T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİHİDROKSİBÜTİRAT-KO-HİDROKSİVALERAT BİYONANOKOMPOZİTLERİNİN SİLİKALANMIŞ HİDROKSİAPATİT NANOPARTİKÜLLERİ İLE HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Zeynep KIRAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Danışman

Prof. Dr. Mualla ÖNER

Eş Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Semra KIRBOĞA OKUMUŞ

Mart, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİHİDROKSİBÜTİRAT-KO-HİDROKSİVALERAT BİYONANOKOMPOZİTLERİNİN SİLİKALANMIŞ HİDROKSİAPATİT NANOPARTİKÜLLERİ İLE HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Zeynep KIRAL tarafından hazırlanan tez çalışması 01.03.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimya Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mualla ÖNER Yıldız Teknik Üniversitesi Danışman	Dr. Öğr. Üyesi Semra KIRBOĞA OKUMUŞ Yıldız Teknik Üniversitesi Eş-Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mualla ÖNER, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Emek DERUN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ, Üye
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa _____

Danışmanım Prof. Dr. Mualla ÖNER sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Polihidroksibütirat-ko-hidroksivalerat Biyonanokompozitlerinin Silikalanmış Hidroksiapatit Nanopartikülleri ile Hazırlanması ve Karakterizasyonu başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Zeynep KIRAL

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün FYL-2021-4650 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Aileme

ve

arkadaşlarıma

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince yardımcı olan, destekleyen danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Mualla Öner'e ve Dr. Öğr. Üyesi Sayın Semra Kırboğa Okumuş'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bütün eğitim hayatım boyunca bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, yol gösteren bütün öğretmenlerime saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşantım boyunca beni destekleyen, bana güç veren sevgili aileme başta annem, babam ve abim olmak üzere hepsine minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep KIRAL

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ viii

KISALTMA LİSTESİ ix

ŞEKİL LİSTESİ x

TABLO LİSTESİ xii

ÖZET xiii

ABSTRACT xv

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti ... 1

1.2 Tezin Amacı ... 3

1.3 Hipotez ... 4

2 BİYOBOZUNUR POLİMERLERE GİRİŞ 6

2.1 Biyobozunur Polimerler ve Biyobozunurluk ... 6

2.1.1 Biyobozunur Polimerlerin Sınıflandırılması ... 10

2.2 Biyobazlı Polimerler ... 11

2.3 Polihidroksialkanoatlar ... 14

2.3.1 PHA'ların Yapısı ve Sınıflandırılması ... 15

2.3.2 PHA'ların Termal ve Fiziksel Özellikleri ... 17

2.3.3 PHA'ların Gaz Bariyeri ve Çözünürlük Özellikleri ... 18

2.3.4 PHA'ların Uygulama Alanları ... 19

2.4 PHB ve Kimyasal Özellikleri ... 22

2.4.1 PHB'nin Fiziksel Özellikleri ... 23

2.5 Poli (3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat) ... 24

2.5.1 PHBV'nin Kimyasal Yapı ve Özellikleri ... 27

2.5.2 PHBV'nin Biyobozunurluğu ... 28

2.5.3 Moleküler Ağırlık ... 29

2.5.4 Mekanik Takviye ve Nanomalzemelerle Güçlendirme ... 29

2.5.5 Termal Özelliklerin İyileştirilmesi ... 30

2.5.6 Islanabilirliğin Çeşitli Yöntemlerle Arttırılması ... 32

2.5.7 Su Absorpsiyon Özellikleri ... 34

2.5.8 İlaç Dağıtım Uygulamaları için PHBV Kompozitleri ... 34

2.5.9 Doku Mühendisliği İçin PHBV Kompozitleri ... 37

3 POLİMER NANOKOMPOZİTLER **39**
3.1 Biyonanokompozitler 39
3.1.1 Biyonanokompozitlerin Sınıflandırılması 40
3.2 Nanopartiküller 46
3.3 Biyonanokompozit Hazırlama Yöntemleri 47
3.3.1 Eş Anlı (In Situ) Polimerizasyon 48
3.3.2 Çözelti Yöntemi 49
3.3.3 Eriyik Ekstrüzyon Yöntemi 50
3.4 Hidroksiapatit Bazlı Biyonanokompozitler 51
3.4.1 Biyoapatitler 52
3.4.2 Sentetik Hidroksiapatit 52
4 DENEYSEL YÖNTEMLER **57**
4.1 Kullanılan Malzemeler 57
4.2 Nanokompozit Hazırlama 57
4.3 Parçacıkların ve Kompozitlerin Karakterizasyonu 61
4.4 PHBV Kompozitlerinin Termal Özellikleri 61
4.5 Numunelerin Dinamik Mekanik Analizi 61
5 SONUÇ VE ÖNERİLER **62**
5.1 SEM Karakterizasyonu 62
5.1.1 Si-HAP Kristallerinin SEM Analizi 62
5.1.2 PHBV/Si-HAP Nanokompozitlerinin SEM Analiz Sonuçları 62
5.2 XRD Karakterizasyonu 63
5.2.1 Si-HAP Kristallerinin XRD Analiz Sonuçları 63
5.2.2 PHBV ve PHBV/Si-HAP Nanokompozitleri XRD Analiz Sonuçları .. 64
5.3 PHBV ve PHBV/Si-HAP Nanokompozitleri TGA Analiz Sonuçları 69
5.4 PHBV ve PHBV/Si-HAP Nanokompozitleri DMA Analiz Sonuçları 71
5.5 Sonuçlar ve Öneriler 74
KAYNAKÇA **76**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **84**

SİMGE LİSTESİ

θ	Bragg Açısı
a	Boy/En Oranı (Aspect Ratio)
Tg	Camsı Geçiş Sıcaklığı
L	Nanometre Cinsinden Kristal Boyutu
λ	Dalga Boyu
E’	Depolama Modülü
E”	Kayıp Modülü
tan δ	Kayıp Modülünün Depolama Modülüne Oranı
kDa	Kilodaltons
MPa	Megapascal
nm	Nanometre
B	Pikin Yarı Yükseklikteki Tam Genişliği
k	Şekil Faktörü

KISALTMA LİSTESİ

3B	3 Boyutlu
CNTs	Karbon Nanotüpler
DMA	Dinamik Mekanik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
GNS	Nanotabakalar
HAP	Hidroksiapatit
HV	Hidroksivalerat
ICI	Imperial Chemical Industries
lcl	Uzun Zincir Uzunluğu
mcl	Orta Zincir Uzunluğu
MMK	Metal Matris Nanokompozitler
MW	Moleküler Ağırlık
NC	Nanokiller
OTR	Oksijen Aktarım Hızı
PBS	Polibütilen Süksinat
PE	Polietilen
PHA	Polihidroksialkanoat
PHB	Polihidroksibütirat
PHBV	Polihidroksibütirat-ko-hidroksivalerat
PLA	Polilaktik Asit
scl	Kısa Zincir Uzunluğu
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
Si-HAP	Silika Doplanmış Hidroksiapatit
TGA	Termogravimetrik Analiz
UV	Ultraviyole
WVTR	Su Buharı Aktarım Hızı
XRD	X-Işını Difraksiyon Spektroskopisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Farklı polimer sistemleri için "mer birimleri" örnekleri 6

Şekil 2.2 Tipik bir biyolojik bozunma süreci 7

Şekil 2.3 Bazı modifikasyonlarla birlikte PHA'ların genel yapısı, burada n = 1,R = metil: poli (-3-hidroksibütirat); R = hidrojen: poli (-3-hidroksipropionat); R = propil: poli (-3-hidroksiheksanoat); R = etil: poli (-3-hidroksivalerat); R = pentil: poli (-3-hidroksioktanoat); n = 2 ise, R = hidrojen: poli (-3-hidroksibutirat); n = 3 ise, R = hidrojen: poli (-5-hidroksivalerat) 15

Şekil 2.4 PHA'ların genel yapısı 15

Şekil 2.5 PHB'nin kimyasal yapısı 23

Şekil 2.6 PHB ve PHBV üretim yolları 25

Şekil 2.7 PHBV kopolimerinin kimyasal yapısı 28

Şekil 3.1 Katmanlı parçacık takviyeli biyonanokompozitlerin türleri 45

Şekil 3.2 Kilin yapısı 46

Şekil 3.3 Biyonanokompozit hazırlamada kullanılan çeşitli nanopartiküller 47

Şekil 3.4 Çözelti yöntemi ile polimer nanokompozit elde etme.....49

Şekil 3.5 Sprey kurutma ile polimer nanokompozit elde etme 50

Şekil 3.6 Eriyik ekstrüzyonu ile polimer nanokompozit elde etme 51

Şekil 3.7 a) Bir hidroksiapatit kristal birim hücresinin muhtemel bir görüntüsü, b) HAP kafesinde bulunan kalsiyum iyonu bölgelerinin türleri görüntüsü 53

Şekil 4.1 Çift vidalı ekstrüder 58

Şekil 4.2 Etüv 59

Şekil 4.3 Kırıcı 59

Şekil 4.4 Pres makinesi 60

Şekil 4.5 a) Pres işlemi için numunenin hazırlanması, b) Plakaların kapatılması 60

Şekil 5.1 Si-HAP kristallerinin SEM analiz sonuçları 300000x büyütme.....62

Şekil 5.2 PHBV/Si-HAP0.5 numunesi SEM görüntüsü 50000x büyütme 63

Şekil 5.3 PHBV/Si-HAP3 numunesi SEM görüntüsü 5000x büyütme 63

Şekil 5.4 Si-HAP kristalleri XRD diyagramı 64

Şekil 5.5 PHBV/Saf XRD diyagramı 65

Şekil 5.6 PHBV/Si-HAP0.5 nanokompozitinin XRD grafiği 66

Şekil 5.7 PHBV/Si-HAP3 nanokompozitinin XRD grafiği 67
Şekil 5.8 PHBV ve PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin XRD diyagramları.....68
Şekil 5.9 Saf polimer ve PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin TGA grafiği.....71
Şekil 5.10 Saf polimer ve PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin DTA grafiği.....71
Şekil 5.11 PHBV nanokompozitleri için DMA depolama modülü grafiği 73
Şekil 5.12 PHBV nanokompozitleri için DMA kayıp modülü grafiği 73
Şekil 5.13 PHBV nanokompozitleri için DMA tan delta grafiği.....74

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Geleneksel plastiklere göre PHA'ların avantajları ve dezavantajları....16
Tablo 4.1 Kullanılan PHBV polimerin özellikleri.....57
Tablo 4.2 Pres işlemi basınç ve süre değerleri.....60
Tablo 5.1 Si-HAP ve HAP kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri.....64
Tablo 5.2 PHBV/SAf X-ışınları difraktometre değerleri.....65
Tablo 5.3 PHBV/Si-HAP0.5 nanokompoziti X-ışınları difraktometre değerleri...66
Tablo 5.4 PHBV/Si-HAP3 nanokompoziti X-ışınları difraktometre değerleri.....67
Tablo 5.5 Si-HAP ilavesinin PHBV kristalit boyutuna etkisi.....69
Tablo 5.6 Saf polimer ve PHBV nanokompozitleri için TGA ve DTA değerleri....70

ÖZET

Polihidroksibütirat-ko-Hidroksivalerat Biyonanokompozitlerinin Silikalanmış Hidroksiapatit Nanopartikülleri ile Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Zeynep KIRAL

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Eş-Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Semra KIRBOĞA OKUMUŞ

Dünyada yaygın şekilde birçok farklı alanda kullanılan plastik malzemelerin üretimi büyük oranda petrole bağımlıdır ve bu petrol-bazlı sentetik polimerler doğada uzun yıllar bozunmadan kalarak çeşitli çevre kirliliklerine yol açmaktadırlar. Bu sebeple çevre dostu yeşil plastiklere olan ilgi ve talep giderek artmaktadır.Yeşil plastiklerin üretiminde ise biyobozunur biyopolimerler ön plana çıkmaktadır. Poli(hidroksialkanoatlar), PHA'lar sahip oldukları önemli özellikler nedeniyle bu alanda en çok tercih edilen polimerlerdendir. Ancak petrol bazlı polimerlerle hem maliyet hem de performans açısından yarışabilmeleri için çeşitli iyileştirmelere ihtiyaç duymaktadırlar. Nano boyutlu dolgu malzemeleri küçük miktarlarda malzemede önemli iyileşmeler sağladıkları için araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Çalışmamızda inovatif bir yaklaşımla yüksek biyouyumluluğa ve biyoaktiviteye sahip nano boyutta silika doplanmış hidroksiapatit kullanmayı tercih ettik.

Tez çalışmasında sürdürülebilir olacak şekilde biyobozunur ve biyouyumlu özellikle tıp ve ambalaj sektörlerinde kullanılmak üzere kompozit üretmeyi hedefledik. Bu nanokompozit sistem için istenilen uygun özelliklere sahip olması nedeniyle Poli(3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat) (PHBV) polimeri seçilerek farklı oranlarda silika doplanmış hidroksiapatit dolgu maddesi kullanılarak nanokompozit numuneleri ekstrüzyon prosesi ve pres işlemi gerçekleştirilerek üretilmiştir. Numuneler elde edildikten sonra çeşitli analizlerle karakterizasyonu yapılıp mekanik ve termal özellikleri incelenmiştir ve bu doğrultuda gerekli grafikler, tablolar hazırlanmış hesaplamalar yapılmıştır. Elde edilen bütün bu veriler sonucu yapılan değerlendirmeler ışığında silika doplu hidroksiapatit numunelerinde saf polimere göre termal ve mekanik iyileşmeler gözlenmiştir ve sonuç olarak potansiyel uygulamalarda kullanımı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polihidroksialkanoatlar, polihidroksibütirat-ko-hidroksivalerat, hidroksiapatit, biyobozunur malzemeler.

ABSTRACT

Fabrication and Characterization of Poly(hydroxybutyrate-co-Hydroxyvalerate) Bionanocomposites with Reinforcement by Silicated Hydroxyapatite Nanoparticles

Zeynep KIRAL

Department of Chemical Engineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Semra KIRBOĞA OKUMUŞ

The production of plastic materials, which are widely used in many different fields in the world, is highly dependent on petroleum, and these petroleum-based synthetic polymers remain non-degradable in nature for many years and cause various environmental pollution. For this reason, the interest and demand for environmentally friendly green plastics is increasing. Biodegradable biopolymers are at the forefront in the production of green plastics. Poly(hydroxyalkanoates), PHAs are among the most preferred polymers in this field due to their important properties. However, they need several improvements to compete with petroleum-based polymers in terms of both cost and performance. Nano-sized fillers are often preferred by researchers because they provide significant improvements in small amounts of material. In our study, we preferred to use nano-sized silica-doped hydroxyapatite, which has high biocompatibility and bioactivity, with an innovative approach.

In this work, we aimed to produce a sustainable biodegradable and biocompatible nanocomposite, especially for use in the medical and packaging sectors. Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) polymer was selected because it has the desired properties for this nanocomposite system, and nanocomposite samples were produced by extrusion process and pressing process using silica-doped hydroxyapatite filler at different ratios. After the samples were obtained, their characterization was made with various analyzes and their mechanical and thermal properties were examined, and in this direction, necessary graphics and tables were prepared and calculations were made. By evaluating the collected data, thermal and mechanical improvements were observed in silica-filled hydroxyapatite samples compared to the neat polymer, and as a result, its use in potential applications is recommended.

Keywords: Polyhydroxyalkanoates, polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate, hydroxyapatite, biodegradable materials.

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Biyonanokompozitler, sundukları çeşitli alanlar ve malzeme bilimi, biyoloji ve nanoteknoloji arasında bir arayüz görevi gördükleri için araştırmacıların güncel ilgisini çeken bir konudur. Biyonanokompozitler, kısaca "biyoplastikler" olarak da bilinen "nanobiyokompozitler", "biyokompozitler", "yeşil kompozitler", "biyo-esaslı plastikler" veya "biyobazlı plastikler" olarak da adlandırılır. Malzemelerin hazırlama yöntemlerini, işlevlerini ve uygulama alanlarını belirleyen termal stabilite, suda çözünürlük, biyouyumluluk ve biyobozunurluk gibi çeşitli farklı özelliklere sahiptirler. Biyonanokompozitler, 1–100 nm aralığında en az bir boyuta sahip partiküllerden ve biyolojik orijinli bir bileşen veya bileşenlerden oluşan malzemeler olarak tanımlanabilir veya biyopolimerler olabilir (Arora ve ark., 2018).

Malzeme bilimcileri, bu nanohibritlerin yapısal veya işlevsel malzemeler olarak mükemmel özellikleri nedeniyle, heterojen katalizör bileşenleri ve optik, manyetik ve elektrokimyasal cihazların bileşenleri olarak ilginç uygulamalarla birlikte, bu araştırma alanlarında büyük çaba sarf ediyorlar. Polimer nanokompozitler, organik bir bileşenin (matris) doğal olarak oluşan veya sentetik bir polimer olduğu malzemelerdir ve polimer matris içine gömülü nano ölçekli dolgu maddesi ise bir inorganik (örneğin silika ve kil) ya da bir organik (örneğin nanoselüloz) kökenli madde olabilir ayrıca dolgu maddesi, organik matris ile geniş ara yüzey temaslarının oluşmasına ve bunun sonucunda matris polimerlerden daha iyi performans niteliklerinin elde edilmesine yol açar. Polimer nanokompozitlerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan polimerler biyolojik olarak parçalanmaz ve bu nedenle çevre açısından daha az dosttur. Malzeme bilimcileri, sentetik polimerler tarafından sağlanan nanokompozitlerin iyi bilinen özelliklerini (gelişmiş mekanik özellikler, daha yüksek termal stabilite ve gaz bariyeri

özellikleri) gösteren biyopolimer bazlı nanokompozitlerin (biyonanokompozitler olarak bilinir) geliştirilmesine odaklanırlar (Puiggali ve Katsarava, 2017).

Bu özelliklere ilave olarak, biyonanokompozitler, biyouyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve bazı durumlarda biyolojik veya inorganik kısımlar tarafından sağlanan fonksiyonel özellikler gösterme gibi vurgulanması gereken bir avantaja sahiptir. Son yıllarda çevre dostu malzemeler oluşturmak için, biyonanokompozitlerin oluşturulmasında bir dizi biyopolimer kullanılmıştır. Biyobozunur olmayan polimerlerin yerini alması için biyonanokompozit teknolojisinde giderek daha fazla kullanılan polimerler arasında hem doğal olarak oluşan nişasta, selüloz, poli (hidroksialkanoatlar) gibi hem de sentetik poli (laktik-ko-glikolik asitler) (PLGA), poli (bütilen süksinat) gibi diğer sentetik biyolojik olarak parçalanabilen polimerler geliştirilmektedir. Spesifik olarak, türetilmiş poli (ester amidler), poli (ester üretanlar), poli (ester üreler) ve bunların kopolimerleri, biyonanokompozitlerin oluşturulması için matrisler olarak büyük ilgi görmektedir. Saf polimerlere göre mekanik, bariyer ve termal özelliklerde önemli gelişmeler bildirilmiştir. Bir inorganik nano dolguyu dahil ettikten sonra bir polimerin biyolojik bozunma hızı da değişir ya artar ya da azalır, ancak biyolojik bozunma yeteneği korunur (Puiggali ve Katsarava, 2017). Yüksek performans özelliklerine sahip olmanın yanı sıra, biyo-uygunluk ve biyolojik olarak parçalanabilirlik gibi biyopolimerlere özgü özellikler, tıpta ve çevre dostu malzemelerdeki (yeşil nanokompozitler) biyonanokompozit malzemeler için yeni olanaklar yaratmaktadır. Biyonanokompozit malzemeler, cerrahi cihazları biyofilm oluşumundan korumak için antibakteriyel kaplamalar, ilaç salgılayan malzemeler, yapısal malzemeler, vasküler stentler için kaplamalar, gelişmiş yara iyileştirme potansiyeline sahip yara pansuman malzemeleri ve antibakteriyel kaplamalar gibi rejeneratif tıp uygulamaları için oldukça umut vericidir. Biyonanokompozitlerin hazırlanması, incelenmesi ve uygulamaları, biyobozunur polimerlerin kimyası, biyomineralizasyon süreçleri, biyo-esinlenen malzemeler ve biyomimetik sistemler gibi önemli konularla yakından ilgili yeni bir disiplinler arası alanı temsil eder (Puiggali ve Katsarava, 2017).

Polihidroksialkanoatlar (PHA), poli(hidroksibütirat-ko-hidroksivalerat) (PHBV) olarak ilaç dağıtım sistemleri gibi medikal alanlar için incelenmiştir. PHBV,

biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak uyumlu bir polimerdir ve bozunma yan ürünleri kanda yaygın olarak bulunan bir bileşendir (De Almeida Neto ve ark., 2019; Nair ve laurencin, 2007). Kemik büyümesi ve iyileşmesi için gereken süre boyunca mekanik bütünlüğünü korumaya uygun, yavaş bozunma hızı nedeniyle kemik dokusu mühendisliği uygulamaları için etkili bir malzeme olduğu kanıtlanmıştır (De Almeida Neto ve ark., 2019; Gogolewski ve ark., 1993). Ancak ortopedik uygulamalarda, biyolojik olarak parçalanabilen polimerler genellikle kemik dokusunu barındırmak için yakınlık ve mekanik özelliklerden yoksundur. Bu sorunu ele almak üzere, özelliklerini geliştirmek, iyileştirmek amacıyla biyolojik olarak parçalanabilen polimere farklı tipte nano dolgu maddeleri eklenebilir (De Almeida Neto ve ark., 2019; Galego ve ark., 2000). Hidroksiapatit, genellikle sistem biyoaktivitesini ve osteoiletkenliği artırmak için dahil edilen kalsiyum fosfat ailesinden biyouyumlu bir seramiktir (De Almeida Neto ve ark., 2019; Murugan ve Ramakrishna, 2004). Konak doku ile güçlü bir bağ kurmasıyla sonuçlanan kemik dokusunun inorganik bileşenine kimyasal olarak benzer (Bagambisa ve ark., 1993; De Almeida Neto ve ark., 2019). Nano boyutlandırmanın birçok geleneksel malzeme özelliğini geliştirmek için etkili bir yaklaşım olduğu bilinmektedir. Nano boyutlu biyoseramikler için gelişmiş osteoblast işlevi gözlendi (De Almeida Neto ve ark., 2019; Webster ve ark., 2000); ayrıca daha fazla mezenkimal kök hücre canlılığı ve proliferasyonu gözlendi (Cai ve ark., 2007; De Almeida Neto ve ark., 2019). Kemik özelliklerine benzer nanoyapılı pürüzlülük, osteoblastların üstün yapışmasını ve çoğalmasını destekler (De Almeida Neto ve ark., 2019; Palin ve ark., 2005). Bu sonuçların ışığında, biyobozunur polimerlere nanohidroksipatitin dahil edilmesini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (De Almeida Neto ve ark., 2019; Venkatesan ve Kim, 2014).

1.2 Tezin Amacı

Dünyada artan çevre sorunları ve ham madde kaynaklarının azalması gibi çeşitli sebeplerden dolayı çevre dostu biyobozunur polimerlere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Bu doğrultuda üreticiler hem yeni, üstün özelliklere sahip biyo/polimerler hem de eldeki mevcut yeşil ürünleri geliştirerek geleceğe yönelik yatırım yapmaktadırlar.

Biyobozunur sentetik veya biyopolimerlerden üretilen plastikler karbon kaynağı bakımından fosil yakıtlara hiç ya da daha az bağlı olduklarından petrol kaynaklı üretilen plastiklere göre çok daha az sera gazı emisyonuna neden olurlar bu da başlı başına onları önemli kılan özelliklerinden biridir. Ayrıca biyobozunur oldukları için toprakta uzun yıllar bozunmadan kalarak kirliliğe neden olan plastiklerin yarattığı sorunları yaratmazlar.

Bir çok biyobozunur polimerin biyouyumlu olması onları daha da önemli kılar çünkü bu sayede tıp, ilaç, tarım, ambalajlama gibi çok çeşitli alanlarda kullanılabilirler.

Bu tez çalışmasında geleneksel plastiklere termal,fiziksel ve mekanik özellikler açısından bir alternatif olabilecek PHBV polimeriyle silika doplu hidroksiapatit dolgu maddesi kullanılarak PHBV/Si-HAP nanokompozitleri üretilmiştir ve çeşitli analizlerle özellikleri incelenmiştir.

Literatürde HAP kristalleri ve polimerler kullanılarak üretilen kompozitlerin çeşitli biyomalzemeler olarak kullanıldıklarını gösteren bir çok çalışmaya rastlamak mümkündür. Bu çalışmada ki hedefse silika ile doplanmış (silica-doped) tamamen biyo kökenli biyobozunur PHBV kullanarak petrol kökenli biyobozunur olmayan polimerlerden üretilen maddelere bir alternatif sunmaktır.

Çalışma neticesinde elde edilen biyobozunur nanokompozit ürün yüksek biyouyumluluğa sahip olması sebebiyle tıp alanında kullanılabir ayrıca ambalaj sektöründe de üstün çevreci özellikleri ve işlevsel dayanımı sebebiyle kullanılabilir.

1.3 Hipotez

Bu tez çalışmasında PHBV polimerleri ve katkı maddesi olarak silika doplanmış nano hidroksiapatit kristalleri kullanılarak biyobozunur, biyouyumlu nanokompozitler hazırlanmıştır. Silika doplu hidroksiapatit katkısız hidroksiapatite göre daha iyi mekanik özelliklere ve biyoaktiviteye sahiptir. Bu da silika dopantlı hidroksiapatit kullanılarak hazırlanmış PHBV kompozitlerini özellikle tıp alanındaki uygulamalar için daha da elverişli hale getirir.

Çift vidalı ekstrüder kullanılarak eriyik ekstrüzyon yöntemiyle kompozitler hazırlanmıştır. Sonrasında numuneler pres makinesi yardımıyla sıcak-soğuk pres işlemi ile istenilen hale getirilmiştir. Numuneler analizler için test standartlarına uygun ebatlarda hazırlanmıştır. Saf PHBV polimeri, PHBV ve farklı yüzdelerde hidroksiapatit kullanılarak hazırlanan PHBV/hidroksiapatit nanokompozitleri ile hidroksiapatit kristallerinin SEM, XRD, TGA ve DMA analizleri uygulanarak karakterizasyonu yapılıp çeşitli özellikleri incelenmiş ve değerlendirilmesi yapılmıştır.

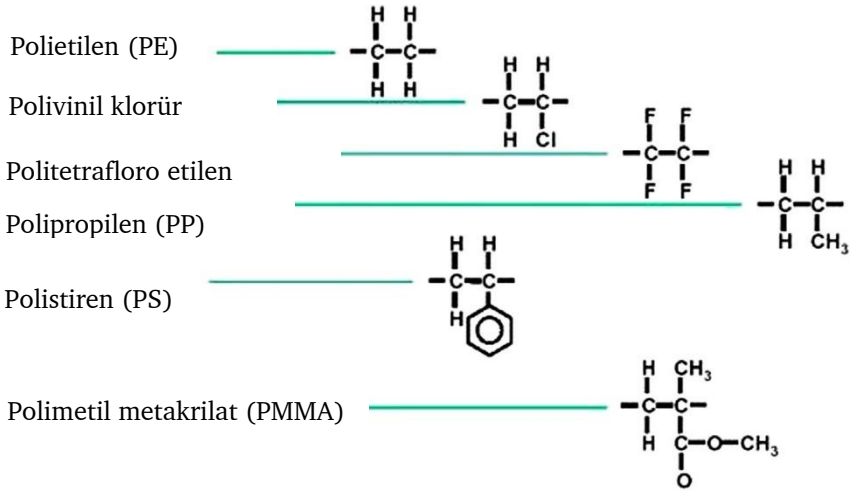
Hazırlanan nanokompozitler literatürde en sık karşılaşılan hidroksiapatit dolgu ağırlık yüzdelerine göre hazırlanmıştır bunlar; %0,5, %2 ve %3'tür. Sonrasında yapılan analizler sonucu elde edilen verilerle çizilen grafikler ve sayısal hesaplamalarla davranışları incelenmiştir. Silika doplanmış hidroksiapatit kullanılarak meydana getirilen nanokompozitler saf PHBV polimere göre mekanik ve termal iyileşme göstermiştir.

2
BİYOBOZUNUR POLİMERLERE GİRİŞ

2.1 Biyobozunur Polimerler ve Biyobozunurluk

Fosil bazlı yakıtın artan tüketimi, kaynak sınırlaması, fiyat dalgalanması ve çevre üzerindeki olumsuz etki nedenlerinden ötürü, biyolojik olarak parçalanabilen malzemelerin kullanımına doğru önemli bir kayma olmuştur. Polimer malzemeler, mer birimleri olarak bilinen makromoleküllerin tekrar etmesiyle oluşur ve her bir mer birimi monomer olarak isimlendirilirken, çok sayıda tekrar eden birim ise polimer olarak adlandırılır. Örnek olarak çeşitli polimer sistemlerini göstermek adına Şekil 2.1'den yararlanılmıştır ve mer birimlerinin örnekleri verilmiştir.

Fosil bazlı hammadde kaynaklarından elde edilen plastikler, bozulmaya karşı direnç göstererek bunların nasıl imha edileceğine dair çeşitli tartışmalara neden olur. Bu tartışmalar da, biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin geliştirilmesi yolunda önemli bir etken olmuştur (Ashter, 2016a).



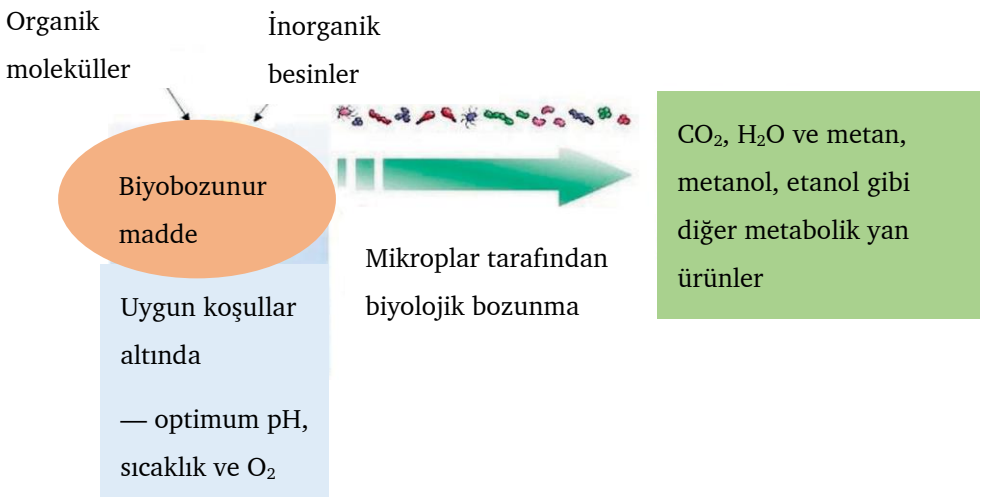
Şekil 2.1 Farklı polimer sistemleri için "mer birimleri" örnekleri (Ashter, S. A., 2016)

Biyolojik olarak parçalanabilen plastikler ve polimerler ilk olarak 1980'lerde piyasaya sürülmüş olsa da, ağırlıklı olarak iki ana nedenden dolayı son zamanlarda ilgi görmeye başladılar: birincisi çevresel kaygılar ve ikincisi petrol

kaynaklarımızın sınırlı olduğunun anlaşılması. Genel olarak biyobozunur polimerler iki temel kategoride gruplandırılır: (1) doğal ve (2) sentetik (Ashter, 2016b).

Biyolojik olarak parçalanarak bozunabilen polimerler, doğal polimerlerden sentetik polimerlere kadar çok çeşitli kaynaklardan gelir. Doğal polimerler yenilenebilir kaynaklardan elde edilebilir ancak sentetik kökenli polimerler genellikle yenilenemeyen petrol kaynaklarından sağlanır ek olarak yenilenebilir kaynak hammaddeleri ayrıca mikrobiyal olarak yetiştirilen polimerleri ve nişastadan çıkarılanları içerir (Ashter, 2016a).

Şekil 2.2, tipik bir biyolojik bozunma sürecini göstermektedir. Bu süreç incelenirse ortamda var olan organik moleküllerin hidrolitik olarak ya da mantar, bakteri, maya ve bunların enzimlerinin kullanılmasıyla bağları kırılarak daha basit bileşiklere parçalandıkları görülmektedir. İdeal sıcaklık, nem ve oksijen koşulları altında, biyolojik bozunma süreci nispeten hızlı gerçekleşir. Malzeme kullanımı ve biyolojik bozunmanın nihai modu, kullanılan bileşime ve işleme yöntemine bağlıdır. Entegre bir atık yönetim sistemi uygulanarak biyopolimer malzemelerin etkili bir şekilde kullanılması, geri kazanımı ve bertaraf edilmesi sağlanabilir. Kaynak tüketiminde yaşanan azalma, mevcut bulunan malzemelerin yeniden kullanımı ve atılan malzemelerin geri kazanımı gibi konulara dikkat edilmelidir (Ashter, 2016a).



Şekil 2.2 Tipik bir biyolojik bozunma süreci (Ashter, 2016a)

Avrupa Normu EN 13432 biyobozunur terimini, bozunma mekanizmasının, organik kimyasalın oksijen varlığında mikroorganizmalar tarafından karbon dioksit, su ve mevcut herhangi bir başka elementin mineral tuzlarına (mineralizasyon) ve yeni biyokütleye parçalanmasıyla veya oksijenin yokluğunda karbondioksit, metan, mineral tuzlar ve yeni biyokütleye parçalanmasıyla karakterize etmiştir. Bertaraf ortamında mevcut olan mikroorganizmalar, yaşam döngülerini sürdürebilmeleri için gerekli olan kimyasal enerjiyi çıkarmak amacıyla karbon ürününü kullanırlar ve bunu, malzemeyi daha küçük moleküllere parçalayarak, sonrasında bu küçük molekülleri mikroorganizma hücresinin içerisinde ileterek ve ayrıca bu küçük molekülleri karbondioksit ve suya daha da oksitleyerek ve enerji salarak gerçekleştirirler (Ashter, 2016a).

Biyobozunur polimerler gittikçe büyüyen ve gelişen bir alanın temsilcisidir. Biyolojik olarak parçalanabilen çok sayıda polimer (örneğin, selüloz, kitin, nişasta, polihidroksialkanoatlar (PHA), polilaktik, kolajen ve diğer polipeptitler) sentezlenmiş veya doğal ortamda organizmaların büyüme döngüleri sırasında oluşturulmuştur ve ayrıca bu tarz polimerleri parçalayabilen bazı mikroorganizmalar ve enzimler tanımlanmıştır (Ashter, 2016b).

Geleneksel polimerlerde sıklıkla karşılaşılan bertaraf probleminin çözümü biyobozunur polimerler olabilir. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler söz konusu olduğunda, kullanım ömürleri sona erdikten sonra geri dönüşüme tabi tutulmaları gerekmez ve doğada biyolojik olarak parçalanmak üzere bırakılabilirler. Biyobozunur polimerlerin sunduğu diğer faydalara örnek verilirse bunlar; toprak verimliliğinin artması, çevrede biriken plastik malzemenin azalması ve atık maliyetinin düşmesidir ancak bu faydaların yanında bazı engeller biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin tercih edilmeleri açısından zorlayıcı olabilir. Bu zorluk yaratan engeller aşağıda bahsedildiği gibidir(Ashter, 2016a):

1. Biyobozunma hızının genellikle biyopolimer içeriğindeki bileşenlerin türü ve oranı tarafından yönetilmesi.
2. Biyolojik bozunmanın gerçekleştiği çevresel koşulların elverişlilik hali.

3. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin geleneksel plastiklere göre daha düşük olan özellikleri. (Biyopolimerlerin özelliklerini iyileştirmek için genellikle farklı katkı maddeleri ile harmanlama işlemi gerçekleştirilir.)

Biyobozunur polimerler kendilerine, tıp, ilaç, tarım, ambalajlama, kozmetik, yapıştırıcılar, tekstil, elektronik ve yüksek mukavemetli yapısal malzemeler gibi alanlarda çeşitli uygulamalarda yer bulmuştur ayrıca biyomedikal endüstrilerde, kemik vidaları ve kemik plakaları gibi büyük implantlarda, sütürler ve ilaç dağıtım araçları gibi küçük implantlarda, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için düz membranlarda ve doku mühendisliği için multifilament ağlarda veya gözenekli yapı uygulamalarında da sıklıkla yer almaktadırlar(Ashter, 2016a).

Geleneksel uygulamalarda sentetik olarak türetilmiş malzemelerin yerini alabilecek yeni biyopolimerlerle gelen bir dizi yeni ticari fırsat, kimya ve biyoteknoloji şirketleri tarafından araştırılmaktadır (Ashter, 2016a).

Ek faydaları sebebiyle fosil bazlı kaynaklara göre daha çevre dostu olan kaynaklara önemli bir geçiş olmuştur. Çevreyi koruma düşüncesiyle hareket edilerek, hem doğal yenilenebilir kaynaklardan elde edilen ürünlerin, hem de çevre dostu bileşenlere ayrışabilen ürünlerin kullanımında oldukça hızlı ve düzenli bir artma gözlenmiştir. Küresel çapta ülkeler tüketiciler tarafından üretilen katı atık miktarını kısıtlamak ve azaltmak için katı düzenlemeler getirmiş ve önlemler almıştır. Tüketicilere yönelik sentetik bazlı ürünlerden yenilenebilir kaynaklara geçiş yaparak fayda sağlamaları için her yıl başlatılan yeni programlar vardır (Ashter, 2016a).

Biyobozunur polimerler, doğal veya sentetik polimer kökenden gelebilir ve yenilenebilir veya yenilenemez kaynaklardan temin edilebilir. Yenilenebilir kaynaklardan biyolojik olarak parçalanabilen polimerler geliştirmek, “yeşil” malzemelerin ve işleme tekniklerinin geliştirilmesinde en iyi senaryo gibi görünüyor. Fakat bu durum, bireysel ürünler üzerinde bir yaşam çevrimi çevresel etki analizi (temel olarak enerji tüketimi ve CO_2 dengesi) gerçekleştirdikten sonra kesinleşip yorumlanabilir. Örneğin mısır nişastası kullanarak PLA üretmek için mısırın büyümesi sırasında gübrelerin, herbisitlerin ve pestisitlerin uygulanması derin bir çevresel ayak izi bırakabilir. Laktik asit ekstraksiyonu ve saflaştırılması

şeklinde kimyasal veya biyokimyasal işlemler su, enerji ve kimyasal veya biyolojik katkı maddelerinin kullanımını gerek kılar. Tüm üretim süreci ayrıca enerji ve malzeme tüketen arıtma ve bertaraf gerektiren çeşitli atıklar üretir. Ayrıca, PLA'nın bozunması sırasında CO_2 çevreye geri salınır. Bu nedenden ötürü, yenilenebilir kaynaklardan üretilen biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, ilk görünüşte aslında göründükleri kadar "yeşil" değildirler. Ancak biyobozunur polimerleri üretmek ve işlemek için gerekli olan enerjinin büyük bir kısmı, örneğin rüzgar enerjisi, güneş enerjisi, su/gelgit enerjisi gibi petrol dışı kaynaklardan geliyorsa, yenilenebilir kaynaklara dayalı biyobozunur polimerler, petrol bazlı polimerlere göre önemli miktarda daha iyi CO_2 dengesine sahip olabilir (Jiang ve Zhang, 2017).

Yirminci yüzyılın geneli boyunca, araştırma ve geliştirme çabalarının birçoğu, az sayıda yasal onay geçmişine sahip olan biyolojik olarak bozunabilir polimere dayanıyordu ve poli(laktik asit) en yaygın en çok kullanılan biyobozunur polimer haline gelmişti. Yirmi birinci yüzyıldaki araştırmalarsa farklı olarak, öngörülebilir ve yararlı hücresel tepkiler ortaya çıkaran gelişmiş biyolojik olarak ayrışabilen polimerler geliştirmeye odaklanmaktadır. Bu hedefe ulaşmak için sarf edilen mevcut araştırma çabaları, sentetik polimerlerin üstün, gelişmiş mühendislik özelliklerini doğal malzemelerin üstün, faydalı biyolojik özellikleriyle harmanlayan biyoaktif malzemeler üretmeye çalışmaktadır (Zhang, ve ark., 2014).

2.1.1 Biyobozunur Polimerlerin Sınıflandırılması

Biyobozunur polimerik malzemeler çevresel önem kazandığından, üretimleri giderek artmaktadır. Bu malzemeleri sistemli bir şekilde araştırabilmek için biyolojik bozunma kapasitelerine göre gruplandırmak gerekir. Bu polimerler, kısmen biyolojik olarak parçalanabilir ve tamamen biyolojik olarak parçalanabilir olmak üzere iki çeşide ayrılır. Çoğu doğal veya doğal olarak türetilmiş polimerler tamamen biyolojik olarak parçalanabilir. Tamamen bozunmayan sentetik polimerler ve doğal ve sentetik polimerlerin karışımlarına "kısmen biyolojik olarak bozunabilir polimerler" denir. Doğal veya biyopolimerler, birbirleriyle uyumlu

oldukları için ortamda bulunan mikroorganizmalardan kolayca etkilenir ve polimerik yüzeyi mikrobiyal ajanlar için erişilebilir hale getirir (Karak, 2012).

Bununla birlikte, ester, amid, üre ve üretan gibi yeterli hidrolize edilebilir bağlantılara sahip sentetik polimerler de biyolojik olarak parçalanabilir. Sentetik polimerler, çevresel mikroorganizmalar tarafından kolayca erişilemeyen hidrokarbonlar da dahil olmak üzere büyük miktarlarda başka kısımlar içerdiğinden, çoğu zaman sadece kısmen biyolojik olarak parçalanabilirler. Bitkisel yağ bazlı polimerler, yapıda bulunan diğer bileşenlere bağlı olarak tamamen veya kısmen biyolojik olarak bozunabilir (Karak, 2012).

Biyobozunur polimerlerin belirgin bir sınıflandırmasını yapmak zordur. Birçok yazar bunları kökenlerine göre doğal veya sentetik polimerler olarak sınıflandırmıştır. Bunların her ikisi de yapılarında bulunan ana bağlantılara dayalı olarak farklı sınıflara ayrılır. Bu nedenle tamamen biyolojik olarak parçalanabilen doğal polimer alt sınıfları arasında polisakaritler, polipeptitler, polyesterler, lipitler, doğal kauçuk ve doğal kompozitler bulunur. Kısmen biyolojik olarak parçalanabilen sentetik polimer alt sınıfları, polyesterler, poliüreler, poliüretanlar, poliamidler, poli(vinil alkol) ve poli(etilen glikol) içerir. (Karak, 2012).

Doğal biyobozunur olan polimerler, doğada bulunan canlı organizmalar sayesinde oluşur. Tipik biyobozunma reaksiyonları enzim katalizlidir ve bu reaksiyonlar sulu ortamda gerçekleşir. Protein, nişasta ve selüloz gibi hidrolize edilebilir bağlara sahip olan doğal makromoleküller genellikle mikroorganizmaların hidrolitik enzimleri tarafından gerçekleştirilen biyolojik olarak bozunmaya karşı hassastır. Selüloz, nişasta, lignin, kitin, jelatin, kollajen, hyaluronik asit, ksantan, dekstran, elastin, heparin, fibrin, pektin ve polihidroksialkanoatlar, hayvanlarda veya bitkilerde doğal şekilde gelişen ve biyolojik olarak parçalarına ayrışabilen polimerlerdir (Ashter, 2016b).

2.2 Biyobazlı Polimerler

Biyo bazlı polimerler, yenilenebilir kaynaklardan yararlanılarak elde edilen malzemelerdir. Biyo bazlı polimerler örneğin PLA gibi biyolojik olarak bozunabilir veya biyopolietilen şeklinde de bilinen biyo-türetilmiş polietilen (Bio-PE) gibi bozunamaz özellikte olabilirler. Benzer şekilde, nişasta ve PHA'lar dahil olmak

üzere birçok biyo-bazlı polimer biyolojik olarak bozunabilirken, Poli(ε-kaprolakton) (PCL) gibi biyo-bazlı olmayan bazı biyobozunur polimerler de vardır. Biyo-bazlı polimerler, fosil yakıtlara olan bağımlılığı ve karbon ayak izini azaltmak gibi önemli katkılar sağlar. Biyo-bazlı polimerlerin ilk nesline, genellikle mısır, patates ve diğer karbonhidratlar gibi tarımsal kökenli hammaddeler kullanılarak sahip olundu. Ancak, yaşanan biyoteknolojik gelişmeler nedeniyle, ikinci nesil biyo-bazlı polimerler gıda bazlı kaynaklardan uzaklaştı. Özünde, biyolojik olarak ayrışabilen polimerlere benzer yapıda olan biyo-bazlı polimerler, nişasta ve selüloz gibi lignoselülozik biyokütle, yağ asitleri ve organik atıklar gibi yenilenebilir kaynaklardan yapı taşlarının (monomerlerin) sentezlenerek bakteriyel fermantasyon süreçleri gerçekleştirilerek elde edilir. Doğal biyo-bazlı polimerler, doğal olarak bulunan proteinler, nükleik asitler, kollajen ve kitosan gibi polisakkaritler biyo-bazlı polimerlerin diğer sınıfıdır (Nakajima ve ark., 2017).

Yenilenebilir kaynaklardan yararlanarak biyo-bazlı polimerler elde etmek için üç temel yoldan söz edilebilir bunlar (Karak, 2012):

1. İhtiyaçları gidermek için kısmen değişime uğramış doğal biyo-bazlı polimerlerden yararlanılması (örn. nişasta).
2. Fermentasyon/geleneksel kimya ve ardından polimerizasyon (örneğin, PBS, PLA ve PE) yöntemleri kullanılarak biyo-bazlı monomerlerin üretilmesinin sağlanması.
3. Biyo-bazlı polimerlerin üretiminin direkt olarak bakteriler tarafından gerçekleştirilmesi (örneğin, PHA'lar).

Doğal olarak türetilen biyokütle polimerleri “1. sınıf biyo-bazlı polimerler” ve biyo-mühendislik polimerleri “2. sınıf biyo-bazlı polimerler” olarak adlandırılır. Biyopolimerler biyolojik olarak bozunabilirliğe sahiptir. Ancak yapay şekilde sentezlenerek elde edilen biyolojik olarak bozunabilir durumdaki polimer maddeler bu grup polimerler arasında değildir. Biyobozunur polimerler grubu ise, hem yapay sentezlenerek elde edilenleri hem de doğal olarak türetilenleri birlikte içerir. Özellikle balıkçılık, inşaat, atık, tarım sektörlerinde bazen biyolojik olarak kompostlanabilir polimerler olarak tanımlanırlar. Biyobozunur polimer terimi ek

olarak farmasötik, tıbbi ve biyomühendislik uygulamalarında kullanılan polimerleri tanımlamak için de kullanılır. (Nakajima ve ark., 2017).

Biyobazlı polimerlerin önemi endüstri ve araştırmacılar tarafından oldukça iyi bir şekilde kavranılmıştır. Bu doğrultuda birçok bilimsel çalışma, araştırma-geliştirme ve mühendislik faaliyeti yürütülmektedir. Genel olarak biyobazlı polimerler üç sınıfa ayrılır (Nakajima ve ark., 2017):

- 1. sınıf; doğal olarak türetilen biyokütle polimerleri: selüloz, selüloz asetat, nişastalar, kitin, değiştirilmiş(modifiye) nişasta vb. gibi kimyasal olarak değiştirilmiş olanlar dahil olmak üzere polimerik malzeme olarak biyokütlenin doğrudan kullanımı;
- 2. sınıf; biyo-mühendislik polimerleri: poli(hidroksi alkanoatlar (PHA), poli(glutamik asit), vb. gibi mikroorganizmalar ve bitkiler kullanılarak biyo-sentezlenir;
- 3. sınıf; polilaktik (PLA), poli(bütilen süksinat) (PBS), biyo-poliolefinler, biyo-poli(etilen tereftalik asit) (biyo-PET) gibi sentetik polimerler.

1. sınıf polimerler, genellikle herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan direkt kullanılır. 2. sınıf polimerlere bakıldığında ise bunların doğrudan doğal kökenli polimerlerden herhangi bir bozulma durumu yaşanmadan elde edildiği ve biyolojik olarak parçalanabilirliğin lazım olduğu durumlarda etkin olarak kullanılabilecekleri görülmektedir. 1. ve 2. sınıf polimerlerin doğrudan kullanımı ise, hedeflenen işlevsellikleri ve fiziksel özelliklere sahip olan daha verimli üretime imkan tanır, ancak kimyasal yapı tasarımları sınırlı esnekliğe sahip özelliktedir. 3. sınıf polimerlerde kullanılan monomerlerin elde edilme şekilleri doğal olarak türetilmiş moleküllerden ya da doğal olarak türetilmiş makromoleküllerin çeşitli kimyasal ve biyokimyasal işlemlerin gerçekleştirilerek parçalanmasıyla üretilmesi şeklinde açıklanabilir. Ayrışma süreçleri sonucunda monomerler çok yönlü kimyasal yapılara sahip olarak elde edildiklerinden bu monomerler kullanılarak üretilen polimerler de oldukça çok yönlü kimyasal yapılara sahip durumda elde edilmiş olurlar. Petrol türevi polimerlerin mevcut üretim sistemine 3. sınıf polimerlerdeki monomerleri dahil etmek pratik olarak mümkündür. 1970'den 1990'a kadar PLA ve poli(hidroksi alkanoatlar) (PHA'lar), biyobazlı polimerlerin

en önemli ve temsili gelişimidir. Bu süre zarfında bilim adamları, gelecekteki uygulamalar için biyobazlı polimerler hakkında temel bir anlayış geliştirdiler. 1990'lardan bu yana, biyo-bazlı polimerler, biyolojik olarak parçalanabilir uygulamalardan genel ve mühendislik uygulamalarına yavaş yavaş kaymıştır (Nakajima ve ark., 2017).

2.3 Polihidroksialkanoatlar

Poli(hidroksialkanoat)lar (PHA'lar), doğada çok sayıda bakteri tarafından hücreler arası karbon ve enerji rezervi olarak üretilen biyopolimerlerdir. Poli(3-hidroksibütirat) bu polimerlerin en önemli temsilcisi konumundadır. 1925 yılında Fransız bir mikrobiyolog olan Maurice Lemoigne, Bacillus megaterium'dan ekstrakte edilen PHB'yi keşfederek karakterize etti. Ancak Ralstonia eutropha, Cupriadavidus necator gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından da üretilir. PHA'lar, termoplastik ve biyolojik olarak parçalanabilen polyesterlerdir (Tan ve ark., 2021).

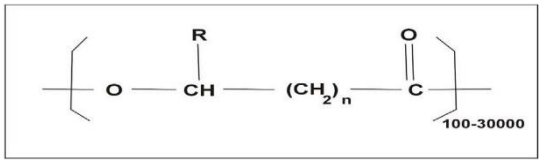
PHA'lar, termoplastik olan 3-, 4-, 5- ve 6-hidroksialkanoik asitlerin doğal polyesterleridir. Günümüze kadar, 90'dan fazla sayıda hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakteri çeşidi, hem aerobik hem de anaerobik koşullarda PHA üreticileri olarak tanımlanarak tespit edilmiştir (Raza ve ark., 2017).

PHA'ların birikmesi, genellikle, örneğin azot veya fosfor gibi bir besin sınırlıyken, karbon fazlaysa meydana gelir (Tan ve ark., 2021). Mikroorganizmalar elverişsiz koşullar altında büyüdüğünde, yüksek bir PHA sentezine yol açar. Bu sentez ayrıca, bu mikroorganizmaların PHA granüllerini yığdıkları ve böylece biyoplastik sentezinin artmasıyla sonuçlanan bir hayatta kalma stratejisidir. Mikroorganizmalar toprağa, kompost veya deniz tortusuna maruz kaldıklarında polimeri temel bileşenlere ayırarak PHA'ları biyolojik olarak parçalanamayan petrol bazlı plastiklerden ayırır. PHA'ların aerobik şartlar altında bozunma süreci su ve karbon dioksit üretir, ancak anaerobik şartlar altında metan ve karbon dioksit üretir (Kumar ve ark., 2021).

PHA'nın biyobozunurluğu, biyouyumluluğu ve mevcut bazı plastiklere benzer termal ve mekanik özellikleri nedeniyle onların yerine ikamesi için umut verici bir polimerdir (Kumar ve ark., 2021). Bu nedenle PHA'lar, emtia, tıp, eczacılık ve

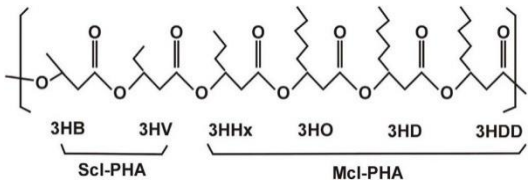
tarım gibi çok geniş alanlarda çok çeşitli uygulamalara sahiptir (Tan ve ark., 2021).

2.3.1 PHA'ların Yapısı ve Sınıflandırılması



Şekil 2.3 Bazı modifikasyonlarla birlikte PHA'ların genel yapısı, burada n= 1,R= metil: poli (-3-hidroksibütirat); R = hidrojen: poli (-3-hidroksipropionat); R= propil: poli (-3-hidroksiheksanoat); R = etil: poli (-3-hidroksivalerat); R= pentil: poli (-3-hidroksioktanoat); n = 2 ise, R = hidrojen: poli (-3-hidroksibutirat); n = 3 ise, R = hidrojen: poli (-5-hidroksivalerat) (Raza ve ark., 2017)

Yaklaşık 150 farklı PHA türü rapor edilmiştir. Şekil 2.3, PHA'ların genel yapısını göstermektedir. Örneğin, Grup R = CH_3 olduğunda, ele geçen polimer polihidroksibütirat veya polihidroksibütirik asittir, R = C_3H_7 ise polimer polihidroksioktanoattır (PHO). PHA'lar, yan zincirlerdeki karbon sayısına göre sırasıyla kısa, orta veya uzun zincir uzunluğu (scl, mcl ve lcl) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. scl-PHA'lar 5'ten az karbon atomuna sahipken, mcl-PHA'lar 6-14 karbon atomuna sahiptir ve lcl-PHA'lar 14'ten fazla karbon atomuna sahiptir ancak yaygın değildir ve daha az çalışılmıştır. 3-hidroksivalerat ve 3-hidroksibütiratın türdeşleri scl-PHA'ların örnekleridir, 3-oktanoat ve 3-hidroksiheksanoat ise mcl-PHA'ların örnekleridir. Şekil 2.4, sınıflandırmalarıyla birlikte PHA'ların genel yapısını göstermektedir (Raza ve ark., 2017).



Şekil 2.4 PHA'ların genel yapısı (Raza ve ark., 2017)

PHA'lar ayrıca polimer yan zincirlerinde çift veya üçlü bağlar, epoksi, karbonil, siyano, fenil ve/veya halojen grupları içeren homopolimerler, rastgele kopolimerler, blok kopolimerler veya fonksiyonel polimerler halinde sentezlenebilir. Bu mikro yapıların kombinasyonları, geleneksel kimyasal plastiklerine kıyasla avantaj ve dezavantajlara sahip çeşitli PHA'larla sonuçlanan

sonsuz yapı, fonksiyon, özellik ve kimyasal modifikasyon varyasyonları sağlar Tablo 2.1'de gösterilmektedir (Tan ve ark., 2021).

Tablo 2.1 Geleneksel plastiklere göre PHA'ların avantajları ve dezavantajları (Tan ve ark., 2021)

	PHA'ların Avantajları	PHA'ların Dezavantajları
Özellikler	Biyobozunurluk, biyouyumluluk, çeşitli yapılar ve özellikler, yenilebilirlik, oligomerler ve monomerler dahil toksik olmayan bozunmuş ürünler.	Zayıf termal ve mekanik özellikler, geniş moleküler ağırlık (Mw) dağılımı, kesin Mw'yi kontrol etme zorluğu, sonradan kristalleşme.
Üretim süreci	Sulu çözeltilerde çözülmüş tarımsal hammaddelerin kullanıldığı sürdürülebilir üretim süreci, hammadde saflığı gerekli değildir, oda sıcaklığı ve normal basınç.	Karmaşık üretim süreci, yüksek enerji ve tatlı su ihtiyacı, kesintili süreç, homojen olmayan ürün kalitesi, atık sularda yüksek biyolojik ve kimyasal oksijen ihtiyacı (BOD ve COD).

PHA'lar kendilerini oluşturan monomerlerdeki yapısal farklılıklar nedeniyle, homo veya kopolimerler olarak özellikleri ve kimyasal bileşimleri farklıdır. Örneğin, PHB'nin polipropilenle yarışabilir seviyede özellikleri vardır ve PHB neme karşı iyi dayanım ve gazlara karşı önemli bariyer özelliklerine sahiptir. PHA'lar suda çözünmezler ve hidrolitik saldırıya karşı iyi bir dirence sahiptirler, UV'ye karşı dirençlidirler, suda batarlar, bu durum da tortularda anaerobik biyolojik bozunmayı kolaylaştırır. Ek olarak, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilirler (örneğin, toprakta bozunurlar) ve piezoelektrik malzemeler gibi davranırlar. Ayrıca PHA'larda kiral moleküller bulunur ve PHA'ların bozunması da bunların türlerine ve bileşimlerine dayanır. Bu sebeple, PHA'ların biyolojik bozunması, polimerin türü ve bileşimi, ortam koşulları ve mikroorganizmaların tipi tarafından etki altında bırakılır (farklı mikroorganizmalar, PHA'ları ayrıştırmak için farklı PHA-depolimerazlar salgılar). Kloroform ve diğer klorlu çözücüler PHA'ları çözer. Erime sıcaklığı 40 ila 180 °C arasında değişir ve camsı geçiş sıcaklıkları ise -50 ila 4 °C arasında değişir. Young modülü, termodegradasyon sıcaklığı, su buharı ve oksijen iletim hızı, çekme mukavemeti,

üretilen polimerin tipine ve monomerik birimin bileşimine göre değişir (Raza ve ark., 2017).

2.3.2 PHA'ların Termal ve Fiziksel Özellikleri

Polimerlerin termal ve fiziksel özellikleri, nihai kullanımlarının işlenmesi ve üretilmesi açısından önemli özelliklerdendir. Polimerlerin fiziksel ve termal özelliklerindeki değişimler temelinde moleküler yapılarına bağlı olarak gerçekleşir. Bu nedenle PHA'lar kısa zincir uzunluğuna veya orta zincir uzunluğuna sahip olma durumlarına göre farklı fizikokimyasal özellikler gösterirler. Eriyik işlemi sırasında PHA'ların termal stabilitesi, ısıya ve kesmeye duyarlı olduğundan hayati bir özelliktir. PHB, P(3HB-ko-3 HV), P(3HB-ko-4HB) ve PHO'nun termal ayrışmasının hepsi, aynı maksimum ayrışma sıcaklığına sahip olan tek bir adımı işaret eder. PHA'lar, erime noktalarının biraz üzerinde olefinik ve karboksilik asit bileşikleri oluşturma amacıyla rastgele zincir bölünmesi (β-eliminasyon) reaksiyonu ve altı üyeli bir halka geçişi durumuna uğrayabilir. Bu nedenle, eriyik işleme sırasında yaşanan termal ayrışmaya karşı savunmasızlık durumu, PHA'ların eriyik işleme süreçlerinde önemli bir engeldir çünkü sonucunda yaşanan bu tür bozulmalar eriyik viskozitesinde ve moleküler ağırlıklarda azalma meydana getirir. Bu durumun önlenmesi adına eriyik işleme sırasında plastikleştiriciler ilave edilerek, PHA'ların termal bozunmasını en aza indirecek yönde çalışmalar yapılabilir (Muthuraj ve ark., 2021).

Polimerlerin performansları kristalleşme ve kristalleşme kinetiği tarafından kontrol edilebilir. Özellikle PHA'ların yan zincir uzunluğunun durumu, kristalizasyon mekanizmalarının önemli derecede etkilenmesine sebep olabilir örnek vermek gerekirse, orta zincir uzunluğa sahip PHA'lar, yan zincir uzunluğu C4'ten büyük olursa, katmanlı bir kristal yapı ortaya çıkarabilir dahası orta zincir uzunluğa sahip PHA'ların yan zincir uzunluğunda daha fazla artış yaşanması durumunda (C7 veya daha fazla), yan zincir etkileşimlerinden kaynaklı ek bir sıvı kristal faz açığa çıkabilir. Isıtma işlemi sırasında, sıvı kristal faza sahip olan mcl-PHA'lar, birincil ve yan zincirler tarafından soğuk kristalleşmeyi indükleyebilir ve sonuç olarak, iki farklı kristal fazlı hal oluşumuna (faz I ve faz II) atfedilen mcl-PHA'larda çift erime noktaları tespit edilir (Muthuraj ve ark., 2021). Isıtma zamanı

boyunca, eriyik yeniden kristalleşme fenomeni, tek bir erime noktası oluşturma adına faz I kristallerinin faz II kristallerine iletimini sağlar böylece daha yüksek sıcaklıklara ulaşıldığında izotermal olarak kristalize olduğu durumda PHA'larda sadece faz II kristallerine rastlanır. Böyle bir fenomen, esas olarak, polimer zincirinin yeniden düzenlenmesi ile tavlama sırasında sıralı kristal alan oluşumuna atfedilir. Yapılan çalışmalarla PHA'ların reaktif kimyasal modifikasyonlarının kristalleşme miktarını arttırıcı yönde etkilediği gösterilmiştir özellikle uzun zincirli dallanmaya ve düşük çapraz bağlanmaya sahip değiştirilmiş PHA'lar, değiştirilmemiş PHA'lara kıyasla daha yüksek kristalleşmeye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bu kimyasal modifikasyonlar, işlenebilirliğin yanı sıra reolojik özellikleri de iyileştirmiştir (Muthuraj ve ark., 2021).

2.3.3 PHA'ların Gaz Bariyeri ve Çözünürlük Özellikleri

Polimerlerin gıda paketleme gibi uygulamalarda verimli bir şekilde kullanılmalarını sağlamak için fiziksel-termal özelliklerinde olduğu gibi oksijen-su buharı bariyer özellikleride uygulamaya bağlı olarak ayarlanmalıdır. PHA'lar da, polietilen veya polipropilen gibi geleneksel polimerlerin sahip olduğu gaz bariyer özellikleriyle yarışabilecek seviyede gaz bariyer özellikleri mevcuttur. Dahası, PHA polietilen ve polipropilene göre bir kaç kat daha fazla karbondioksit, oksijen ve koku bariyer özelliklerine sahiptir. Su buharı bariyer özelliği incelenirse, PHA polietilen ve polipropilen gibi diğer hidrofobik polimerler kadar iyi olmasa bile nem buharı iletimine karşı kabul edilebilir seviyede dayanıklıdır. Biyobozunur özellikte polimerler arasında kıyas yapıldığında PHBV'nin, diğerlerine göre daha iyi oksijen ve su buharı geçirgenliğine karşı mukavemete sahip olduğu görülmektedir. PHBV, polilaktik asit (PLA) ve polibütilen süksinat (PBS)'a kıyasla yeterli oksijen aktarım hızına (OTR) ve su buharı aktarım hızına (WVTR) sahip olduğundan meyve ve sebze paketleme uygulamalarında kullanım için mükemmel bir potansiyele sahiptir (Muthuraj ve ark., 2021). Ancak, hazır kahve, peynir ve taze et gibi gıda ambalajlama uygulamalarında kullanılmak üzere PHBV yeterli gaz bariyer özelliklerine sahip değildir. PHA'ların bariyer özelliklerinin iyileştirilebilmesi adına grafen oksit ve kil gibi nano dolgu maddeleri eklenir çünkü bu eklenen bu maddeler gaz molekülleri için dolambaçlı yollar meydana getirirler. Ayrıca, PHA'ların bariyer özelliklerini önemli ölçüde etkileyebilecek diğer üç ana

etken ise şöyledir; test koşulları (sıcaklık ve nem), numune hazırlamada kullanılan yöntemler ve son olarak morfolojik yapı durumu (kristallik ve kalınlık). PHA'lar sahip oldukları su buharına karşı yeterli bariyer özellikleriyle, oksijene karşı sahip oldukları oldukça iyi bariyer özellikleriyle ve ayrıca PHA filmlerinin sahip olduğu optik şeffaflık özellikleriyle, esnek paketleme uygulamalarında kullanılabilecek ideal, sürdürülebilirliği destekleyen potansiyel polimer adaylarıdır. Bu doğrultuda, PHA'lar, olabildiğince minimum karbon ayak izi politikası neticesinde mevcutta kullanılan tek kullanımlık biyolojik olarak ayrışamayan gıda ambalajlarının yerini almaya oldukça yakındırlar. Uygulamanın gerektirdiği gereksinimlerine bağlı olarak, PHA'ların gaz bariyeri özellikleri, nano doldurucular (nanokil, selüloz nano kristaller, karbon nanoyapılar), çok katmanlı kaplama, katman katman birleştirme, ko-ekstrüzyon, harmanlama ve kimyasal buhar biriktirme yolları kullanılarak daha fazla geliştirilebilir (Muthuraj ve ark., 2021).

Yeşil çözücüler kullanılarak sağlanan polimer çözünürlüğü, kolayca çözülebildiği, özütlenebildiği, saflaştırılabildiği ve geri dönüştürülebildiği için avantajlıdır denilebilir. Yüksek kristalliğe sahip oldukları için, hem PHB hem de PHBV, çözünebilmeleri için halojenli çözücüler gerektirir. Tersine, mcl-PHA'lar ise düşük kristalliği nedeniyle, halojenli olmayan çözücülerde çözünebilirler (Muthuraj ve ark., 2021).

2.3.4 PHA'ların Uygulama Alanları

PHA'ların yapı ve özelliklerdeki çeşitliliği, tek kullanımlık biyoplastikler, hayvan yemi, biyoyakıtlar, 3B baskı ve akıllı malzeme kullanımlarının yanı sıra biyomedikal uygulamalar dahil olmak üzere çeşitli alanlar için araştırılmıştır (Tan ve ark., 2021).

PHA'lar, araştırmacılar tarafından yıllardır tek kullanımlık biyoplastikler olarak detaylı bir şekilde araştırılmaktadır. Hidrofobiklik, zehirli olmaması ve gaz bariyeri özellikleri, PHA'ları paketleme uygulamalarında kullanımları açısından geleneksel plastiklere ve özellikle gıda ambalajları için tek kullanımlık tüketim mallarına göre daha cazip bir konuma koymaktadır. PHA'lar ayrıca sırasıyla Çin'de Ningbo Tianan Biologic Material ve Medpha Co. Ltd. firmaları tarafından üretilen

yüksek kaliteli tekstiller ve tarımsal malç filmleri alanlarında geliştirilmiştir (Tan ve ark., 2021).

Dünya çapındaki tek kullanımlık biyoplastiklere yönelik büyük pazar ve artan talep, bunların hızlı ticari kullanımını kolaylaştırırken, asıl önemli nokta, geleneksel ambalaj malzemeleriyle rekabet güçlerini artırmak için üretim maliyetlerini azaltmaktır (Tan ve ark., 2021).

PHA monomerleri, 3-hidroksialkanoat metil ester (3HAME) ve 3-hidroksibütirat metil ester (3HBME) gibi çeşitli metil esterlere dönüştürülmede ve biyoyakıt olarak geliştirilmede kullanılabilir. Petrol bazlı yakıtlara iyi bir alternatif olarak doğrudan kullanılabilir veya diğer yakıtlarla karıştırılabilirler (Tan ve ark., 2021).

PHA'lar, uygun termal ve mekanik özellikleri, toksik olmamaları ve biyouyumlulukları nedeniyle en yaygın olarak kullanılan akrilonitril bütadien stiren (ABS) veya polilaktik (PLA) ile karşılaştırıldığında insanlar için 3B baskı implantları olarak avantajlıdır. Kimyasal olarak değiştirilmiş fonksiyonel PHA'lardan, ışık, sıcaklık, pH, nem gibi çeşitli dış uyaranlara cevap verebilen akıllı malzemeler oluşturulmasında yararlanılabilir. Termal duyarlı bir PHA kopolimeri, polihidroksialkanoat-g-poli(N-izopropilakrilamid), farklı sıcaklıklarda termal olarak duyarlı hidrofilikliklere ve biyouyumluluklara sahip olduğu gösterilmiştir. Nadir toprak (Eu^{3+} ve Tb^{3+}) elementleriyle modifiye edilmiş floresan PHA'lar, gelişmiş hidrofiliklik ve üstün biyouyumluluk ile birlikte UV lazer uyarımı altında yoğun fotolüminesans özellikleri sergiler. Bu alanlar, PHA'ların çeşitli uygulamalarını genişletmek için oldukça umut vericiyken, bu akıllı PHA'ların istenen yapılarını ve özelliklerini elde etmek de zordur (Tan ve ark., 2021).

Yüksek katma değerli biyomedikal uygulamalara gelince, PHA'lar, yapay kalp kapakçıkları, kan damarları, kıkırdak veya tendonlar, sinir kanalları, yemek borusu replasmanları, kemik replasmanları, cerrahi dikişler, gözenekli mikro küre implant iskeleleri mikrocerrahi için ve organojeller/hidrojeller de dahil olmak üzere doku implantlarında yaygın çalışmalara sahiptir. Ayrıca, ana PHA bozunma ürünü olan 3-hidroksibutiratın (3HB) osteoporoz tedavisi için umut verici olan anti-osteoporoz etkileri gösterdiği ispatlanmıştır. PHA'lar ayrıca istenen yerlere hedeflenen ve kontrol edilebilir ilaç dağıtımı için, çeşitli hedef proteinlerin yüzey

gösterimi ve protein saflaştırması için veya PHA nano-aşıları olarak nanopartiküllere dönüştürülebilir (Tan ve ark., 2021).

PHA'ların daha fazla uygulama alanlarında kullanılabilmeleri için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Yüksek katma değerli biyomedikal uygulamalar, 3B baskı ve akıllı malzemeler için kontrol edilebilir fonksiyonel özelliklere sahip yeni PHA'lara ihtiyaç duyulurken, ambalaj malzemesi olarak toplu uygulamaları için PHA'ların üretim maliyetini azaltmak için yeni teknolojiler gereklidir (Tan ve ark., 2021).

Doku mühendisliğinde PHB ve 3-hidroksivalerat (PHBV), farklı insan hücrelerinin in vitro (yapay ortamda) çoğalmasını sağlamak amacıyla matris olarak yararlanılabilirler. Endotel hücreleri, izole hepatositler ve fibroblastlar gibi farklı hücreler, matrisler için kullanıldıklarında PHB ve PHBV'ye benzer seviyede yapışmaya sahip olduklarını gösterirler. Bu yüzden, bu malzemelerin bu tarz uygulamalarda kullanımları faydalı ve etkili olabilir (Raza ve ark., 2017).

PHA'lar kemik dokusu mühendisliği açısından araştırıldı ve bir yıllık maruziyet/kullanımdan sonra yapılan gözlemlere göre hiçbir kronik iltihaplanma yaşanmadı ve kemik dokusu rejenerasyonu için kullanılan PHB/HAP kompozit malzemelerine benzer şekilde kemik oluşumu hızla gerçekleştiği onaylandı (Porter ve ark., 2013; Raza ve ark., 2017). Hidroksiapatit ilavesi, PHB malzemesini sertleştirerek sert doku elde etme amacıyla yapılır (Ni ve Wang, 2002; Raza ve ark., 2017). PHB/HAP kompoziti, yaklaşık 105 MPa'lık bir artan sertlik değeri gösterirken, HAP ölçeği sadece 35 MPa olduğunu göstermiştir (Porter ve ark., 2013; Raza ve ark., 2017).

PHB ayrıca kalp kapağı doku mühendisliği uygulamaları araştırmalarında da kendisine yer edinmiştir. Arızalı veya hastalıklı kapakların yerine kullanılmak üzere canlı doku kalp kapakçıklarının yapımında ve mühendisliğinde kullanılmak üzere biyolojik olarak parçalanabilir yapı iskeletleri oluşturmak için bu tür PHA polimerlerini kullanmak için kapsamlı araştırma faaliyetleri devam etmektedir (Hong ve ark., 2009; Raza ve ark., 2017). PHBV mikroküreleri yüklü poli (L-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) ölçeğinin %80'den fazla gözenekliliğe sahip olduğu bildirilmiştir. PHBV mikrokürelerinin miktarı arttıkça PHBV-PLGA iskelenin basınç

dayanımı arttı ve in vitro kemik dokusu mühendisliğinde başarıyla kullanıldı (Huang ve ark., 2010; Raza ve ark., 2017). PHBV mikrokürelerinin, nöronların doku mühendisliğinde iskele olarak kullanıldığında birincil nöronları desteklediği de rapor edilmiştir (Chen ve Tong, 2012; Raza ve ark., 2017).

2.4 PHB ve Kimyasal Özellikleri

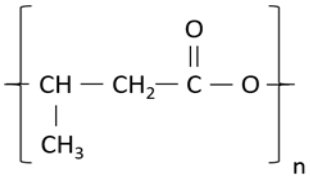
PHB, termoplastik özellikler sunan lineer polimer zincirli alifatik bir polyesterdir. Bu malzeme toksik değildir, optik olarak aktiftir ve saf olduğunda sarımsı bir renge sahiptir, su ve gaz geçirgenliğine engel ve ultraviyole radyasyona karşı stabilite sağlar ve ekstrüzyon, enjeksiyon ve termoform ile işlenebilir (Santos ve ark., 2017).

Literatür incelendiğinde PHB ile ilgili en fazla söz edilen özelliklerden biri biyolojik olarak parçalanabilir olması özelliğidir. Bozunma, malzeme biyolojik olarak aktif (topraklar, deniz suyu veya tatlı su ve aerobik ve anaerobik kompostlama) olan ortamlara maruz kaldığında gerçekleşir ve bu ortamlar malzemenin bozundurucu mikroorganizmalarla temas ettiği ortamlardır. PHB'nin bozunmasına uygun başka bir ortam olarak da aktif çamurdan ve malzemenin çevreye zarar vermeden atılabileceği düzenli depolamadan bahsedilebilir (Santos ve ark., 2017).

PHB'nin bir başka önemli özelliği ise, belirli bir madde ile bir araya getirildiği fizyolojik ortam arasında tatmin edici bir etkileşim olarak nitelendirilebilen biyouyumluluk özelliğidir yani materyal vücut tarafından reddedilmediğinde ve asimilasyon zararlı olmayan atık oluşturduğunda söylenen bir ifadedir. PHB iki nedenden dolayı biyouyumludur: insan kan dolaşımında düşük molar kütleli PHB formunda bulunur ve bozunma ürünü canlılarda yaygın bir metabolit olan 3-hidroksibütirik asittir (Santos ve ark., 2017).

PHA'ların en öne çıkan üyesi olarak, poli(3-hidroksibütirat), malzemeye hidrofobik özellikler kazandıran, alkil değiştirme grubu olarak bir metil (CH_3) içermesi ile karakterize edilir. Ayrıca bu polimer, kısa zincir uzunluğu olarak kabul edilen 4 ila 5 karbon atomuna sahip 3-hidroksibütirat monomerlerinden oluşur. Bu monomer alkol grubu (-OH) ve karboksilik asit (-COOH)'e sahip olan β-hidroksibütirik asit içerir. PHB'nin bir kromofor karbonil grubuna sahip olması

kimyasal yapısından kaynaklanan bir diğer özelliğidir. Şekil 2.5'te PHB'nin kimyasal yapısı verilmiştir (Santos ve ark., 2017).



Şekil 2.5 PHB'nin kimyasal yapısı (Santos ve ark., 2017)

2.4.1 PHB'nin Fiziksel Özellikleri

Bir polimerin molar kütlesinin dağılımı, ortalama moleküler kütle etrafındaki bireysel molar kütlelerinin dağılımının ölçüsü şeklinde ifade edilebilir. PHB için, bu değer 10.000 ila 3.000.000 g/mol aralığında olup oldukça yüksektir. Bu varyasyon aralığı, üretici mikroorganizmaya, karbon kaynağına ve konsantrasyonuna, fermantasyon süresine, büyüme hızına ve polimer saflaştırma koşullarına bağlıdır. Bu malzemenin kritik molar kütlesi (bunun altındaki herhangi bir değerin polimerin mekanik özelliklerinde belirgin bir kayıp manasına geldiği gösterge değer) 160,000 g/mol olarak düşünülmektedir (Santos ve ark., 2017).

PHB'nin kristalliği önemli özelliklerinden birisidir, çünkü polimerin fiziksel ve mekanik özelliklerini belirler. Bir malzemenin kristal hali, bir yapı seti gösteren bir durum olarak tanımlanır, bu nedenle bu özelliğe sahip bir polimere yarı kristal denir. Ve böyle adlandırılmıştır çünkü uzun polimer zinciri, kristal bir faz ve başka bir amorf sunduğu için hiçbir zaman tam olarak kristalleşmeyecektir. PHB'nin kristal fazı, yapısının düzenlilik durumuna ve bu da bunun sentezlendiği yola bağlıdır. Bu bağlamda PHB düzenli bir yapı sergiler bu da yüksek kristallik derecesinin elde edilmesini gerçekleştirir. PHB hakkında yapılan çalışmalar arasında, herkes PHB'nin sunduğu kristallik aralığını kabul etmemektedir. Vroman ve Tighzert bu kristalliğin %50'nin üzerinde olduğunu iddia ederken (Santos ve ark., 2017; Vroman ve Tighzert, 2009), Sharma ve Ray %60'ın üzerinde olduğunu söylüyor (Santos ve ark., 2017; Sharma ve Ray, 2006). Daha önce bahsedilen her iki çalışmada da, PHB'nin kristalin aralığını %50 ila %80 arasında ilan eden Sadi ve arkadaşlarının önerdiği gibi, maksimum bir kristallik değeri şart koşulmamıştır (Sadi ve ark., 2013; Santos ve ark., 2017). Bu kristallik bandının araştırmacılar

arasında %55 ila %80 veya %60 ila %70 veya %60 ila %80 veya %60 ila %90 arasında geniş ölçüde değiştiği gözlemlenmiştir (Santos ve ark., 2017).

2.5 Poli (3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat)

Poli (3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat), aynı zamanda poli(3-hidroksibütirik asit-ko-3-hidroksivalerik asit) veya sadece poli(hidroksibütirat-ko-hidroksivalerat) olarak da bilinir, genellikle PHBV veya PHBHV olarak kısaltılır ve PHB biyopolimerine 3-hidroksivalerat (HV) birimlerinin eklenmesiyle meydana gelir. PHBV alifatik bir polyester olup toksik değildir, %100 biyolojik olarak parçalanabilir, birçok hücre tipiyle oldukça biyouyumludur, ayrıca yüksek kristallik derecesi ile karakterize edilir ve ultraviyole radyasyona ve kabul edilebilir miktarlarda alkoller, katı yağlar ve sıvı yağlara karşı dayanıklılığa sahiptir. Bu özelliklere ek olarak, sert ve oldukça kırılgan bir yapıda olan bu polimerin, erime sıcaklığı PHB'ye kıyasla daha düşük olup klorlu çözücüler içinde de çözülmeye müsaittir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

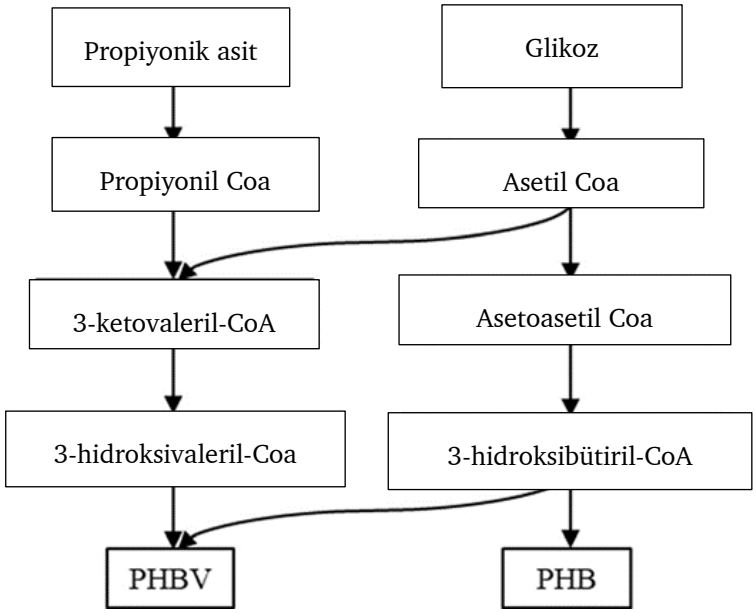
Diğer PHA'larda gözlendiği gibi çok çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerinin biyosentezinin sonucunda PHBV elde edilir. Yabani mikroorganizmalar içinde Cupriavidus necator veya Alcaligenes eutrophus olarak da adlandırılan Ralstonia eutropha en çok yararlanılan tür konumundadır bu bakteri suşu, büyümeye yarayacak dengesiz koşullar altında (nitrojen, fosfor veya kükürt eksikliği, azlığı) yüksek miktarlarda PHBV biriktirebilir (Policastro ve ark., 2021). Ayrıca Methilobacterium, Pseudomonas ve Rhodospirillacee gibi çeşitli farklı mikroorganizma tipleride farklı substratlar kullanılarak etkinlikleri denenerek gözlenmiştir ve ek olarak, yukarıda söz edilen mikroorganizmalarla kıyaslandığında daha az test edilmiş durumda olan, Alcaligenes, Comamonas, Halomonas ve Rhodococcus mikroorganizmalarından da yararlanılarak PHBV elde edilebileceği tespit edilmiştir (Policastro ve ark., 2021). Mikroorganizmalar, PHA'lardan enerji rezervi olarak yararlanırlar. Bunu gerçekleştirmek için de hücre içi granüller şeklinde biriktirirler. PHA birikimi, olumsuz ortam koşulları altında yaşama ihtimallerini artırmak amacıyla mikroorganizmaların kullandığı bir stratejik hamledir. Mikroorganizmalar, aşağıda verilmiş olan özel koşullardan biri veya daha fazlası yaşandığında metabolik yolu takip ederek PHA üretimi

gerçekleştirirler: (1) Çevresel sinyaller bunlar PHA-gen kavramının aktivasyonuna neden olan örneğin besin eksikliği gibi faktörlerdir; (2) diğer faktör PHA sentezinde görev alan enzimlerin aktifleşmesini sağlayan spesifik metabolik ara ürünlerin veya hücre bileşenlerinin varlığıdır; (3) son faktör ise birbirleriyle rekabet halinde bulunan metabolik yolların inhibisyonu nedeniyle PHA sentezinin gerçekleştirilmesi için lazım olan ara ürünlerin zenginleştirilmesidir (Policastro ve ark., 2021).

PHBV biyosentezini destekleyen metabolik yollar, temel olarak bakteri suşunun özelliklerine bağlıdır. PHBV biriktiren bakteri türlerinin çoğu, biyopolimeri aşırı karbon kaynağı ile besin (örneğin azot, fosfor veya kükürt) açlığı altında depolar (Policastro ve ark., 2021).

Glikoz ve propiyonik asit kullanılarak basitleştirilmiş PHBV üretme yolu Şekil 2.6'da, gösterilmektedir.

Şekil 2.6'da gösterildiği gibi, PHBV biyosentezinde iki kilit enzim katalizleme için görev alır: 3-hidroksibütil-CoA (3HBCoA) ve 3-hidroksivaleril-CoA (3HVCoA). 3HBCoA, çok çeşitli bakteriler tarafından çok çeşitli substratlardan elde edilebilirken, PHBV biriktiren bakterilerin çoğunluğu, 3HVCoA'yı sentezlemek için 3HV öncüllerinin (örn. valerat ve propiyonat) varlığını gerektirir (Policastro ve ark., 2021).



Şekil 2.6 PHB ve PHBV üretim yolları (Policastro ve ark., 2021)

PHBV, PHB'den daha dayanıklı ve daha elastiktir. PHBV'nin daha düşük erime noktasına sahip olması, işlenmesini PHB'ye kıyasla daha basit ve daha ucuz hale getirir ayrıca geleneksel plastiklerle kıyaslama yapıldığında, PHBV onlara benzer geliştirilebilecek kapasitede fiziksel ve mekanik özelliklere sahiptir ve tamamen biyolojik olarak parçalanabilir olması ve çok çeşitli hücre tipiyle biyouymlu olmasıda geleneksel plsatiklere göre diğer avantajlarındandır (Policastro ve ark., 2021).

İlave olarak, zararlı bir madde olmamakla birlikte UV ışınlarına aynı zamanda çeşitli alkollere, katı ve sıvı yağlara karşıda oldukça dirençlidir ayrıca belirtilmelidir ki, yaşam çevrimini tamamlama aşamasına geldiğinde PHBV bazlı polimerler hem yenilenebilir enerji hem de malzeme kaynağı olarak işlenebilme özelliğine sahiptirler bu doğrultuda uygulanan ekstrüzyon yöntemiyle gerçekleştirilen mekanik geri dönüşüm ya da piroliz yöntemiyle gerçekleştirilen kimyasal geri dönüşüm uygulamalarıyla etkili sonuçlar alınabilmektedir. Son olarak, biyo-ko-polimerler, anaerobik sindirim ve karanlık fermantasyon yöntemleri uygulanarak biyoyakıt elde etme işlemlerinde substrat olarak değerlendirilebilir (Policastro ve ark., 2021).

Güncel uygulamalarda, PHBV, yüksek performanslı biyopolimer malzemeler elde edilmesinde en sık tercih edilen kopolimerler arasındadır. Değişiklik için çok fazla işlem yapılmadan, PHBV çok çeşitli, kapsamlı uygulamalarda kullanılır örneğin ilaçların kontrollü salınımı, tıbbi implantlar ve onarımlar, ambalajlama, ortopedik cihazlar, tek kullanımlık nesneler, vb. ayrıca, bu kopolimerin diğer doğal malzemelerle örnek olarak lifler, diğer polimerler, karbon nanomalzemeler vb. bir araya getirilmesi, çok amaçlı gelişmiş yapılara ve iyi mekanik özelliklere sahip oldukça geniş bir biyomalzeme ürün yelpazesinin elde edilmesini sağlar (Policastro ve ark., 2021).

PHBV'nin sahip olduğu biyouyumluluk ve bozunabilirlik özellikleri, onu çok farklı ve çeşitli sektörlerde geniş ürün yelpazesinde kullanılabilecek mükemmel bir malzeme konumuna getirir. PHBV'nin absorpsiyon yeteneği, biyolojik kökeni, düşük sitotoksisitesi, piezoelektrikliği ve termoplastisitesi gibi iyi özellikleri, onu kardiyovasküler stentlerin imalatı, ilaç taşıma sistemleri, emilebilir cerrahi

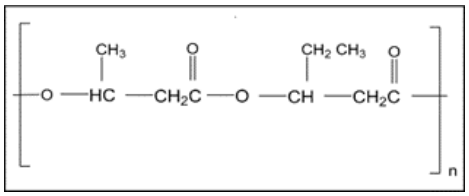
sütürler gibi biyomateryal uygulamalar ve tıbbi ambalajlama alanları için çok cazip kılmaktadır. Doku mühendisliği kapsamındaki çalışmalar ise, doku yamalarının, biyolojik olarak parçalanabilen implantların, biyosensör uygulamalarının ve geleneksel tedavilerin etkisiz olduğu hastalıklar veya yaralanmaların neden olduğu kemik kusurlarının tedavisine izin veren gözenekli yapı iskelelerinin imalatının gerçekleştirilmesini sağlar (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

Biyomedikal alanı dışındaki diğer sanayi sektörlerinde ise çanta, kap, ambalaj, kozmetik, hijyen ürünleri (havlu, çocuk bezi, mendil) gibi günlük tek kullanımlık nesnelerden, yüksek mekanik dayanım gerektiren bisikletçiler için kask ve baskılı kablo panoları (elektronik için) ve çeşitli araba panelleri olan ürünlere kadar uzanan geniş bir uygulama yelpazesi bulunmaktadır ayrıca yapılan diğer mevcut araştırmalar da, atık sularda görülen yüksek nitrat konsantrasyonunu yok etmek için uygulanan denitrifikasyon sistemlerinde PHBV kullanımını önermektedir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

PHBV'nin yarattığı bütün bu büyük beklentiler göze alındığında, yüksek üretim maliyeti onun kullanım aralığını sınırlı kılmaktadır bunun neticesinde de, uluslararası bilim topluluğu, üç önemli araştırma alanına odaklanmaktadır bunlardan ilki daha yüksek seviyelerde PHBV biriktirebilen yeni mikrobiyal suşlar keşfetmek, ikincisi substrat olarak yenilenebilir kaynaklar tercih edilerek çok daha verimli fermentatif yollar üretmek ve son olarak polimer ekstraksiyon işleminin maliyetini azaltıcı faaliyetlerde bulunmak (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

2.5.1 PHBV'nin Kimyasal Yapı ve Özellikleri

PHBV alifatik özellikte bir polyesterdir ve Şekil 2.7'de verilen kimyasal yapıya sahiptir. PHBV olduça iyi oksijen bariyer özelliklerini, kimyasal inaktiviteyi, sıvı halde yüksek viskoziteyi, ekstrüzyon proseslerine elverişli yapıyı ve PHB'ye kıyasla yüzey geriliminde artışı ve daha çok esneklik gibi daha iyi mekanik özellikleri bünyesinde barındırmaktadır. PHBV üstün özellikleri sayesinde hem endüstrinin hem de araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).



Şekil 2.7 PHBV kopolimerinin kimyasal yapısı (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018)

PHBV'nin fiziksel ve mekanik özellikleri önemli derecede kopolimerdeki 3HV içeriğinin oranına bağlıdır ve bu nedenle, örneğin, 3HV fraksiyonunun oranının artmasıyla PHBV'nin bozunma oranları artar, çünkü bu biyopolimerin kristalliği, artan 3HV içeriği ile azalır. Ayrıca PHBV'nin erime noktası, 3HV bileşiminin artmasıyla da azalır. Bu nedenle, yapılmak istenen uygulamaya bağlı olarak uygun 3HV içeriğini barındıran PHBV'nin seçilmesi önemlidir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

PHBV 1990 yılında Imperial Chemical Industries (ICI) kuruluşu tarafından ticarileştirilmiştir ancak yüksek cari fiyata sahip olması nedeniyle yaygınlaşması istenen seviyede değildir. Bu nedenle günümüzde bu biyopolimerin kullanımı sadece belirli uygulamalar için ekonomik olarak uygundur (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

2.5.2 PHBV'nin Biyobozunurluğu

Biyobozunabilirlik ve biyobozunma kapasitesi, biyomalzeme uygulamalarında oldukça önemli bir yere sahiptir bu yüzden materyal, yaratıldığı işlevi yerine getirdikten sonra organizma tarafından kolay bir şekilde metabolize edilebilecek özellikteki ürünlere dönüşebilme kapasitesine sahip durumda olmalıdır. Biyobozunmayı etkileyebilecek çok sayıda faktör vardır, bunlar arasında sıcaklık, pH, nem, oksijen, ışık vb. gibi ekosistemin fiziksel-kimyasal parametreleri; mikrobiyal popülasyonlar; moleküler ağırlık, diğer polimerlerle karışımlar, gözeneklilik vb. gibi PHB'nin fiziksel ve morfolojik özellikleri; ve biyomateryal ile mikroorganizmalar arasındaki temas yöntemi (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

PHBV'nin biyolojik olarak parçalanabilirliği toprakta, suda ve kompostta incelenmiş ve yapılan çalışmalarla ispat edilmiştir (Luo ve Netravali, 2003; Mergaert ve ark., 1992). Yapılan diğer çalışmalarda ise, PHBV'nin bozunma süreci

incelenmiş ve moleküler ağırlıkta herhangi bir değişimin yaşanmadığı görülmüştür ve bu durumun yalnızca polimerin yüzeyinde yaşandığı belirtilmiştir (Shabina ve ark., 2015). Bununla birlikte, yüksek sıcaklıklarda (40 ◦C) moleküler ağırlıkta bir azalma ve PHBV'nin PHB'den daha hızlı bir bozunma göstermesi olmuştur. Başka bir çalışmada, selüloz nanokristaller ve çinko oksit (ZnO) ile güçlendirilmiş PHBV, mükemmel antibakteriyel aktivite göstermenin yanı sıra, yakın zaman içinde bir hafta sonra %9-15'lik orta düzeyde bir bozunma oranı gösterdi (Abdalkarim ve ark., 2017).

2.5.3 Moleküler Ağırlık

Polihidroksialkanoatların moleküler ağırlık özelliği incelendiğinde bu özelliğin mikroorganizmanın türüne ve uygulanan ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Örneğin Pseudomonas pulida'dan PHBV kopolimeri için 100.000 kDa'dan daha az moleküler ağırlıklar elde edilirken, yüksek moleküler ağırlıklı polimerler (1.5 ila 1.8 x 10^6 kDa) metanotrofik bakteri Methylocystis sp.'den elde edildiği literatürde görülmektedir (Kim ve ark., 1995; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018). Öte yandan, ekstraksiyon yöntemlerinin moleküler ağırlıklar üzerindeki etkisi özellikle de polimerin ekstraksiyonu sırasında sodyum hipoklorit ve yüzey aktif maddeler gibi maddelerin kullanılmasının moleküler ağırlığı %30-50 oranında azalttığı farklı yazarlar tarafından belirtilmiştir (Koller ve ark., 2010; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018; Tan ve ark., 2014). Böylece, termal ve enzimatik işlemlerle sulu bir PHBV ekstraksiyon işlemi, 6 x 10^5 kDa'lık bir moleküler ağırlık üretirken, tek başına solventlerle aynı ekstraksiyon, ortalama 1 x 10^6 kDa verdi (Koller ve ark., 2010; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

2.5.4 Mekanik Takviye ve Nanomalzemelerle Güçlendirme

Geleneksel polimerlere kıyasla PHBV gibi birçok polimerin uygulamaları incelendiğinde, düşük darbe direnci, düşük kopma uzaması ve kırılganlık gibi zayıf ve yetersiz olabilecek mekanik özelliklere sahip oldukları görülmektedir. Örneğin bu sorun PHBV için başlatıcı olarak dikümil peroksit (DCP) kullanılarak PHBV kopolimerinin çapraz bağlanması sağlanarak, mekanik özellikleri geliştirilmiş, modifiye edilmiş PHBV elde edilerek çözülebilir. Bununla birlikte, en sık uygulanan güçlendirme yaklaşımları, uygulamalarını genişletmek amacıyla

PHBV'nin polimerler, doğal lifler ve farklı kimyasal yapıdaki birçok nanomalzeme türü gibi diğer malzemelerle kombinasyonlarıdır (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

Nanoteknoloji, nano ölçekte uygulanan bilimleri ve teknikleri tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır ve hem bilimsel hem de teknolojik olarak farklı alanlara ve sektörlere geniş bir yelpazede çözümler sunan çok disiplinli bir alan olarak nitelendirilmektedir bu nedenle tercih edilebilir uygun bir seçenek olarak PHBV'nin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesinde, biyolojik olarak parçalanan ve yenilenebilir kaynak kökeninden gelen takviye ajanları olarak kullanılabilecek nanoparçacıklarla nanokompozitler üretilebilir. Genel olarak çoğunlukla kullanılan nanomalzemeler, grafen, grafen oksit, indirgenmiş grafen oksit (rGO), karbon nanotüpler (CNTs), karbon nanolifler ve nanoselüloz, nanokil, nanometaller gibi farklı kimyasal yapı ve özelliklere sahip olan karbon nanomalzemelerdir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

Nanokil incelenecek olursa, kil içerikli nanokompozitler çevreci özelliktedir ayrıca çeşitli özellikleri örneğin termal kararlılığı, mekanik özellikleri, iletkenliği, buhar ve gaz bariyeri özellikleri gibi malzeme özellikleri geliştirilmeye müsait yapıdadır. Literatürde çeşitli çalışmalara bakılacak olunursa, PHBV'nin polimerik matrisine dahil edilen nanokillerin (NC), kilin dağılımında kilit bir yere sahip olarak Young modülünde artış yaratarak malzemenin performansının iyileştirilmesinde etkin olduğu görülmektedir (Carli ve ark., 2011). Ek olarak, iyi dağılmış organomodifiye killerin, saf PHBV matrisinin termal ve dinamik mekanik özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Bittmann ve ark., 2013).

2.5.5 Termal Özelliklerin İyileştirilmesi

PHBV'nin erime noktası yaklaşık 153 °C'dir bu durumda, PHBV biyopolimeri oda sıcaklığı koşullarında kauçuk özellikte gibi davranış gösterir ek olarak eriyik işleme sırasında sıcaklık 160 °C'nin üzerine çıktığında kararsız davranış sergiler. Bu sebepten ötürü polimerik bir malzeme olarak ticari alanda pratik uygulama alanları sınırlanmış olur ayrıca, bu termal özelliklerin plastikleştiricilerin eklenmesinden, ^{60}Co γ-radyasyonu gibi radyasyondan ve kristallik derecesinden

önemli ölçüde etkilenebileceğine dikkat edilmelidir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

PHBV biyopolimerinin termal özellikleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, PHBV'nin sahip olduğu düşük termal direnç, poli(ε-kaprolakton) (PCL) gibi çeşitli polimerler ve az miktarda TiO_2 nanoparçacıkları kullanılarak harmanlanması yoluyla en aza indirilmesi sağlanmıştır (Mofokeng ve Luyt, 2015; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018). Oldukça düşük miktarda %1 w/w (ağırlık oranı) TiO_2 olacak şekilde eklenen nanoparçacıklar, karışımda bulunan iki polimerin de termal stabilitesinin ciddi ölçüde iyileştirilmesini gerçekleştirdi. PHBV ve poli(bütilen süksinat) (PBS) gibi farklı ağırlık oranlarında (%80, %50 ve %20 w/w) diğer karışımlar da saf PHBV ile karşılaştırıldığında daha iyi termal stabiliteye ve yangın reaksiyonuna sahip malzemeler üretti (Kennouche ve ark., 2016).

Başka bir çalışmada ise ZnO partikülleri, kimyasal çöktürme yöntemi kullanılarak sulu çözeltiden sentezlendi. Kendiliğinden kümelenmiş halde bulunan çubuk şekilli parçacıklar elde edildi. Silan modifikasyonu ve ultrasonik dispersiyon uygulanarak, kümelenmenin nasıl etkilendiği gözlemlenmiştir. Yüzeyi işlenmiş ve/veya ultrason uygulanmış ZnO partikülleri, eriyik ekstrüzyon yoluyla PHBV matrisine dahil edildi. Gözlenen düzenli ve çubuk şekilli parçacıkların sayısı, ultrason dispersiyonu uygulanan parçacıklarla üretilen kompozitlerde daha yüksekti. ZnO kristalleri, PHBV kompozitlerinin erime ve kristalleşme sıcaklıklarını değiştirmedi, ancak kristallik derecesini azalttı. PHBV'nin termal bozunma sıcaklığı, ZnO ilavesi ile biraz azaldı. PHBV matrisine ultrasonla muamele edilmiş parçacıklar eklendiğinde, PHBV'nin gerilme mukavemeti, kopma uzaması ve tokluğu olumlu yönde etkilendi; hem ultrason hem de silan tedavisinin uygulanması daha iyi sonuçlar verdi (Bekat ve Öner, 2016).

PHBV'nin selüloz nanokristallerle birleştirilmesi termal stabilitede önemli iyileştirmeler sağladı, bu durum selüloz nanokristallerinin PHBV matrisi içerisinde oldukça iyi dağılmasıyla oluşan hidrojen bağlarının güçlü moleküller arası etkileşimler yaratmasıyla açıklanır (Yu ve ark., 2012).

İki farklı boyut ve şekle sahip bor nitrür (BN) partikülleri ile doldurulmuş PHBV kompozitlerin termal ve mekanik özellikleri, yapılan çeşitli analizler ile incelenmiştir. Biyokompozitler, PHBV'nin işlenmemiş BN ve yüzey işleme tabi tutulmuş BN parçacıkları ile eriyik ekstrüzyonu yoluyla üretildi. Termogravimetrik analiz (TGA) sonucu, kompozitlerin termal stabilitesinin saf PHBV'ninkinden daha yüksek olduğunu gösterirken, partiküllerin farklı şekil ve boyutlarının termal stabilite üzerindeki etkisinin önemsiz olduğunu göstermiştir. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analiz sonucu, PHBV'nin kristalliliğinin, dolgu konsantrasyonundaki ve BN nanoparçacık tipindeki değişiklikten önemli ölçüde etkilenmediğini gösterdi. Ancak, daha yüksek yüklemelerde PHBV/BN kompozitlerinin kristalliliğinde azalma gözlemlendi (Öner ve ark., 2018).

Ayrıca PHBV'nin termal özelliklerinin geliştirilmesinin sağlanması açısından, grafen nanotabakalar (nanosheets) (GNS) veya CNTs gibi karbon nanomalzemelerin PHBV polimer matrisine dahil edilmesi yolu kullanılabilir ve bununla birlikte, yapılan çeşitli çalışamalarda PHBV'nin termal kararlılığının düşük miktarlarda GNS yükü ile oldukça iyi ölçüde arttırıldığı ispatlanmıştır (Wang ve ark., 2013).

2.5.6 Islanabilirliğin Çeşitli Yöntemlerle Arttırılması

Doku rejenerasyonun ve yeterli hücre proliferasyonun elde edilmesi açısından malzeme ıslanabilirliği ya da hidrofilikliği oldukça önemli olan faktörlerdendir bu bağlamda PHBV oldukça iyi biyouyumluluk özelliklerine sahip olmasına rağmen, yüzeyinin hidrofobik özellikte olan yapısı, hücre yapışması ve çoğalmasını pek desteklemez bu yüzden bu tarz kısıtlamaları yenebilmek amacıyla, PHBV biyomalzemesini yüzeyi, hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekleyecek ve olası kılacak şekilde ayarlanmalıdır. PHBV yüzeyine uygulanabilecek kimyasal ve biyolojik özelliklerinde ve fiziksel görünümünde değişiklikler yaratabilecek çeşitli yöntemler kullanılabilir bu yöntemler plazma ile muamele (N_2, O_2, NH_3, Ar gazları kullanılarak), kimyasal muamele ve ultraviyole radyasyon şeklinde ifade edilebilir (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

Plazma, temel hallerinde yüksek enerjiye sahip elektronlar ve atomlar veya moleküller arasındaki esnek olmayan çarpışmalar neticesinde üretilen

elektronların, radikallerin, iyonların ve uyarılmış moleküler durumların gaz halinde bir karışımıdır. Yapılan bir çalışmada, N_2 plazma yöntemiyle muamelesi gerçekleştirilmiş olan PHBV yüzeyleri, muameleye maruz kalmamış yüzeylerle kıyaslaması yapıldığında daha fazla hücre benzeşmesi, büyümesi ve proliferasyonu gösterdiği bulunmuştur (Lucchesi ve ark., 2008).

Yakın zamanda ki bir araştırmada, hem plazma ile muamele edilmiş PHB hem de PHBV filmleri, muamele edilmemiş filmlere kıyasla hidrofiliklikte artış göstermiştir. Bununla birlikte, fare adipoz dokudan türetilen kök hücrelerin in vitro deneyi, plazma ile muamele edilmiş PHBV filminin yüzeyinde daha iyi hücre büyümesi ve yapışma gösterdi (Chang ve ark., 2018).

Kimyasal işlemler, fonksiyonel gruplar üretmek için ester bağlarını kırabilir, böylece PHBV'nin yüzeyini, kimyasal durumunu ve morfolojisini değiştirmede kullanılabilir. KOH ile muamele edilmiş PHBV filmleri, su ile temas açısı değerlerinde bir azalma gösterdi ve modifiye edilmemiş PHBV filmlerinden neredeyse 100 kat daha fazla albümin, kollajen ve fibronektin adsorpsiyonuna sahipti (Ke ve ark., 2017; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018). Diğer bir çalışmada etilendiamin kullanılarak gerçekleştirilen kısa kimyasal işlemler, PHBV'nin hidrofobikliğini mekanik özelliklerini etkileyecek önemli değişiklikler yaratmadan azaltmıştır (Garcia-Garcia ve ark., 2013).

PHBV polimerinin yüzeyinin laurik asit ile muamele edilmesiyle PHBV manyetik mikroküre lerinin hidrofiliklik özelliği, önemli ölçüde arttı (Li ve ark., 2016; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018) ve dahası, mikroküreler incelendiğinde sitotoksisite gözlenmedi, bu doğrultuda kontrollü ilaç salım uygulamaları ve çeşitli biyomedikal uygulamalar için elverişli malzemeler oldukları söylenebilir.

Aynı şekilde, PHBV'nin poli(ε-kaprolakton) ile oluşturulan karışımlarının hidrofilikliğinin artırılması amacıyla sırasıyla plastikleştirici ve aşılama maddesi olarak trietil sitrat (TEC) ve dikümil peroksit (DCP) kullanılmış ve istenilen artış elde edilmiştir (Liu ve ark., 2017).

Hücre uyumluluğunu geliştirmek için başka bir alternatif geliştirme yaklaşımı, kolajenin PHBV filmleri üzerine kovalent immobilizasyonundan oluşuyordu (Wang ve ark., 2009; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018). Kondrositler, kolajen

ile modifiye edilmiş PHBV filminde saf PHBV filminden daha iyi hücre yapışması ve proliferasyonu gösterdi, bu da bu biyomateryalin kıkırdak doku mühendisliğinde çok başarılı olabileceğini gösteriyor.

Alternatif bir yöntem olarak ultraviyole (UV) radyasyon, düşük maliyetli, pratik, kolay ve tekrarlanabilir olması gibi özellikleri sayesinde tercih edilebilecek ve ayrıca polimerin iç yapısında değişiklik yaratmadan yüzeysel düzeyde önemli etki göstermesi açısından ilgi çekici bir yöntemdir. Bu duruma örnek olarak, vinilpirolidon ile harmanlanmış PHBV filmlerinin hidrofilikliği ışığa duyarlılaştırıcı madde (benzofenon) kullanılarak UV radyasyonundan yararlanılarak ışınlanmasıyla oldukça iyileştirilmiştir (Ke ve ark., 2017).

2.5.7 Su Absorpsiyon Özellikleri

PHBV'nin hidrofobik özellikleri, çeşitli yöntemlerle çeşitli modifikasyon staratejileriyle örneğin kimyasalların polimer matrisine aşılanma işlemleriyle kontrol edilebilir.

Bu modifikasyon stratejilerine örnek vermek gerekirse, PHBV'nin silan lifleri ve kil parçacıkları ile karıştırılmasından oluşan (Dangtungee ve ark., 2015; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018) bu modifikasyonun sonucunda, PHBV'nin sertliğinde ve su direncinde artış tespit edildi ayrıca, saman lifleri gibi hidrofilik dolgu maddeleri PHBV'ye ait su buharı transfer (sorpsiyon ve difüzyon) özelliklerinin geliştirilmesinde kullanılarak fayda sağlanabilir (Wolf ve ark., 2016).

Başka bir çalışma incelenecek olunursa burada nanohidroksiapatit nanopartiküllerinin PHBV'ye uygun oranlarda yüklenmesiyle, bu biyomalzemenin su absorpsiyon işleminin istenildiği gibi yönetilebileceğini ve sonuç olarak yeni tıbbi cihazların veya implantların tasarlaması yolunda kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Tang ve ark., 2008; Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

2.5.8 İlaç Dağıtım Uygulamaları için PHBV Kompozitleri

PHBV ve bütün PHB kopolimerleri, ilaç dağıtım uygulama alanında geniş çapta detaylıca araştırılmıştır ayrıca PHBV'nin gösterdiği iyi biyobozunurluk ve biyouyumluluk özelliklerinin yanında sahip olduğu diğer pek çok faydalı özelliği PHBV'yi ilaç salım uygulamalarında kullanılmak üzere oldukça önemli bir aday

konumuna getirir. PHB'ye göre yapısı daha amorftur ve ilaçların polimerik amorf olan bir alanın zincirlerinden kolayca geçip yayılabilmesi nedeniyle ilaç salınımı için daha uygun bir aday olduğu düşünülmektedir. PHBV ve bütün PHB kopolimerleri üzerine ilaç dağıtımı alanında geniş çaptaki araştırmalara devam edilmektedir. (Ibrahim ve ark., 2020).

Ayrıca, PHBV kloroform ve diklorometan çözücüleri içinde yüksek oranda ve kolayca çözünebilirken diğer çözücülerde çözünürlüğü daha zayıf olduğu için emülsifikasyon-çözücü buharlaştırma yöntemi uygulanarak kolay bir şekilde nanoparçacıklar meydana getirebilir. Ayrıca, PHBV nispeten yavaş bir biyolojik bozunmaya sahiptir ve bu da onu potansiyel bir uzun vadeli kontrol edilebilen ilaç salınım adayı yapar (Ibrahim ve ark., 2020).

Bir araştırmada, manyetik olarak yönlendirilen ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılması amacıyla biyolojik olarak parçalanabilen ve süper paramanyetik olan PHBV nanokompozit partiküllerini hazırlamak için demir oksit kullanılmıştır (Ibrahim ve ark., 2020; Oka ve ark., 2015).

Başka bir çalışma incelenirse, biyoaktif volastonit ve PHBV, gentamisin ilacının absorpsiyon yöntemi uygulanarak içine kapsüllendiği kompozit mikroküreler şeklinde hazırlanmıştır böylece kemik onarımı için kemik dolgu implantasyonları olarak kullanılabilecek kontrollü ilaç salınım davranış özelliğine sahip olan mikro küre kompozitleri elde edilmiştir(Ibrahim ve ark., 2020; Li ve Chang, 2005).

Hidroksiapatit partikülleri, PHBV'nin mikrokürelerine dahil edilerek osteoporoz önleyici ilaç olan alendronat ile yüklenmiştir bunun sonucunda kontrollü salım davranış özelliğine sahip olan bu kompozitin, mezenkimal kök hücrelerin proliferasyonunu desteklediği ve dolayısıyla kemik onarım uygulamalarında kullanılabilecek ideal bir aday olduğu tespit edilmiştir (Huang ve ark., 2009; Ibrahim ve ark., 2020).

Selüloz nanokristal-poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat] ile güçlendirilmiş PHBV kompozit membranları, çift uyaranlara duyarlı bir ilaç dağıtım sistemi oluşturmak için elektro-eğirme ile işlenmiştir yapılan bu işlemin sonucunda dahil edilen partiküllerin, PHBV'nin kristalizasyonunu, hidrofilik ve termal özelliklerini

iyileştirerek akıllı ve uzun süreli bir ilaç salım sistemi sağladığı belirlenmiştir (Chen ve ark., 2020; Ibrahim ve ark., 2020).

Akciğer antikanser ilacı sunitinibin istenmeyen ve olumsuz sistemik toksik etkilerinin üstesinden gelmek amacıyla PHBV nanopartikülleri üzerine yüklenmiş ve testler ilacın farmakolojik aktivitesini koruduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, bu formüle edilmiş solunabilir tozun akciğer kanseri tedavisi için lokal terapi ilacının potansiyel bir biyokompozitini temsil edebileceği kanısına varmıştır (Ibrahim ve ark., 2020; Otroj ve ark., 2020).

Kanser tedavisinde kullanılmak üzere ikili bir ilaç dağıtım sistemine sahip madde üretilmesi amaçlandı. PHBV/laktik-ko-glikolik asit nanopartikülleri, hem 5-florourasil hem de oksaliplatin ilaçlarının beraber verilebilmesini gerçekleştirmek üzere yüklendi. Birlikte yüklenen nanopartiküllerin, birlikte ayrı salınıma göre çok daha yüksek antitümör etkinlik gösterdiği görülmüştür (Handali ve ark., 2019; Ibrahim ve ark., 2020).

PHBV polimerine nano elmas ve nano hidroksiapatit partikülleri dahil edildi. Burada amaç enjeksiyon kalıplama yöntemi kullanarak vankomisin ilacı yüklü biyokompozitlerin hazırlanmasıydı. Nano doldurucuların, doğal kemiğe benzer hale geldiğini gösteren eğilme elastik modülünü (flexural modulus) %34 oranında arttırdığı ve üretilen kompozitlerin, vankomisin ilacının uzun süreli sürekli salınımını desteklediği tespit edildi. Bununla birlikte, yapılan in vitro deneylerin sonucunda, iyi düzeyde biyouyumluluğa ve biyoaktiviteye sahip olan hücrelerin iyi seviyede yapışma ve büyüme sergilediği gözlenmiştir. Bütün bu sonuçlar, bu kompozitlerin kemik defekti gideriminde kullanılabilecek dolgu malzemesi olmaya uygun adaylar olduğunu ortaya koymaktadır (De Almeida Neto ve ark., 2019; Ibrahim ve ark., 2020).

Antikanser ilaç dosetaksel, PHBV ve E vitamini polietilen glikol süksinat (PHBV-TPGS) bazlı polimerik nanopartiküllerin ilaç dağıtım sistemlerine yüklenmiştir ve bunlar modifiye edilmiş bir emülsifikasyon çözücü buharlaştırma yöntemiyle hazırlanmıştır. In vitro sitotoksisite testleri ve diğer sonuçlar, in vitro sitotoksisite testleri ve diğer sonuçlar, bu sistemlerin hedeflenen etki bölgesini sarmada ve ona eşlik etmede etkili olduğunu ortaya koydu, ayrıca ilacın sürekli ve kontrollü

salınımını ve dolayısıyla ilaç dozunu ve toksisitesini azalttığını da göstermiştir (Ibrahim ve ark., 2020; Vardhan ve ark., 2018).

2.5.9 Doku Mühendisliği İçin PHBV Kompozitleri

Günümüzde genel olarak doku mühendisliğine yönelik stratejiler, 3B hücre kültürü yoluyla gözenekli yapı iskelesi biyomalzemeler üretilerek hasar almış dokuların onarılmasına ve yenilenmesine yönelik çalışmalar üzerine yoğunlaşmaktadır. Hücre dışı matris görevi gören bir iskele hücre kolonizasyonu, göçü, büyümesi ve farklılaşması gibi süreçlerin sağlanması ve organın işlevselliğinin eski haline getirilmesi, dokuların tamamen yenilenmesinin gerçekleştirilmesi açısından oldukça önemli bir pozisyondadır. İskele imalat tekniği, son yıllarda geliştirilen çok çeşitli alternatif yöntemler arasında en çok kullanılanlardandır: çözeltide polimerizasyon, liç, elektroeğirme (electrospinning), 3B baskı ve diğerleri (Rivera-Briso ve Serrano-Aroca, 2018).

Hidroksiapatit nanoparçacıklarının farklı valerat molar yüzdelerine sahip (0, 8, 12 ve 24) PHBV polimer matrisi içerisinde nanodolgu maddesi olarak kullanılmasına dair bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Net bir şekilde, sonuçta ortaya çıkan bileşimlerden biri, yani P(HB-ko-%8 HV)/HAP (%30 w/w) 62 MPa'lık basınçta mekanik mukavemet göstermiştir ki bu, birkaç insan kemiğinin yaklaşık olarak neredeyse aynısıdır ve bu sebeple bazı kemik kırıklarını düzeltmede kullanılabilecek bir biyomateryal olarak değerlendirilebilir ayrıca, bu bileşim diğer farklı oranlardaki kompozitlerle kıyaslandığında en yüksek modülü gösterdiği görülmüştür (Galego ve ark., 2000; Ibrahim ve ark., 2020).

Diğer bir çalışmada ise PHBV, polilaktik asit (PLA) ile harmanlanarak 3B basıldı. Burada hazırlanan bu malzemenin biyouyumlu malzeme uygulamalarında kullanılabilecek potansiyel bir aday olduğu gösterilmek istendi bu doğrultuda 3B baskılı numunelerin, insan embriyonik böbrek 293 (HEK293) hücreleri ile iyi bir biyouyumluluk sergilediği tespit edilmiş olup doku mühendisliği uygulamalarında biyolojik iskeleler olarak kullanılabilecek uygun adaylar oldukları belirtilmiştir (Gonzalez Ausejo ve ark., 2018; Ibrahim ve ark., 2020).

Yapılan başka bir çalışmada ise PHBV'nin hidroksiapatit nanoparçacıkları kullanılarak hazırlanan nanokompozitleri, kontrollü gözenek mimarileri

gözetilerek yüksek gözeneklilik özelliğiyle üretimi gerçekleştirildi. Yazarlar, bu nano kompozit yapı iskelelerinin kemik dokusu mühendisliği için oldukça elverişli 3B substratlar olarak hizmet edebileceğini öne sürüyorlar (Ibrahim ve ark., 2020; Jack ve ark., 2009). Daha yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, PHBV ve hidroksiapatit nano partikülleri kullanılarak elde edilen nanolifli yapı iskelelerinin üretimi gerçekleştirildi. Üretilen kompozitler biyoaktivite ve biyouyumluluk açısından denenmiş ve buna göre kemik doku mühendisliğinde kullanılması tavsiye edilmiştir (Ibrahim ve ark., 2020; Khoshraftar ve ark., 2018). Başka bir araştırmaya göre, kemik doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilecek biyokompozitlerin hazırlanması maksadıyla PHBV, kalsiyum fosfat, β-trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatitin biyokompozit kaplamaları, matris destekli darbeli lazer buharlaştırma yolu kullanılarak üretilmiştir ve sonuçlar incelendiğinde ıslanabilirlik ve mezenkimal hücrelerle etkileşim, üretilen bazı kompozitlerin biyomedikal uygulamalar için uygunluğunu ispatlamıştır (Ibrahim ve ark., 2020; Rasoga ve ark., 2017).

Yürütülen diğer bir çalışmada ise, ipek fibroin, PHBV ve hidroksiapatit nanoparçacıkları ile güçlendirilmiş olan fibröz yapı iskeleleri, kemik doku yapısını taklit edebilmesi amacıyla elektroeğirme yöntemi yolu kullanılarak hazırlandı ve hazırlanan bu fibröz nanokompozit membranlar, 28 günün ardından kemik benzeri apatit kristal büyümesini destekledi ve ayrıca hücre tutunmasını destekleyerek sırasıyla biyoaktivite ve biyouyumluluk özelliklerini kanıtladı (Ibrahim ve ark., 2020; Paşcu ve ark., 2013).

Kemik onarım uygulamalarında kullanılması amacıyla inci tozu tanecikleri PHBV ve HAP ile karıştırıldı ve elektroeğirme yöntemiyle işlendi sonucunda doğal olarak toksik olmayan inci tozu, hidroksiapatit parçacıklarının birikebilmesi için kristal çekirdek görevi gördüğü gözlendi. İnci tozu eklenerek hücre aktivitesi ve biyouyumluluk arttırıldı ve elde edilen materyal, potansiyel bir osteokondüktif kompozit olarak kabul edildi (Bai ve ark., 2015; Ibrahim ve ark., 2020).

3
POLİMER NANOKOMPOZİTLER

3.1 Biyonanokompozitler

Biyonanokompozitler, biyopolimerlere veya biyolojik olarak parçalanabilen malzemelere dayanan çevre dostu malzemelerdir. Biyonanokompozitler, petrol bazlı ürünlere göre avantajları (yüksek performans, çevre dostu, biyobozunur vb.) nedeniyle yaşamın hemen her alanında (tıp, tekstil, kozmetik, ambalaj ve otomotiv endüstrisi vb.) kullanılan gelişmiş nesil veya malzeme sınıfıdır (Akbar ve ark., 2020). Biyonanokompozitler, boyutları 1.0 nm'den küçük olan nano ölçekli dağılımları nedeniyle önemlidir (Vishal, 2017). Nanokompozitler, geliştirilmiş üstün mekanik ve bariyer özelliklerine sahip biyopolimerler elde etmek için kullanılmıştır. Biyonanokompozitler çok fazlı malzeme olarak kabul edilmiştir. İki veya daha fazla bileşene sahiptirler. Araştırmacılar, bunların sürekli faz veya matris biyopolimerleri olarak kabul edilebileceğini belirtmiştir. Diğer süreksiz faz ise, nanofiller veya nanoboyutlu fazdır. Süreksiz faz, takviye fazı işlevi görür. Takviye aşamasındaki nano boyutlu dolgu maddeleri, matrise daha iyi seviyede mekanik ve bariyer özellikleri sağlamak için hareket eder. Genel olarak yapısal bir role sahiptirler. Nano dolgular, aralarındaki sınırın varlığı nedeniyle matrisin gerilimini aralarında böler. Nano ölçekte bakıldığında, nanofaz veya dolgu maddelerinin boyutlarının, dolgu maddelerinin yüzey alanını artırabilecek düzeye indirildiği bildirilmişti (Akbar ve ark., 2020). Biyonanokompozitlerin, nanoboyutlu dolgu maddelerinin yüksek yüzey alanına sahip olması gerektiği prensibine göre çalıştığı incelenmiştir. Bu, biyopolimerler/matris ve nano dolgu maddelerininki arasında yüksek bir arayüzey alanı/sınır alanı yaratacaktır. Endüstriyel boyuttaki uygulamaları sırasında yüksek mekanik veya termal strese karşı dayanabilirler. Nano doldurucular farklı tiplerdedir. Titanyum oksitten (TiO_2), silikattan veya kilden vb. olabilirler. Biyopolimerlere dahil edildiklerinde sadece biyopolimerlerin mekanik özelliklerini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda bariyer özelliklerini de geliştirirler (Akbar ve ark., 2020). Bu şekilde,

biyonanokompozitler formundaki biyopolimerler, gelecekte yaşanabilecek zorluklarla başa çıkabilecek pek çok işlev ve uygulamaya hizmet eder. Biyonanokompozitler en iyi antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılabilirler, iyi biyosensörler olarak yararlanılabilirler ve ayrıca oksijen tutucu olarak da hizmet edebilirler. Biyonanokompozitler, antioksidan ve antimikrobiyal özellikler sergiler. Dahil edildikleri malzemelerin işlevini geliştirir ve iyileştirirler. Biyonanokompozitler reaktif formlarında biyosensör gibi davranırlar. Bir biyosensör olarak biyonanokompozitler oksijen, nem, kirlilik, bozulma ve sıcaklık seviyelerine duyarlı hale gelir. Biyonanokompozit biyosensörlerden olan poliamid, içeriğinde çok duvarlı karbon nanotüpler ve tek duvarlı karbon nanotüpleri içerir. Nano dolgu maddelerine sahip olan biyonanokompozitler, gıda, protein ve içecekleri mikroorganizmalardan, oksidasyondan ve toksisiteden koruyabilir (Akbar ve ark., 2020).

3.1.1 Biyonanokompozitlerin Sınıflandırılması

Biyonanokompozitleri çeşitli parametrelere göre sınıflandırabiliriz. Bu parametreler orijini, boyutu ve takviyelerin şekli ve kullanılan matris türlerini kapsar. Aşağıda, partikül takviyelerinin şekline göre biyonanokompozitlerin sınıflandırılması yer almaktadır (Arora ve ark., 2018).

(a) Partikül biyonanokompozitler: Bu tür biyonanokompozitler, düşük güçlendirme etkisini hafifleten takviyeler olarak boyutsal partiküllerden oluşur. Bu, en-boy oranının düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu takviyelerin kullanılmasındaki temel amaç, geçirgenliği azaltmak ve kompozit maliyetini düşürmektir (Arora ve ark., 2018).

(b) Uzatılmış partiküllü biyonanokompozitler: Bu tür biyonanokompozitler, gerilmiş / uzatılmış partikül biyonanokompozitler oluşturmak için takviye olarak selüloz nanofibriller ve karbon nanotüpler gibi uzatılmış partiküller kullanır. Bunlar, takviyenin yüksek en boy oranını gösterir ve dolayısıyla daha iyi biyomekanik davranış sunar (Arora ve ark., 2018).

(c) Katmanlı parçacık takviyeli biyonanokompozitler: Bunlar aynı zamanda katmanlı polimer nanokompozitler olarak da bilinir. Ayrıca, matristeki dispersiyon oranına bağlı olarak farklı alt sınıflar (Floküle edilmiş / fazlarla ayrılmış

nanokompozitler, mikro kompozitler, tabakalı (intercalated) ve eksfoliye (exfoliated) nanokompozit) olabilir. Katmanlar arasında partikül etkileşimleri sebebiyle hiçbir bölünme yaşanmadığında, bunlar floküle edilmiş veya faza ayrılmış nanokompozitler ile sonuçlanır. Mikro kompozitler, polimerik matris içinde dağılmış mikropartiküller olarak fonksiyon gösterir (Arora ve ark., 2018).

Ek olarak, katmanlı nanopartiküllerin katmanları arasına yerleştirilen polimer zincirleri, tabakalı nanokompozitler oluştururken, tek tek katmanların bölünmesi eksfoliye nanokompozitler ile sonuçlanır (Arora ve ark., 2018).

3.1.1.1 Kaynağa göre sınıflandırma

Kompozitler elde edildikleri kaynaklara göre doğal kompozitler ve sentetik kompozitler olarak sınıflara ayrılabilirler (Saini ve ark., 2018).

Birçok biyolojik malzeme organik ve seramik fazların birleşimi sayesinde elde edilir. Biyokompozitlerde doğadan yararlanılarak kullanımı gerçekleştirilen matrisler, selüloz, kitin, kolajen ve proteoglikanlar olarak örneklenebilirler. Ayrıca genellikle $CaCO_3$, hidroksiapatit ve silika malzemeleriyle takviye edilirler. Örneğin kemik, doğal kompozitlerin iyi bilinen örneklerindendir. Kemik, güçlü fakat yumuşak kolajen fibrilleri ve çeşitli mimarilere sahip farklı konfigürasyonlar içeren sert fakat kırılgan ince hidroksiapatit plakalarının organik-inorganik bir bileşimidir (Saini ve ark., 2018).

Son yıllarda, özellikle çeşitli plastiklerde ince lifler içeren sentetik kompozitlerin üretiminde hızlı bir artış sağlanması için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Yapılan tahminler, metal ve seramik bazlı kompozitlerin oldukça faydalı özellikler sunmasından dolayı bu kompozitlere olan talebin, istikrarlı olarak artmaya devam edeceğini öngörmektedir. Biyomalzemelere benzer mikro yapılı malzemeler elde edilebilmesi amacıyla sentetik seramikler ve kompozitlerde işleme yöntemleri üzerine geliştirme çalışmaları yürütülmektedir ancak doğal biyomineralizasyon sürecinin yapay sistemler için komple kopyalanması zordur (Saini ve ark., 2018).

3.1.1.2 Dolgu partiküllerinin boyutlarına göre sınıflandırma

Nanometre aralığında dağılmış parçacıkların kaç boyutunun olduğuna bağlı olarak üç tip nanokompozit ayırt edilebilir (Alexandre ve Dubois, 2000; Pyrz ve Bochenek, 2007; Saini ve ark., 2018):

- Üç boyut nanometre mertebesinde olduğunda, sol-jel yöntemleriyle elde edilen küresel silika nanoparçacıklar gibi izoboyutlu nanoparçacıklar olarak adlandırılırlar, ancak yarı iletken nanokümeleri ve diğerlerini de içerebilirler.
- İki boyut nanometre ölçeğinde olduğunda ve üçüncü boyut daha büyük olduğunda, örneğin karbon nanotüpler veya selüloz nanokristaller gibi nanotüpler veya kıllar gibi uzun yapılar meydana getirirler ve bunlar üstün özelliklere sahip malzemeler veren takviye edici nano dolgu maddeleri olarak kapsamlı bir şekilde araştırılır.
- Nanometre aralığında yalnızca bir boyut olduğunda, dolgu maddesi bir ila birkaç nanometre kalınlığında ve yüzlerce ila binlerce nanometre uzunluğunda levhalar şeklinde bulunur ve bu kompozit grubu, polimer-katmanlı kristal nanokompozitler adı altında toplanır. Bu malzemeler neredeyse tamamen polimerin (veya daha sonra polimerize edilen bir monomerin) katmanlı konak kristallerin galerileri içinde tabakalanmasıyla elde edilir.

3.1.1.3 Kullanılan matrise dayalı sınıflandırma

Matrisin (sürekli faz) yapısına bağlı olarak kompozit malzemeler üç gruba ayrılabilir; Seramik-matris, polimerik matris, metal-matris kompozitler (Saini ve ark., 2018).

Seramik matris kompozitller, bir matrisin (polikristalin seramik, cam veya bunların karışımı) partiküllerin, liflerin ve hatta boşlukların eklenerek kuvvetlendirildiği çok çeşitli malzemeleri kapsar ve bu çok bileşenli sistemlerin tasarımları sayesinde, malzemenin yüksek sıcaklıklarda yüksek mukavemet ve tokluk elde etme yeteneği gelişir. Genelde, seramik matrisli nanokompozitler, ikinci bileşen olarak yapılarında bir metale sahiptir. İdeal olarak her iki bileşen, metalik olan ve seramik olan, belirli nanoskopik özellikleri ortaya çıkarmak için birbiri içinde ince bir şekilde dağıtılır. Bu kombinasyonlardan elde edilen nanokompozitlerin, optik, elektriksel ve manyetik özellikleriyle beraber tribolojik,

korozyona dayanıklılık ve diğer koruyucu özellikleri iyileştirdiği sergilenmiştir. Seramik matrisli kompozitler için çeşitli üretim yolları vardır ve bu yollar takviyenin toz matris ile karıştırılmasını ve preslemeyi, bulamaçları içeren teknikleri ve buhar biriktirme yöntemlerini içerir. Seramik matris kompozitler; tıbbi cihazlar, implantlar, yük taşıyan yapısal parçalar, aşınma veya sürtünme yüzeyleri, otomotiv, havacılık ve enerji sektörü üretim uygulamaları (motorlar, türbinler vb.) gibi alanlarda geniş uygulama yelpazesine sahiptir (Saini ve ark., 2018).

Kompozit hazırlamada en yaygın kullanılan matrisler tahmin edileceği üzere polimerik malzemedir. Dahası polimerik malzeme matrisler tüm kompozitlerin yaklaşık olarak %90'ını temsil eder. Bu malzemeler ya parçacıklardan ya da lif takviyesinden elde edilir. En basit durumda, bir polimer matrisine uygun şekilde nanopartiküller eklemek, nano ölçekli dolgu maddesinin doğasından ve özelliklerinden basitçe yararlanarak performansını, genellikle çok çarpıcı derecede artırabilir. Bu strateji, dolgu maddesinin iyi bir şekilde dağılmasının yaşandığı ve nano ölçekli dolgu maddesinin özelliklerinin matrisinkinden önemli ölçüde farklı veya daha iyi olduğu, örnek olarak bir polimer matrisinin çok daha sert nanoparçacıklarla seramikler, killer veya CNT'ler ile takviye edildiği durumlarda, yüksek performansa sahip kompozitlerin üretilmesinde özellikle etkilidir. Polimerik matris kompozitlerin çeşitli alanlardaki uygulamaları, havacılık, tekneler, ev, eğlence, elektronik ve tıp endüstrilerini içerir (Saini ve ark., 2018).

Bu kompozitlerde sürekli matrisler konumunda metaller veya metalik alaşımlar kullanılır ve takviye veya süreksiz faz içinse genellikle seramik kullanılır. Takviye parçacıklar, iğne (whisker) veya lifler biçimindedir, örneğin TiC, SiC veya alümina partikülleri Al metal matris nanokompozitlerde (MMK'ler) ve Mg MMK'lerde karbon fiber kullanılır. Monolitik metallere kıyasla yüksek özgül modül, daha yüksek özgül mukavemet, daha iyi termal özellikler, daha düşük termal genleşme katsayıları ve yüksek aşınma direnci gibi birçok avantaja sahiptir. Ayrıca üstün özelliklerinden ötürü bazı MMK'ler, karbon fiberler veya SiC fiberler ile güçlendirilmiş Cu bazlı matrisler havacılık uygulamalarında kullanılır (Saini ve ark., 2018).

3.1.1.4 Polimer-kil kompozitlerinin türleri

Yapısal bakış açısına göre, polimer-kil kompozitleri genellikle Şekil 3.1'de gösterildiği üzere üç tip kompozit olarak gruplandırılabilir (Saini ve ark., 2018).

1. Geleneksel kompozitler

Geleneksel kompozitlerde (faz ayrılmış) kil nano tabakalarının organizasyonu, polimer ile karıştırıldığında korunur, ancak polimerin kil yapısına tabakalanması yoktur. Sonuç olarak, bu kompozitlerdeki kil fraksiyonu, çok az işlevsel bir role sahiptir ya da hiç rolü yoktur ve esas olarak ekonomik sebeplerden dolayı dolgu olarak kullanılır (Saini ve ark., 2018).

2. Tabakalı nanokompozitler

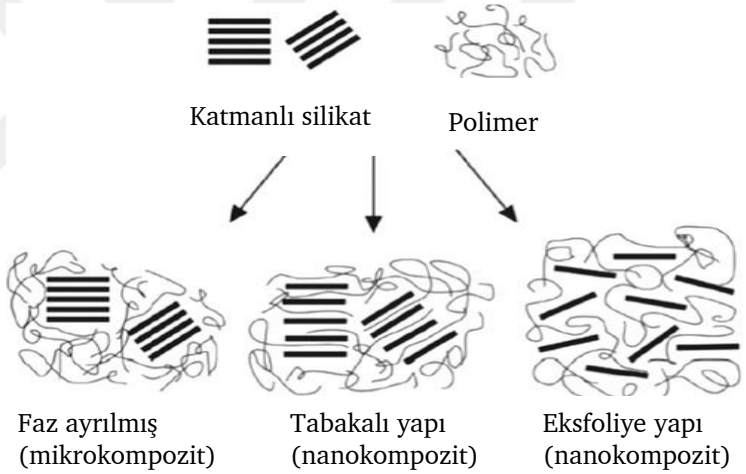
Tek (veya bazen birden fazla) uzatılmış polimer zinciri, silikat katmanları arasına eklenir ve bu da, değişen polimerik ve inorganik katmanlardan oluşan iyi düzenlenmiş çok katmanlı bir morfoloji ile sonuçlanır (Saini ve ark., 2018).

3. Eksfoliye nanokompozitler

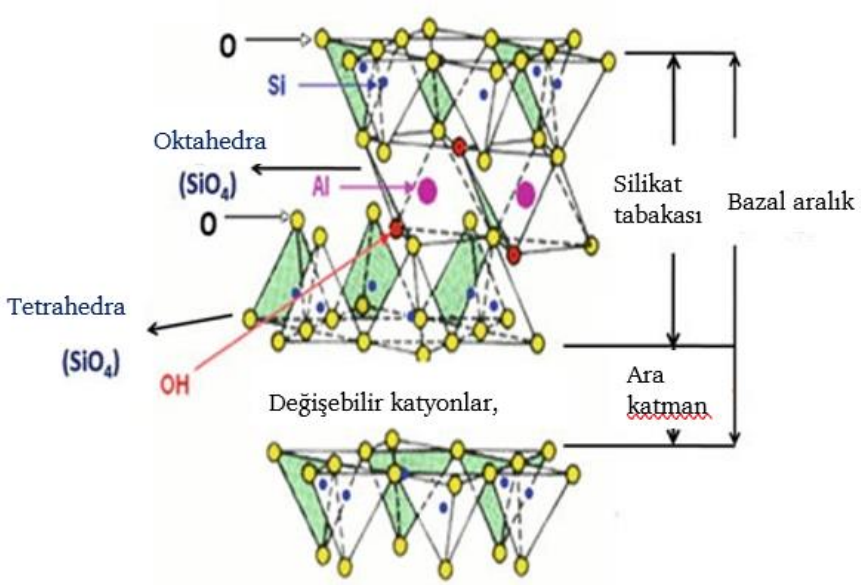
Silikat tabakaları, sürekli bir polimer matrisi içinde tamamen ve düzgün bir şekilde dağıldığında, eksfoliye veya katmanlarına ayrılmış bir yapı elde edilir. Silikat tabakasının düzensizliğine ve nihayetinde ayrılmasına neden olan geniş polimer nüfuz edişi, polimer matrisinde asılı duran 1 nm-kalınlığında silikat tabakalarından oluşan eksfoliye yapılar üretir (Saini ve ark., 2018).

Farklı endüstriyel ve biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan birçok inorganik nano dolgu maddesi vardır, ancak nanokillerin polimerlerle birlikte kullanımı, malzemenin mekanik ve gaz bariyeri performansını arttırmak için literatürde büyük yere sahiptir. Nanokiller ~1 nm kalınlığında olan ve 30 nm ile birkaç mikron arasında değişim gösteren yanal boyuta sahip katmanlı silikat malzemelerdir. Nanokillerin temel yapı taşları incelenirse oktahedral ve tetrahedral tabakaları içerdiği görülür (Swain ve ark., 2018). Dörtyüzlü tabakada, silikon-oksijen dörtyüzlüleri komşu dörtyüzlülere üç köşe paylaşarak bağlanırken, her dörtyüzlülerin dördüncü köşesi bitişik oktahedral tabakanın bir parçasını oluşturur Şekil 3.2'de görüldüğü üzere. Genel olarak oktahedral tabaka sistemi, tabakada ki oksijen ve hidroksil ile altı katlı koordinasyon kuran alüminyum ya da

magnezyum maddelerinden oluşur. Ara katman, kil minerallerinin tabakalarındaki iyonik yer değiştirmelerden kaynaklanan net negatif yüke sahiptir. Tabakalar arasını işgal eden katyonlar, katman yükünü nötr duruma getirirler ve bu lameller arası katyonlar, gerekli yüzey kimyası uyarınca diğer katyonlar veya moleküller ile kolay bir şekilde değiştirilebilir dolayısıyla değişebilir katyonlar şeklinde de adlandırılırlar. Na^{+}, K^{+}, Mg^{2+} ve Ca^{2+} gibi katyonlar diğer gerekli katyonlarla değiştirilebilen ara katmanda bulunan ve sıklıkla karşılaşılan değişebilen olarak tabir edilen katyonlardandır. Kil mimari, sanayi, tarım gibi alanlarda oldukça çeşitli ve geniş bir uygulama alanına sahiptir örneğin tuğlaların elde edilmesinde, duvar ve yer kaplamaları için karo üretiminde kullanılır. Polimer nanokompozitlerde güçlendirme maddesi olarak sıklıkla kullanılan nanokiller yüksek en boy oranına ve katmanlı yapıya sahiptirler (Swain ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2017).



Şekil 3.1 Katmanlı parçacık takviyeli biyonanokompozitlerin türleri (Saini ve ark., 2018)



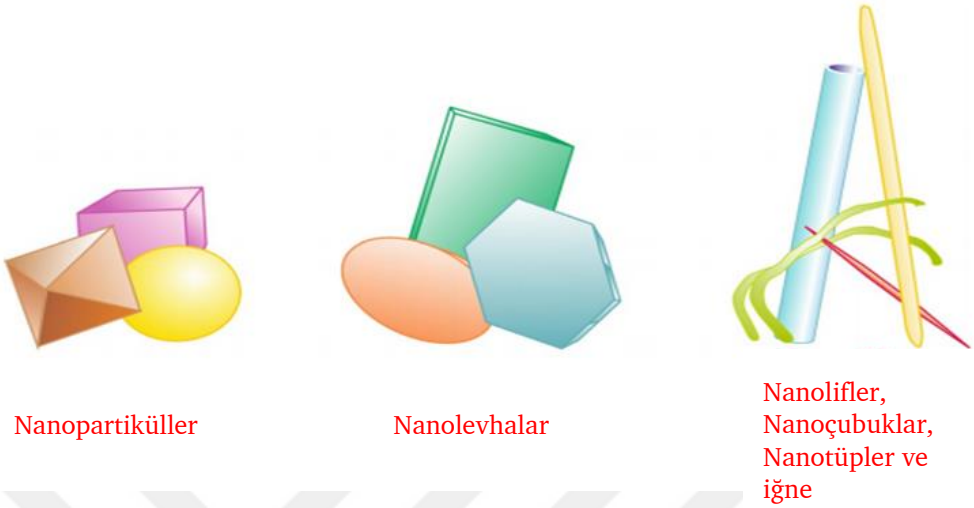
Şekil 3.2 Kilin yapısı (Swain ve ark., 2018)

3.2 Nanopartiküller

Nanopartiküller, her şeyden önce bir materyali güçlendirmek amacıyla biyopolimer matrisine hapsedilir, ancak diğer fiziksel özellikler üzerinde de bir etkisi vardır. Renk, optik, reolojik, termal, elektriksel ve manyetik özelliklerde bir değiş Tetrahedra ması ve boyutsal kararlılığı, yüzey özelliklerini ve dayanıklılığı iyileştirilmesi de diğer gözlenen etkilerdendir. Kimyasal reaktivite, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve işlenebilirlik de etkilenir. Bu çok sayıda değişiklik, nanopartiküller ve biyomoleküller arasında gerçekleşen etkileşimler tarafından belirlenir (Shchipunov, Y., 2012).

Nano boyuttaki partiküller boyutları ve şekillerine göre farklılık gösterir. Bu faktörlerin her ikisi de, biyonanokompozitlerin oluşumu ve özellikleri için oldukça önemli yere sahiptir. Nanopartiküller, boyutların azalmasıyla birlikte artan, oldukça geniş bir yüzey alanına sahiptir. Yüzey alanı, biyonanokompozit matris içindeki biyomoleküller ile bol miktarda temas ve etkileşim etkinliğinin gerçekleşmesine olanak sağlar. Sonuç olarak, nanopartikülat katkı maddelerinin kompozit malzemelere önemli etkisi, birkaç yüzde oranı gibi küçük bir miktarda meydana gelir (Shchipunov, Y., 2012). Biyonanokompozit oluşumunda ve özelliklerinde kontrol edici faktörlerden olan nanopartikül şekli, yalnızca geometri dikkate alındığında, üç ana nanopartikül kategorisiyle ayırt edilir. Şekil 3.3'te

gösterilmişlerdir. Sınıflandırma, nanometre aralığındaki boyutların sayısına bağlıdır. Bu üç kategori; Nanopartiküller, Nanolevhalar ve Nanolifler-nanotüpler-nanoçubuklar-iğne'lerdir (Shchipunov, Y., 2012).



Şekil 3.3 Biyonanokompozit hazırlamada kullanılan çeşitli nanopartiküller (Shchipunov, Y., 2012)

Nanopartiküller incelenecek olunursa parçacıkların her üç boyutu da nanometre mertebesindedir. Bu nano boyutlu parçacıklar kümesine "eş boyutlu" denir ve 100 nm'ye kadar boyuta sahip küresel, kübik ve şekilsiz nanopartikülleri kapsar. Sol-jel yöntemleriyle sentezlenen kolloidal silika, asil nanometaller (altın, gümüş vb.), metal oksitler ve yarı iletken nanokümeler bu kategoriyi oluşturur (Shchipunov, Y., 2012).

Hidroksiapatit özel bir duruma sahiptir (Ca_{10} $(PO_4)_6(OH)_2$). Kemiklerde bulunan önemli bir mineral bileşendir (ağırlıkça %70'e kadar). Yapı iskelelerinin ve implantların aktif bileşeni olan nano boyut hidroksiapatit, üstün biyouyumluluğu ve osteojenik etkisi nedeniyle canlı vücuttaki mineralleşmiş sert dokuları tedavi etmek için ortopedik cerrahi ve diş hekimliğinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (Shchipunov, Y., 2012).

3.3 Biyonanokompozit Hazırlama Yöntemleri

Polimer nanokompozitlerin yeni mimarilerinin saf polimerler ve polimer kompozitlere göre daha iyi özellikler sunmasından dolayı, gelişimleri hızlı bir şekilde devam etmektedir. Uygulama tipine ve kullanım alanına bağlı olarak üretimlerinde farklı nanopartiküller kullanılan bu malzemeleri hazırlamak için

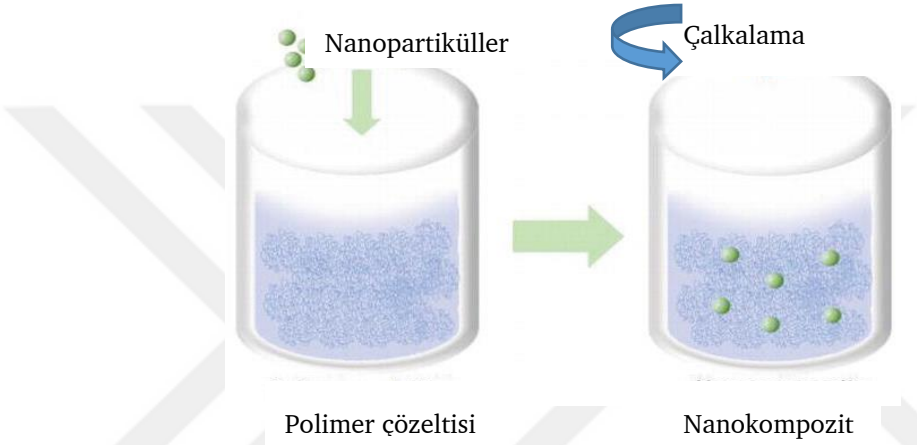
çok çeşitli doğal polimerlerden, sentetik polimerlerden, biyopolimerlerden ve elastomerlerden yararlanılır. Geliştirilmiş iyi özelliklere sahip olan bu yeni malzemeleri üretebilmek için doğru polimer-nanoparçacık çift seçimi yapılmalı ve uygun hazırlama yöntemi belirlenip uygulanmalı, çünkü elde edilen yeni mimari durum buna bağlı değişir (Tavares ve ark., 2017). Polimer nanokompozitlerin üretim aşamasında bu malzemelerin davranışını iyice anlayabilmek için bileşenlerle alakalı aşağıda belirtilen önemli bilgilerin dikkatle kavranılması gerekir: (i) polimer kütlesi; (ii) polimer kimyasal yapısı; (iii) polimer yarı kristalliği; (iv) polimer kimyasal çözünürlüğü; (v) polimer termal stabilitesi; (vi) nanoparçacık yüzey alanı; (vii) nanoparçacık kimyasal yapısı; ve (viii) nanoparçacık dispersiyonu. Bu malzemelerin üretiminde kullanılabilecek çeşitli yöntemler vardır ve bunların en yaygın kullanılanları eş anlı polimerizasyon, çözelti dispersiyonu (nano çökeltme ve sprey kurutma dahil) ve eriyik ekstrüzyondur. Her sürecin kendisine has bir özelliği olmasına rağmen tüm polimer nanokompozitlerin özü, yapılan işlemden bağımsız olarak, nanopartiküllerin polimer matrisi içinde iyi bir şekilde dağılmasını teşvik eden polimer-nanopartikül etkileşimlerine bağlı olan nihai morfolojidir. Nihai morfoloji ek olarak polimer nanokompozit elde etme sürecinin gelişimine de bağlıdır (Tavares ve ark., 2017).

3.3.1 Eş Anlı (In Situ) Polimerizasyon

Eş anlı (In-stu) polimerizasyon yöntemi genellikle, çözelti yöntemleriyle ekonomik veya güvenli bir şekilde üretilemeyen polimerlerin elde edilmesinde kullanılır, çünkü bunları çözmek için kullanılan çözücüler oldukça toksik ve zararlı olabilirler. Bu yöntem, nanopartiküllerin polimer matris içerisinde iyi bir şekilde dağılımına izin verir ve ayrıca bu yöntemin bazı önemli yönlerini vurgulamak gerekirse ilki normal polimer sentezine göre bazı değişikliklere ihtiyaç duyabilecek işlemin maliyeti ile ilgilidir. En uygun katalizörün seçilmeside oldukça önemlidir. Kullanılan ekipman, nanopartiküller olmadan gerçekleştirilen polimerizasyon işlemiyle aynı veya benzer şekildedir (Tavares ve ark., 2017).

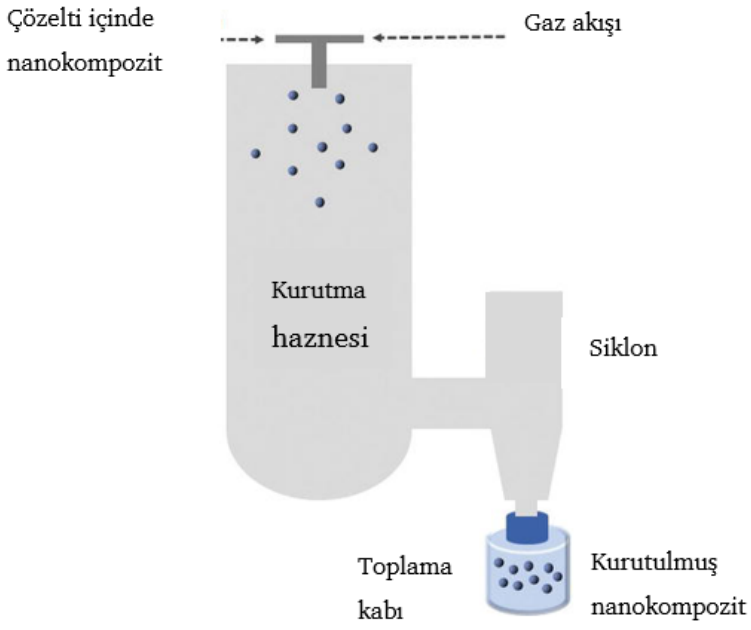
3.3.2 Çözelti Yöntemi

Çözelti yöntemi, seçilen çözücünün daha az toksik olduğu ya da olmadığı su, alkol gibi durumlarda kullanılabilecek iyi bir yöntemdir. Bu yöntemde, çözücü ve polimer arasında gerçekleşen iyi etkileşim sayesinde farklı miktarlarda nanopartikül dağıtımı elde edilir. Bu yöntem, iyi özellikte nanokompozitler elde etmenin en kolay yoludur. Çözücünün daha sonra tamamen ortadan kaldırılması gerektiğinden, işlenmesi sırasında biraz dikkatli olunmalıdır. Gerekli aparatlar çok basittir Şekil 3.4'te görüldüğü üzere (Tavares ve ark., 2017).



Şekil 3.4 Çözelti yöntemi ile polimer nanokompozit elde etme (Tavares ve ark., 2017)

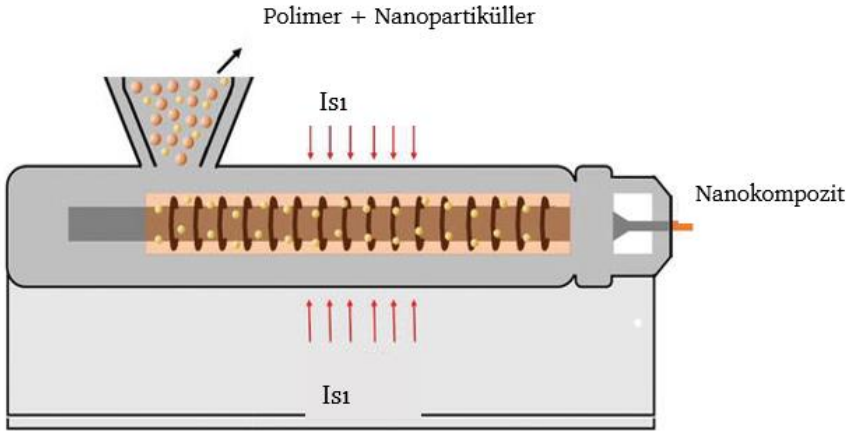
Diğer bir kullanılan yöntem ise, çözelti dispersiyonu ve sprey kurutma yöntemlerinin beraber kullanılmasıdır. Polimer çözeltisinde nanoparçacıkları içeren dispersiyon, homojenizasyon sağlamak için belli bir süre sonra, malzemeyi bir toz halinde kurutan püskürtmeli kurutucuya enjekte edilir. Bu yöntemin en büyük olumsuz tarafı malzemeden elde edilen nihai verimdir. Ancak bu prosedür, tüm koşullar ayarlandıktan sonra sadece bir adımda gerçekleşir ve nihai malzemede iyi bir dağılım elde edilir. Bu süreçte, kontrollü veya hedefe yönelik salınımlar için ilaçların nanosistemlerle birlikte enjekte edilmesi uygundur (Tavares ve ark., 2017). Bu yöntemde kullanılan cihaz Şekil 3.5'te görülmektedir.



Şekil 3.5 Sprey kurutma ile polimer nanokompozit elde etme (Tavares ve ark., 2017)

3.3.3 Eriyik Ekstrüzyon Yöntemi

Bu yöntem solvent gerektirmediğinden diğer yöntemlere göre büyük bir avantaj sağlar. Ancak dağıtılacak nanopartikül miktarına dikkat edilmelidir. Bu yöntem, nanopartikül dağılımının yakından takip edilmesini gerektirir, çünkü aglomerasyon oluşumu diğer yöntemlere göre daha kolay gerçekleşir. Kullanılan ekipman, nanopartiküller olmadan gerçekleştirilen polimer işleme için kullanılanla aynıdır. Bu nedenle işlemi yapan araştırmacı, ekstrüzyon sırasında polimeri bozmamak için kullanılan sıcaklıkları yakından takip etmeli ve ayrıca nanopartiküllerin düzgün dağılması için lazım olan süreyi de takip etmelidir. Doğal polimerler ve az sayıda biyopolimer için bozunma ve erime sıcaklıkları çok yakındır (Tavares ve ark., 2017). Genel olarak kullanılan ekstrüder tipi Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.6 Eriyik ekstrüzyonu ile polimer nanokompozit elde etme (Tavares ve ark., 2017)

3.4 Hidroksiapatit Bazlı Biyonanokompozitler

HAP, insan kemikleri, tendonları ve dişlerinin çoğu inorganik bileşeninin bir parçası olan kimyasal olarak $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olarak ifade edilen biyoseramik bir malzeme olarak tanımlanır (Puiggali ve Katsarava, 2017). Kalsiyum fosfatlar vücutta yüksek biyouyumluluğa sahiptirler. Biyoseramikler grubu içerisinde en önemli yere sahip olanlar kalsiyum fosfatlardır, çünkü element kompozisyonu nedeniyle kalsiyum fosfatlar, dişte ve kemikte bulunan minerallerle büyük bir benzerliğe sahiptir (Evis, 2011). Biyouyumluluk, biyoaktivite ve osteoiletkenlik gibi özellikler çözünmüş ya da katı formda bulunan HAP tarafından desteklenir. HAP partiküllerinin morfolojik ve boyutsal özellikleri, kompozisyon ve işleme koşullarının değiştirilmesiyle oldukça iyi bir şekilde kontrol edilip, ayarlanabilir. Bu nedenle, nano-HAP'lar (örneğin, nanoteller, nanotüpler vb.), son yıllarda katlanarak büyüyen biyomedikal alandaki uygulamalar için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir dahası özellikle sentetik HAP biyonanokompozitler en önemli implante edilebilir konumdaki malzemeler arasındadır ve bu doğrultuda araştırmacıların özel ilgi alanıdır (Puiggali ve Katsarava, 2017).

Doğal iyileşme sürecinin yavaş olduğu ve hatta mümkün olmadığı durumlarda kemik greftleri hızlı iyileşme gösterir. Otogreftler, kusurlu dokuların rejenerasyonu için en başarılı olan materyallerdir. Otogreftlerde minerallerin, canlı hücrelerin ve büyüme faktörlerinin varlığı, mükemmel osteokondüksiyon ve osteoindüksiyonu indüklemeye olanak sağlasada, ek cerrahi gerekliliği ve tedarik

sorunu, yaygın kullanımlarını kısıtlamaktadır (Tabassum, 2020). Allogreftler bu kısıtlamaların bazılarının üstesinden gelmeye yardımcı olur, ancak donörden hastalık ve enfeksiyon transferi olasılığı, alternatif kemik ikame malzemelerinin kullanılmasını şart kılar. Doğal kemiğin mineral bileşimi, yenilikçi kemik greftlerinin yapımı için bir pusula görevi görür. Tipik bir doğal kemiğin bileşiminin %70'ini hidroksiapatit oluşturur. Ancak bu HAP sübstitüe formda bulunur (karbonat, florür, magnezyum, sodyum, çinko vb. iyonlar içerir) ve dahası sentetik saf olarak üretilmiş HAP ile kıyaslandığında stokiyometri, mineral bileşimi kristal boyutu ve fizikokimyasal özellikler açısından daha farklı davranışlar sergiler. Kemik grefti ile gerçekleşen hücresel etkileşimler, hasarlı dokuların yenilenebilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. HAP yapısı incelendiğinde kafesinde ikame edilmiş olan iyonlar, kemik hücrelerinin biyolojik tepkilerinin sergilenmesinde etkin bir davranış gösterir örneğin CO_3^{2-} apatit kristallerinin oluşumu üzerinde etkiye sahiptir, Na^+ kemiğin yeniden şekillenme sürecinde etkilidir, ve son olaraak Zn^{2+} ise kemik oluşum işlemini uyarır ayrıca kemik erimesini önlemede yardımcı olur. Sentetik HAP'ın biyolojik ve fizikokimyasal özellikleri, farklı metalik iyonların, metalik olmayan iyonların ve oksitlerin, küçük fonksiyonel bileşiklerin, peptitlerin ve polimerlerin katkılanması yoluyla geliştirilebilir ve ayarlanabilir (Tabassum, 2020).

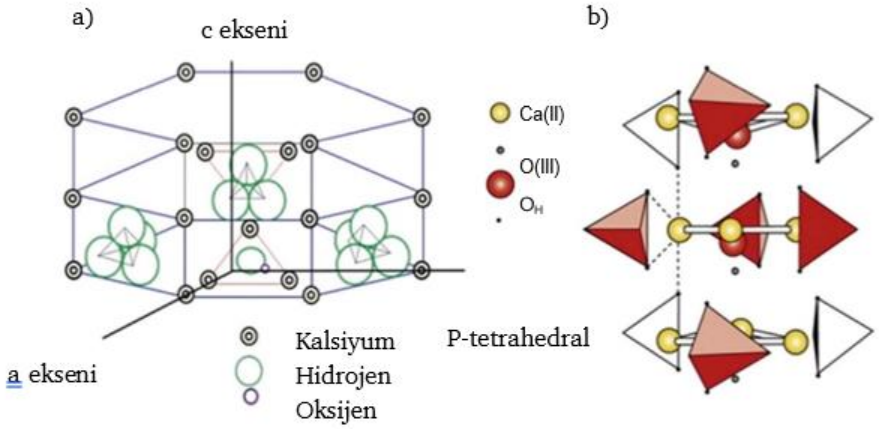
3.4.1 Biyoapatitler

Kemik, dentin ve minenin mineral fazı olan biyoapatitten meydana gelir. Nispeten hareketli iyonlara (K^+,Na^+, Mg^{2+}, F^-, Cl^- , HPO_4^{2-} ve CO_3^{2-}) sahip olan biyoapatitin çevresinde hidratlı bir alan bulunmaktadır. Bu iyonlar biyoapatitin yer değiştirme reaksiyonlarına katılırlar. Biyoapatitin yapısal gücü ve işlevi ikamenin derecesi ve türüyle değişir bununla birlikte insan kemik yapısındaki biyoapatit en iyi $(Ca,Z)_{10}(PO_4,Y)_6(OH,X)_2$ şeklinde tanımlanabilir ve bu formülasyonda Z= Na^+, Mg^{2+}, K^+, Sr^{2+}; Y = CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} ; ve X= Cl^- , F^- olarak ifade edilir(Tabassum, 2020).

3.4.2 Sentetik Hidroksiapatit

Apatit ailesinin bir üyesi olan HAP, $M_5(ZO_4)_3X$ genel formülüne sahiptir; burada M, Ca^{2+}, Cd^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}, Pb^{2+}, Zn^{2+} veya Mg^{2+} gibi metalik iyonları temsil eder;

ZO_4^{3-}, PO_4^{3}, CO_3^{3-}, SiO_4^{4-} veya SO_4^{2-} ile temsil edilir; ve X, OH^-, F^-, Cl^- veya CO_3^{3-}'ü temsil eder. HAP, 4.2-12.4 pH aralığında oldukça kararlı bir davranış sergiler. HAP altıgen bir yapıya sahiptir. Stokiyometrik HAP'ın birim hücre formülü, Şekil 3.7'de verildiği gibi $Ca(I)_4Ca(II)_6(PO_4)_6(OH)_2$ olarak ifade edilir ve HAP birim hücresinin anyon kanalları, her bir P atomunun dört oksijen atomuna koordine olduğu altı PO_4^{3-} anyonundan meydana gelerek birim hücre köşelerinde ortalanmış bir şekilde bulunan eşkenar üçgenler oluştururlar. HAP yapısındaki PO_4^{3-} gruplarının kompakt düzenlemesi, Ca^{2+} iyonları için iki alan oluşturur; Ca(I) konumu ve Ca(II) konumu. 10 tanesinden 4 Ca^{2+} katyonu Ca(I) konumunu işgal eder, burada bu konumlar c eksenine paralel sütunlardadır ve tetrahedral PO_4^{3-}'ün 9 oksijen atomunu koordine eder. Kalan altı Ca^{2+} iyonu, z= 1/4 ve 3/4'te c ekseni boyunca iki eşkenar üçgen oluşturan Ca(II) konumunu devralır ve PO_4^{3-}'ün altı oksijen atomunu ve bir tek değerli anyon olan OH^- ile koordine olur. Ca(II) sahasının hacmi Ca(I) sahasına göre daha büyüktür. İkame edilmiş katyonların yarıçapları, bu iki pozisyonda lokalizasyonlarını kontrol eder (Tabassum, 2020).



Şekil 3.7 a) Bir hidroksiapatit kristal birim hücresinin muhtemel bir görüntüsü, b) HAP kafesinde bulunan kalsiyum iyonu bölgelerinin türleri görüntüsü (Ratnayake ve ark., 2017; Tabassum, 2020)

HAP'ın atomik yapısı, periyodik tablo elementlerinin neredeyse yarısının yerini alabilmektedir (Hughes ve Rakovan, 2002; Tabassum, 2020). Nispeten, vücut sıvılarında az sayıda iyon türü bulunmasından ötürü biyoapatit için sınırlıda olsa bir ikame olasıdır. Bir dizi metal ve ametal ile HAP ikamesi gerçekleştiğine dair birçok rapor bulunmaktadır. Metalik olmayan anyonlar fosfat grubunun yerine geçebilir ve metalik katyon, HAP'ın kalsiyum iyonlarının yerine geçebilir. HAP

ikamesi, kristallik derecesi, tane boyutu, mekanik mukavemet, yüzey yükü, gözeneklilik, çözünürlük ve bozunma kinetiği gibi onun fizikokimyasal özelliklerini ayarlamanın bir yoludur. Bütün bu faktörler, HAP'ın biyolojik tepkisini ve iyileştirme kapasitesini yönetir. İkameli HAP materyalleri ile daha iyi biyoaktivite ve iyileşme hızından bahseden artan sayıda in vitro ve in vivo (canlı ortam) elde edilen sonuçlar vardır. HAP'ın ikame edilen elementin tipi ve derecesi ile fizyokimyasal özelliklerinin ilaç, gen ve protein dağıtım uygulamalarını kontrol ettiği de gözlemlenmiştir (Lee ve ark., 2014; Tabassum, 2020).

3.4.2.1 Hidroksiapatit kristallerinin yükü ve boyutu üzerinde ikamenin etkisi

HAP'ın yapısı bir dizi iyonik ikameyi barındırabilir. HAP birim hücresinin yapısal sınırları, ikamelerin tipini ve derecesini kontrol altında tutar. HAP ikameleri kristallik derecesini, çözünürlüğü, tane boyutunu ve termal kararlılığı etkileyebilir ve HAP'ı diğer kalsiyum fosfat (CaP) fazlarına dönüştürülmesine neden olabilir. Eğer Ca^{2+} iyonunu farklı yük ve iyon boyutuna sahip olan katyonlarla yer değiştirirse, bu durum yük ve kafes parametreleri üzerinde dengesizleştirici yönde etkide bulunabilir. İki değerlikli katyonlar, yükü bozmadan Ca^{2+} iyonlarının yerini alır, ancak tek değerli/üç değerlikli katyonların ikameleri, ek boşluklar yaratarak veya diğer katyon ve anyonların ikamesiyle üstesinden gelinebilecek yük dengesizliğine yol açar. HAP'ın daha büyük çaplı katyonlarla ikamesi, kristal hücre hacmini genişletebilir. Ancak, kanal çapını azaltan ve dolayısıyla eksen parametresini azaltan ek boşluklar oluşturduğundan, daha büyük tek değerli katyonlar Ca^{+2} 'un yerini aldığında bu fenomen gerçekleşmez. Ca^{2+} 'un (0,099 nm'ye sahip iyonik boyutlu) daha küçük iki değerlikli katyon olan örneğin Mg^{2+} (0,069 nm boyutlu) ya da daha büyük iki değerlikli katyon olan örneğin Sr^{2+} (0,113 nm boyutlu) ile yer değiştirmesi, HAP kafes parametrelerinin sırasıyla daralmasına ve genişlemesine neden olur ve ek olarak genellikle, Ca^{2+} 'dan daha büyük olan katyonlar (II) bölgesini işgal etmek isterler. Dahası, anyon yükü ve bağ gücü gibi diğer faktörler de konum seçimi üzerinde etkilidir, yani Mn^{2+} iyonu (0,080 nm) florapatitte Ca(I) yerini alırken kolorapatitte aynı anda hem Ca(I) hem de Ca(II)'nin yerini almayı tercih eder. Katyon ve oksijen arasındaki etkileşim, ikame edilmiş haldeki katyonların pozisyonu üzerinde de etkide bulunur. Ca(I) bölgesinde daha uzun metal-O mesafesi görülür ve Sr^{2+} ile sübstitüe edilmiş

durumdaki hidroksiapatit daha büyük katyonların bu bölgeyi elde etmesine imkan tanır. Bununla birlikte, sübstitüe edilmiş Sr^{2+} iyonlarının büyük konsantrasyonu, c eksenini genişleten iyonlar arasındaki itmeyi arttırıcı etki yaratır. Bu stresin en aza indirilmesi, Ca(II) bölgesinde Sr^{2+} ikamesi ile sağlanır. Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, In^{3+} ve Y^{3+} 'den daha küçük boyutlu katyonlar HAP'ın kristal hacminin küçültülmesini sağlarken diğer bir taraftan Bi^{3+} ve La^{3+}'ten daha büyük boyuta sahip katyonlar kristal hacminin arttırılmasına yol açarlar. Mg^{2+} ve Zn^{2+} katkılı HAP'lar daha büyük tane boyutlarına ve daha geniş boyut dağılımına sahiptir (Tabassum, 2020).

3.4.2.2 Silika doplanmış hidroksiapatit

Kimyasal olarak modifiye edilmiş veya iyonla sübstitüe edilmiş HAP'ın sentezi, iyonların gelişmiş mekanik özelliklere ve biyoaktivitelere sahip yapay kemiğin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamasından dolayı büyük ilgi görmüştür (Kim ve ark., 2003; Xu ve Khor, 2006). Uygun mekanik özellikler dışında, bir implantın en önemli özelliği biyouyumluluğudur. HAP yapısına silikat iyonlarının in vivo biyoaktivitesini geliştirdiği ve silika doplanmış HAP (Si-HAP)'ın kemik ikame kompaktları olarak kullanım için geleneksel HAP malzemelerine göre ilgi çekici bir alternatif haline geldiği bildirilmektedir (Patel ve ark., 2002; Xu ve Khor, 2006).

İkameler, hidroksiapatitin yüzey yapısını ve yükünü etkileyerek biyolojik ortamlarda malzeme üzerinde etkiye yol açabilir. Carlisle tarafından yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar silikonun kemik oluşumu ve kalsifikasyon üzerindeki önemini göstermiştir (Carlisle, 1970a; Nakata ve ark., 2009). Özellikle, araştırmaları, silikonun, fare ve sıçanların genç kemiğinin osteoid gibi aktif büyüme alanlarında lokalize olduğunu göstermiştir ve silikonun kemik, diş ve bazı omurgasız iskeletler gibi biyolojik dokuların büyümesi ve gelişmesi açısından ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir. Ek olarak, Si'nın hidroksiapatite katkılanmasının, biyoaktif davranışın iyileştirilmesi ve in vivo kemik oluşumunun ilerlemesi ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir (Nakata ve ark., 2009; Porter ve ark., 2004).

Hayvanlarda Si esas olarak bağ dokularında (örneğin tendon, deri vb.) ve kemiklerde bulunur. Si eksikliği kemik hastalıklarına ve eklem hastalıklarına yol açabilir. Yapılan bir araştırmada normal beslenen tavukla karşılaştırıldığında, düşük silikonla beslenen tavuğun daha kısa ve daha küçük bacak kemiklerinin yanı sıra femur (uyluk kemiği) ve tibianın (kaval kemiği) kırılmasının çok daha kolay olduğunu buldu. Düşük silikonla beslenen tavuğun ağırlıkları da normal olanlardan çok daha düşüktü (Carlisle, 1972b; Qiu ve ark., 2013). Bir başka araştırmada Si yetersiz beslenmenin sıçanlarda kafatası ve periferik kemik deformiteleri hastalıklarına, zayıf eklem oluşumuna ve kusurlu endokondral kemik büyümesine neden olduğu bulundu. Eklem kıkırdağı ve kollajen içeriği de azalmış, femur ve omurlarda düşük konsantrasyonlarda mineraller (Ca, Mg, Zn, Mn vb.) vardı (Schwarz ve Milne, 1972; Qiu ve ark., 2013). Bu nedenle, HAP'ın Si doping ile modifiye edilmesi, bu tür geleneksel biyomateryallere yeni biyolojik işlevsellikler getirebilir ve kemik onarımında daha önemli roller oynayabilir. Son yıllarda, birçok çalışma, esas olarak Si'yı ortosilikat formunda içeren Silika doplanmış HAP (Si-HAP) üzerine odaklandı ve ilgili ürünler geliştirildi (Qiu ve ark., 2013).

HAP iyi bir biyouyumluluğa sahiptir, ancak modern kemik onarım materyalleri için önemli olan sınırlı osteojenik kapasiteye sahip olabilir. Si, kemik dokusunda önemli bir eser elementtir ve kemik oluşumunu teşvik edebildiği gösterilmiştir. Bundan dolayı Si-HAP, kemik onarımı için potansiyeli yüksek bir malzeme olarak kullanılabilir ve onarım uygulamalarında kemik yenilenmesini teşvik edebilir (Qiu ve ark., 2013).

4
DENEYSEL YÖNTEMLER

4.1 Kullanılan Malzemeler

Tez çalışmasında kullanılmak üzere %8 mol hidroksivalerat (HV) içeriğine sahip PHBV polimerleri, MAJ'ECO FN000HA ticari adı altında ADmajoris Company, Fransa'dan eriyik işlemeye uygun peletlenmiş bir formda satın alındı. Bu polimere ait çeşitli özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir. Nano dolgu maddesi olarak kullanılan hidroksiapatit ise Sigma-Aldrich firmasından temin edilen ağırlıkça %5 oranında silika dopantlı hidroksiapatit (Si-HAP) nanokristalleridir (693863-ALDRICH). Molekül formülü $[Ca_5(OH)(PO_4)_3]x$, molekül ağırlığı 502,31 g/mol, yoğunluğu 2-6 g/cm^3 , erime noktası 1100 °C olup, parçacık boyutu <200 nm(BET) ve yüzey alanı 10-15 m^2/g (tipik) değerindedir.

Tablo 4.1 Kullanılan PHBV polimerin özellikleri (İlhan, 2015)

Fiziksel Özellikler	Değer	Birim	Test Modu
Yoğunluk	1,25	g/cm^3	ISO 1183
Eriyik akış hızı (190 °C/ 2.16 kg)	15-30	g/10 dk	ISO 1133
Erime noktası	145-155	°C	ISO 3146
Degradasyon sıcaklığı	200	°C	

4.2 Nanokompozit Hazırlama

Eriyik harmanlama metoduyla PHBV/Si-HAP nanokompozitleri Rondol Microlab (İngiltere) marka çift vidalı ekstrüder (a=L/D: 20) Şekil 4.1'de gösterilen cihaz kullanılarak hazırlanmıştır. Vida hızı 80 rpm olmak üzere beş ekstrüder bölgesinin (beslemeden çıkışa) çalışma sıcaklıkları 90-135-160-160-155 °C'ye ayarlanmıştır. Karıştırma işleminden bir gün önce polimer ve Si-HAP maddeleri Şekil 4.2'de gösterilen Nüve marka etüvde kurutularak kullanıma hazır hale getirilmişlerdir. Sonrasında ise belirli oranlarda karıştırılarak ekstrüdere beslenmişlerdir.

Ekstrüzyon işlemi sonrsı elde edilen filament havada kendiliğinden soğutularak Şekil 4.3'te gösterilen Rondol marka kırıcıdan geçirilmiştir ve elde edilen kompozitler tekrar aynı koşullarda ekstrüzyon işlemine tabii tutulup ardından tekrar kırıcıdan geçirilmiştir böylece daha homojen olmaları amaçlanmıştır. Elde edilen polimer parçaları her numunede benzer kompozit kalınlığı sağlayabilmek amacıyla 18,44 g olarak tartılmış ve ardından presleme işleminde kullanılmak üzere teflon plakaların arasına yerleştirilmiştir. Şekil 4.4'te görülen sıcak-soğuk pres makinesi (Gülnar makine, Türkiye) kullanılmıştır. Şekil 4.5'te gösterildiği üzere ilk olarak kare şekil kullanılmış pres makinesi 168 °C'ye ayarlanarak hazırlanan plakalar makineye yerleştirilmiştir sonrasında ise yuvarlak şekil kullanılarak pres işlemine devam edilmiştir. Tablo 4.2'de kademeli bir şekilde kontrollü olarak gerçekleşen basınç artış değerleri ve süreleri gösterilmektedir. Numuneler yaklaşık 0,8 mm sac kalınlığına sahip olacak şekilde üretilmiştir. Biyokompozite ağırlıkça %0,5, %2 ve %3 Si-HAP eklenerek PHBV/Si-HAP nanokompozitleri elde edilmiştir.



Şekil 4.1 Çift vidalı ekstrüder



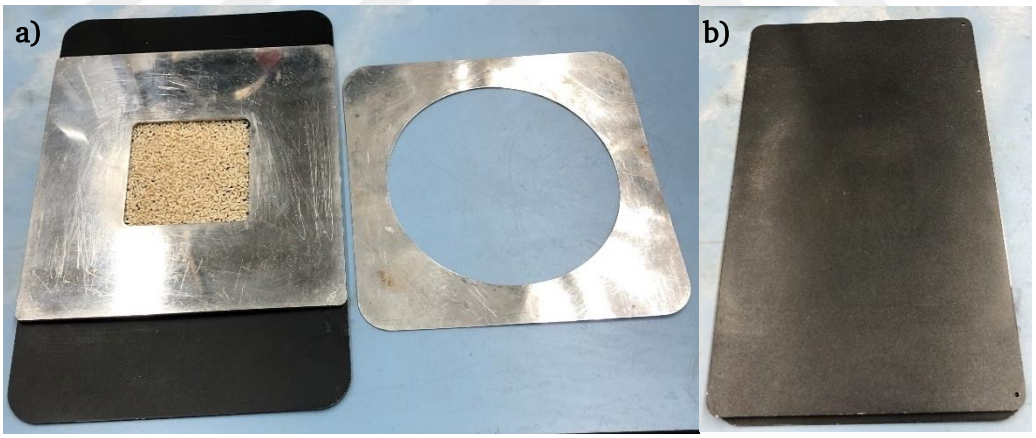
Şekil 4.2 Etüv



Şekil 4.3 Kırıcı



Şekil 4.4 Pres makinesi



Şekil 4.5 a) Pres işlemi için numunenin hazırlanması, b) Plakaların kapatılması.

Tablo 4.2 Pres işlemi basınç ve süre değerleri

	Kademe	Basınç (bar)	Süre (sn)
Sıcak Pres	1	30	90
	2	70	30
	3	90	30
Soğuk Pres	1	90	60

4.3 Parçacıkların ve Kompozitlerin Karakterizasyonu

Üretilen PHBV/Si-HAP numunelerinin ve Si-HAP tozunun x-ışını kırınım analizi XRD için, 40 mA ve 45 kV'da Cu Kα radyasyonu ile çalışan bir PanalyticalX'pert Pro PW 3040/60 toz kırınım ölçer kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 2θ aralığı, 0.026° $step^{-1}$ tarama hızında 5° ila 90° arasındaydı (Kirboga ve Öner, 2020).

XRD analizinde, geniş difraksiyon piklerini küçük kristaller verirken, keskin ve daha belirgin pikler ise daha iyi kristallik derecesini işaret eder ve ayrıca polimer matriste dolgu malzemesi dağılım yorumlaması da XRD testi ile yapılır (İlhan, 2015).

Taramalı elektron mikroskobu veya SEM (scanning electron microscope), (FEI-Philips, XL 30 ESEM-FEG) cihazı kullanılarak PHBV nanokompozit levha numunelerinin polimer matris içerisindeki dağılımını değerlendirebilmek amacıyla analizleri gerçekleştirildi (Kirboga ve Öner, 2020).

4.4 PHBV Kompozitlerinin Termal Özellikleri

Hazırlanan nanokompozitlerin termal stabilitesinin karakterize edilmesi ve değerlendirilmesi amacıyla Termo Gravimetrik Analiz Cihazı, Perkin Elmer Pyris Diamond DTA–TG, kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Her bir numuneden yaklaşık 10 mg standart bir alüminyum kap içine alındı ve 40 mL/dakikalık bir nitrojen akışı altında 10°C/dakikalık bir ısıtma hızı ile 25 ila 600°C arasında değişen bir sıcaklıkta ısıtıldı.

4.5 Numunelerin Dinamik Mekanik Analizi

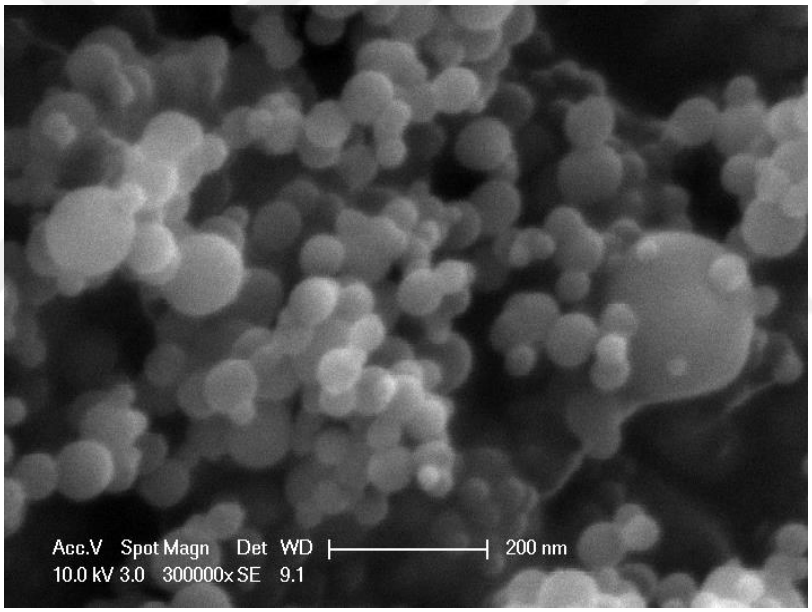
Yapılan dinamik mekanik analiz (DMA) değerlendirmeleri, Perkin Elmer DMA8000 (dinamik mekanik analizör) cihazı kullanılarak elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Örneklerin dinamik özelliklerini 1 Hz'de tek konsol modunda araştırmak için -30 °C ila 150 °C sıcaklık aralığında 2 °C dk^{-1} ısıtma hızında film uzatma modu uygulandı. Kullanılan test numuneleri boyut olarak 10,10 mm × 10,00 x 0,60 mm değerine sahipti. Testler sırasında depolama modülü E', kayıp modülü E'' ve tan δ = E''/E' belirlendi ve sıcaklığa karşı kaydedildi (Kirboga ve Öner, 2020).

5
SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 SEM Karakterizasyonu

5.1.1 Si-HAP Kristallerinin SEM Analizi

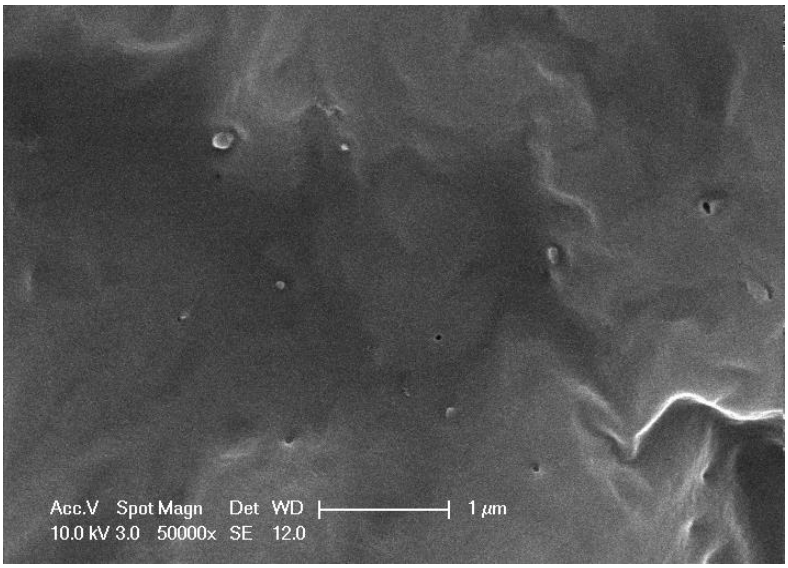
Katkı maddesi olarak kullanılan ağırlıkça %5 silika dopantlı hidrosiapatit kristallerinin SEM analiz sonucu 300000 kat büyütme oranıyla Şekil 5.1'de verilmiştir. Si-HAP tozlarının SEM görüntüsü incelendiğinde küresel şekilli nanometre boyutunda olan nanopartiküller olduğu görülmektedir.



Şekil 5.1 Si-HAP kristallerinin SEM analiz sonuçları 300000x büyütme

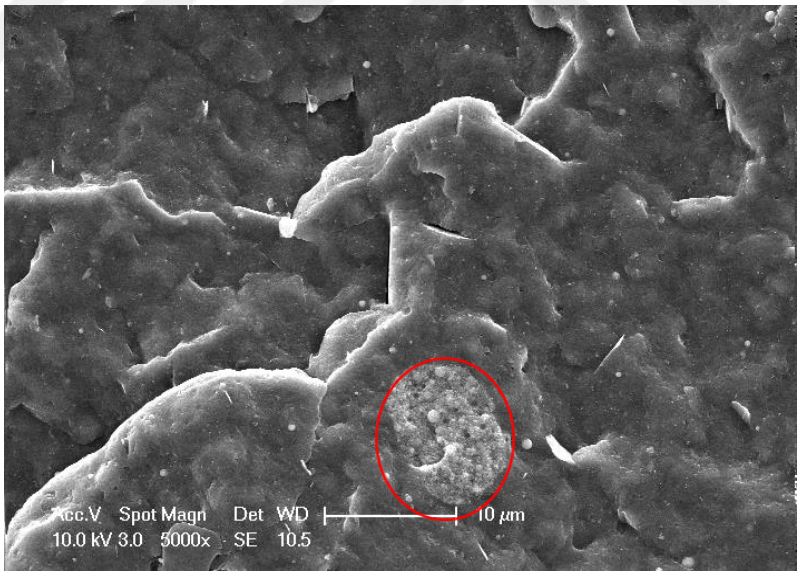
5.1.2 PHBV/Si-HAP Nanokompozitlerinin SEM Analiz Sonuçları

SEM analizi %0,5 ve %3 Si-HAP içeren PHBV kompozitlerine uygulanmıştır. Analiz sonuçları aşağıda verilmiştir. Şekil 5.2'de görüldüğü üzere %0,5 Si-HAP içeren PHBV kompoziti (PHBV/Si-HAP0.5) en iyi sonucu vermiştir çünkü Si-HAP nanokristalleri polimer içerisinde oldukça iyi bir dağılım sergilemiştir.



Şekil 5.2 PHBV/Si-HAP0.5 numunesi SEM görüntüsü 50000x büyütme

Ağırlıkça %3 Si-HAP içeren PHBV kompozitine (PHBV/Si-HAP3) ait SEM görüntüsü Şekil 5.3'te verilmiştir. Görüldüğü üzere Si-HAP dağılımı kompozit içerisinde istenen düzeyde iyi bir şekilde sağlanamamış ve topaklanma meydana gelmiştir.



Şekil 5.3 PHBV/Si-HAP3 numunesi SEM görüntüsü 5000x büyütme

5.2 XRD Karakterizasyonu

5.2.1 Si-HAP Kristallerinin XRD Analiz Sonuçları

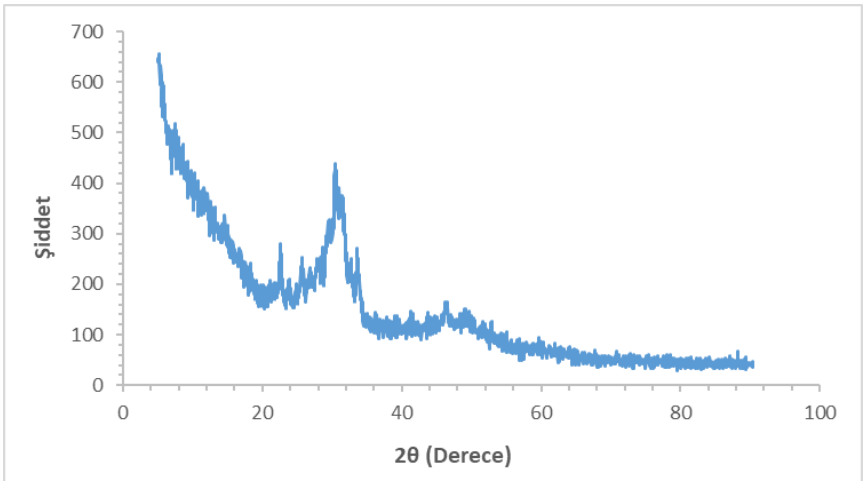
Kullanılan Si-HAP ve HAP kristallerinin X-ışınları difraktometre sonuçları referans karşılaştırılmalı olarak Tablo 5.1'de verilmiştir. Referans hidroksiapatit şablonu kart numarası JCPDS 98-008-9679 olan XRD analiz referansından alınmıştır

(İlhan, 2015). HAP 31,8500 derecede %100 şiddet gösterirken silika doplu HAP 30,4504 derecede %100 şiddet göstermiştir ve 31,5607 derecede %66,97 gibi çok daha düşük bir şiddet göstermiştir. Si-HAP, HAP kristallerine göre benzer derecelerde daha düşük relatif şiddet açığa çıkarmıştır bu durumda Si-HAP'ın, HAP kristallerine göre malzeme içerisinde daha iyi dağılıma sahip olacağı söylenebilir.

Tablo 5.1 Si-HAP ve HAP kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri (İlhan, 2015)

Si-HAP			JCPDS 98-008-9679		
2θ	**d[Å]**	**Relatif Şiddet (%)**	**2θ**	**d[Å]**	**Relatif Şiddet (%)**
25,6837	3,46861	17,26	25,9250	3,43400	34,9
30,4504	2,93563	100	-	-	-
31,5607	2,83485	66,97	31,8500	2,80746	100
33,5910	2,66801	48,30	-	-	-
46,3713	1,95813	16,84	46,8130	1,93908	31,8
52,9202	1,73021	6,65	52,2410	1,74963	11,6

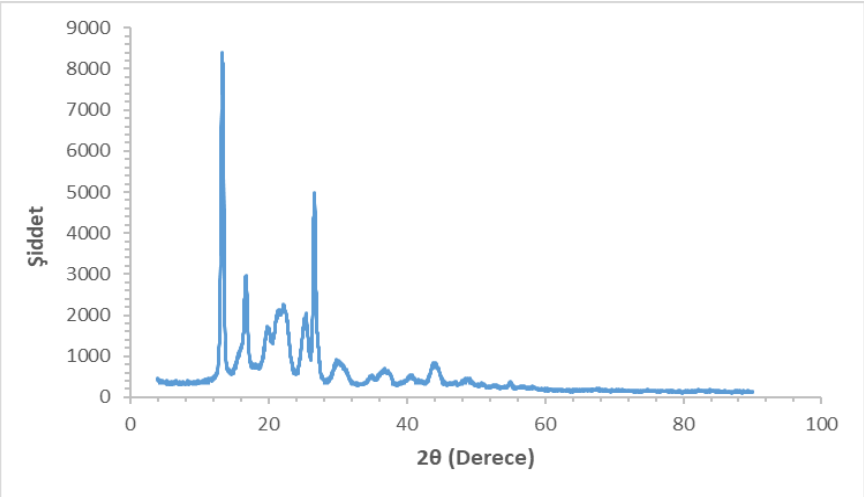
Şekil 5.4'te grafikteki piklerden görüldüğü üzere kullanılan Si-HAP iyi kristalleşmiştir.



Şekil 5.4 Si-HAP kristalleri XRD diyagramı

5.2.2 PHBV ve PHBV/Si-HAP Nanokompozitleri XRD Analiz Sonuçları

Saf PHBV polimerin (PHBV/Saf) X-ışınları analizi gerçekleştirilmiş ve Şekil 5.5'teki diyagram elde edilmiştir.



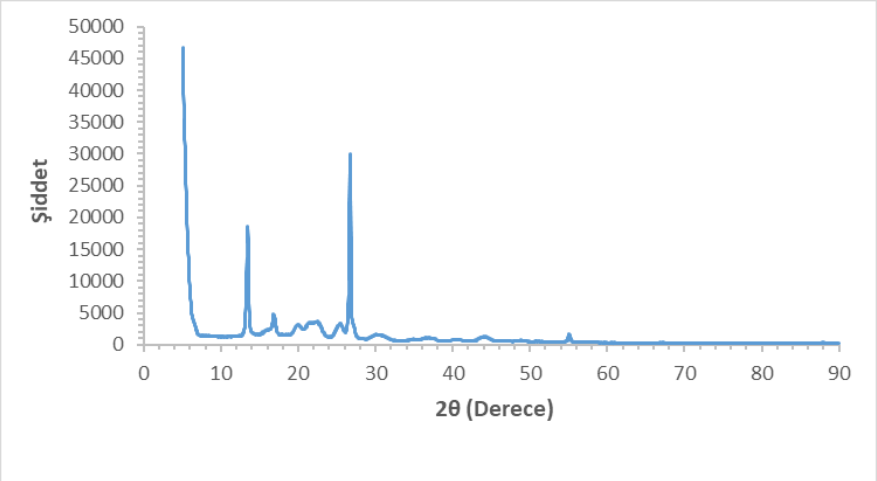
Şekil 5.5 PHBV/Saf XRD diyagramı

PHBV/Saf polimere ait difraktometre sonuçları Tablo 5.2'de verilmiştir. Tablodan anlaşıldığı üzere PHBV/Saf polimerine ait en zayıf pikler %1,67 ve %2,17 ile sırasıyla 49,0853 ve 40,6406 derecelerinde, en şiddetli pikler ise %54,92 ve %100 ile sırasıyla 26,6831 ve 13,3180 derecelerinde görülmektedirler.

Tablo 5.2 PHBV/SAf X-ışınları difraktometre değerleri

2θ	**d[Å]**	**Relatif Şiddet (%)**
13,3180	6,64829	100,00
16,6949	5,31038	28,49
19,8825	4,46562	12,81
21,1825	4,19441	16,64
22,6569	3,92468	16,78
25,4125	3,50501	18,73
26,5354	3,35919	47,56
26,6831	3,34092	54,92
29,7524	3,00290	5,91
31,2328	2,86386	3,84
34,9293	2,56878	2,42
37,5651	2,39438	3,24
40,6406	2,22001	2,17
44,1366	2,05194	5,92
49,0853	1,85602	1,67

PHBV/Si-HAP0.5 nanokompozit numunesinin X-ışınları analizi sonrasında Şekil 5.6 da ki grafik elde edilmiştir.



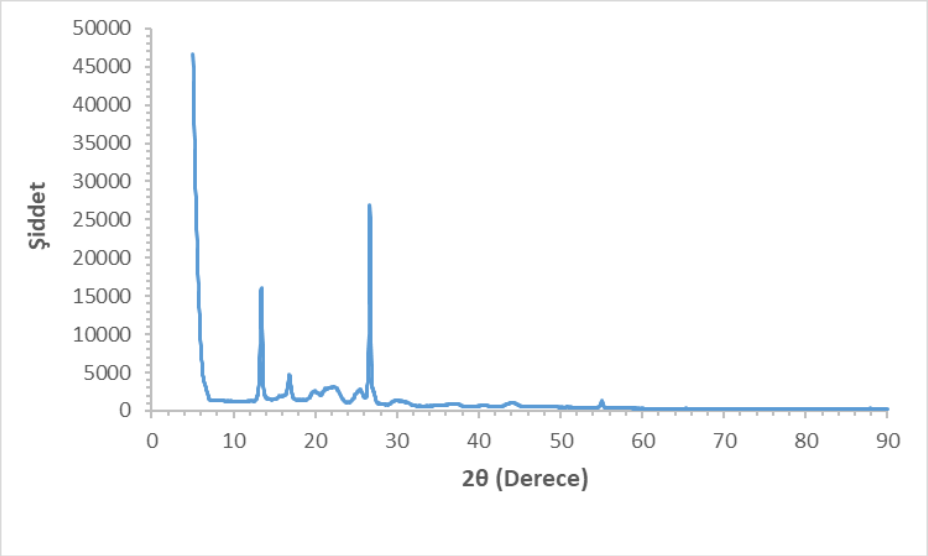
Şekil 5.6 PHBV/Si-HAP0.5 nanokompozitinin XRD grafiği

PHBV/Si-HAP0.5 numunesine ait difraktometre sonuçları Tablo 5.3'te verilmiştir. En kuvvetli pik değeri %100 relatif şiddet ile 26,7308 derecesinde elde edilmiştir.

Tablo 5.3 PHBV/Si-HAP0.5 nanokompoziti X-ışınları difraktometre değerleri

2θ	d[Å]	Relatif Şiddet (%)
13,4704	6,57343	59,61
15,6454	5,66414	2,17
16,8261	5,26925	11,20
20,0057	4,43841	5,96
21,3020	4,17114	6,91
22,5174	3,94867	8,00
25,0852	3,55000	6,01
25,3700	3,51079	7,30
26,7308	3,33508	100
27,1955	3,27913	6,98
31,3542	2,85304	0,77
34,9607	2,56655	0,88
36,6871	2,44964	1,68
37,6168	2,39121	1,17
40,6371	2,22019	0,89

PHBV/Si-HAP3 nanokompozitine ait XRD analiz sonuçları Şekil 5.7 ve Tablo 5.4'te verilmiştir.



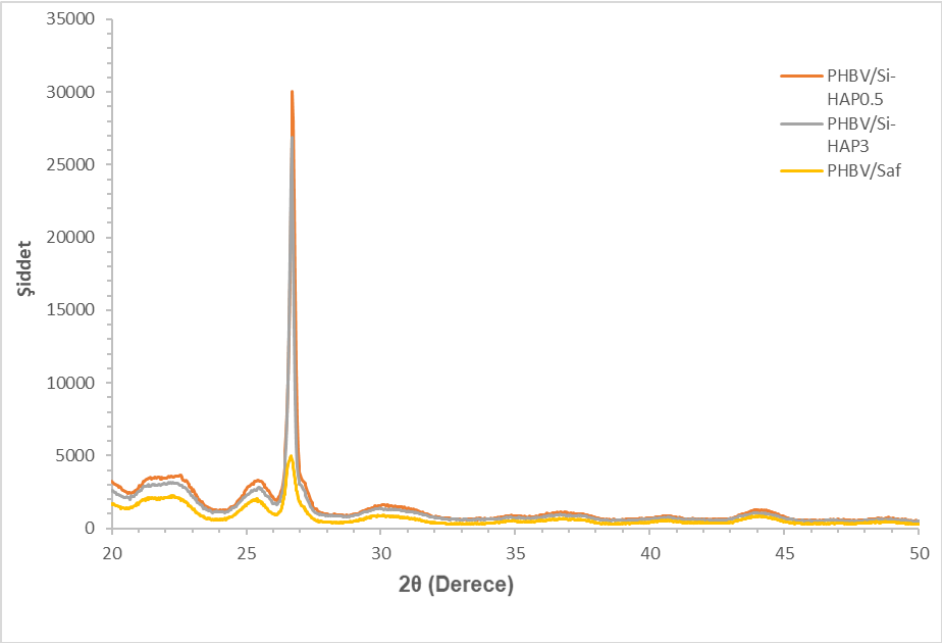
Şekil 5.7 PHBV/Si-HAP3 nanokompozitinin XRD grafiği

Tablo 5.4 PHBV/Si-HAP3 nanokompoziti X-ışınları difraktometre değerleri

2θ	d[Å]	Relatif Şiddet (%)
13,4171	6,59941	56,60
16,8376	5,26568	12,10
20,0078	4,43793	3,31
21,2492	4,18140	3,07
25,4947	3,49390	6,75
26,6975	3,33916	100
27,0945	3,29113	7,15
30,0070	2,97799	2,32
31,3831	2,85048	1,36
34,7914	2,57865	0,67
36,4892	2,46248	1,33
37,5331	2,39635	1,13
40,7147	2,21614	0,79
43,9175	2,06166	2,05
46,8033	1,94106	0,19

PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin Tablo 5.3, Tablo 5.4 ile verilen difraktometre sonuçları incelendiğinde ağırlıkça %0,5 Si-HAP içeren PHBV/Si-HAP0.5 numunesinde 22°, 25°, 27°, 31° derece civarında Si-HAP karakteristik piklerinin

ağırlıkça %3 Si-HAP içeren PHBV/Si-HAP3 numunesine göre şiddetinin azaldığı görülmektedir ancak Şekil 5.8 incelendiğinde de genel olarak PHBV/Si-HAP0.5, PHBV/Si-HAP3'e göre piklerde daha yüksek relatif şiddet değerlerine çıkmıştır. Bu durumda PHBV/Si-HAP0.5 ve PHBV/Si-HAP3 numuneleri arasında kristallik kıyaslaması açısından XRD sonuçlarına bağlı yorum yapılamaz.



Şekil 5.8 PHBV ve PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin XRD diyagramları

HAP kristallerinin PHBV kristalizasyonuna olan etkisini incelemek için XRD yansımasının tepe genişlemesi, Scherrer formülüne (5.1) dayalı olarak kristalografik düzleme dik bir doğrultuda kristalit boyutunu tahmin etmek için kullanılabilir (Kirboga ve Öner, 2020):

$$L = \frac{k\lambda}{B Cos\theta} \tag{5.1}$$

Scherrer denkleminde; k şekil faktörü (0,9), θ Bragg açısı, L nm cinsinden kristal boyutu, λ nm cinsinden X ışını dalga boyu, B radyan cinsinden pikin yarı yükseklikteki tam genişliği olarak ifade edilir.

XRD'ye göre PHBV polimerin ana pikleri 2(θ) 13,3180°, 16,6949°, 21,1825°, 22,6569°, 25,4125°, 29,5524° değerlerinde görülmüştür. Literatür incelendiğinde bu açılara paralel olarak 13,6°, 17,1°, 21,7°, 22,7°, 25,6°, 30,7° açılarının verildiği tespit edilmiştir ve bu açıların yansıma veren düzlemleri ise (020), (110), (101), (111), (121), (002) düzlemleridir (Thire ve ark., 2011).

Tablo 5.5 Si-HAP ilavesinin PHBV kristalit boyutuna etkisi

Numune Kodu	**FWHM (020) 2θ**	**Kristalit Boyutu L_{020} (nm)**
PHBV (13,3180°)	0,3936	20,31465
PHBV/Si-HAP0.5	0,2598	30,77899
PHBV/Si-HAP3	0,2273	35,17793
Numune Kodu	**FWHM (110) 2θ**	**Kristalit Boyutu L_{110} (nm)**
PHBV (16,6949°)	0,4723	16,9939
PHBV/Si-HAP0.5	0,3247	24,7230
PHBV/Si-HAP3	0,3247	24,7234
Numune Kodu	**FWHM (101) 2θ**	**Kristalit Boyutu L_{101} (nm)**
PHBV (21,1825°)	0,5510	14,6621
PHBV/Si-HAP0.5	0,3247	24,8857
PHBV/Si-HAP3	0,3897	20,7331
Numune Kodu	**FWHM (121) 2θ**	**Kristalit Boyutu L_{121} (nm)**
PHBV (25,4125°)	0,3542	22,9829
PHBV/Si-HAP0.5	0,1948	41,7858
PHBV/Si-HAP3	0,1624	50,1346

Tablo 5.5'te %0,5 ve %3 Si-HAP ilavesinin saf PHBV'nin karakteristik piklerinin elde edildiği açılardaki kristal boyutuna etkisi görülmektedir. Bu veriler incelendiğinde Si-HAP içeriğine sahip kompozitlerde saf polimere göre kristal boyutunda artış gözlenmiştir ancak kompozitlerdeki Si-HAP içeriğiyle kristal boyutu arasında belirli bir ilişkiye rastlanmamış ve farklı davranışlar sergilendiği tespit edilmiştir.

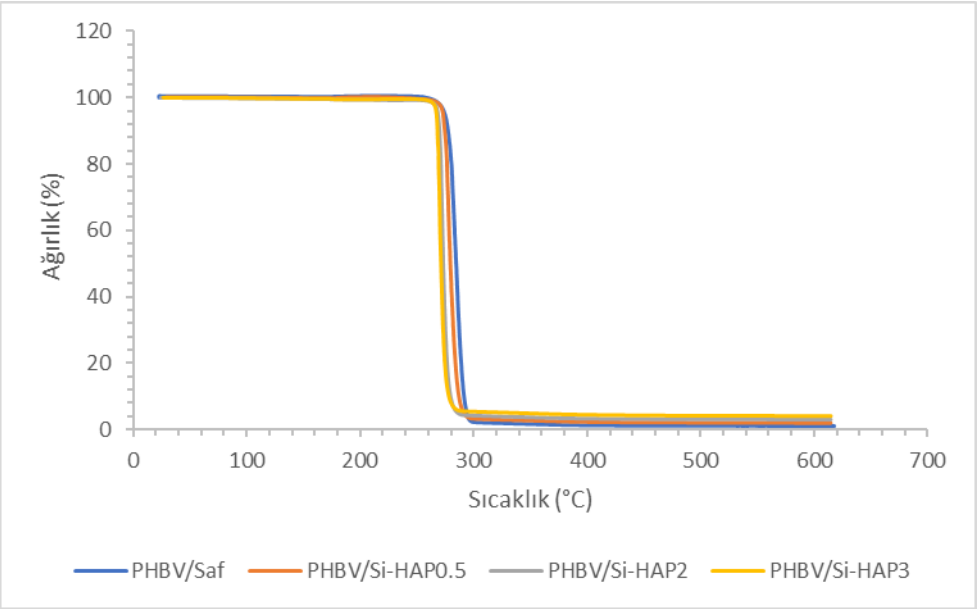
5.3 PHBV ve PHBV/Si-HAP Nanokompozitleri TGA Analiz Sonuçları

PHBV kompozitlerini üretmek için ekstrüzyon, enjeksiyon veya basınçlı kalıplama gibi geleneksel teknikler kullanılır. PHBV düşük termal kararlılığa sahiptir. Bu durum polimer eriyik işleme süreci sırasında polimerde termal bozunma

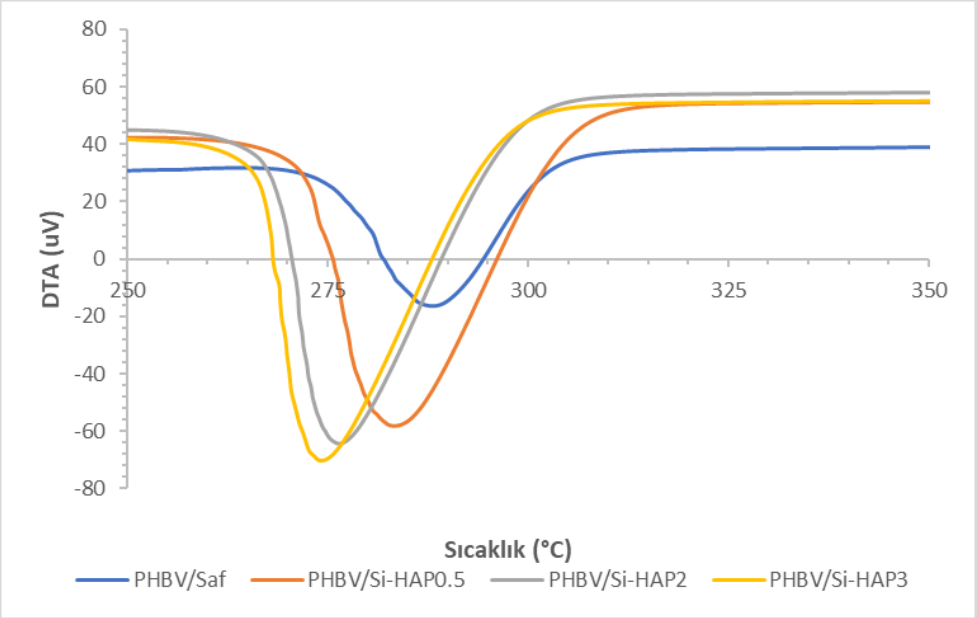
yaratabilir. Kullanışlı ürünlere dönüşmeden önce termal stabilitesinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, katkı maddesinin PHBV'nin termal bozunması üzerindeki etkisinin araştırılması endüstri ve bilim için büyük önem taşımaktadır (Kirboga ve Öner, 2020). Termogravimetrik analizden yararlanılarak PHBV ve PHBV/Si-HAP kompozitlerinin termal stabilitesi ölçüldü ve incelendi. Termogravimetrik analiz, nitrojen atmosferi altında 20-800 °C sıcaklık aralığında ve ilk yüzde ağırlık kaybına (T_i), %10 ağırlık kaybına (T_{10}), %50 ağırlık kaybına (T_{50}) ve maksimum ağırlık kaybına (T_{max}) karşılık gelen sıcaklıklar Tablo 5.6'da ve Şekil 5.9'da gösterilmektedir. Si-HAP ilavesi ile kompozitlerin T_i hariç, T_{10}, T_{50} ve T_{max} değerlerinde azalma yaşanmıştır. İlk ağırlık kaybı bir karşılaştırma noktası olarak alındığında, saf PHBV için başlangıç bozunma sıcaklığı (T_i) 265,03 °C'dir ve bozunma sıcaklıkları, PHBV/Si-HAP0.5, PHBV/Si-HAP2 ve PHBV/Si-HAP3 kompozitleri için sırasıyla 265,70 °C, 265,30 °C ve 265,70 °C'ye yükseldi. Maksimum bozunma sıcaklıklarında ise (T_{max}) saf PHBV'ye göre bütün numunelerde düşme görülmüştür. DTA (Diferansiyel Termal Analiz) sonuçlarıda Tablo 5.6 ve Şekil 5.10'da verilmiştir. DTA bir sıcaklık aralığında referans ile numune arasındaki sıcaklık farkının ölçülmesini sağlar. DTA pik değerlerine bakılacak olursa Si-HAP içeriği arttıkça sıcaklık farkı azalmıştır ve en düşük değer 274,20 °C ile PHBV/Si-HAP3'te görülmüştür.

Tablo 5.6 Saf polimer ve PHBV nanokompozitleri için TGA ve DTA değerleri

Numune kodu	T_i (°C)	T_{10} (°C)	T_{50} (°C)	T_{max} (°C)	DTA_{Pik}
PHBV/Saf	265,03	277,28	284,43	297,91	287,90
PHBV/Si-HAP0.5	265,70	274,42	279,35	294,93	283,60
PHBV/Si-HAP2	265,30	269,8	273,10	293,71	276,20
PHBV/Si-HAP3	265,70	268,04	271,14	292,79	274,20



Şekil 5.9 Saf polimer ve PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin TGA grafiği



Şekil 5.10 Saf polimer ve PHBV/Si-HAP nanokompozitlerinin DTA grafiği

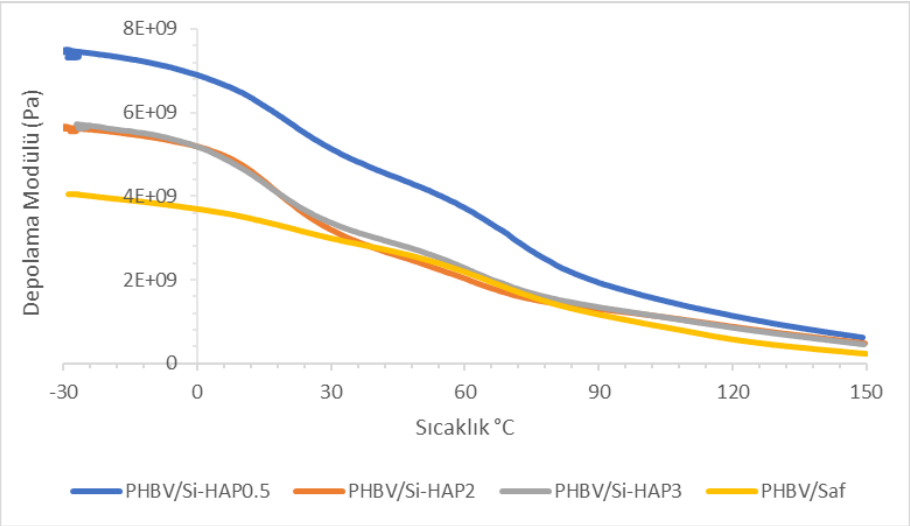
5.4 PHBV ve PHBV/Si-HAP Nanokompozitleri DMA Analiz Sonuçları

Saf polimer ve PHBV nanokompozitlerine silika doplanmış hidrosiapatit parçacıklarının termo-mekanik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmak için dinamik mekanik analiz yapıldı. 3 parametre araştırıldı; depolama modülü (E'), kayıp modülü (E") ve tan delta (E"/E' oranı). Belirli bir sıcaklık aralığında polimerik malzemenin elastik ve viskoz yapısı depolama modülü ve kayıp modülü tarafından temsil edilir ve bu modüllerden yararlanılarak değerlendirilir.

Şekil 5.11’de PHBV ve PHBV/Si-HAP nanokompozitleri için elde edilen depolama modülü grafiği verilmiştir. Depolama modülü, polimerin enerjiyi emme veya depolama yeteneğini yönetir ayrıca depolama modülü genellikle polimerin sertliği (gerilme modülü) ile ilişkilidir ve yükleme döngüsü sırasında depolanan enerji ile orantılı bir haldedir (Kirboga ve Öner, 2020). Sıcaklığın artmasıyla saf PHBV ve PHBV/Si-HAP kompozitlerinin depolama modülünün giderek azaldığı gözlendi nunun sebebi ise kompozitlerde matris fazının yumuşamasıdır. Yaşanan bu azalma matris fazının yumuşamasının bir sonucu olarak polimer zincirlerinin gevşemesi nedeniyle beklenir.

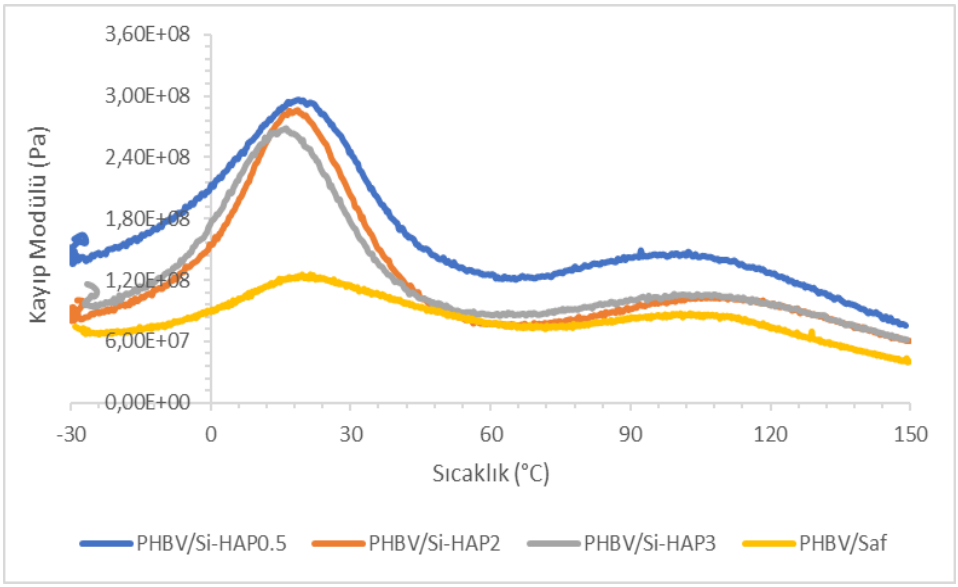
PHBV'nin hem camsı hem de kauçuksu bölgelerde depolama modülü, Si-HAP partiküllerinin eklenmesinden sonra önemli ölçüde artar. Şekil 5.11'de, %2 Si-HAP içeren numune hariç tüm nanokompozitler için depolama modülünün, saf PHBV'ye kıyasla tüm sıcaklık aralığında çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Farklı yüzdelerde katkılı numuneler kullanılarak, sıcaklıkla farklı depolama modülü değerleri gösterildi. Kompozitlerin camsı geçiş sıcaklık değerinin (Tg) altında ve üstünde güçlenme gösterdiği tespit edildi ve dahası Si-HAP partiküllerinin eklenmesiyle depolama modülünde yaşanan artış, polimer matrisi ve partiküller arasındaki iyi stres transferine bağlı yorumlanabilir.

Depolama modulü değerleri %0,5, %2, %3 Si-HAP içeren kompozitlerde saf PHBV’ye göre kıyaslandığında sırasıyla en yüksek artış değerleri 150 °C’de %166, %101 ve %98 olmak üzere gözlendi. Depolama modülü, partiküllerin artan aglomerasyonu nedeniyle ağırlıkça %2 Si-HAP içeren numunede kısmen azaldı. Diğer nanokompozit numuneler ise, saf PHBV'den daha yüksek E' değerlerine sahiptir ve PHBV nanokompozitlerinin depolama modülünde yaşanan artış, partiküllerin varlığında polimer zincirlerinin hareketliliğinin azalmasının bir sonucu olduğu şeklinde açıklanabilir.

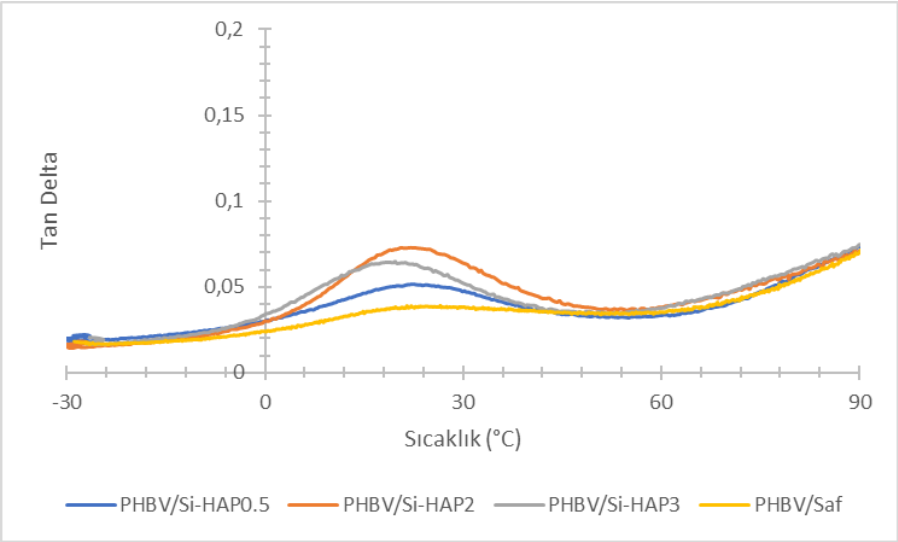


Şekil 5.11 PHBV nanokompozitleri için DMA depolama modülü grafiği

Kayıp modülünün depolama modülüne oranlanması yayılan enerjinin bir ölçüsü olan Tan delta'yı verir. Camsı geçiş (Tg), tan deltanın zirvesi olarak ifade edilir. Şekil 5.12 ve Şekil 5.13 sırasıyla sıcaklığın bir fonksiyonu olarak PHBV ve nanokompozitlerin kayıp modülü ve tan delta eğrilerini göstermektedir. Saf PHBV 22 °C civarında Tg değerine sahiptir. Si-HAP içeriği %0'dan %3'e yükselirken, her bir numune için tan delta zirvesinin önemli ölçüde değişmediği görülmektedir. PHBV/Si-HAP0.5 numunesi için 23 °C, PHBV/Si-HAP2 için 22 °C, PHBV/Si-HAP3 içinse 20 °C Tg değeri tespit edilmiştir. Saf PHBV ile kompozit numunelerin Tg'si arasında, partiküllerin polimerin camsı geçiş sıcaklığı üzerinde herhangi bir spesifik etkisinin olduğunu gösteren önemli bir fark gözlenmedi.



Şekil 5.12 PHBV nanokompozitleri için DMA kayıp modülü grafiği



Şekil 5.13 PHBV nanokompozitleri için DMA tan delta grafiği

5.5 Sonuçlar ve Öneriler

Bu tez çalışmasında, biyobozunur ve biyouyumlu PHBV polimer matrise silika doplanmış nanohidroksiapatit kristalleri ilavesi ile hazırlanan biyonanokompozitlerin karakteristik, mekanik ve termal özellikleri incelenmiştir. Saf polimer PHBV ve ağırlıkça %0,5, %2, %3 oranlarında Si-HAP ilave edilerek elde edilen nanokompozitlerin XRD diyagramları, TGA eğrileri, SEM görüntüleri, DMA grafikleri incelenmiştir.

Si-HAP kristalleri ve PHBV polimerleri özel firmalardan tedarik edilmiş ve laboratuvarımızda ekstrüzyon ve pres işlemleriyle nanokompozitlerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Si-HAP kristallerin SEM görüntüleri incelendikten kristallerin sonra küresel şekilde ve nano boyutta oldukları doğrulanmıştır. Hazırlanan nanokompozitler içinde 0,5 Si-HAP içeren numunenin genel olarak diğerlerinden daha iyi sonuç verdiği söylenebilir. Bunun nedeni polimer matris ve dolgu maddesinin bu oranda iyi karışım sağlamasıdır. SEM görüntüleri bu durumu destekleyicidir. %3'lük Si-HAP numunesinde %0,5'lik Si-HAP numunesinin aksine topaklanmalar görülmüştür.

XRD verileri, grafikleri ve verilerden yararlanılarak elde edilen hesaplamalar incelendiğinde yapılan farklı oranlarda Si-HAP doplama işleminin polimeri nasıl etkilediğine dair numuneler arası bir kıyaslama yapılamamaktadır ancak tüm

numunelerde saf polimere göre kristalliğin artığı söylenebilir ayrıca kristal boyutunda da artış görülmüştür.

TGA analizi sonuçları, nanokompozitlerin başlangıç termal bozunma davranışında iyileşme yaşandığını ortaya koydu ve diğer değerler içinse azalma yaşandığını gösterdi.

PHBV nanokompozitlerinin termo-mekanik özellikleri polimer matrisi içerisine silika doplanmış hidroksiapatit partiküllerinin dahil edilmesiyle geliştirilmiştir. DMA verileri incelendiğinde; %0,5'lik numunede bütün sıcaklıklarda saf polimere kıyasla depolama modülünde önemli artış görülmüştür, %2'lik numune incelendiğinde bütün sıcaklıklarda depolama modülünde istenilen artış sağlanamasada genel olarak depolama modülünde artış yaşanmıştır ve %3'lük numune incelendiğinde bütün sıcaklıklarda saf polimere kıyasla artış yaşanmıştır.

Bununla birlikte, %0,5 Si-HAP içeren nanokompozit, saf PHBV ile karşılaştırıldığında en yüksek modül artışını sergiledi. Si-HAP parçacıklarının ağırlıkça %0,5, %2 ve %3 yüklemede PHBV matrisine dahil edilmesi, depolama modülünü 150 °C'de sırasıyla %166, %101 ve %98'e yükseltti. Sonuç olarak, PHBV nanokompozitlerinin özellikleri partiküllerden etkilenmiş olup, mekanik ve termal özellikleri iyileştirilmiş nanokompozitler elde edilmiştir.

KAYNAKÇA

Abdalkarim, S. Y. H., Yu, H. -Y., Song, M. -L., Zhou, Y., Yao, J. ve Ni, Q.-Q. (2017). In vitro degradation and possible hydrolytic mechanism of PHBV nanocomposites by incorporating cellulose nanocrystal-ZnO nanohybrids. Carbohydr. Polym., 176, 38–49. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.051

Akbar, M. U., Rehman, F., Ibrahim, M., Barikani, M., Mohammadi, M., Sobhani, H., Mohammadi, A. ve Farrukh, M. A. (2020). Processing methods of bionanocomposites. Bionanocomposites, 87-100. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816751-9.00004-0

Alexandre, M. ve Dubois, P. (2000). Polymer-Layered Silicate Nanocomposites: Preparation, Properties and Uses of a New Class of Materials. Materials Science and Engineering, 28, 1–63.

Arora, B., Bhatia, R. ve Attri P. (2018). Bionanocomposites: Green materials for a sustainable future. New Polymer Nanocomposites for Environmental Remediation, 699-712. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811033-1.00027-5

Ashter, S. A. (2016). Overview of Biodegradable Polymers. Introduction to Bioplastics Engineering, 19-30. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-39396-6.00002-6

Ashter, S. A. (2016). Types of Biodegradable Polymers. Introduction to Bioplastics Engineering, 81-151. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-39396-6.00005-1

Bagambisa, F. B., Joos, U. ve Schilli, W. (1993). Mechanisms and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. J. Biomed. Mater. Res., 27, 1047–1055. https://doi.org/10.1002/jbm.820270810

Bai, J., Dai, J. ve Li, G. (2015). Electrospun composites of PHBV/pearl powder for bone repairing. Prog Nat Sci Mater Int 25:327–333.

Bekat, T. ve Öner, M. (2016). Effects of surface modification and ultrasonic agitation on the properties of PHBV/ZnO nanocomposites. Pure and Applied Chemistry, 88(10-11), 1027-1035. https://doi.org/10.1515/pac-2016-0805

Bittmann, B., Bouza, R., Barral, L., Diez, J. ve Ramirez, C. (2013). Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/clay nanocomposites for replacement of mineral oil based materials. Polym. Compos., 34, 1033–1040.

Cai, Y., Liu, Y., Yan, W., Hu, Q., Tao, J., Zhang, M., Shi, Z. ve Tang, R. (2007). Role of hydroxyapatite nanoparticle size in bone cell proliferation. J. Mater. Chem., 17, 3780. https://doi.org/10.1039/b705129h

Carli, L. N., Crespo, J. S. ve Mauler, R. S. (2011). PHBV nanocomposites based on organomodified montmorillonite and halloysite: The effect of clay type on the morphology and thermal and mechanical properties. Compos. Part A Appl. Sci. Manuf., 42, 1601–1608.

Carlisle, E. M. (1970). Silicon: a possible factor in bone calcification. Science, 167(3916), 279–280. https://doi.org/10.1126/science.167.3916.279

Carlisle, E. M. (1972). Silicon: an essential element for the chick. Science, 178(4061), 619–621. https://doi.org/10.1126/science.178.4061.619

Chang, C. K., Wang, H. M. D. ve Lan, J. C. W. (2018). Investigation and characterization of plasma-treated poly(3-hydroxybutyrate) and s(3-hydroxybutyrateco-3-hydroxyvalerate) biopolymers for an in vitro cellular study of mouse adipose-derived stem cells. Polymers (Basel), 10, 355.

Chen, Y., Abdalkarim, S. Y. H., Yu, H. Y., Li, Y., Xu, J., Marek, J., Yao, J. ve Tam, K. C. (2020). Double stimuli-responsive cellulose nanocrystals reinforced electrospun PHBV composites membrane for intelligent drug release. Int J Biol Macromol 155:330–339.

Chen, W. ve Tong, Y.W., (2012). PHBV microspheres as neural tissue engineering scaffold support neuronal cell growth and axon–dendrite polarization. Acta Biomater, 8, 540–548. http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2011.09.026

Dangtungee, R., Tengsuthiwat, J., Boonyasopon, P. ve Siengchin, S. (2015). Sisal natural fiber/clay-reinforced poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) hybrid composites. J. Thermoplast. Compos. Mater., 28, 879–895. https://doi.org/10.1177%2F0892705714563128

De Almeida Neto, G. R., Barcelos, M. V., Ribeiro, M. E. A., Folly, M. M. ve Rodriguez, R. J. S. (2019). Formulation and characterization of a novel PHBV nanocomposite for bone defect flling and infection treatment. Mater Sci Eng C 104:110004 https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110004

Evis, Z. (2011). Çeşitli İyonlar Eklenmiş NanoHidroksiapatitler: Üretim Yöntemleri, İç Yapı,Mekanik ve Biyouyumluluk Özellikleri Yönlerinden İncelenmesi, International Journal of Research and Development, 3(1), 55-65

Galego, N., Rozsa, C., Sánchez, R., Fung, J., Vázquez, A. ve Santo Tomás, J. (2000). Characterization and application of poly(β- hydroxyalkanoates) family as composite biomaterials. Polym. Test., 19, 485–492. https://doi.org/10.1016/S0142-9418(99)00011-2

García-García, J. M., Quijada-Garrido, I., López, L., París, R., Núñez-López, M. T., De La Peña Zarzuelo, E. ve Garrido, L. (2013). The surface modification of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) copolymers to improve the attachment of urothelial cells. Mater. Sci. Eng. C, 33(1), 362–369. https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.08.052

Gogolewski, S., Jovanovic, M., Perren, S. M., Dillon, J. G. ve Hughes, M.K. (1993). Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: Polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). J. Biomed. Mater. Res., 27, 1135–1148. https://doi.org/10.1002/jbm.820270904

Gonzalez Ausejo J, Rydz J, Musiol M, Sikorska W, Janeczek H, Sobota M, Wtodarczyk J, Szeluga U, Hercog A, Kowalczuk M (2018). A comparative study of three-dimensional printing directions: the degradation and toxicological profle of a PLA/PHA blend. Polym Degrad Stab 152:191–207

Handali, S., Moghimipour, E., Rezaei, M., Saremy, S. ve Dorkoosh, F. A. (2019). Co-delivery of 5-fuorouracil and oxaliplatin in novel poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate acid)/poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for colon cancer therapy. Int J Biol Macromol, 124:1299–1311.

Huang, W., Shi, X., Ren, L., Du, C. ve Wang, Y. (2010). PHBV microspheres–PLGA matrix composite scaffold for bone tissue engineering. Biomaterials 31, 4278–4285. http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.059

Huang, W., Wang, Y., Ren, L., Du, C. ve Shi, X. (2009). A novel PHBV/HA microsphere releasing system loaded with alendronate. Mater Sci Eng C 29:2221–2225.

Hughes, J. M. ve Rakovan, J. (2002). The crystal structure of apatite, Ca5(PO4)3(F, OH, Cl). Rev. Mineral. Geochem. 48, 1-12.

Ibrahim, M. I., Alsafadi, D., Alamry, K. A. ve Hussein, M. A. (2020). Properties and Applications of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Biocomposites. Journal of Polymers and the Environment. https://doi.org/10.1007/s10924-020-01946-x

İlhan, F. B. (2015). Biyobozunur Phbv-Hidroksiapatit Nanokompozitlerinin Hazirlanmasi Ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Jack, K. S., Velayudhan, S., Luckman, P., Trau, M., Grøndahl, L. ve Cooper-White, J. (2009). The fabrication and characterization of biodegradable HA/PHBV nanoparticle–polymer composite scaffolds. Acta Biomater 5:2657–2667.

Jiang, L. ve Zhang, J. (2017). Biodegradable and Biobased Polymers. Applied Plastics Engineering Handbook, 127-143. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-39040-8.00007-9

Karak, N. (2012). Biodegradable polymers. Vegetable Oil-Based Polymers, 37-53. https://doi.org/10.1533/9780857097149.31

Ke, Y., Liu, C., Zhang, X., Xiao, M. ve Wu, G. (2017). Surface Modification of Polyhydroxyalkanoates toward Enhancing Cell Compatibility and Antibacterial Activity. Macromol. Mater. Eng., 302. https://doi.org/10.1002/mame.201700258

Kennouche, S., Le Moigne, N., Kaci, M., Quantin, J. C., Caro-Bretelle, A. S., Delaite, C. ve Lopez-Cuesta, J. M. (2016). Morphological characterization and thermal properties of compatibilized poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)(PHBV)/poly (butylene succinate)(PBS)/halloysite ternary nanocomposites. Eur. Polym. J., 75, 142–162.

Khoshraftar, A., Noorani, B., Yazdian, F., Rashedi, H., Ghaemi, R. V., Alihemmati, Z. ve Saleheh-Shahmoradi, S. (2018). Fabrication and evaluation of nanofbrous polyhydroxybutyrate valerate scafolds containing hydroxyapatite particles for bone tissue engineering. Int J Polym Mater Polym Biomater 17:987–995.

Kim, O., Gross, R. A. ve Rutherford, D. R. (1995). Bioengineering of poly(B-hydroxyalkanoates) for advanced material applications: Incorporation of cyano and nitrophenoxy side chain substituents. Can. J. Microb., 41, 32–43.

Kim, S. R., Lee, J. H., Kim, Y. T., Riu, D. H., Jung, S. J., Lee, Y. J., Chung, S. C. ve Kim, Y.H. (2003). Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors. Biomater., 24, 1389-1398. https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00523-9

Kirboga, S. ve Öner, M. (2020). Oxygen Barrier and Thermomechanical Properties of Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Biocomposites Reinforced with Calcium Carbonate Particles. Acta Chim. Slov., 67, 137–150. DOI: 10.17344/acsi.2019.5291

Kirboga, S., Öner, M. ve Deveci, S. (2021). Preparation and Characterization of Calcium Carbonate Reinforced Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Biocomposites. Current Nanoscience, 17, 266-278.

Koller, M., Salerno, A., Dias, M., Reiterer, A. ve Braunegg, G. (2010). Modern biotechnological polymer synthesis: A review. Food Technol. Biotechnol, 48, 255–269.

Kumar, V., Sehgal, R. ve Gupta, R. (2021). Blends and composites of polyhydroxyalkanoates (PHAs) and their applications. European Polymer Journal, 161. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110824

Lee, W. -H., Loo, C. -Y. ve Rohanizadeh, R. (2014). A review of chemical surface modification of bioceramics: effects on protein adsorption and cellular response. Colloids Surf. B Biointerfaces 122, 823-834.

Li, H. ve Chang, J. (2005). Preparation, characterization and in vitro release of gentamicin from PHBV/wollastonite composite microspheres. J Control Release, 107:463–473.

Li, W., Zaloga, J., Ding, Y., Liu, Y., Janko, C., Pischetsrieder, M., Alexiou, C. ve Boccaccini, A. R. (2016), Facile preparation of multifunctional superparamagnetic PHBV microspheres containing SPIONs for biomedical applications. Sci. Rep., 6. https://doi.org/10.1038/srep23140

Liu, H., Gao, Z., Hu, X., Wang, Z., Su, T., Yang, L. ve Yan, S. (2017). Blending Modification of PHBV/PCL and its Biodegradation by Pseudomonas mendocina. J. Polym. Environ., 25, 156–164. https://doi.org/10.1007/s10924-016-0795-2

Lucchesi, C., Ferreira, B. M., Duek, E. A., Santos, A. R. ve Joazeiro, P. P. (2008). Increased response of Vero cells to PHBV matrices treated by plasma. J. Mater. Sci. Mater. Med., 19, 635–643.

Luo, S. ve Netravali, A. N. (2003). A study of physical and mechanical properties of poly (hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) during composting. Polym. Degrad. Stab, 80, 59–66. http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910(02)00383-X

Mergaert, J., Anderson, C., Wouters, A., Swings, J. ve Kersters, K.F.E.M.S. (1992). Biodegradation of polyhydroxyalkanoates. FEMS Microbiol. Rev., 9, 317–321.

Mofokeng, J. P. ve Luyt, A. S. (2015). Morphology and thermal degradation studies of melt-mixed poly(hydroxybutyrate-co-valerate)(PHBV)/poly(ε-caprolactone)(PCL) biodegradable polymer blend nanocomposites with TiO_2 as filler. J. Mater. Sci., 50, 3812–3824.

Murugan, R. ve Ramakrishna, S. (2004). Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nano hydroxyapatite. Biomaterials, 25, 3829–3835. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.016

Muthuraj, R., Valerio, O. ve Mekonnen, T. H. (2021). Recent developments in short- and medium-chain-length Polyhydroxyalkanoates: Production, properties, and applications. International Journal of Biological Macromolecules, 187, 422-440. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.143

Nair, L. S. ve Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. Prog. Polym. Sci., 762–798. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017

Nakajima, H., Dijkstra, P. ve Loos, K. (2017). The Recent Developments in Biobased Polymers toward General and Engineering Applications: Polymers that Are Upgraded from Biodegradable Polymers, Analogous to Petroleum-Derived Polymers, and Newly Developed. Polymers, 9(12), 523. http://dx.doi.org/10.3390/polym9100523

Nakata, K., Kubo, T., Numako, C., Onoki, T. ve Nakahira, A. (2009). Synthesis and Characterization of Silicon-Doped Hydroxyapatite. Materials Transactions, 50(5), 1046-1049. http://dx.doi.org/10.2320/matertrans.MC200808

Ni, J. ve Wang, M., (2002). In vitro evaluation of hydroxyapatite reinforced polyhydroxybutyrate composite. Mater. Sci. Eng. C 20, 101–109. http://dx.doi.org/10.1016/S0928-4931(02)00019-X

Oka, C. Ushimaru, K. Horiishi, N. Tsuge, T. ve Kitamoto, Y. (2015). Core–shell composite particles composed of biodegradable polymer particles and magnetic iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery. J Magn Magn Mater, 381:278–284.

Otroj, M., Taymouri, S., Varshosaz, J. ve Mirian, M. (2020). Preparation and characterization of dry powder containing sunitinib loaded PHBV nanoparticles for enhanced pulmonary delivery. J Drug Deliv Sci Technol, 56:101570.

Öner, M., Kızıl, G., Keskin, G., Pochat-Bohatier, C. ve Bechelany, M. (2018). The Effect of Boron Nitride on the Thermal and Mechanical Properties of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate). Nanomaterials, 8(11), 940. https://doi.org/10.3390/nano8110940

Palin, E., Liu, H. ve Webster T. J. (2005). Mimicking the nanofeatures of bone increases boneforming cell adhesion and proliferation. Nanotechnology, 16, 1828. https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/9/069

Paşcu, E. I., Stokes, J. ve McGuinness, G. B. (2013). Electrospun composites of PHBV, silk fbroin and nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering. Mater Sci Eng C 33:4905–4916.

Patel, N., Best, S. M., Bonfield, W., Gibson, I. R., Hing, K. A., Damien, E. ve Ravell, P. A. (2002). A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and silicon substituted hydroxyapatite granules. J. Mater. Sci. Mater. Med. 13, 1199–1206. https://doi.org/10.1023/A:1021114710076

Policastro, G., Panico, A. ve Fabbricino, M. (2021). Improving biological production of poly(3-hydroxybutyrate-co-3- hydroxyvalerate) (PHBV) co-polymer: a critical review. Rev. Environ. Sci. Biotechnol., 20, 479-513. https://doi.org/10.1007/s11157-021-09575-z

Porter, A. E., Patel, N., Skepper, J. N., Best, S. M. ve Bonfield, W. (2004). Effect of sintered silicate-substituted hydroxyapatite on remodelling processes at the bone-implant interface. Biomaterials, 25(16), 3303-3314. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.006

Porter, M.M., Lee, S., Tanadchangsaeng, N., Jaremko, M.J., Yu, J., Meyers, M. ve McKittrick, J., (2013). Porous hydroxyapatite-polyhydroxybutyrate composites fabricated by a novel method via centrifugation. In: Conference Proceedings of the Society for Experimental Mechanics Series, 63–71. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-4427-5_10

Puiggali, J. ve Katsarava, R. (2017). Bionanocomposites. Clay-Polymer Nanocomposites, 239-272. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-46153-5.00007-0

Pyrz, R. ve Bochenek, B. (2007). Bulletin of the Polish Academy of Sciences Technical Sciences,55(2), 251–260.

Qiu, Z-Y., Noh, I-s. ve Zhang, S-M. (2013). Silicate-doped hydroxyapatite and its promotive effect on bone mineralization. Front. Mater. Sci., 7(1), 40–50. https://doi.org/10.1007/s11706-013-0193-9

Rasoga, O., Sima, L. E., Chiritoiu, M., Popescu-Pelin, G., Fufă, O., Grumezescu, V., Socol, M., Stanculescu, A., Zgura, I. ve Socol, G. (2017). Biocomposite coatings based on poly(3-hydroxybutyrate-co3-hydroxyvalerate)-calcium phosphates obtained by MAPLE for bone tissue engineering. Appl Surf Sci 417:204–212.

Ratnayake, J. T., Mucalo, M. ve Dias, G. J. (2017). Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: a review of current trends. J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater., 105, 1285-1299.

Raza, Z. A., Abid, S. ve Banat I. M. (2017). Polyhydroxyalkanoates: Characteristics, production, recent developments and applications. International Biodeterioration & Biodegradation, 126(), 45-56. http://dx.doi.org/10.1016/j.ibiod.2017.10.001

Rivera-Briso, A. ve Serrano-Aroca, A. (2018). Poly(3-Hydroxybutyrate-co-3-Hydroxyvalerate): Enhancement Strategies for Advanced Applications. Polymers, 10(7), 732-. https://doi.org/10.3390/polym10070732

Sadi, R. K., Fechine, G. J. M. ve Demarquette, N. R. (2013). Effect of Prior Photodegradation on the Biodegradation of Polypropylene/Poly(3-hydroxybutyrate) Blends. Polymer Engineering and Science, 53(10), https://doi.org/10.1002/pen.23471

Schwarz, K. ve Milne, D. B. (1972). Growth-promoting effects of silicon in rats. Nature, 239(5371), 333–334. https://doi.org/10.1038/239333a0

Shabina, M., Afzal, M. ve Hameed, S. (2015). Bacterial polyhydroxyalkanoates-eco-friendly next generation plastic: Production, biocompatibility, biodegradation, physical properties and applications. Green Chem. Lett. Rev., 8, 56–77. https://doi.org/10.1080/17518253.2015.1109715

Sharma, R. ve Ray, A. R. (2006). Polyhydroxybutyrate, Its Copolymers and Blends. Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews, 35(2), 327-359. https://doi.org/10.1080/15321799508009640

Shchipunov, Y. (2012). Bionanocomposites: Green sustainable materials for the near future. Pure Appl. Chem., 84(12), 2579–2607. http://dx.doi.org/10.1351/PAC-CON-12-05-04

Saini, R. K., Bajpai, A. K. ve Jain, E. (2018). Fundamentals of Bionanocomposites. Biodegradable and Biocompatible Polymer Composites, 351-377. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100970-3.00012-2

Santos, A. J. D., Valentina, L. V. O. D., Schulz, A. A. H. ve Duarte, M. A. T. (2017). From Obtaining to Degradation of PHB: Material Properties. Part I. Ing. cienc., 13, 269–298. doi:10.17230/ingciencia.13.26.10

Swain, S. K., Sarkar, N., Patra, B. ve Sahoo, G. (2018). Chapter 2 Polymer-Based Bionanocomposites for Future Packaging Materials. Bionanocomposites for Packaging Applications, 33-48. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67319-6_2

Tabassum, S. (2020). Role of substitution in bioceramics. Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites, 117-148. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102834-6.00005-7

Tan, D., Wang, Y., Tong, Y. ve Chen, G.-Q. (2021). Grand Challenges for Industrializing Polyhydroxyalkanoates (PHAs). Trends in Biotechnology, 39(9), 953-963. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.11.010

Tan, G. Y. A., Chen, C. L., Li, L., Ge, L., Wang, L., Razaad, I. M. N., Li, Y., Zhao, L., Mo, Y. ve Wang, J. Y. (2014). Start a research on biopolymer polyhydroxyalkanoate (PHA): A review. Polymers (Basel), 6, 706–754.

Tang, C. Y., Chen, D. Z., Yue, T. M., Chan, K. C., Tsui, C. P. ve Yu, P. H. F. (2008).Water absorption and solubility of PHBHV/HA nanocomposites. Compos. Sci. Technol., 68, 1927–1934. https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2007.12.003

Tavares, M. I. B., da Silva, E. O., da Silva, P. R. C. ve de Menezes, L. R. (2017). Polymer Nanocomposites. Nanostructured Materials. http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68142

Thire, R., M., da S., M., Arruda, L., C. ve Barreto, L., S. (2011). Morphology and Thermal Properties of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/Attapulgite Nanocomposites. Materials Research, 14(3), 340-344. DOI: 10.1590/S1516-14392011005000046

Vardhan, H., Mittal, P., Adena, S. K. R., Upadhyay, M., Yadav, S.K. ve Mishra, B. (2018). Process optimization and in vivo performance of docetaxel loaded PHBV–TPGS therapeutic vesicles—a synergistic approach. Int J Biol Macromol, 108:729–743.

Venkatesan, J. ve Kim, S. K. (2014). Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering - a review. J. Biomed. Nanotechnol., 10, 3124–3140. https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1893

Vishal, P. (2017). Bionanocomposite: A Review. Austin Journal of Nanomedicine & Nanotechnology, 5(1), ISSN : 2381-8956.

Vroman, I. ve Tighzert, L. (2009). Biodegradable polymers. Materials, 2(2), 307-344. http://dx.doi.org/10.3390/ma2020307

Yu, H. Y., Qin, Z. Y., Liu, Y. N., Chen, L., Liu, N. ve Zhou, Z. (2012). Simultaneous improvement of mechanical properties and thermal stability of bacterial polyester by cellulose nanocrystals. Carbohydr. Polym., 89, 971–978.

Zhang, G., Wu, T., Lin, W., Tan, Y., Chen, R., Huang, Z. ve Qu, J. (2017). Preparation of polymer/clay nanocomposites via melt intercalation under continuous elongation flow. Compos Sci Technol, 145, 157–164.

Zhang, Z., Ortiz, O., Goyal, R. ve Kohn, J. (2014). Biodegradable Polymers. Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices, 303-335. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-22805-3.00013-X

Wang, B. J., Zhang, Y. J., Zhang, J. Q., Gou, Q. T., Wang, Z. B., Chen, P. ve Gu, Q. (2013). Crystallization behavior, thermal and mechanical properties of PHBV/graphene nanosheet composites. Chin. J. Polym. Sci., 31, 70–678.

Wang, Y., Ke, Y., Ren, L., Wu, G., Chen, X. ve Zhao, Q. (2009). Surface engineering of PHBV by covalent collagen immobilization to improve cell compatibility. J. Biomed. Mater. Res. Part A, 88, 616–627. https://doi.org/10.1002/jbm.a.31858

Webster, T. J., Ergun, C., Doremus, R. H., Siegel, R. W. ve Bizios, R. (2000). Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. Biomaterials, 21, 1803–1810. https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00075-2

Wolf, C., Guillard, V., Angellier-Coussy, H., Silva, G. G. D. ve Gontard, N. (2016). Water vapor sorption and diffusion in wheat straw particles and their impact on the mass transfer properties of biocomposites. J. Appl. Polym. Sci., 133. https://doi.org/10.1002/app.43329

Xu, J. L. ve Khor, K. A. (2006). Chemical analysis of silica doped hydroxyapatite biomaterials consolidated by a spark plasma sintering method. Journal of Inorganic Biochemistry, 101(2), 187-195. doi:10.1016/j.jinorgbio.2006.09.030

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Kıral, Z., Kırboğa Okumuş ve S., Öner, M. (2021). *Polihidroksibütirat-ko-hidroksivalerat biyonanokompozitlerinin hidroksiapatit nanopartikülleri ile hazırlanması ve karakterizasyonu*, 33. Ulusal Kimya Kongresi, Çevrim içi, Türkiye.