T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİFERİK DAMAR GÖRÜNTÜLEMEDE SICAKLIK DUYARLI PEGDA HİDROJELLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

İLKAY ŞENEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. İBRAHİM IŞILDAK

İSTANBUL, 2014

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİFERİK DAMAR GÖRÜNTÜLEMEDE SICAKLIK DUYARLI PEGDA HİDROJELLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

İlkay ŞENEL tarafından hazırlanan tez çalışması 22.07.2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Melda ALTIKATOĞLU YAPAÖZ

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Yrd. Doç. Dr. Alper YILMAZ

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesinde ve yürütülmesinde beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK'a ve Doç. Dr. Melda ALTIKATOĞLU YAPAÖZ'e ölçüm sonuçlarımın değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK'e, tüm tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Melahat ŞAHİN'e, Arş. Gör. Alişan GÖNÜL'e ve Arş. Gör. Rıdvan YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Ünal ŞENEL'e ve varlıkları ile motivasyonumu arttıran çocuklarım Enes Burak ŞENEL ve Ayşe İrem ŞENEL'e tez çalışmam süresince verdikleri destekten ötürü teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca aynı laboratuvarı paylaştığım ve her türlü yardımlarını esirgemeyen YTÜ Merkez laboratuvar çalışanlarına ve YTÜ Biyomühendislik bölümünde laboratuvarı paylaştığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Temmuz, 2014

İlkay ŞENEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ.....vii

KISALTMA LİSTESİ.....viii

ŞEKİL LİSTESİ.....ix

ÇİZELGE LİSTESİ.....xii

ÖZET.....xiii

ABSTRACT.....xvi

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti 2
1.2 Tezin Amacı 3
1.3 Hipotez 3

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 İnvaziv Girişimler 4
2.1.1 İntravenöz Uygulamalar 4
2.1.1.1 İntravenöz Uygulamalarda Kullanılan Periferik Toplardamarlar ... 4
2.1.2 Kan Alma 6
2.1.2.1 Kapiller Kan Alma 6
2.1.2.2 Arteriyal Kan Alma 6
2.1.2.3 Venöz Kan Alma 7
2.2 Damar Görüntüleme Yöntemleri 7
2.2.1 Turnike Yöntemi 8
2.2.2 Ultrason ile Damar Görüntüleme 9
2.2.3 Kızılötesi Işınlarla Damar Görüntüleme 10
2.3 Deri Sıcaklıkları 10
2.4 Termokromik Maddeler 12
2.4.1 Termokromik Maddelerin Uygulama Alanları 12
2.4.2 Kendinden Termokromik Özellik Gösteren Maddeler 13

2.4.2.1 Termokromik Sıvı Kristaller 13
2.4.2.2 İnorganik Termokromik Materyaller 14
2.4.3 Termokromik Ekler Katılmış Polimerik Materyaller 14
2.4.3.1 Löko Boya – Geliştirici – Çözücü Sistemleri 15
2.4.3.2 İnorganik Pigmentler 20
2.4.3.3 Konjuge Polimerler 20
2.5 Suda Çözünen Biyouyumlu Polimerler 21
2.5.1 İn Situ Oluşan Hidrojeller 21
2.5.2 Suda Çözünen Biyouyumlu Sentetik Polimerler 22
2.5.2.1 Polivinil Prolidon (PVP) 22
2.5.2.2 Polivinil Alkol (PVA) 22
2.5.2.3 Poliakrilik Asit (PAA) 23
2.5.2.4 Poliakrilamidler 23
2.5.2.5 N- (2-hidroksipropil) Metakrilamid (HPMA) 23
2.5.2.6 Divinil Eter Anhidrit (DIVEMA) 23
2.5.2.7 Polioksazolin 23
2.5.2.8 Polifosfatlar 24
2.5.2.9 Polifosfazenler 24
2.5.2.10 Polietilen Glikol (PEG) 24
2.6 Radikal Polimerizasyon 25
2.6.1 Radikal Polimerizasyon Aşamaları 26
2.6.1.1 Başlatıcı Sistemleri 26
2.6.1.2 İlerleme 28
2.6.1.3 Sonlanma 29
2.6.2 Serbest radikal oluşumunda askorbik asitin rolü 30
2.7 Viskoelastisite 31

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal 33
3.2 Yöntem 34
3.2.1 El Üzeri ve Antekübital Fossa Sıcaklık Ölçümleri 34
3.2.2 Farklı Fiziksel ve Mekanik Özelliklere Sahip İn Situ PEGDA Hidrojellerinin Hazırlanması 34
3.2.2.1 Stok Çözeltilerin Hazırlanması: 34
3.2.2.2 Deney Prosedürünün Uygulanması 37
3.2.3 Hidrojellerin Reolojik Özelleklerinin İncelenmesi 42
3.2.4 Termokromik Spreyin Sıcaklığı Bağlı Renk Değiştirmesinin Gösterimi 42

BÖLÜM 4

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1 SONUÇLAR 44
4.1.1 Deri Sıcaklık Ölçüm Sonuçları 44
4.1.2 Spreylerden Elde Edilen İn Situ Hidrojellerin Fiziksel ve Mekanik Özelliklerinin Nitel Gözlem Sonuçları 48

4.1.3 Reometre Ölçüm Sonuçları 50
4.1.4 Termokromik İn Situ Hidrojelin Damar Sıcaklığında Renk Değişim Sonuçları 54
4.2 TARTIŞMA 60
KAYNAKLAR 64
EKLER 67
ÖZGEÇMİŞ 75

SİMGE LİSTESİ

$A^{\cdot -}$	Askorbil radikali
˚C	Santigrat derece
G’	Elastik modül
G’’	Viskoz modül
Hz	Hertz
KHz	Kilo Hertz
mg	Miligram
MHz	Mega Hertz
ml	Mililitre
Mn	Sayı bazlı moleküler ağırlık
nm	Nanometre
Pa	Paskal
Pas	Paskal saniye
ppm	Milyonda bir
Tm	Erime sıcaklığı
T_{ν}	Toplardamar sıcaklığı
λ	X ışını dalga boyu
µl	Mikrolitre

KISALTMA LİSTESİ

AH^-	Askorbat
BPA	Bisfenol A
CVL	Kristal viyole lakton
DIVEMA	Divinil Eter Anhidrit
HPMA	N- (2-hidroksipropil) Metakrilamid
İV	İntravenöz
LA	Lauril gallat
LO	Lipit alkoksil radikali
LOOH	Lipit peroksit
PAA	Poliakrilik asit
PBS	Fosfat tamponu tuz çözeltisi
PEG	Polietilen glikol
PEGDA	Polietilen glikol diakrilat
PEGDA 575	Sayıca ortalam molekül ağırlığı 575 dalton olan PEGDA polimeri
PEGDA 700	Sayıca ortalam molekül ağırlığı 700 dalton olan PEGDA polimeri
PEGDA 6000	Sayıca ortalam molekül ağırlığı 6 kilodalton olan PEGDA polimeri
PEGDA 20000	Sayıca ortalam molekül ağırlığı 20 kilodalton olan PEGDA polimeri
PEGDMA	Polietilen glikol dimetakrilat
PEGMA	Polietilen glikol metakrilat
PVA	Polivinil alkol
PVac	Polivinil asetat
PVP	Polivinil prolidon
TEMED	N,N,N'N'-tetrametilendiamin
UV	Mor ötesi
UV-VİS	Görünür bölge ve mor ötesi
VCL	N-Vinilkaprolaktam

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1 El ve kol toplardamarları 5
Şekil 2. 2 El ve ayak sırtı toplardamarları 6
Şekil 2. 3 Venöz kan alma uygulaması 7
Şekil 2. 4 Çocuklarda uygulanan periferik damar yolu açma işleminin algoritması 8
Şekil 2. 5 Turnike çeşitleri 9
Şekil 2. 6 Farklı derinlikler ve farklı kan sıcaklıklarında 1mm çapında toplardamarlar için yüzey sıcaklık dağılımları [. 11
Şekil 2.7 Katı, sıvı kristal ve sıvı fazlarının şematik gösterimi. Eliptik şekiller molekülleri sembolize etmektedir 14
Şekil 2. 8 Üç bileşenli termokromik karışımın şematik gösterimi. A durumunda boya ve geliştirici katı halde etkileşim içindedirler. T_m sıcaklığında karışımın erimesi geliştiricinin çözücü içine dağılmasına (B durumu) ve rengin yok olmasına neden olur. Bu olay geridönüşlüdür 16
Şekil 2. 9 Löko boyalar a) spirolaktonlar b) fluoranlar c) spiropiranlar d) fulgidler 16
Şekil 2.10 a) CVL' nin asetonitril içinde ki UV – VİS spektrumu 280 nm' de tek bir pik gösteriyor. b) Asetik asit ile asitleştirilen CVL 570 nm' de minör bir pik ile 620 nm' de majör bir pik gösteriyor 17
Şekil 2. 11 Termokromik lökoboya- geliştirici- solvent sistemlerinin çalışma mekanizması 17
Şekil 2. 12 Kristal viyolenin protonlanmasıyla konformasyon değişimi 18
Şekil 2. 13 a) bisfenol A b) lauril gallat geliştiricilerinin moleküler yapısı 18
Şekil 2. 14 Mikrokapsüllenmiş termokromik maddeler 20
Şekil 2. 15 Polimerize olarak biyomateriyal uygulamalarında hidrojel ağları oluşturan PEG makromeri ve di(met)akrilat türevlerinin yapısı 24
Şekil 2. 16 Benzil peroksit radikalinin monomere atağı 27
Şekil 2. 17 Hidrojen peroksitin demir iyonu ile reaksiyonu ve demir iyonun diğer organik peroksitlerin bozunmasına etkisi 27
Şekil 2. 19 Peroksidifosfat demir (II) reaksiyonu 28
Şekil 2. 20 Alkolün Ce^{4+} ile yükseltgenmesi 28
Şekil 2. 21 Serbest bir radikalin vinil monomere katılması 29
Şekil 2. 22 Baş- kuyruk ve baş- baş reaksiyon ilerlemeleri 29
Şekil 2. 23 İki zincirin birleşmesi ile sonlanma 29

Şekil 2. 24 Hidrojen transferi ile iki polimer oluşumu 30
Şekil 2. 25 Ölü polimer oluşumu 30
Şekil 2. 26 Askorbatın (AH^-) askorbil radikaline ($A^{\cdot-}$) yükseltgenmesi 31
Şekil 3. 1 Stok çözeltiler 42
Şekil 4. 1 %5, %10 ve %15 konsantrasyonda hazırlanmış PEGDA 575 – PEGDA 20000 hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması. 51
Şekil 4. 2 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması 51
Şekil 4. 3 %10 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması 52
Şekil 4. 4 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin ikili karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması 52
Şekil 4. 5 %10 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin ikili karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması 53
Şekil 4. 6 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin ikili karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taramalarının VCL eklenmiş ikili karışımlarla karşılaştırılması 53
Şekil 4. 7 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin üçlü karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması 54
Şekil 4. 8 Tip 25 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 30 ˚C'deki görüntüsü 55
Şekil 4. 9 Tip 25 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 31 ˚C'deki görüntüsü 56
Şekil 4. 10 Tip 27 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 32 ˚C'deki görüntüsü 57
Şekil 4. 11 Tip 27 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 32 ˚C'deki görüntüsü 55
Şekil 4. 12 Tip 25 ve tip 27 termokromik mürekkep kattılmış 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 23 ˚C'deki görüntüsü. Narçiçeği rengi 58
Şekil 4. 13 Tip 25 ve tip 27 termokromik mürekkep kattılmış 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 32 ˚C'deki görüntüsü. Fuşya rengi 58
Şekil 4. 14 Tip 25 ve tip 27 termokromik mürekkep kattılmış 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 33 ˚C'deki görüntüsü..... 59
Şekil 4. 15 Tip 27 termokromik mürekkep katılmış 17 no'lu spreyin el üzerine sıkılması ile el üzerinde oluşan hidrojelde metakarpal toplardamarlar üzerinde rengin açılması ve damar yollarının görüntülenmesi..... 59
Şekil EK-1 PEGDA 575 %5 frekans taraması 67

Şekil EK-2 PEGDA 700%5 frekans taraması 67
Şekil EK-3 PEGDA 6000 %5 frekans taraması..... 67
Şekil EK-4 PEGDA 20000 %5 frekans taraması..... 68
Şekil EK-6 PEGDA 700 %10 frekans taraması 68
Şekil EK-7 PEGDA 6000 %10 frekans taraması 68
Şekil EK-8 PEGDA 20000 %10 frekans taraması 69
Şekil EK-9 PEGDA 575 %5 – PEGDA 700 %5 frekans taraması..... 69
Şekil EK-10 PEGDA 575 %5 – PEGDA 6000 %5 frekans taraması 69
Şekil EK-11 PEGDA 575 %5 – PEGDA 20000 %5 frekans taraması 69
Şekil EK-12 PEGDA 700 %5 – PEGDA 6000 %5 frekans taraması 70
Şekil EK-13 PEGA 700%5 – PEGDA 20000%5 frekans taraması..... 70
Şekil EK-14 PEGDA 6000 %5 – PEGDA 20000 %5 frekans taraması 70
Şekil EK-15 PEGDA 575 %10 – PEGDA 700 %10 frekans taraması 70
Şekil EK-16 PEGDA 575 %10 – PEGDA 6000 %10 frekans taraması 71
Şekil EK-17 PEGDA 575 %10 – PEGDA 20000 %10 frekans taraması 71
Şekil EK-18 PEGDA 700 %10 – PEGDA 6000 %10 frekans taraması 71
Şekil EK-19 PEGDA 700 %10 – PEGDA 20000 %10 frekans taraması 71
Şekil EK-20 PEGDA 6000 %10 – PEGDA 20000 %10 frekans taraması 72
Şekil EK-21 PEGDA 575%5-PEGDA 700%5-VCL %0.5 frekans taraması..... 72
Şekil EK-22 PEGDA 575%5-PEGDA 6000%5-VCL %0.5 frekans taraması..... 72
Şekil EK-23 PEGDA 575%5-PEGDA 20000%5-VCL %0.5 frekans taraması..... 72
Şekil EK-24 PEGDA 700%5-PEGDA 6000%5-VCL %0.5 frekans taraması..... 73
Şekil EK-25 PEGDA 700%5-PEGDA 20000%5-VCL %0.5 frekans taraması..... 73
Şekil EK-26 PEGDA 6000%5-20000%5-VCL %0.5 frekans taraması..... 73
Şekil EK-27 PEGDA 575%5-PEGDA 700%5-PEGDA 6000%5 frekans taraması 73
Şekil EK-28 PEGDA 575%5-PEGDA 700%5-PEGDA 20000%5 frekans taraması 74
Şekil EK-29 PEGDA 575%5-PEGDA 6000%5-PEGDA 20000%5 frekans taraması 74
Şekil EK-30 PEGDA 700%5-PEGDA 6000%5-PEGDA 20000%5 frekans taraması 74
Şekil EK-31 PEGDA 575%15 – PEGDA 20000%15 frekans taraması 74

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1 Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda PEGDA karışımları içeren spreylerin hazırlanması……37

Çizelge 4.1 Değişik yaş gruplarından ve farklı cinsiyetlerden 20 kişide el üzeri ve antekübital fossa bölgesinde altından damar geçen ve geçmeyen deri sıcaklıkları……44

Çizelge 4.2 Spreylerden elde edilen in situ hidrojellerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin nitel gözlem sonuçları……48

ÖZET

PERİFERİK DAMAR GÖRÜNTÜLEMEDE SICAKLIK DUYARLI PEGDA HİDROJELLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

İlkay ŞENEL

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK

Sağlık alanında kullanılan medikal uygulama ve testler, genellikle bir miktar kan almayı ve bu örneğin analizlenmesini veya hastaya sıvı enjekte edilmesini içerir. Periferik damar yolu açılması, tüm sağlık çalışanlarınca uygulanan en temel girişimlerden biridir. Kan alma, enjeksiyon gibi deriye iğne veya katater yoluyla girilmesini gerektiren uygulamalar invaziv teknikler olarak adlandırılır. İnvaziv tekniklerde en sık rastlanılan sorun damar yolunun bulunamamasıdır. Özellikle küçük çocuklar, obezler ve kemoterapi almış hastalarda damarın hissedilme ve görülmesinin zor olması invaziv uygulamaları çok zorlaştırmaktadır. Bebekler ve küçük çocuklarda damar yolunun kolay bulunamaması çocuk ve sağlık çalışanı üzerinde stres ve psikolojik baskıya neden olmaktadır. Bu nedenle kan damarının yerini basit, etkili, hızlı ve verimli bir şekilde belirleyecek bir yönteme ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, içerisine sıcaklık duyarlı renklendirici katılmış polimer spreyin deriye dışarıdan püskürtülmesi ve daha sonra deri üzerinde hidrojel oluşturması ile damar ana hatlarının görüntülenmesi ve bu sayede invaziv uygulamaların kolaylaştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda, sağlık çalışanları tarafından günlük hayatta sıklıkla kullanılan invaziv uygulamalar için ucuz, taşınabilir ve kullanımı kolay bir damar görüntülme spreyinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu sprey içerisine termokromik mürekkep katılmış ve değişik molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda karıştırılmış biyouyumlu PEGDA polimerleri; hidrojen peroksit, demir (II) glukonat hidrat ve askorbik asit kullanılmıştır. Böylece meydana gelen redoks polimerizasyon ile in situ hidrojel elde edilmiştir. Elde edilen hidrojellerin optimizasyonu için sprey karışımına VCL eklenmiş ve hidrojelin şişme davranışlarının azaltılması hedeflenmiştir. Reometre ölçümleri ve nitel

gözlemlerle ideal hidrojel belirlenmiş ve elde edilen tüm hidrojellerin viskoelastik davranışı ideal hidrojel ile karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Damar görüntüleme spreyi, PEGDA hidrojel, periferik damar görüntüleme, radikal polimerizasyon, termokromik sprey

ABSTRACT

INVESTIGATION OF USING THERMOCHROMIC PEGDA HYDROGELS FOR PERIPHERAL VEIN IMAGING

İlkay ŞENEL

Department of Bioengineering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK

Medical applications and tests used in the healthcare field generally includes; drawing a small amount of blood to be analyzed, or liquid injection to the patient. Peripheral venous access is one of the most basic attempts that are applied by health professionals. Applications such as blood collection, injection or inserting a catheter through the skin are referred to as invasive techniques. The most common problem in invasive techniques is finding vascular lines. Especially in small children, obese and patients who received intravenous chemotherapy, it is difficult to feel and see the vascular lines and this makes invasive applications very difficult. The difficulty of finding vascular lines in babies and small children causes stress and repression on health professionals. Therefore a simple, effective, fast and efficient method is required to determine the location of the peripheral veins. The aim of this study is based on spraying temperature-sensitive colorants incorporated polymer solution on the outside of the skin and displaying the main vascular lines so that invasive applications can be applied easily. For this purpose, for the invasive applications which are frequently used by health care workers in daily life, a cheap, portable and easy to use vein imaging spray is produced. In this study, thermochromic ink and different mixtures of different molecular weight biocompatible PEGDA polymers are transformed into in situ hydrogels by redox polymerization using hydrogen peroxide, iron (II) gluconate and ascorbic acid. Small amounts of VCL is added to PEGDA hydrogels to decrease the swelling properties. By qualitative observations and

reological measurements ideal in situ PEGDA hydrogel is determined and viscoelastic behaviour of all PEGDA hydrogels are compared with this ideal hydrogel.

Keywords: PEGDA hydogels, peripheral vascular imaging, radical polymerization, thermochromic spray, vascular imaging spray

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Sağlık alanında kullanılan medikal uygulama ve testler, genellikle bir miktar kan almayı ve bu örneğin analizlenmesini veya hastaya sıvı enjekte edilmesini içerir. Periferik damar yolu açılması, tüm sağlık çalışanlarınca uygulanan en temel girişimlerden biridir. Enjeksiyon ve kan alma işlemleri sırasında kan damarlarının bulunamaması önemli bir problemdir. Bu problem için günümüzde en sık başvurulan yöntem turnike yöntemidir. Bu yöntem yeterince iyi sonuç vermemekte ayrıca hastada psikolojik ve fizyolojik sıkıntılara yol açmaktadır. Hastalarda damar yolu bulma işlemi için farklı yöntemler de geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden en önemlileri ultrason ve kızılötesi ışınların kullanıldığı tekniklerdir. Fakat gerek ultrason cihazı gerekse kızılötesi damar bulma cihazları pahalı ve kullanımları pratik olmayan cihazlardır. Üzerinde çalışılan yeni bir teknik de termokromik jeller kullanarak damar görüntülenmesinin sağlanmasıdır. Bu yöntemde içerisine termokromik renklendiriciler katılmış hidrojeller kullanımdan birkaç gün önce hazırlanmakta ve hasta derisine uygulanmaktadır [1]. Bu tez çalışmasının amacı günlük hayatta sıklıkla kullanılan invaziv uygulamalar için ekonomik, taşınabilir, kullanımı kolay, hızlı görüntüleme yapan bir damar görüntüleme spreyi geliştirmektir.

Hastalara uygulanabilecek damar görüntüleme spreyi deri yüzeyine püskürtüldükten sonra hızla jelleşebilmelidir. Hidrojel içerisine eklenen termokromik maddeler ise damar sıcaklığının çevre dokulardan farklı olması sebebiyle renk değiştirebilmelidir. Damarlar çevre dokulara göre 1-2 derece daha sıcak olduğu için kullanılacak ideal termokromik maddeler ile sadece damarların bulunduğu bölgelerde renk değişimi elde edilecektir. Bu renk değişimi de damarın yerinin belirlenmesini sağlayacaktır. Araştırılan tüm polimerlerin içerisinde suda çözündüğü için, çift bağlar içererek redoks

polimerizasyona uygun olduğu için, biyouyumlu olduğu için, bu çalışmada PEGDA polimeri seçilmiştir. Ayrıca üretilen spreyi optimize edip en uygun formülasyonu belirleyebilmek için farklı moleküler ağırlıklarda ve farklı karışımlarda PEGDA polimerleri ile denemeler yapılmıştır.

1.1 Literatür Özeti

Periferik damar yollarını görebilmek için en sık uygulanan yöntem geleneksel turnike yöntemidir. Bu yöntemde hastanın; damar görüntülenecek kol, bacak gibi vücut bölümü bir turnike aracılığı ile sıkılarak damarların görünür ve hissedilir hal alması sağlanır. Özellikle çocuklarda strese ve acıya neden olan bu geleneksel yöntem damarların görüntülenmesinde her zaman başarılı sonuç vermemekte ve işlemin tekrarlanması acının artmasına ve vakit kaybına neden olmaktadır. Damarları görüntüleyebilmek için kullanılan bir başka yöntem kızılötesi ışınlardır. Zeman ve arkadaşları 5,969,754 ve 6,556,858 no'lu, Wood ve arkadaşları 8463364 no'lu patentlerinde kızıl ötesi ışınlar kullanarak damar görüntüleme sistemi geliştirmişlerdir. Bu çalışmalarda kızıl ötesi ışınlar gönderilerek damarın yerini belirleyen ve daha sonra görünür ışık ile derinin üzerine yansıtan cihazlar tasarlanmıştır. Bu cihazlarda, cihaz ile hasta derisi arasında her zaman sabit bir mesafe olmalıdır. Uygulamanın zorluğunun yanısıra yakalanan görüntü ile yansıyan görüntünün birebir uyuşmaması gibi problemler de görülmektedir [2]. Bir başka yöntem ise ultrason gibi görüntüleme araçları kullanılarak damar görüntüleme yapılmasıdır. Gerek ultrason gerekse kızılötesi cihazlar damar görüntülemesinde iyi sonuçlar vermesine rağmen pahalıdır ve kullanımları pratik değildir. Ayrıca bu cihazlar birden fazla kişinin aynı anda çalışmasını gerektirmekte ve günlük olarak yaygın kullanılamamaktadırlar.

Nosari ve arkadaşlarının 3,998,210 no'lu patentlerinde belirttikleri bir diğer yöntem ise mikrokapsüllenmiş sıvı kristaller kullanılarak damar görüntüleme yapılmasıdır. Fakat sıvı kristaller pahalıdır ve bu kristallerin renk seçiciliği zayıftır. Yang ve arkadaşlarının U.S. 20110077527 no'lu patentlerinde belirtilen bir başka yöntemde ise önceden hazırlanan termokromik jellerle damar görüntüleme yapılmaktadır. Ancak termokromik mürekkep karıştırılmış hidrojellerin birkaç gün önceden hazırlanması ve farklı damar sıcaklıkları için farklı jellere ihtiyaç duyulması bu yöntemin de kullanımını

sınırlamaktadır. Tüm bu yöntemlerin başarı yüzdesinin beklenen düzeyde olmaması veya pahalı olması periferik damar yollarını hızlı, ekonomik ve pratik bir şekilde görüntüleyebilecek bir yöntemin ihtiyacını ortaya koymaktadır.

1.2 Tezin Amacı

Günümüzde tıbbi tetkikler için kan alma, enjeksiyon gibi invaziv uygulamalar sırasında çocuklar öncelikli olmakla beraber obezler ve koyu ten rengine sahip insanlarda ilk denemede toplardamar yolunun bulunamaması ve uygulamanın başarılı olarak yapılamaması çok sık rastlanan bir durumdur. Kuensting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 593 çocuk hastanın periferik toplardamarlarının görüntülemesi ve invaziv uygulamanın gerçekleştirilebilmesi için kişi başına 2.2 iğne gerekli olduğunu ve bu işlemin 30 dakika zaman aldığını ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte çocuk hastaların % 5'inde damar yolu hiçbir şekilde bulunamamaktadır [3]. Bu çalışmanın amacı, invaziv uygulamalar sırasında perferik toplardamar yollarının bulunmasında ciddi problemler yaşayan hastalarda, damar yollarını hızlı, basit ve ekonomik şekilde görüntüleyecek biyouyumlu termokromik bir spreyin üretilmesi ve sprey bileşiminin optimize edilmesidir.

1.3 Hipotez

Damarların çevre dokulardan daha sıcak olmasından yola çıkarak sıcaklığa bağlı renk değiştiren termokromik maddelerin periferik damar görüntülemesinde kullanılabileceği düşünüldü. Termokromik maddeleri biyouyumlu bir polimer içerisine katarak deri üzerine uygulanabileceği fikrinden yola çıkarak deri üzerinde in sitü hidrojel oluşturabilecek polimerler tarandığında PEGDA polimeri ile in sitü jelleşme gerçekleştirilebileceği görüldü. Bu polimerin suda çözünmesi kullanılan termokromik mürekkeple uyumu açısından önemliydi. Bu tezin hipotezi ideal molekül ağırlığında PEGDA karışımları ile termokromik mürekkep karıştırılıp redoks bileşenleri eşliğinde in situ jelleşme gerçekleştirelerek periferik damarların görüntülenebileceğidir.

BÖLÜM 2

İnvaziv Girişimler

Bu bölümde derinin bütünlüğünün bozulması ile gerçekleştirilen invaziv uygulamardan periferik toplardamar bulunmasını gerektiren birkaç yönteme değineceğiz

2.1.1 İntravenöz Uygulamalar

İntravenöz (İV) uygulamalar, toplardamar içine yapılan uygulamalardır ve hastaneye kabul edilen hastalarda en sık başvurulan tedavi uygulama yollarındandır. Dolayısı ile İV uygulamaların yapılabilmesi için damar yolu açma en sık gerek duyulan girişimlerdendir. Bu yol ile; sıvı – elektrolit kayıplarının yerine konması, oral olarak beslenemeyen hastaların parental beslenmesi, İV yolla ilaç verme, kan ürün transfüzyonu gibi işlemler gerçekleştirilir [4].

2.1.1.1 İntravenöz Uygulamalarda Kullanılan Periferik Toplardamarlar

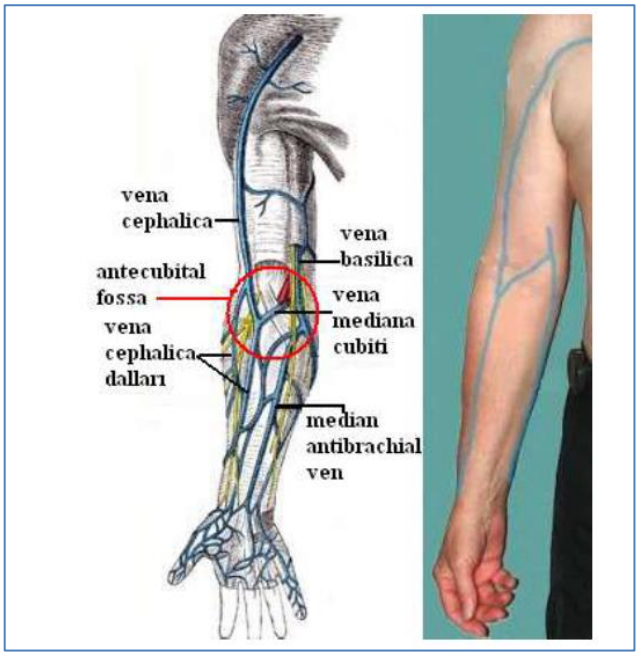
İV uygulamalarında vücudun değişik bölgelerindeki deriye yakın, periferik, toplardamarlar kullanılmasına rağmen en sık kullanılanlar antekübital fossa ve el sırtı toplardamarlarıdır. Bu çalışmada bu toplardamarlar üzerine yoğunlaşılmıştır.

Kafa toplardamarları

Bebeklerde damar yolunun açılmasında kullanılan kafa toplardamarları; alında V. facialisin frontal dalları, saçlı deride V. temporalis superficialis ve dallarıdır. Kullanılan kafa toplardamarları oldukça yüzeysel olduğu için palpe edilerek kan akışı kontrol edilebilir ve arteriyal akım olmadığından emin olunmalıdır.

Kol toplardamarları

Damar yolu açmak amacıyla kullanılan kol toplardamarları, V. basilica ve V. sefalicadır. Özellikle antekübital fossada bulunan median, bazilik ve sefalik toplardamarlardan ve el bileği bölgesinden geçen dallarından İV girişim yapılır. Girişim için bazilik toplardamar öncelikli olarak seçilir.



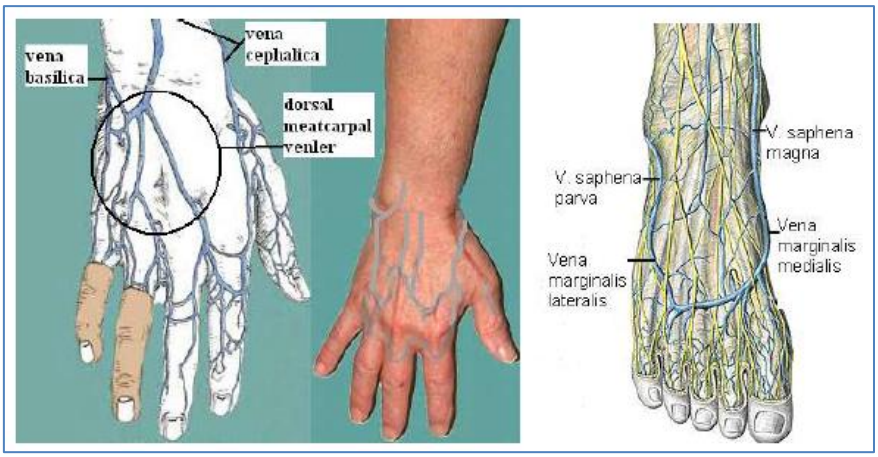
Şekil 2. 1 El ve kol toplardamarları [5]

El sırtı toplardamarları

V. sefalica ve basilicanın el sırtındaki dalları ile dorsal metakarpal toplardamarlar kullanılır.

Ayak sırtı toplardamarları

Ayak üzerinde v. saphena magna ve parvanın dalları kullanılır. Bacaktaki toplardamarlar, flebit (toplardamar iltihabı) ve emboli (damar tıkanması) olasılığından tercih edilmez. Alt ekstremite toplardamarları, genellikle çocuklarda ve üst ekstremitelerin her ikisinde de yaralanma olan hastalarda kullanılır [5].



Şekil 2. 2 El ve ayak sırtı toplardamarları [5]

Yukarıda bahsi geçen intravenöz uygulamaların yanı sıra hastanelerde en çok kullanılan bir diğer invaziv işlem kan almadır. Aşağıdaki bölümde damarların görüntülenmesinin oldukça kritik bir öneme sahip olduğu bir tıbbi işlem olan kan almadan bahsedilecektir.

2.1.2 Kan Alma

Çoğu hastalığın teşhisi için, ayrıca benzer hastalıkların birbirinden ayrılması ve tedavisi sürecinin izlenebilmesi için kanın hematolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve histopatolojik incelenmesi gerekir. Bu uygulamalar hastadan bir miktar kan almayı gerektirir.

2.1.2.1 Kapiller Kan Alma

Kapiller kan, az miktarda kana ihtiyaç duyulan durumlarda, (Kan grubu analizi, kan şekeri analizi, hemoglobin ve hemotokrit analizi, eritrosit, lökosit ve trombosit sayımı) ayrıca bebeklerde bazı analizler için alınır. Genellikle parmak uçlarından veya topuktan kan alımı yapıldığı için damar yolu bulma gerektirmez.

2.1.2.2 Arteriyal Kan Alma

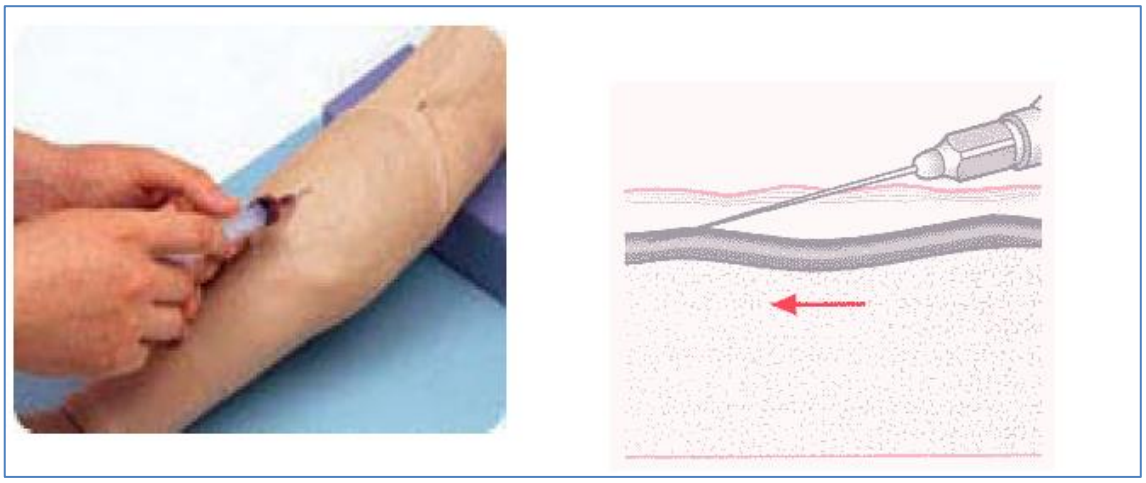
Arteriyal kan, kan gazları analizi için kapillerden veya direkt olarak arterden alınır. Direkt arterden alınacaksa; radial arter, brakial arter, femoral arter ve yeni doğanlarda umblikal arterden alınabilir. Reanimasyon ve yoğun bakım ünitelerindeki hastaların solunumunu takip etmek için kan gazları analizi yapılır. Kan gazlarının ölçümü

solunumun etkinliğini, dokuların oksijenlenmesini ve oksijen tedavisine cevabı en güvenilir şekilde gösteren yöntemdir.

Direkt arterden kan alma son derece önemli ve komplikasyonları olabilen invaziv bir işlem olduğu için doktor tarafından yapılır. Damar yolu bulma gerektirir.

2.1.2.3 Venöz Kan Alma

Toplardamarlardan gerçekleştirilen venöz kan alma toplardamara girilerek yapılır. Çok miktarda kana ihtiyaç duyulduğunuda venöz kan tercih edilir. Venöz kan almak için daha çok antekübital fossada bulunan, derinin yüzeyine yakın kalın toplardamarlar kullanılır. Venöz kan alma işlemi sırasında hasta oturabilir veya sırt üstü yatabilir. Bu işlem için damar yolunun görülmesi ve/ veya hissedilmesi gerekmektedir [5]. Bu çalışmanın amacı venöz kan alma veya venöz enjeksiyon için periferik toplardamarların görüntülenmesidir. Toplardamarlar atardamarlara göre deriye daha yakın oldukları için sıcaklık farkı ile tespit edilmeleri daha kolaydır.

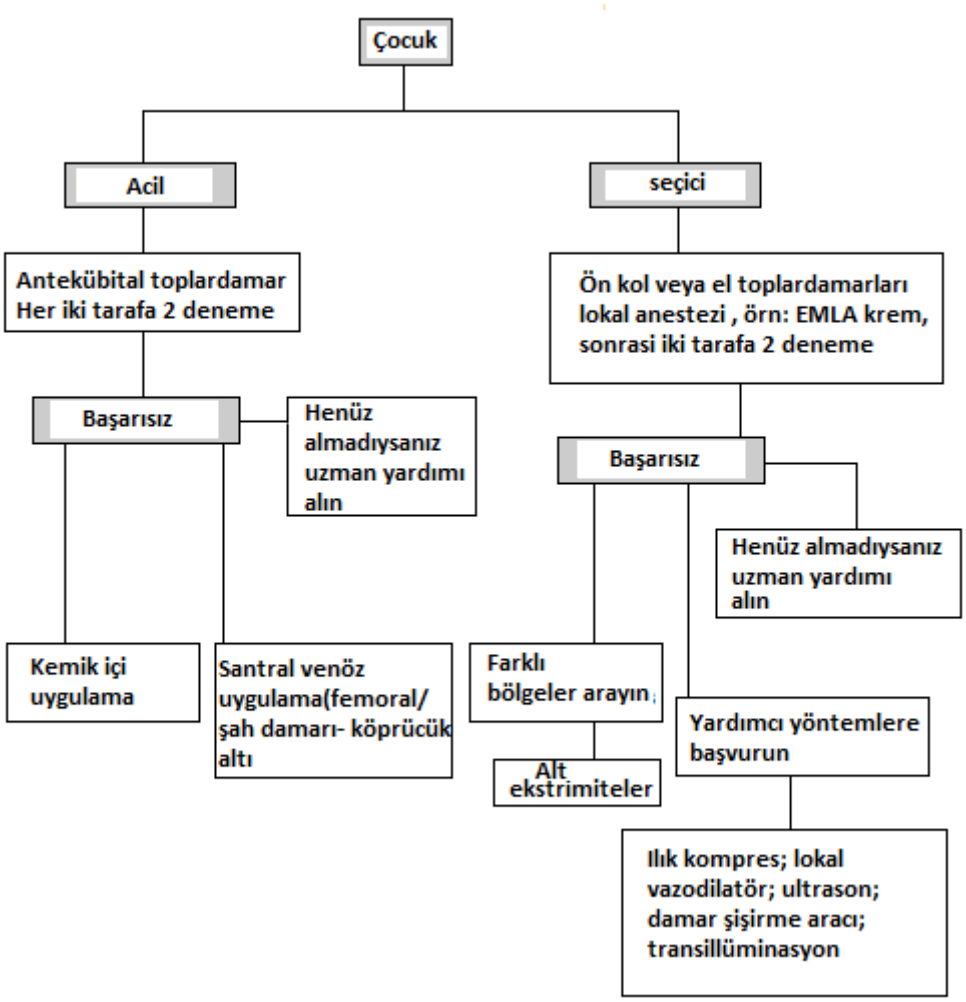


Şekil 2. 3 Venöz kan alma uygulaması [6]

2.2 Damar Görüntüleme Yöntemleri

Özellikle çocuklarda, kan alma veya enjeksiyon gibi invaziv uygulamalar sırasında ilk denemede toplardamar yolunun bulunması ve uygulamanın başarılı olarak yapılması çok seyrek gerçekleşir. 593 hasta ile yapılan bir çalışmada doğru toplardamar görüntülenmesi ve invaziv uygulamanın gerçekleştirilebilmesi için çocuk başına 2.2 iğne gerekli olduğu ve sonuç alınabilecek bir uygulamanın ortalama yarım saat sürdüğü

görülmüştür. Çocuk hastaların % 5'inde damar yolu hiçbir şekilde bulunamamaktadır [3]. Bir başka çalışmada 249 çocuk üzerinde yapılan periferik İV kanül uygulamasında ilk denemede %53 başarı sağlanırken dört deneme sonunda bu başarı %91'e çıkmıştır [7]. Periferik toplardamarların görüntülenmesinde uygulamayı yapan sağlık çalışanının tecrübesi ve el becerisi de başarı sağlamada önemli faktörlerdir.



Şekil 2. 4 Çocuklarda uygulanan periferik damar yolu açma işleminin algoritması [8]

2.2.1 Turnike Yöntemi

Turnike; damar yolu açmak, İV ilaç uygulamak, kan almak vb. uygulamalarda toplardamarı belirginleştirmek amacıyla kullanılır. Otomatik düğmeli bant veya kauçuk lastik şeklinde çeşitleri vardır. Otomatik düğmeli turnike, açma düğmesi sayesinde pratik olarak çıkarılır. Turnike, toplardamar içine girişim yapılacak bölgenin yaklaşık 10–15 cm yukarı kısmına bağlanarak ya da çekmek suretiyle sıkıştırılarak kullanılır. Böylece

venöz basınç ve dolgunluk artırılarak damarın belirginleşmesi sağlanır. Turnike İV girişimlerde yalnızca ekstremitelerde tatbik edilir. Turnike, seçilen toplardamar noktasının üstünden, tek halkalı fiyonk hâlinde (gerektiğinde kolayca çözülebilmelidir) ve serbest uçları yukarıda kalacak şekilde bağlanır. Turnike venöz dönüşü engelleyecek, arteriyel kan akımını ise engellemeyecek sıkılıkta bağlanmalıdır. Arteriyel kan akımının engellenip engellenmediği radial nabız palpe edilerek anlaşılabilir. Toplardamar, dolgun görünmüyorsa toplardamarın distalinden kalbe doğru sıvazlanabilir, hastaya elini yumruk yapması söylenebilir. Toplardamar, yine dolgun görünmüyorsa parmak uçları ile toplardamara hafifçe vurulabilir. Turnike 2 dakikadan daha uzun süre bağlı kalmamalıdır. Bir elin başparmağı ile intraket yerleştirilen bölgenin 1 cm kadar üst kısmından toplardamar üzerine baskı uygulanarak diğer el ile önce turnike çözülür sonra kılavuz iğne tamamen çıkarılır. Bu şekilde intraketin açık ucundan kan gelmesi engellenir [5]. Turnike yöntemi damarı belirginleştirmek için en sık kullanılan geleneksel yöntem olmasına rağmen her hastada kısa zamanda, ilk denemede olumlu sonuca ulaşmak için yeterli değildir ayrıca özellikle çocuklar üzerinde stres ve acıya neden olmaktadır.



Şekil 2. 5 Turnike çeşitleri [5].

2.2.2 Ultrason ile Damar Görüntüleme

İnvaziv uygulamalar sırasında damar görüntülemek için kullanılan yöntemlerden bir diğeri ultrason ile damar görüntülemedir. İnsan kulağı 20 Hz ile 20 KHz arasınaki sesleri duyabilir. İnsan kulağının işitebileceği ses frekanslarının üzerindeki akustik dalgalara ultrasonik dalgalar denir. Teşhis amacı ile 2 MHz ile 10 MHz arası ultrason dalgaları kullanılır. Ultrasonografi vücuda yüksek frekanslı ses dalgaları gönderip, farklı doku

yüzeylerinden yansımalarını saptama temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Prob, ulltrason cihazının hasta ile direk temas eden tek parçasıdır. Ultrason dalgalarının hastaya gönderilmesi ve algılanması prob aracılığı ile olur. Yansıyan ekolar işlendikten sonra ekranda görüntülenir[9]. Bu uygulamada bir operatör, enjeksiyon yapılacak tahmini bölgeyi probu kullanarak tarar. Toplardamar bulunduğunda damar probun ortasına gelecek şekilde konumlandırılır. Diğer sağlık çalışanı ekrandan damarın derinliğini ve yerini belirler. Bir diğer çalışan enjeksiyon, kan alma veya katater yerleştirme gibi invaziv uygulamayı gerçekleştirir [10]. Bu uygulama damar görüntülemede başarı sağlasa da uygulaması zor, pahalı cihaz gerektiren bir yöntemdir. Günlük olarak tüm invaziv uygulamalar için kullanılması çeşitli zorluklar içermektedir.

2.2.3 Kızılötesi Işınlarla Damar Görüntüleme

Bu yöntemde invaziv uygulama yapılacak bölgeye bir cihaz yardımı ile kızılötesi ışın gönderilir. Kızılötesi dalga boyu aralığında deri ve yağ dokusunun absorbsiyonun düşük olması nedeni ile kızılötesi ışın kolaylıkla deri ve yağ dokusundan içeri nüfuz eder. Kızılötesi ışın kan ile temas edince ya absorbe edilir ya da ileri doğru saçılır. Oysa deri ve yağ dokusu ışını her yöne saçar bu durum kanın koyu, deri ve yağ dokusunun açık renk görünmesini sağlar. Geriye yansıyan görüntü bir video kamera tarafından algılanır ve bir bilgisayar tarafından işlenerek hastanın derisine bir projektör aracılığı ile yeşil ışık kullanılarak geri gönderilir [11]. Damar görüntülenir ve invaziv işlem gerçekleştirilir. Bu işlem de hem pahalı cihaz kullanımı hem de uygulama zorluğu içermektedir.

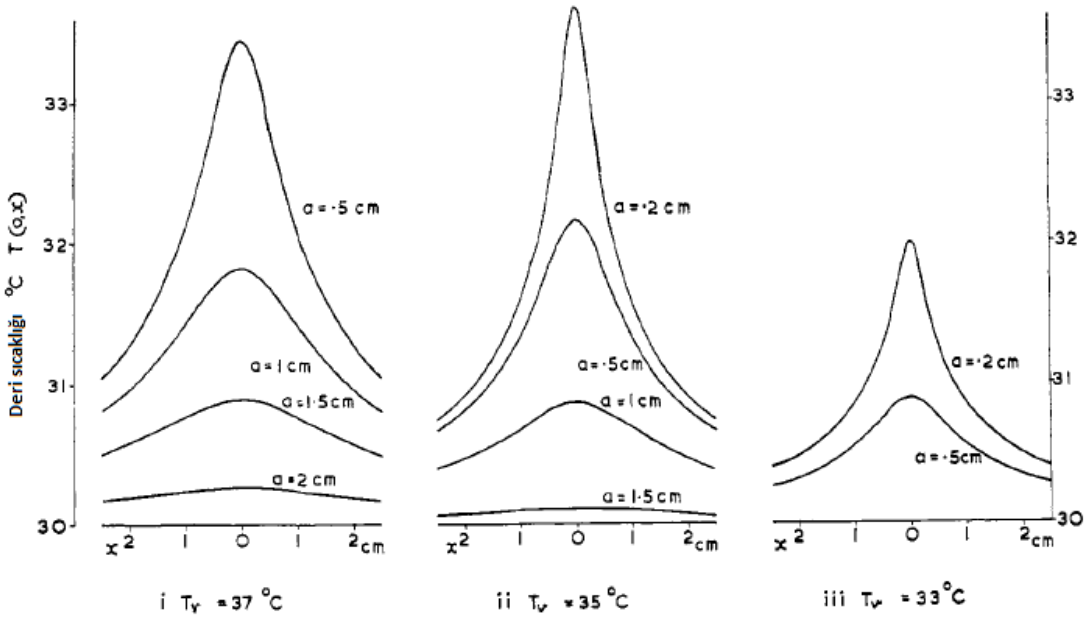
2.3 Deri Sıcaklıkları

İnsan vücudu için iki sıcaklık önemlidir, çekirdek sıcaklık ve deri sıcaklığı. Çekirdek sıcaklık, beyin ve vücut içinin sıcaklığıdır ve vücut yüzeyine 2 cm yaklaşana kadar devam eder. Deri sıcaklığı ise derinin dış sıcaklığıdır. Kaslar gibi iç sıcaklık kaynakları önce çekirdek sıcaklığı sonra deri sıcaklığını arttırır. Sıcak hava, rüzgar, nem, soğuk gibi dış etkenler ise önce deri sıcaklığını etkiler.

Ortalama vücut çekirdek sıcaklığı 37 ˚C olup egzersiz sırasında 38 ˚C – 40 ˚C'ye çıkabilir. Uyku sırasında genellikle 1 ˚C düşer. Normal şartlarda ortalama deri sıcaklığı 32 ˚C – 34

˚C'dir. Deri sıcaklığı 32 ˚C'nin altına düşerse kişi üşümeye başlar. 35 ˚C'nin üzerine çıkarsa kişi sıcaklamaya başlar [12].

Toplardamardan kan almanın en çok yapıldığı bölge ön kolun antekübital fossa bölgesidir ve oda sıcaklığında bu bölgedeki toplardamar üzerinde deri sıcaklığı yaklaşık 31 ˚C - 33 ˚C' dir. Yine kan alma işlemlerinin en çok yapıldığı el, bilek gibi bölgelerde toplardamar üzerindeki deri sıcaklığı ortalama 30 ˚C 'dir. Ayaklar, bacaklar gibi alt ekstrimitelerde bu sıcaklık 28 ˚C' dir. Kanın sıcak olmasından dolayı, altından toplardamar geçen deri bölümü ile derinin diğer kısımları arasında 0,2 ˚C -2 ˚C arasında bir sıcaklık farkı oluşmaktadır [1]. Bu çalışmadaki amaç, bahsi geçen sıcaklık farkından yararlanarak damarların görüntülenmesi sağlamaktır. Damarın üzerindeki deri, derinin diğer kısımlarından daha sıcak olduğu için termokromik maddeler tam damarların bulunduğu yerde renk değiştirmekte bu da damar yollarının görüntülenmesini sağlamaktadır.



Şekil 2. 6 Farklı derinlikler ve farklı kan sıcaklıklarında 1mm çapında toplardamarlar için yüzey sıcaklık dağılımları [13].

Bir sonraki bölümde termokromik maddelerin sıcaklık uyarını karşısında renk değiştirme özelliklerinden ayrıntılı bahsedilecektir.

2.4 Termokromik Maddeler

Kromik maddeler çevresel bir uyaran etkisi ile görünen optik özelliklerini değiştirirler [14]. Çevresel uyaranlar; termokromik (sıcaklık), fotokromik (ışık), elektrokromik (elektriksel alan), piezokromik (basınç), iyonokromik (iyon derişimi) veya biyokromik (biyokimyasal tepkime) şeklinde alt sınıflara ayrılabilir. Termokromik etkiyi; polimerin kendisi, polimere eklenen katkılar veya polimer ile termokromik etkiye sahip olmayan bir ilavenin karışımı gösterebilir. Fiziksel bir bakış açısı ile bakılırsa termokromik etkinin nedenleri çok çeşitli olabilir. Sıcaklıkla gerçekleşen ışık yansımalarından, absorbsiyondan ve/veya saçılma özelliklerinden kaynaklanabilir [15].

Termokromizm bir maddede ısı farkının neden olduğu tersinir renk değişikliğidir. Maddelerin geniş bir kısmı örneğin; organik, inorganik, organometalik ve makromoleküler sistemler (politiyofenler) veya supramoleküler sistemler (sıvı kristaller) bu olayı sergilerler. Spiroheterohalkalılar (spiropiranlar, spirooxazinler), schiff bazları, biantronlar, poli(3-alkiltiyofen), 1,4-difenil-1,3-butadien'in zirkonosen kompleksi ve kobalt hekzasiyanoferrat termokromik organik bileşikler olarak bilinir [16].

2.4.1 Termokromik Maddelerin Uygulama Alanları

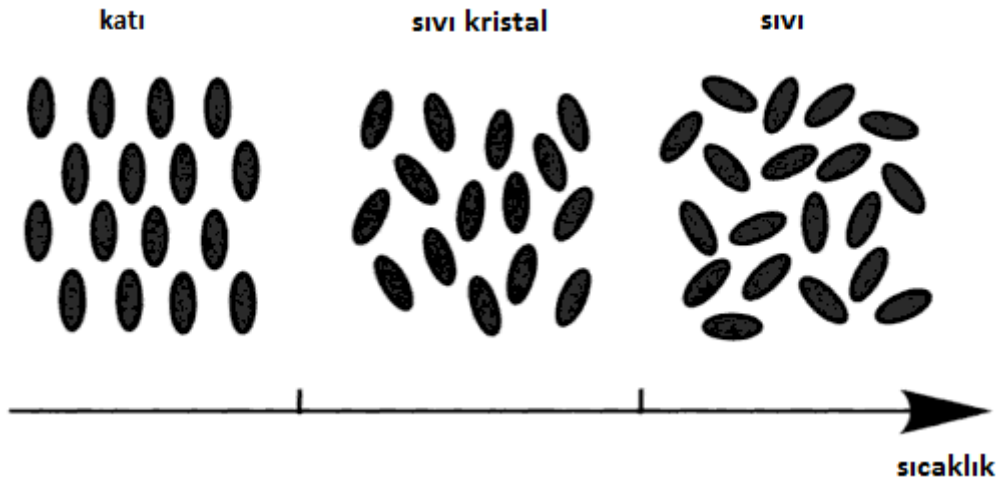
Termokromik mateyallerin uygulama alanlarında ilk göze çarpan termokromik oyuncaklardır. Diğer bir uygulama alanı biyosensörlerdir. Örneğin siyalik asit ile modifiye edilmiş polidiasetilen filmleri grip virüsleri ile temas ettiklerinde virüs filme yapışır ve film maviden kırmızıya renk değiştirir. Yine camlarda kullanılan termokromik maddeler camdan geçen güneş ışığı miktarını renk değiştirerek ayarlayabilir. Yollarda buzlanma durumunda renk değiştiren hayat kurtarıcı sinyaller [17], silinebilir kağıtlar yine termokromik uygulamalara örnek verilebilir. Silinebilir kağıtlara baskı aldıktan sonra aynı kağıdı silmek ve tekrar kullanmak mümkün olmaktadır. Termal giysiler ile sıcaklığa göre renk değiştiren giysiler, güvenlik için sıcaklık sensörleri diğer uygulama alanlarıdır [18]. Termokromik termometreler, pil ömrü göstergeleri, içeceklerin üzerindeki soğukluk göstergeleri, dış akvaryumlardaki sıcaklık göstergeleri, alın termometreleri yine termokromik maddelerin uygulma alanlarına örnek olarak verilebilir [19].

2.4.2 Kendinden Termokromik Özellik Gösteren Maddeler

2.4.2.1 Termokromik Sıvı Kristaller

Genellikle maddenin üç hali olduğu bilinir; katı, sıvı ve gaz. Katı kristaller düzenli bir molekül dizilişine sahiptir. Katı bir kristal ısıtıldığı zaman erime sıcaklığında izotropik bir sıvıya dönüşür. İzotropik sıvılar uzun erimli bir düzene sahip değildir. Ama bazı maddeler doğrudan kristal formdan izotropik sıvı formuna geçmezler. Sıvı gibi yüzen ama katı kristaller gibi anizotropik fiziksel özelliklere sahip ara bir form gösterirler. Bu faza sıvı kristal faz veya mezofaz denir. Sıvıdan daha düzenli ama kristalden daha düzensiz bir yapıya sahiptirler [20].

1888 yılında Avusturyalı kimyacı Friedrich Reinizer kolesterolün erime sıcaklığını belirlemek isterken bu maddenin iki erime sıcaklığı olduğunu gördü. Katı kristalin eriyerek 145,5 ˚C'den 178,5 ˚C'ye kadar bulutumsu bir sıvı oluşturduğunu gördü. 178,5 ˚C'de bulutumsu sıvının aniden berraklaştığını farketti. Alman Fizikçi Otto Lehmann bulutumsu sıvının benzersiz bir düzene sahip olduğunu gördü tam tersine yüksek sıcaklıktaki berrak sıvı tüm sıvılar gibi düzensiz bir yapıya sahipti. Bu bulutumsu sıvının maddenin yeni bir hali olduğunu farketti ve bu hali, sıvı kristal, diye isimlendirildi [21]. Eğer fazlar arası geçişler sıcaklık değişimi ile gerçekleşiyorsa termotropik, yoğunluğa bağlı olarak gerçekleşiyorsa liyotropik olarak adlandırılır. Polimerik sıvı kristaller ise monomerlerden oluşmuştur. Termotropik sıvı kristaller teknik uygulamalarda kullanılırken, liyotropikler biyolojik sistemlerde çok önemlidir. Termotropik sıvı kristallerin nematik ve smektik olmak üzere iki fazı vardır [22].



Şekil 2.7 Katı, sıvı kristal ve sıvı fazlarının şematik gösterimi. Eliptik şekiller molekülleri sembolize etmektedir [23].

2.4.2.2 İnorganik Termokromik Materyaller

İnorganik termokromik materyaller genellikle geçiş metallerini içerirler. İnorganik bileşikler, kobalt, bakır ve kalay karışımları ile birlikte AgI, Ag_2Hg_4, HgI, HgI_2, $SrTiO_3$ gibi bileşiklerdir.

İnorganik termokromik maddeler boya ve mürekkep yapımında, polimer malzemeyi enjeksiyon ile kaplamada ve farklı bir uygulama olarak da döküm yapmada kullanılabilir [24]. Borularda veya mekanik aletlerde sıcaklık değişimlerini göstermek için inorganik termokromik boyalar tercih edilir. $CoCl_2$, $AgHgI_2$ ve birçok Cu, Co ve Sn kompleksleri yüksek sıcaklıkta renk değiştirerek kararabilen akıllı pencere sırları üretiminde kullanılmaktadır. Bu şekilde seralarda veya ofis binalarında sıcaklık dengeli tutulabilir. İnorganik maddeler daha geniş sıcaklık aralıklarında termokromik etki göstermelerine rağmen genellikle toksik olmaları nedeniyle birçok uygulamada kullanılamamaktadırlar [25].

2.4.3 Termokromik Ekler Katılmış Polimerik Materyaller

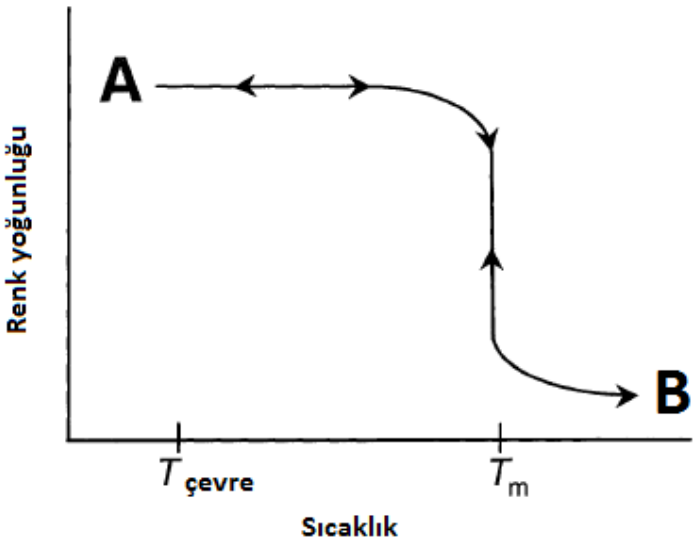
Mikrokapsüllenmiş löko boya-renk geliştiricisi- çözücü sistemleri, inorganik pigmentler ve konjüge polimerler bu gruba girer. Bunların içerisinde en önemli yeri Löko boya-renk geliştirici-çözücü sistemleri tutmaktadır [15].

2.4.3.1 Löko Boya – Geliştirici – Çözücü Sistemleri

Bu çalışmada kullanılan termokromik mürekkepler mikrokapsüllenmiş löko boya – geliştirici – çözücü sistemleri içermektedir.

Löko boya-geliştirici-çözücü sistemleri; elektron veren kromojenik bir bileşik (löko boya), elektron alıcı (geliştirici) ve matris bileşeni (çözücü) içerir [26]. En bilinen elektron veren kromojenik bileşikler, lakton halkası içeren fenilmetan ve floran türevleridir. Lakton halkası kapalı olduğunda renksiz löko form baskındır. Löko boyanın elektron alıcısı bir geliştirici ile reaksiyona girmesi lakton halkasının açılmasına ve zwitterion bir yapının oluşmasına neden olur. Bunun sonucu olarak boyanın konjuge π-elektron sistemi uzar ve maksimum absorbsiyon piki UV bölgesinden görünür bölgeye kayar ve boya renkli hale geçer. Uygun bir çözücünün eklenmesi renk oluşumunun sıcaklığa göre tersinir olmasını sağlar. Çözücünün erimiş hali renk oluşumu inhibe ederken katı hali renk oluşumuna izin verir [15].

Bu sistemde tersinir renk değişimi birbiri ile yarışan iki reaksiyon aracılığı ile olur. Bu reaksiyonlardan ilki boya ve geliştirici arasında diğeri geliştirici ile çözücü arasında gerçekleşir. Bu reaksiyonlardan ilki çözücünün katı formda olduğu düşük sıcaklıklarda gerçekleşir ve sonucunda renkli boya–geliştirici kompleksi oluşur. Daha yüksek sıcaklıklarda çözücü erir ve çözücü–geliştirici reaksiyonu baskın hale geçer ve lökoboya-geliştirici kompleksi bozulur ve sistem renksiz hale geçer. Löko boya termokromik mürekkepleri -15°C ile 65°C arasında aktifleşebilir [27]. Düşük sıcaklıklarda zayıf asidin löko boya ile kompleks oluşturması lakton halkasını açar ve renkli kompleks oluşur. Yüksek sıcaklıklarda çözücü erir, tuz ayrışır ve tersinir olarak zayıf asitle tepkimeye girer, bu durum pH'ı yükseltir. Bu pH değişikliği lakton halkasının kapanmasına neden olur ve renksiz olan löko form ortaya çıkar [19].

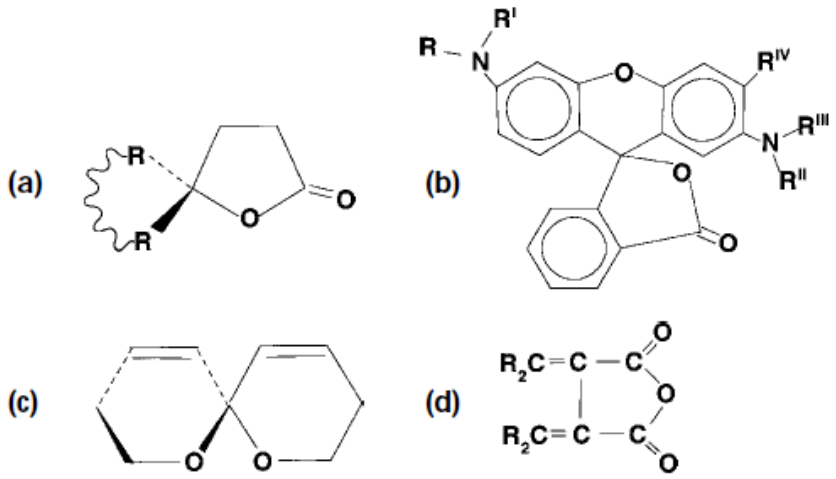


Şekil 2. 8 Üç bileşenli termokromik karışımın şematik gösterimi. A durumunda boya ve geliştirici katı halde etkileşim içindedirler. T_m sıcaklığında karışımın erimesi geliştiricinin çözücü içine dağılmasına (B durumu) ve rengin yok olmasına neden olur. Bu olay geridönüşlüdür [25].

Bu sistemlerde boya toplam kütlenin %5- 20'sini, geliştirici %10-50'sini oluştururken çözücü geri kalan bölümü oluşturur. Son karışıma kararlılığı artırmak için minör bileşenler katılır. Bu minör bileşenler çeşitli antioksidanlar olabileceği gibi boyanın ışık kararlılığını artırıcı UV absorblayıcılar da olabilir [25].

- Löko boya

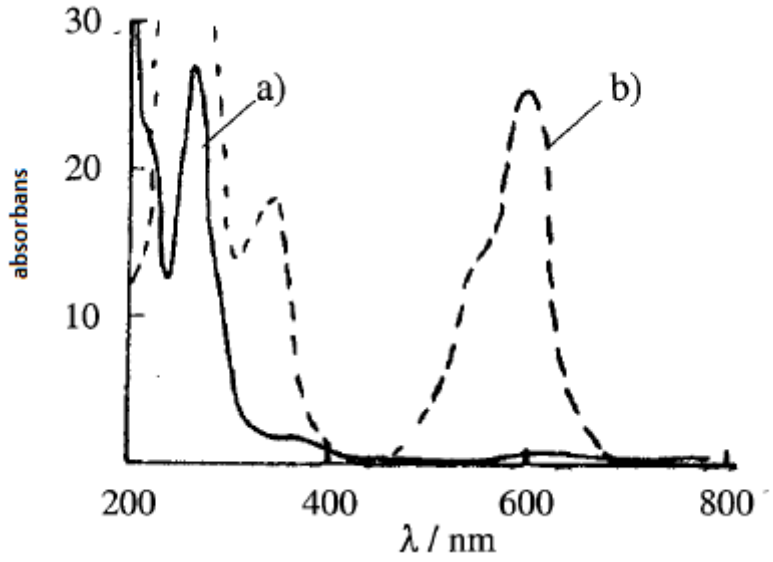
Belirli koşullarda renksiz olan boyalardır. Genellikle fluoranlar veya kristal viyole lakton, spiropiranlar veya fulgidler gibi spirolaktonlardır.



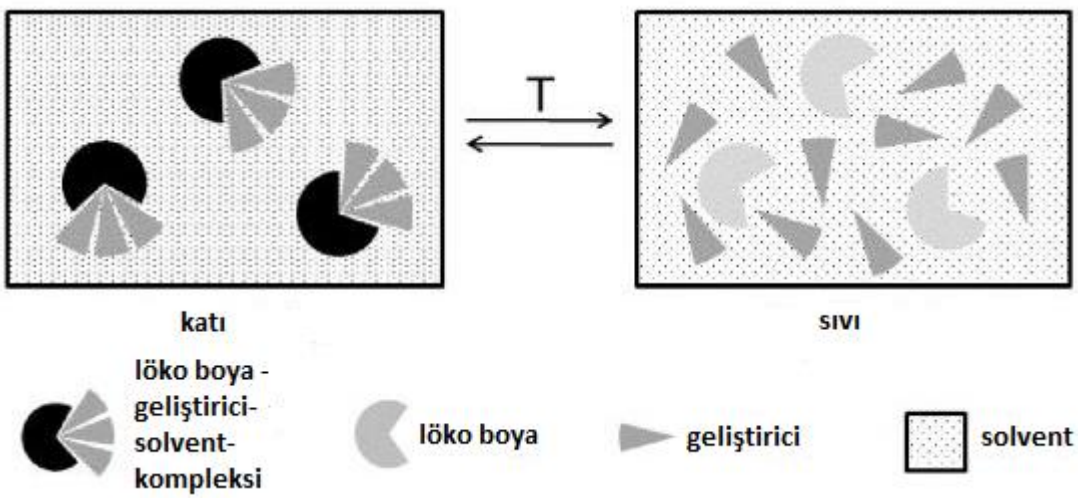
Şekil 2. 9 Löko boyalar a) spirolaktonlar b) fluoranlar c) spiropiranlar d) fulgidler [17].

Gerçekte bu boyalar termokromik değildir daha çok pH değişikliği ile renk değiştirirler. pH 4' den daha asidik ortamlarda protonlanmış renkli form baskındır. Çözelti daha alkali oldukça bileşik renksiz hale gelir [28].

En sık kullanılan löko boya 3,3-bis(p-N,N-dimetilaminofenil)-6-N, N-dimetilaminofitalid diğer adı ile kristal viyole laktondur(CVL). CVL' nin maksimum absorbsiyonu löko formdayken 280 nm iken halka açıldığında 620 nm' ye kadar ulaşır [25].

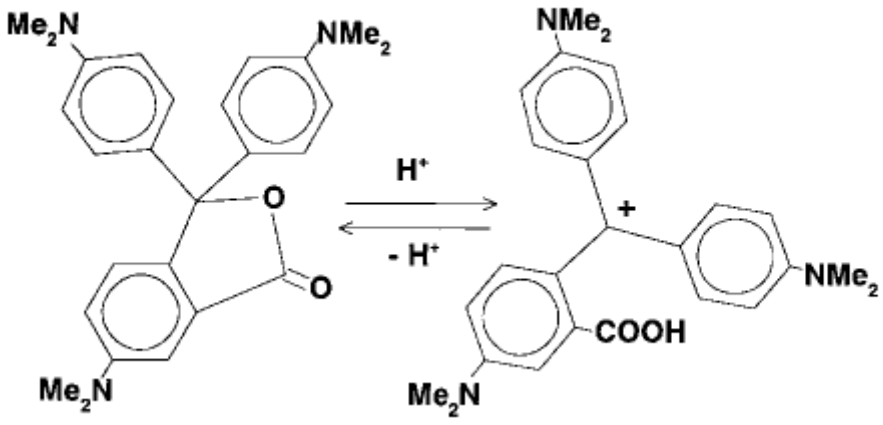


Şekil 2.10 a) CVL' nin asetonitril içinde ki UV – VİS spektrumu 280 nm' de tek bir pik gösteriyor. b) Asetik asit ile asitleştirilen CVL 570 nm' de minör bir pik ile 620 nm' de majör bir pik gösteriyor [25].



Şekil 2. 11 Termokromik lökoboya- geliştirici- solvent sistemlerinin çalışma mekanizması [29].

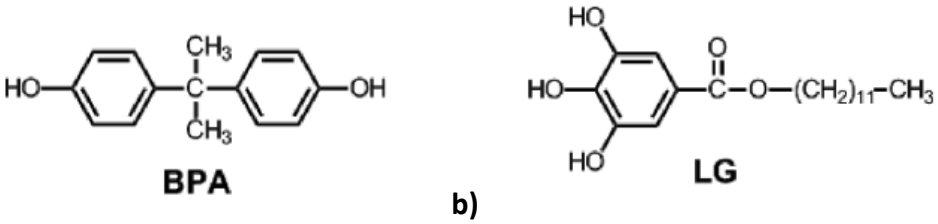
Kristal viyole lakton bir löko boyadır ve pH' e göre renk değiştirir. Lakton formunda renksizken protonlandığında (halka açıldığında) koyu bir renk alır [17].



Şekil 2. 12 Kristal viyolenin protonlanmasıyla konformasyon değişimi [17].

- Geliştirici

Renk geliştiricilere "elektron alıcı" denilse de gerçekte dengeyi etkileyebilecek proton vericilerdir. Tipik renk geliştiriciler bisfenol A, oktil p-benzoat, metil p-hidroksibenzoat, triazol ve 4-hidroksi kumarin türevleri ve tüm zayıf asitlerdir [17]. Son ikisi renk değişikliği hızı açısından fenollerden daha avantajlıdır. Bazı fenol türleri ışığa maruz kalınca solar [28]. Geliştiriciler, löko boyanın lakton halkasının açılmasına ve açık olarak kalmasına yardımcı olurlar.



Şekil 2. 13 a) bisfenol A b) lauril gallat geliştiricilerinin moleküler yapısı [29].

Zayıf asitler geridönüşümlü renk değişikliklerine neden olurken kuvvetli asitler geridönüşümsüz renk değişikliklerine yol açar. Bu bileşen termokromik malzemeye geridönüşümlü renk değiştirme sağlar ve son ürünün renk şiddetinden sorumludur [17].

- Çözücü

Löko boya – geliştirici komplekslerine çözücü ilavesi, katı ile sıvı arasındaki geçiş sırasında geridönüşümlü bir termokromik etkiye neden olabilir. Bu tip löko boya – geliştirici – solvent sistemleri genellikle katı halde renkli, sıvı halde renksizdir. Uygun solvent bileşenleri, 1- alkanoller, 1-alkilamidler ve alkil zinciri altı karbondan uzun 1-alkonik asitlerdir. Çözücü konsantrasyonu % 50-90 arasında değişir. Bu yüksek konsantrasyon sayesinde çözücünün erime sıcaklığı termokromik maddenin geçiş sıcaklığını kontrol eder [29].

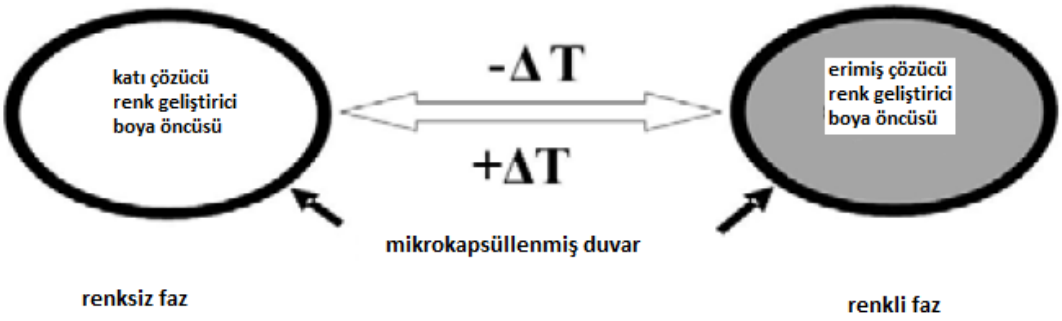
Literatürde tanımlanan çoğu çözücü komponent, bir yan zincirinde polar son grubu olan uzun hidrokarbon zincirinden oluşmaktadır. Bu yapı hidrokarbon zincirleri ile dispers – dispers etkileşim sağlarken, polar gruplar aracılığı ile polar – polar etkileşimler sağlar. Özellikle çözücü ile geliştirici arasında polar – polar etkileşimler gerçekleşir.

Çözücünün erime sıcaklığı karışımın kalanınıdan düşüktür. Çözücü karışımın %50 - 90 gibi büyük bir bölümünü oluşturduğu için çözücü katı formda iken boya ve geliştirici etkileşim içindedir ve renkli form baskındır. Sıcaklık artıp çözücü eridiğinde geliştirci – çözücü etkileşimi başlar ve renk kaybolur. Farklı erime sıcaklığına sahip çözücüler seçilerek termokromik boyanın renk değiştirme sıcaklığı istenildiği gibi ayarlanabilir.

- Mikrokapsülleme

Gerek termokromik sıvı kristaller gerekse termokromik organik boya karışımları renklendirme işleminde doğrudan kullanılamaz. Mikrokapsülleme; küçük katı parçacıkların, sıvı damlacıkların veya gaz baloncuklarının ince bir film tabakası ile veya kabukla kaplanması işlemidir. Mikrokapsüllerin boyutları genel olarak 1 – 1000 µm arasındadır. Üç bileşenli organik karışımlar için bu boyut genellikle <50 µm [17]. Mikrokapsüller polimer matris veya tabakanın içinde aktif bir çekirdek maddesi içeren küresel parçacıklardır. Mikrokapsüllemenin bazı avantajları vardır. Bunlardan biri, hassas renklendirici ajanları dış çevreden korumaktır. Bir diğer avantajı birden fazla termokromik madde bu şekilde birleştirilebilir. Termokromik materyalleri mikrokapsüllemede karmaşık koaservasyon ve interfasiyal polimerizasyon teknikleri kullanılır. Koaservasyon, çözünenen bir maddenin çözücü tarafından sarmalandıktan sonra bir miktar çözücüsünün uçurulması ile oluşan moleküler kümelenme sürecidir.

Kompleks koaservasyon sulu ortamda gerçekleşir ve su ile karışmayan sıvı ve katıların kapsüllenmesinde kullanılır. Termokromik karışım gibi suda çözünmeyen çekirdek maddesi ılık jelatin, arap zamkı gibi maddelerin içinde disperse edilerek su eklenir ve pH ayarlanır. İki zıt yüke sahip kolloid, damlacıkların etrafını sarar ve kapsüller [30].



Şekil 2. 14 Mikrokapsüllenmiş termokromik maddeler [30].

2.4.3.2 İnorganik Pigmentler

Metal tuzları ve metal oksitler gibi inorganik materyallerin termokromik etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. İnorganik pigmentlerdeki termokromik etki kristal yapının değişmesine bağlıdır. Örneğin bakır civa iyodür, $Cu_2(HgI_4)$, kırmızıdan kahverengine renk değiştirmesi düzenli yapıdan düzensiz yapıya geçmesi ile olur. Birçok inorganik pigment 100 ˚C'nin üzerinde termokromik etki gösterir ve geri dönüşümsüzdür [15].

2.4.3.3 Konjuge Polimerler

Konak polimerlerde termokromik etki oluşturmak için poli (3-alkil tiofen) kullanımı literatürde bildirilmiştir. Poli (3-alkil tiofen), sıcaklığa bağlı konformasyonel değişiklik gösteren konjuge π-elektron sistemi ile termokromik etki gösteren konjuge polimer grubuna aittir. Renk değiştirme sıcaklıkların ayarlayabilmek için kimyasal yapılarında modifikasyon yapılması gerekir. -35 ˚C ile +125 ˚C arasında gözle görülür şekilde dönüşümlü renk değiştiren bi grup poli (3-alkil tiofen) bildirilmiştir [15].

2.5 Suda Çözünen Biyouyumlu Polimerler

Suda çözünen biyouyumlu polimerlerin yiyecek, ilaç, tekstil, su arıtımı gibi bir çok endüstriyel uygulamada ve sağlık sektöründe kullanımları bulunmaktadır. Suda çözünen biyouyumlu polimerler (1) sentetik, (2) doğal olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Bu bölümde suda çözünen biyouyumlu sentetik polimerler üzerinde durulacaktır.

Hidrojeller su ile şişebilen ve suda çözünmeyen çapraz bağlı hidrofilik polimerler ağıdır. Ekstraselüler matrise olan benzerlikleri nedeni ile ilaç taşınımı, doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalarda sıkça kullanılmaktadırlar.

Son yıllarda biyomedikal uygulamalar için in situ hidrojel oluşturabilen uygulamalar geliştirilmiştir. Özellikle minimum invaziv uygulama ile kompleks şekillerin hazırlanmasına izin verdiği için in situ jelleşme tercih edilmektedir.

2.5.1 İn Situ Oluşan Hidrojeller

In situ hidrojel oluşumu, jel öncüllerinin toksik olmaması, jelleşmenin toksik ürün oluşturmaması ve sıcaklığı arttırmaması durumunda vücutta gerçekleşebilir. Jel oluşturan solüsyonların çevre dokulara akmaması ve işlemin uzamaması için jelleşmenin birkaç dakika içinde gerçekleşmesi gerekir [31].

İn situ jelleşme fiziksel veya kimyasal çapraz bağlanma yöntemleri ile gerçekleşebilir. Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerde çapraz bağlanma hidrofobik etkileşimlerle, iyonik etkileşmelerle, hidrojen bağları ile veya inklüzyon kompleksleri ile olabilir. Fiziksel çapraz bağlanma ile oluşan hidrojellerin mekanik dayanıklılıkları düşüktür. Yüksek mekanik dayanıklılık gerektiren durumlarda kimyasal çapraz bağlanma tercih edilir. Kimyasal çapraz bağlanmada reaktif gruplara sahip çözünebilen jel öncüllerinden yararlanılır. Polimer zincirindeki bu reaktif gruplar konjugasyonla veya uç grup fonksiyonlandıma ile karşılaşır. Alternatif olarak konjuge gruplar, radikal başlatıcılar veya enzimler aracılığı ile kovalent bağ oluşturabilir. Her türlü uygulamada kimsayal tepkimelerin minimum istenmeyen yan tepkimeler oluşturması istenir. Çapraz bağlayıcı ajanlar ve çapraz bağlanmamış monomerler jelde kalacağı için bunların toksik olmaması istenir [32].

2.5.2 Suda Çözünen Biyouyumlu Sentetik Polimerler

Doğal polimerler sentetik polimerlerle karşılaştırıldığında, biyouyumluluk, biyobozunurluk ve biyoaktivite gibi avantajlara sahiptir. Ancak gerek düşük mekanik güçleri gerekse hızlı yok edilmelerinden dolayı tercih edilmemektedirler. Bu durumda biyouyumlu biyomateryal olarak sentezi iyi çalışılmış, modifiye edilebilme özelliklerine sahip sentetik polimerler dikkat çekmektedir. Bu polimerler hidrolizle ve enzimatik aktivite ile yıkılabilmekte ve özellikleri istenen uygulamaya göre şekillendirilebilmektedir. Medikal uygulmalarda kullanılan biyobozunur bir polimerde istenen en önemli özellik yalnızca fiziksel veya kimyasal uyumlu olması değil aynı zamanda vücuttaki dokularla temas ettiği zaman göstereceği davranışlarıdır.

Biyouyumluluk; bir madde ile organizma arasında her iki tarafta da istenmeyen etkilerin görülmediği ilişkidir. Biyomateryalin kendisi veya parçalanması ile oluşan yan ürünleri herhangi bir immün tepki oluşturmamalıdır [33].

2.5.2.1 Polivinil Prolidon (PVP)

Moleküler ağırlığı 40,000 ile 360,000 arasında değişen suda çözünenen bir polimerdir. Vinilpirolidonun su veya izopropanolde polimerizasyonu ile üretilir. Aktif bir maddenin biyouyumluluğunu arttırmanın bir yoluda PVP ekleyerek çözünürlüğünü arttırmaktır. Efervesan tabletler için iyi bir bağlayıcıdır.

2.5.2.2 Polivinil Alkol (PVA)

Yapısında bir hidroksil grubu vardır. PVA, vinil asetatın polivinil asetata (PVac) polimerleştirilmesi ve sonra hidrolizlenmesi ile sentezlenir. Hidrolizlenme derecesi ve yapısındaki asetat gruplarının miktarı çözünürlüğüne ve kristalleşmesine etki eder. Su gibi polar ve hidrofilik çözücülerde kolaylıkla çözünür. Toksik olmaması, karsinojenik olmaması, biyoyapışkan özellikleri PVA'yı biyomateryaller için ideal bir aday yapmaktadır [34]. Yapısında çift bağ bulunmaması nedeni ile redoks polimerizasyonla oluşturulacak in situ hidrojel oluşumuna uygun değildir.

2.5.2.3 Poliakrilik Asit (PAA)

Su arıtımı, süper emicilik (örn. tek kullanımlık çocuk bezleri) gibi birçok endüstriyel uygulaması olan biyobozunur suda çözünen bir polimerdir. PAA'nın benzersiz bir özelliği pH 5'te sıvı olması ve pH 7'de jel oluşturmasıdır. Poliakrilik asit bazlı polimerler daha çok kontrollü salınım yapan tablet, oral süspansiyonlar gibi oral ve mukoza ile temas eden uygulamalarda kullanılırlar.

2.5.2.4 Poliakrilamidler

Akrilamid monomerinden oluşan sentetik bir polimerdir. Monomeri akrilamid bir nörotoksin iken poliakrilamid toksik değildir. Jel polimerizasyonu, amonyum persülfat kullanılarak ve tepkime N,N,N'N'-tetrametilendiamin (TEMED) kullanılarak gerçekleşir. Jel elektroforezde destekleyici matris olarak kullanılır.

2.5.2.5 N- (2-hidroksipropil) Metakrilamid (HPMA)

Hidrofilik, immün tepki oluşturmayan ve toksik olmayan bir sentetik polimerdir. Dolaşım sisteminde uzun süre kalabilmelerinden dolayı düşük moleküler ağırlıklı ilaçların taşınmasında kullanılır. Özellikle kanser ilaçlarının hedeflenen kanserli hücrelere taşınmasında kullanılır.

2.5.2.6 Divinil Eter Anhidrit (DIVEMA)

Tümorlere karşı antitümör etki gösteren suda çözünen bir polimerdir. DIVEMA'nın biyolojik etkileri genellikle makrofaj, doğal katil hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini uyarmak şeklindedir.

2.5.2.7 Polioksazolin

Peptidlere benzer yapısı ile son zamanlarda biyomedikal araştırmalarda dikkat çekmektedir. Alkil grubu değiştirilerek fiziko kimyasal özellikleri değiştirilebilir. Yapıştırıcı ve kaplama formülasyanlarında ve ilaç salınım sistemlerinde kullanılır. Ayrıca nanoboyuttaki sistemlerin, sıcaklık duyarlı sistemlerin hazırlanmasında ve gen taşıma sistemlerinde de kullanılır.

2.5.2.8 Polifosfatlar

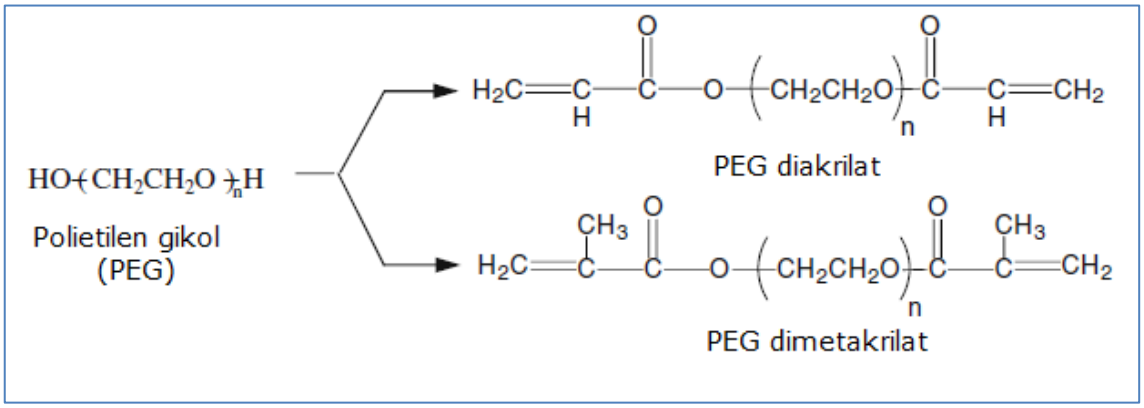
Biyobozunur polifosfatlar, ilaç taşıma, gen taşıma ve doku mühendisliği alanlarında kullanılmaktadır. Bu polimerlerde karbon veya oksijen atomuna bağlı fosfat atomlarından oluşan bir omurga vardır. Bu polimer grubunun eşsizliği ona farklı biyobozunurluk hızları ve farklı moleküler ağırlıklar kazandıran yan gruplarla bağlanmasını sağlayan fosforun kimyasal reaktivitesidir.

2.5.2.9 Polifosfazenler

Ana zincirinde inorganik bir parça ve her bir tekrar grubunda iki aktif klorür grubu olan polimerlerdir. Bu klorür gruplarının yer değiştirmesiyle polifosfazenlerin fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri ayarlanabilir. Nano liflerin ve hidrojellerin oluşturulmasında kullanılırlar. Bazı iyonik gruplara sahip suda çözünen polifofazenler, ilaç taşınmasında kullanılmak üzere hidrojel mikroküreler veya nanoküreler formüle etmek için de kullanılırlar [34].

2.5.2.10 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol (PEG) diğer adıyla polioksietilen veya polietilen oksit , ilaç sanayi ve tıp alanlarında en çok kullanılan hidrojellerden biridir. Yine PEG türevleri olan polietilen glikol metakrilat (PEGMA) , polietilen glikol dimetakrilat (PEGDMA) ve polietilen glikol diakrilat (PEGDA) da yaygın olarak kullanılmaktadır. PEG hidrojellerinin, yüksek biyouyumlulukları, çevre dokulara toksik etkilerinin olmamaları ve suda çözünme gibi özellikleri bu jelleri ilaç salınım sistemleri için iyi bir aday yapmaktadır [35].



Şekil 2. 15 Polimerize olarak biyomateriyal uygulamalarında hidrojel ağları oluşturan PEG makromeri ve di(met)akrilat türevlerinin yapısı [35].

PEG hidrojellerini oluşturmak için çeşitli metotlar olmasına rağmen kimyasal veya kovalent olarak oluşturulan jellerin daha kararlı oldukları ve ayarlanabilir geçirgenlik, su miktarı, elastikiyet ve bozunma hızına sahip oldukları görülmüştür. Genellikle kovalent çapraz bağlanmış PEG hidrojellerinin sentezi şu yollardan biri ile olur: zincir uzama, aşamalı büyüme veya zincir ve basamak uzama karışımı. Genellikle bu ağlar PEG'in fonksiyonel grupları tarafından (örn: PEG- di(met)akrilat) oluşturulur. Polimerizasyon, başlatıcı moleküllerin ışıkla parçalanması ile veya redoks tepkimelerindeki termal enerji ile üretilen serbest radikaller gibi reaktif merkezler tarafından başlatılır. Bu serbest radikaller PEG makromolekülündeki doymamış vinil bağları aracılığı ile zincir polimerizasyonu başlatır [36]. Kovalent bağlanma ve jelleşme PEGDA gibi birden fazla akrilat grubunun olması durumunda indüklenir bu sistemlerde jelleşme 1-2 dakika gibi çok kısa sürede gerçekleşir. Protenlerin ve hücrelerin in sitü kapsüllenmesinde kullanılabildiğinin keşfinden beri PEGDA hidrojellerin fotopolimerizasyonu da doku mühendisliği, rejeneratif tıp için yaygın olarak kullanılmaktadır [37].

Bu çalışmada gerek biyouyumluluk özelliği, gerek suda çözünmesi gerekse in situ radikal polimerizasyonu uygunluğu nedeni ile PEGDA polimeri ile çalışmayı tercih edilmiştir.

2.6 Radikal Polimerizasyon

Birçok yükseltgenme indirgenme tepkimesi polimerizasyonu başlatabilecek radikaller oluşturabilir. Bu tip polimerizasyon başlatmaya redoks polimerizasyon veya radikal polimerizasyon denir. Redoks polimerisyonu şu özelliklere sahiptir.

- Çok kısa indükleme süreci
- Çok düşük aktivasyon enerjisi
- Polimerizasyon kontrolünün düşük sıcaklıklarda kolay olması ve diğer polimerizyon tepkimelerine göre daha kısa sürede daha verimli bir şekilde yüksek moleküler ağırlıklı polimer eldesi
- Çoğu tepkime iyonik kökenli olduğu için sulu sistemlerde gerçekleşir. Solvent olarak su kullanılırsa ucuz, temiz ve çevre dostu bir solvent kullanılmış olur.

- Redoks polimerizasyonu, redoks tepkimelerinde oluşan ara geçiş radikallerinin varlığını göstermek için doğrudan deneysel bir kanıt oluşturur [38].

2.6.1 Radikal Polimerizasyon Aşamaları

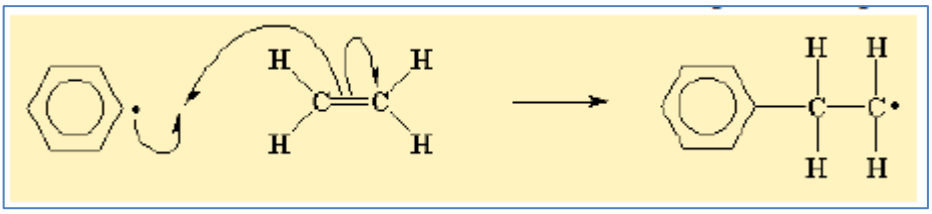
Katılma polimerizasyonunun en önemli tiplerinden biri çiftleşmemiş elektron içeren elektriksel olarak nötral serbest radikallerle başlatılan polimerizasyondur. Karbon – karbon çifte bağının göreli olarak düşük kararlılığa sahip olması nedeniyle özellikle serbest radikallerle kolayca tepkime verebilir. Radikal polimerizasyonun başlaması için gerekli olan radikaller termal olarak ortaya çıkabildikleri gibi radyasyon etkisi veya kimyasal olarak ortaya oluşabilirler. Serbest radikal polimerleşmesi üç aşamadır.

2.6.1.1 Başlatıcı Sistemleri

Birçok bileşiğin parçalanması sonucu serbest radikallerin oluştuğu iyi bilinir. Bu tip parçalanmalarda oluşan radikaller genel olarak polimerizasyonun başlatılmasında kullanılır [39]. Başlangıçta monomer molekülleri çeşitli yöntemler kullanarak radikal haline dönüştürülür. Radikal oluşumu, ısı, radyasyon, fotokimyasal veya çeşitli başlatıcılar ile sağlanır. Bu amaçla ortamda radikal oluşturmak için en yaygın yöntem ortama dışarıdan bir başlatıcı eklemektir. Başlatıcı, radikal oluşturarak vinil grubundaki çift bağa atak yaparak polimerizasyonu başlatır. Başlatıcı olarak çeşitli peroksitler, diazo bileşikler ve redoks çiftleri kullanılır [40].

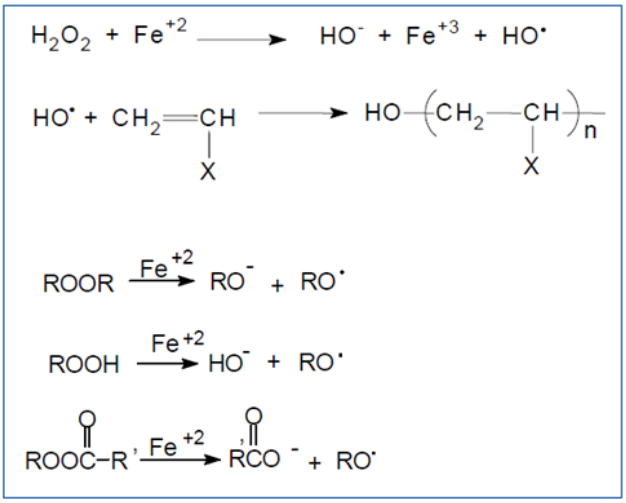
- Peroksitlerin bir indirgenme ajanı ile birleştirilmesi

Gerek endüstriyel, gerekse temel araştırmalarda üstün kimyasal başlatıcılar arasında peroksi bileşikleri yer alır. Bu bileşikler O-O bağı içerirler [39]. Peroksit başlatıcılardan en yaygın kullanılanı benzil peroksittir. Bu başlatıcı ısı ile kolaylıkla parçalanarak serbest radikal oluşturmaktadır. Aşağıdaki şekil ısı etkisi ile iki serbest radikale dönüşen benzil peroksitin monomere atak yapmasını göstermektedir [40].



Şekil 2. 16 Benzil peroksit radikalinin monomere atağı [40].

Peroksitlerin bir indirgenme ajanı ile birleştirilmesi radikal oluşumunun genel bir yoludur. Örneğin hidrojen peroksitin demir iyonu ile reaksiyonu sırasında demir iyonundan peroksit iyonuna elektron transferi gerçekleşir ve bu da peroksitin serbest radikal ve bir anyona parçalanmasına neden olur. Oluşan serbest radikal daha sonra monomer ile reaksiyona girerek polimer zincirinin büyümesine neden olur. Polimerizasyon ilerledikçe polimer zinciri büyür ve molekül ağırlığı artar.

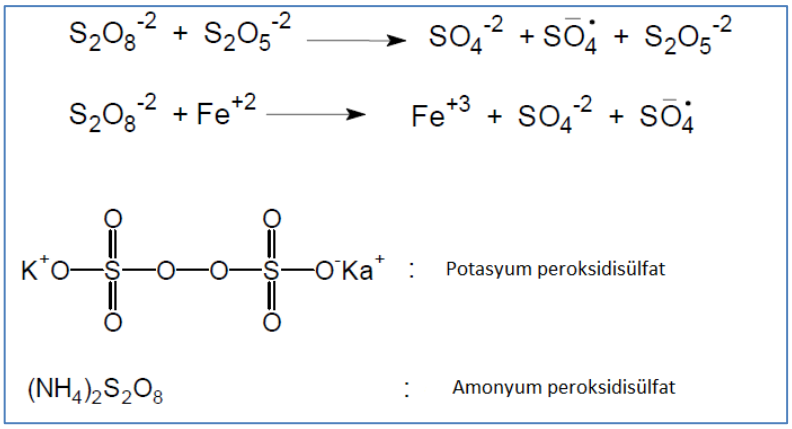


Şekil 2. 17 Hidrojen peroksitin demir iyonu ile reaksiyonu ve demir iyonun diğer organik peroksitlerin bozunmasına etkisi [38].

Demir iyonu yerine Cr_2^+, V_2^+, Ti_3^+, Co_2^+ ve Cu^+ kullanılabilir

- İnorganik indirgeyici ve inorganik yükseltgeyici karşımı

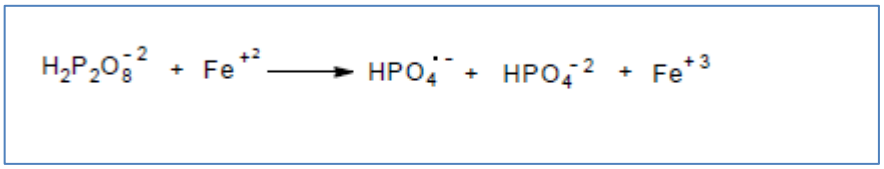
Çeşitli inorganik indirgeyici ile inorganik yükseltgeyicinin karşımı radikal polimerizasyona neden olur.



Şekil 2. 18 İnorganik indirgeyici ve yükseltgeyicilerin radikal polimerizasyon başlatması [38].

- Peroksidifosfat sistemleri

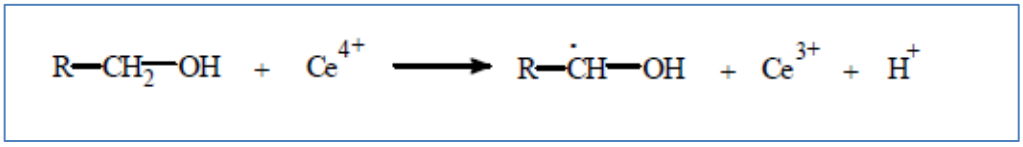
Vinil polimerizasyon için bir başka suda çözünen başlatıcı peroksidifosfatlardır.



Şekil 2. 19 Peroksidifosfat demir (II) reaksiyonu [38].

- Organik – inorganik redoks çiftleri

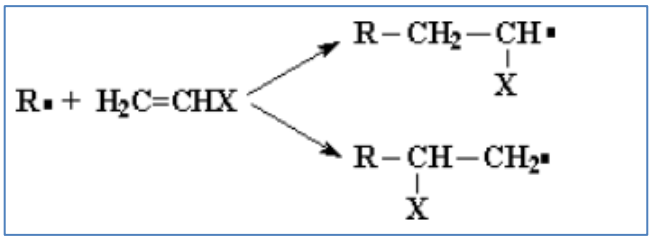
Organik – inorganik redoks çiftleri genellikle organik bileşeni yükseltgeyerek polimerizasyonu başlatır [38].



Şekil 2. 20 Alkolün Ce^{4+} ile yükseltgenmesi [38].

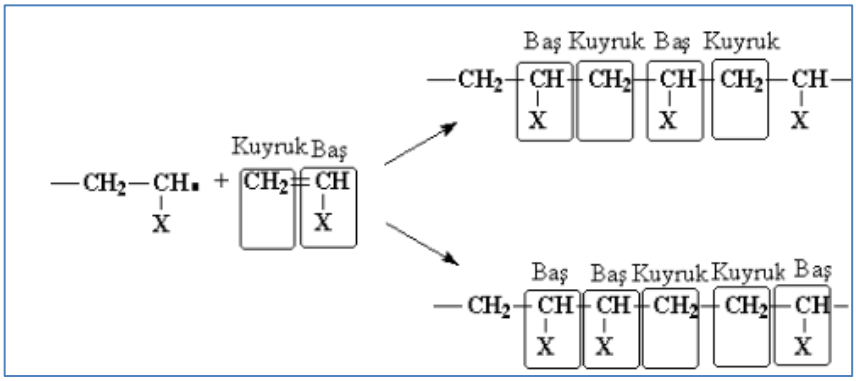
2.6.1.2 İlerleme

Serbest bir radikalin vinil monomere katılması için iki olası durum söz konusudur.



Şekil 2. 21 Serbest bir radikalin vinil monomere katılması [39].

Reaksiyonlarda kararlı ürün hangisi ise onun oluşma ihtimali yüksektir. Çiftleşmemiş elektron X ile konjugasyona girebilecekse I, aksi takdirde II numaralı reaksiyon gerçekleşir. Reaksiyonun ilerlemesi sırasında monomer zincir, baş- kuyruk, baş- baş veya kuyruk- kuyruk birleşmesi şeklinde ilerleyebilir.

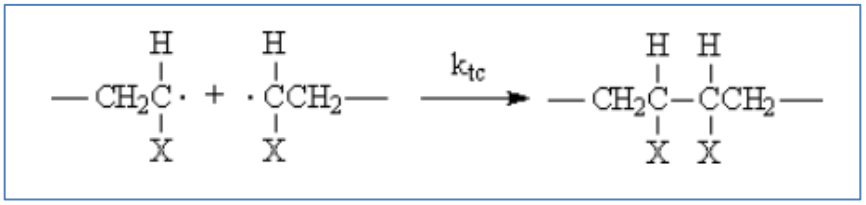


Şekil 2. 22 Baş- kuyruk ve baş- baş reaksiyon ilerlemeleri [39].

Polimerizasyon ilerledikçe polimer zinciri büyür ve molekül ağırlığı artar. Polimerizasyonun bu aşamasında artık ortamda monomer sayısı azalmaya başlar ve bu nedenle ortamdaki radikaller sönümlenmeye başlar [40].

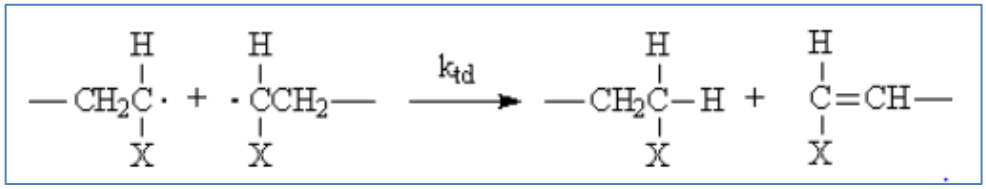
2.6.1.3 Sonlanma

Radikallerin ortadan kalkma aşaması iki şekilde olabilir. Bu yollardan birincisinde iki zincir birleşerek sonlanma gerçekleşir.



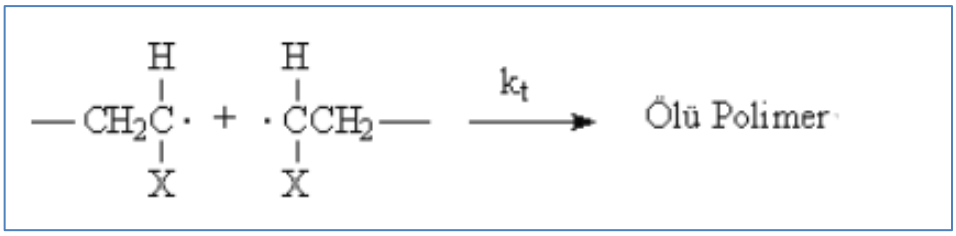
Şekil 2. 23 İki zincirin birleşmesi ile sonlanma [39].

İkinci yolda ise hidrojen transferi ile iki polimer molekülü oluşur.



Şekil 2. 24 Hidrojen transferi ile iki polimer oluşumu [39].

Sonlanma nasıl olursa olsun sonuçta ölü polimerler meydana gelir [39].

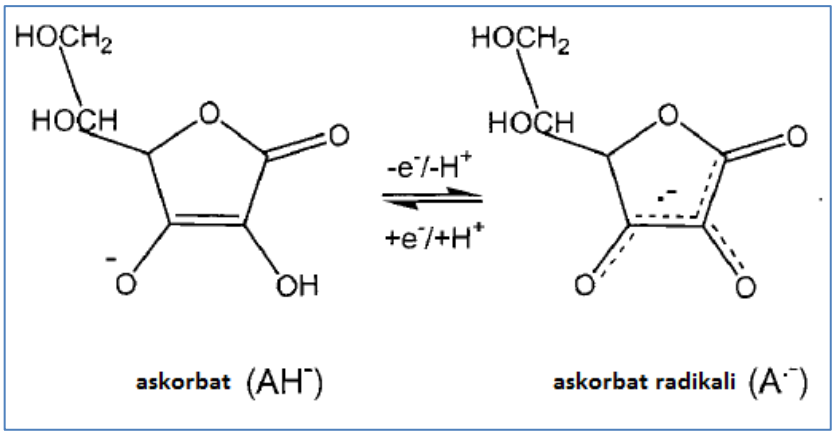


Şekil 2. 25 Ölü polimer oluşumu [39].

2.6.2 Serbest radikal oluşumunda askorbik asitin rolü

Demir II (ferröz) iyonu, $OH^{\cdot}$ radikali üretmek için H_2O_2'i indirgeyip demir III (ferrik) iyonuna döndüğünde askorbik asit (C vitamini) ferrik iyonunu tekrar ferröz iyonuna çevirir ve kendisi okside askorbik aside dönüşür böylece yeniden oluşan ferröz iyonu ile yeni bir $OH^{\cdot}$ radikali üretimini sağlar [41].

Geçiş metal iyonlarının askorbat tarafından indirgenmesi ve indirgenen metal iyonlarının H_2O_2 veya lipit peroksitlerle (LOOH) reaksiyona girmesi, hidroksil radikallerinin veya lipit alkoksil radikallerin ($LO^{\cdot}$) artışına neden olur [42].



Şekil 2. 26 Askorbatın (AH^-) askorbil radikaline ($A^{\cdot-}$) yükseltgenmesi [42].

Çalışmamızın bir bölümünü, radikal polimerizasyonla in situ elde edilen biyouyumlu hidrojellerin fiziksel ve mekanik ölçümlerinin yapılması, oluşturmaktadır. Bu ölçümlerin yapılabilmesi için reometre cihazı malzemelerin viskoelastik davranışlarını ölçmektedir. Bir sonraki bölümde viskoelastik davranışlara değinilmiştir.

2.7 Viskoelastisite

Elastisite, stres uygulanan malzemenin bağlarının uygulanan strese paralel olarak gerilmesi ile bağlantılı olarak oluşan enerji sonucu ortaya çıkan bir kavramdır. Bir dış kuvvetle denge konumlarını değiştirmeleri için zorlanan bağlardaki atomlar bu enerjiyi potansiyel enerji olarak depolamaktadırlar. Dış kuvvetin ortadan kaldırılmasından sonra moleküller gevşemeye başlar ve minimum enerji konfigürasyonlarına dönerler. Düşük kayma gerilimi altında, malzemenin deformasyon hızı moleküllerin uygulanan kayma gerilimi yönünde yeniden konumlanmaları için geçen karakteristik zamana kıyasla oldukça yavaştır. Bu yüzden bağlarda esneme olmamakta ve malzeme sadece viskoz özellik göstermektedir. Uygulanan ortalama kayma gerilimi değerlerinde bazı moleküllerin bağları kırılır bazılarınınki ise esner. Viskoz ve elastik davranışın bir arada görüldüğü bu olgu viskoelastisite kavramıyla tanımlanır. Malzemenin elastik davranışını incelemek için, malzemenin uygulanan kayma gerilimi altında gösterdiği tepki (creep) ve gerilimin kaldırılması ile malzemenin eski haline dönmesinin (recovery) gözlendiği creep ve recovery testleri uygulanmaktadır. Creep ve recovery testlerde belirli bir zaman aralığında basamak fonksiyonu şeklinde sabit stres uygulanmakta, böylece malzemede meydana gelen deformasyon ve ardından stres kaldırıldıktan sonra

malzemenin eski haline döndüğündeki davranışları zamanın fonksiyonu olarak ölçülmektedir.

Deforme olan malzeme iki limit durumda tepki meydana getirir;

i- Tüm enerjisini potansiyel enerji olarak depolar ve salınımdan sonra aniden orijinal yapısına döner, ii- Uygulanan stres altında tersinmez bir şekilde deforme olur. İlk durumun gözlendiği malzemeler ideal katılar olarak tanımlanırlar [43].

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Termokromik mürekkep tip 25 - Matsui

Termokromik mürekkep tip 27 - Matsui

PBS tablet - Sigma Aldrich

PEGDA polimeri Mn=575 dalton - Sigma Aldrich

PEGDA polimeri Mn=700 dalton - Sigma Aldrich

PEGDA polimeri Mn=6000 dalton - Sigma Aldrich

PEGDA polimeri Mn=20000 dalton - Sigma Aldrich

N- vinyl caprolactam Mw=139,19 dalton - Sigma Aldrich

Demir II glukonat hidrat - Sigma Aldrich

Hidrojen peroksit %50'lik - Düzey Lab

Askorbik asit - Sigma Aldrich

Mikropipetler - Eppendorf

Mikropipet uçları - Eppendorf

Saf su - Milipore MiliQ

Manyetik karıştırıcı - Heildolph

Hassas terazi - Ohaus

pHmetre - Ohaus

Termokapıl - Heildolph

Reometre CVOR 150 – Anton Paar

3.2 Yöntem

3.2.1 El Üzeri ve Antekübital Fossa Sıcaklık Ölçümleri

Değişik yaş gruplarından, farklı cinsiyette, egzersiz yapmamış ve normal kiloya sahip 20 kişi üzerinde Heildolph marka termokapıl kullanılarak önce el üstü dorsal metakarpalların üzerindeki deriden ve altından damar geçmeyen deri üzerinden sonra antkübital fossada sefalik ve bazilik toplardamarların üzerindeki deriden ve altından damar geçmeyen bölgeden sıcaklık ölçümleri alınmıştır. Alınan sıcaklık ölçümleri Çizelge 4.1' de verilmiştir.

3.2.2 Farklı Fiziksel ve Mekanik Özelliklere Sahip İn Situ PEGDA Hidrojellerinin Hazırlanması

3.2.2.1 Stok Çözeltilerin Hazırlanması:

Değişik molekül ağırlıklarında ve değişik oranlarda PEGDA polimeri ile hazırlanacak tüm spreylerde aynı 2 stok çözelti kullanılacaktır. Bu stok çözeltilerden ilki redoks bileşenlerinden biri olan hidrojen peroksiti, ikincisi öbür bileşen olan demir (II) glukonatı içermektedir.

Stok çözeltiler hazırlamak için 10 PBS tablet 2 litre distile suda çözülerek pH 7.4'de fosfat tamponlu tuz çözeltisi hazırlandı.

1. Stok çözeltinin hazırlanması:

1. stok çözelti içerisine 560ppm hidrojen peroksit koymak için %50'lik hidrojen peroksitten 1,12 g alındı üzerine 3 g askorbik asit eklendi. Karışım fosfat tamponu tuz çözeltisi ile 1000 ml tamamlandı. Bu şekilde askorbik asit derişimi 3000 ppm'e ayarlandı. [44]. Çözeltiye 30 g su bazlı 33 ˚C'de renk değiştiren tip 27 termokromik mürekkep eklendi [1]. Manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

2. Stok çözeltinin hazırlanması:

2. stok çözelti içerisine 1000 ppm demir (II) glukonat hidrat koyabilmek için 1 g demir glukonat hidrat tartıldı. Üzerine 3 g askorbik asit eklenerek askorbik asit derişimi 3000 ppm'eayarlandı ve karışım fosfat tamponu tuz çözeltisi ile 1000 ml'ye tamamlandı. Çözeltiye 30 g su bazlı 33 ˚C'de renk değiştiren tip 27 termokromik mürekkep eklendi

%5'lik PEGDA (Mn 575) hazırlanması:

2.5 ml PEGDA (Mn 575) mikropipet ile çekildi üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml 'ye tamamlandı.

2.5 ml PEGDA (Mn 575) mikropipet ile çekildi üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml 'ye tamamlandı.

%5'lik PEGDA (Mn 700) hazırlanması:

2.5 ml PEGDA (Mn 700) mikropipet ile çekildi üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

2.5 ml PEGDA (Mn 700) mikropipet ile çekildi üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

%5'lik PEGDA (Mn 6000) hazırlanması:

2.5 g PEGDA (Mn 6000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

2.5 g PEGDA (Mn 6000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

%5'lik PEGDA (Mn 20000) hazırlanması:

2.5 g PEGDA (Mn 20000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

2.5 g PEGDA (Mn 20000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

%0.5'lik VCL (M_W 139,19) hazırlanması

0.25 g VCL (M_W 139,19) hassas terazi ile tartıldı üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.
0.25 g VCL (M_W 139,19) hassas terazi ile tartıldı üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 50 ml'ye tamamlandı.

%10'luk PEGDA (Mn 575) hazırlanması:

2.5 ml PEGDA (Mn 575) mikropipet ile çekildi üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml'ye tamamlandı.
2.5 ml PEGDA (Mn 575) mikropipet ile çekildi üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml'ye tamamlandı.

%10'luk PEGDA (Mn 700) hazırlanması:

2.5 ml PEGDA (Mn 700) mikropipet ile çekildi üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml'ye tamamlandı.
2.5 ml PEGDA (Mn 700) mikropipet ile çekildi üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml'ye tamamlandı.

%10'luk PEGDA (Mn 6000) hazırlanması:

2.5 g PEGDA (Mn 6000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml 'ye tamamlandı.
2.5 g PEGDA (Mn 6000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml 'ye tamamlandı.

%10'luk PEGDA (Mn 20000) hazırlanması:

2.5 g PEGDA (Mn 20000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 1. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml'ye tamamlandı.
2.5 g PEGDA (Mn 20000) hassas terazi ile tartıldı üzerine 2. Stok çözeltiden eklenerek 25 ml'ye tamamlandı.

3.2.2.2 Deney Prosedürünün Uygulanması

Çizelge 3.1 Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda PEGDA karışımları içeren spreylerin hazırlanması

SPREY KARIŞIMI	1. SPREY ŞİŞESİ	2. SPREY ŞİŞESİ
1	1. stok çözelti ile hazırlanan %5 lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5 lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.
2	1. stok çözelti ile hazırlanan %5 lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. sprey şişesine: 2. stok çözelti ile hazırlanan %5 lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.
3	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.
4	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.
5	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.
6	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.
7	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.

Çizelge 3.1 Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda PEGDA karışımları içeren spreylerin hazırlanması (devamı)

SPREY KARIŞIMI	1. SPREY ŞİŞESİ	2. SPREY ŞİŞESİ
8	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'lık PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'lık PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.
9	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.
10	1.stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2.stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.
11	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.
12	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.
13	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.
14	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.
15	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.

Çizelge 3.1 Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda PEGDA karışımları içeren spreylerin hazırlanması (devamı)

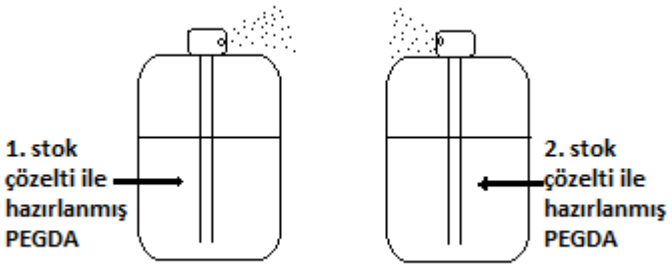
SPREY KARIŞIMI	1. SPREY ŞİŞESİ	2. SPREY ŞİŞESİ
16	1.stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.
17	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.
18	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.
19	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn700) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.
20	1. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 3ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %10'luk PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 3ml konuldu.
21	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 2.25ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 0.75 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 1.5ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %0.05'lik VCL çözeltisinden 1.5ml konuldu.
22	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 2.25ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 0.75 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 1.5ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %0.05'lik VCL çözeltisinden 1.5ml konuldu.

Çizelge 3.1 Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda PEGDA karışımları içeren spreylerin hazırlanması (devamı)

SPREY KARIŞIMI	1. SPREY ŞİŞESİ	2. SPREY ŞİŞESİ
23	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 2.25ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 0.75 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 1.5ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %0.05'lik VCL çözeltisinden 1.5ml konuldu.
24	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 2.25ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 0.75 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 1.5ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %0.05'lik VCL çözeltisinden 1.5ml konuldu.
25	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 2.25ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 0.75 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 1.5ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %0.05'lik VCL çözeltisinden 1.5ml konuldu.
26	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 2.25ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 0.75 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 1.5ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %0.05'lik VCL çözeltisinden 1.5ml konuldu.
27	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 2ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 1 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 1ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltiden 2ml konuldu.

Çizelge 3.1 Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı oranlarda PEGDA karışımları içeren spreylerin hazırlanması (devamı)

SPREY KARIŞIMI	1. SPREY ŞİŞESİ	2. SPREY ŞİŞESİ
28	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 2ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 1 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltisinden 1ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltiden 2ml konuldu.
29	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 2ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 1 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 1ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltiden 2ml konuldu.
30	1. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn20000) çözeltisinden 2ml ve 1. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 1 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan %5'lik PEGDA (Mn6000) çözeltisinden 1ml ve 2. stok çözelti ile hazırlanmış %5'lik PEGDA (Mn700) çözeltiden 2ml konuldu.
31	1. stok çözelti ile hazırlanan %15'lik PEGDA (Mn575) çözeltisinden 3 ml konuldu.	2. stok çözelti ile hazırlanan%15'lik PEGDA (Mn220000) çözeltisinden 3 ml konuldu.



Şekil 3. 1 Stok çözeltiler

Hazırlanan her iki şişe içindeki çözeltiler aynı anda petri kabı üzerine püskürtüldü. İn situ hidrojel oluştu. Oluşan hidrojelin mekanik ve fiziksel özellikleri gözlemlendi. Viskoelastik davranışları reometre cihazı ile ölçüldü. Mekanik ve fiziksel özelliklerin gözlemlenmesi ve viskoelastik davranışların reometre cihazı ile ölçülmesi tüm hazırlanan spreyler için 3'er kez tekrarlandı. Elde edilen in situ hidrojelin mekanik ve fiziksel özellikleri Çizelge 4.2' de verilmiştir.

3.2.3 Hidrojellerin Reolojik Özelleklerinin İncelenmesi

PEGDA hidrojellerinin reolojik ölçümleri Anton Paar marka Reometre cihazı ile yapıldı. Ölçümler 25 mm paralel plakalarda, 1mm plaka boşluğunda gerçekleştirildi. Tüm ölçümler lineer viskoelastik bölgede gerçekleştirildi. Sabit frekans değeri altında farklı kayma gerilimleri uygulanarak genlik tarama(amplitude sweep) testleri yapıldı. Bu taramada lineer viskoelastik bölge belirlendi. Lineer viskoelastik bölgedeki kayma gerilimi değeri saptandı. Bulunan bu kayma gerilimi değeri altında frekans tarama testleri yapıldı. Hidrojellerin elastik (G') ve viskoz (G'') modülleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.1 – Şekil 4.7'de görülmektedir.

3.2.4 Termokromik Spreyin Sıcaklığa Bağlı Renk Değiştirmesinin Gösterimi

İdeal spreyin belirlenmesi için reolojik ölçüm sonuçları ile fiziksel ve mekanik özelliklerin nitel incelenmesinden yararlanıldı. Değerlendirme sonucunda 17 no'lu spreyden elde edilen hidrojellerin ideal olduğuna karar verildi. Spreyin içine termokromik madde olarak 31 ˚C'de renk değiştiren tip 25 termokromik mürekkep eklendi. Sprey ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyerin dış yüzeyine

püskürtüldü. Sıcaklık 31 ˚C'ye ayarlandı ve termokapıl aracılığı ile ölçüldü. Erlenmeyerin üzerindeki hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi izlendi (Şekil 4.8, Şekil 4.9).

İkinci aşamada sprey içine 33 ˚C'de renk değiştiren tip 27 termokromik mürekkep eklenerek ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyerin dış yüzeyine püskürtüldü. Sıcaklık 33 ˚C'ye ayarlandı ve termokapıl aracılığı ile ölçüldü. Erlenmeyerin üzerindeki hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi izlendi (Şekil 4.10, Şekil 4.11).

Üçüncü aşamada spreyin içine 31 ˚C tip 25 ve 33 ˚C'de tip 27 renk değiştiren termokromik mürekkepler birlikte eklendi. Sprey ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyerin dış yüzeyine püskürtüldü. 23 ˚C'de iki termokromik mürekkebin renk karışımı gözlendi sonra sıcaklık önce 31 ˚C'ye sonra 33 ˚C'ye ayarlanarak termokromik mürekkeplerin sırası ile renk değiştirmesi izlendi.

Son aşamada 33 ˚C'de renk değiştiren termokromik madde katılmış sprey 17 kendi elimin üzerine sıkarak spreyin damar olan bölgede renk değiştirerek damarları görünür hale getirdiği gösterildi.

BÖLÜM 4

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1 SONUÇLAR

4.1.1 Deri Sıcaklık Ölçüm Sonuçları

Enjeksiyonla kan alma işleminin en çok yapıldığı, el üzeri ve antekübital fossa bölgesinden, oda sıcaklığında, egzersiz yapmamış, 19-43 yaş arasındaki 12 erkek ve 8 bayan denek üzerinde, altından damar geçen deri ve damar geçmeyen deri sıcaklıkları ölçümü yapıldı ve sonuçlar kaydedildi.

Çizelge 4.1 Değişik yaş gruplarından ve farklı cinsiyetlerden 20 kişide el üzeri ve antekübital fossa bölgesinde altından damar geçen ve geçmeyen deri sıcaklıkları

Ölçüm yeri	Yaş	Cinsiyet	Altından damar geçen deri sıcaklğı	Altından damar geçmeyen deri sıcaklığı
Antekübital fossa	22	Erkek	34	33
El üzeri	22	Erkek	33	33
Antekübital fossa	40	Kadın	33	32
El üzeri	40	Kadın	33	31
Antekübital fossa	31	Erkek	34	34

Çizelge 4.1 Değişik yaş gruplarından ve farklı cinsiyetlerden 20 kişide el üzeri ve antekübital fossa bölgesinde altından damar geçen ve geçmeyen deri sıcaklıkları (devamı)

Ölçüm yeri	Yaş	Cinsiyet	Altından damar geçen deri sıcaklğı	Altından damar geçmeyen deri sıcaklığı
El üzeri	31	Erkek	33	32
Antekübital fossa	27	Kadın	34	33
El üzeri	27	Kadın	34	33
Antekübital fossa	40	Erkek	34	Görülemedi
El üzeri	40	Erkek	35	33
Antekübital fossa	21	Erkek	34	33
El üzeri	21	Erkek	34	33
Antekübital fossa	20	Erkek	33	33
El üzeri	20	Erkek	31	31
Antekübital fossa	30	Kadın	34	33
El üzeri	30	Kadın	33	32
Antekübital fossa	24	Kadın	33	33
El üzeri	24	Kadın	34	33

Çizelge 4.1 Değişik yaş gruplarından ve farklı cinsiyetlerden 20 kişide el üzeri ve antekübital fossa bölgesinde altından damar geçen ve geçmeyen deri sıcaklıkları (devamı)

Ölçüm yeri	Yaş	Cinsiyet	Altından damar geçen deri sıcaklğı	Altından damar geçmeyen deri sıcaklığı
Antekübital fossa	22	Kadın	33	32
El üzeri	22	Kadın	33	32
Antekübital fossa	43	Erkek	34	33
El üzeri	43	Erkek	33	32
Antekübital fossa	25	Kadın	33	32
El üzeri	25	Kadın	33	32
Antekübital fossa	19	Erkek	34	33
El üzeri	19	Erkek	33	32
Antekübital fossa	23	Erkek	33	32
El üzeri	23	Erkek	33	32
Antekübital fossa	28	Erkek	34	33
El üzeri	28	Erkek	33	32

Çizelge 4.1 Değişik yaş gruplarından ve farklı cinsiyetlerden 20 kişide el üzeri ve antekübital fossa bölgesinde altından damar geçen ve geçmeyen deri sıcaklıkları (devamı)

Ölçüm yeri	Yaş	Cinsiyet	Altından damar geçen deri sıcaklğı	Altından damar geçmeyen deri sıcaklığı
Antekübital fossa	22	Erkek	33	33
El üzeri	22	Erkek	33	32
Antekübital fossa	35	Kadın	34	33
El üzeri	35	Kadın	33	32
Antekübital fossa	30	Erkek	33	32
El üzeri	30	Erkek	33	31
Antekübital fossa	26	Kadın	34	33
El üzeri	26	Kadın	33	32
Antekübital fossa	22	Erkek	33	32
El üzeri	22	Erkek	33	32

4.1.2 Spreylerden Elde Edilen İn Situ Hidrojellerin Fiziksel ve Mekanik Özelliklerinin Nitel Gözlem Sonuçları

Çizelge 4.2 Spreylerden elde edilen in situ hidrojellerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin nitel gözlem sonuçları

Sprey karışımı	Makromerler	Hidrojel kalitesi
1	%5 PEGDA (575)	Kırılgan, esnek değil, güçsüz
2	%5 PEGDA (700)	Kaldırılabilir jel, güçsüz, esnek değil
3	%5 PEGDA (6000)	Çok sıvı, jelleşme yetersiz, güçsüz mukus kıvamında
4	%5 PEGDA (20000)	Mukus kıvamında, güçsüz, uzuyor
5	%10 PEGDA (575)	Kırılgan, güçsüz, esnek değil
6	%10 PEGDA (700)	Kırılgan, güçsüz, esnek değil
7	%10 PEGDA (6000)	Mukus kıvamında, uzuyor, güçsüz
8	%10 PEGDA (20000)	Mukus kıvamında, uzuyor, güçsüz
9	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (700)	Güçsüz, jelleşme yetersiz
10	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (6000)	Güçsüz, kaldırılabilir jel, biraz kırılgan
11	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (20000)	Mukus kıvamında, uzuyor, güçsüz, jelleşme yetersiz
12	%5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (6000)	Mukus kıvamında, uzuyor, güçsüz, jelleşme yetersiz, sıvı

Çizelge 4.2 Spreylerden elde edilen in situ hidrojellerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin nitel gözlem sonuçları (devamı)

Sprey karışımı	Makromerler	Hidrojel kalitesi
13	%5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (20000)	Güçsüz, jelleşme yetersiz
14	%5 PEGDA (6000) - %5 PEGDA (20000)	Çok akıcı, mukus kıvamında, jelleşme yetersiz
15	%10 PEGDA (575) - %10 PEGDA (700)	Biraz kırılgan, kıvamı iyi
16	%10 PEGDA (575) - %10 PEGDA (6000)	Kırılgan, güçsüz
17	%10 PEGDA (575) - %10 PEGDA (20000)	Kaldırılabilen jel, kıvamı iyi, daha dayanıklı
18	%10 PEGDA (700) - %10 PEGDA (6000)	Biraz elastik biraz kırılgan, güçsüz, kaldırılabilir jel
19	%10 PEGDA (700) - %10 PEGDA (20000)	Yumuşak, az mukus kıvamı, güçsüz
20	%10 PEGDA (6000) - %10 PEGDA (20000)	Güçsüz, mukus kıvamında
21	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (700) - %0.5 VCL	Güçsüz, jelleşme yetersiz
22	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (6000) - %0.5 VCL	Kırılgan, kaldırılabilir jel
23	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (20000) - %0.5 VCL	Jelleşme yetersiz, biraz mukus kıvamı var, akıcı
24	%5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (6000) - %0.5 VCL	Jelleşme yetersiz, biraz mukus kıvamı var, akıcı
25	%5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (20000) - %0.5 VCL	Kırılgan, kaldırılabilir jel

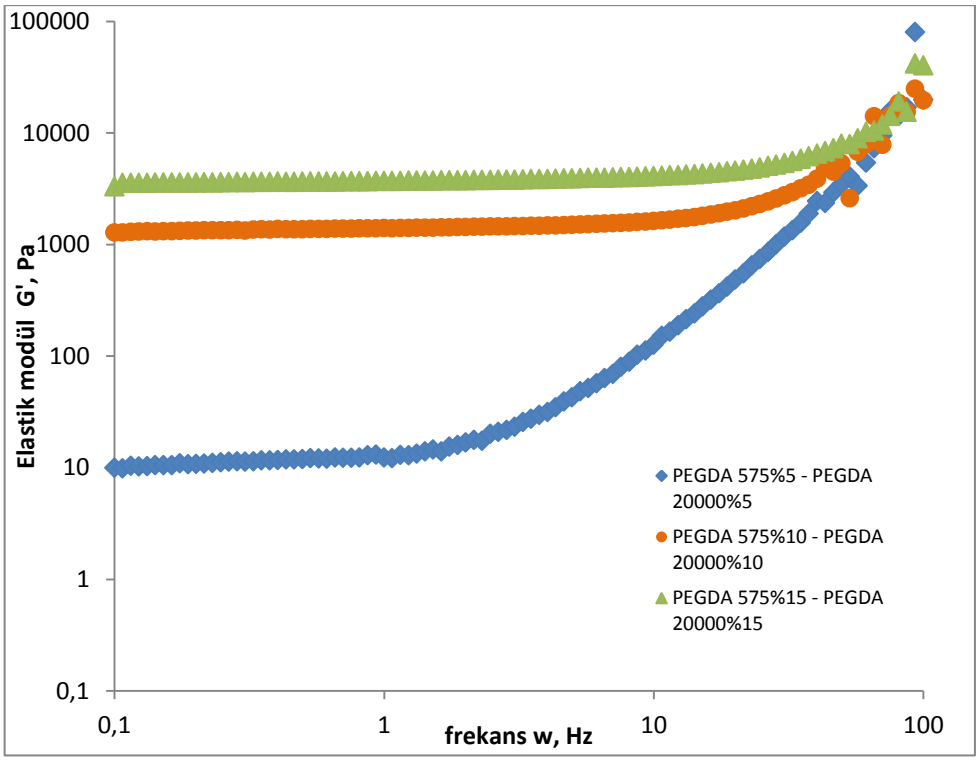
Çizelge 4.2 Spreylerden elde edilen in situ hidrojellerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin nitel gözlem sonuçları (devamı)

Sprey karışımı	Makromerler	Hidrojel kalitesi
26	%5 PEGDA (6000) - %5 PEGDA (20000) - %0.5 VCL	Jelleşme yetersiz, biraz mukus kıvamı var, akıcı
27	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (6000)	Kaldırılabilir jel, kıvamı daha iyi
28	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (20000)	Kaldırılabilir jel, biraz mukus kıvamı, güçsüz
29	%5 PEGDA (575) - %5 PEGDA (6000) - %5 PEGDA (20000)	Biraz mukus kıvamı, uzuyor, güçsüz
30	%5 PEGDA (700) - %5 PEGDA (6000) - %5 PEGDA (20000)	Mukus kıvamı, uzuyor, güçsüz
31	%15 PEGDA (575) - %15 PEGDA (20000)	Kaldırılabilen jel, kıvamı iyi, dayanıklı,%10'luktan farkı yok

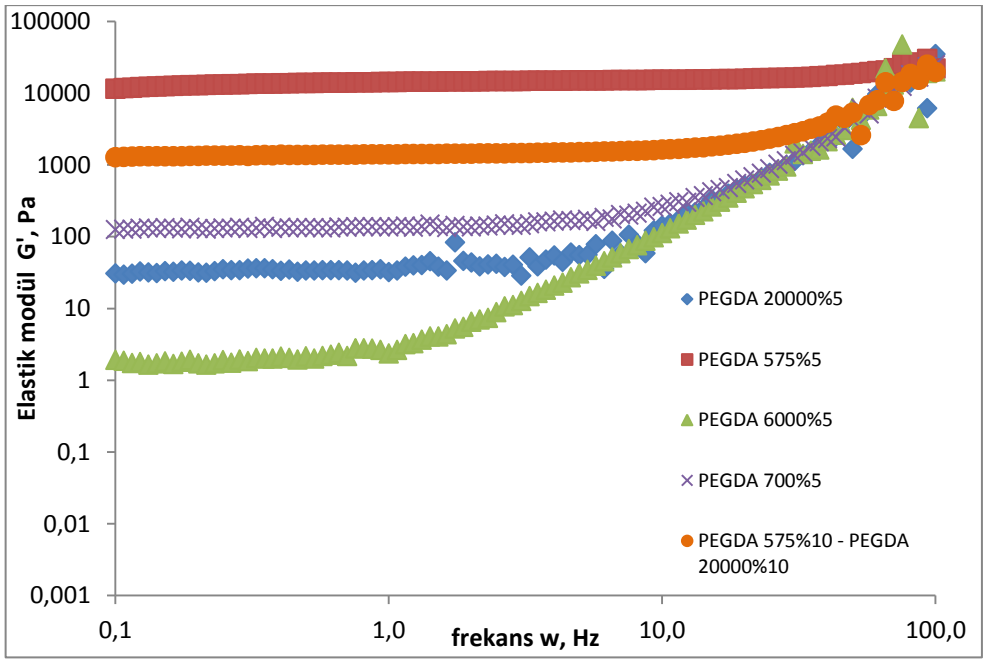
4.1.3 Reometre Ölçüm Sonuçları

Değişik moleküler ağırlıklarda PEGDA polimerleri ve bunların karışımlarından in situ oluşturulan hidrojellerin viskoelastisite ölçümleri yapıldı. Önce sabit frekans değeri altında farklı kayma gerilimleri uygulanarak genlik tarama(amplitude sweep) testleri yapıldı. Bu taramada lineer viskoelastik bölge belirlendi. Bu bölgedeki kayma gerilimi değeri saptandı. Bulunan kayma gerilimi değeri altında frekans tarama testleri yapıldı, hidrojellerin viskoz (G'') ve elastik modülleri (G') belirlendi.

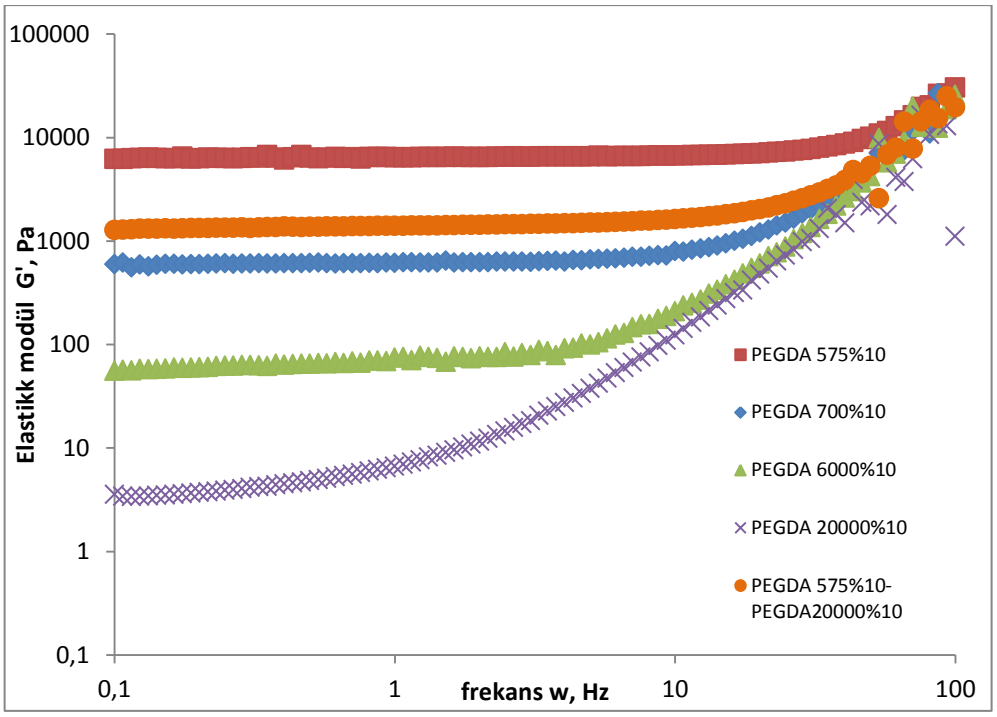
Hazırlanan tüm spreyler değerlendirildiğinde PEGDA 575%10 ve PEGDA 20000%10 karışımlı spreyin oluşturduğu in sitü hidrojelin kaldırılabilir jel kıvamında olduğu, deri üzerinde hızla jelleşip invaziv işlemden sonra deri üzerinden kolayca kaldırılıp uzaklaştırılabildiği görüldü. Bu özelliklerinden dolayı 17 no'lu hidrojel ideal jel olarak belirlendi. Diğer tüm hidrojellerin reoloji sonuçları ideal jelin reoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.



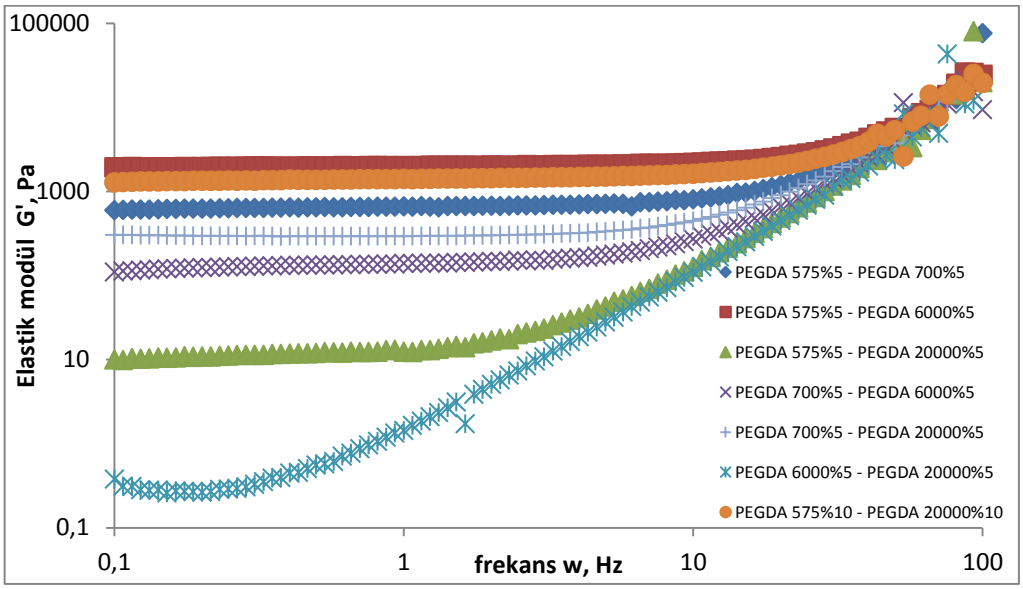
Şekil 4. 1 %5, %10 ve %15 konsantrasyonda hazırlanmış PEGDA 575 – PEGDA 20000 hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması.



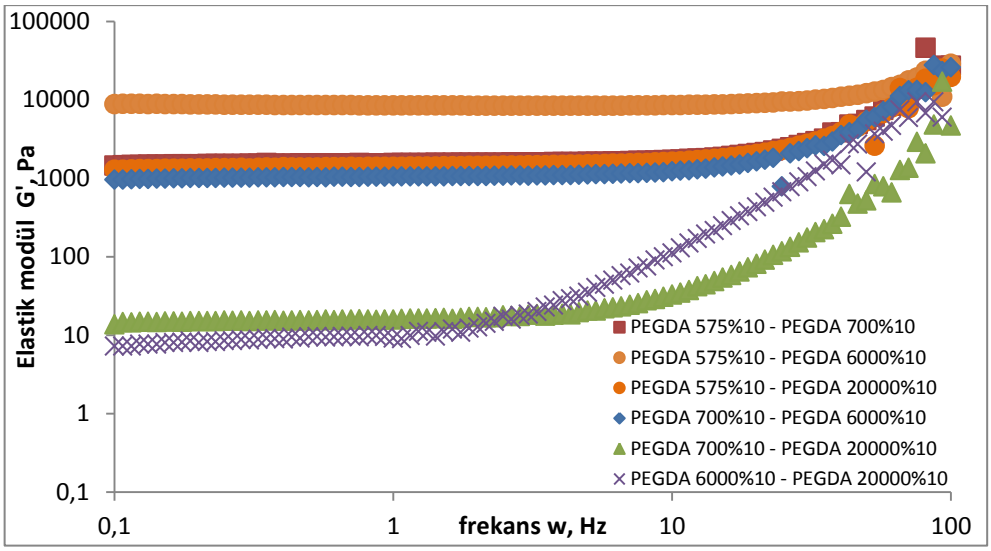
Şekil 4. 2 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması



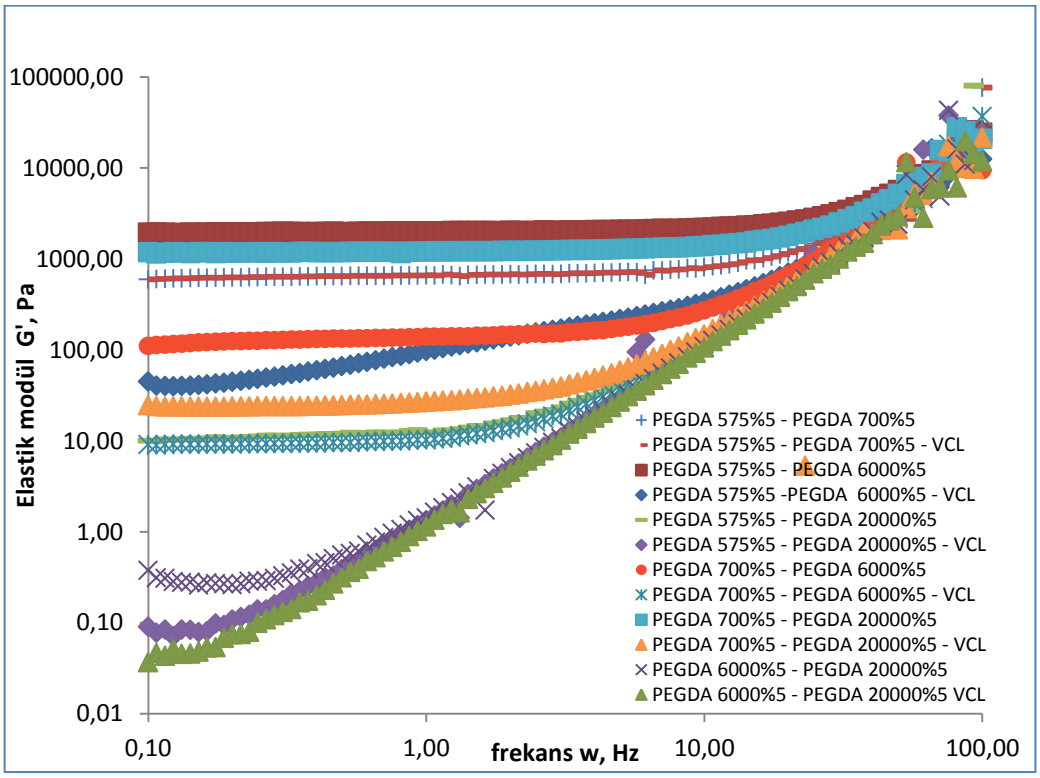
Şekil 4. 3 %10 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması



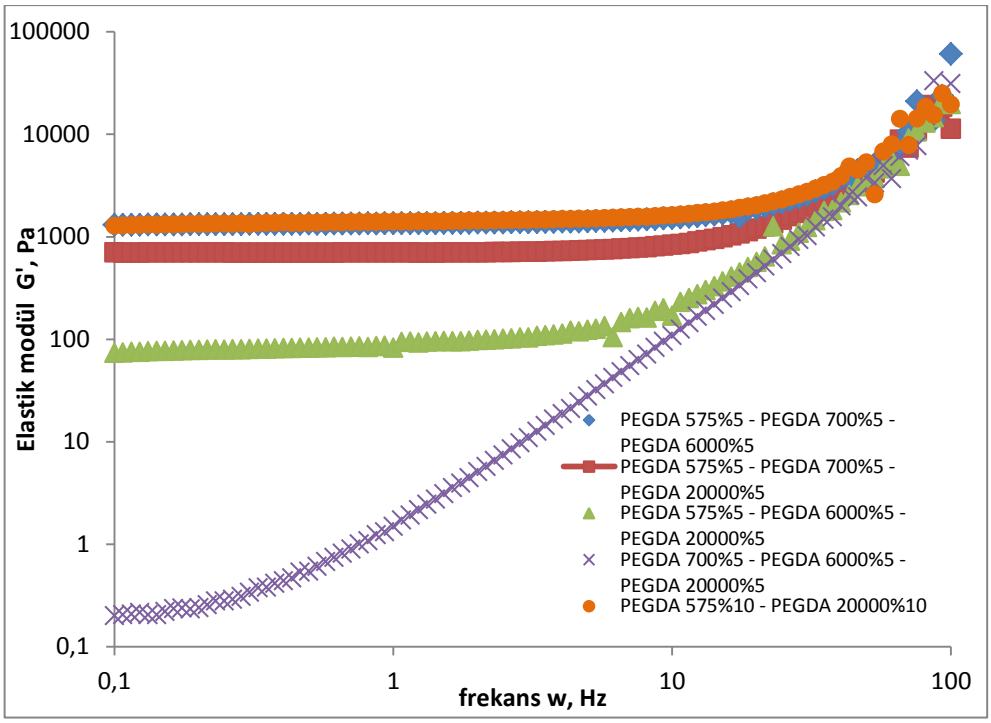
Şekil 4. 4 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin ikili karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması



Şekil 4. 5 %10 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin ikili karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması



Şekil 4. 6 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin ikili karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taramalarının VCL eklenmiş ikili karışımlarla karşılaştırılması



Şekil 4. 7 %5 konsantrasyonda PEGDA 575, PEGDA 700, PEGDA 6000, PEGDA 20000 polimerlerinin üçlü karışımları ile elde edilen in situ hidrojellerinin sabit kayma gerilimi altında frekans taraması ve ideal hidrojel ile karşılaştırılması.

4.1.4 Termokromik İn Situ Hidrojelin Damar Sıcaklığında Renk Değişim Sonuçları

31 ˚C'de renk değiştiren termokromik mürekkep (tip 25 yavruağzı renkli) katılmış 17 no'lu iki sprey ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyere sıkıldı. İn situ jelleşme gerçekleşti. Erlenmeyer üzerinde yavruağzı renkli jel oluştuğu gözlemlendi. Erlenmeyerin içerisine su konuldu. Termokapıl ile suyun sıcaklığı ölçüldü. Su 30 ˚C'de iken renk değişimi olmazken 31 ˚C'de yavruağzı olan jelin rengi kaybolarak beyaza döndü.

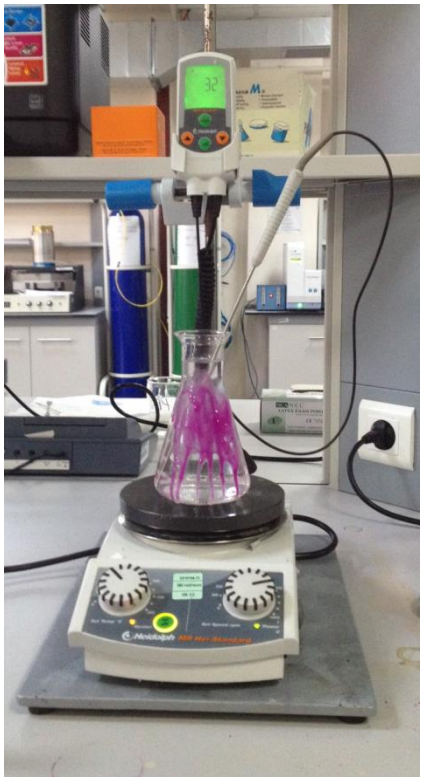


Şekil 4. 8 Tip 25 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 30 ˚C'deki görüntüsü

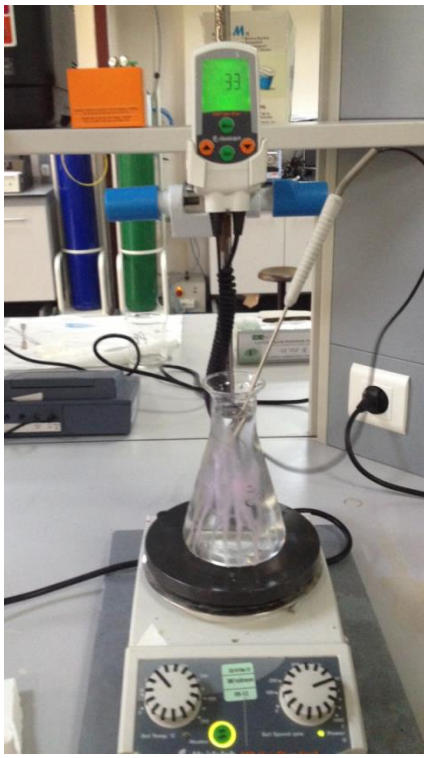


Şekil 4. 9 Tip 25 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 31 ˚C'deki görüntüsü

33 ˚C'de renk değiştiren termokromik mürekkep (tip 27 fuşya renkli) katılmış 17 no'lu iki sprey ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyere sıkıldı in situ jelleşme gerçekleşti. Erlenmeyer üzerinde fuşya renkli jel oluştu. Erlenmeyerin içerisine su konuldu. Termokapıl ile suyun sıcaklığı ölçüldü. Su 32 ˚C iken renk değişimi olmazken 33 ˚C'de jelin rengi kayboldu.



Şekil 4. 10 Tip 27 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 32 ˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 11 Tip 27 termokromik mürekkep eklenmiş 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 33 ˚C'deki görüntüsü

33 ˚C'de renk değiştiren termokromik mürekkep (tip 27 fuşya renkli) ve 31 ˚C'de renk değiştiren termokromik mürekkep (tip 25 fuşya yavuağzı renkli) katılmış 17 no'lu iki sprey ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyere sıkıldı. İn situ jelleşme gerçekleşti. Oluşan jelin rengi yavruağzı ve fuşya renklerinin karışımı olarak narçiçeği rengi ortaya çıktı. Erlenmeyerin içerisine su konuldu. Termokapıl ile suyun sıcaklığı ölçüldü. İlk ölçümde sıcaklık oda sıcaklığına getirilerek oluşan jelin rengi gösterildi.



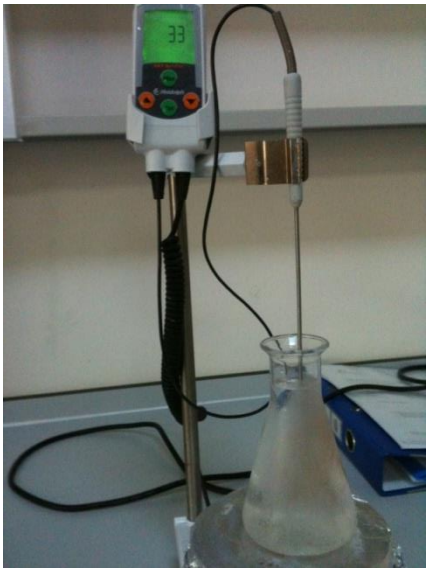
Şekil 4. 12 Tip 25 ve tip 27 termokromik mürekkep katılmış 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 23 ˚C'deki görüntüsü. Narçiçeği rengi

Isıtıcılı manyetik karıştırıcı 32 ˚C'ye ayarlandı ve sıcaklık termokapıl ile ölçüldü. Sıcaklık 31 ˚C'yi geçince tip 25 termokromik mürekkep rengini kaybetti geriye yalnızca fuşya renkli tip 27 termokromik mürekkebin rengi kaldı.



Şekil 4. 13 Tip 25 ve tip 27 termokromik mürekkep kattılmış 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 32 ˚C'deki görüntüsü. Fuşya rengi

32 ˚C'de tip 25 termokromik mürekkep rengini kaybederken tip 27 rengini korudu. Sıcaklığın 33 ˚C'ye yükseltilmesi ile tip 25 termokromik mürekkep de rengini kaybederek jel tamamen renksiz hale geldi.



Şekil 4. 14 Tip 25 ve tip 27 termokromik mürekkep kattılmış 17 no'lu spreyin sıkılması ile oluşan hidrojelin 33 ˚C'deki görüntüsü.

İçerisine 33 ˚C'de renk değiştiren termokromik mürekkep içeren 17 no'lu sprey çifti el üzerindeki metakarpal toplardamarların bulunduğu bölgeye sıkıldı. İn situ jelleşme gerçekleşti 20 saniye sonra metakarpal toplardamarların üzerindeki jel rengini kaybederek damar yolları görünür hal aldı.



Şekil 4. 15 Tip 27 termokromik mürekkep katılmış 17 no'lu spreyin el üzerine sıkılması ile el üzerinde oluşan hidrojelde metakarpal toplardamarlar üzerinde rengin açılması ve damar yollarının görüntülenmesi

4.2 TARTIŞMA

Enjeksiyon ve kan alma gibi invaziv işlemler sırasında periferik damar yolunun bulunamaması önemli bir problemdir. Başta çocuklar olmak üzere, obezler ve ten rengi koyu olan insanlarda bu probleme sık rastlanır. Bu problemin aşılabilmesi için uygulanan geleneksel turnike yöntemi hem yetersiz kalmakta hem de hasta üzerinde strese neden olmaktadır. Ultrason ve kızılötesi ışınlar kullanarak görüntüleme yapan cihazlarla damar bulma ise hem pahalı hem de uygulaması pratik olmayan yöntemlerdir. Bu durumda periferik damar yollarını daha ekonomik, hızlı ve pratik şekilde görüntüleyecek yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışmada, içerisine termokromik maddeler katılan biyouyumlu polimerler içeren ve in situ jelleşen sprey üretildi. Çalışmanın başlangıcında hangi biyouyumlu polimerle çalışılacağına karar verebilmek için polivinil alkol, polivinil prolidon, agar, poli vinil butiral ko vinil alkol ko vinil asetat, kitosan, polietilen etilen glikol, polietilen glikol diaktrilat gibi polimerlerle deneyler yapıldı. Kullanılan termokromik mürekkep su bazlı olduğu için suda çözünen bir polimerle çalışmaya karar verildi. Ayrıca kullanlacak polimerin zararlı çapraz bağlayıcılar olmadan in situ jelleşmesi gerekliydi. Literatür taramasında PEGDA kullanılarak yaralara sıkılan sprey yara bandı yapıldığı [44] görüldü ve insanda yaraların üzerine sıkılıp jelleşen bu polimerin çalışmamızda kullanılabileceğine karar verildi.

Termokromik madde seçimi yapılırken daha önce insan derisi üzerinde uygulamaları yapılmış olan su bazlı termokromik mürekkep tercih edildi [45]. Oda sıcaklığında termokapıl kullanarak 20 denek üzerinde yapılan ölçümlerde kadınlarda; el üzerinde, altından damar geçen deri sıcaklığının ortalama 33.25 ˚C, antekübital fossada, altından damar geçen deri sıcaklığının ortalama 33.5 ˚C olduğu belirlendi. Erkeklerde; el üzerinde, altından damar geçen deri sıcaklığının ortalama 33.08 ˚C, antekübital fossada, altından damar geçen deri sıcaklığının ortalama 33.58 ˚C, olduğu altından damar geçmeyen deri bölgelerinde bu sıcaklıkta 1-2 ˚C düşüş olduğu görüldü (Çizelge 4.1). Elde edilen sonuçlar literatürle [1] uyumlu olduğu için denek sayısı 20 ile sınırlı tutuldu. Deri sıcaklığının, egzersiz, çevre koşulları, hastalık gibi etkenlerle değişmesinin yanında gerek literatür taramasında gerekse denekler üzerinde yapılan çalışmalarda

ortalama 31 - 34 ˚C arasında olduğu görüldü. Yapılan sıcaklık ölçümleri analiz edildiğinde damar görüntüleme spreyi için kullanılacak ideal termokromik mürekkeplerin 31 ˚C -33 ˚C'de renk değiştiren mürekkeplerden seçilmesine karar verildi.

Spreyin uygulandığı bölgeden akmayıp hızlıca in situ jelleşmesinin 5 – 40 saniye içerisinde gerçekleşmesini sağlamak için fenton ayıracı ile redoks polimerizasyon tercih edildi. Fenton tepkimeleri için kullanılan H_2O_2, demir (II) glukonat ve askorbik asit miktarları literatürden yola çıkarak belirlendi [44].

Farklı molekül ağırlıklarında ve farklı derişmlerde PEGDA polimerleri ve bu polimerlerin karışımları kullanılarak ideal spreyin içeriği belirlenmeye çalışıldı. Az miktarda VCL eklenerek oluşan hidrojellerin şişme davranışları azaltılmaya çalışıldı [44]. Sonuçlar VCL'nin jellerin katılaşmasını olumsuz etkilediğini gösterdi (Şekil 4.6). Hazırlanan farklı oran ve yoğunluktaki tüm spreyler petri kaplarının üzerine uygulanarak in situ oluşan jellerin özellikleri nitel olarak gözlemlendi. Oluşan jellerin fazla mukus kıvamında olmaması, hemen parçalanmaması, elastik özellik gösterip, kaldırılabilir bir hidrojele dönüşmesi bekleniyordu. Bu özelliklere en uygun sprey bileşiminin 17 no'lu sprey olduğu görüldü. Bu spreyin optimizisyonu için polimer oranı %5, %10 ve %15 olarak ayrı ayrı denendi. Sonuçta ideal hidrojelin %10 polimer oranı ile oluştuğu görüldü. Bu 3 jelin viskoelastik davranışları incelendiğinde (Şekil 4.1) %5 PEGDA 575 - %5 PEGDA 20000 içeren jelin G' değerinin diğerlerinden düşük olduğu görüldü. G' elastik modülünün düşük olması jelin daha sıvı formda olduğunu, katılığının düşük olduğunu gösterir. %10 PEGDA 575 - %10 PEGDA 20000 hidrojeli, %15 PEGDA 575 - %15 PEGDA 20000 karşılaştırıldığında ise oluşan hidrojellerin nitel gözlem sonuçlarının benzer olduğu görüldü. Reolojik incelemelerde ise %15 PEGDA 575 - %15 PEGDA 20000 hidrojelinin G' değerinin daha yüksek olduğu yani daha katı bir yapıya sahip olduğu görüldü. Bu durum jelde kırılganlığı arttıracağı için %10 PEGDA 575 - %10 PEGDA 20000 jelinin ideal hidrojel olduğuna karar verildi.

Yüzde 5 oranında polimer içeren hidrojeller ideal hidrojel ile karşılaştırıldığında (Şekil 4.2) %5 PEGDA 575 hidrojelinin elastik modülünün ideal jelden yüksek olduğu kırılgan

ve güçsüz yapıda olduğu görüldü. Diğer tüm hidrojellerin ise sıvıya yakın formda ve yeterince jelleşmediği görüldü.

Yüzde 10 oranında polimer içeren hidrojeller ideal hidrojel ile karşılaştırıldığında (Şekil 4.3) %10 PEGDA 575 hidrojelinin elastik modülününü ideal jelden yüksek olduğu daha katı davranış gösterdiği görülürken diğer hidrojellerin mukus benzeri kıvam gösterdikleri görüldü.

Yüzde 5 oranında ikili PEGDA karışımları ideal hidrojel ile karşılaşırıldığında %5 PEGDA 575 - %5 PEGDA 6000 hidrojelinin ideal hidrojele yakın viskoelastik davranış gösterdiği diğer tüm jellerin mukus kıvamında sıvımsı jeller oluşturduğu görüldü. (Şekil 4.4).

Yüzde 10 oranında ikili PEGDA karışımları ideal hidrojel ile karışlaştırıldığında %10 PEGDA 575 - %10 PEGDA 700 hidrojelinin ve %10 PEGDA 700 - %10 PEGDA 6000 hidrojellerinin ideal hidrojele yakın viskoelastik davranışlar gösterdi. (Şekil 4.5).

Yüzde 5 oranında ikili PEGDA karışımlarına VCL eklenmesinin, oluşan hidrojelleri sıvılaştırdığını elastik modüllerindeki düşüş göstermektedir.(Şekil 4.6) . Sıvı formda mukus benzeri yapılar ideal jel yapısı ile uyuşmadığı için VCL katılmasının hidrojelleri ideal hidrojelden uzaklaştırdığı anlaşıldı.

%5 oranında üçlü PEGDA karışımları ideal hidrojel ile karşılaştırıldığında %5 PEGDA 575 - %5 PEGDA 700 - %5 PEGDA 6000 polimerinin ideal hidrojel ile birebir aynı viskoelastik davranış gösterdi. Diğer üçlü karışımların elastik modüllerinin daha düşük olması daha sıvımsı hidrojeller oluştuğunu göstermekteydi.

Sonuç olarak geliştirilen bu damar görüntüleme spreyi ticari bir ürüne dönüşmesi durumunda ürün maliyeti dikkate alındığında %5 PEGDA 575 - %5 PEGDA 700 - %5 PEGDA 6000 hidrojeli ideal jelin yerini alabilir. Çünkü bu jel %5 oranında polimer içerirken ideal jel %10 oranında polimer içermektedir. Polimer oranının düşük olması ayrıca kullanılan polimerlerin molekül ağırlığının düşmesi ürünün maliyetini azaltmaktadır.

İdeal hidrojeli veren 17 no'lu sprey içerisine 33 ˚C'de renk değiştiren termokromik mürekkep katıldıktan sonra oda sıcaklığındaki erlenmeyer üzerine sıkıldı. Erlenmeyerin sıcaklığı ortalama damar üstü deri sıcaklığı olan 33 ˚C'ye çıkarılarak renk değişimi

izlendi (Şekil 4.10, Şekil 4.11). İnvasiv işlem yapılacak kişinin damar üstü deri sıcaklığı 33 ˚C olması halinde damarın üzerindeki termokromik madde renk kaybederek damarlar görünür hal alacaktır. Aynı çalışma 31 ˚C 'de renk değiştiren termokromik mürekkep için de yapıldı. 31 ˚C'de ki renk değişimi Şekil 4.8, Şekil 4.9 görülmektedir.

Damar üstü deri sıcaklığı değişken olduğu ve her damar sıcaklığı için ayrı sprey üretilemeyeceğinden dolayı aynı sprey içerisine farklı sıcaklıklarda renk değişimi yapan termokromik mürekkep denendi. 33 ˚C'de renk değiştiren fuşya renkli ve 31 ˚C'de renk değiştiren yavruağzı termokromik mürekkep aynı sprey içerisine konuldu. Narçiçeği rengi ortaya çıktı. Damar üstü deri sıcaklığı 31 ˚C olduğunda yavruağzı renk kaybolmakta yalnız fuşya renk kalmaktaydı. Damar sıcaklığı 33 ˚C olduğunda ise fuşya renk de kaybolarak damarlar beyaz olarak görünenecektir. Bu durum, erlenmeyer üzerinde sıcaklığın önce 31 ˚C'ye sonra 33 ˚C'ye çıkarılmasıyla gösterildi (Şekil 4.11, şekil 4.12, şekil 4.13).

33 ˚C'de renk değiştiren termokromik spreyin kendi elimin üzerine sıkılması ile in situ oluşan hidrojelde metakarpal toplardamarların görünür renk alması yaptığımız spreyin periferik toplardamarları görüntülemede olumlu sonuç verdiğini gösteridi.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında üretilen damar görüntüleme spreyi invaziv işlem yapılacak hasta derisi üzerine sıkılmaktadır. Deri üzerinde in sitü jelleşmenin gerçekleşmesi 5-40 saniye sürmektedir. Hidrojelin altında damar bulunan bölgesindeki termokromik maddeler sıcaklıktan dolayı rengini kaybetmekte ve damar yolları görünür hal almaktadır. Renk değiştiren bölgeden invaziv işlem gerçekleştirildikten sonra hidrojel hasta derisinden kolayca sıyrılmaya veya yıkanarak uzaklaştırılmaya izin vermektedir. Böyle bir spreyin sağlık çalışanlarına damar görüntülemede yardımcı olacağı ayrıca hasta ve hasta yakınlarını psikolojik ve fizyolojik olarak rahatlatacağı öngörülmektedir.

Çalışmamız; yeni biyouyumlu polimer yapılar üzerine ve optimize edilen in situ jelleşebilen PEGDA spreyinin içerisine antiseptik, antibiyotik, analjezik maddeler ve aromatik kokular eklenmesi üzerine devam etmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Yang, S. Ryu, J. Kwon, M. Lee, W. Macdonald, J.G. ve Kim, J.R., (2011). Self-cooling gel substrate for temperature differentiated imaging, Google Patents.

[2] Wood, F. Goldman, R. Conlon, S. ve Luciano, V., (2012). Scanned laser vein contrast enhancer, Google Patents.

[3] Kuensting, L.L. DeBoer, S. Holleran, R. Shultz, B.L. Steinmann, R.A. ve Venella, J., (2009). "Difficult venous access in children: taking control", Journal of Emergency Nursing, 35: 419-424.

[4] Potter, P.A. ve Perry, A.G., (1997). "Fundamentals of nursing: Concepts, process, and practice . St. Louis: Mosby-Year Book", Inc. Company: 1334-1351.

[5] Sıvı, D., (2011). Damar İçi (İntravenöz) İlaç ve Sıvı Uygulama, Acil Sağlık Hizmetleri, Milli Eğitim Bakanlığı.

[6] Koordinatörlüğü, İ.Ü.C.T.F.T.E.A.D.M.T.B.U., (2011). Tıbbi Beceri Uygulamaları.

[7] Lininger, R.A., (2003). "Pediatric peripheral iv insertion success rates", Pediatric nursing, 29.

[8] Mbamalu, D. ve Banerjee, A., (1999). "Methods of obtaining peripheral venous access in difficult situations", Postgraduate medical journal, 75: 459-462.

[9] Milli Eğitim Bakanlığı, (2013). "Ultrasonda görüntüleme arızaları", Mesleki Eğitim ve Öğretim Sistemini Güçlendirme Projesi.

[10] Costantino, T.G. Parikh, A.K. Satz, W.A. ve Fojtik, J.P., (2005). "Ultrasonography-guided peripheral intravenous access versus traditional approaches in patients with difficult intravenous access", Annals of emergency medicine, 46: 456-461.

[11] Miyake, R.K. Zeman, H.D. Duarte, F.H. Kikuchi, R. Ramacciotti, E. Lovhoiden, G. ve Vrancken, C., (2006). "Vein imaging: a new method of near infrared imaging, where a processed image is projected onto the skin for the enhancement of vein treatment", Dermatologic surgery, 32: 1031-1038.

[12] Holt,R.,Winston,Available at: http://go.hrw.com/resources/go_sc/ssp/HK1IE066.PDF, 10 Mart 2014

[13] Draper, J. ve Boag, J., (1971). "Skin temperature distributions over veins and tumours", Physics in medicine and biology, 16: 645.

[14] Bamfield, P. ve Hutchings, M.G., (2010). Chromic phenomena: technological applications of colour chemistry: Royal Society of Chemistry.

[15] Löetzsch, D. ve Seeboth, A., (2008). "Thermochromic phenomena in polymers".

[16] Bozkurt, G., (2007). Fotokromik Bileşiklerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

[17] White, M.A. ve LeBlanc, M., (1999). "Thermochromism in commercial products", Journal of chemical education, 76: 1201.

[18] MacLaren, D.C. ve White, M.A., (2003). "Dye-developer interactions in the crystal violet lactone-lauryl gallate binary system: implications for thermochromism", Journal of Materials Chemistry, 13: 1695-1700.

[19] Matheson, J.P., (2009). Thermochromic Temperature-Monitoring Clothing, Google Patents.

[20] Bahadur, B., (1990). Liquid crystals: applications and uses: World Scientific.

[21] Chandrasekhar, S., (1992). Liquid Crystals: Cambridge University Press.

[22] Emek, M., (2007). Faz dönüşümlerinin Nematik Sıvı Kristallerin Fotooptik Özelliklerine Etkisi, Doktora tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

[23] Collings, P.J., (2002). Liquid crystals: nature's delicate phase of matter: Princeton University Press.

[24] YILMAZ, B., (2007). Termokromik Özellik Gösteren Polivinil Alkol Bazlı Jel ve Filmlerin UV ve Empedans Spektroskopisi Yöntemleriyle İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[25] MacLaren, D.C., (2003). Investigations of reversible thermochromic mixtures.

[26] Kamada, M. Maeda, T. Kobayashi, T. ve Shimizu, G., (1990). Thermochromic color masterbatch, Google Patents.

[27] Kulčar, R. Klanjšeg Gunde, M. ve Knešaurek, N., (2012). "Dynamic colour possibilities and functional properties of thermochromic printing inks", Acta Graphica znanstveni časopis za tiskarstvo i grafičke komunikacije, 23: 25-36.

[28] Aitken, D. Burkinshaw, S. Griffiths, J. ve Towns, A., (1996). "Textile applications of thennochromic systems", Review of Progress in Coloration and Related Topics, 26: 1-8.

[29] Seeboth, A. ve Lötzsch, D., (2013). Thermochromic and Thermotropic Materials: Pan Stanford.

[30] Chowdhury, M. Joshi, M. ve Butola, B., (2014). "Photochromic and Thermochromic Colorants in Textile Applications", Journal of Engineered Fabrics & Fibers (JEFF), 9.

[31] Hiemstra, C., (2007). In situ forming biodegradable hydrogels and their application for protein delivery: University of Twente.

[32] Wennink, J.W.H., (2013). Biodegradable hydrogels by physical and enzymatic crosslinking of biomacromolecules: UT Universiteit Twente.

[33] de Moraes Porto, I.C.C., (2012). "Polymer Biocompatibility".

[34] Kadajji, V.G. ve Betageri, G.V., (2011). "Water soluble polymers for pharmaceutical applications", Polymers, 3: 1972-2009.

[35] Gibas, I. ve Janik, H., (2010). "Review: synthetic polymer hydrogels for biomedical applications".

[36] Lin, C.-C. ve Anseth, K.S., (2009). "PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine", Pharmaceutical research, 26: 631-643.

[37] Papavasiliou, G. Sokic, S. ve Turturro, M., (2012). "Synthetic PEG hydrogels as extracellular matrix mimics for tissue engineering applications".

[38] "Redox polymerization in aqueous systems", Available at: http://www.google.com.tr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&cad=rja&uact=8&ved=0CFwQFjAI&url=http%3A%2F%2Fprogramlar.fbe.itu.edu.tr%2FGetFile.aspx%3Fgid%3D76b2c295-7445-40ab-b1bb-59e5d6e9c5d8&ei=Aq1KU_OeG8XoywOpt4LQBw&usg=AFQjCNH-WOdEcpjUSsnPR3gCsjff5nLxqQ, 18 Mart 2014.

[39] Tanrısever, T., "Radikal Zincir Polimerizasyonu", Available at: http://taner.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyasi/polimerizasyon/radikal_zincir_polimerizasyon.html, 22 Mart 2014.

[40] Çökeliler, Y.D.D.D., (2009-2010). "Polimer Kimyası", Available at: http://www.baskent.edu.tr/~cokeliler/polimerler.pdf, 27 Mart 2014.

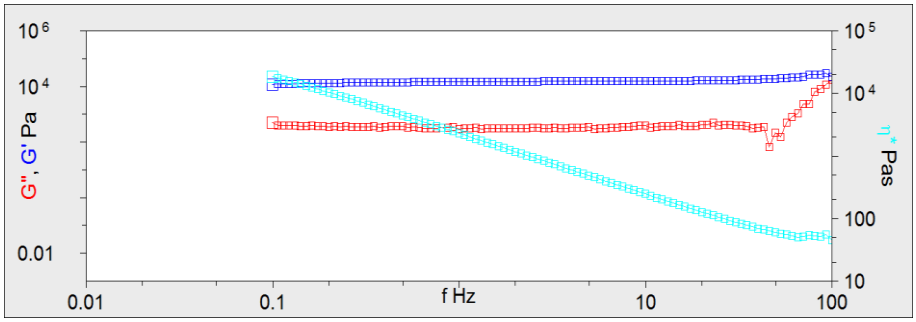
[41] Herbert, V. Shaw, S. ve Jayatilleke, E., (1996). "Vitamin C-Driven Free Radical Generation from Iron1'2".

[42] Carr, A. ve Frei, B., (1999). "Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions?", The FASEB Journal, 13: 1007-1024.

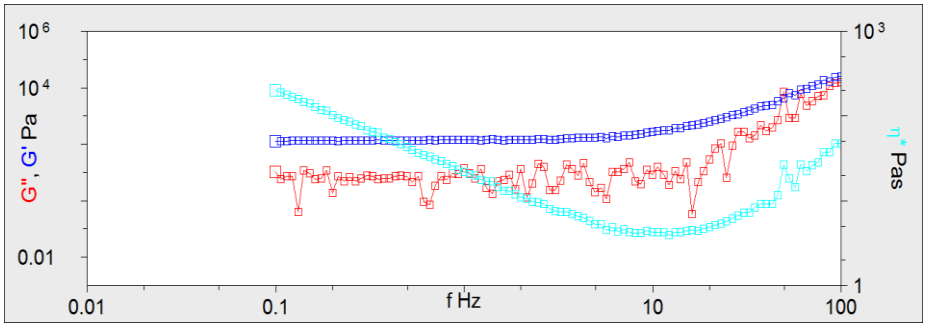
[43] Alparslan, A. İkizler, B. ve Peker, S.,(2006). "Misel Yapılarının Mikroemülsiyonların Reolojik Özellikleri Üzerine Etkisi", Yedinci Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi,Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.

[44] Asfaw, B.T. Chaouk, H. Francis, V. Goodrich, S. Holland, T. ve Hunter, A., (2003). Spray hydrogel wound dressings, Google Patents.

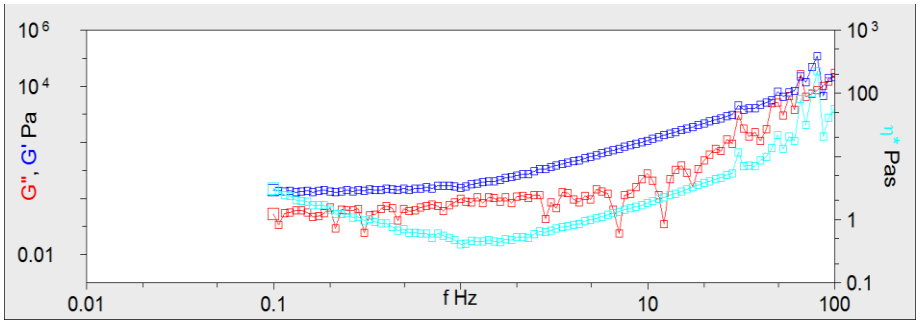
[45] MacDonald, J.G. Yang, K. Kim, J. ve Kim, J., (2012). Vein identification technique, Google Patents.



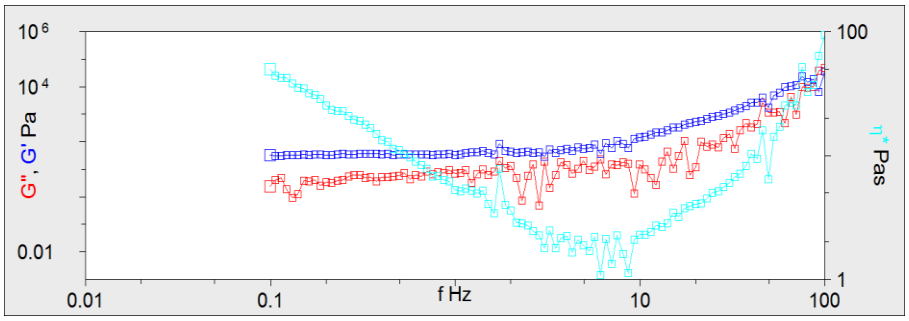
Şekil EK-1 PEGDA 575 %5 frekans taraması



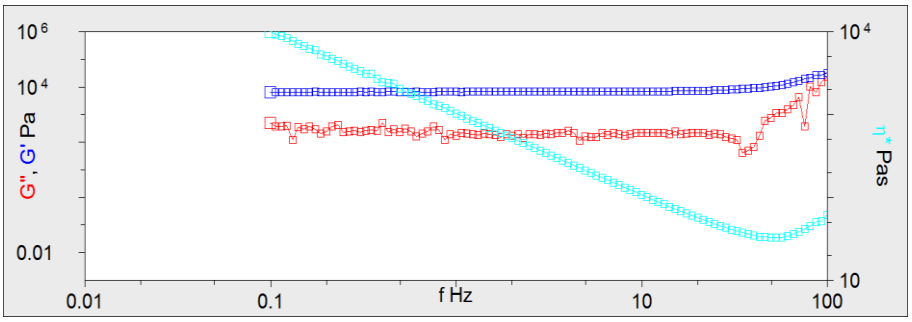
Şekil EK-2 PEGDA 700%5 frekans taraması



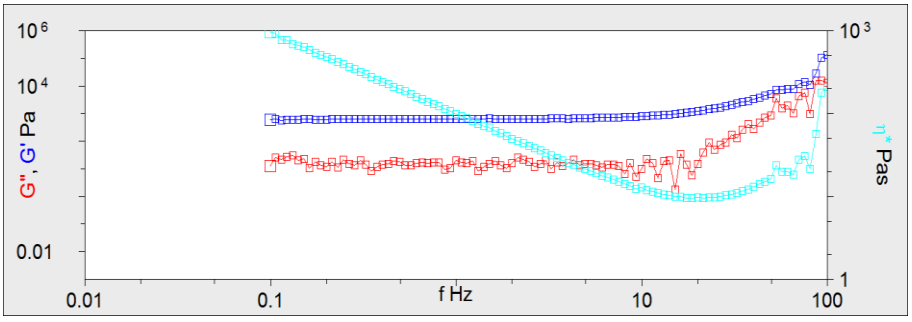
Şekil EK-3 PEGDA 6000 %5 frekans taraması



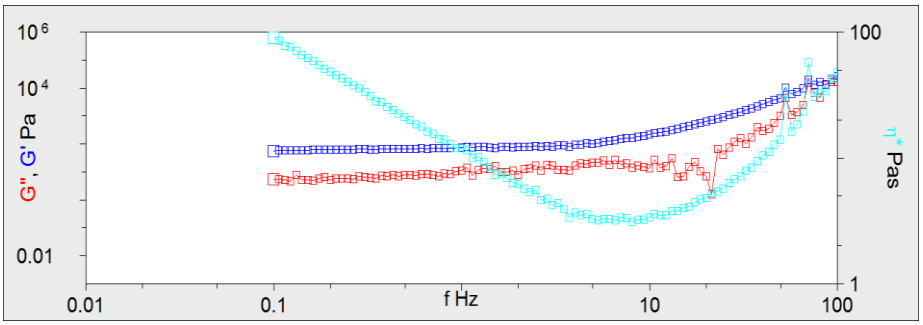
Şekil EK-4 PEGDA 20000 %5 frekans taraması



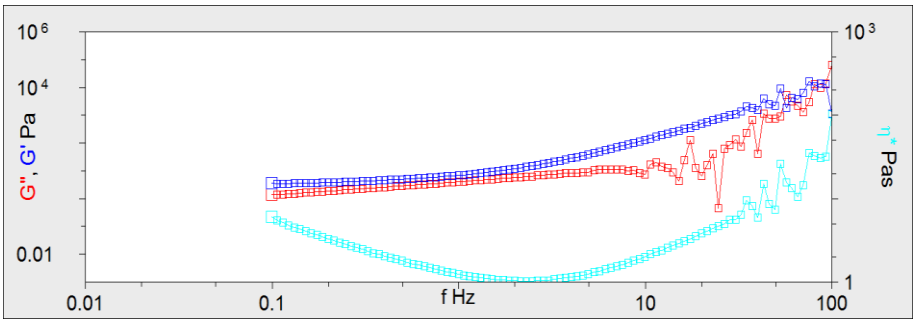
Şekil EK-5 PEGDA 575 %10 frekans taraması



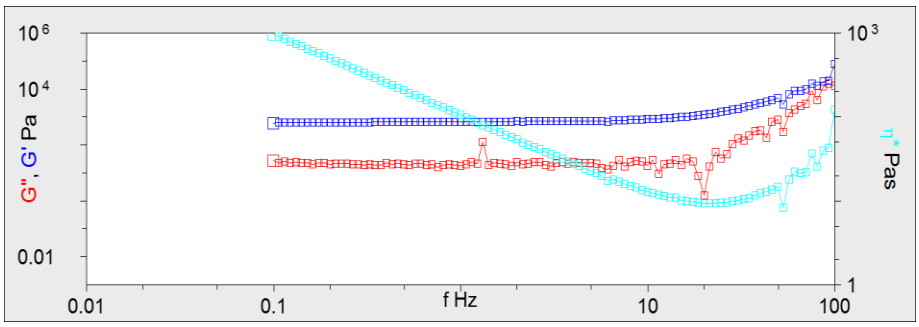
Şekil EK-6 PEGDA 700 %10 frekans taraması



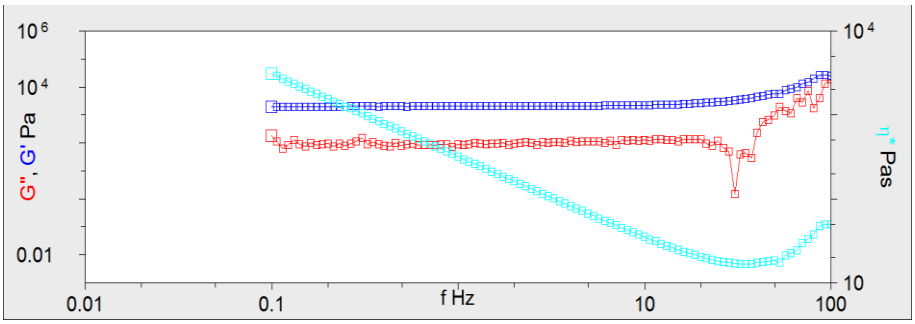
Şekil EK-7 PEGDA 6000 %10 frekans taraması



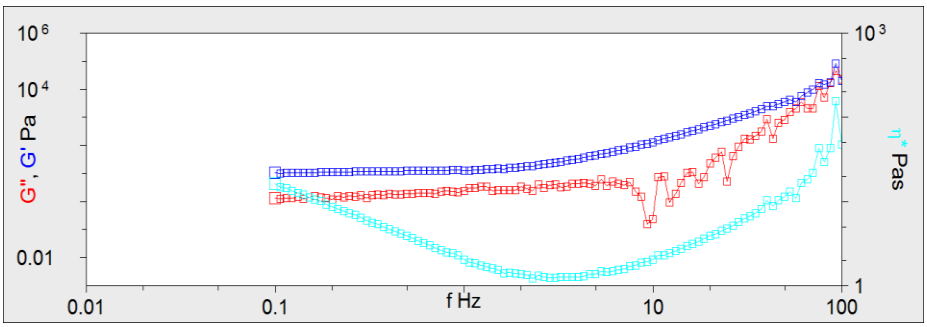
Şekil EK-8 PEGDA 20000 %10 frekans taraması



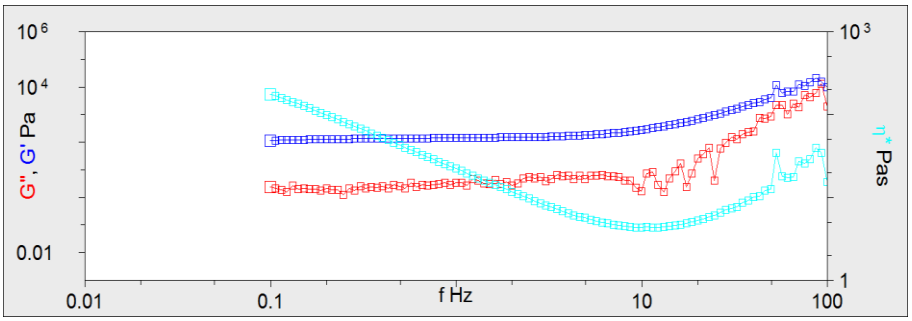
Şekil EK-9 PEGDA 575 %5 – PEGDA 700 %5 frekans taraması



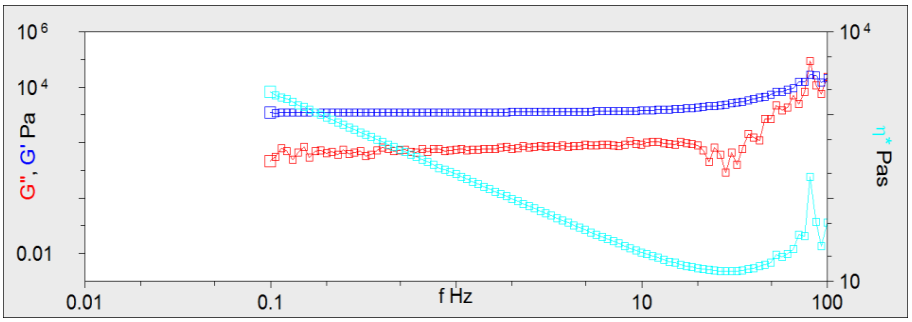
Şekil EK-10 PEGDA 575 %5 – PEGDA 6000 %5 frekans taraması



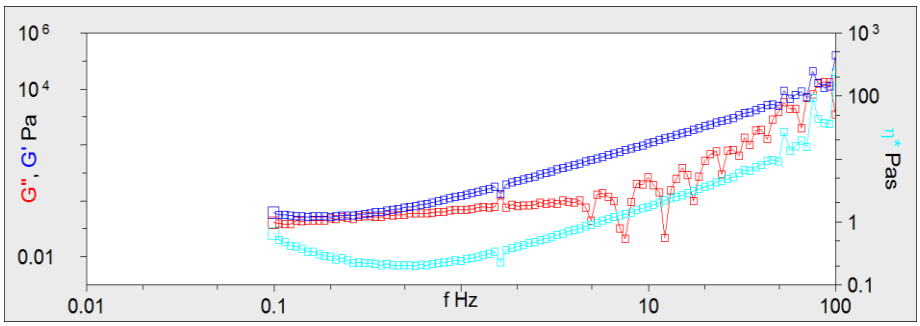
Şekil EK-11 PEGDA 575 %5 – PEGDA 20000 %5 frekans taraması



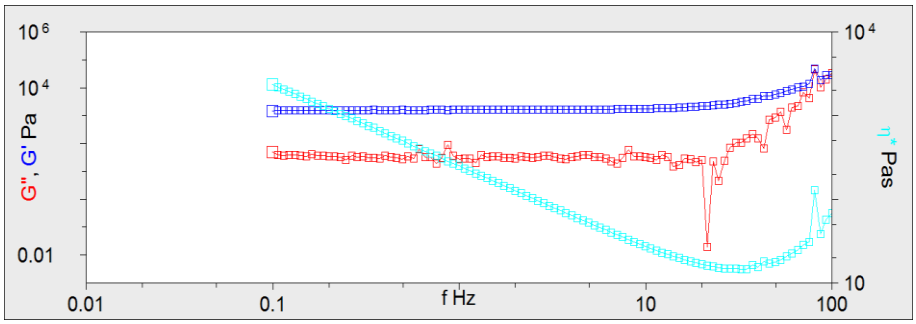
Şekil EK-12 PEGDA 700 %5 – PEGDA 6000 %5 frekans taraması



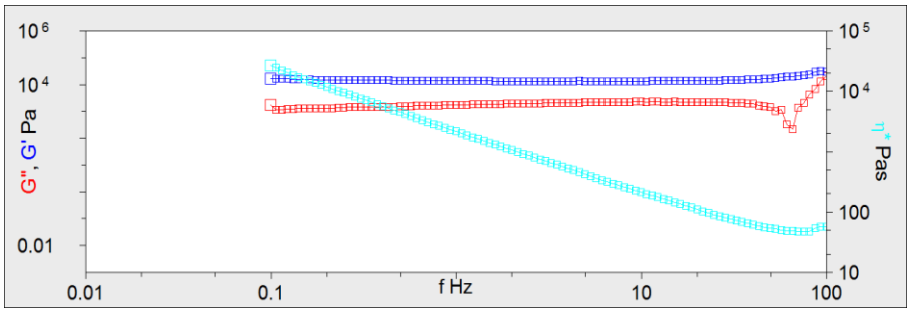
Şekil EK-13 PEGA 700%5 – PEGDA 20000%5 frekans taraması



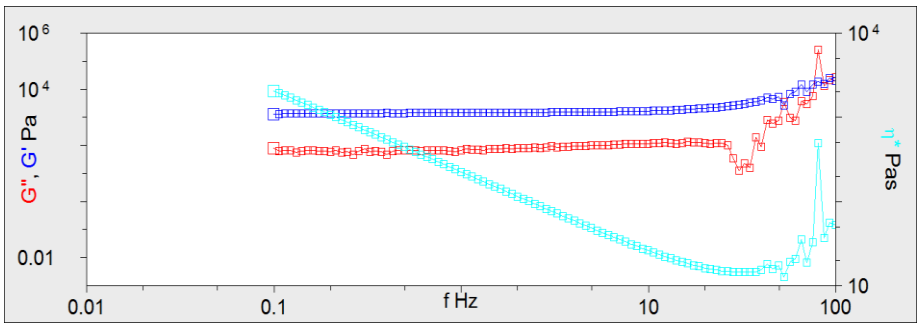
Şekil EK-14 PEGDA 6000 %5 – PEGDA 20000 %5 frekans taraması



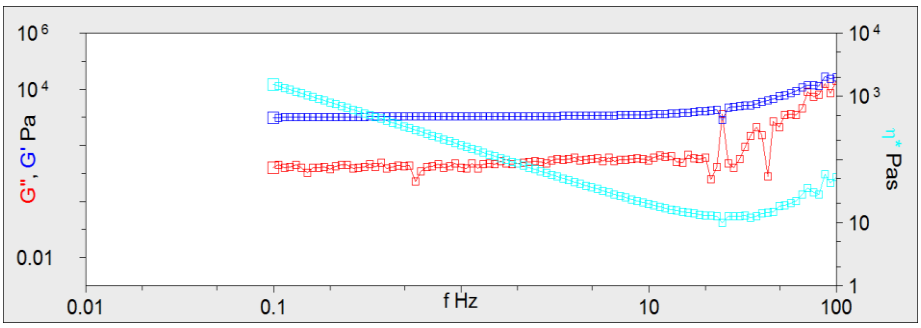
Şekil EK-15 PEGDA 575 %10 – PEGDA 700 %10 frekans taraması



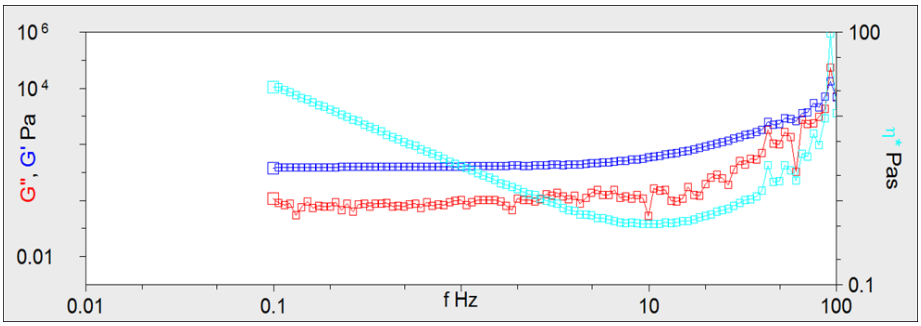
Şekil EK-16 PEGDA 575 %10 – PEGDA 6000 %10 frekans taraması



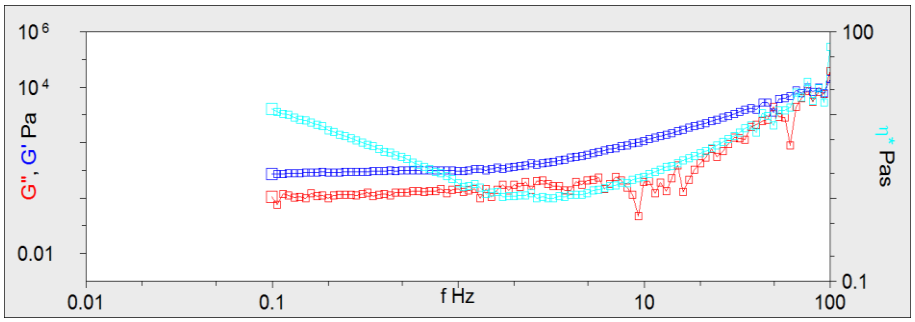
Şekil EK-17 PEGDA 575 %10 – PEGDA 20000 %10 frekans taraması



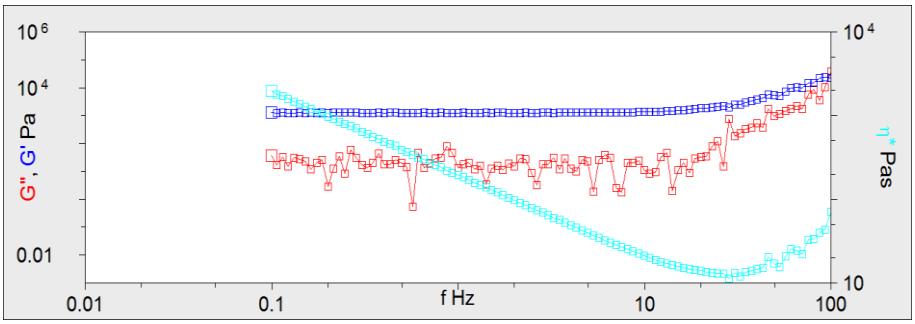
Şekil EK-18 PEGDA 700 %10 – PEGDA 6000 %10 frekans taraması



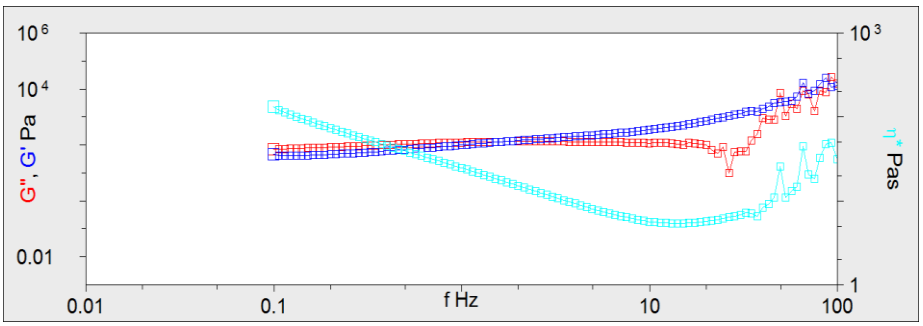
Şekil EK-19 PEGDA 700 %10 – PEGDA 20000 %10 frekans taraması



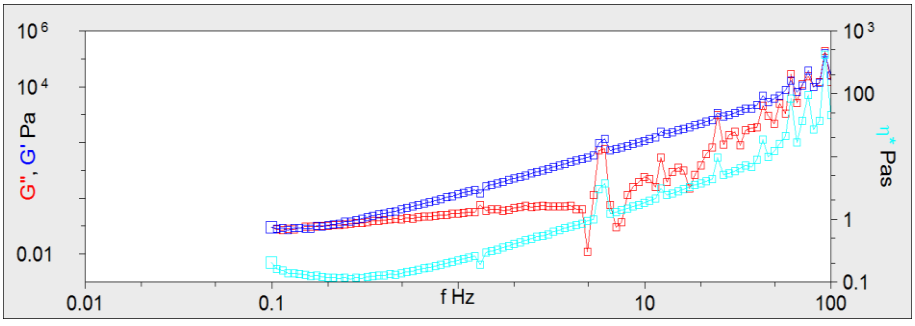
Şekil EK-20 PEGDA 6000 %10 – PEGDA 20000 %10 frekans taraması



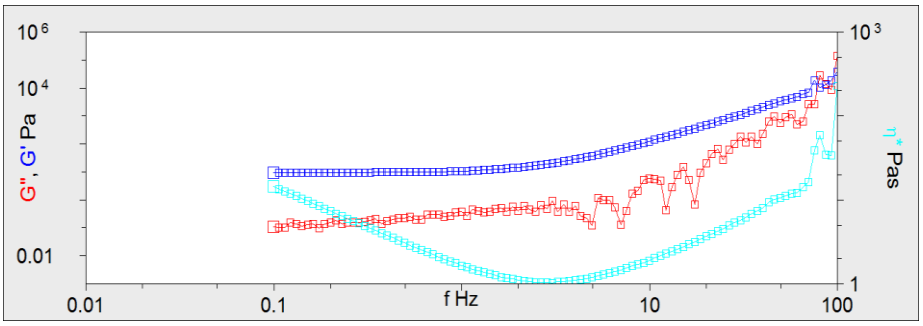
Şekil EK-21 PEGDA 575%5-PEGDA 700%5-VCL %0.5 frekans taraması



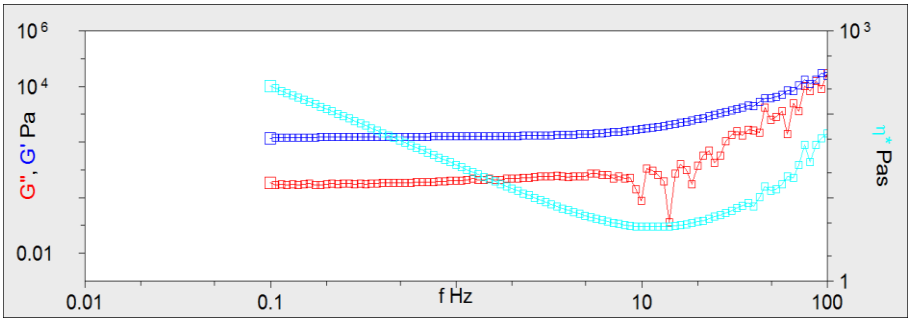
Şekil EK-22 PEGDA 575%5-PEGDA 6000%5-VCL %0.5 frekans taraması



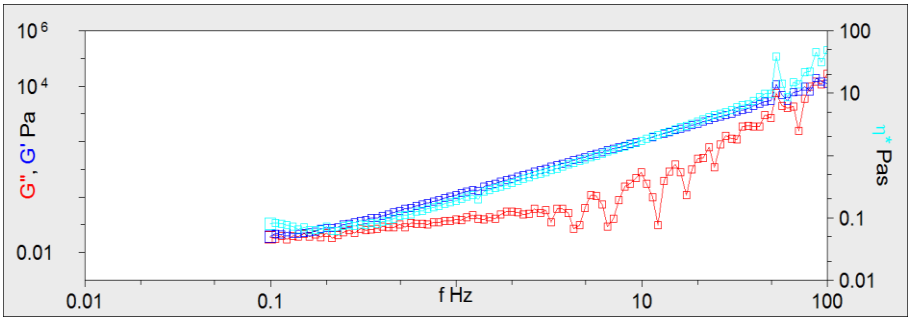
Şekil EK-23 PEGDA 575%5-PEGDA 20000%5-VCL %0.5 frekans taraması



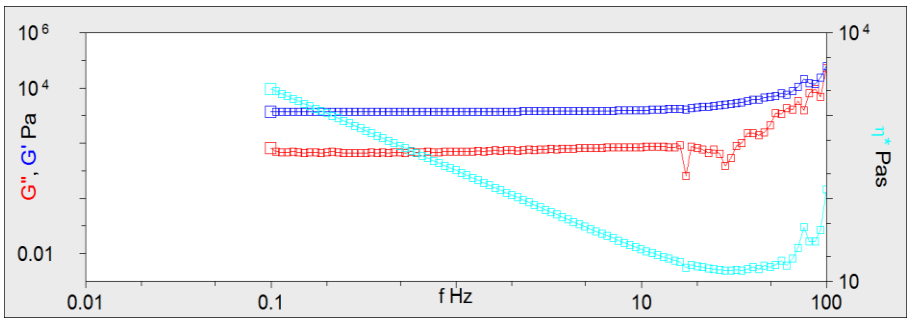
Şekil EK-24 PEGDA 700%5-PEGDA 6000%5-VCL %0.5 frekans taraması



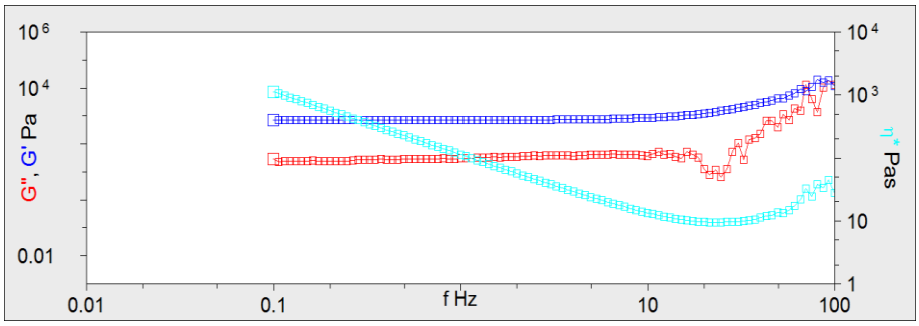
Şekil EK-25 PEGDA 700%5-PEGDA 20000%5-VCL %0.5 frekans taraması



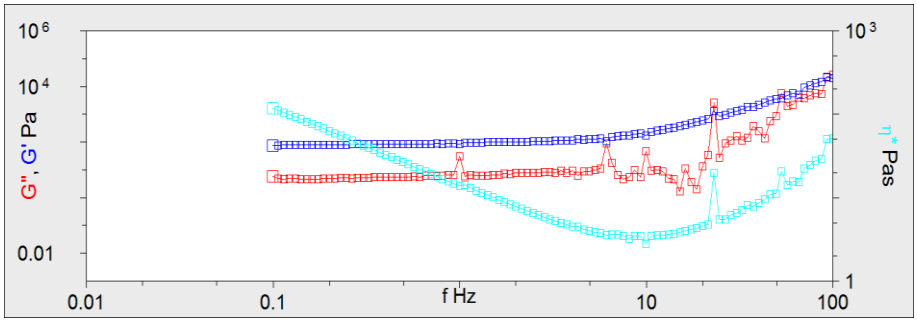
Şekil EK-26 PEGDA 6000%5-20000%5-VCL %0.5 frekans taraması



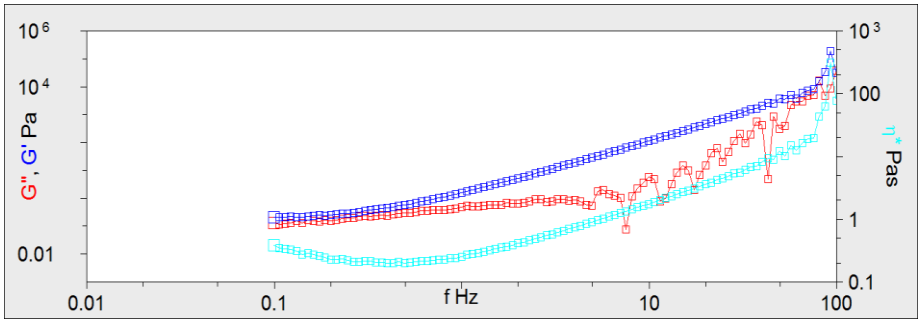
Şekil EK-27 PEGDA 575%5-PEGDA 700%5-PEGDA 6000%5 frekans taraması



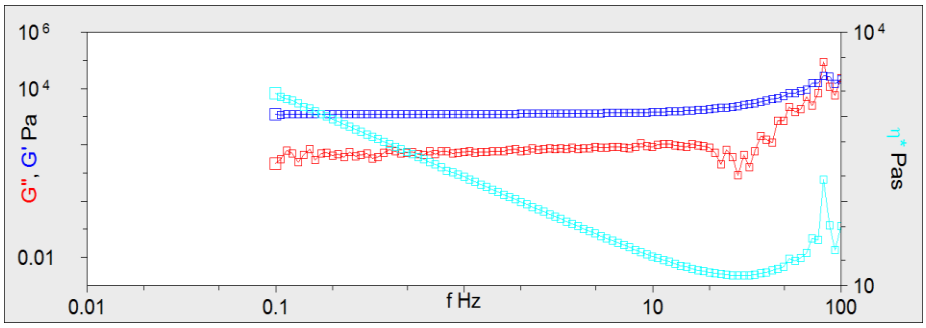
Şekil EK-28 PEGDA 575%5-PEGDA 700%5-PEGDA 20000%5 frekans taraması



Şekil EK-29 PEGDA 575%5-PEGDA 6000%5-PEGDA 20000%5 frekans taraması



Şekil EK-30 PEGDA 700%5-PEGDA 6000%5-PEGDA 20000%5 frekans taraması



Şekil EK-31 PEGDA 575%15 – PEGDA 20000%15 frekans taraması

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı **:** İLKAY ŞENEL

Doğum Tarihi ve Yeri **:** 21/10/1973

Yabancı Dili **:** İNGİLİZCE

E-posta **:** ilkay_senel@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Lisans	Biyoloji öğretmenliği	Marmara Üniversitesi	1995
Lise	Matematik	Özel Kültür Lisesi	1991

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	**Firma/Kurum**	**Görevi**
2013-	Yıldız Teknik Üniversitesi	Uzman
1995-2013	MEB	Biyoloji Öğretmenliği

YAYINLARI

Bildiri

1. Damar Görüntüleme Spreyi – Yıldız Teknik Üniversitesi Patent Atölyesi - 2014

KİTAP

1. Mutagenic Effect Analysis of Synthetic Textile Dyes by Umu –test –LAMBERT Academic Publishing - 2014

PROJE

1. Farklı Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi ve Bitkilere Etkileri – TAGEM 2014

ÖDÜLLERİ

1. Yıldız Teknik Üniversitesi ilk İşim Girişim ve Endüstriyel Rekabetçilik Proje Pazarı yarışması 1.liği – 2014