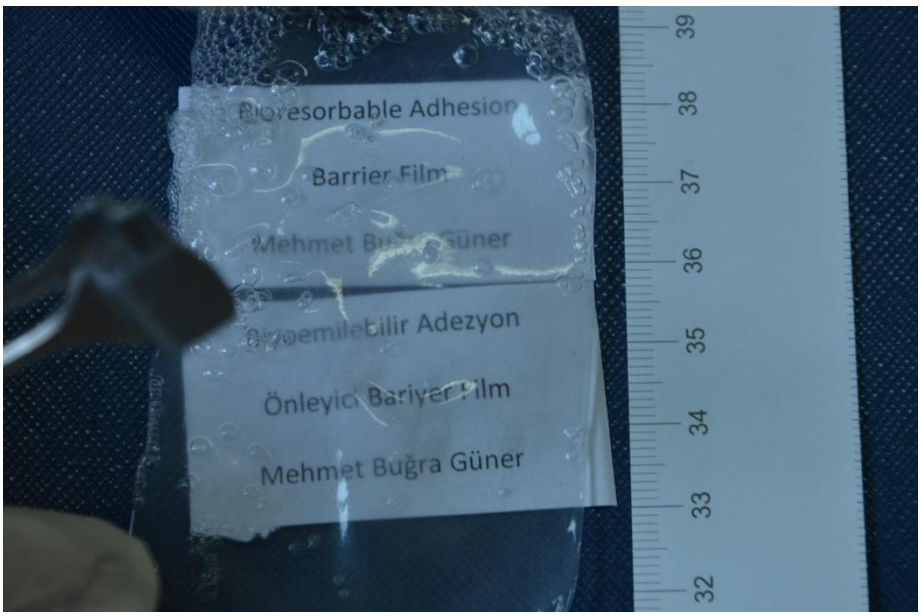
belirlenmiştir. Şekil 5.31'de kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme ait görüntüler yer almaktadır.



Şekil 5.31 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmlerin görüntüsü

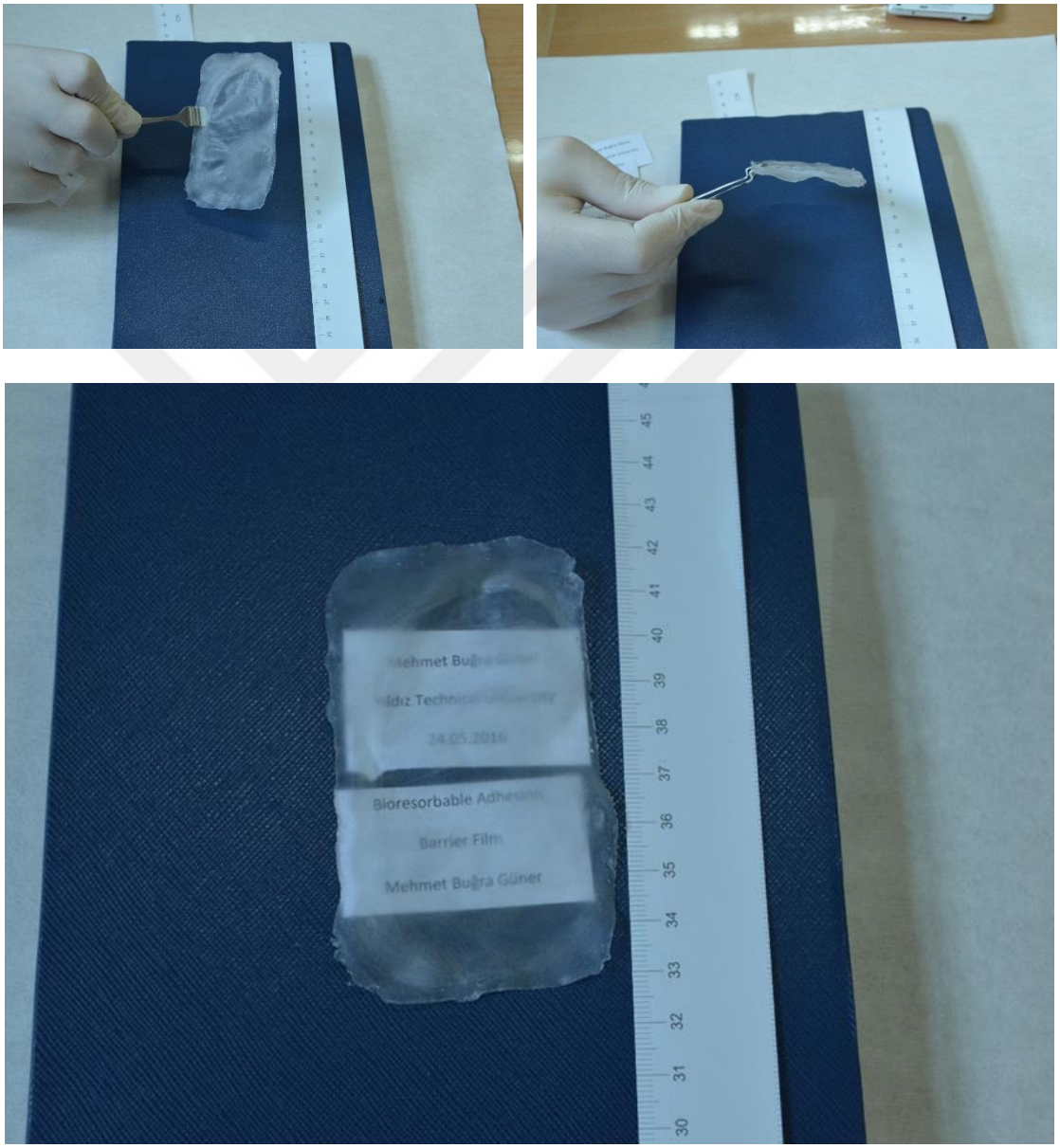
Şekil 5.31'de yer alan filmler incelendiğinde döküm sonrası kalıcı hava kabarcıklarının oluştuğu görülmektedir. Bu hava kabarcıklarının film çözeltisinin viskozitesinin yüksek olması nedeniyle etkili biçimde uzaklaştırılamadığı ve döküm sonrası filmlerin yapısında kalıcı olarak bulunduğu belirlenmiştir.

Kloroform ile üretilen filmlerin kuruma sonrası esnek yapılarını koruduğu görülürken; Şekil 5.32'de görüldüğü üzere filmlerin altına yerleştirilen yazılı kağıdın okunmasında herhangi bir sorun ile karşılaşılmamıştır.



Şekil 5.32 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen şeffaf filmin görüntüsü

Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşimli polimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmlerde ise kloroform ile üretilen filmlere kıyasla hava kabarcığı sorununun oluşmadığı Şekil 5.33'te görülmektedir. Ancak, diklorometan ile üretilen filmlerde kloroform ile üretilen filmlere göre döküm sonrası esnekliğini kaybetme sorunu açığa çıkmıştır. Bu durumun sentezlenen polimer ile ticari polimerin benzer karakteristik gösterdiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 5.33 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüleri

Şekil 5.33'te görülen filmlerin görüntülerine bakıldığında kısmi olarak homojenitenin kaybolduğu görülmüştür. Ancak bu durumun filmin kalıptan ayrılması sürecinde

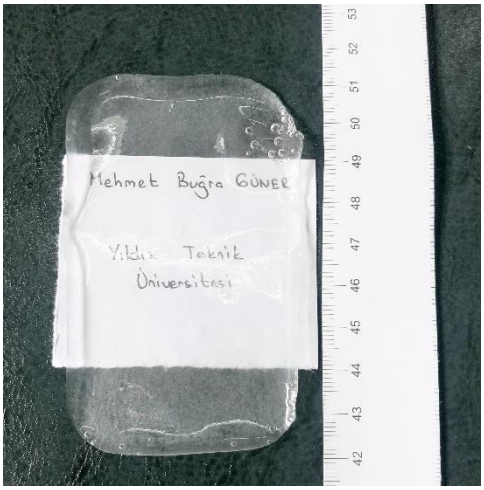
uygulanan gerilim dolayısı ile oluşan gerinimin etkisi olduğu düşünülmektedir. Şekil 5.33'te görülebileceği üzere filmlerin şeffaf yapıda olduğu ve altlarına yerleştirilen yazılı kağıtların okunmasında herhangi bir sorun ile karşılaşılmadığı görülmüştür.

Deneysel çalışmalar bölümünde de belirtildiği üzere poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşimli polimere plastikleştirici olarak PEG ilavesi ile gerçekleştirilen film üretimi sonucunda aglomerasyon sonucu yüzey topografisinde farklılıklar oluşmuştur. Hava kabarcığı bulunma sorunu çok asgari seviyede görülen filmlerin kuruma sonrası esnekliklerini koruduğu görülmüştür.



Şekil 5.34 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen PEG katkılı filmin görüntüsü

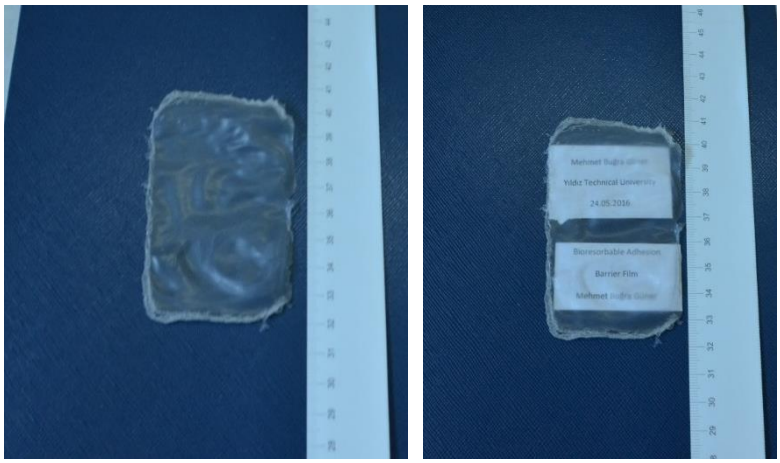
Şekil 5.34'te görülebileceği üzere kısmi heterojen yüzey yapısı gösteren filmler, film sentezi ile ilgili yapılan tüm çalışmalara kıyasla kalıptan en kolay ayrılabilen grubu oluşturmuşlardır. Bu durumun da plastikleştirici ilavesinin filmlerin kalıptan ayrılmasını kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır. Bir diğer yandan Şekil 5.35'te de görülebileceği üzere filmlerin şeffaf yapıda olduğu ve altlarına yerleştirilen yazılı kağıtların okunmasında bir güçlük yaratmadığı görülmektedir.



Şekil 5.35 Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen PEG katkılı şeffaf filmin görüntüsü

Poli(%70 L - laktit - co - %30 kaprolakton) Bileşimine Sahip Polimer ile Hazırlanan Filmler

Poli(%70 L - co - %30 kaprolakton) bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hem kloroform hem de diklorometan çözücüleri ile film çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan her iki çözelti de sentezlenen biyopolimerler ile hazırlanan çözeltilere kıyasla daha viskoz olmuştur. Bu sonuç ticari biyopolimerlerin, sentezlenen biyopolimerlere göre daha yüksek molekül ağırlıklarına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu polimerlerin de çözünme süresinin, sentezlenen biyopolimerlere göre çok yüksek olduğu, bu nedenle her bir film üretimi için çevrim süresinin daha uzun olacağı belirlenmiştir. Şekil 5.36'da kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme ait görüntüler yer almaktadır.



Şekil 5.36 Poli(%70 L - co - %30 kaprolakton) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü

Şekil 5.36'da da görülebileceği üzere filmler kalıptan ayrılırken asgari seviyede deforme olmuşlardır. Bu nedenle kalıptan ayrılma hususunda filmlerin olumlu sonuç verdikleri görülmüştür. Bir diğer yandan filmler hem kuruma sonrası elastik özelliklerini hem de şeffaflıklarını korumuşlardır. Bu doğrultuda Şekil 5.36'da da görülebileceği üzere filmlerin altlarına yerleştirilen yazılı kağıtların okunmasında herhangi bir güçlük yaşanmamıştır.



Şekil 5.37 Poli(%70 L - co - %30 kaprolakton) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüsü

Aynı bileşime sahip polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmlerde, kloroform kullanılarak üretilen filmlere oranla çok düşük seviyede gaz kabarcığı sorununun yaşandığı görülmüştür. Diğer yandan Şekil 5.37'de görülebileceği üzere kalıptan ayırma işlemi sonrası filmlerin şekilsel bozulma göstermediği de görülmüştür.

Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) Bileşimine Sahip Polimer ile Hazırlanan Filmler

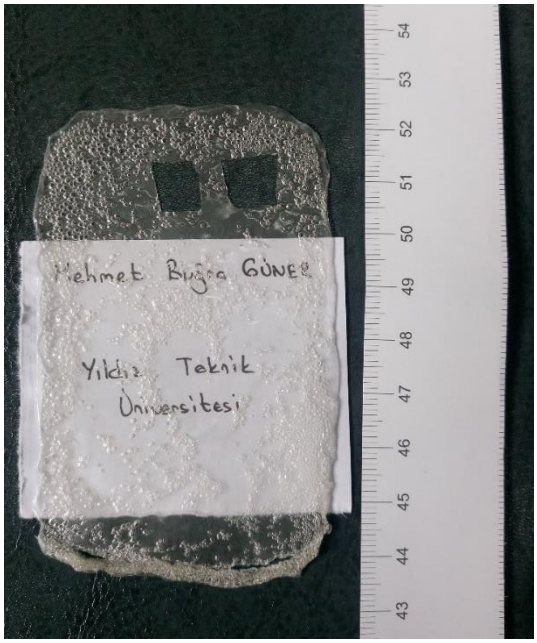
Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hem kloroform hem de diklorometan çözücüleri ile film çözeltileri hazırlanmıştır. Her iki çözelti de sentezlenen biyopolimerler ile hazırlanan çözeltilere kıyasla daha viskoz olmuştur. Bu durumdan hareketle ticari biyopolimerlerin, sentezlenen biyopolimerlere göre daha yüksek molekül ağırlıklarına sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu polimerlerin de çözünme süresinin, sentezlenen biyopolimerlere göre çok yüksek

olduğu, bu nedenle her bir film üretimi için çevrim süresinin daha uzun olacağı belirlenmiştir. Şekil 5.38'de kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme ait görüntüler yer almaktadır.



Şekil 5.38 Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü

Şekil 5.38'de de görülebileceği üzere gaz kabarcığı sorununun yüksek derecede yaşandığı üretim sonucu elde edilen filmlerin, şeffaf ve esnek yapıda olduğu görülmüştür. Kuruma sonrası bu esnekliklerini kaybetmeyen filmlere ait görüntü Şekil 5.39'da verilmiştir.



Şekil 5.39 Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü

Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşimine sahip ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile üretilen filmlerin kalıptan ayrılma işlemi sırasında önemli ölçüde deformasyona uğradığı görülmüştür. Şekil 5.40'ta görüntüsü yer alan filmlerin kuruma sonrası esnekliklerini kaybetmedikleri de belirlenmiştir.

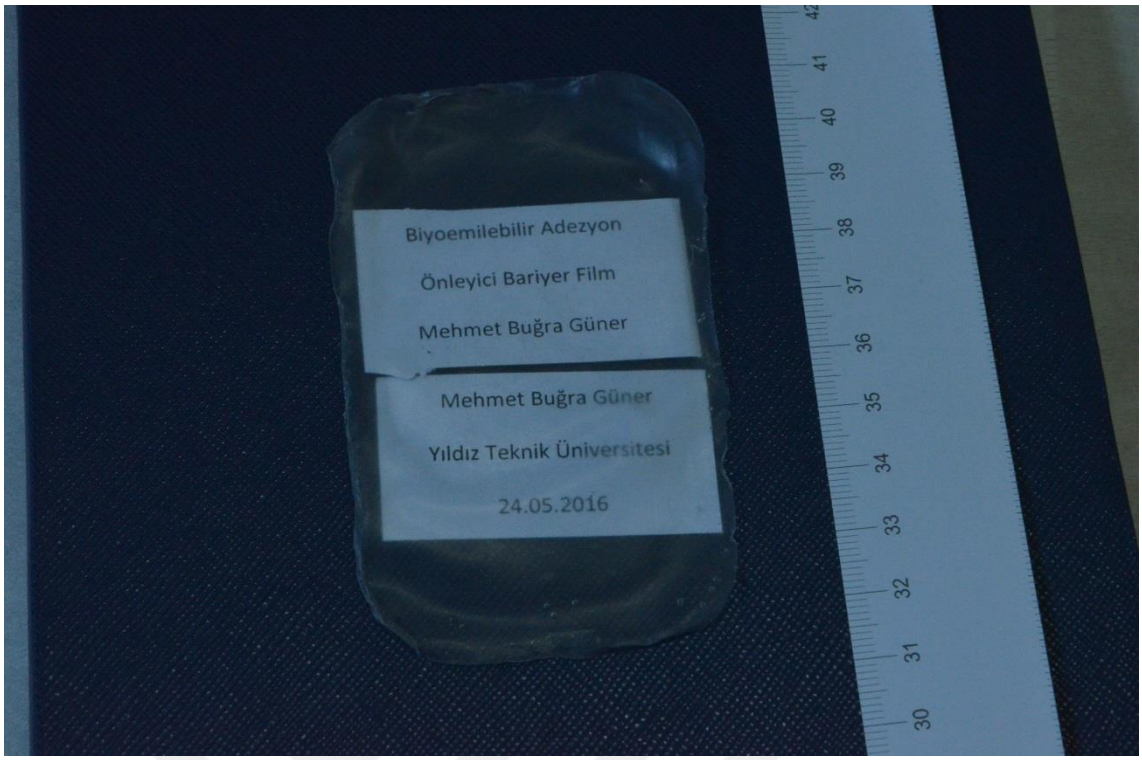


Şekil 5.40 Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüsü

Şekil 5.40'ta görüntüsü verilmiş olan şeffaf yapı gösterenda olan filmlerde, kloroform ile üretilen filmlerin aksine gaz kabarcığı sorunu görülmemiştir.

Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) Bileşimine Sahip Polimer ile Hazırlanan Filmler

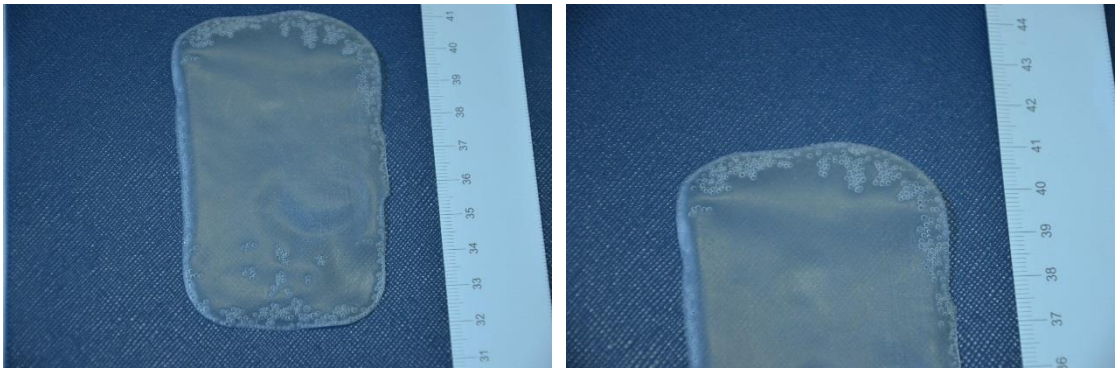
Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hem kloroform hem de diklorometan çözücüleri ile film çözeltileri hazırlanmıştır. Her iki çözelti de sentezlenen biyopolimerler ile hazırlanan çözeltilere kıyasla daha viskoz olmuştur. Bu sonuçtan hareketle ticari biyopolimerlerin, sentezlenen biyopolimerlere göre daha yüksek molekül ağırlıklarına sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu polimerlerin de çözünme süresinin, sentezlenen biyopolimerlere göre çok yüksek olduğu, bu nedenle her bir film üretimi için çevrim süresinin daha uzun olacağı belirlenmiştir. Şekil 5.41'de kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme ait görüntüler yer almaktadır.



Şekil 5.41 Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak kloroform ile üretilen filmin görüntüsü

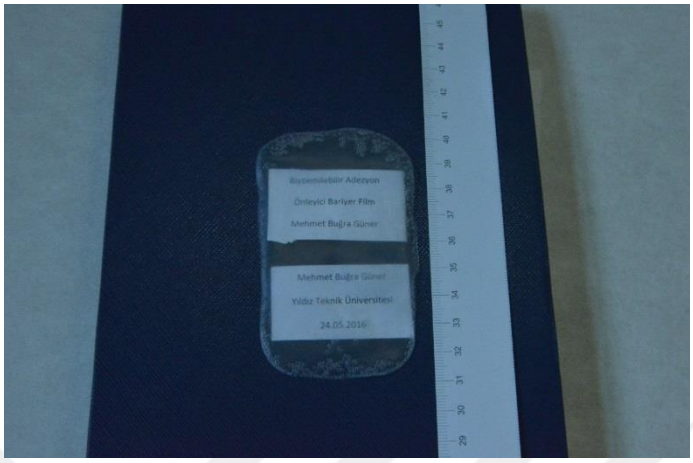
Şekil 5.41'de de görülebileceği üzere şeffaf yapıda olan filmlerin kurutma sonrası esnekliklerini kaybetmedikleri ve düşük seviyede gaz kabarcığı içerdikleri görülmüştür.

Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filmlerin görüntüsü Şekil 5.42'de yer alırken; filmlerde düşük seviyede gaz kabarcığı problemi ile karşılaşıkmıştır.



Şekil 5.42 Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen filmin görüntüsü

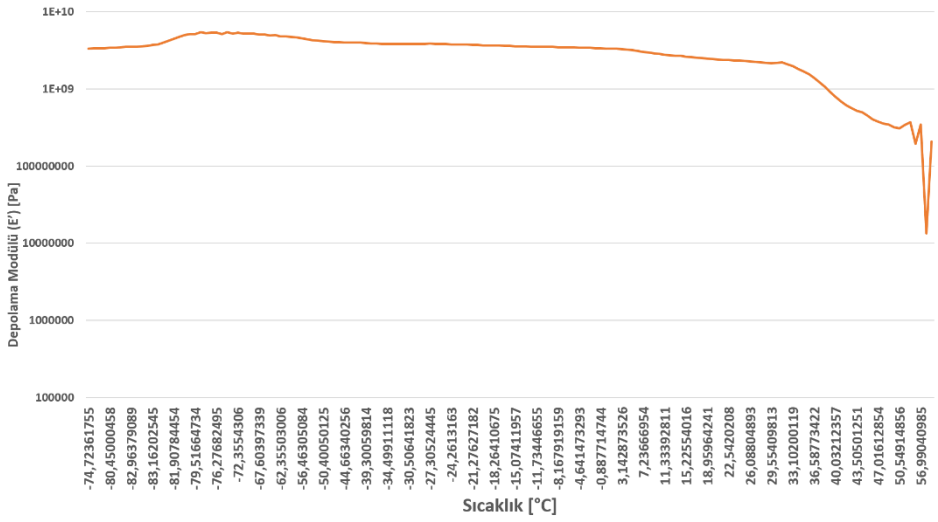
Şekil 5.43'te de görülebileceği gibi şeffaf yapıda olan filmlerin, kurutma sonrası esnekliklerini kaybetmedikleri ve kalıptan çıkarma işlemi sırasında deformasyona uğramadıkları görülmüştür.



Şekil 5.43 Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) bileşiminde ticari biyopolimer kullanılarak diklorometan ile üretilen şeffaf filmin görüntüsü

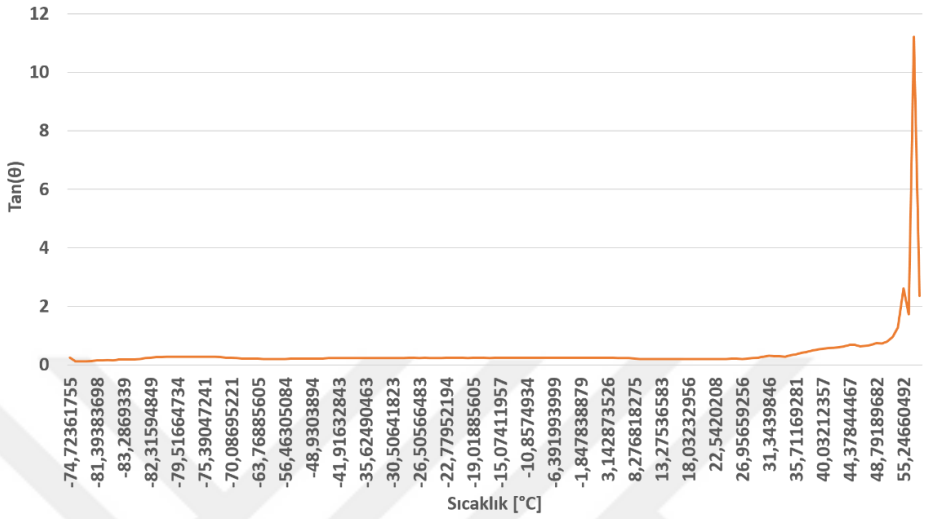
5.2.2 Dinamik Mekanik Analiz (DMA)

Sentezlenen ve ticari polimerler ile üretilen filmlerin mekanik dayanımlarının tespiti için film numunelerine dinamik mekanik analiz uygulanmıştır. %70 L - laktit + %30 glikolit monomer bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform çözücüsü ile hazırlanan filme ait 25°C sıcaklıktaki depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.44'te yer almaktadır.



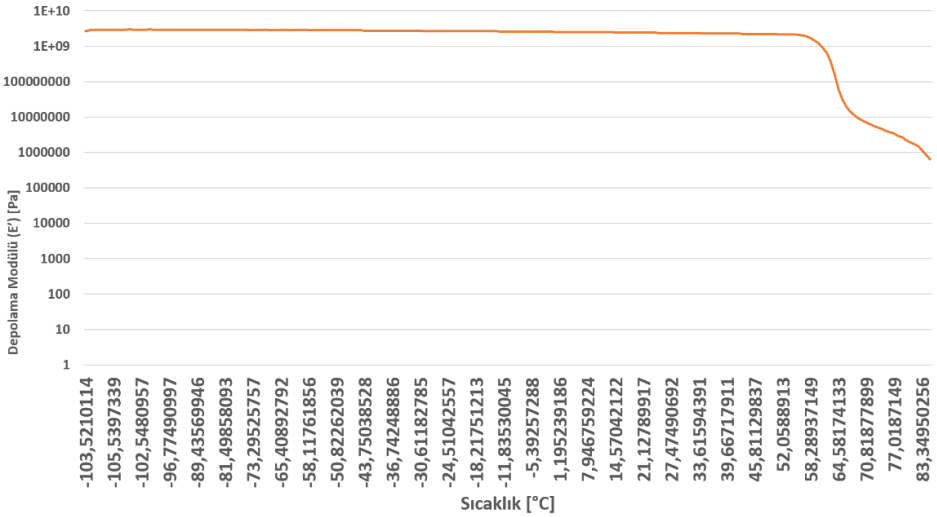
Şekil 5.44 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.44'te görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 2300 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip filmin camsı geçiş noktası dinamik mekanik analiz ile ölçülmüştür. Şekil 5.45'te yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 59,27°C olarak bulunmuştur.



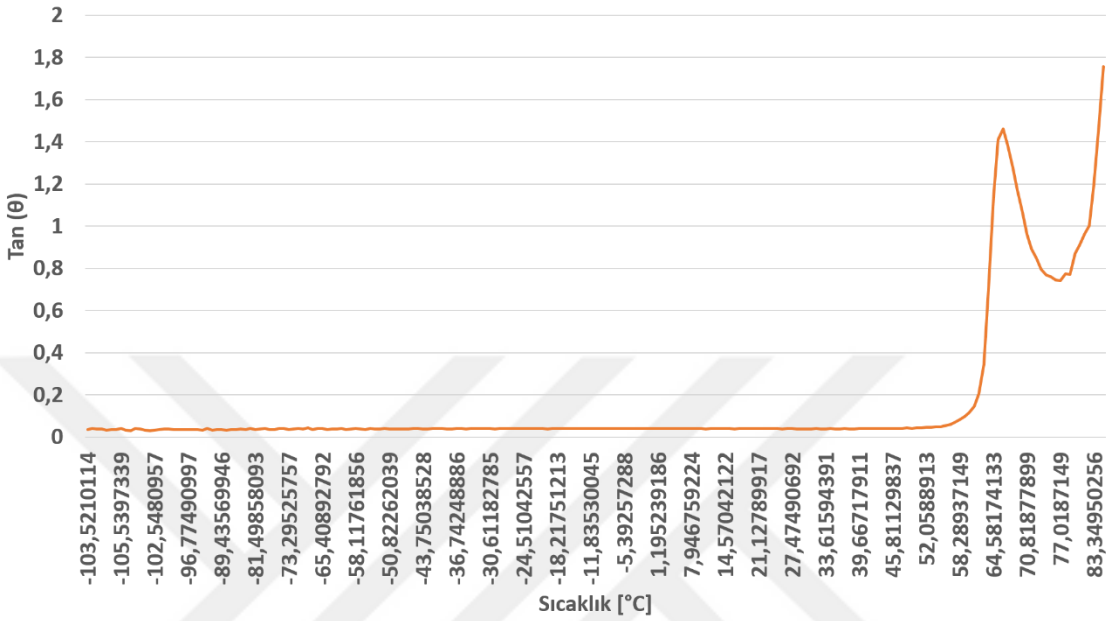
Şekil 5.45 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%70 L - laktit + %30 glikolit monomer bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.46'da yer almaktadır.



Şekil 5.46 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

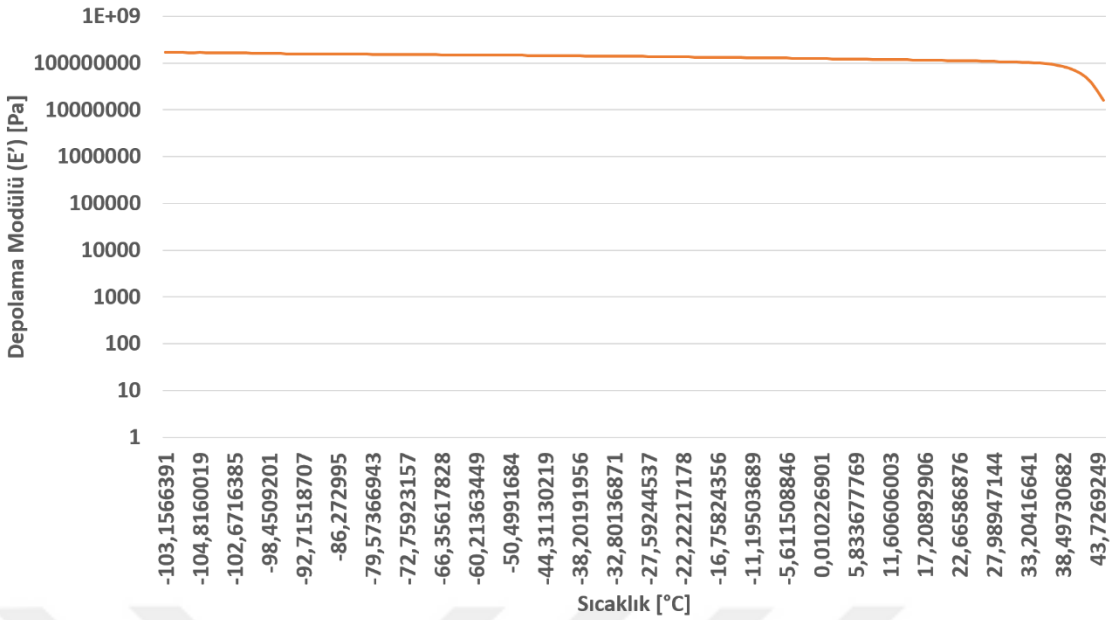
Şekil 5.46'da görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 2400 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip filmin camsı geçiş noktası dinamik mekanik analiz ile ölçülmüştür. Şekil 5.47'de yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 66,38°C olarak bulunmuştur.



Şekil 5.47 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

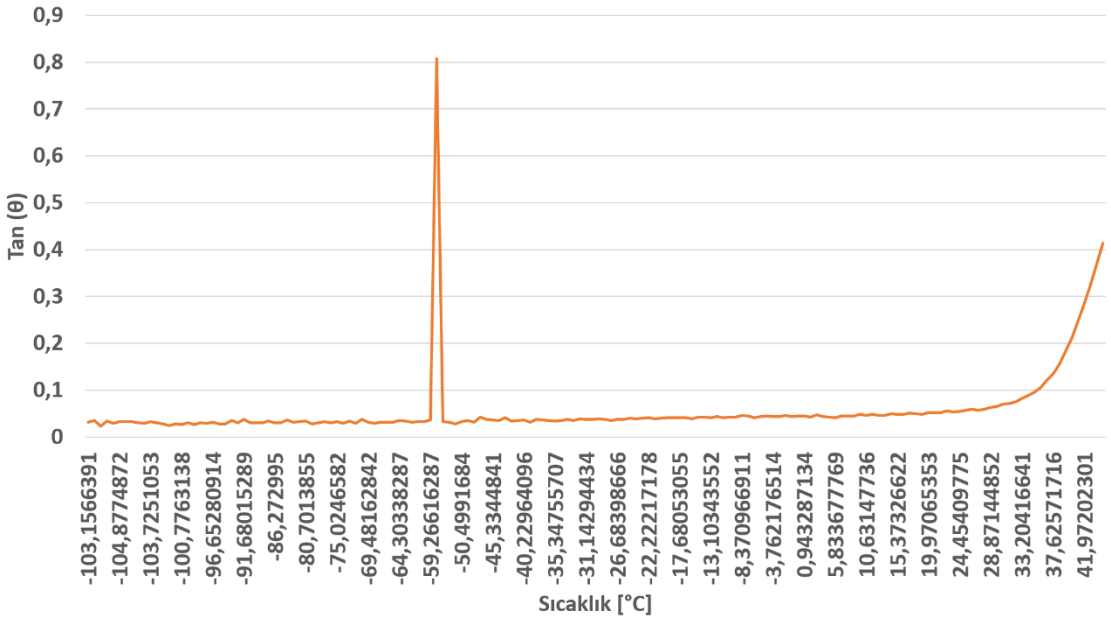
%70 L + %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ile üretilen filmlerin depolama modüllerinin benzerlik gösterdiği görülmüştür. Ancak kullanılan çözücülerin buharlaşma hızlarının farklı olması nedeni ile diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filmin camsı geçiş noktasına ait pikin daha yüksek sıcaklıkta yer aldığı görülmüştür.

%70 L - laktit + %30 glikolit monomer bileşimindeki ticari polimer ve kloroform çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.48'de yer almaktadır.



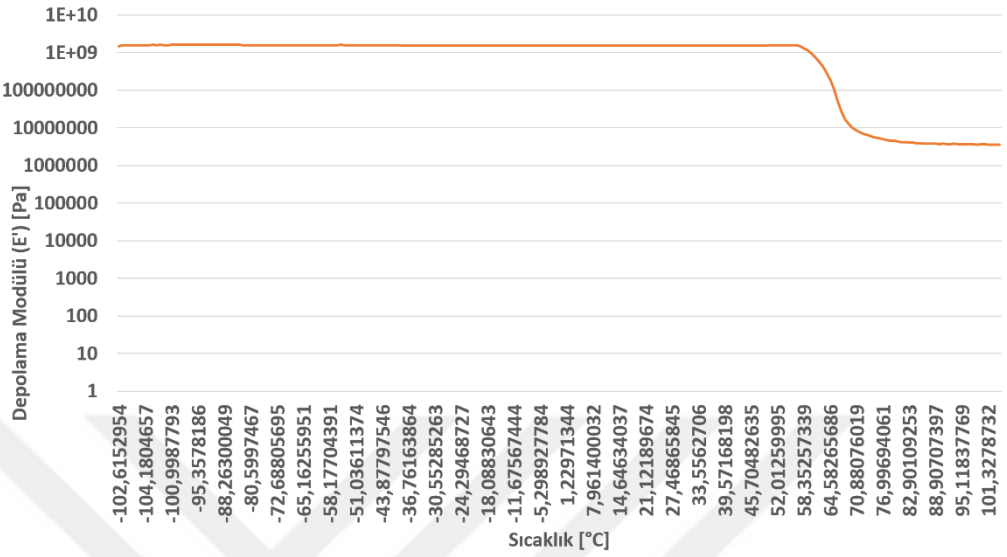
Şekil 5.48 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.48'te görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 1106 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip filmin Şekil 5.49'da yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin yüksek sıcaklıklarda pik yaptığı görülemediğinden, bu numune için bir değer tespit edilememiştir.



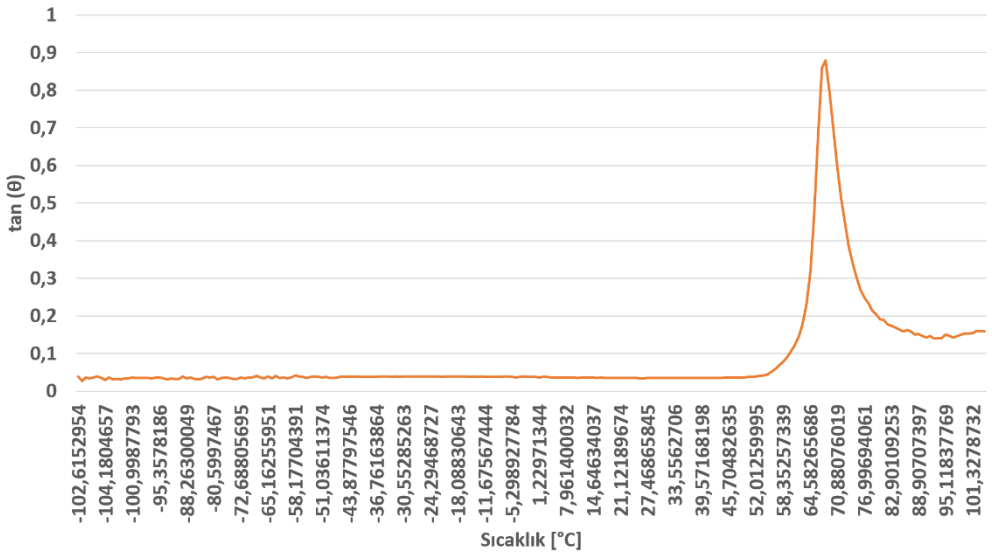
Şekil 5.49 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%70 L - laktit + %30 glikolit monomer bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.50'de yer almaktadır.



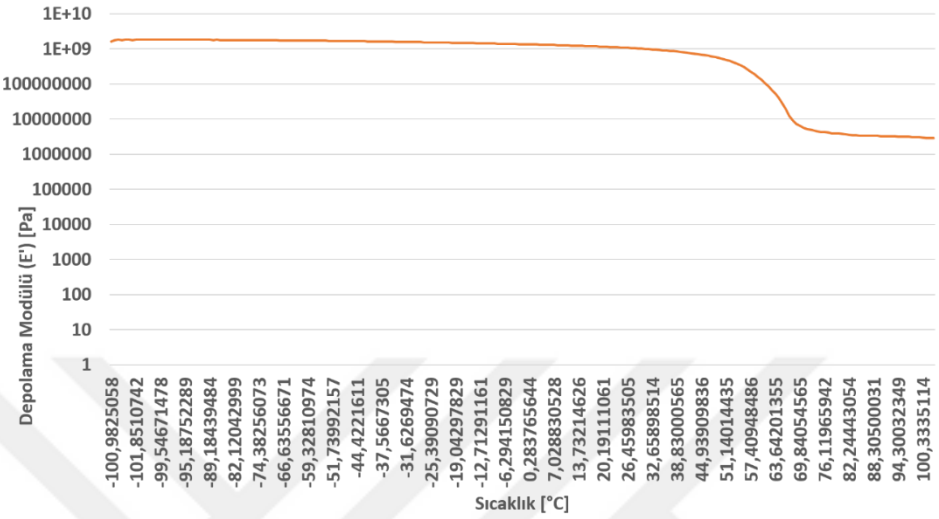
Şekil 5.50 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.50'de görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 1521 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip filmin Şekil 5.51'de yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 68,18°C olarak bulunmuştur.



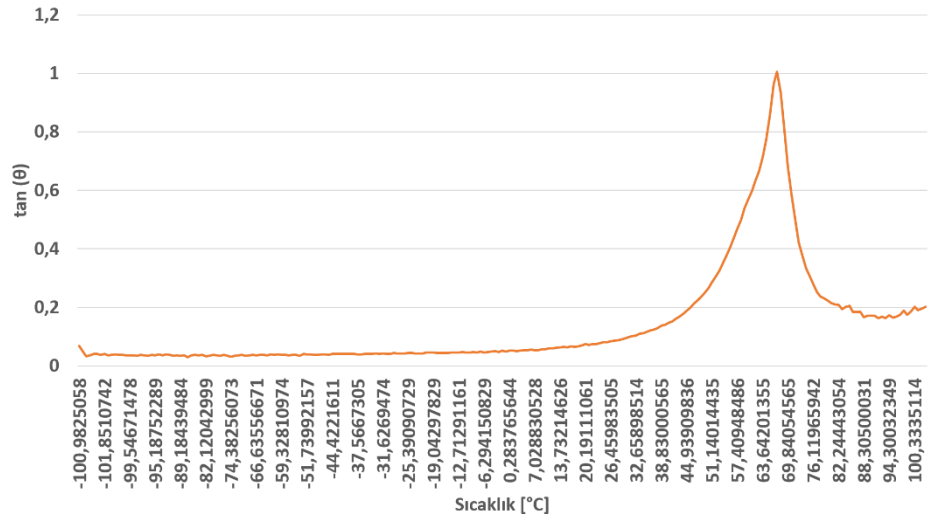
Şekil 5.51 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%70 L - laktit + %30 laktit monomer bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan çözeltiye plastikleştirici olarak PEG ilave edilmesiyle mekanik dayanımın arttırılması amacıyla üretilen filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.52'de yer almaktadır.



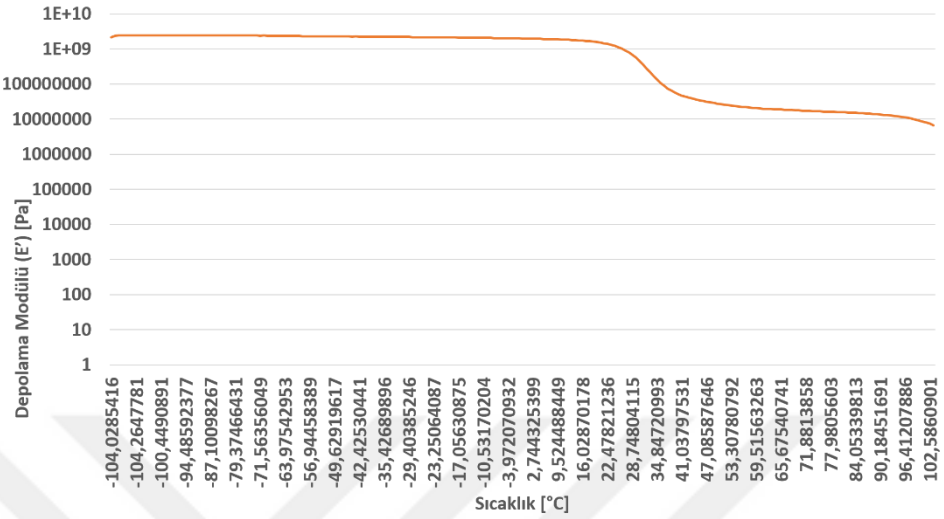
Şekil 5.52 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen plastikleştirici ilaveli filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.52'de görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 1086 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 D, L laktit bileşimine sahip filmin Şekil 5.53'te yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 67,20°C olarak bulunmuştur.



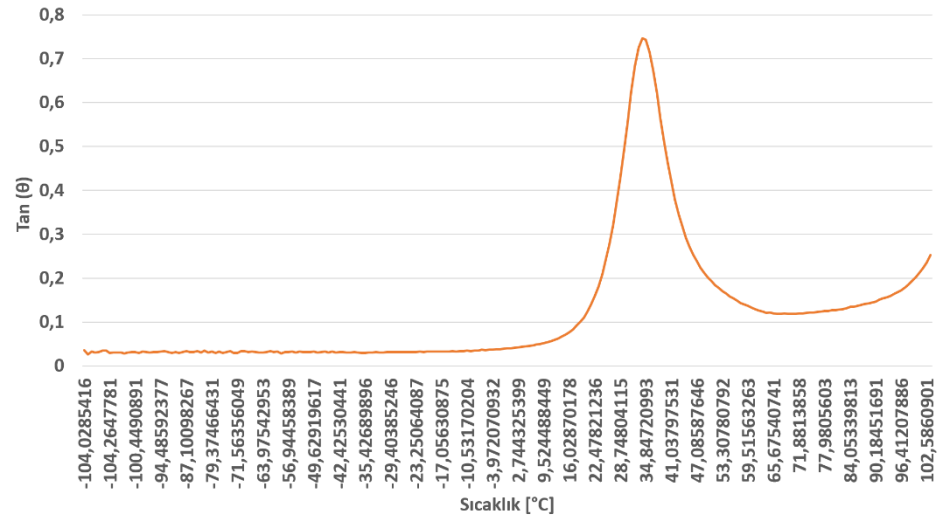
Şekil 5.53 %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen plastikleştirici katkılı filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%70 L - laktit + %30 kaprolakton monomer bileşimindeki ticari polimer ve kloroform çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.54'te yer almaktadır.



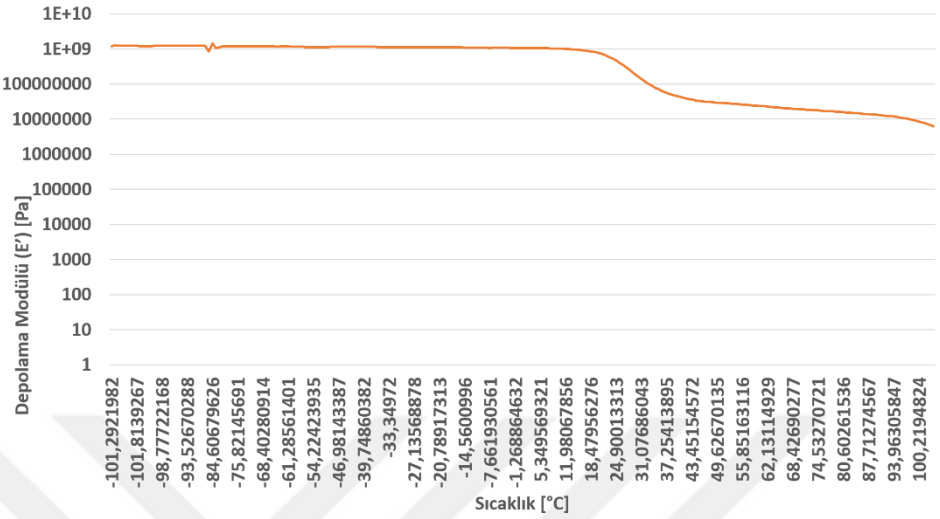
Şekil 5.54 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.54'te görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 1132 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 kaprolakton bileşimine sahip filmin Şekil 5.55'te yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 34,84°C olarak bulunmuştur.



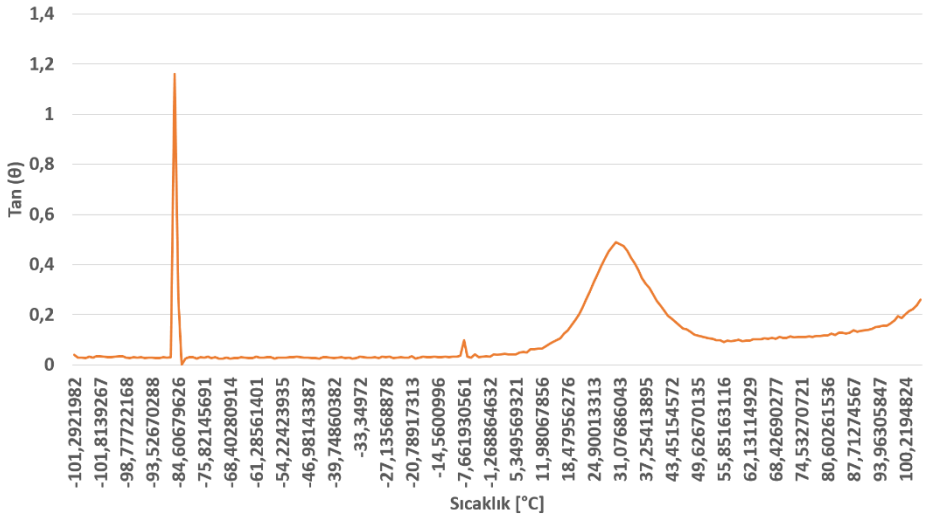
Şekil 5.55 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%70 L - laktit + %30 kaprolakton monomer bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.56'da yer almaktadır.



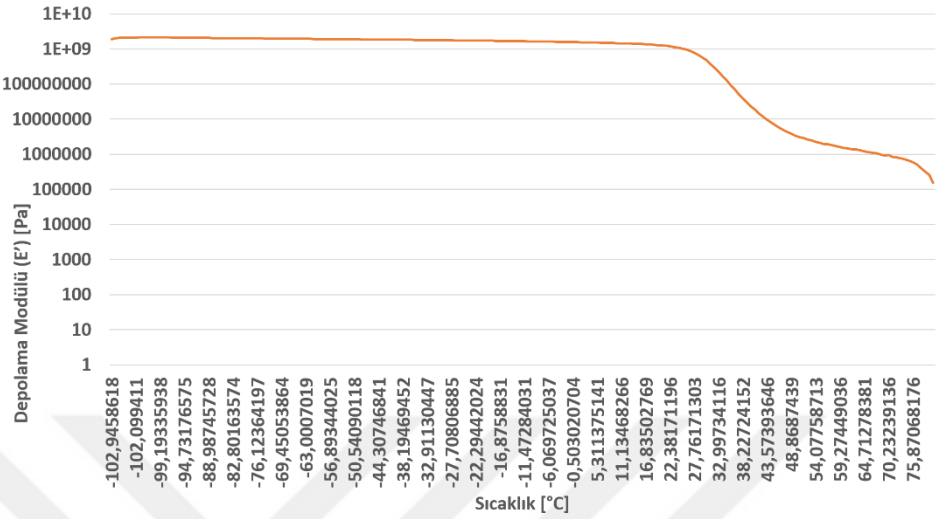
Şekil 5.56 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.56'da görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 3989 GPa olarak bulunmuştur. %70 L ve %30 kaprolakton bileşimine sahip filmin Şekil 5.57'de yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 31,07°C olarak bulunmuştur.



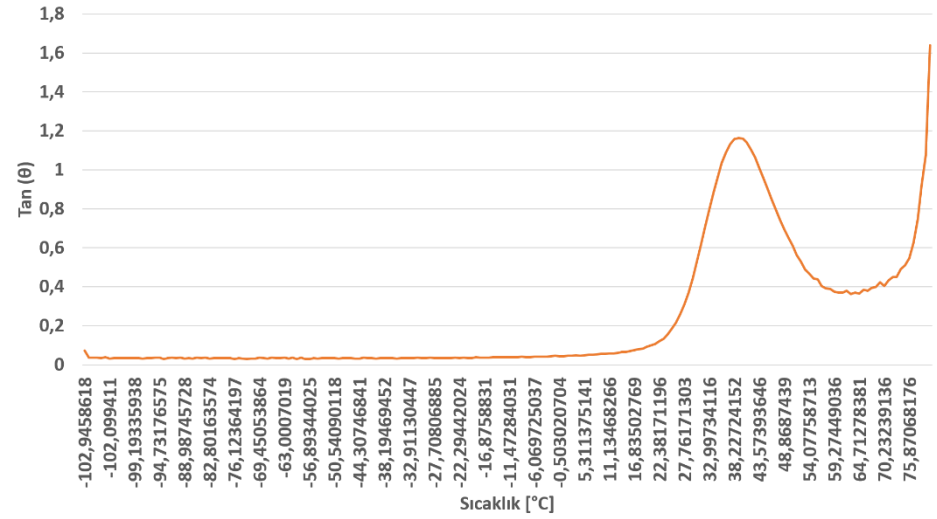
Şekil 5.57 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%50 D, L - laktit + %50 glikolit monomer bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.58'de yer almaktadır.



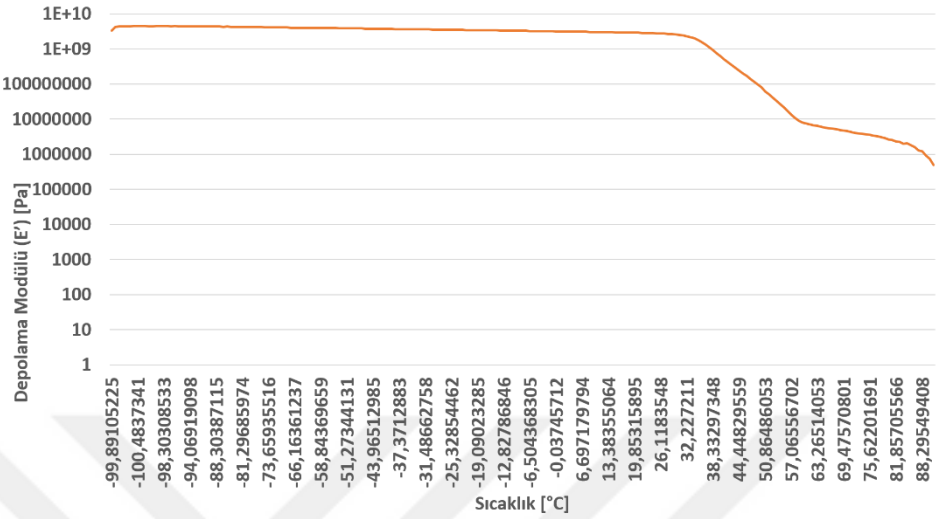
Şekil 5.58 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.58'de görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 1028 GPa olarak bulunmuştur. %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimine sahip filmin Şekil 5.59'da yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 40°C olarak bulunmuştur.



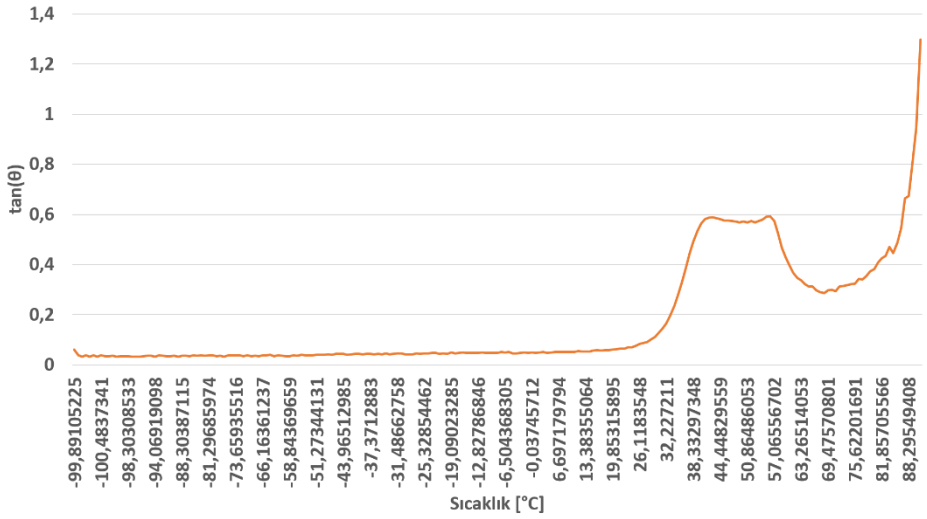
Şekil 5.59 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%50 D, L - laktit + %50 glikolit monomer bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.60'ta yer almaktadır.



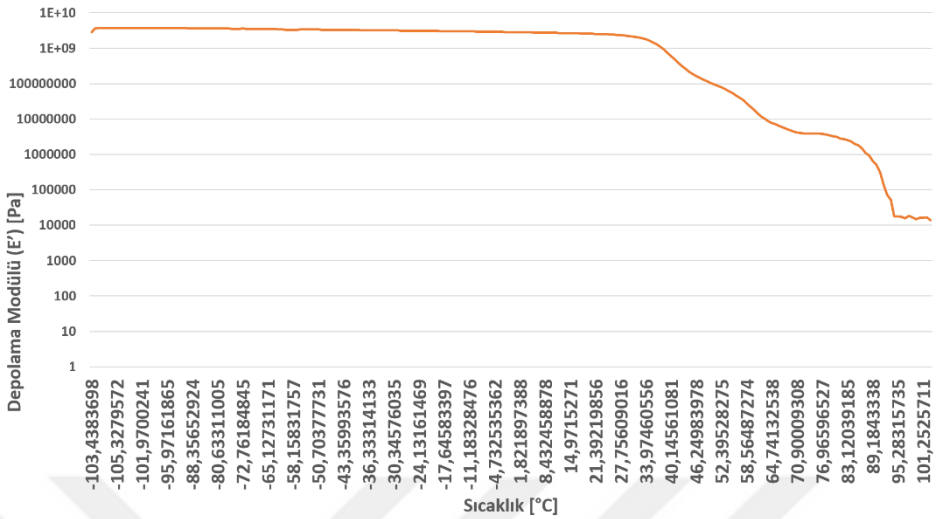
Şekil 5.60 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.60'ta görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 2801 GPa olarak bulunmuştur. %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimine sahip filmin Şekil 5.61'de yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinde iki farklı pik noktası görülmüştür. Bu pikler camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 43,58°C ve 57,06°C olarak bulunmuştur.



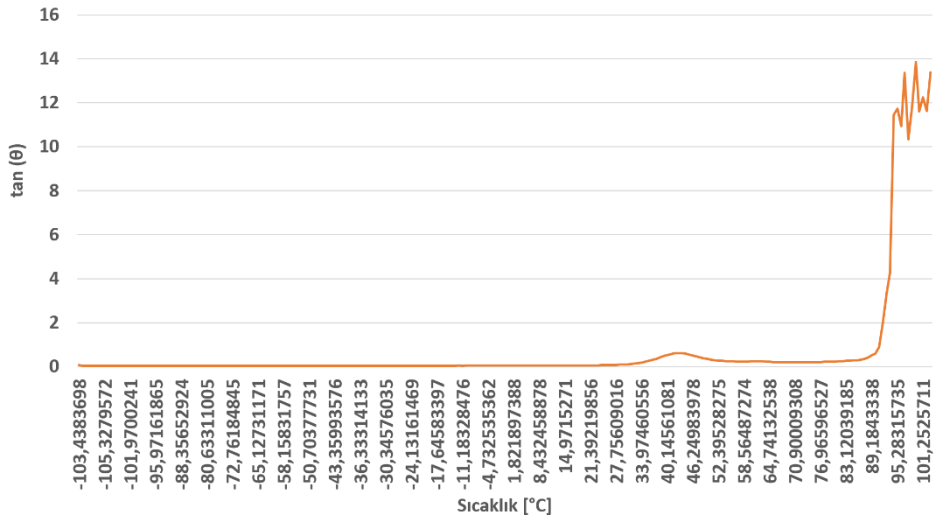
Şekil 5.61 %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%85 L - laktit + %15 glikolit monomer bileşimindeki ticari polimer ve kloroform çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.62'de yer almaktadır.



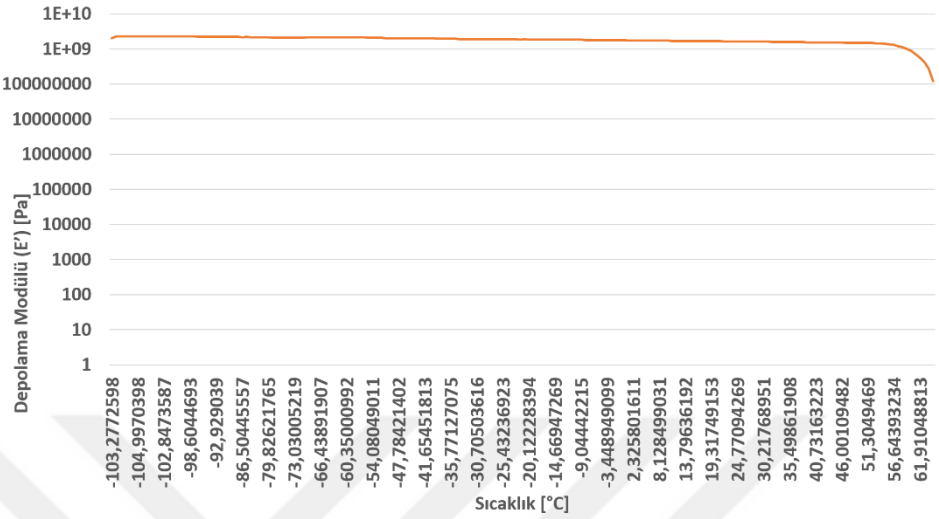
Şekil 5.62 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.62'de görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 2452 GPa olarak bulunmuştur. %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimine sahip filmin Şekil 5.63'te yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı nokta camsı geçiş noktasını temsil ederken, bu numune için 43,63°C olarak bulunmuştur.



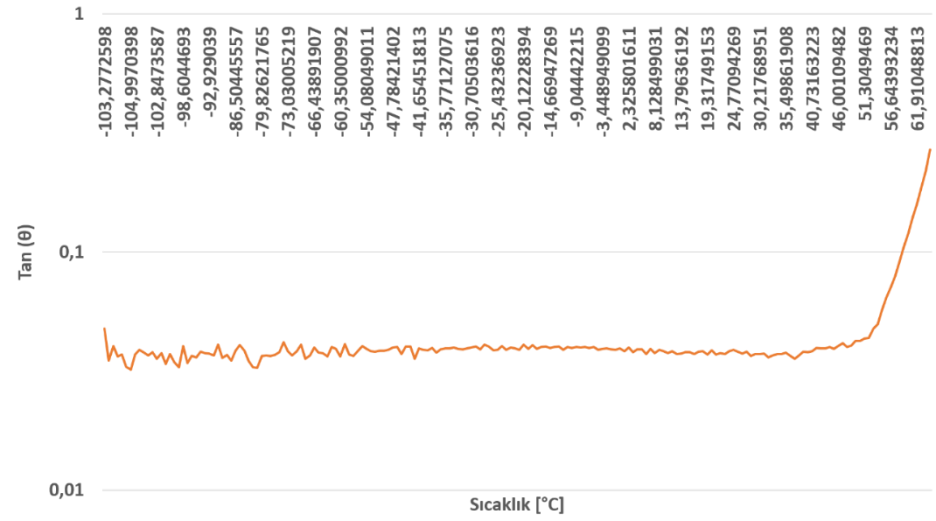
Şekil 5.63 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin tan(θ) - sıcaklık grafiği

%85 L - laktit + %15 glikolit monomer bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filme ait depolama modülünü gösteren grafik Şekil 5.64'te yer almaktadır.



Şekil 5.64 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama modülü - sıcaklık grafiği

Şekil 5.64'te görülebileceği üzere 25°C sıcaklıkta depolama modülü 1638 GPa olarak bulunmuştur. %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimine sahip filmin Şekil 5.65'te yer alan sıcaklık - tan(θ) grafiğinin pik yaptığı noktanın camsı geçiş noktasını temsil etmesi gerekirken, grafikte herhangi bir pike rastlanılamamıştır.



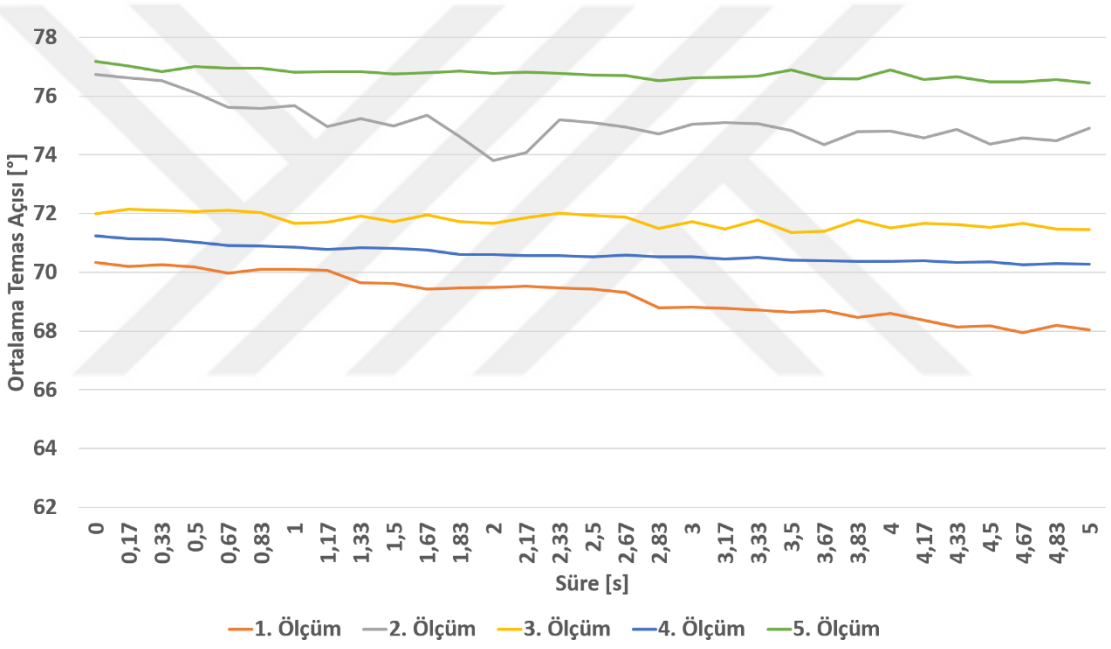
Şekil 5.65 %85 L - laktit ve %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin depolama tan(θ) - sıcaklık grafiği

5.2.3 Temas Açısı Ölçümü

Üretilen film numunelerinin yüzey özelliklerinin tayin edilmesi için temas açısı ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda analiz hem sentezlenen polimerlerden üretilen filmlere hem de ticari polimerlerden üretilen filmlere uygulanmıştır.

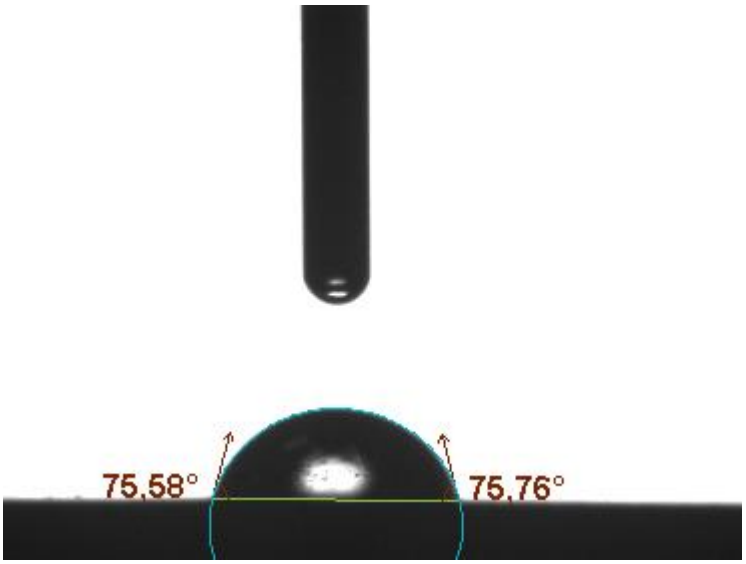
5.2.3.1 Sentezlenen Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmlerde Temas Açısı Ölçümü

%70 oranında L - laktit ve %30 oranında D, L - laktit monomerleri ile sentezlenen polimerler ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.66'da verilmiştir.



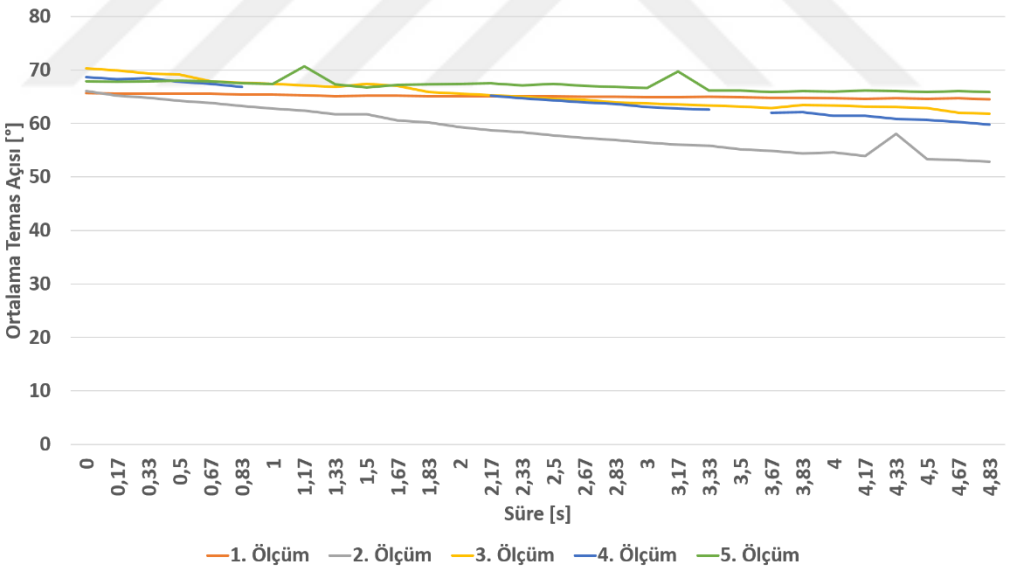
Şekil 5.66 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 72,67° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.67'de yer almaktadır.



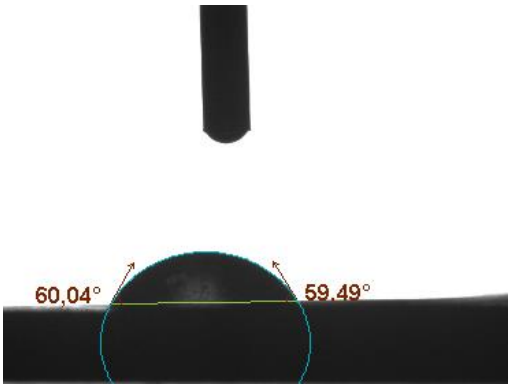
Şekil 5.67 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü

%70 oranında L - laktit ve %30 oranında D, L - laktit monomerleri ile sentezlenen polimerler ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.68'de verilmiştir.



Şekil 5.68 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 64,17° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.69'da yer almaktadır.

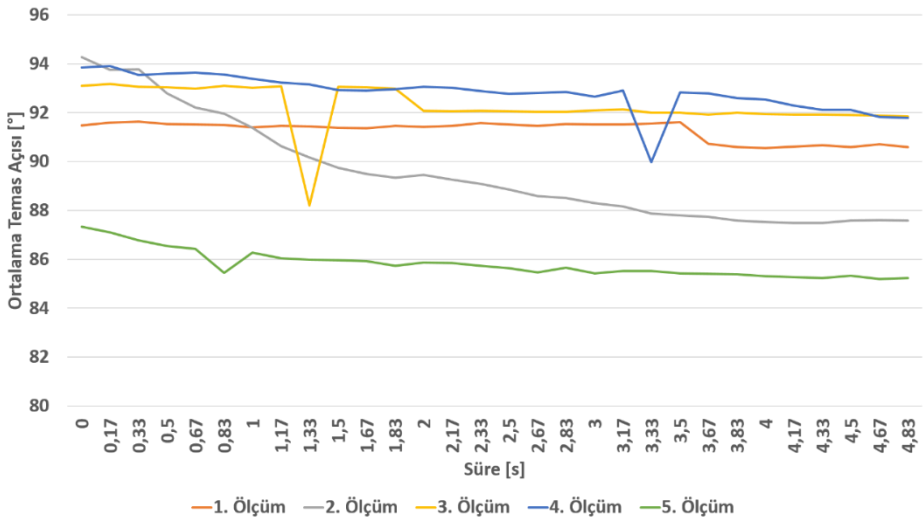


Şekil 5.69 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü

%70 L ve %30 D, L laktit oranında sentezlenen polimerler ve kloroform çözücüsü ile üretilen filmin temas açısı 72,67°C olarak ölçülürken; diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı 64,17° olarak ölçülmüştür. Diklorometan ile üretilen filmlerin yüksek kuruma hızlarından kaynaklı olduğu düşünülen kısmi bozuk yüzey özelliklerinin; filmlerin hidrofobik özelliğinin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir.

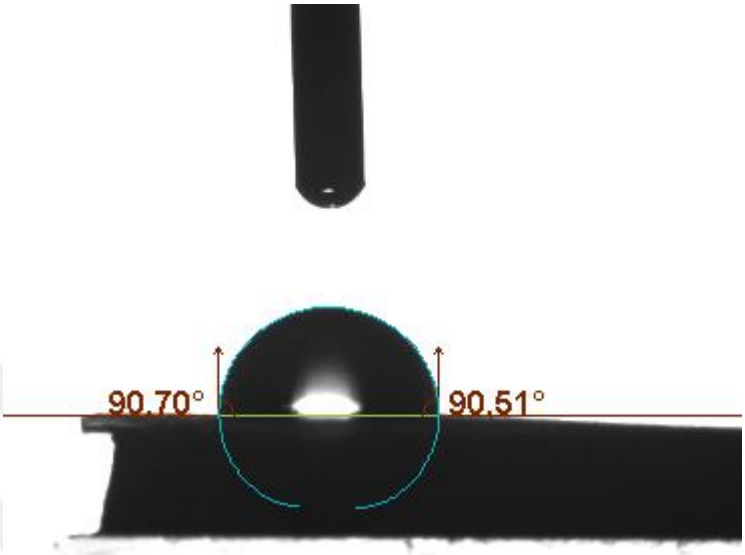
5.2.3.2 Ticari Biyoemilebilir Polimerlerden Üretilen Filmlerde Temas Açısı Ölçümü

%70 L - laktit ve %30 D, L - laktit oranına sahip ticari polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.70'te verilmiştir.



Şekil 5.70 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

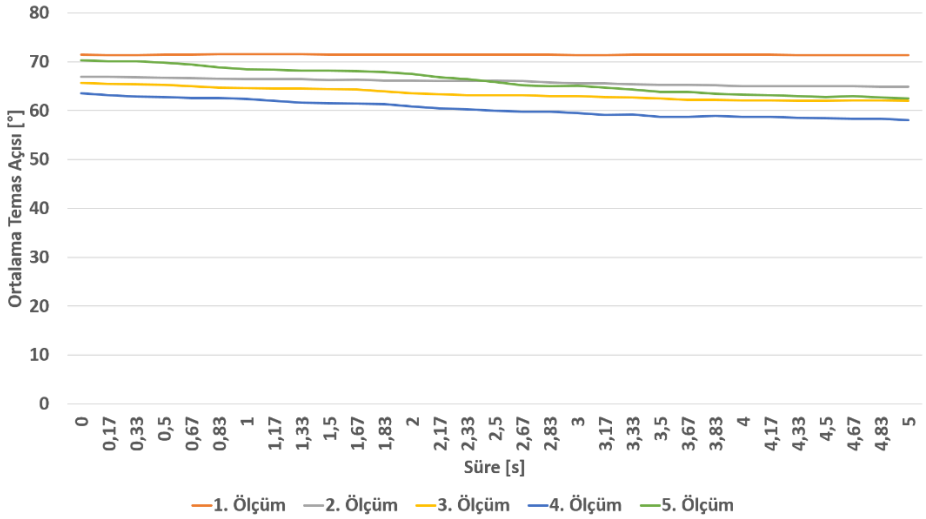
Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 90,39° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.71'de yer almaktadır.



Şekil 5.71 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü

%70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak hazırlanan filmler ile sentezlenen polimerler ve kloroform kullanılarak üretilen filmlerin temas açısı analiz sonuçları değerlendirildiğinde; sentezlenen polimerlerin daha hidrofilik özellikte yüzeye sahip olduğu görülmüştür. Kloroform çözücüsü kullanılarak ticari polimerler ile üretilen filmlerin ortalama temas açısı 90,39° bulunurken, sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin ortalama temas açısı 72,67° olarak bulunmuştur.

%70 L - laktit ve %30 D, L - laktit oranına sahip ticari polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.72'de verilmiştir.



Şekil 5.72 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

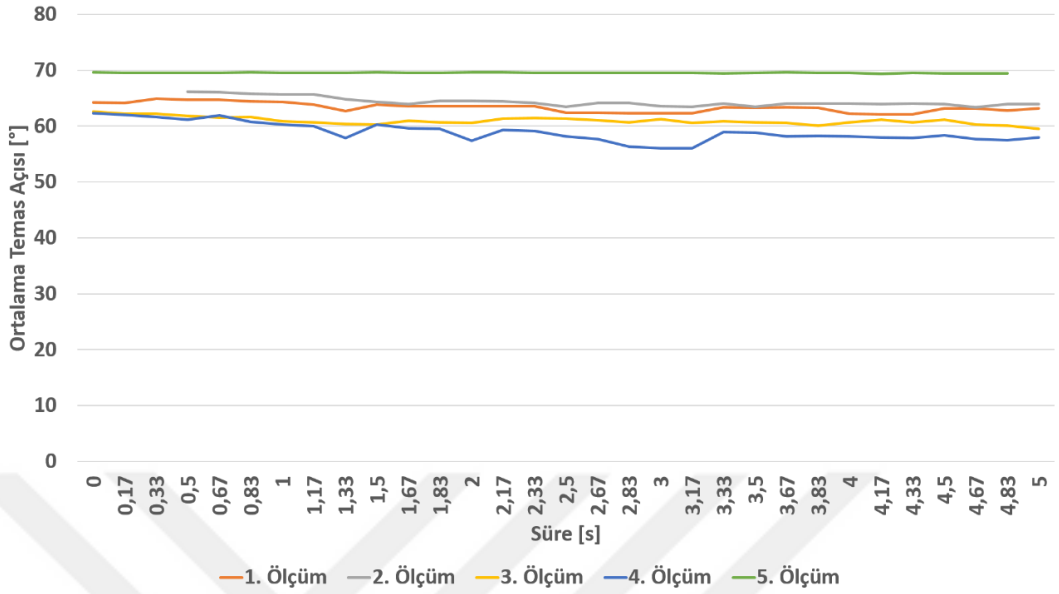
Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 65,46° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.73'de yer almaktadır.



Şekil 5.73 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntü

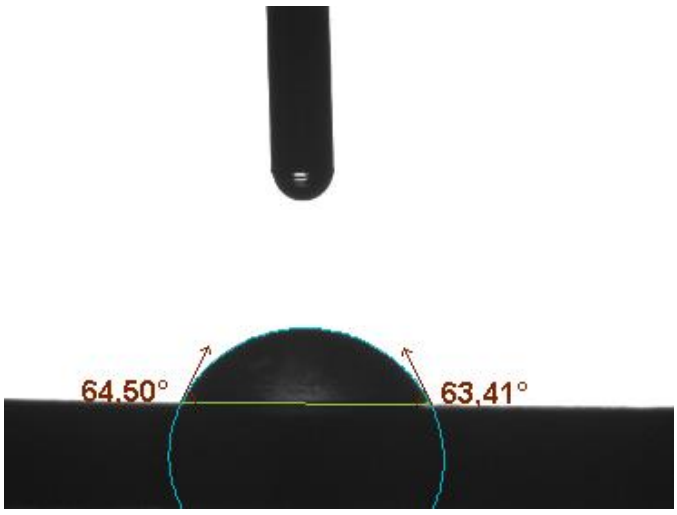
Filmlerin mekanik özelliklerinin iyileşitirlmesi için denenen plastikleştirici ilavesine ait çalışmalar kapsamında %70 L - laktit ve %30 D, L - laktit oranına sahip ticari polimer, plastikleştirici olarak polimer ağırlığının 1/10'u kadar poli(etilen glikol) PEG ve

diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.74'te verilmiştir.



Şekil 5.74 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak plastikleştirici (PEG) ilavesi ile üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

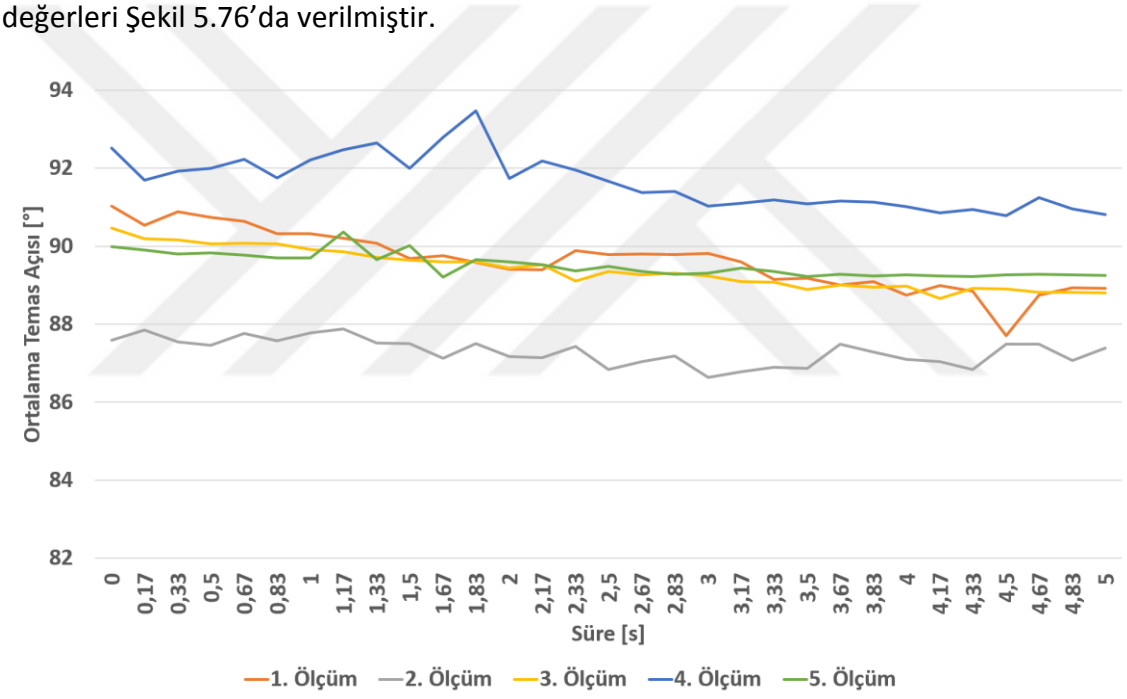
Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 63,42° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.75'te yer almaktadır.



Şekil 5.75 %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak plastikleştirici (PEG) ilavesi ile üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

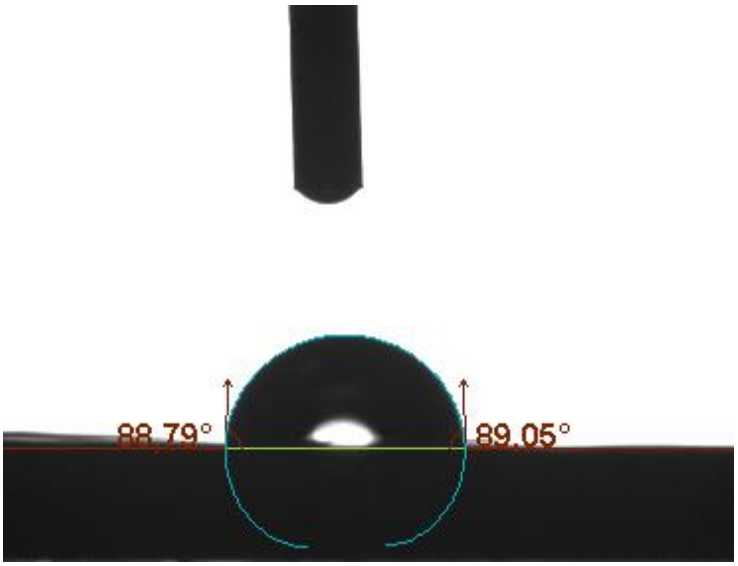
Sentezlenen polimer ve diklorometan çözücüsü ile üretilen filmin ortalama temas açısı 64,17° olarak ölçülmüştür. Aynı bileşime sahip ticari polimer ve diklorometan çözücüsü ile üretilen filmlerin ortalama temas açısı ise 65,46° olarak bulunmuş ve sentez ile ticari polimer kullanılarak üretilen filmlerin yüzey özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Filmlerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi adına %70 L ve %30 D, L laktit bileşimindeki ticari polimere ilave edilen PEG ile 65,46° olan temas açısı değeri keskin olmayan bir düşüşle 63,42° değerine gelmiş; bir başka deyişle PEG ilavesiyle filmler hidrofilik özellik kazanmışlarıdır.

%70 L - laktit ve %30 kaprolakton oranına sahip ticari polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.76'da verilmiştir.



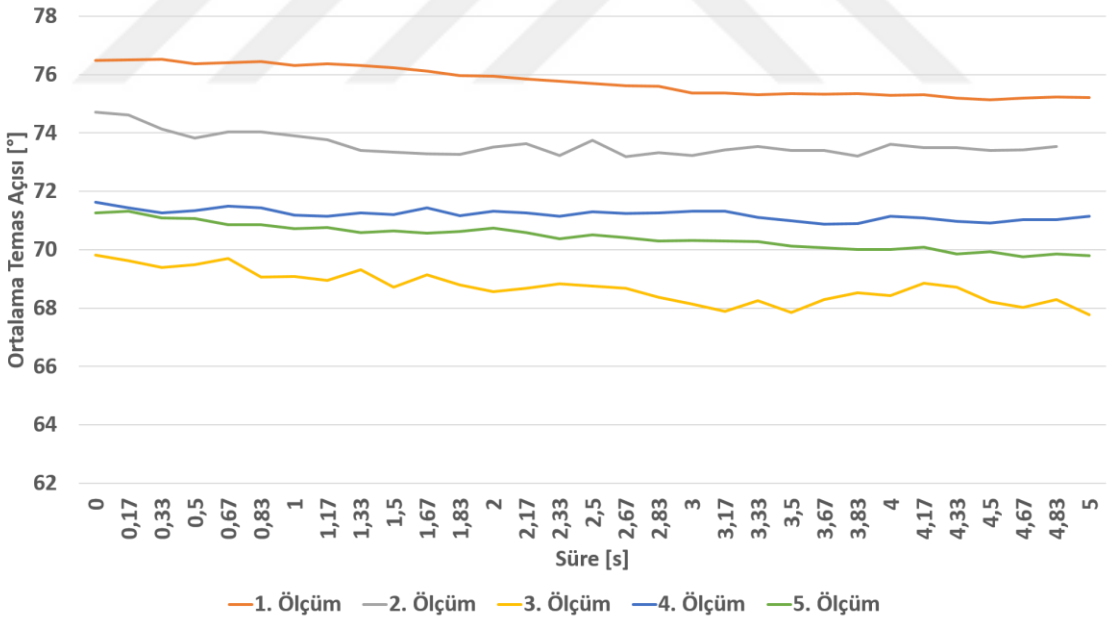
Şekil 5.76 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 89,49° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.77'de yer almaktadır.



Şekil 5.77 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

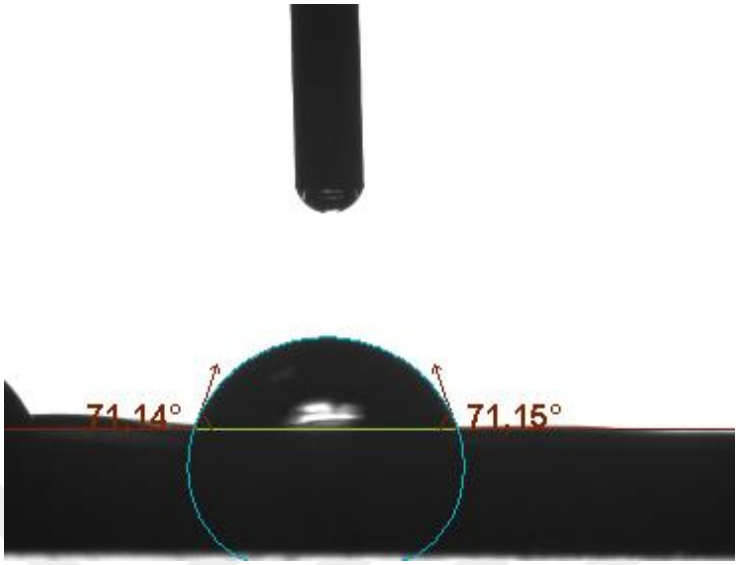
%70 L - laktit ve %30 kaprolakton oranına sahip ticari polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.78'de verilmiştir.



Şekil 5.78 %70 L - laktit ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm

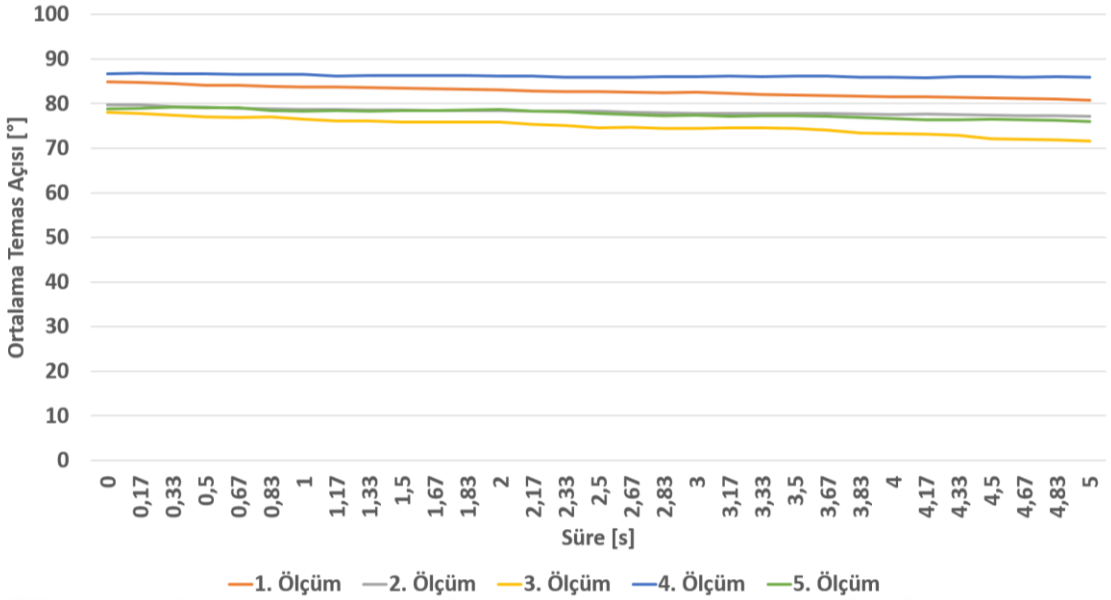
sonucu elde edilen ortalama temas açısı 71,94° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.79'da yer almaktadır.



Şekil 5.79 %70 L ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

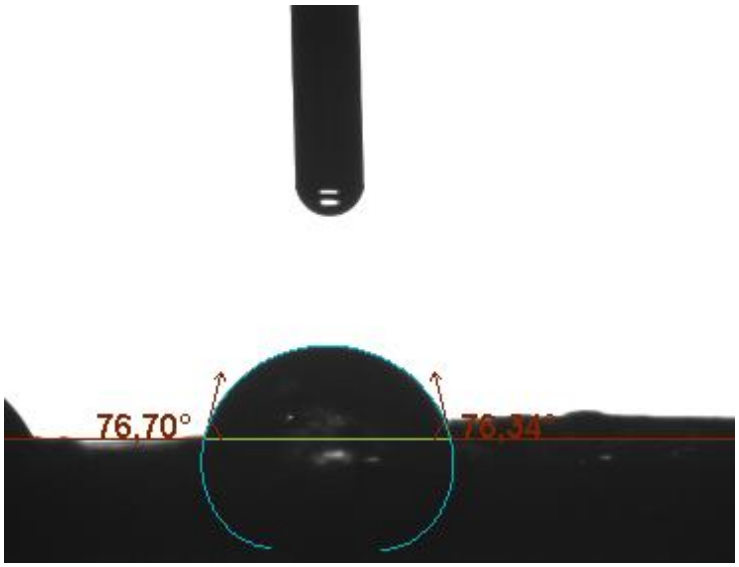
%70 L ve %30 kaprolakton bileşiminde ticari polimer kullanılarak kloroform çözücüsü ile üretilen filmlerde temas açısı 89,49° olarak bulunurken, diklorometan çözücüsü ile üretilen filmlerde ise 71,94° olarak bulunmuştur. Adezyon bariyeri uygulaması amacı ile %70 L ve % 30 D, L laktit bileşimindeki polimerler kullanılarak üretilen filmlere kıyasla daha hidrofobik yapıda olan filmlerde, diklorometan çözücüsü ile üretilen filmlerin, kloroform ile üretilen filmlere oranla daha hidrofilik çıkması eğilimi devam etmiştir.

%50 D, L - laktit ve %50 glikolit oranına sahip ticari polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.80'de verilmiştir.



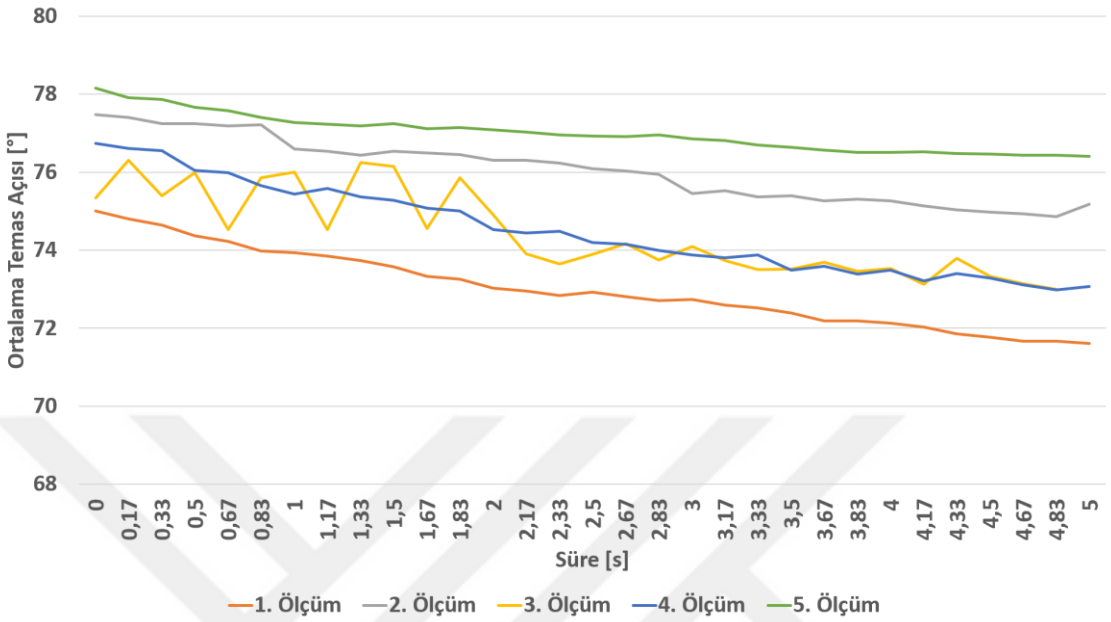
Şekil 5.80 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 79,95° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.81'de yer almaktadır.



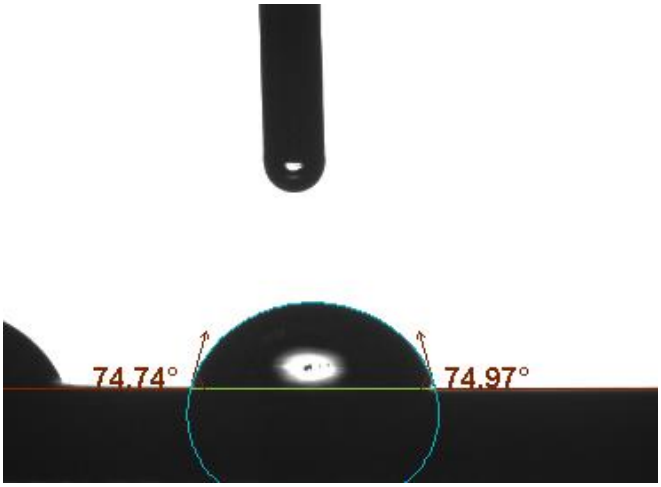
Şekil 5.81 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

%50 D, L - laktit ve %50 glikolit oranına sahip ticari polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.82'de verilmiştir.



Şekil 5.82 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

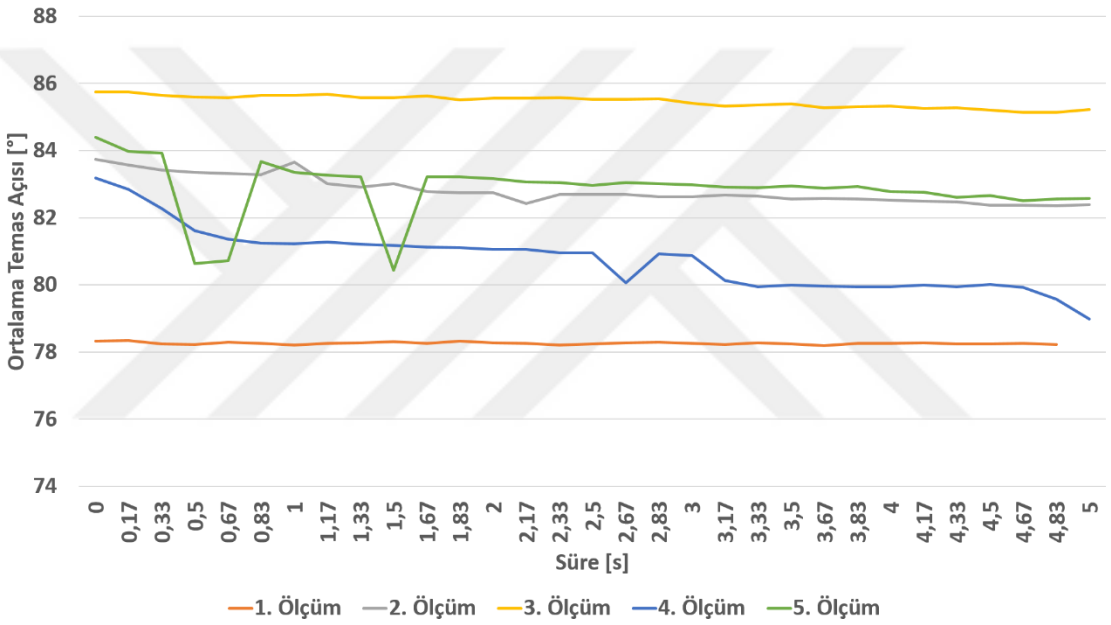
Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 74,99° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.83'te yer almaktadır.



Şekil 5.83 %50 D, L laktit ve %50 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

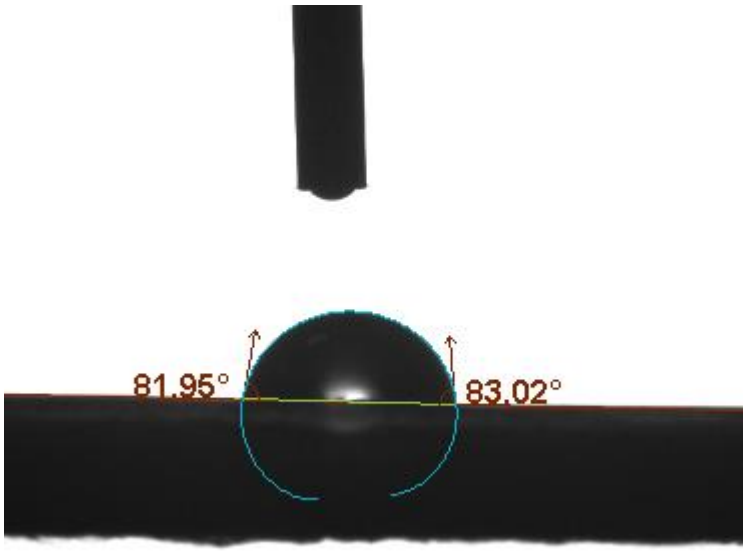
%50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak üretilen filmlerden, kloroform çözücüsü ile hazırlanan filmin ortalama temas açısı 79,95° olarak ölçülürken, diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filmin ortalama temas açısı 74,99° olarak ölçülmüştür. %50 D, L - laktit ve %50 glikolit bileşimindeki polimer ile hazırlanan filmler de deneysel çalışmalar kapsamında üretilen diğer filmler gibi diklorometan çözeltisi ile hazırlandığında daha hidrofilik yüzey özelliği göstermektedir.

%85 L - laktit ve %15 glikolit oranına sahip ticari polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.84'te verilmiştir.



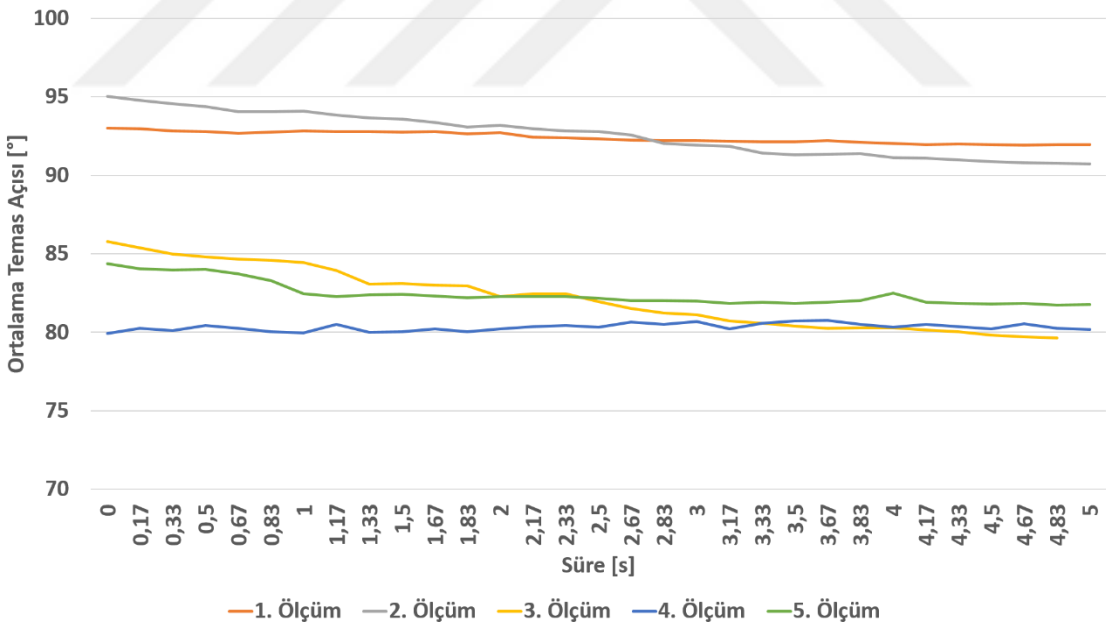
Şekil 5.84 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 82,03° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.85'te yer almaktadır.



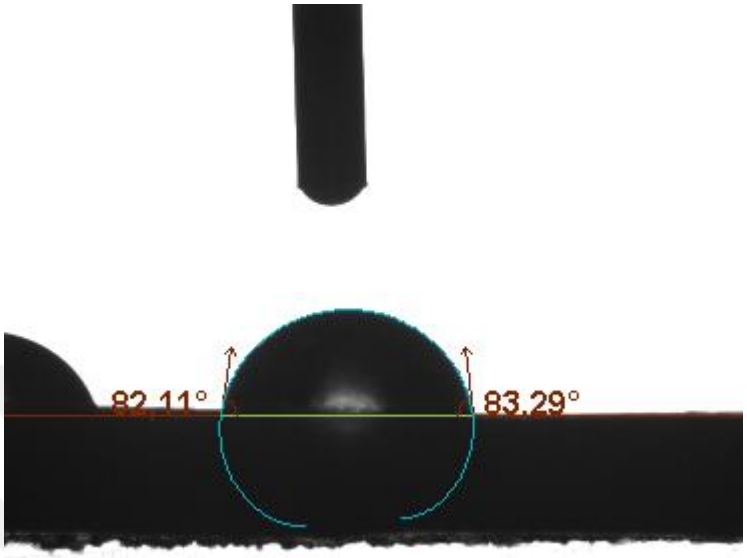
Şekil 5.85 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve kloroform kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

%85 L - laktit ve %15 glikolit oranına sahip ticari polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filme uygulanan 5 adet ölçüm ile elde edilen ortalama temas açısı değerleri Şekil 5.86'da verilmiştir.



Şekil 5.86 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin ortalama temas açısı - zaman grafiği

Numunenin temas açısı ölçümü sırasında damlanın sağından ve solundan ölçülen temas açısı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı bulunmuştur. 5 adet ölçüm sonucu elde edilen ortalama temas açısı 85,98° olarak hesaplanırken, temas açısı ölçümüne ait görüntü Şekil 5.87'de yer almaktadır.



Şekil 5.87 %85 L laktit ve %15 glikolit bileşiminde ticari polimer ve diklorometan kullanılarak üretilen filmin temas açısı ölçümüne ait görüntüsü

%85 L - laktit ve %15 bileşiminde ticari polimer kullanılarak üretilen filmlerde, deneysel çalışmalar kapsamında üretilen diğer filmlerden farklı olarak kloroform çözücüsü ile üretilen filmin hidrofilik özellikte olduğu görülmüştür. Temas açısı ölçümü analizi sonucu kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filmlerin ortalama temas açısı değeri 82,03° olarak ölçülürken, diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filmlerin ortalama temas açısı değerleri 85,98° olarak ölçülmüştür.

5.2.4 Şişme Testi

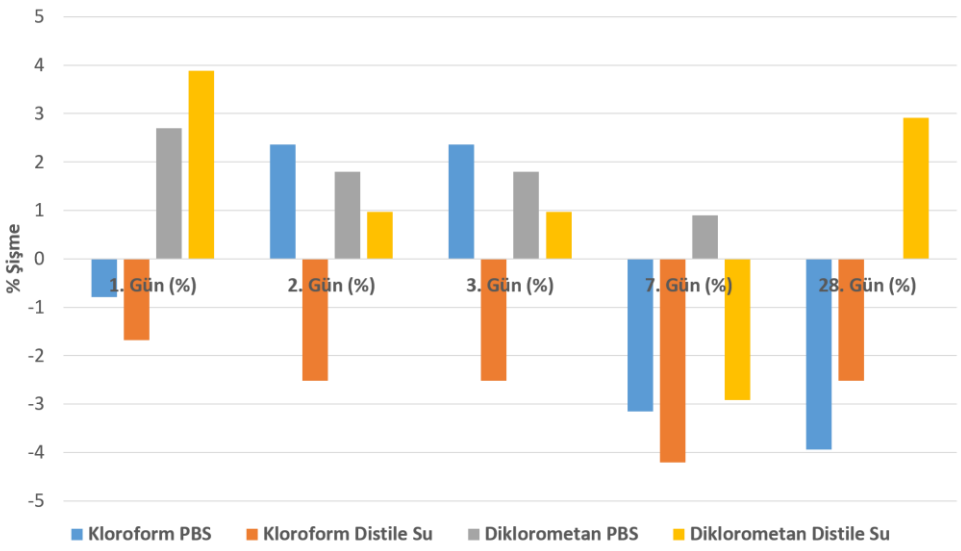
Sentezlenen ve ticari polimerler kullanılarak üretilen filmlerin su ve fosfat tamponlu tuz çözücüleri içerisindeki şişme davranışlarının tayini için 37°C'de 1, 2, 3, 7 ve 28 gün boyunca uygulanan şişme testinin sonuçları çizelge'de verilmiştir. Ayrıca İnterguard® marka okside rejenere selüloz esaslı doku adezyonu önleyici membranın şişme özellikleri de üretilen filmler ile kıyaslanmıştır.

Çizelge 5.16 Üretilen filmlerin şişme testi sonuçları

			Şişme Testi Zaman Noktaları				
Numune Bileşimi	**Film Çözücüsü**	**Deney Ortamı**	**1. Gün [%]**	**2. Gün [%]**	**3. Gün [%]**	**7. Gün [%]**	**28. Gün [%]**
Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) (Sentezlenen Ürün)	Kloroform	PBS	-0,7874	2,3622	2,3622	-3,1492	-3,937
	Kloroform	Distile Su	-1,6806	-2,5210	-2,5210	-4,2016	-2,521
	Dikloromet.	PBS	2,70270	1,80180	1,80180	0,90090	0
	Dikloromet.	Distile Su	3,88349	0,97087	0,97087	-2,9126	2,9126
Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	3,33333	-2,2222	-2,2222	-5,5555	-5,555
	Kloroform	Distile Su	-2,0270	-4,0540	-4,0540	-4,7297	-5,405
	Dikloromet.	PBS	4,47761	-3,7313	-3,7313	-4,4776	-3,731
	Dikloromet.	Distile Su	-4,9723	-4,9723	-4,9723	-7,1823	-7,734
Poli(%70 L - laktit - co - %30 kaprolakton) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	-0,606	1,8181	1,8181	-1,2121	0
	Kloroform	Distile Su	1,7964	1,1976	1,1976	-1,7964	-1,197
	Dikloromet.	PBS	-0,1931	1,7385	1,7385	-2,1249	-0,837
	Dikloromet.	Distile Su	0,71428	0	0	-2,1428	-1,428
Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	-3,4146	-1,9512	-1,9512	-7,8048	3,4146
	Kloroform	Distile Su	-7,2368	-7,2368	-7,2368	-5,2631	13,815
	Dikloromet.	PBS	-5,6338	-7,0422	-7,0422	-6,3380	8,4507
	Dikloromet.	Distile Su	-8,9743	-5,1282	-5,1282	-4,4871	-6,410
Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	-1,7699	-3,0973	-3,0973	-6,6371	-7,522
	Kloroform	Distile Su	-3,4334	-6,4377	-6,4377	-7,2961	-8,583
	Dikloromet.	PBS	-1,9900	-4,3117	-4,3117	-4,8092	-6,467
	Dikloromet.	Distile Su	1,36054	-4,0816	-4,0816	-2,7210	-4,081
İnterguard® Okside Rejenere Selüloz Membran	-	PBS	353,06	-100	-100	-100	-100
	-	Distile Su	90,6542	100	100	148,5981	-100

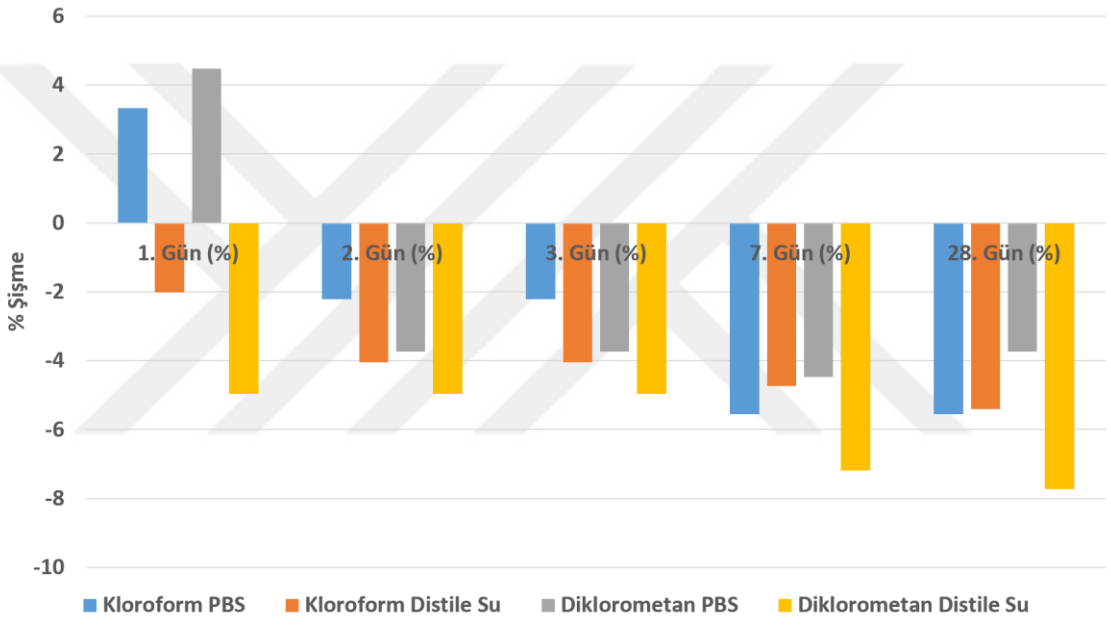
Çizelge 5.16'da görülebileceği üzere sentezlenen polimerler ve ticari polimerler ile farklı çözücüler kullanılarak üretilen filmler ile ticari doku adezyonu önleyici membran numunesi fosfat tamponlu tuz (PBS) ve distile su çözücüleri içerisindeki şişme davranışları incelenmiştir.

%70 L + %30 D, L - laktit bileşiminde sentezlenen polimer ile kloroform çözücüsü ile hazırlanan filmin hem fosfat tamponlu tuz hem de distile su içerisinde ilk gün sonunda ağırlıkça kayıp yaşandığı görülmüştür. Ancak aynı polimerin diklorometan çözücüsü kullanılarak hazırlanan filminde ise şişme testinin ilk günü sonunda ağırlıkça artış gözlenmiştir. Kloroformun buharlaşma noktasının diklorometana göre daha yüksek olması nedeni ile kloroform ile hazırlanan filmlerde kuruma sonrası çözücü kalabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle ilk gün sonunda kloroform çözücüsü ile hazırlanan filmlerin ağırlığındaki azalma kuruma süresinin yetersiz kalmış olabileceği izlenimi vermiştir. Her iki çözücü ile hazırlanan her filme uygulanan şişme testinde ise 4 numunede de ağırlıkça azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Bu nedenle filmlerin şişme ile ağırlık kazanmasından ziyade degredasyona uğrayarak ağırlık kaybı yaşadığı gözlemlenmiştir. Şekil 5.88'de sentezlene polimerler ile üretilen filmlerin şişme yönelimlerini gösteren grafik yer almaktadır. Grafikte görülebileceği üzere kloroform kullanılarak üretilen filmler 28. günün sonunda hem PBS hem de distile su içerisinde ağırlık kaybına uğrarken, diklorometan ile üretilen filmlerde ağırlık kaybı gözlenmediği ve hatta diklorometan ile hazırlanan filmlerde şişme eğilimi görülmüştür.



Şekil 5.88 Sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları

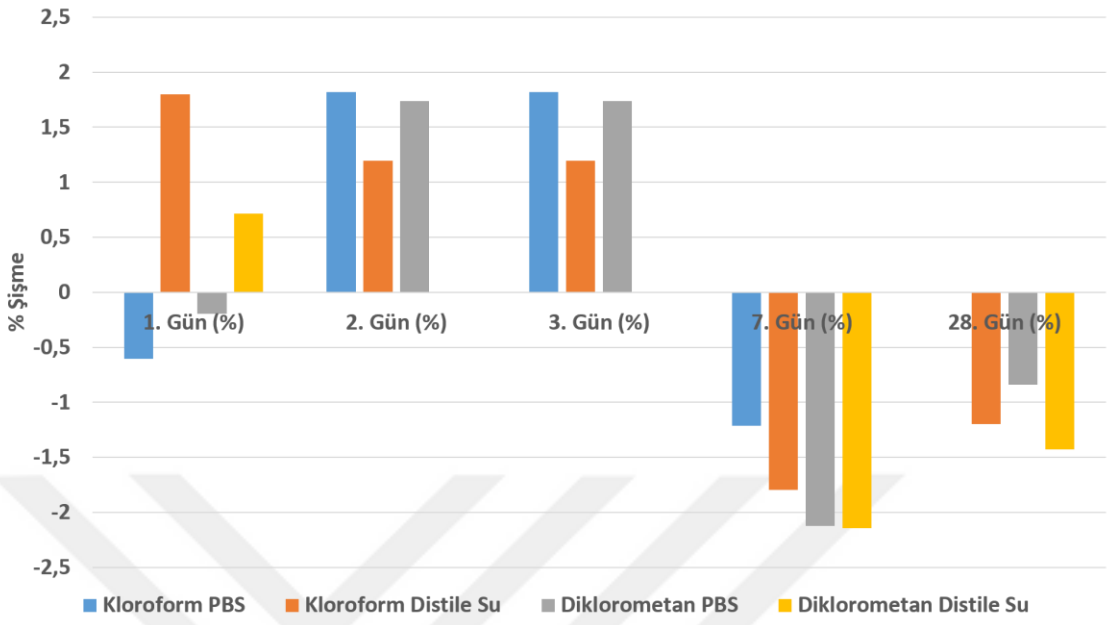
%70 L + %30 D, L - laktit bileşimindeki ticari polimer ile hem kloroform hem de diklorometan çözücüsü ile hazırlanan filmler PBS içerisinde ilk gün ağırlık kazanmış ve ardından lineere yakın bir düzende ağırlık kaybına uğramıştır. Ancak numuneler distile su içerisinde ilk günden itibaren lineere yakın biçimde ağırlık kaybına uğramıştır. Bu farklılığa rağmen numunelerin 28. gün sonunda yaklaşık %5 civarında ağırlık kaybına uğradığı görülmüştür. Bu nedenle sentez sonucu elde edilen polimer ile ticari polimer kullanılarak üretilen filmlerin şişme davranışının paralellik gösterdiği görülmüştür. Şekil 5.89'da şişme eğilimleri yer alan numunede, 2. günden itibaren gözlenen ağırlık kaybı görülmektedir.



Şekil 5.89 %70 L + %30 D, L - laktit bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları

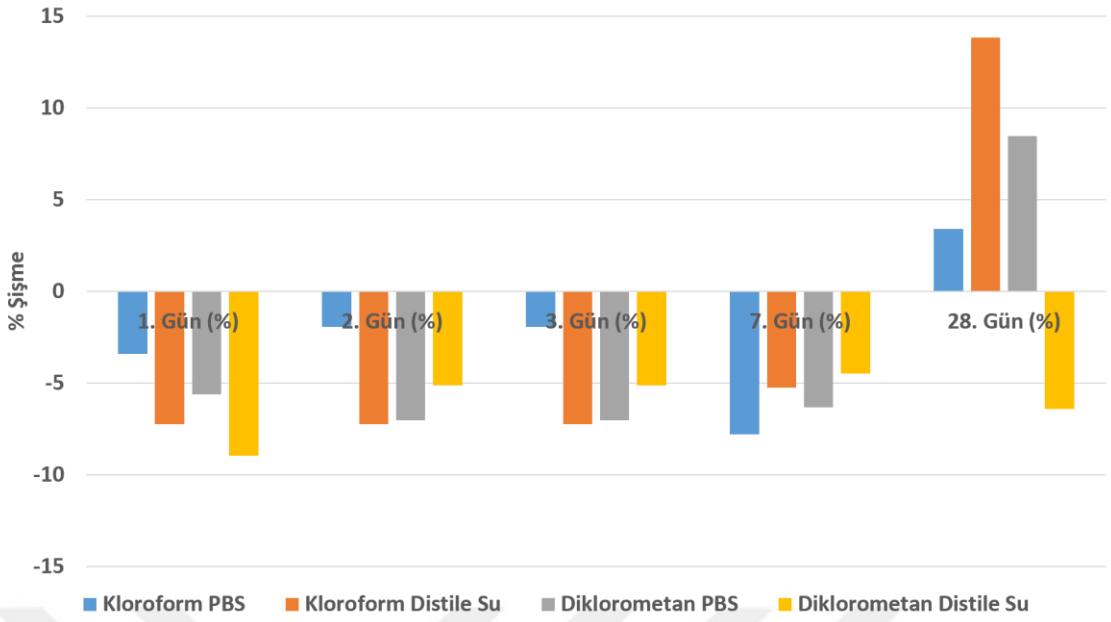
%70 L + %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimerile kloroform ve diklorometan çözücüleri kullanılarak hazırlanan filmler ilk günün sonunda distile su içerisinde ağırlık kazanırken PBS içerisinde ağırlık kaybına uğradıkları gözlemlenmiştir. Ancak film çözücüsü ve deney ortamından bağımsız olarak tüm numunelerin 2 ve 3. günün sonunda ağırlıklarında artış olduğu görülmüş olup; 7. ve 28. günlerde ağırlıkça azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu yönden %70 L + %30 kaprolakton bileşimindeki filmlerin, %70 L + %30 D, L - laktit bileşimindeki filmler ile paralel yönde bir davranış sergilediği görülmüş olup; kaprolakton içeren ürünlerde ağırlık kaybının daha düşük oranda kaldığı görülmüştür. Şekil 5.90'da numunenin şişme testi sonuçları verilmiş olup, 7. gün

sonunda numunenin tamamen ağırlık kaybı eğilimine girdiği; 28. gün sonunda da bu eğilimin büyük oranda devam ettiği görülmektedir.



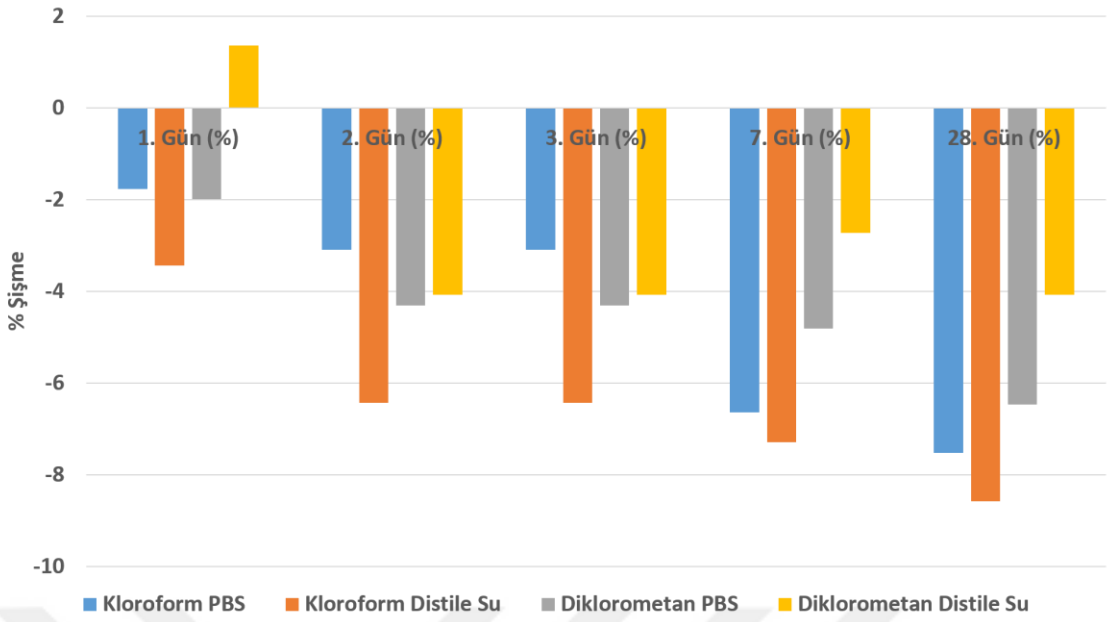
Şekil 5.90 %70 L + %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları

%50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimindeki filmlerin, monopmerlerin amorf yapıda olması dolayısı ile daha hızlı şişmeye ve ardından çözünmeye uğraması beklenmektedir. Kloroform ve diklorometan ile hazırlanan filmlerin distile su ve PBS çözücüleri içerisinde ilk 7 gün boyunca ağırlık kaybına uğradıkları görülmüştür. Ancak 7 ve 28. günler arasında kalan 21 günlük sürede numuneler çözücünün etkisi ile şişme göstermiştir. 4 adet numuneden sadece diklorometan ile hazırlanan ve distile su içerisinde test edilen numunede 28. gün sonunda ağırlıkça azalma gözlenirken, diğer numunelerde %3 ile %18 arasında ağırlık artışı gözlemlenmiştir. Bu gruptaki numunelerin şişme deneyi sırasınca gözlemlenen davranışlarının, numunelerin amorf yapısı kaynaklı, şişmeye daha müsait olduğu yorumu yapılmıştır. Şekil 5.91'de numunelerin PBS ve distile su içerisinde gerçekleştirilen şişme testi sonuçları yer almaktadır.



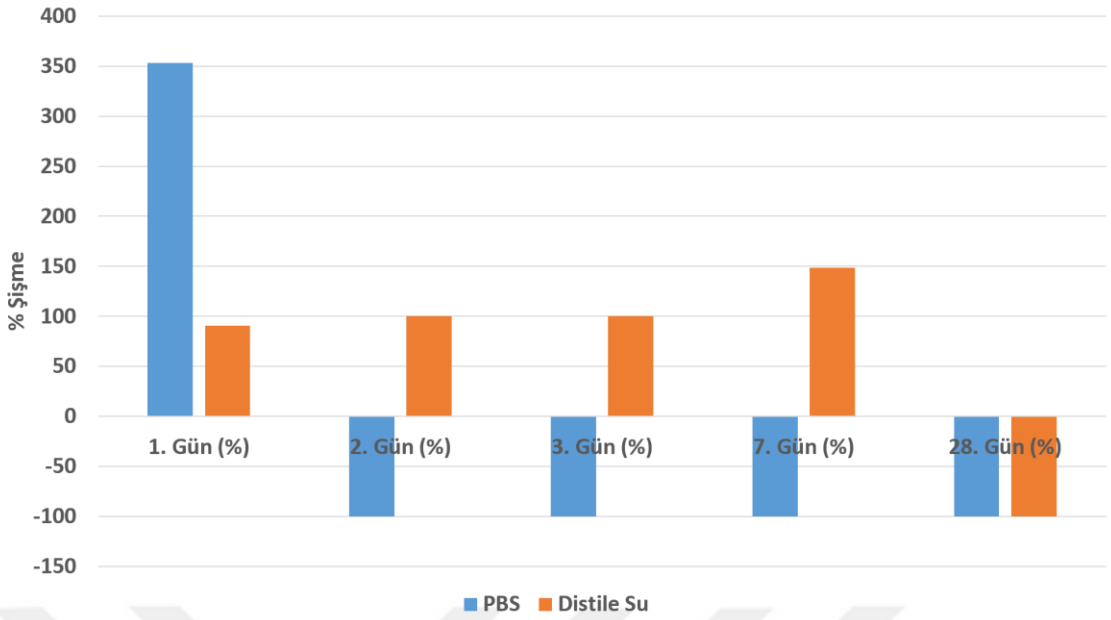
Şekil 5.91 %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları

%85 L - laktit + %15 glikolit monomer bileşimindeki polimer ile hazırlanan filmlerin 28 günlük süre boyunca neredeyse lineere yakın biçimde ağırlık kaybına uğradığı gözlemlenmiştir. Bu durumun da numunenin L-laktit içeriğinin yüksek olmasından kaynaklı yoğun kristalin yapısının etkisi ile düşük derecede şişme göstermesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Şekil 5.92'de numunenin şime testi sopnuçları yer almakta olup, numunenin sahip olduğu sürekli ağırlık kaybı eğilimi şekilde rahatlıkla gözlenebilmektedir.



Şekil 5.92 %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimindeki ticari polimer ile üretilen filmlerin şişme testi sonuçları

Okside rejenere selüloz esaslı ticari bir ürün olan İnterguard® membran da sentezlenen ve ticari polimerler ile üretilen filmlere benzer olarak şişme testine tabi tutulmuştur. Numuneler 1, 2, 3, 7 ve 28 günlük süre boyunca distile su ve PBS içerisinde bekletilmiştir. Numunelerin şişme davranışlarının takip edildiği test sonucunda, membranın PBS içerisinde ilk gün sonunda ağrılığının 2,5 katı kadar çözücü tuttuğu görülmüştür. Ağrılıkça çok büyük artışın yaşandığı ilk gün sonunda ise numune tamamen çözünmüş ve tartım alınamamıştır. Numune distile su içerisinde ise 1 ve 7. günler arasında neredeyse lineer olarak ağırlık kazanmış ve 7. günün sonunda numune ağırlığı yaklaşık olarak kuru halinin 1,5 katına çıkmıştır. 7. ve 28. günler arasında geçen sürede ise numune PBS içerisinde de olduğu gibi tamamen çözünmüştür. Bu sonuçlardan hareketle İnterguard® ürünün vücut içerisindeki çalışma ömrünün tez çalışması kapsamında üretilen filmlere göre çok daha kısa olacağı yorumu yapılmıştır. Şekil 5.93'te İnterguard® ürününe ait şişme testi sonuçları verilmiştir.



Şekil 5.93 İnterguard® membranın şişme testi sonuçları

5.2.5 in vitro Degredasyon Testi

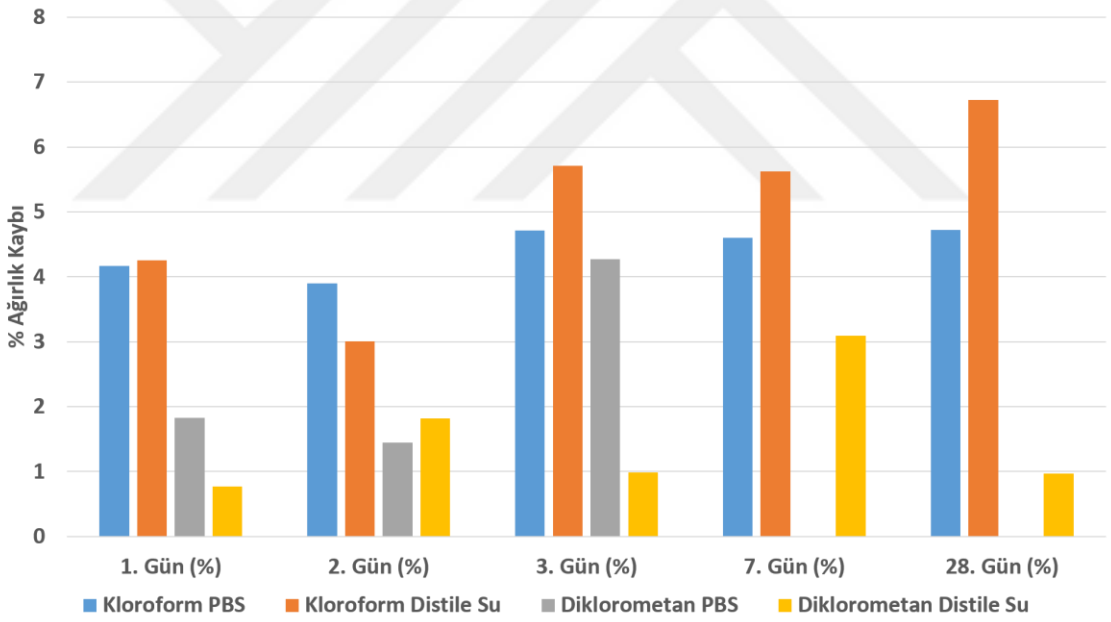
Sentezlenen ve ticari polimerler kullanılarak üretilen filmlerin su ve fosfat tamponlu tuz çözücüleri içerisindeki çözünme davranışlarının tayini için 37°C'de 1, 2, 3, 7 ve 28 gün boyunca uygulanan şişme testinin sonuçları çizelge'de verilmiştir. Ayrıca Inergard® marka okside rejenere selüloz esaslı doku adezyonu önleyici membranın şişme özellikleri de üretilen filmler ile kıyaslanmıştır.

Çizelge 5.17'de numunelerin test boyunca her bir zaman noktasında ölçülen ağırlık kayıplarının başlangıç ağırlığına oranı verilmiştir. Sentezlenen polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak hazırlanan film numunesi hariç tüm numunelerde 28. gün sonunda ağırlık kaybı olduğu görülmüştür. Bu numunenin bir diğer özelliği ise aynı bileşimdeki sentezlenen ve ticari polimerler ile üretilen filmlere yapılan şişme testinin 28. gününün sonunda da ağırlık artışı gözlenen tek numune olmasıdır. Ayrıca doku adezyonu önleyici amaçla kullanılan ve ticari bir ürün olan İnterguard® membranın da üretilen filmlerin aksine tamamen çözünmeye uğradığını, çözünmeye uğramadığı süre içerisinde de hızla formunu kaybederek işlevini yitirdiği analiz sonucunda gözlemlenmiştir.

Çizelge 5.17 Üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları

			in vitro Degredasyon Testi Zaman Noktaları				
Numune Bileşimi	**Film Çözücüsü**	**Deney Ortamı**	**1. Gün [%]**	**2. Gün [%]**	**3. Gün [%]**	**7. Gün [%]**	**28. Gün [%]**
Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) (Sentezlenen Ürün)	Kloroform	PBS	4,16666	3,89610	4,71204	4,59770	4,724
	Kloroform	Distile Su	4,25531	3,00751	5,71428	5,62770	6,722
	Diklorom.	PBS	1,8276	1,44927	4,27350	0	0
	Diklorom.	Distile Su	0,76923	1,81818	0,99009	3,09278	0,970
Poli(%70 L - co - %30 D, L - laktit) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	3,72670	3,5	5,71428	5,3892	8,888
	Kloroform	Distile Su	2,46913	2,85714	6,21468	5,0761	6,756
	Diklorom.	PBS	1	2	9,7345	2,2831	6,716
	Diklorom.	Distile Su	3,73134	1,62162	0,8196	1,81818	8,839
Poli(%70 L - laktit - co - %30 kaprolakton) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	1,08108	0	2,12765	0,72463	1,212
	Kloroform	Distile Su	0,88495	1,58730	2,79720	0	2,395
	Diklorom.	PBS	1,875	0,84033	0,625	0	2,124
	Diklorom.	Distile Su	0	0	0	0	2,142857
Poli(%50 D, L - laktit - co - %50 glikolit) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	4,85074	4,819277	6,882591	6,508875	34,146
	Kloroform	Distile Su	5,13698	5,084745	8,496732	6,896551	35,526
	Diklorom.	PBS	3,44827	3,196347	3,501945	4,487179	23,943
	Diklorom.	Distile Su	3,40136	3,636363	6,626506	3,361344	26,282
Poli(%85 L - laktit - co - %15 glikolit) (Ticari Ürün)	Kloroform	PBS	3,97350	2,912621	4,059040	5,263157	8,4070
	Kloroform	Distile Su	2,87769	4,918032	5,172413	5,223880	9,8712
	Diklorom.	PBS	4	2,985074	4,166666	1,063829	7,2968
	Diklorom.	Distile Su	1,02040	0	2,325581	3,125	4,7619
İnterguard® Okside Rejenere Selüloz Membran	-	PBS	19,2982	100	100	100	100
	-	Distile Su	11,7647	12,59842	14,4	16,10738	100

%70 L + %30 D, L – laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak hazırlanan filmler hem distile su içerisinde hem de PBS içerisinde çok benzer degredasyon eğilimi göstermişlerdir. Numuneler 1. günün sonunda yaklaşık olarak %4 degredasyona uğrarken 28. gün sonunda bu değer PBS içerisinde %4'e; distile su içerisinde ise %6'ya çıkmıştır. Aynı polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak hazırlanan filmlerde ise PBS içerisinde 28. gün sonunda herhangi bir ağırlık kaybı gözlenmemiştir. Numune PBS içerisinde 1, 2, ve 3. günler sonunda ağırlık kaybına uğrarken 7. ve 28. günlerde herhangi bir ağırlık kaybı gözlenememiştir. Yine aynı numune şişme testi sonucunda da bulunduğu gruptaki numunelerden farklı olarak 28. gün sonunda ağırlık artışı göstermiştir. Söz konusu numunenin distile su içerisinde ise 28. gün sonunda %0,97 oranında ağırlık kaybına uğradığı görülmüştür. Şekil 5.94'te sentez sonucu elde edilen polimerler ile hazırlanan numunelerin in vitro degredasyon testlerinin sonuçları verilmiştir.



Şekil 5.94 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip sentezlenmiş polimerler ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları

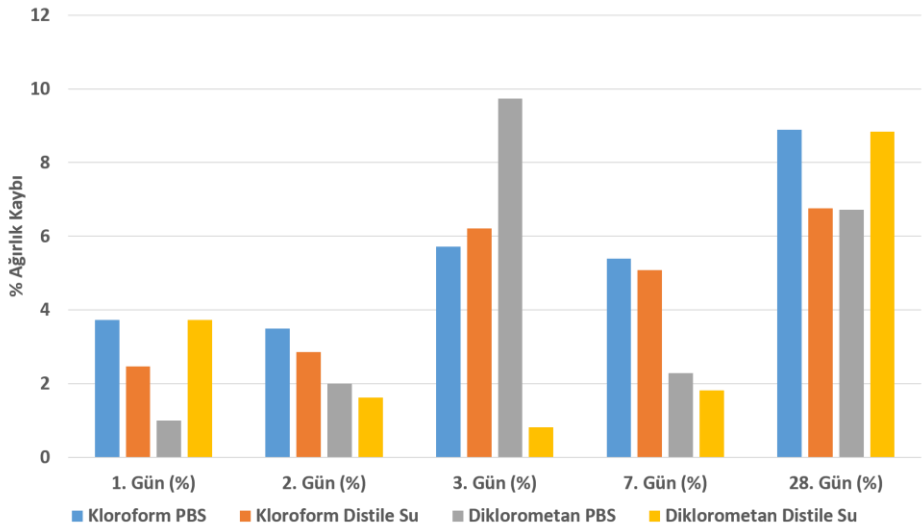
Sentezlenen polimerler kullanılarak hazırlanan numunelerin 28 günlük degredasyon testleri sonucunda elde edilen sonuçlarından hareketle vücut içerisinde görev yapabileceği süre modellenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda numunelerin 1., 2., 3., 7. ve 28. gündeki degredasyon hızlarına göre in vitro ortamdaki çözünmeden kalacakları süre hesaplanmış olup sonuçlar Çizelge 5.18'de verilmiştir.

Çizelge 5.18 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip sentezlenmiş polimerler ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri

		Degredasyon Testi Zaman Noktasına Göre Filmlerin %100 Çözünmeye Uğrayacakları Süre				
Film Çözücüsü	**Deney Ortamı**	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**7. Gün**	**28. Gün**
Kloroform	PBS	24 gün	51,3 gün	63,6 gün	152,2 gün	592,6 gün
Kloroform	Distile Su	23,5 gün	66,5 gün	52,5 gün	124,3 gün	416,5 gün
Diklorometan	PBS	54,7 gün	138 gün	70,2 gün	-	-
Diklorometan	Distile Su	130 gün	110 gün	303 gün	226,3 gün	2883,9 gün

Sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin çözünme süreleri karşılaştırıldığında kloroform ile üretilen filmlerin 28. gün zaman noktasındaki ağırlık kaybı hızına göre ortalama 504,5 günde %100 çözünmeye uğrayacağı görülmektedir. Bir başka deyişle söz konusu filmlerin 16 ay süre ile in vitro ortamda çözünmeden kalması beklenmektedir. Diklorometan ile üretilen filmlerde ise sonuçlar kloroform ile üretilen filmlere göre büyük oranda farklılık göstermiştir. PBS içerisinde test edilen numune daha önce de belirtildiği gibi 7. ve 28. günlerde ağırlık kaybına uğramadığından çözünme süresi ile ilgili bir modelleme yapılamamıştır. Distile su içerisinde test edilen numunenin ise 28. gün sonundaki ağırlık kaybı hızına göre tamamen çözünmeyi 2883,9 günde tamamlayacağı hesplanmıştır.

%70 L + %30 D, L – laktit bileşiminde ticari polimerler kullanılarak hazırlanan filmler hem PBS hem de distile su içerisinde zaman noktalarına bağlı olarak lineer biçimde çözünme gerçekleştirmişlerdir. Şekil 5.95'te numunelerin degredasyon testi sonuçları yer alırken numunelerin lineere yakın degredasyon eğilimi şekildeki grafikten takip edilebilmektedir.



Şekil 5.95 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları

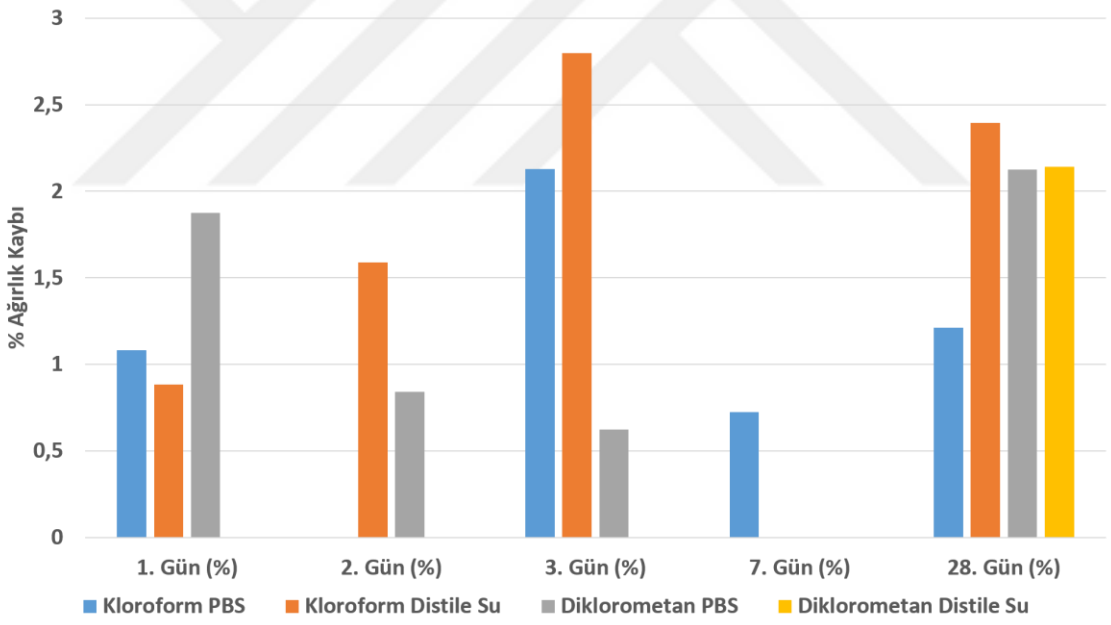
%70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin 28 günlük degredasyon testleri sonucunda elde edilen sonuçlarından hareketle vücut içerisinde görev yapabileceği süre modellenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda numunelerin 1., 2., 3., 7. ve 28. gündeki degredasyon hızlarına göre in vitro ortamdaki çözünmeden kalacakları süre hesaplanmış olup sonuçlar Çizelge 5.19'da verilmiştir.

Çizelge 5.19 %70 L + %30 D, L – laktit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri

		Degredasyon Testi Zaman Noktasına Göre Filmlerin %100 Çözünmeye Uğrayacakları Süre				
Film Çözücüsü	**Deney Ortamı**	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**7. Gün**	**28. Gün**
Kloroform	PBS	26,8 gün	57,1 gün	52,5 gün	129,8 gün	315 gün
Kloroform	Distile Su	40,5 gün	70 gün	48,2 gün	137,9 gün	414,4 gün
Diklorometan	PBS	100 gün	100 gün	30,8 gün	306,6 gün	416,8 gün
Diklorometan	Distile Su	26,8 gün	123,3 gün	366 gün	385 gün	316,7 gün

Çizelge 5.19'da da görülebileceği üzere %70 L ve %30 D, L laktit monomer bileşimine sahip numunelerin 7. ve 28. gün sonundaki degredasyon hızlarına göre tamamen çözünmenin gerçekleşeceği süre yaklaşık olarak 1 yıldır. Numuneler aynı bileşimde sentezlenen polimerler ile üretilen filmler ile kıyaslandığında, sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin çözünme süresinin ticari polimerler ile üretilen filmlerin çözünme süresinin 1,5 katı olduğu görülmektedir.

%70 L + %30 kaprolakton bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin, D, L – laktit monomerini içeren polimerlere göre daha kristalin yapıda olan kaprolakton monomerini içermesi nedeniyle yapının kristalinitesinin yüksek olması beklenmektedir. Bu doğrultuda kristalin yapıların birim sürede daha az ağırlık kaybına uğraması beklenir. in vitro degredasyon testi çalışmalarında da Şekil 5.96'da görülebileceği üzere kaprolakton içeren ürünler diğer numunelere göre çok daha düşük hızda çözünmüşlerdir.



Şekil 5.96 %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları

%70 L + %30 kaprolakton bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin 28 günlük degredasyon testleri sonucunda elde edilen sonuçlarından hareketle vücut içerisinde görev yapabileceği süre modellenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda

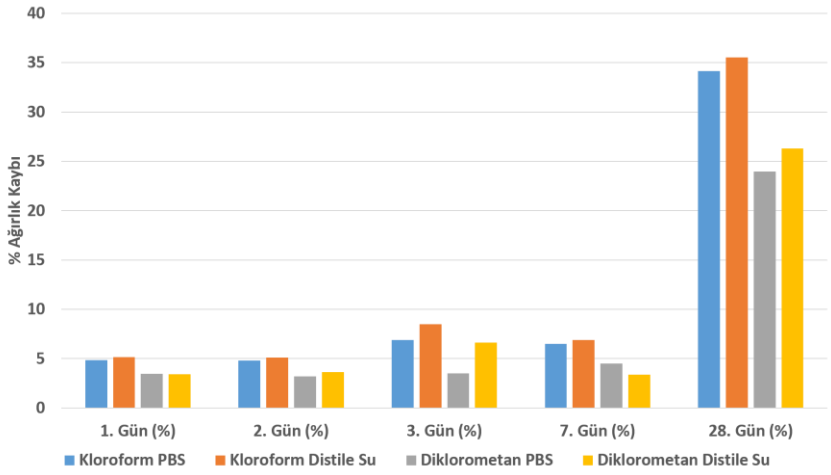
numunelerin 1., 2., 3., 7. ve 28. gündeki degredasyon hızlarına göre in vitro ortamdaki çözünmeden kalacakları süre hesaplanmış olup sonuçlar Çizelge 5.20'de verilmiştir.

Çizelge 5.20 %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri

		Degredasyon Testi Zaman Noktasına Göre Filmlerin %100 Çözünmeye Uğrayacakları Süre				
Film Çözücüsü	**Deney Ortamı**	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**7. Gün**	**28. Gün**
Kloroform	PBS	92,5 gün	-	141 gün	966 gün	2310 gün
Kloroform	Distile Su	113 gün	126 gün	107,2 gün	-	1169 gün
Diklorometan	PBS	53,3 gün	238 gün	480 gün	-	1317,6 gün
Diklorometan	Distile Su	-	-	-	-	1306,6 gün

Çizelge 5.20'de de görülebileceği üzere kaprolakton monomerinin etkisi ile filmlerin çözünme sürelerinde büyük oranda artış meydana geldiği görülmüştür. 28. gün sonundaki degredasyon hızına göre 4 sene ve daha üstü çözünme süresine sahip olduğu görülen numunelerin bazı zaman noktalarında ağırlık kaybı göstermemesi nedeniyle ilgili noktalara ait degredasyon süreleri hesaplanamamıştır.

%50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin, amorf monomerler kullanılarak sentezlenen polimerler ile üretilmesi nedeniyle yapının kristalinitesinin düşük olması beklenmektedir. Bu doğrultuda kristalin yapıların birim sürede daha fazla ağırlık kaybına uğraması beklenir. in vitro degredasyon testi çalışmalarında da Şekil 5.97'de görülebileceği üzere söz konusu filmler diğer numunelere göre çok daha yüksek hızda çözünmüşlerdir.



Şekil 5.97 %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları

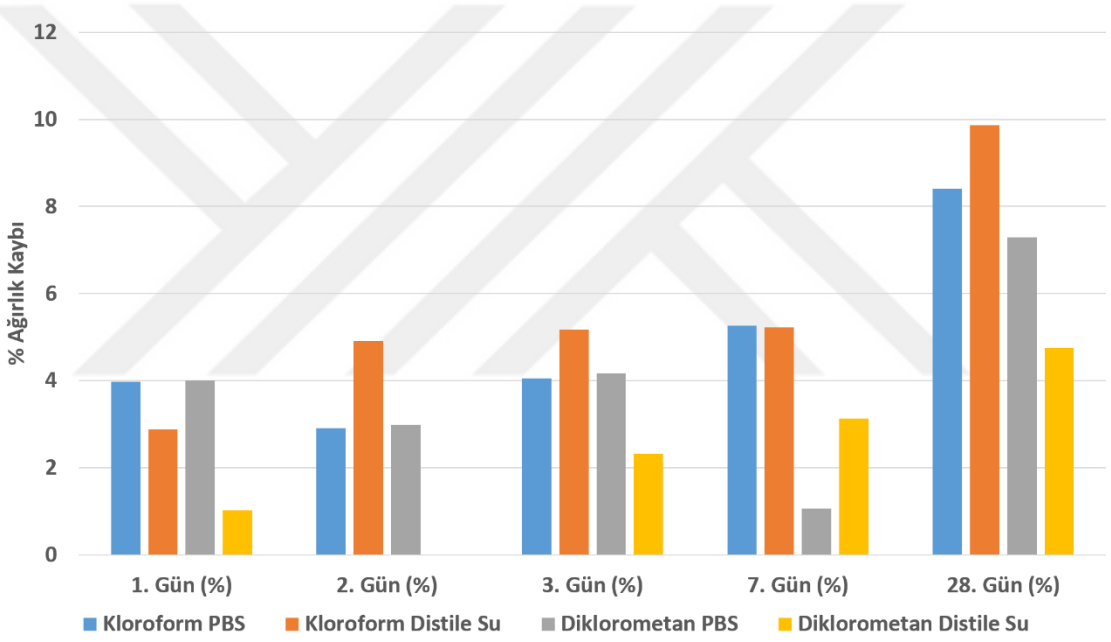
Şekilden de takip edilebileceği üzere numunelerin 28. gün sonunda asgari ve yaklaşık olarak ağırlıklarının ¼'ünü kaybettiği gözlemlenmiştir. %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin 28 günlük degredasyon testleri sonucunda elde edilen sonuçlarından hareketle vücut içerisinde görev yapabileceği süre modellenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda numunelerin 1., 2., 3., 7. ve 28. gündeki degredasyon hızlarına göre in vitro ortamdaki çözünmeden kalacakları süre hesaplanmış olup sonuçlar Çizelge 5.21'de verilmiştir.

Çizelge 5.21 %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri

		Degredasyon Testi Zaman Noktasına Göre Filmlerin %100 Çözünmeye Uğrayacakları Süre				
Film Çözücüsü	**Deney Ortamı**	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**7. Gün**	**28. Gün**
Kloroform	PBS	20,6 gün	41,5 gün	43,5 gün	107,5 gün	82 gün
Kloroform	Distile Su	19,4 gün	39,3 gün	35,3 gün	101,5 gün	78,8 gün
Diklorometan	PBS	29 gün	62,5 gün	85,6 gün	156 gün	116,9 gün
Diklorometan	Distile Su	29,4 gün	55 gün	45,2 gün	208,2 gün	106,5 gün

Çizelge 5.21'de de görülebileceği üzere %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşiminde ticari polimer kullanılarak üretilen filmlerin tamamen çözünmenin gerçekleşmesi için beklenen sürelerin diğer numunelere göre çok daha kısadır. Numunelerin yaklaşık 3 4 aylık süre içerisinde tamamen çözünmesi beklenmektedir.

%85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin, içerdiği yüksek L - laktit miktarı nedeni ile ağırlıklı olarak kristalin yapıda olması beklenmektedir. Bu doğrultuda filmlerin degredasyon sürelerinin görece olarak uzun olacağı düşünülmektedir. Şekil 5.98'de %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin PBS ve distile su içerisindeki in vitro degredasyon davranışları görülmektedir.



Şekil 5.98 %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçları

Şekil 5.98de de görülebileceği üzere degredasyon zaman noktalarındaki artışa paralel olarak filmlerin ağırlık kaybı oranlarında da artış görülmüş olup; bu artış lineere yakın bir biçimde seyretmiştir. %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin 28 günlük degredasyon testleri sonucunda elde edilen sonuçlarından hareketle vücut içerisinde görev yapabileceği süre modellenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda numunelerin 1., 2., 3., 7. ve 28. gündeki degredasyon

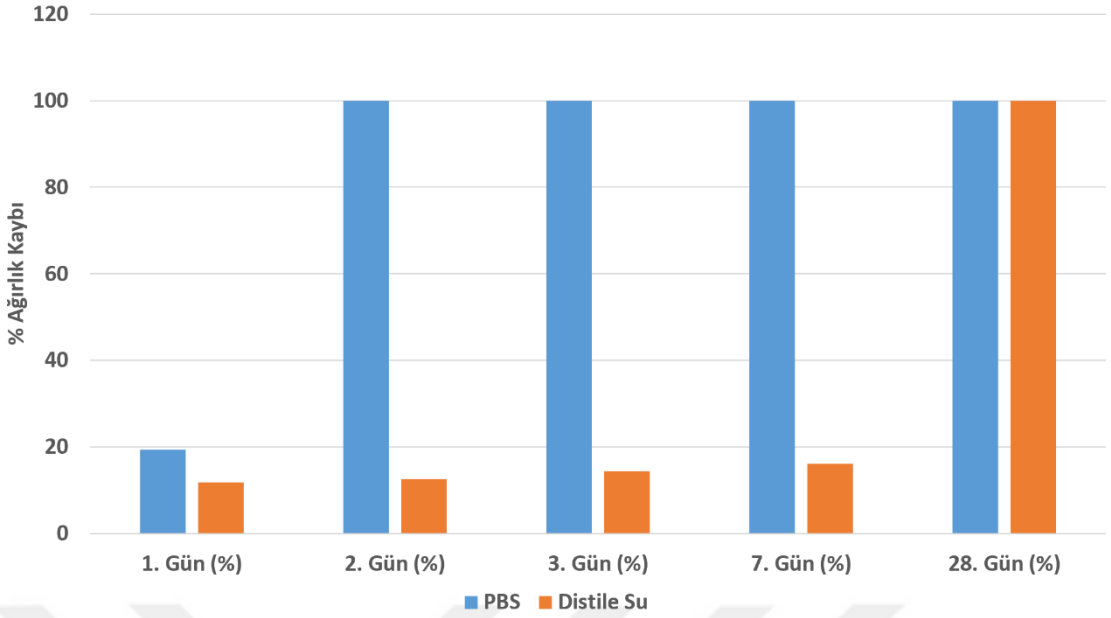
hızlarına göre in vitro ortamdaki çözünmeden kalacakları süre hesaplanmış olup sonuçlar Çizelge 5.22'de verilmiştir.

Çizelge 5.22 %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerin in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri

		Degredasyon Testi Zaman Noktasına Göre Filmlerin %100 Çözünmeye Uğrayacakları Süre				
Film Çözücüsü	**Deney Ortamı**	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**7. Gün**	**28. Gün**
Kloroform	PBS	25,1 gün	68,6 gün	73,9 gün	133 gün	333 gün
Kloroform	Distile Su	34,7 gün	40,6 gün	58 gün	134 gün	283,6 gün
Diklorometan	PBS	25 gün	67 gün	72 gün	658 gün	383,7 gün
Diklorometan	Distile Su	98 gün	-	129 gün	224 gün	588 gün

Çizelge 5.22'den de takip edilebileceği üzere numunelerin 28. gün degredasyon hızına göre tamamen çözünmeleri için gereken süre yaklaşık olarak 1 yıl civarındadır. Numunenin bu yönüyle %70 L ve %30 D, L laktit bileşiminde sentezlenen ve ticari olarak temin edilen polimerler ile hazırlanan filmler ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

İnterguard® marka, okside rejenere selüloz esaslı doku adezyonu önleyici membranın in vitro degredasyon davranışı da deneysel çalışmalar kapsamında incelenmiş olup; üretilen filmlerin degredasyon özellikleri ile İnterguard® membranın degredasyon özellikleri kıyaslanmıştır. Şekil 5.99'da İnterguard membranın in vitro degredasyon testi sonuçları yer almaktadır.



Şekil 5.99 İnterguard® marka ticari doku adezyonu önleyici membranın in vitro degredasyon testi sonuçları

Şekil 5.99'da da görülebileceği üzere membran PBS içerisinde 2. günün sonunda tamamen çözünmeye uğramaktadır. Membranın distile su içerisinde tamamen çözünme süresi 7-28 gün arasında olmasına karşın; bu süre de üretilen filmlere kıyasla çok kısadır. Bu doğrultuda membranın in vitro degredasyon ömürünün çok kısa olduğu; üretilen filmlerin İnterguard membran ile kıyaslanamayacak kadar uzun bir çözünme süresine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 5.23'te İnterguard® membranın zaman noktalarına bağlı olarak tamamen çözünmesinin gerçekleşmesi için beklenen süre yer almaktadır.

Çizelge 5.23 İnterguard® marka ticari doku adezyonu önleyici membranın in vitro degredasyon testi sonuçlarına göre çözünme süreleri

	Degredasyon Testi Zaman Noktasına Göre Filmlerin %100 Çözünmeye Uğrayacakları Süre				
Deney Ortamı	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**7. Gün**	**28. Gün**
PBS	5,18 gün	-	-	-	-
Distile Su	8,5 gün	15,8 gün	20,8 gün	43,4 gün	-

5.2.6 Üretilen Filmlerin Karakterizasyonuna Ait Genel Sonuçlar ve Değerlendirmeler

Deneysel çalışmalar kapsamında üretilen filmlere, filmlerin doku adezyonu önleyici bariyer uygulamalarında uygulanabilirliğini tayin etmek için, bir dizi analiz yapılmıştır. Yapılan bu analizler kapsamında ilk olarak filmlerin el ve göz ile kabaca muayenesi yapılmıştır. Bu sayede filmlerin esneklik, şeffaflık, hava kabarcığı içerip içermeme gibi temel özellikleri incelenmiştir. Ardından filmler dinamik mekanik analize tabi tutularak filmlerin termomekanik özellikleri incelenmiş ve kristal yapıları hakkında yorumlamalar yapılmıştır. Nihai olarak ise filmlerin vücut içerisindeki performanslarını belirlemek amacıyla in vitro ortamda şişme ve degredasyon testleri uygulanmıştır. Çözücü içerisinde filmlerin davranışlarının belirlendiği şişme ve in vitro degredasyon testlerinin desteklenmesi için filmlerin yüzey özelliklerinin tayinine ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle filmlerin temas açıları ölçülerek yüzey özellikleri incelenmiş, hidrofilikliğin şişme ve degredasyona olan etkisi takip edilmiştir. Ayrıca kristalin yapının da şişme ve degredasyon davranışına doğrudan etki etmesi beklendiğinden DMA ile elde edilen eğriler üzerinden filmlerin termomekanik özellikleri takip edilmiş ve termomekanik özellikler ile çözücü içerisindeki davranış ilişkilendirilmiştir.

Çizelge 5.24'te film numunelerinin bileşimi ve filmlerin hazırlanmasında kullanılan çözücü değişkenlerine bağlı olarak analiz sonuçları verilmiştir. Çizelge 5.24'te yer alan 25°C'deki depolama moldülü ve camsı geçiş noktası (T_g) dinamik mekanik analiz ile, ortalama temas açısı temas açısı ölçümü analizi ile bulunmuş olup; yüzde şişme ve çözünme değerleri 28 günlük testin, son gününde elde edilen değerleri yansıtmaktadır.

Çizelge 5.24'te görülebileceği üzere filmlerin büyük bir çoğunluğu kuruma sonrası esnekliğini kaybetmemişlerdir. Bu durum filmlerin farklı geometrilere uygulanmasını mümkün kılan bir özelliktir. Esnekliğinin yanında filmlerin şeffaflığını da koruması ise filmlerin doku adezyonu önleyici bariyer uygulamalarında hem klinisyene hareket kabiliyeti vermesini hem de uygulama sonrası yaranın takip edilebilmesini sağlamaktadır.

Çizelge 5.24 Filmlere uygulanan karakterizasyon çalışmalarının sonuçları

Polimer Bileşimi	Film Çözücüsü	El ve Göz ile Muayene			Depolama Modülü [GPa]	T_g [°C]	Ortalama Temas Açısı	%Şişme		%Çözünme	
		Esneklik	Şeffaflık	Hava Kabarcığı				PBS	Dis. Su	PBS	Dis. Su
%70 L + %30 D, L - laktit (Sentezlenen Ürün)	Kloroform	Esnek	Şeffaf	Yok	2300	59,27	72,67°	-3,9	-2,5	4,7	6,7
%70 L + %30 D, L - laktit (Sentezlenen Ürün)	Diklorometan	Esnek Değil	Şeffaf	Yok	2400	66,35	64,17°	0	2,9	0	0,9
%70 L + %30 D, L - laktit	Kloroform	Esnek	Şeffaf	Var	1106	-	90,39°	-5,5	-5,4	8,8	6,7
%70 L + %30 D, L - laktit	Diklorometan	Orta Esneklikte	Şeffaf	Yok	1521	68,18	65,46°	-3,7	-7,7	6,7	8,8
%70 L - laktit + %30 kaprolakton	Kloroform	Esnek	Şeffaf	Yok	1132	34,84	89,49°	0	-1,2	1,2	2,4
%70 L - laktit + %30 kaprolakton	Diklorometan	Esnek	Şeffaf	Yok	3989	31,07	71,94°	-0,8	-1,4	2,1	2,1
%50 D, L - laktit + %50 glikolit	Kloroform	Esnek	Şeffaf	Var	1028	40	79,95°	3,4	13,8	34,1	35,5
%50 D, L - laktit + %50 glikolit	Diklorometan	Esnek	Şeffaf	Yok	2801	43,58	74,99°	8,4	-6,4	23,9	26,2
%85 L - laktit + %15 glikolit	Kloroform	Esnek	Şeffaf	Var	2452	43,63	82,03°	-7,5	-8,5	8,4	9,8
%85 L - laktit + %15 glikolit	Diklorometan	Esnek	Şeffaf	Var	1638	-	85,98°	-6,4	-4,1	7,2	4,7

%70 L + %30 D, L - laktit bileşiminde sentezlenen polimer ile üretilen filmlerden kloroform çözücüsü ile hazırlanan filmde şişme testi sonrası ağırlık kaybı gözlenirken, diklorometan ile hazırlanan filmlerde ağırlık artışı meydana geldiği gözlemlenmiştir. in vitro degredasyon testinde ise kloroform ile hazırlanan filmin, diklorometan ile hazırlanan filme göre daha hızlı çözünme gösterdiği görülmüştür. Söz konusu veriler filmlerin temas açıları ile kıyaslandığında, temas açısındaki artışın çözünme davranışını hızlandırabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

%70 L + %30 D, L - laktit bileşiminde ticari polimer kullanılarak kloroform ile hazırlanan filmin temas açısı 90,39°, diklorometan ile hazırlanan filmin temas açısı ise 65,46° olarak bulunmuştur. Söz konusu filmlerde, sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerden farklı olarak, filmlerin hazırlandığı çözücü değişse bile şişme ve çözünme eğilimlerinin benzerlik gösterdiği görülmektedir. Bir diğer yandan %70 L + %30 D, L - laktit bileşiminde ticari polimer kullanılarak hazırlanan filmlerin şişme ve çözünme davranışlarının, %70 L + %30 D, L - laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak hazırlanan filmlerin şişme ve çözünme davranışlarına paralellik gösterdiği görülmüştür.

%70 L + %30 D, L - laktit bileşimindeki hem sentezlenen hem de ticari polimer kullanılarak üretilen filmlerin şişme ve çözünme davranışlarının Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında PLA için elde ettiği değerler ile benzeştiği görülmüştür. Surrao ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettiği şişme değerleri pozitif değerlerde iken, tez çalışması kapsamında %70 L + %30 D, L - laktit bileşiminde sentezlenen polimer ve diklorometan çözücüsü ile üretilen filmlerde de benzer olarak pozitif değerde şişme gözlenmiştir. Bir diğer yandan Surrao ve arkadaşları çalışmaları sonucu elde ettikleri filmlerin çözünme miktarlarını yaklaşık olarak %0,1 olarak bulurken, tez çalışmamız kapsamında üretilen filmlerin çözünme değerleri Çizelge 5.24'te de görülebileceği gibi daha yüksek bulunmuştur [178], [179].

%70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer kullanılarak kloroform ve diklorometan çözücüleri ile üretilen filmlerde esneklik ve hava kabarcığı oluşumu yönünden bir sorun gözlemlenmemiştir. %70 L + %30 D, L - laktit bileşimine sahip polimere göre yapısındaki D, L laktit ve kaprolakton değişikliği sebebiyle daha kristalin özellik taşıması beklenen filmlerin, temas açıları da üretilen diğer filmlere göre görece

olarak yüksek çıkmıştır. Bu doğrultuda diğer filmlere göre daha hidrofobik yapıda olan %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimindeki filmler, kristalin yapılarının da etkileriyle hem şişme testinde hem de in vitro degredasyon testinde çok az bir miktar ağırlık değişimine uğramışlardır. Bu doğrultuda filmlerin vücut içerisindeki görev yapabileceği sürenin diğer filmlere kıyasla uzun olması beklenmektedir.

%50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimindeki polimerlerin in vivo ortamda hızlı çözünmesi beklenmektedir. Bu doğrultuda yapılan in vitro degredasyon testleri de 28 gün sonunda diklorometan ile hazırlanan filmin PBS içerisinde %23,9'unun çözündüğünü gösterirken, yine aynı bileşimde polimer ve kloroform çözücüsü ile hazırlanan filmin distile su içerisinde %35,5'inin çözündüğünü göstermektedir. Bir başka husus da kloroform ile hazırlanan filmlerde gaz kabarcıklarının giderilememesidir. Bu nedenle de filmlerin çözünme hızında bu denli artış meydana geldiği düşünülmektedir.

%85 L - laktit + %15 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ile üretilen filmlerden hem kloroform çözücüsünün hem de dikorometan çözücüsünün kullanıldığı filmlerde hava kabarcığı oluşumu gözlemlenmiştir. Ayrıca %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimindeki polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen filmin, deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçların aksine, %85 L - laktit + %15 glikolit bileşimindeki polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filmden daha yüksek temas açısına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca filmlerin şişme ve degredasyon profillerinin %70 L + %30 D, L - laktit bileşimine sahip ticari ve sentezlenmiş polimer ile üretilen filmlere benzediği de görülmüştür.

Navarro ve arkadaşları saf PLA içerikli film ürettikleri çalışmalarında PLA numunelerin temas açısını 73,59° olarak bulmuşlardır [186]. Deneysel çalışmalarda laktit içerikli polimer ile üretilen filmlerin temas açılarının da bu yönüyle ilgili literatüre benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Deneysel çalışmalar kapsamında üretimi gerçekleştirilen filmlere yapılan dinamik mekanik analiz sonucunda elde edilen depolama modülü ve camsı geçiş noktaları arasında bir ilişki kurulabilecek değerler elde edilememiştir. Çizelge 5.24'te de görülebileceği üzere diklorometan çözücüsü ile üretilen filmler, kloroform çözücüsü ile üretilen filmlere kıyasla daha yüksek termomekanik dayanıma sahiptir. Numuneler

arasında en yüksek dayanıma %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimindeki ticari polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak üretilen film sahip iken; %70 L - laktit + %30 D, L - laktit bileşiminde sentezlenen polimer ile üretilen filmlerin 2300 - 2400 GPa depolama modülüne sahip oldukları görülmüştür. Yine Çizelge 5.24'ten takip edilebileceği üzere yüksek depolama modülüne sahip filmlerin uzun degredasyon sürelerine sahip olduğu görülmüştür. Dinamik mekanik analiz sonucu elde edilen veriler tez çalışması boyunca incelenen literatür ile büyük farklılıklar göstermiştir. Bu nedenle elde edilen verilerin ilgili literatür ile kıyaslanmasında güçlük yaşanırken, filmlerin kendi aralarında göreceli biçimde dayanımlarının karşılaştırılması yapılabilmiştir.

Deneysel çalışmalar kapsamında okside rejenere selüloz esaslı İnterguard° marka doku adezyonu önleyici membrana da şişme ve degredasyon testi uygulanmıştır. Yapılan testler sonucu membranın distile su içerisinde 7-28 gün arasında, fosfat tamponlu tuz içerisinde ise 2 günlük süre içerisinde tamamen çözünmeye uğradığı görülmüştür. Bu doğrultuda deneysel çalışmalar kapsamında üretilen filmlerin çözünme olmaksızın görev yapabilecekleri sürenin ticari bir ürün olan Interguard®'ın çözünmeden görev yapabileceği sürenin çok daha üzerinde olduğu görülmüştür.

Deneysel çalışmalar kapsamında üretimi gerçekleştirilen film numunelerine yapılan in vitro degredasyon analizi sonucu elde edilen veriler kullanılarak filmlerin in vitro ortamda tamamen çözünmeye uğraması için geçmesi beklenen süre hesaplanmıştır. Bu hesap sonucu elde edilen veriler kullanılarak filmlerin adezyon önleyici bariyer uygulamalarında potansiyel kullanımı sonucu çözünmeye uğrayacakları süre modellenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda %50 D, L - laktit + %50 glikolit bileşimine sahip ticari polimer ve kloroform çözücüsü kullanılarak üretilen filmin 78 gün ile en kısa degredasyon ömrüne sahip film olduğu, %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşimine sahip filmlerin ise degredasyon ömrünün yaklaşık 1300 gün ile üretilen filmler arasında en yüksek ortalamaya sahip olduğu görülmüştür. Sentezlenen %70 L - laktit + %30 D, L - laktit bileşimli polimer ve diklorometan çözücüsü kullanılarak hazırlanan filmin distile su içerisinde tamamen çözünmesi için gerekli olan süre 2300 gün civarında bulunsa da bu değerin ortalamanın çok dışında olması nedeniyle sağlıklı bir veri olarak kabul edilmemiştir. Aynı şekilde %70 L - laktit + %30 kaprolakton bileşiminde kloroform çözücüsü ile hazırlanan filmin de PBS içerisinde tamamen çözünme ömrünü 2300 günde

dolduracağı hesaplanırken; bu değerin ilgili filme ait ortalamaların çok dışında kalması nedeniyle bu verinin de sağlıksız yorumlara neden olacağı düşünülmüştür.

Filmlerin mekanik mukavemetinin arttırılması için plastikleştirici ilavesinin denendiği çalışmada beklenenin aksine numunenin termomekanik özelliklerinde artışa rastlanılamamıştır. Ancak PEG ilavesi ile filmlerin hem kalıptan ayrılma yeteneğinin arttırılması sağlanmış, hem de filmlerin hidrofilikliği arttırılabilmiştir.

5.3 Genel Sonuçlar

Tez çalışması kapsamında yürütülen deneysel çalışmalarda ilk olarak biyoemilebilir polimer sentezi gerçekleştirilmiş olup, ardından sentezlenen ve ticari biyoemilebilir polimerler kullanılarak doku adezyonu önleyici biyoemilebilir filmlerin üretimi üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Çalışmaların ilk adımını oluşturan biyoemilebilir polimer sentezi doğrultusunda deney koşullarının belirlenmesine yönelik olarak optimizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Optimizasyon çalışmaları kapsamında elde edilen veriler ve değerlendirmeler aşağıda sunulmuştur:

- Deneysel çalışmalar kapsamında biyoemilebilir polimer sentezinin gerçekleştirilmesi için literatür verilerine göre uygun başlatıcı $Sn(Oct)_2$ ve uygun polimerizasyon sıcaklığı 140°C olarak belirlenmiştir. Yine ilgili literatür incelenerek %70 L - laktit + %30 D, L - laktit oranı, 5000/1 monomer başlatıcı oranı ve 24 saat polimerizasyon süresi temel alınmış olup, başlatıcının kontrollü biçimde ilavesi için toluen ile konsantrasyonu belli bir $Sn(Oct)_2$ çözeltisinin hazırlanmasına karar verilmiştir.
- İlgili literatür incelendiğinde yüksek molekül ağırlığına sahip PLA'nın sentezi için ortamdaki suyun uzaklaştırılması gerektiği görülmüştür. Ayrıca başlatıcının toluen çözücüsü ile birlikte ilave edilmesi nedeniyle ortamdaki toluen buharının da uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu nedenle polimerizasyon işleminin başında, polimerizasyon ortamına vakum uygulanmış ve ardından sızdırmaz kapak ile ortamın hava ile ilişkisi kesilmiştir. Ancak uzun süren vakum etkisinin monomer ergiyiğinden monomer kristallerinin ayrılmasına neden olması sebebiyle vakum süresi 30 saniye olarak belirlenmiştir. Sentezlenen polimerlerin FT-IR

spektrumlarında toluene ait piklere rastlanılmaması ve GPC analizleri sonucunda yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin sentezlenebildiğinin görülmesi nedeniyle 30 saniyelik vakum süresinin etkili olduğuna karar verilmiştir.

- Sentezlenen polimerlerin kimyasal yapısının tayini için polimerlere FT-IR analizi uygulanmıştır. FT-IR analizi sonucu polimerlerde herhangi bir safsızlığa rastlanılmamıştır; ilgili literatür bilgilerine dayanılarak monomer - polimer dönüşümünün ve yüksek molekül ağırlıklı polimer sentezinin gerçekleştiği görülmüştür. Bu doğrultuda FT-IR analizleri polimer sentezinin uygun bir şekilde sentezlendiğini gösterse de, optimizasyon çalışmalarının sonuçlanması için kararın verilmesinde yeterli olmamıştır.
- Optimizasyon çalışmaları süresince denenen monomer/başlatıcı oranı ile polimer bileşiminin etkisi DSC analizi ile takip edilmiştir. Sentezlenen polimerlerde ilgili literatür ile uyumlu olarak ergime bölgesi görülmezken, polimerlerin camsı geçiş noktaları da literatür ile uyumluluk göstermiştir. Ancak yapılan anlizler sonucu elde edilen camsı geçiş noktası değerlerinin birbirine çok yakın olması nedeniyle optimizasyon çalışmalarının yorumlanmasında DSC analizi kullanılamamıştır. Bu nedenle molekül ağırlığının tayini ile optimizasyon çalışmaları sonuçlandırılmıştır.
- Sentezlenen polimerlerin molekül ağırlıkları GPC analizi ile belirlenmiştir. Analiz sonucunda 5000/1 monomer/başlatıcı oranı ve 24 saat polimerizasyon süresi proses parametreleri ile yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin sentezlenebildiği görülmüştür. Polimer bileşimi değişse dahi, yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin sentezlenebildiği gözlenmiştir. İlgili literatür dikkate alınarak elde edilen sonuçların daha verimli karşılaştırılabilinmesi amacıyla %70 L laktit ve %30 D, L laktit oranında monomer bileşimine sahip polimerlerin, film üretimi çalışmalarında kullanılmak üzere sentezlenmesine karar verilmiştir.
- Film üretimi için, sentezlenen ve ticari olarak temin edilen polimerlerden, hem kloroform hem de diklorometan çözücüsü kullanılarak film üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretimi gerçekleştirilen filmlerin yüzey ve termomekanik

özellikleri incelenerek, vücut içerisindeki davranışları in vitro degredasyon ve şişme testleri ışığında modellenmiştir.

- Sentezlenen polimer ile üretilen filmlerin termomekanik, yüzey, şişme ve degredasyon özelliklerinin, hem ticari muadil polimer ile üretilen filmler hem de literatür ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Bu doğrultuda filmlere yapılan analizlerin, polimer karakterizasyonu için yapılan analizleri doğruladığı görülmektedir.
- Hem sentezlenen hem de ticari polimer ile üretilen filmler içerisinde en yüksek dayanıma ve degredasyon süresine sahip olan filmlerin kaprolakton içeren polimerler olduğu görülmüştür. Ayrıca filmlerin termomekanik dayanımlarındaki artışa paralel olarak, degredasyon süresinde de artış meydana geldiği görülmüştür.
- Sentezlenen %70 L laktit ve %30 D, L laktit oranında monomer bileşimine sahip polimerler ile üretilen filmlerin, ticari muadil polimer ile üretilen filmlere göre daha yüksek depolama modülüne sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin daha yüksek hidrofilik yüzey yapısı gösterirken; ticari muadil polimerler ile üretilen filmlere göre daha uzun degredasyon süresi göstermişlerdir.
- Sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin, termomekanik ve biyolojik yönden muadil polimerler ile üretilen filmlerden üstün özelliklere sahip olduğu tez çalışması kapsamında yürütülen analizler sonucunda belirlenmiştir. Bu doğrultuda sentezlenen polimerler ile üretilen filmlerin doku adezyonu önleyici bariyer uygulamalarındaki geleceği de incelenmiş olup; üretilen ürünlerin ileri biyolojik testler sonucu ticarileşebilme potansiyelinin olduğu ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

[1] Boland, G.M. ve Weigel, R.J., (2006). "Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions", J Surg Res, 132: 3-12.

[2] Saed, G.M. ve Diamond, M.P., "Molecular Characterization of Postoperative Adhesions: The Adhesion Phenotype", The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 11: 307-314.

[3] De Vriese, A.S. Tilton, R.G. Mortier, S. ve Lameire, N.H., (2006). "Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia", Nephrol Dial Transplant, 21: 2549-2555.

[4] Lopez-Cabrera, M. Aguilera, A. Aroeira, L.S. Ramirez-Huesca, M. Perez-Lozano, M.L. Jimenez-Heffernan, J.A. Bajo, M.A. del Peso, G. Sanchez-Tomero, J.A. ve Selgas, R., (2006). "Ex vivo analysis of dialysis effluent-derived mesothelial cells as an approach to unveiling the mechanism of peritoneal membrane failure", Perit Dial Int, 26: 26-34.

[5] Jimenez-Heffernan, J.A. Aguilera, A. Aroeira, L.S. Lara-Pezzi, E. Bajo, M.A. del Peso, G. Ramirez, M. Gamallo, C. Sanchez-Tomero, J.A. Alvarez, V. Lopez-Cabrera, M. ve Selgas, R., (2004). "Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis", Virchows Arch, 444: 247-256.

[6] Yigit, O. Uslu Coskun, B. Coskun, H. Yilmaz, B. Alkan, S. Cinar, U. ve Dadas, B., (2004). "Efficacy of anti-adhesive barriers in secondary thyroidectomy: an experimental study", Laryngoscope, 114: 1668-1673.

[7] Cheong, Y.C. Laird, S.M. Li, T.C. Shelton, J.B. Ledger, W.L. ve Cooke, I.D., (2001). "Peritoneal healing and adhesion formation/reformation", Hum Reprod Update, 7: 556-566.

[8] Imudia, A.N. Kumar, S. Saed, G.M. ve Diamond, M.P., (2008). "Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development", Semin Reprod Med, 26: 289-297.

[9] Hellebrekers, B. ve Kooistra, T., (2011). "Pathogenesis of postoperative adhesion formation", British Journal of Surgery, 98: 1503-1516.

[10] Ellis, H. Moran, B.J. Thompson, J.N. Parker, M.C. Wilson, M.S. Menzies, D. McGuire, A. Lower, A.M. Hawthorn, R.J. ve O'Brien, F., (1999). "Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study", The Lancet, 353: 1476-1480.

[11] Nieuwenhuijzen, M. Reijnen, M. Kuijpers, J. ve Van Goor, H., (1998). "Small bowel obstruction after total or subtotal colectomy: a 10-year retrospective review", British Journal of Surgery, 85: 1242-1245.

[12] Trimbos-Kemper, T. Trimbos, J. ve Van Hall, E., (1985). "Adhesion formation after tubal surgery: results of the eighth-day laparoscopy in 188 patients", Fertility and sterility, 43: 395-400.

[13] Cates, W. Farley, T.M. ve Rowe, P.J., (1985). "Worldwide patterns of infertility: is Africa different?", The Lancet, 326: 596-598.

[14] Parker, M.C. Ellis, H. Moran, B.J. Thompson, J.N. Wilson, M.S. Menzies, D. McGuire, A. Lower, A.M. Hawthorn, R.J. ve O'Brien, F., (2001). "Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery", Diseases of the colon & rectum, 44: 822-829.

[15] Lower, A.M. Hawthorn, R.J. O'Brien, F. Buchan, S. ve Crowe, A.M., (2000). "The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study", BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 107: 855-862.

[16] Ward, B.C. ve Panitch, A., (2011). "Abdominal adhesions: current and novel therapies", Journal of surgical research, 165: 91-111.

[17] Boland, G.M. ve Weigel, R.J., (2006). "Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions", Journal of surgical research, 132: 3-12.

[18] Johns, A., (2001). "Evidence-based prevention of post-operative adhesions", Human Reproduction Update, 7: 577-579.

[19] Ait, M.S. Collinet, P. Cosson, M. Mariette, C. Triboulet, J. ve Vinatier, D., (2007). "[Interest in agents for adhesion prevention after gynecologic surgery]", Gynecologie, obstetrique & fertilite, 35: 290-296.

[20] Opitz, I. Van der Veen, H. Braumann, C. Ablassmaier, B. Führer, K. ve Jacobi, C., (2003). "The influence of adhesion prophylactic substances and taurolidine/heparin on local recurrence and intraperitoneal tumor growth after laparoscopic-assisted bowel resection of colon carcinoma in a rat model", Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques, 17: 1098-1104.

[21] Wallwiener, M. Brucker, S. Hierlemann, H. Brochhausen, C. Solomayer, E. ve Wallwiener, C., (2006). "Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model", Fertility and sterility, 86: 1266-1276.

[22] Marshburn, P.B. Meek, J.M. Gruber, H.E. Gordon, B.E. Norton, J.H. ve Hurst, B.S., (2004). "Preoperative leuprolide acetate combined with Interceed optimally reduces uterine adhesions and fibrosis in a rabbit model", Fertility and sterility, 81: 194-197.

[23] Oh, S.H. ve Lee, J.H., (2013). "Hydrophilization of synthetic biodegradable polymer scaffolds for improved cell/tissue compatibility", Biomedical Materials, 8: 014101.

[24] Alexander, H. Brunski, J.B. Cooper, S.L. Hench, L.L. Hergenrother, R. Hoffman, A. Kohn, J. Langer, R. Peppas, N. ve Ratner, B., (1996). "Classes of materials used in medicine", Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine: 37-130.

[25] Lih, E. Oh, S.H. Joung, Y.K. Lee, J.H. ve Han, D.K., (2015). "Polymers for cell/tissue anti-adhesion", Progress in Polymer Science, 44: 28-61.

[26] Stark, H.H. Boyes, J. Johnson, L. ve Ashworth, C., (1977). "The use of paratenon, polyethylene film, or silastic sheeting to prevent restricting adhesions to tendons in the hand", The Journal of Bone & Joint Surgery, 59: 908-913.

[27] Yamaoka, T. Takahashi, Y. Fujisato, T. Lee, C.W. Tsuji, T. Ohta, T. Murakami, A. ve Kimura, Y., (2001). "Novel adhesion prevention membrane based on a bioresorbable copoly (ester-ether) comprised of poly-L-lactide and Pluronic®: In vitro and in vivo evaluations", Journal of biomedical materials research, 54: 470-479.

[28] Puaux, J.-P. Banu, I. Nagy, I. ve Bozga, G., (2007). "A study of L-lactide ring-opening polymerization kinetics": Wiley-Blackwell, 111 River Street Hoboken NJ 07030-5774 USA.

[29] Degée, P. Dubois, P. Jacobsen, S. Fritz, H.G. ve Jérôme, R., (1999). "Beneficial effect of triphenylphosphine on the bulk polymerization of L, L-lactide promoted by 2-ethylhexanoic acid tin (II) salt", Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 37: 2413-2420.

[30] Eenink, M.J.D., (1987). Synthesis of biodegradable polymers and development of biodegradable hollow fibres for the controlled release of drugs: US Department of Commerce, NTIS.

[31] Schwach, G. Coudane, J. Engel, R. ve Vert, M., (1997). "More about the polymerization of lactides in the presence of stannous octoate", Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 35: 3431-3440.

[32] Kricheldorf, H.R. Kreiser-Saunders, I. ve Boettcher, C., (1995). "Polylactones: 31. Sn (II) octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study", polymer, 36: 1253-1259.

[33] Kricheldorf, H.R., (2000). "Tin-initiated polymerizations of lactones: mechanistic and preparative aspects": Wiley Online Library.

[34] Hyon, S.-H. Jamshidi, K. ve Ikada, Y., (1997). "Synthesis of polylactides with different molecular weights", Biomaterials, 18: 1503-1508.

[35] Siemann, U., (2005). Solvent cast technology–a versatile tool for thin film production, ed. Scattering Methods and the Properties of Polymer Materials. Springer, 1-14.

[36] Norroy, J., (2014). "Fabrication and surface modification of PLLA films for cardiovascular applications".

[37] Yang, W. Fortunati, E. Dominici, F. Kenny, J.M. ve Puglia, D., (2015). "Effect of processing conditions and lignin content on thermal, mechanical and degradative behavior of lignin nanoparticles/polylactic (acid) bionanocomposites prepared by melt extrusion and solvent casting", European Polymer Journal, 71: 126-139.

[38] Hsu, S.-T. ve Yao, Y.L., (2014). "Effect of Film Formation Method and Annealing on Morphology and Crystal Structure of Poly (L-Lactic Acid) Films", Journal of Manufacturing Science and Engineering, 136: 021006.

[39] Byun, Y. Whiteside, S. Thomas, R. Dharman, M. Hughes, J. ve Kim, Y.T., (2012). "The effect of solvent mixture on the properties of solvent cast polylactic acid (PLA) film", Journal of applied polymer science, 124: 3577-3582.

[40] Dunn, R. Lyman, M.D. Edelman, P.G. ve Campbell, P.K., (2001). "Evaluation of the SprayGel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit uterine horn adhesion models", Fertil Steril, 75: 411-416.

[41] Menzies, D. ve Ellis, H., (1990). "Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?", Annals of The Royal College of Surgeons of England, 72: 60-63.

[42] Falk, K. Lindman, B. Bengmark, S. Larsson, K. ve Holmdahl, L., (2001). "Sodium polyacrylate potentiates the anti-adhesion effect of a cellulose-derived polymer", Biomaterials, 22: 2185-2190.

[43] Ray, N.F. Denton, W.G. Thamer, M. Henderson, S.C. ve Perry, S., (1998). "Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994", J Am Coll Surg, 186: 1-9.

[44] Bristow, R.E. ve Montz, F.J., (2005). "Prevention of adhesion formation after radical oophorectomy using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier", Gynecol Oncol, 99: 301-308.

[45] Seifer, D.B. Diamond, M.P. ve DeCherney, A.H., (1990). "An appraisal of barrier agents in the reduction of adhesion formation following surgery", J Gynecol Surg, 6: 3-10.

[46] De Iaco, P.A. Stefanetti, M. Pressato, D. Piana, S. Dona, M. Pavesio, A. ve Bovicelli, L., (1998). "A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model", Fertil Steril, 69: 318-323.

[47] Yeo, Y. ve Kohane, D.S., (2008). "Polymers in the prevention of peritoneal adhesions", Eur J Pharm Biopharm, 68: 57-66.

[48] Bruggmann, D. Tchartchian, G. Wallwiener, M. Munstedt, K. Tinneberg, H.R. ve Hackethal, A., (2010). "Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options", Dtsch Arztebl Int, 107: 769-775.

[49] Brochhausen, C. Schmitt, V.H. Rajab, T.K. Planck, C.N. Kramer, B. Wallwiener, M. Hierlemann, H. ve Kirkpatrick, C.J., (2011). "Intraperitoneal adhesions--an

ongoing challenge between biomedical engineering and the life sciences", J Biomed Mater Res A, 98: 143-156.

[50] Ward, B.C. Kavalukas, S. Brugnano, J. Barbul, A. ve Panitch, A., (2011). "Peptide Inhibitors of MK2 Show Promise for Inhibition of Abdominal Adhesions", Journal of surgical research, 169: e27-e36.

[51] Beyene, R.T. Kavalukas, S.L. ve Barbul, A., (2015). "Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment", Current problems in surgery, 52: 271-319.

[52] Mazuji, M.K. Kalambaheti, K. ve Pawar, B., (1964). "Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone: Preliminary report", Archives of Surgery, 89: 1011-1015.

[53] Hull, T.L. Joyce, M.R. Geisler, D.P. ve Coffey, J.C., (2012). "Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch–anal anastomosis surgery for ulcerative colitis", British Journal of Surgery, 99: 270-275.

[54] Thompson, J. Paterson-Brown, S. Harbourne, T. Whawell, S. Kalodiki, E. ve Dudley, H., (1989). "Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: possible mechanism of adhesion formation", British Journal of Surgery, 76: 382-384.

[55] Vipond, M. Whawell, S. Dudley, H. ve Thompson, J., (1990). "Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions", The Lancet, 335: 1120-1122.

[56] Scottcoombes, D. Whawell, S. Vipond, M. ve Thompson, J., (1994). "Elective surgery inhibits intraperitoneal fibrinolysis": BLACKWELL SCIENCE LTD OSNEY MEAD, OXFORD, OXON, ENGLAND OX2 0EL.

[57] DiZerega, G., (1992). "The cause and prevention of postsurgical adhesions: a contemporary update", Progress in clinical and biological research, 381: 1-18.

[58] Gardner, E. ve Gray, D.J., (1969). "Anatomy: a regional study of human structure".

[59] Flessner, M.F., (1991). "Peritoneal transport physiology: insights from basic research", Journal of the American Society of Nephrology, 2: 122-135.

[60] Mutsaers, S.E. ve Wilkosz, S., (2007). Structure and function of mesothelial cells, ed. Peritoneal Carcinomatosis. Springer, 1-19.

[61] diZerega, G.S., (1996). "Biochemical events in peritoneal tissue repair", The European journal of surgery. Supplement.:= Acta chirurgica. Supplement: 10-16.

[62] Collen, D. ve Lijnen, H., (1995). "Molecular basis of fibrinolysis, as relevant for thrombolytic therapy", Thrombosis and haemostasis, 74: 167-171.

[63] Collen, D., (1980). "On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture", Thrombosis and haemostasis, 43: 77.

[64] Kluft, C. ve Los, N., (1981). "Demonstration of two forms of α 2-antiplasmin in plasma by modified crossed immunoelectrophoresis", Thrombosis research, 21: 65-71.

[65] Moroi, M. ve Aoki, N., (1976). "Isolation and characterization of alpha2-plasmin inhibitor from human plasma. A novel proteinase inhibitor which inhibits activator-induced clot lysis", Journal of Biological Chemistry, 251: 5956-5965.

[66] Kimura, S. ve Aoki, N., (1986). "Cross-linking site in fibrinogen for alpha 2-plasmin inhibitor", Journal of Biological Chemistry, 261: 15591-15595.

[67] Hoylaerts, M. Rijken, D. Lijnen, H. ve Collen, D., (1982). "Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin", Journal of Biological Chemistry, 257: 2912-2919.

[68] Lu, H.K. Wu, Z. Pauwels, P. Lijnen, H.R. ve Collen, D., (1992). "Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator (t-PA), single-chain urokinase-type plasminogen activator (u-PA) and K1K2Pu (a t-PA/u-PA chimera) in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog", Journal of the American College of Cardiology, 19: 1350-1359.

[69] Runge, M. Quertermous, T. ve Haber, E., (1989). "Plasminogen activators: the old and the new", Circulation, 79: 217-224.

[70] Blasi, F., (1993). "Urokinase and urokinase receptor: a paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness", Bioessays, 15: 105-111.

[71] Vassalli, J.-D. ve Pepper, M.S., (1994). "Membrane proteases in focus", Nature: International weekly journal of science, 370: 14-15.

[72] Sprengers, E. ve Kluft, C., (1987). "Plasminogen activator inhibitors", Blood, 69: 381-387.

[73] Kruithof, E. Tran-Thang, C. Ransijn, A. ve Bachmann, F., (1984). "Demonstration of a fast-acting inhibitor of plasminogen activators in human plasma", Blood, 64: 907-913.

[74] Van Mourik, J. Lawrence, D.A. ve Loskutoff, D.J., (1984). "Purification of an inhibitor of plasminogen activator (antiactivator) synthesized by endothelial cells", Journal of Biological Chemistry, 259: 14914-14921.

[75] Colucci, M. Paramo, J.A. ve Collen, D., (1985). "Generation in plasma of a fast-acting inhibitor of plasminogen activator in response to endotoxin stimulation", Journal of Clinical Investigation, 75: 818.

[76] Nachman, R.L. Hajjar, K.A. Silverstein, R. ve Dinarello, C., (1986). "Interleukin 1 induces endothelial cell synthesis of plasminogen activator inhibitor", The Journal of experimental medicine, 163: 1595-1600.

[77] Van Hinsbergh, V. Kooistra, T. van den Berg, E.A. Princen, H. Fiers, W. ve Emeis, J.J., (1988). "Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo", Blood, 72: 1467-1473.

[78] De Boer, J. Abbink, J. Brouwer, M. Meijer, C. Roem, D. Voorn, G. Lambers, J. Van Mourik, J. ve Hack, C., (1991). "PAI-1 synthesis in the human hepatoma cell line HepG2 is increased by cytokines--evidence that the liver contributes to acute phase behaviour of PAI-1", Thrombosis and haemostasis, 65: 181-185.

[79] Astedt, B. Hägerstrand, I. ve Lecander, I., (1986). "Cellular localisation in placenta of placental type plasminogen activator inhibitor", Thrombosis and haemostasis, 56: 63.

[80] Ellis, H., (1997). "The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction", The European journal of surgery. Supplement. : = Acta chirurgica. Supplement: 5-9.

[81] Attard, J.A.P. ve Maclean, A.R., (2007). "Adhesive small bowel obstruction: Epidemiology, biology and prevention", Canadian Journal of Surgery, 50: 291-300.

[82] Bizer, L.S. Liebling, R.W. Delany, H.M. ve Gliedman, M.L., (1981). "Small bowel obstruction: the role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction", Surgery, 89: 407-413.

[83] Stovall, T.G. Elder, R.F. ve Ling, F.W., (1989). "Predictors of pelvic adhesions", J Reprod Med, 34: 345-348.

[84] Molloy, D. Martin, M. Speirs, A. Lopata, A. Clarke, G. McBain, J. Ngu, A. ve Johnston, I.H., (1987). "Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program", Fertil Steril, 47: 450-455.

[85] Van Der Krabben, A.A. Dijkstra, F.R. Nieuwenhuijzen, M. Reijnen, M.M. Schaapveld, M. ve Van Goor, H., (2000). "Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy", Br J Surg, 87: 467-471.

[86] Keltz, M.D. Gera, P.S. ve Olive, D.L., (2006). "Prospective randomized trial of right-sided paracolic adhesiolysis for chronic pelvic pain", JSLS, 10: 443-446.

[87] Swank, D.J. Swank-Bordewijk, S.C. Hop, W.C. van Erp, W.F. Janssen, I.M. Bonjer, H.J. ve Jeekel, J., (2003). "Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial", Lancet, 361: 1247-1251.

[88] Ward, B.C. ve Panitch, A., (2011). "Abdominal adhesions: current and novel therapies", J Surg Res, 165: 91-111.

[89] Stark, H.H. Boyes, J.H. Johnson, L. ve Ashworth, C.R., (1977). "The use of paratenon, polyethylene film, or silastic sheeting to prevent restricting adhesions to tendons in the hand", J Bone Joint Surg Am, 59: 908-913.

[90] Ozkan, S.B. Kir, E. Culhaci, N. ve Dayanir, V., (2004). "The effect of Seprafilm on adhesions in strabismus surgery-an experimental study", J AAPOS, 8: 46-49.

[91] Brown, A.H. Braimbridge, M.V. Panagopoulos, P. ve Sabar, E.F., (1969). "The complications of median sternotomy", J Thorac Cardiovasc Surg, 58: 189-197.

[92] Schaff, H.V. Orszulak, T.A. Gersh, B.J. Piehler, J.M. Puga, F.J. Danielson, G.K. ve Pluth, J.R., (1983). "The morbidity and mortality of reoperation for coronary artery disease and analysis of late results with use of actuarial estimate of event-free interval", J Thorac Cardiovasc Surg, 85: 508-515.

[93] Cimen, S.G. Atila, K. Cimen, S. Sozmen, M.K. ve Canda, T., (2013). "Impact of Polyethylene Glycol and Dextran 70 Treatment on Adhesion Formation after Subtotal Thyroidectomy", International Journal of Surgical Research, 2: 8-12.

[94] Cook, G.B., (1964). "The silicone serosal interface I. Abatement of talc adhesions in dogs", Surgery, 55: 268-273.

[95] Ersoy, E. Ozturk, V. Yazgan, A. Ozdogan, M. ve Gundogdu, H., (2008). "Effect of polylactic acid film barrier on intra-abdominal adhesion formation", Journal of surgical research, 147: 148-152.

[96] Ersoy, E. Ozturk, V. Yazgan, A. Ozdogan, M. ve Gundogdu, H., (2009). "Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats", Journal of Gastrointestinal Surgery, 13: 282-286.

[97] Avital, S. Bollinger, T.J. Wilkinson, J.D. Marchetti, F. Hellinger, M.D. ve Sands, L.R., (2005). "Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study", Diseases of the colon & rectum, 48: 153-157.

[98] Welch, W.C. Thomas, K.A. Cornwall, G.B. Gerszten, P.C. Toth, J.M. Nemoto, E.M. ve Turner, A.S., (2002). "Use of polylactide resorbable film as an adhesion barrier", Special Supplements, 97: 413-422.

[99] Klopp, L.S. Welch, W.C. Tai, J.W. Toth, J.M. Cornwall, G.B. ve Turner, A.S., (2004). "Use of polylactide resorbable film as a barrier to postoperative peridural adhesion in an ovine dorsal laminectomy model", Neurosurgical focus, 16: 1-9.

[100] Schug-Paß, C. Sommerer, F. Tannapfel, A. Lippert, H. ve Köckerling, F., (2008). "Does the additional application of a polylactide film (SurgiWrap) to a lightweight mesh (TiMesh) reduce adhesions after laparoscopic intraperitoneal implantation procedures? Experimental results obtained with the laparoscopic porcine model", Surgical endoscopy, 22: 2433-2439.

[101] Fukuhira, Y. Ito, M. Kaneko, H. Sumi, Y. Tanaka, M. Yamamoto, S. ve Shimomura, M., (2008). "Prevention of postoperative adhesions by a novel honeycomb-patterned poly (lactide) film in a rat experimental model", Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 86: 353-359.

[102] Rodgers, K. Cohn, D. Hotovely, A. Pines, E. ve Diamond, M.P., (1998). "Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models", Fertility and sterility, 69: 403-408.

[103] Grow, D. Seltman, H. Coddington, C. ve Hodgen, G., (1994). "The reduction of postoperative adhesions by two different barrier methods versus control in cynomolgus monkeys: a prospective, randomized, crossover study", Fertility and sterility, 61: 1141-1146.

[104] Al-Jaroudi, D. ve Tulandi, T., (2004). "Adhesion prevention in gynecologic surgery", Obstetrical & gynecological survey, 59: 360-367.

[105] Ahmad, G. Duffy, J. Farquhar, C. Vail, A. Vanderkerchove, P. Watson, A. ve Wiseman, D., (2008). "Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery", The Cochrane Library.

[106] Cho, W.J. Oh, S.H. ve Lee, J.H., (2010). "Alginate film as a novel post-surgical tissue adhesion barrier", Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 21: 701-713.

[107] Lee, J., Na, SY, Oh, SH, , (2012). "Tissue adhesion barrier and method for preparing of the same", Korea Pat 1: 1,163,415.

[108] S., S.U., (2004). Markets for Hemostats - Tissue Sealants-Tissue Adhesives and Adhesion Prevention Products, ed^eds.

[109] Barrier, S.A., (2004). "Chemically Modified Sodium Hyaluronate/Carboxymethylcellulose Absorbable Adhesion Barrier", Edited by.

[110] Buckenmaier III, C.C. Pusateri, A.E. Harris, R.A. ve Hetz, S.P., (1999). "Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model", The American Surgeon, 65: 274.

[111] Alponat, A. Lakshminarasappa, S.R. Yavuz, N. ve Goh, P., (1997). "Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: an incisional hernia model in rats", The American Surgeon, 63: 818-819.

[112] Vrijland, W.W. Tseng, L.N. Eijkman, H.J. Hop, W.C. Jakimowicz, J.J. Leguit, P. Stassen, L.P. Swank, D.J. Haverlag, R. ve Bonjer, H.J., (2002). "Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid–carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial", Annals of surgery, 235: 193-199.

[113] Mohri, Y. Uchida, K. Araki, T. Inoue, Y. Tonouchi, H. Miki, C. ve Kusunoki, M., (2005). "Hyaluronic Acid—Carboxycellulose Membrane (Seprafilm) Reduces Early Postoperative Small Bowel Obstruction in Gastrointestinal Surgery", The American Surgeon, 71: 861-863.

[114] Burns, J.W. Colt, M.J. Burgees, L. ve Skinner, K.C., (1996). "Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane", The European journal of surgery. Supplement.:= Acta chirurgica. Supplement: 40-48.

[115] DeCherney, A.H., (1997). "CLINICAL PROBLEM OF INTRAPERITONEAL POSTSURGICAL ADHESION FORMATION FOLLOWING GENERAL URGERY AND THE USE OF ADHESION PREVENTION BARRIERS", Surgical Clinics of North America, 77: 671-688.

[116] Takeuchi, H. Kitade, M. Kikuchi, I. Shimanuki, H. ve Kinoshita, K., (2006). "A novel instrument and technique for using seprafilm hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane during laparoscopic myomectomy", Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 16: 497-502.

[117] Harris, E.S. Morgan, R.F. ve Rodeheaver, G.T., (1995). "Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents", Surgery, 117: 663-669.

[118] Ortega-Moreno, J., (1993). "Effects of TC7 associated to 32% dextran 70, heparin and carboxymethylcellulose in adhesion prevention in the rat", Archives of gynecology and obstetrics, 253: 27-32.

[119] Best, C.L. Rittenhouse, D. ve Sueldo, C.E., (1991). "A comparison of TC7 and 32% dextran 70 for prevention of postoperative adhesions in hamsters", Obstetrics & Gynecology, 78: 858-860.

[120] Baysal, B., (2000). "Comparison of the resorbable barrier interceed (TC7) and preoperative use of medroxyprogesterone acetate in postoperative adhesion prevention", Clinical and experimental obstetrics & gynecology, 28: 126-127.

[121] Rissanen, M., (2010). "Wet Spinning of Polylactide Stereo Copolymer Multifilaments", Tampereen teknillinen yliopisto. Julkaisu-Tampere University of Technology. Publication; 887.

[122] Mais, V. Ajossa, S. Piras, B. Guerriero, S. Marongiu, D. ve Melis, G., (1995). "Prevention of de-novo adhesion formation after laparoscopic myomectomy: a randomized trial to evaluate the effectiveness of an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier", Human reproduction, 10: 3133-3135.

[123] Larsson, B. Berg, A.A. Bryman, I. Thorburn, J. Hogset, K. Laatikainen, T. Martikainen, H. Lalos, O. Lauritsen, J. ve Tronstad, S., (1995). "The efficacy of Interceed (TC7) for prevention of reformation of postoperative adhesions on ovaries, fallopian tubes, and fimbriae in microsurgical operations for fertility: a multicenter study", ACOG Current Journal Review, 5: 28.

[124] Azziz, R., (1993). "Microsurgery alone or with INTERCEED Absorbable Adhesion Barrier for pelvic sidewall adhesion re-formation. The INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Group II", Surgery, gynecology & obstetrics, 177: 135-139.

[125] Franklin, R.R. ve Group, O.A.S., (1995). "Reduction of Ovarian Adhesions by the Use of Interceed", Obstetrics & Gynecology, 86: 335-340.

[126] Sekiba, K., (1992). "Use of Interceed (TC7) Absorbable Adhesion Barrier to Reduce Postoperative Adhesion Reformation in Infertility and Endometriosis Surgery", Obstetrics & Gynecology, 79: 518-522.

[127] Sekiba, K., (1993). "Use of INTERCEED (TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion formation in infertility and endometriosis surgery", Progress in clinical and biological research, 381: 221.

[128] Keckstein, J. Ulrich, U. Sasse, V. Roth, A. Tuttlies, F. ve Karageorgieva, E., (1996). "Reduction of postoperative adhesion formation after laparoscopic ovarian cystectomy", Human reproduction, 11: 579-582.

[129] Baakdah, H. ve Tulandi, T., (2004). "Adhesion in gynecology complication, cost, and prevention: a review", Surgical technology international, 14: 185-190.

[130] Jang, C.H. Jo, S.Y. Cho, Y.B. Choi, C.H. ve Jung, W.K., (2014). "Antiadhesive effect of bioresorbable polylactide film in abraded middle ear mucosa", Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 78: 2064-2067.

[131] Ozeren, M., (2008). "eComment: Foreign body reaction to polytetrafluoroethylene", Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 7: 276-277.

[132] Gürbüz, O. Ercan, A. Biçer, M. Kumtepe, G. Bayram, S. Şenkaya, I. ve Saba, D., (2015). "Evaluation of polylactide film for prevention of pericardial adhesion in a rabbit model", Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 23: 098-104.

[133] Liakakos, T. Thomakos, N. Fine, P.M. Dervenis, C. ve Young, R.L., (2001). "Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance", Digestive surgery, 18: 260-273.

[134] Holmdahl, L. Risberg, B. Beck, D.E. Burns, J.W. Chegini, N. diZerega, G.S. ve Ellis, H., (1996). "Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary", The European journal of surgery. Supplement.:= Acta chirurgica. Supplement: 56-62.

[135] Numanoğlu, V. Cihan, A. Salman, B. Uçan, B.H. Çakmak, G.K. Cesur, A. Balbaloğlu, H. ve Ilhan, M.N., (2007). "Comparison between powdered gloves, powder-free gloves and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane on adhesion formation in a rat caecal serosal abrasion model", Asian Journal of Surgery, 30: 96-101.

[136] Armentano, I. Bitinis, N. Fortunati, E. Mattioli, S. Rescignano, N. Verdejo, R. Lopez-Manchado, M. ve Kenny, J., (2013). "Multifunctional nanostructured PLA materials for packaging and tissue engineering", Progress in Polymer Science, 38: 1720-1747.

[137] Auras, R. Harte, B. ve Selke, S., (2004). "An overview of polylactides as packaging materials", Macromolecular bioscience, 4: 835-864.

[138] Datta, R. ve Henry, M., (2006). "Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies—a review", Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 81: 1119-1129.

[139] Jamshidian, M. Tehrany, E.A. Imran, M. Jacquot, M. ve Desobry, S., (2010). "Poly-Lactic Acid: production, applications, nanocomposites, and release studies", Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 9: 552-571.

[140] Mehta, R. Kumar, V. Bhunia, H. ve Upadhyay, S., (2005). "Synthesis of poly (lactic acid): a review", Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews, 45: 325-349.

[141] Lim, L.-T. Auras, R. ve Rubino, M., (2008). "Processing technologies for poly (lactic acid)", Progress in Polymer Science, 33: 820-852.

[142] Lasprilla, A.J. Martinez, G.A. Lunelli, B.H. Jardini, A.L. ve Maciel Filho, R., (2012). "Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices—A review", Biotechnology advances, 30: 321-328.

[143] Conn, R. Kolstad, J. Borzelleca, J. Dixler, D. Filer, L. LaDu, B. ve Pariza, M., (1995). "Safety assessment of polylactide (PLA) for use as a food-contact polymer", Food and Chemical Toxicology, 33: 273-283.

[144] Rasal, R.M. Janorkar, A.V. ve Hirt, D.E., (2010). "Poly (lactic acid) modifications", Progress in Polymer Science, 35: 338-356.

[145] Xiao, L. Wang, B. Yang, G. ve Gauthier, M., (2012). Poly (lactic acid)-based biomaterials: synthesis, modification and applications: INTECH Open Access Publisher.

[146] Takizawa, K. Nulwala, H. Hu, J. Yoshinaga, K. ve Hawker, C.J., (2008). "Molecularly defined (L)-lactic acid oligomers and polymers: Synthesis and characterization", Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 46: 5977-5990.

[147] Achmad, F. Yamanishi, K. Liu, Z.Y. ve Kokugan, T., (2009). "The Effect of the Impurities in Refinery Process from Fermentation Broth on Lactic Acid Polymerization", Journal of chemical engineering of Japan, 42: 632-635.

[148] Huang, J. Lisowski, M.S. Runt, J. Hall, E.S. Kean, R.T. Buehler, N. ve Lin, J., (1998). "Crystallization and microstructure of poly (l-lactide-co-meso-lactide) copolymers", Macromolecules, 31: 2593-2599.

[149] Vasanthakumari, R. ve Pennings, A., (1983). "Crystallization kinetics of poly (l-lactic acid)", polymer, 24: 175-178.

[150] Gilding, D. ve Reed, A., (1979). "Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly (actic acid) homo-and copolymers: 1", polymer, 20: 1459-1464.

[151] Cohn, D. Younes, H. ve Marom, G., (1987). "Amorphous and crystalline morphologies in glycolic acid and lactic acid polymers", polymer, 28: 2018-2022.

[152] Fischer, E. Sterzel, H.J. ve Wegner, G., (1973). "Investigation of the structure of solution grown crystals of lactide copolymers by means of chemical reactions", Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere, 251: 980-990.

[153] Fukushima, K. Abbate, C. Tabuani, D. Gennari, M. ve Camino, G., (2009). "Biodegradation of poly (lactic acid) and its nanocomposites", Polymer Degradation and Stability, 94: 1646-1655.

[154] Kale, G. Kijchavengkul, T. Auras, R. Rubino, M. Selke, S.E. ve Singh, S.P., (2007). "Compostability of bioplastic packaging materials: an overview", Macromolecular bioscience, 7: 255-277.

[155] Paul, M.-A. Delcourt, C. Alexandre, M. Degée, P. Monteverde, F. ve Dubois, P., (2005). "Polylactide/montmorillonite nanocomposites: study of the hydrolytic degradation", Polymer Degradation and Stability, 87: 535-542.

[156] Gunatillake, P.A. ve Adhikari, R., (2003). "Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering", Eur Cell Mater, 5: 1-16.

[157] Zhang, D. Kandadai, M.A. Cech, J. Roth, S. ve Curran, S.A., (2006). "Poly (L-lactide)(PLLA)/multiwalled carbon nanotube (MWCNT) composite: characterization and biocompatibility evaluation", The Journal of Physical Chemistry B, 110: 12910-12915.

[158] Ruan, G. ve Feng, S.-S., (2003). "Preparation and characterization of poly (lactic acid)–poly (ethylene glycol)–poly (lactic acid)(PLA–PEG–PLA) microspheres for controlled release of paclitaxel", Biomaterials, 24: 5037-5044.

[159] Nagarwal, R.C. Singh, P. Kant, S. Maiti, P. ve Pandit, J., (2010). "Chitosan coated PLA nanoparticles for ophthalmic delivery: characterization, in-vitro and in-vivo study in rabbit eye", Journal of biomedical nanotechnology, 6: 648-657.

[160] Samarajeewa, S. Shrestha, R. Li, Y. ve Wooley, K.L., (2011). "Degradability of poly (lactic acid)-containing nanoparticles: enzymatic access through a cross-linked shell barrier", Journal of the American Chemical Society, 134: 1235-1242.

[161] Zhou, H. Lawrence, J.G. ve Bhaduri, S.B., (2012). "Fabrication aspects of PLA-CaP/PLGA-CaP composites for orthopedic applications: a review", Acta biomaterialia, 8: 1999-2016.

[162] Saito, E. Liu, Y. Migneco, F. ve Hollister, S.J., (2012). "Strut size and surface area effects on long-term in vivo degradation in computer designed poly (l-lactic acid) three-dimensional porous scaffolds", Acta biomaterialia, 8: 2568-2577.

[163] Pu, F. Rhodes, N.P. Bayon, Y. Chen, R. Brans, G. Benne, R. ve Hunt, J.A., (2010). "The use of flow perfusion culture and subcutaneous implantation with fibroblast-seeded PLLA-collagen 3D scaffolds for abdominal wall repair", Biomaterials, 31: 4330-4340.

[164] Jones, G.L. Motta, A. Marshall, M.J. El Haj, A.J. ve Cartmell, S.H., (2009). "Osteoblast: osteoclast co-cultures on silk fibroin, chitosan and PLLA films", Biomaterials, 30: 5376-5384.

[165] Schwach, G. ve Vert, M., (1999). "In vitro and in vivo degradation of lactic acid-based interference screws used in cruciate ligament reconstruction", International journal of biological macromolecules, 25: 283-291.

[166] Papageorgiou, G.Z. Beslikas, T. Gigis, J. Christoforides, J. ve Bikiaris, D.N., (2010). "Crystallization and enzymatic hydrolysis of PLA grade for orthopedics", Advances in Polymer Technology, 29: 280-299.

[167] Schmack, G. Tändler, B. Vogel, R. Beyreuther, R. Jacobsen, S. ve Fritz, H.G., (1999). "Biodegradable fibers of poly (L-lactide) produced by high-speed melt spinning and spin drawing", Journal of applied polymer science, 73: 2785-2797.

[168] Inkinen, S. Hakkarainen, M. Albertsson, A.-C. ve Södergård, A., (2011). "From lactic acid to poly (lactic acid)(PLA): characterization and analysis of PLA and its precursors", Biomacromolecules, 12: 523-532.

[169] Liu, C.L. ve Lievense, J.C., (2005). Lactic acid producing yeast, ed^eds.: US Patent 20,050,112,737.

[170] Zhang, Z. Jackson, J.E. ve Miller, D.J., (2008). "Effect of biogenic fermentation impurities on lactic acid hydrogenation to propylene glycol", Bioresource technology, 99: 5873-5880.

[171] Maharana, T. Mohanty, B. ve Negi, Y., (2009). "Melt–solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability", Progress in Polymer Science, 34: 99-124.

[172] Porter, K.A., (2006). "Ring Opening Polymerization of Lactide for The synthesis of Poly (Lactic Acid)", Chemistry of Illinois: The Department of Chemistry at the University of Illinois at Urbana-Champaign.

[173] Balkcom, M. Welt, B. ve Berger, K.R., (2002). Notes from the Packaging Laboratory: Polylactic Acid--an Exciting New Packaging Material: University of Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, EDIS.

[174] Motta, A.C. ve Duek, E.A., (2007). "Síntese e caracterização do copolímero poli (L-co-D, L Ácido Láctico)", Polimeros Ciencia e Tecnologia, 17: 123.

[175] Kaitian, X. Kozluca, A. DENKBAŞ, E.B. ve PİŞKİN, E., (1996). "Poly (D, L-lactic acid) homopolymers: Synthesis and characterization", Turkish Journal of Chemistry, 20: 43-53.

[176] Zheng, W. Li, J. ve Zheng, Y., (2008). "Preparation of poly (L-lactide) and its application in bioelectrochemistry", Journal of Electroanalytical Chemistry, 621: 69-74.

[177] Messias, A.D. Martins, K.F. Motta, A.C. ve Duek, E.A.d.R., (2014). "Synthesis, Characterization, and Osteoblastic Cell Culture of Poly (L-co-D, L-lactide-co-trimethylene carbonate) Scaffolds", International journal of biomaterials, 2014.

[178] Surrao, D.C. Waldman, S.D. ve Amsden, B.G., (2012). "Biomimetic poly (lactide) based fibrous scaffolds for ligament tissue engineering", Acta biomaterialia, 8: 3997-4006.

[179] Wang, X. Sun, H. Bai, H. ve Zhang, L.-p., (2014). "Thermal, mechanical, and degradation properties of nanocomposites prepared using lignin-cellulose nanofibers and poly (lactic acid)", BioResources, 9: 3211-3224.

[180] Kim, J.H. Noh, H. Kang, J.H. Lee, B.S. Choi, J. Park, K. ve Han, D.K., (2011). "Characteristics of PLLA films blended with PEG block copolymers as additives for biodegradable polymer stents", Biomedical Engineering Letters, 1: 42-48.

[181] Byun, Y. Rodriguez, K. Han, J.H. ve Kim, Y.T., (2015). "Improved thermal stability of polylactic acid (PLA) composite film via PLA–β-cyclodextrin-inclusion complex systems", International journal of biological macromolecules, 81: 591-598.

[182] Arabi, S.A., (2012). Polylactic acid: a potential sustainable bio-based controlled release packaging polymer, ed^eds.: Rutgers University-Graduate School-New Brunswick.

[183] Khurma, J.R. Rohindra, D.R. ve Devi, R., (2005). "Miscibility study of solution cast blends of poly (lactic acid) and poly (vinyl butyral)", The South Pacific Journal of Natural and Applied Sciences, 23: 22-25.

[184] Menard, K.P. ve Menard, N.R., "Dynamic Mechanical Analysis in the Analysis of Polymers and Rubbers", Encyclopedia Of Polymer Science and Technology.

[185] Duarte, M.A.T. Motta, A.C. ve Duek, E.A.d.R., (2014). "Mechanical Properties of Membranes of Poly(L-co-DL-lactic acid) with Poly(caprolactone triol) and Study In Vivo", International Journal of Polymer Science, 2014: 9.

[186] Navarro, M. Engel, E. Planell, J. Amaral, I. Barbosa, M. ve Ginebra, M., (2008). "Surface characterization and cell response of a PLA/CaP glass biodegradable

composite material", Journal of Biomedical Materials Research Part A, 85: 477-486.

EK-A

SÖZLÜK

A

Adezyon	1. Moleküller arasında birbirilerine tutunmalarını sağlayan çekim kuvveti. 2. Birbirinden ayrı iki organ veya zarın yangı ve benzeri nedenlerle yapışması. 3. Yangı sürecinde nötrofil lökositlerin, venül ve kılcal damar endoteline yapışması. 4. Birleşme, yapışma, tutunma.
Akut	İveğen.

D

Dehidratasyon	Sıvı kaybı.
Denüdasyon	Bir kısmın soyulması veya çıplaklaştırılması.
Dura	Sert.

E

Ekstraoküler Kaslar	Göz dışı kaslar.
Enfeksiyon	Organizmada hastalığa yol açan bir mikrobun genel veya yerel gelişmesi, yayılması.

Enflamasyon	Yangı.
Endotel	Yürek, kan, lenf damarları ve vücuttaki diğer içi sıvı dolu boşlukları astarlayan, pinositozla taşıma yapan tek tabakalı yassı epitel, endotelyum.
Endometriyöz	Endometriyum dokusunun dölyatağındaki normal yeri dışında herhangi bir yerde bulunması durumu.
Endotoksin	Gram negatif bakterilerin dış zarının bir kısmını oluşturan ve hücre duvarının parçalanması sonucunda açığa çıkan fosfolipit ve polisakkarit yapısında toksik bir makromolekül.

F

Fibröz	Bağ dokusu liflerinden oluşan, lifli.
Fibroblast	1. Kollajen ve retikülin ipliklerini, bağ dokunun temel maddesinin biçimsiz kısmını üreten, endoplazmik retikulumdan zengin, genellikle yassı, genç ve etkin bağ doku hücresi, bağ dokunun ana hücresi, desmosit. Osteoblastlara, kondroblastlara ve kollajenoblastlara dönüşebildikleri gibi, tam olarak geliştiklerinde ve daha az etkin hâle geldiklerinde fibrosit olarak adlandırılır. 2. Kollajenoblast.
Fibronektin	Plazma ve hücre yüzeylerinde bulunan, Gram pozitif bakterilerin makrofajlar tarafından yutulmasını kolaylaştıran bir protein.

G

Glikozaminoglukan	Amino şeker türevlerinin tekrarlanan disakkarit birimlerinden oluşan, hidroksil, karboksil ve sülfat gruplarından dolayı hidrofilik özellik gösteren, proteinlerle birleşerek proteoglikanları oluşturan, kıkırdak ve kemik gibi dokularda hücreler arası zemin maddesini meydana getiren, hiyaluronik

	asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat, heparin gibi herhangi bir polisakkarit grubu.

H

Hemostatik Proses	Kanamayı önleyen veya durduran proses
Hemostaz	Kanamanın durdurulması, herhangi bir vücut bölgesinde seyreden kan akımının yavaşlaması.
Hiyalüronik Asit	D-glükuronik asit ile N-asetil D-glikozamin disakkarit birimlerinden oluşan, molekül ağırlığı 8 milyon ve büyüklüğü 300 nm olan bir glikozaminoglikan. Hiyalüronat.
Hiperkoagübilite	Kanın pıhtılaşma yeteneğinin ileri derecede artışı.
Hipoparatiroidizm	Paratiroit hormon salgılanmasının azalması veya eksikliği sonucunda görülen, hipokalsemi, tetani ve konvülsiyon ile belirgin durum.

İ

İkincil Kısırlık	Dış etkilerle erkekte spermatojenez veya kadında oojenezin olmaması nedeniyle çocuk sahibi olamama durumu.
İltihap	Yangı.
İnterlökin	Alyuvarlardan salıverilen ve bağışıklık sistemi hücreleri arasında iletişimi sağlayan sitokinleri tanımlamada kullanılan molekül grubu.

J

Jinekoloji	Kadın hastalıkları.

K

Kangren	Dokuların kansız kalarak ölmesi ve enfekte olması sonucu gelişen nekroz durumu.
Kronik	Bir hastalığın uzun süre devam etmesi durumu, müzmin.
Koagülasyon	Pıhtılaşma.
Komplikasyon	Bir hastalığın devamı sırasında oluşan başka patolojik olaylar veya hastalıklar.

L

Laparoskopi	Karın boşluğundaki organların laparoskopla görülerek muayenesi ve tedavisi.
Lenf	Akkan.

M

Makrofaj	Bağ dokusunda bulunan, monositlerin farklılaşmasıyla oluşan ve fagositoz yeteneğine sahip hücre.
Mast	Histamin, heparin ve bazı özel türlerde (sıçan ve fare gibi) serotonin içeren, bazofilik, metakromatik sitoplazmik granüllere sahip, alerjik yanıtlarda etkili olan bağ dokusu hücresi. labrosit, mastosit
Mezotel	Seröz yapıdaki kalp, göğüs ve karın boşluklarındaki organları örten tek katlı yassı hücrelerin oluşturduğu katman.
Morbidite	1.Hastalıklı bir durum. 2.Bir toplumda belli bir hastalık veya tüm hastalıkların görülme sıklığı. hastalık oranı
Mortalite	Ölüm.

O

Oosit	Olgunlaşmamış dişi yumurta. ovosit
Omentum	İç organlara bağlı ya da serbest olan periton katlanması.

P

Paraovaryen	Yumurtalık çevresinde yerleşen mesonefrik veya Wolf kanalları.
Pelvik	Pelvise ait.
Perikardiyum	Pariyetal ve viseral yapraklar hâlinde kalbin üzerini örten ve bu yaprakların birbirine bakan yüzlerinde tek katlı mezotel hücrelerinin bulunduğu zar.
Periton	Karın boşluğunu çevreleyen seröz zar. karın zarı
Plevra	Göğüs boşluğunun iç yüzü ile akciğerlerin dış yüzünü örten seröz zar. akciğer zarı
Plazminojen	Kanda plazmasında bulunan pıhtının çözünmesinde görevli olan plazminin etkin olmayan biçimi, profibrinolizin.
Protrombin	Kan plazmasında bulunan, kalsiyumla beraber, tromboplastin üzerine etki yaparak trombin meydana getiren enzim, faktör II, trombojen.
Proteolitik	1. Proteinleri parçalama yeteneğinde olan. 2. Proteaz enzimi içeren mikroorganizma.

R

Radyoterapi	Işın tedavisi

S

Serosenguinöz	Serum ve kan karışımından oluşan, bu niteliği gösteren.
Seröz	1.Serum veya seruma benzer sıvı ile ilgili. 2.Seruma benzer sıvı oluşturan bez veya kist.
Spinal	Belkemiği.

T

Tenoliz	Tendo çevresinde oluşmuş yapışıklıkların ameliyatla giderilmesi.
Travma	Herhangi bir fiziksel etkenle oluşan yaralanma, incinme, zedelenme, yara, bere.
Trombin	Dolaşan kanda bulunan yara yerlerinde prototrombinden meydana gelerek fibrinojeni fibrine çeviren ve pıhtılaşmada rol oynayan bir madde.
Tümör Nekröz Faktörü	Kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan bir sitokin.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mehmet Buğra GÜNER

Doğum Tarihi ve Yeri : 29.09.1992 - İstanbul

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : mbugraguner@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Met. ve Malz. Müh.	Yıldız Teknik Üniversitesi	-
Lisans	Met. ve Malz. Müh.	Yıldız Teknik Üniversitesi	2015
Lise	Sayısal	Maltepe Anadolu Lisesi	2010

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2013	Kaptan Demir Çelik	Stajyer
2012	PİMAŞ Plastik A. Ş.	Stajyer

YAYINLARI

Bildiri

1. **Güner, M. B.,** Hazar Yoruç, A. B., (2016). "Comparasion of Bioresorbable Adhesion Barrier Films which Produced from Polylactic Acid", MACRO 2016 - 46th IUPAC World Polymer Congress, İstanbul, Türkiye

2. **Güner, M. B.,** Hazar Yoruç, A. B., (2016). "Synthesis and Characterization of a Bioresorbable Poly(L-co-D, L lactide) Based Adhesion Barrier Film" 2016 TechConnect World Innovation Conference, Washington DC, Amerika Birleşik Devletleri

Proje

1. **Biyopolimerik Medikal Filmlerin Üretimi**

   Destekleyen Kuruluş: Yıldız Teknik Üniversitesi - Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü

   Proje Kodu: 2016-07-02-YL03

   Projedeki Rolü: Araştırmacı Öğrenci

2. **Enjeksiyon Yöntemi (Grouting) ile Onarılmış Tarihi Tuğla Duvarların Yük Altında Davranışının İncelenmesi**

   Destekleyen Kuruluş: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)

   Proje Kodu: 114M256

   Projedeki Rolü: Araştırmacı Öğrenci – Bursiyer

3. **Konservatif Diş Tedavilerinde Kullanılan Hibrit Kompozitlerin Mekanik ve Biyolojik Özelliklerinin İyileştirilmesi**

   Destekleyen Kuruluş: Yıldız Teknik Üniversitesi - Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü

   Proje Kodu: 2015-07-02-KAP02

   Projedeki Rolü: Araştırmacı Öğrenci