

DERLEME/REVIEW

POLİ- β - HİDROKSİBUTİRAT'IN UYGULAMA ALANLARI

Mustafa ATEŞ*

ÖZ

Poli- β -hidroksialkanoik asitler (PHA), birçok mikrobiyal hücre içinde amorf granül olarak biriktirilen β -hidrosikarboksilik asit ailesinden bir poliesterdir. Bu polimerin en yaygın formu poli- β -hidroksibutirik asit (PHB)' dir. Bu mikrobiyal poliesterler biyolojik olarak parçalanabilen termoplastiktir, biyolojik uyumluluk gösterir ve fiziksel özellikleri kopolimerin içeriği i değ iştirilerek düzenlenebilir. Mikrobiyal poliesterler çevrede parçalanabilen termoplastik olduğ undan son zamanlarda ziraat, veterinerlik, tıp, kimyasal eldesi, paketleme materyalleri (plastik film) ve tek kullanımlık sıhhi ürün (kadın hijyenik ürünleri, tek kullanımlık çocuk bezleri, tek kullanımlık mutfak gereçleri ve şişeler) uygulamalarında çok fazla endüstriyel dikkat çekmektedir. PHB ve PHA' yı endüstriyel olarak üreten Imperial Kimya Endüstrisi (ICI, İngiltere) bunları "BIOPOL" adıyla satmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PHB, Poli- β -hidroksibutirik asit, PHA, Poli- β -hidroksialkanoik asit.

APLICATION FIELDS OF POLY- β -HYDROXYBUTYRATE

ABSTRACT

Poly- β -hydroxyalcanoic acids (PHA) are member of the family of β -hydroxycarboxylic acid polyesters that are accumulated as amorphous granules within many microbial cells. The most common form of this polymer is poly- β -hydroxybutyric acid (PHB). These microbial polyesters are thermoplastics with biodegradable and biocompatible properties and varying the composition of the co-polymers can regulate the physical properties. Since these microbial polyesters are environmentally degradable thermoplastics and used broadly in agriculture, veterinary, medical, chemical, packaging materials (plastic films) and disposable sanitary articles (famine hygiene products, disposable diapers, disposable kitchen items and bottle) applications, they have received much industrial attention. Imperial Chemical Industry (ICI, England) which is the industrial producer of PHB and PHA is marketed them under the trade name "BIOPOL".

Key Word: PHB, Poly- β -hydroxybutyric acid, PHA, Poly- β -hydroxyalcanoic acid.

1. GİRİŞ

Plastik; polietilen, polipropilen, polivinilklorit (PVC), polistiren, poliüretan, teflon gibi sentetik polimerlere verilen genel bir isimdir. Bunların ortak özelliği ise doğ ada biyolojik olarak parçalanamaması veya çok uzun süre kalabilmesidir. Çok yaygın bir kullanım alanı olan bu plastiklerden biyolojik olarak parçalanabilen çeşitli plastikler de üretilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Düşük yoğunlukta polietilen ve nişastanın değ işik oranlardaki karışımları olan bu plastikler; İngiltere'deki Colorol Şirketi tarafından 'Bioplast' adı ile ve Kanada'daki St. Lawrence Nişasta Şirketi tarafından

da 'Ecostar' adı ile satılmaktadır (Maddever ve Campbell, 1990). Böyle karışımlarda nişasta bileşeninin mikrobiyal hidrolizi ve metabolizması sırasında aktif hale gelen oksidize edici enzimlerle polietilen bileşeni de oksidize olarak parçalandığı belirtilmektedir (Maddever ve Campbell, 1990; Poots, 1973).

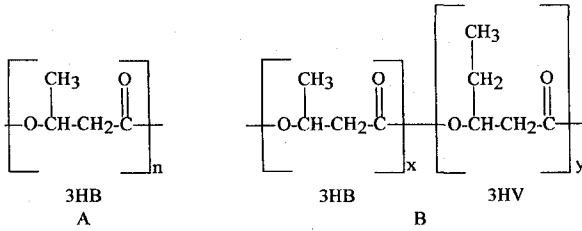
Bunlardan başka son zamanlarda ismini sıklıkla duymaya başladığımız bir başka plastik türü daha vardır. Bu biyolojik olarak üretilen, yüksek sıcaklıklara dayanabilen, doğ ada biyolojik olarak parçalanabilen, ekolojik kirlilik yaratmayan bir plastiktir. Bunlara 'Mikrobiyal Plastik' yada 'Termoplastik' ismi verilme-

* Ege Üniversitesi Fen Fak. Biyoloji Böl., Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı 35100 Bornova-İzmir

Faks: 0-232-3381036; E-posta: mates@sci.ege.edu.tr

Geliş: 01 Kasım 2002 ; Düzeltme: 11 Eylül 2003; Kabul: 07 Ocak 2004

sine rağ men ticari ismi BIOPOL'dür. Bu İngiltere'deki ICI Şirketi (Imperial Kimya Endüstrisi) tarafından propiyonik asit ve glikoz kullanılarak *Alcaligenes eutrophus* bakterisinden üretilmiştir (Holmes, 1985; Holmes vd., 1981). Biopol, 3-hidroksibutirat ve 3-hidroksivalerat içeren bir poli- β -hidroksialkanoik asit (PHA) kopolimeridir. Bu PHA'lar birçok mikrobiyal hücre içinde amorf granül olarak biriktirilen β -hidroksibutirik asit poliesterleri ailesindedir. Poli- β -hidroksibutirik asit (PHB) ve Biopol'ün [poli(3HB-3HV)] kimyasal yapısı Şekil 1'de görülmektedir (Holmes, 1985).



Şekil 1. A; PHB'nin kimyasal yapısı.

B; Biopol'ün kimyasal yapısı.

Birçok mikroorganizma, büyümesi karbon kaynağından başka diğer maddeler tarafından sınırlandırıldığı anda PHA'yı hücre içinde büyük miktarlarda biriktirir. *Alcaligenes*, *Azotobacter*, *Bacillus*, *Beijerinckia*, *Derxia*, *Lampropedia*, *Nocardia*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Streptomyces*, *Aphanothece*, *Chloroglea*, *Chromatium*, *Halobacter*, *Hypomicrobium*, *Rhodospseudomonas*, *Rhodospirillum*, *Spirulina*, *Spirillum*, *Vibrio* ve *Zooglea* genuslarının türleri PHA biriktirme yeteneğindeki prokaryotik genustur (Ateş, 1997; Doi, 1990; Ramsay ve Ramsay, 1990).

Polimerin en yaygın formu poli- β -hidroksibutirik asittir (PHB). Bu da ilk kez 1927'de Paris'teki Pasteur Enstitüsünde Lemoigne tarafından keşfedilmiştir. PHB 1960'larda ticari amaçla küçük miktarlarda üretilene kadar bir akademik merak olarak kalmıştır. İlk olarak 1962'de üretim patenti alınmıştır. PHB ve PHA'nın ilk ticari üreticisi 1982 yılında Imperial Kimya Endüstrisi (ICI) olmuştur. Bu şirket PHB'yi Biopol adı altında üretmiş ve ilk ticari patentlerini de almıştır. Bugün geniş çaplı üretim İngiltere'deki ICI ve Avusturya'daki Chemie Linz Şirketi tarafından *Alcaligenes* üyeleri kullanılarak yapılmaktadır (Anderson ve Dawes, 1990; Ramsay ve Ramsay, 1990). Ayrıca Shimadzu Anonim Şirketi'nin de laktik asit bakterilerini kullanarak PHB üretimi yaptığı belirtilmektedir (Beyatlı, 1996). Dünyada bakteriyel kaynaklı bir polimer olan PHB'nin potansiyel olarak gelecekte petrol kökenli plastiğin yerine geçeceği düşünülmekte ve buna yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda yüksek miktarda PHB üreten mikroorganizmaların seleksiyonu ile endüstriyel PHB üretiminde kullanımı amaçlanmaktadır (Mercan ve Beyatlı, 2001; Sadettin vd., 2001).

2. TIPTAKİ UYGULAMA ALANLARI

Tıbbi uygulamalar için PHB iki önemli özelliğe sahiptir. Birincisi, insan ve hayvan dokularına çok iyi biyolojik uyumluluk göstermesi; ikincisi de dokularda biyolojik parçalanma oranının yavaş olmasıdır (Holmes, 1985; Wendlandt vd. 2001). PHB insan ve hayvan dokularında şiddetli toksik etki yapmaz veya hiç sitotoksik cevap oluşturmadan yavaş parçalanarak absorpsiyona uğrar (Korsatko vd., 1984; Miller ve Williams, 1987; Hasırcı vd. 2001). PHB ve kopolimeri olan poli(3HB-HV) monofilamentlerinin parçalanması, mekanik özellikleri ve topografyasındaki zamana bağlı değişimler in-vitro'da (pH 7,2, 37°C, sızfat tamponunda) ve in-vivo'da (sıçanlarda) 180 gün boyunca ölçüldüğünde; in-vivo'da tüm mekanik bütünlük 7 gün sonra kaybolmasına rağmen, in-vitro'da mekanik özellikler 14 gün sonra bile çok az değiştiği belirtilmektedir (Miller ve Williams, 1987). İnsan ve hayvan dokusu PHB depolimeraz enzimi ile bunu kullanan mikroorganizmaları da içermediğinden, PHB in-vivo'da su varlığında basit bir hidrolitik parçalanma göstermektedir (Doi, 1990). Bu nedenle vücutta parçalanıp absorbe edilen protezlerin, cerrahi dikişlerin, sargıların, tamponların yapımında ve ilaçların kontrollü salınımında PHB'nin kullanılmasının mümkün olduğu belirtilmektedir (Grace, 1966; Holmes, 1985; Luengo vd. 2003).

Özellikle ilaçların kontrollü salınımı konusunda PHB ile kaplanmış çeşitli ilaçlar hem deri altına yerleştirilerek hem de ağız yoluyla hastalara verilerek hayvanlarda ve insanlarda ilaçların kontrollü salınımı test edilmiştir. Farelere 7-hidroksietilteofilin içeren PHB kılıflı tabletler implante edilip in-vivo'da parçalanmaları incelendiğinde PHB parçalanması ve ilacın serbest kalışının 20 hafta sürdüğü belirtilmektedir (Korsatko vd., 1983; Korsatko vd., 1984).

PHB ile kaplanan Aclarubin ilacının in-vitroda salınım oranı incelendiğinde; 120 saat sonra bile ilacın ağırlığının sadece %10'luk bir kısmını saldıktan sonra salınım oranının çok yavaş olduğu belirtilmektedir. Ayrıca PHB 10 karbon atomundan daha çok karbon atomu içeren yağ asitlerinin etil ve butil esterleri ile karıştırıldığı ilacın salınım oranının arttığı belirtilmektedir (Kubota vd., 1988). Bir çalışmada cefaperazom ve sulbactam antibiyotik i PHB ile kaplanıp tavşan tibiasına implanta edildiğinde antibiyotik kontrollü salınımı ve hiçbir toksisite gözlenmemiştir (Gürsel vd. 2001).

İnsanlarda kemik enfeksiyonlarının (osteomyelitisi) tedavisi oldukça güçtür. Çünkü yoğun antibiyotik kullanımı ve birçok cerrahi operasyon gerektirir. Bu tedavide kullanılan Sulperazon ilacının kontrollü salınımı için petrokimyasal orijinli bir kimyasalla kaplanıp enfekteli bölgeye yerleştirilmektedir. Tedavi sonrası ise ikinci bir cerrahi operasyonla buradan alınmaktadır. Oysa Sulperazon ilacının PHB ile kaplanıp enfekteli

bölgeye yerleştirilebileceği belirtilmektedir. Çünkü *Alcaligenes eutrophus*' dan elde edilen PHB ile kaplanan ilacın in-vitroda 14 gün boyunca günde 6 mg salındığı, *Alcaligenes latus*' dan elde edilen PHB ile kaplanan ilacın 12 gün boyunca günde 5,4 mg salındığı; PHB'nin kendiliğinden parçalandığı için de ikinci bir cerrahi operasyona da gerek kalmayacağı belirtilmektedir (Türesin vd., 2000).

PHB'nin gelecekteki bir diğer uygulama alanı kan damarı veya bir vasküler aşı gibi kullanılmasıdır. Bu aşı, vücut içinde gelişen yeni dokular için geçici bir yapı iskelesi olarak rol alabilir ve sonuçta doğal dokular tarafından eski haline getirilebilir. Bunun, vücudun direkt tepkisini alan sentetik arterlerdeki blokaj ve pıhtı oluşumu problemini tamamen bertaraf edeceği belirtilmektedir (Holmes, 1985). Danalarda atrial septal defektler için PHB yaması kullanıldığında 12. ayın sonunda PHB tamamen yok olduğu belirtilmektedir (Malm vd. 1992). PHB farelerde deri altına yerleştirildiğinde 24 haftada tamamen yok olmaktadır (An vd, 2000).

PHB'nin hastanelerde cerrahi tamponlar, dikişler, yara sargıları ve cerrahi eldivenler içinde bir yağ layıcı madde olarak kullanılması oldukça ilginçtir. Ameliyatlarda hastaların içinde unutulmuş pamuk tamponlar birçok hukuk davalarının başında geldiği düşünülürse, bunun büyük avantajlar sağlayacağı belirtilmektedir (Holmes, 1985). PHB biyolojik uyumluluğu, parçalanabilmesi ve diğer özellikleriyle ideal bir implant materyalidir. Bu nedenle geçici stentler, kemik destek plakaları, tırnak ve vida yapımında kullanılabilir (Lootz vd, 2001).

PHB ve kopolimerlerinin önemli bir özelliği de polipeptitler, polinükleotitler, polisakaritler ve proteinler gibi piezoelektrik bir polimer olmalarıdır (Fukuda, 1983; Fukuda, 1984). PHB'nin bu doğal piezoelektrik özelliği muhtemelen kristal moleküldeki polar atomlar arasındaki molekül içi kuvvetlerden ortaya çıkmaktadır. Biyopolimerin piezoelektrik sabiti yaklaşık 0,1 Pc/N (Pikoküri/Newton)'dur (Lafferty vd., 1988). PHB ve kopolimerleri, polivinilidon florit polimeri gibi kesikli piezoelektrik özelliği göstermektedir. Polivinilidon florit polimerinin filmleri kemiği elektriksel stimülasyon ile uyarıp kuvvetlendirmekte ve kemiği onarmaktadır (Fukuda ve Ando, 1986). Bu durumda kemik kırığını sabitleyen levhalar bir PHB karışımından yapıldığında stimüle edilen kemiğin büyüyeceği, levhanın vücut tarafından yavaşça absorbe edileceği, böylece de kemiğin kaynacağı ve levhayı uzaklaştırmak için ikinci bir operasyona gerek kalmayacağı belirtilmektedir (Fukuda ve Ando, 1986; Holmes 1985; Galego vd. 2000). PHB'nin bu piezoelektrik özelliğinden dolayı çeşitli tıbbi cihazlarda bir basınç sensörü olabileceği belirtilmektedir (Holmes, 1985). Ayrıca PHB ile

güçlendirilen hidroksiapatit vücut sıvılarında bozulmadığından sert doku uygulamalarında kullanılabilirliği belirtilmektedir (Wang, 2002).

PHB'nin son yıllarda oldukça üzerinde durulan bir diğer uygulaması onun veya kopolimerlerinin kemik dokusu mühendisliğinde kullanılmasıdır. Bu alanda PHB bir kalıp olarak kullanılarak bu kalıbın içinde çeşitli hücre ve dokuların üç boyutlu gelişmesi sağlanmıştır. Örneğin PHB kalıbının içine osteoblast hücreleri yerleştirildiğinde 29-60 gün içinde bu hücrelerin çoğaldığı belirtilmektedir. Bu şekilde PHB bir kalıp olarak kullanıldığında kalp kapakları, kan damarları, perikardiyal materyal ve ortopedik biyomateryal yapımında da kullanılabilir (Williams vd, 1999; Sodian vd, 2000; Iordanskii vd, 2000; Köse vd, 2003).

PHB polimerleri tıbbi implant olarak damar ve sinir aksonlarının yenilenmesinde kalıp malzemesi olarak kullanılabilir. Son yıllarda damar hastaları için damar (ven) kalıbı olarak kullanılacak bir PHB polimeri üretilmiştir (Wilholt ve Kessler 1999). PHB ve polimerleri doku mühendisliğinde kırık dokü kültürü yapılırken kalıp olarak kullanılmıştır. Bu amaçla tavşandan alınan kırık PHB kalıbında üç boyutlu geliştirilmiştir (Deng vd. 2002). Yapılan bir çalışmada omirilik yaralanmalarından sonra yapılan PHB implantı sinirsel canlılığı sağlayabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada PHB ile alginat matrisli aksonal yenilenmeyi sağlamış ve fibronektin ile Schwann hücreleri de hasarlı omirilikte canlılığı ve yenilenmeyi sağlamıştır (Novikov vd, 2002). Bir başka çalışmada PHB'ye immobilize edilen insülinin bovin serum varlığında insan fibroblastlarının çoğalmasının etkisine bakılmıştır. Sonuçta serum varlığında insülin immobilize PHB ile insan fibroblastlarının çoğalmasının önemli oranda arttığı belirtilmektedir (Kang vd, 2001).

PHB polimerinin doğrudan kullanılmasının yanında parçalanma ürünü olan D-(-)-3-hidroksibutirik asit monomerinin kullanımı da oldukça yaygındır. Çünkü bu tüm yüksek organizmalarda bir ara metabolik bileşiktir; lipid mekanizmasının ürünü olarak bulunur ve insan kanının normal bir öğesidir, önemli bir oral toksite göstermez (Doi, 1990; Holmes 1985). Özellikle beyin ile kalp dokusu için bir enerji kaynağı olarak hizmet ettiği ve beyin gelişiminde rol alan aminoasitlerin prekürsörü olduğu saptanmıştır (De Vivo vd, 1975; Krebs, 1961). Ayrıca D-(-)-3-hidroksibutirik asidin diabetiklerin kan serumunda anormal konsantrasyonlarda bulunan keton yapılarından biri olarak rol oynadığına dair birçok raporlar da vardır (Windelhoff, 1976). Bunun yanında D-(-)-3-hidroksibutirik asidin intravenöz veya oral şekilde bir karbon kaynağı olarak kullanılabilirliği ve daha yaygın olarak kullanılan glikoz yerine bazı klinik avantajlara da sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 14 gün boyunca terapötik açlık altın-

da bırakılan obese hastalara D(-)-3-hidroksibutirik asit verildiği inde ağırlıktan hiç şikayet etmedikleri belirtilmektedir (Holmes, 1985).

3. VETERİNERLİKTEKİ UYGULAMA ALANLARI

Veteriner hekimliğinde ilaçların serbest salınımını sağlamak için biyolojik olarak parçalanabilen bir matris olarak PHB'nin birçok kullanım alanı vardır. Polimer özellikle sığırların rumeninde çok iyi parçalanabilmektedir. Bu özelliğinden dolayı hayvanlar için antihelmitik ilaç içeren PHB kapsülleri yapılmıştır. Bu kapsüller hayvanların yemlerine karıştırıldığı anda onların helmint enfeksiyonlarına uğramaları engellenmiştir. Bu özellik hayvan yetiştiren büyük çiftlik sahipleri için çok yararlı bir özelliktir (Holmes, 1985).

Yapılan bir çalışmada PHB kapsülüne pestisit yerleştirilip bunu topraktaki ağırlık kaybına bakılmıştır. Ağırlık kaybını 2 haftada % 40-50, 4 haftada % 92-96 olduğu tespit edilmiştir ve bununla ilgili bir patent alınmıştır (Savenkova vd, 2000; Savenkova vd, 2002).

4. ZİRAATTAKİ UYGULAMA ALANLARI

PHB ve onun kopolimerleri bakteriler, funguslar ve algler gibi mikroorganizmalar tarafından uygun çevre şartlarında kısa bir süre içinde tamamen CO₂ ve enerjiye dönüştürülerek parçalanabilmektedir. Kalınlık ve yüzey özelliklerine bağlı olarak tamamen parçalanma için gereken zaman Tablo 1'de görülmektedir (Uttley, 1986; Webb ve Brown, 1986).

Tablo 1. Çeşitli çevrelerde PHB'nin biyolojik parçalanması.

Çevre	1 mm kalınlığındaki kısmın çözülme zamanı (hafta)	Hafta başına yüzey korozyonunun ortalama oranı (µm)	50 µm kalınlığındaki paketleme filmlerinin %100 ağırlık kaybı için gereken zaman (hafta)
Aneorobik lağım çamuru	6	100	0,5
Deniz dibi sedimenti	40	10	5
Aerobik lağım çamuru	60	7	7
25 °C'deki toprak	75	5	10
15 °C'deki deniz suyu	350	1	50

PHB ve kopolimerleri özellikle toprakta biyolojik parçalanma gerektiren uygulamalara çok uyumludur (Wendlandt vd, 2001). Örneğin bitki köklerini koruma filmleri, paketleme filmleri, şişeler ve taşıyıcıların yapımında kullanılmıştır (Doi, 1990; Holmes, 1985). Benzer bir uygulama olarak ekin sulaması için PHA'lardan yapılacak olukların kullanılacağı belirtilmektedir. Bu durumda hasat mevsiminin sonunda bunların tarladan toplanması gerekmeyecektir. Ayrıca bunlar tohum kap-süllendirilmesinde, fide taşımacılığında bitkileri korumak için, gübre veya pestisitlerin yada bitki büyüme regülatörlerinin kontrollü salınımı için plastik kılıflar olarak da kullanılacağı belirtilmektedir (Holmes, 1985).

Toprak iyileştirmesi konusunda yapılan bir çalışmada en iyi tamponlama etkisini PHB'nin sağladığı ve bu etkinin PHB konsantrasyonu ile kontrol edilebileceği rapor edilmiştir (Khachatoarian vd, 2003). Ayrıca *Azotobacter chroococcum*'da elde edilen PHB ile yapılan bir çalışmada Ronilan ve Sumilex fungusitleri PHB'ye immobilize edilmiştir. Bu immobilize fungusitler toprakta fitopatogen olarak bulunan *Botrytis cinerea* fungusunun sayısını azalttığı belirtilmiştir (Savenkova vd, 2002).

5. KİMYASALLARIN ELDESİNDEKİ UYGULAMA ALANLARI

Organik kimyada asimetrik sentez çok önemlidir ve bu alanda enantiomerik saf bileşikler (EPC) revaçtadır. D(-)-3-hidroksibutirik asit'de bu gruba ait olduğundan saf maddelerin eldesinde PHB de kullanılabilir (Lafferty vd., 1988). PHB optikçe aktiftir ve polimeri oluşturan her bir hidroksibutirat ünitesi ile kopolimerdeki her bir hidroksivalerat ünitesi kiral bir karbon atomuna sahiptir. Bunlar doğada en yaygın olan D(-) konfigürasyonundadır. Şayet PHB, alkol ve bir katalist olan tetraetoksitanyum varlığında 80-160 °C arasındaki sıcaklıklarda kimyasal parçalanmaya uğratılırsa veya alkali hidrolize uğratılırsa yada çözülebilir ekstraksiyonla depolimeraz kullanılarak enzimatik olarak parçalanırsa sonuçta elde edilen kiral karbon atomuna sahip olan D(-)-3-hidroksibutirik asitlerin filmleri ve solüsyonları kendi içinden geçen polarize ışığın konumunu çevirmektedir (Korneti, 1984; Seebach vd., 1987; Seebach ve Zuger 1982). Doğada en yaygın form olan D(-) konfigürasyonuna sahip olan bu optik izomerler buldukları ortamda kiral merkezleriyle diğerlerinden daha kuvvetli bağlanan bir form olduğundan bu formu kromatografide ayırma işlemlerinde kullanılmıştır (Holmes, 1985). Ayrıca bunlar yağ/su emülsiyonları içinde de emülsifikasyon ajanı olarak kullanılmıştır (Carins vd., 1984).

Birçok ilaç sadece bir kiral formda aktiftir ve D(-)-3-hidroksibutirik asit böyle bileşiklerin organik sentezinde bir çimento gibi kullanılır. Tokyo Üniversitesi'nde PHB monomerinden 6 saf kimyasalın organik olarak sentezlendiği rapor edilmiştir. Bunlar; Hindistan mısırındaki bir haşarütün seks hormonu, bir balarısı hormonu, Cerambicidae ailesinden bir böceğin koruyucu substratı ve güzel bir koku olan S-citronello (Holmes, 1985; Ramsay ve Ramsay 1990).

6. PAKETLEME FİLMLERİ VE TEK KULLANIMLIK MALZEMELERİN YAPIMINDAKİ UYGULAMA ALANLARI

PHB ve kopolimerlerinin mekanik özellikleri polietilen, polipropilen gibi bazı ticari plastiklere çok benzemektedir (Tablo 2) (Doi, 1990). Çizelge 2'de görüldüğü gibi PHB daha fazla kırılğan olması ve zayıf çözgen dayanıklılığı dışında polipropilenle benzer özelliklere sahiptir. Kopolimerler ise daha esnektir ve daha düşük erime sıcaklığına sahip olduğundan bu onları preslenmiş ürünlerin imalatı için daha kullanışlı hale getirmektedir (Ramsay ve Ramsay, 1990).

Tablo 2. PHB'nin fiziksel özellikleri yönünden diğer plastiklerle karşılaştırılması.

Özellik	PHB	Polipropilen	Polietilen terftalat	Naylon-6,6
Erime sıcaklığı (°C)	180	176	267	265
Cam geçirgenlik sıcaklığı (°C)	4	-10	69	50
Kristalleme (%)	60-80	50-70	30-50	40-50
Yoğunluk (g/cm ³)	1,250	0,905	1,385	1,14
Su alınımlı (ağırlık %)	0,2	0,0	0,4	4,5
Young's Modülü (GPa)	3,5	1,7	2,9	2,8
Gerilme gücü (MPa)	40	38	70	83
Kırılma için genişleme (%)	6	400	100	60

PHB ve kopolimerleri preslenebilir, biçimlendirilebilir, lif haline dönüştürülebilir, filmleri yapılabilir ve klorine edilmiş polietilen gibi diğer sentetik polimerlerle heteropolimer yapımında kullanılabilir. Sentetik polimerlere nazaran PHA'nın fiziksel özellikleri PHV/PHB moleküler oranı değiştirilerek düzenlenebilir. Ayrıca akrilonitril gibi bazı ticari polimerlere küçük miktarlarda PHA ilavesiyle erime viskozitesi azaltılabilmektedir (Holmes vd., 1981).

PHB kalıp yapımı, sıkıştırılmış film ve bazı fibrillerin geliştirilmesinde kullanılmıştır. PHB'den yapılan paket filmleri mükemmel bir gaz bariyeri özelliğindedir. 25 µm kalınlığındaki bir PHB filmi 45 cm³/m²/gün'lük bir oksijen geçirgenliğine sahiptir. Nispeten düşük olan oksijen geçirgenliğinden dolayı gıda maddelerinin paketlenmesinde PHB filmleri rahatlıkla kullanılabilir. Bu filmler polipropilen filmleri kadar dayanıklıdır; fakat PET (polietilen terftalat) kadar dayanıklı değildir. Oysa cam takviyeli PHB kaplıları naylon benzerlerine göre daha sert ve dayanıklıdır. Fakat bunlarında sıcaklığa dayanıklılıkları iyi değildir (Avella ve Martuscelli, 1988; Holmes, 1985; Lafferty vd., 1988). Bunun yanında yüksek yoğunlukta polietilen, polistiren-akrilonitril, akrilonitrilbutadienstiren, poli-D-laktid, polikaprolakton, politetrametilen glikol ve polivinil klorit gibi ticari plastiklerle PHA'nın karışımları da yapılmıştır (Dave vd., 1990).

PHB'nin mükemmel gaz bariyer özelliği onun kaplamacılıkta ve ince film yapımında kullanılmasını da sağlamıştır (Senior, 1984). Kanada Kağıt ve Kağıt

Hamuru Araştırma Enstitüsü (Paprican), Mc Gill Üniversitesi ve ICI arasındaki ortak bir projeye PHB; kağıt kaplamacılıkta ve yüksek kalitede filmler yapmak için kullanılmıştır. Bu kaplanmış kağıtlar biyolojik olarak tamamen parçalanabildiği ve geri dönüşümü daha kolay olduğu belirtilmektedir (Ramsay ve Ramsay, 1990). PHB esasen daha çok tıbbi uygulamalarda kullanılan bir biyomateryal olmasına karşın nişasta ile olan karışımları kağıt kaplamacılıkta ve gıda paketlenmesinde de kullanılmaktadır (Godbole vd 2003).

Biyolojik olarak parçalanabilirliğinden dolayı tek kullanım ürünlerinin üretimi için PHA'lara yönelmiştir. Bu alanda ICI şirketi ve bunun yan kuruluşu olan Malborough Biopolymers gibi şirketler PHA'ların araştırılması ve geliştirilmesinde aktif rol almıştır. Bunlar Biopol'ü üretmiş ve ilk ticari ürünleri de patentlemişlerdir (Holmes vd., 1987; Uttlly, 1986).

Polipropilene fiziksel özellikleri yönünden çok benzeyen PHB, polipropilenden yapılan yıkanabilir kaplar, kırıştırılabilen paketler ve ipler gibi pek çok ürünün yapımında kullanılmaktadır (Holmes, 1985). ICI, kadınlara mahsus hijyenik ürünler, tek kullanım çocuk bezleri ve mutfak gereçlerinin geri dönüşümü güç olan plastik yerine PHA'larada yapılmasının potansiyel bir pazar olduğunu belirtmektedir. PHA'nın ilk ticari kullanıcısı ise Almanya'daki Wella AG'dir. Bu şirket PHA'yı enjeksiyonla şişe şeklinde kalıplamış ve 'Sana-ra' adlı saç şampuanını bu şişelerde satmıştır (Brock ve Madigan, 1991; Budwill vd., 1992; Ramsay ve Ramsay, 1990).

Japon Balık Ajansı 1989 yılında balık ağı üretimi ve mikrobiyal poliesterlerle ip yapımı hakkında ulusal bir araştırma ve geliştirme projesi başlatmıştır. Proje çalışmalarıyla mikrobiyal poliesterlerin film ve liflerinin Pasifik Okyanusu'nda deniz suyunda 8 haftada tamamen parçalandığı görülmüştür. Biyolojik olarak parçalanabilen plastiklerin kullanımı balıklarda, kaplumbağalarda, ayıbalıklarında ve diğer deniz hayvanlarında atıkların sebep olduğu zararları azaltmıştır (Doi, 1990).

Yapılan bir çalışmada BIOPOL olarak satılan PHB polimeri Hint keneviri elyafı (jüte) ile karıştırıldığında onun dayanıklılığını arttırdığı belirtilmektedir (Mohanty vd, 2000). Ayrıca PHB lif güçlendiricisi olarak kullanıldığında çok iyi sonuçlar vermektedir (Peterson vd, 2002).

PHB ayrıca sularda denitrifikasyon çalışmalarında da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda sulara karbon kaynağı olarak PHB eklendiğinde mikroorganizmalar tarafından kolayca nitrat denitrifiye edilmiş, Ph değeri düşmüştür ve balıklar iyi bir şekilde gelişmiştir. Normalde 16 günde biten denitrifikasyon PHB ilavesiyle 8 günde tamamlanmıştır (Boley vd, 2000; Shrimali ve Sing, 2001).

Sonuç olarak ilk defa ICI Ltd. tarafından 1982 yılında BIOPOL adıyla üretilen ve daha sonra çeşitli formlarını yapıldığı PHB bugün; şişe, lif, kauçuk, paketleme maddesi, film, kalıp, tarımsal ürünler, cerrahi dikişle, implantlar, ürolojik stentler, nöral ve kardiovasküler doku yapımı, omirilik tedavisi, kırık kemik tedavisi, ilaçların-hormonların-insektisitlerin kontrollü salınımı, kağıt kaplamacılığı, tek kullanımlık hijyenik ürün yapımı, optik aktif ürün sentezi gibi alanlarda kullanılmaktadır (Luengo vd, 2003; Reddy vd, 2003). Özellikle tıbbi ve ilaç uygulamaları hala araştırılmaktadır (Deng ve Hao, 2001; Steinbüchnel ve Lütke-Eversloh, 2003).

KAYNAKÇA

- An Y.H., Woolf S.K. ve Friedman R.J. (2000). Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices. *Biomaterials* 21, 2635-2652.
- Anderson A.J. ve Dawes E.A. (1990). Occurrence, metabolism, metabolic role and industrial uses of bacterial polyhydroxyalkanoates. *Microbiological Reviews* 54 (4), 450-472.
- Ateş M. (1997). Batık kültür fermentasyonu yöntemiyle bazı bakterilerden PHB üretimi. Doktora tezi, Ege Ü. Fen Fak. Biyoloji Böl. (TEM). Bornova, İzmir, 105s.
- Avella M. ve Martuscelli E. (1988). Poly-D (-)-(3-hydroxybutyrate) / polyethylene oxide blends: Phase diagram, thermal and crystallization behavior. *Polymer Papers* 29, 1731-1737.
- Beyatlı Y. (1996). Mikrobiyal termoplastik üretimi. *Kükem* 19 (2),23-32.
- Boley A. Müller W.-R. ve Haider G. (2000). Biodegradable polymers as solid substrate and biofilm carrier for denitrification in recirculated aquaculture systems. *Aquacultural Engineering* 22, 75-85.
- Brock T.D. ve Madigan M.T. (1991). *Biology of microorganisms*. 6th ed., Prentice-Hall International Editions, 655-656.
- Budwill K., Fedorak P.M. ve Page W.J. (1992). Methogenic degradation of poly-(3-hydroxyalkanoates). *App. and Environ. Microbiol.* V 58(4), 1398-1401.
- Cairns W.L., Rumble R. ve Kosaric N. (1984). Chemical species contributing to the demulsifying ability of bacterial cell surfaces. *Biotechnology for the oil and fats industry*(Eds. C.R. Reddy et al). American Oil Chemistry Society, Washington D.C 223-239.
- Dave P., Ross R.A. ve Mc Carthy S.P. (1990). Biodegradation of blends containing poly (3-hydroxybutyrate-co-valerate). Abstract of 33 rd. IUPAC International Symposium on Macromolecules, 264.
- De Vivo D.C., Leckie M.P. ve Agrawal H.C. (1975). D-b-hydroxybutyrate: A major precursor of amino acids in developing rat brain. *J. Neurochem.* 25, 161-170.
- Deng X.M. ve Hao J.Y. (2001). Synthesis and characterization of poly(3-hydroxybutyrate) macromer of bacterial origin. *European Polymer Journal* 37, 211-214.
- Deng Y., Zhao K., Zhang X., Hu P. ve Chen G.-Q., (2002). Study on the three-dimensional proliferation of rabbit articular cartilage-derived chondrocytes on polyhydroxyalkanoate scaffolds. *Biomaterials* 23, 4049-4056.
- Doi Y. (1990). *Microbial Polyesters*. VCH Publiches Inc., 100-152.
- Fukuda E. (1983). Piezoelectric properties of biological polymers. *Quarterly Reviews of Biophysics* 16, 59-87.
- Fukuda E. (1984). Fifth international congress of biorheology plenary lecture. *Electro-Biorheology*. 21, 75-84.
- Fukuda E. ve Ando Y. (1986). Piezoelectric properties of poly-b-hydroxybutyrate and copolymers of poly-β-hydroxybutyrate and poly-b-hydroxyvalerate. *Int. J. Biol. Macromol.* 8, 361-366.
- Galego N., Rozsa C., Sanchez R., Fung J., Vazquez A., ve Tomas J.S. (2000). Characterization and application of poly(β-hydroxyalkanoates) family as composite biomaterials. *Polymer Testing* 19, 485-492.
- Goodbole S., Gote S., Latkar M. ve Chakrabarti T. (2003). Preparation and characterization of biodegradable poly-3-hydroxybutyrate-starch blend films. *Bioresource Technology* 86, 33-37.
- Grace W.R. (1966). Absorbable prosthetic devices and surgical sutures. *Br. Patent*, 1034123.
- Gürsel İ., Korkusuz F., Türsin F., Alaeddinoglu N.G. ve Hasırcı V. (2001). In vivo application of biodegradable controlled antibiotic release systems for the treatment of implant-related osteomyelitis. *Biomaterials* 22, 73-80.
- Hasırcı V., Lewandrowski K., Gresser J.D., Wise D.L. ve Trantolo D.J. (2001). Versatility of biodegradable biopolymers: degradability and an in vivo application. *Journal of Biotechnology* 86, 135-150.

- Holmes P.A. (1985). Applications of PHB-a microbially produced biodegradable thermoplastics. *Phys. Technol.* 16, 32-36.
- Holmes P.A., Collins S.H. ve Wright L.F. (1987). European Patent, 69, 497.
- Holmes P.A., Wright L.F. ve Collins S.H. (1981). Beta-hydroxybutyrate polymers. European Patent Application, 52459.
- Iordanskii A.L., Dimitriev E.V., Kamaev P.P ve Zaikov G.E. (2000). Resorption of human serum albumine and human fibrinogen from the poly(3-hydroxybutyrate) surface. *J. App.Polym. Sci.* 74(3), 595.
- Kang I.-K., Choi S.-H., Shin D.-S. ve Yoon S.C. (2001). Surface modification of polyhydroxyalkanoate films and their interaction with human fibroblasts. *International Journal of Biological Macromolecules* 28, 205-212.
- Khachatoorian R., Petrisor I.G., Kwan C.-C. ve Yen T.F. (2003). Biopolymer plugging effect: laboratory-pressurized pumping flow studies. *Journal of Petroleum Science and Engineering* 38: 13-21.
- Korneti L. (1984). PHB production. Ph.D. Thesis. Technische Universitat, Graz, Austria.
- Korsatko W., Wabnegg B., Tillian H.M., Braunegg G. ve Lafferty R.M. (1983). PHB-a biologically degradable vehicle to retard release of a drug. *Pharm. Ind.* 45, 1004-1007.
- Korsatko W., Wabnegg B., Tillian H.M., Egger G., Pfragner R. ve Walser V. (1984). Poly-D(-)-3-hydroxybutyric acid (poly-HBA) a biodegradable former for long-term medication dosage. 3. studies on compatibility of poly-HBA implantation tablets in tissue culture and animals. *Pharm. Ind.* 46(9), 952-954.
- Köse G.T., Kenar H., Hasırcı N. ve Hasırcı V. (2003). Macroporous poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) matrices for bone tissue engineering. *Biomaterials* 24: 1949-1958.
- Krebs H.A. (1961). The physiological role of the ketone bodies. *Biochem. J.* 80, 225-233.
- Kubota M., Nakano M. ve Juni K. (1988). Mechanism of enhancement of the release rate of aloe-rubrin from poly- β -hydroxybutyric acid microspheres by fatty acid esters. *Chem. Pharm. Bull.* 36, 333-337.
- Lafferty R.M., Korsatko B. ve Korsatko W. (1988). Microbial production of poly- β -hydroxybutyric acid. Chapter 6 Ed: H.-J. Rehm and G. Reed, *Biotechnology Vol 6B, Special microbial processes*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 135-176.
- Lootz D., Behrend D., Kramer S., Freier T., Haubold A., Benkieser G., Schmitz K.-P. ve Becher B. (2001). Laser cutting: influence on morphological and physicochemical properties of polyhydroxybutyrate. *Biomaterials* 22, 2447-2452.
- Luengo J.M., Garcia B., Sandoval A., Naharo G. ve Olivera E.R. (2003). Bioplastics from microorganisms. *Current Opinion in Microbiology* 6, 251-260.
- Maddever W.J. ve Campbell P.D. (1990). Modified starch based environmentally degradable plastics, Eds: S.A. Borenberg, J.L.Brash, R. Norayan and A.E. Redpath. *Degradable Materials*. CRS Press, 237-255.
- Malm T., Bowald S., Karacagil A., Bylock S.A. ve Busch C. (1992). A new biodegradable patch for closure of atrial septal defect. *Scand. J. Thorac. Cardiovas. Surg.* 1, 9-14.
- Mercan N. ve Beyatlı Y. (2001). Bacillus sphaericus suşlarının Poli- β -hidroksibutirat (PHB) üretimlerinin incelenmesi. *Biyoteknoloji (Kükem) Dergisi*, 25 (2), 1-7.
- Miller N.D. ve Williams D.F. (1987). On the biodegradation of the poly- β -hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers. *Biomaterials* 8, 129-137.
- Mohanty A.K., Khan M.A. ve Hinrichsen G. (2000). Surface modification of jute and its influence on performance of biodegradable jute-fabric/Biopol composites. *Composites Science and Technology* 60, 1115-1124.
- Novikov L.N., Novikova L.N., Mosahebi A., Wiberg M., Terenghi G. ve Kellerth J.-O. (2002). A novel biodegradable implant for neuronal rescue and regeneration after spinal cord injury. *Biomaterials* 23, 3369-3376.
- Peterson S., Jayaraman K. ve Bhattacharyya D. (2002). Forming performance and biodegradability of woodfibre-Biopol™ composites. *Composites: Part A* 33: 1123-1134.
- Poots J.E. (1973). The effect of chemical structure on

the biodegradability of plastics. Degradability of polymers and plastics. London, The Plastics Institute, 121-129.

Ramsay J.A. ve Ramsay B.A. (1990). Poly- β -hydroxyalkanoik acids (PHAs) unqiune, microbially produced thermoplastics. App. Phycology Forum. 7(3), 2-5.

Reddy C.S.K., Rashmi R.G. ve Kalia V.C. (2003). Polyhydroxyalkanoates: an overview. Bioresource Technology 87, 137-146.

Sadettin S., Mercan N., Mumcu Z.N. ve Beyatlı Y. (2001). Bacillus cinsi bakterilerin Poli- β -hidroksibutirat (PHB) üretim yeteneklerinin incelenmesi. Biyoteknoloji (Kökem) Dergisi 25 (2), 67-76.

Savenkova L., Gerberga Z., Muter O., Nikolaeva V., Dzene A. ve Tupureina V. (2002). PHB-based films as matrices for pesticides. Process Biochemistry 37, 719-722.

Savenkova L., Gerberga Z., Nikolaeva V., Dzene A., Bibers I. ve Kanin M. (2000). Mechanical properties and biodegradation characteristics of PHB-based films. Process Biochemistry 35, 573-579.

Seebach D., Roggo S. ve Zimmerman J. (1987). Biological-chemical preparation of 3-hydroxycarboic acid and their use in EPC-synthesis. Stereochemistry of organic and bioorganic transformation. VCH Verlagsgesellschaft, New York, 85-126.

Seebach D. ve Zuger M.F. (1982). Über die depolimerisierung von Poly-(R)-3-hydroxybuttersäureester (PHB). Helv. Chim. Acta. 65, 495-503.

Senior D.J. (1984). Polyhydroxybutyrate, a speciality polymer of microbial origin. Eds: ACR Dean D.C. Ellwood and C.G.T. Evans. Continuous culture, Vol 8, Biotechnology Medicine and The Environment, Ellis Harwood Ltd. Chichester, 266-271.

Shrimali M. ve Singh K.P. (2001). New methods of nitrate removal from water. Environmental Pollution 112, 351-359.

Sodian R., Sperling J.S., Martin D.P., Daebritz S., Mayer J.E. ve Vacanti J.P. (2000). Evaluation of biodegradable, 3-dimensional matrices for tissue engineering of heart valves. J. P. Asaio J. 46(1), 107.

Steinbüchel A. ve Lütke-Eversloh T. (2003). Metabolic

Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 5 (1)

engineering and pathway construction for biotechnological production of relevant polyhydroxyalkanoates in microorganisms. Biochemical Engineering Journal 3734, 1-16.

Türesin F., Gümüştayıcı Z., Kök F.N., Gürsel İ., Alaaddinoğlu N.G. ve Hasırcı V., (2000). Biosynthesis of polyhydroxybutyrate and its copolymers and their use in controlled drug release. Turk J. Med. Sci. 30, 535-541.

Uttley N.L. (1986). Proc. Biotech. 86, World Biotechnol Rep 1, U.K., 171.

Wang J.N.M. (2002). In vitro evaluation of hydroxyapatite reinforced polyhydroxybutyrate composite. Materials Science and Engineering C 20, 101-109.

Webb A. ve Brown D.J. (1986). Conference on biological engineered polymers. Cambridge U.K.,25.

Wendlandt K.-D., Jechorek M., Helm J. ve Stottmeister U. (2001). Producing poly-3-hydroxybutyrate with a high molecular mass from methane. Journal of Biotechnology 86, 127-133.

Williams S.F., Martin D.P., Horowitz D.M. ve People O.P. (1999). PHA applications. Int. J. Biol. Macromol. 25, 111-121.

Windelhoff K.E. (1976). Blood ketone body disappearance rate in diabetics and normals after rapid infusion of D-(-)-3-hydroxybutyrate. Acta Med. Scand. 200, 79-86.

Witholt B. ve Kessler B. (1999). Perspectives of medium chain length poly (hydroxyalkanoates). A versatile set of bacterial bioplastics. Current Opinion in Biotechnology 10, 279-285.



Mustafa Ateş, 1966 yılında Tekirdağ 'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Tekirdağ 'da tamamladıktan sonra 1988 yılında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalından mezun oldu. Aynı anabilim dalında 1991 yılında Yüksek Lisansını, 1997 yılında doktorasını tamamlamıştır. 2002 yılında Yardımcı Doçent ünvanını almıştır. Halen E. Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yardımcı Doçent olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.