T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ DAMAR GÖRÜNTÜLEME SPREY FORMÜLASYONUNUN GELİŞTİRİLMESİ

SEDANUR KELEŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. İBRAHİM IŞILDAK

İSTANBUL, 2016

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ DAMAR GÖRÜNTÜLEME SPREY FORMÜLASYONUNUN GELİŞTİRİLMESİ

Sedanur KELEŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 25.04.2016 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 _____

Prof. Dr. Mustafa CEMEK

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Yrd. Doç. Dr. Ünal ŞENEL

Onsekiz Mart Üniversitesi _____

ÖNSÖZ

Üniversite hayatım boyunca bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, çalışmalarıma her zaman destek veren değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK'a ,

Hayatım boyunca aldığım kararlarda her zaman yanımda olan ve eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, annem Yıldız Keleş, babam Sakıp Keleş ve ablam Ayşenur Keleş'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden manevi desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dilek Öztay, Anıl Tevfik Koçer ve Benan İnan'a ve çok sevgili hocam Özlem Tavukçuoğlu'na

Yürekten teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Nisan, 2016

Sedanur KELEŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ vi

KISALTMA LİSTESİ vii

ŞEKİL LİSTESİ viii

ÇİZELGE LİSTESİ xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiv

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Hipotez 2

BÖLÜM 2

JELATİN, ALJİNAT, HİDROJEL, TERMOKROMİK BOYALAR ve DAMAR GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 3

2.1 Jelatin 3
2.2 Aljinat 4
2.3 Hidrojel 6
2.3.1 Çapraz bağlayıcılar 6
2.3.2 Çapraz bağlanmaya türlerine göre hidrojeller 7
2.3.2.1 Fiziksel çapraz bağlı jeller 8
2.3.2.2 Kimyasal çapraz bağlı jeller 8
2.4 Mikroenkapsülasyon 8
2.5 Termokromik boyalar 9
2.5.1 Termokromik löko boyalar 9
2.5.2 Termokromik sıvı kristal yapılar 10
2.6 Damar yolu görüntüleme yöntemleri 13

2.6.1 Turnike yöntemi 13
2.6.2 Kızılötesi ışınlar ile görüntüleme yöntemi 14
2.6.3 Kendinden soğutmalı (self-cooling) jel ile görüntüleme yöntemi 15

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM 17

3.1 Materyal 17
3.2 Yöntem 17
3.2.1 Termokromik sıvı kristal yapıların mikroenkapsülasyonu 17
3.2.2 Sodyum aljnatın oksidasyonu 18
3.2.3 ADA ve jelatinin çapraz bağlanması 20
3.2.4 Termokromik löko boyalarla hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişiminin gösterimi 21
3.2.5 Termokromik sıvı kristal yapılarla hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişiminin gösterimi 22

BÖLÜM 4

SONUÇ VE ÖNERİLER 23

3.1 Farklı aktivasyon derecesine sahip termokromik löko boyalar ile hazırlanan hidrojellerin sıcaklığa bağlı renk değişimleri 23
3.1.1 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi 24
3.1.2 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi 26
3.1.3 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termkromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi 29
3.2 Termokromik sıvı kristal içeren hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı renk değişimlerinin gözlemlenmesi 32
3.2.1 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin renk değişimi 33
3.2.2 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi 36
3.3 Termokromik löko boya karışımlarından ve termokromik sıvı kristal yapılardan elde edilen sonuçların yorumlanması 38

KAYNAKLAR 40

ÖZGEÇMİŞ 43

SİMGE LİSTESİ

[α]	Optik aktiflik
°C	Santigrat derece
ε	Epsilon
G	Gram
k	Kırmızı termokromik löko boya
L	Litre
M	Molar
m	Mavi termokromik löko boya
ml	Mililitre
µl	Mikrolitre
mm	Milimetre
nm	Nanometre
rpm	Dakikadaki dönme sayısı
s	Sarı termokromik löko boya
t	Turuncu termokromik löko boya
v	Violet termokromik löko boya

KISALTMA LİSTESİ

ADA	Aljinat Dialdehit
CB	Cholesteryl Benzoate
COC	Cholesteryl Oleyl Carbonate
CP	Cholesteryl Pelargonate
G	L-guluronik Asit
HCl	Hidroklorik Asit
M	D-mannuronik Asit
TM-RDS	Termokromik Materyal-Renk Değiştirme Sıcaklığı
TSK	Termokromik Sıvı Kristal
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1 Jelatinin kimyasal yapısı 3
Şekil 2. 2 Jelatinin üretim aşamaları 4
Şekil 2. 3 Aljinat biyopolimerinin yapısı: (a) aljinat monomerleri, (b) zincir yapısı, (c) blok dağılımı. 5
Şekil 2. 4 Hidrojelin yapısı 6
Şekil 2. 5 In-situ çapraz bağlama polimerizasyonu ve şişmiş durumdaki hidrojelin yüzey bağlantıları 7
Şekil 2. 6 Post-sentetik çapraz bağlanma aşamaları 7
Şekil 2. 7 Polimer içine dağılmış sıvı kristal yapılar 9
Şekil 2. 8 Termokromik löko boyanın protonlanmasıyla gerçekleşen konformasyonel değişim 10
Şekil 2. 9 Termokromik löko boya-geliştirici-solvent sistemlerinin çalışma mekanizmas 10
Şekil 2. 10 Sıvı kristal moleküllerinin katı ve sıvı moleküllere benzerliği 11
Şekil 2. 11 Kolesterik sıvı kristal yapısı, moleküler yönelim doğrultusunun adım adım değişmesi 11
Şekil 2. 12 Sıcaklığa duyarlı sıvı kristallerin renk spektrumu 12
Şekil 2. 13 Tek renge sahip sıvı kristallerin renk spektrumu 12
Şekil 2. 14 Turnike çeşitleri 13
Şekil 2. 15 Turnikenin bağlanması 14
Şekil 2. 16 Sistemdeki birçok element içintercih edilen dalgaboyları 15
Şekil 2. 17 Luminetx VeinViewer cihazı 15
Şekil 2. 18 Kendinden soğutmalı jel ile sıcaklığa duyarlı boyar maddenin kol ve ele uygulanması 16
Şekil 3. 1 Aljinatın periyodik oksidayonu ile aljinat dialdehit (ADA) sentezi 19
Şekil 3. 2 Aljinat dialdehitin liyofilizatörde kurutulması 19
Şekil 3. 3 ADA moleküllerinin jelatin zincirine olası bağlanma reaksiyonu 20
Şekil 3. 4 ADA ve jelatin çözetltilerini içeren sprey şişelerinin şematik görüntüsü ... 20
Şekil 4. 1 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 28˚C'deki görüntüsü 24
Şekil 4. 2 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü 24
Şekil 4. 3 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü 25

Şekil 4. 4 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 33˚C'deki görüntüsü 25
Şekil 4. 5 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C) ve turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 28˚C, 31˚C, 33˚C ve 39˚C'deki görüntüleri 26
Şekil 4. 6 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C'deki görüntüsü 26
Şekil 4. 7 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 25˚C'deki görüntüsü 27
Şekil 4. 8 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü 27
Şekil 4. 9 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü 28
Şekil 4. 10 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 32˚C'deki görüntüsü 28
Şekil 4. 11 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C-30˚C-34˚C 'deki görüntüleri 29
Şekil 4. 12 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C'deki görüntüsü 29
Şekil 4. 13 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 25˚C'deki görüntüsü 30
Şekil 4. 14 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) temokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü 30
Şekil 4. 15 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 30˚C'deki görüntüsü 31
Şekil 4. 16 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C-28˚C-32˚C'deki görüntüleri 31
Şekil 4. 17 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 28˚C'deki görüntüsü 33
Şekil 4. 18 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı yapı içeren hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü 33
Şekil 4. 19 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 30˚C'deki görüntüsü 34
Şekil 4. 20 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü 34
Şekil 4. 21 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 32˚C'deki görüntüsü 35
Şekil 4. 22 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 33˚C'deki görüntüsü 35
Şekil 4. 23 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü 36
Şekil 4. 24 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 30˚C'deki görüntüsü 36
Şekil 4. 25 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü 37
Şekil 4. 26 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 32˚C'deki görüntüsü 37

Şekil 4. 27 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 33˚C'deki görüntüsü 38

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2. 1 Termokromik boyaların karşılaştırılması 12
Çizelge 4. 1 Termokromik löko boyalarla hazırlanan hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı karşılaştırılması 31
Çizelge 4. 2 Termokromik sıvı kristal yapılarla hazırlanan hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı karşılaştırılması 38

ÖZET

YENİ DAMAR GÖRÜNTÜLEME SPREY FORMÜLASYONUNUN GELİŞTİRİLMESİ

Sedanur KELEŞ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK

Sağlık sektöründe sıkça uygulanan kan alma veya vücuda sıvı enjekte etme işlemlerinde damar yolunun bulunması önemli bir husustur. Ancak bazı hastalarda damar yolunun bulunması büyük sorun olmaktadır. Özellikle küçük çocuklarda, obezlerde ve kemoterapi alan hastalarda periferik toplardamarların görülmesi oldukça zordur. Damar yolu bulunamayan hastalarda invazif uygulamalar strese ve acıya sebep olmaktadır. Küçük çocuklarda ise genellikle fiziksel ve psikolojik travmalara yol açmaktadır.

Bu tez çalışmasında, damara yakın deri ile diğer deri bölgeleri arasındaki sıcaklık farkından yararlanılarak toplardamarın görüntülenmesini sağlayacak yeni bir termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojel formülasyonun geliştirilmesi amaçlandı. Bu sayede sağlık çalışanları tarafından günlük hayatta sıklıkla kullanılan invazif uygulamalar için ucuz, taşınabilir ve kullanımı kolay püskürtülebilir yeni bir damar görüntüleme spreyinin geliştirilmesi hedeflendi. Altından damar geçen deri ile altından damar geçmeyen deri arasındaki sıcaklık farkını gözle görünür hale getirmek için termokromik löko boya ve termokromik sıvı kristal yapılar kullanıldı. Termokromik boya katılmış jelatin çözeltisi ile ADA (aljinat dialdehit) çözeltisi birleştirilerek spreylenebilir hidrojel elde edildi. Sıcaklığa bağlı renk değiştiren spreyin formulasyonunun hazırlanmasında ikili ve üçlü termokromik löko boya ve termokromik sıvı kristal kombinasyonları araştırıldı. Hidrojel, ADA (aljinat dialdehit) ve jelatinin in-

situ çapraz bağlanma polimerizasyonu ile elde edildi. Çapraz bağlanmanın sağlanması için boraks çözeltisi kullanıldı. Hazırlanan spreyin sıcaklığa bağlı renk değişimleri termokupl yardımıyla gözlemlendi. Elde edilen sonuçlar karşılaştırılmalı incelendi.

Anahtar Kelimeler: Hidrojel, termokromik sıvı kristal yapılar, damar görüntüleme spreyi, in-situ polimerizasyon.

ABSTRACT

THE DEVOLOPMENT OF NEW VASCULAR IMAGING SPRAY FORMULATION

Sedanur KELEŞ

Department of Bioengineering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. İbrahim IŞILDAK

Peripheral venous access is one of the most important steps in the taking blood sample or liquid injection to patient that used in the health sector. But venous access is a big problem in some patients. Especially in children, obese and patient who received intravenous chemotheraphy, it is difficult to see the vascular lines. Invasive applications causes stress and pain in patients who can not be found the vascular line. In children, it usually causes physical and psychological traumas.

The aim of this thesis is developing of a new hydrogel formulation that including thermochromic liquid crystal structure. This hydrogel formulation will allow the display of the vein by using the temperature difference between the skin in proximity to a vein and remaining portions of the skin. In this way developing of a cheap, portable, and easy to use new sprayable vein imaging spray was targeted for the invasive applications which are frequently used by healthcare professionals in daily life. Thermochromic leuco dye and thermochromic liquid crystal structures were used to make visible the temperature difference between the skin in proximity to a vein and remaining portions of skin. Hydrogel was obtained by combining the thermochromic dye participated gelatin solution and ADA (alginate dialdehyde) solution. Double and triple thermochromic leuco dyes and thermochromic liquid crystal combinations were investigated to prepare the spray formulation that changes color based on temperature. Hydrogel was obtained by in-situ cross-linking polymerization of ADA (alginate dialdehyde) and gelatin solution. Borax solution was used to provide cross-

linking. Color changes of prepared sprey depending on the temperature were obtained by using thermocouple. The results were analyzed comparatively.

Keywords: Hydrogel, thermochromic liquid crystal structures, vein imaging spray, in-situ polymerization.

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Hasta üzerinde uygulanan yaygın medikal testler genelde hastanın kan örneği analizinin yapılmasını ya da hastaya sıvı enjeksiyonunu içerir. Bu yöntemlerde hastanın kan damarına iğne ile ulaşım gereklidir. Bütün bu işlemlerin yapılabilmesi için hastanın damar yolunun bulunması gerekir [1].

Tıbbi raporlar baz alınarak yapılan istatistiklere göre hastaya uygulanan intravenöz girişimlerin sağlıklı yetişkinlerde %28'i, çocuklarda %43'ü, kanser hastalarında ise %12'si başarısızlıkla sonuçlanmaktadır [2]. Çocuk hastaların % 5'inde ise damar yolu hiçbir şekilde bulunamamaktadır[3]. Kısacası, özellikle küçük çocuklarda, obezite hastalarında ve yaşlı insanlarda damar yolu tayini oldukça zordur [1].

Damar yolunun bulunması için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında en çok turnike yöntemi kullanılmaktadır. Turnike uygulanacak bölgede, otomatik düğmeli bant veya elastik bir kayış yardımıyla basınç oluşturulur. Basınç sonucu damarlar genişler ve deri yüzeyinde belirgin hale gelir [1]. Fakat turnike yöntemi ile kısa sürede damar görüntüleme her hastada başarılı sonuca ulaşmaz. Çoğunlukla ilk denemede istenilen sonuç elde edilmez. Bu durum özellikle çocuklarda strese ve acıya sebep olmaktadır [2,4].

Damar görüntülemede kullanılan bir diğer yöntem ise kızılötesi ışınlar yardımı ile görüntüleme yöntemidir. Zeman ve ark. US 5969754 numaralı patentlerinde kızılötesi ışınlar kullanarak damar yolu görüntülemeyi geliştirmişlerdir. Kızılötesi ışınlar ile damar yolu görüntüleme yönteminde invazif uygulama yapılacak bölgeye bir cihaz yardımı ile

kızılötesi ışın gönderilir. Yansıyan ışınlar cihazda toplanır ve deri yüzeyine yansıtılarak görüntü sağlanır [2,5]. Bu yöntem ile güzel sonuçlar elde edilir, ancak pahalı bir yöntem olduğu için sağlık kurumları tarafından tercih edilmemektedir.

Damar yolu görüntülemede kullanılan bir diğer yöntem Yang ve ark. tarafından US 20110077527 numaralı patentle geliştirilen hazır polimerik jeller ile görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde iğnenin girişini kolaylaştırmak için yüzeysel görüşü arttıran maddeler kullanılmaktadır. Damar yolu görüntülemede kullanılan polimerik jeller önceden hazırlanmalıdır. Fakat deri sıcaklıkları arasındaki fark bireysel farklılık gösterdiği için hazırlanan jeller genel kullanıma uygun değildir [6].

1.2 Tezin Amacı

Bu tezin amacı, damar yolunun yüzeysel dış hatlarını belirlemede sağlık çalışanlarına yardımcı olacak klinik bir teknik tanımlanması ve çalışma sonunda kan testleri ve enjeksiyon işlemleri sırasında problem yaşayan hastaların rahatsızlığını azaltmak veya önlemek için basit, hızlı ve ucuz bir damar görüntüleme sprey formülasyonunun geliştirilmesidir.

1.3 Hipotez

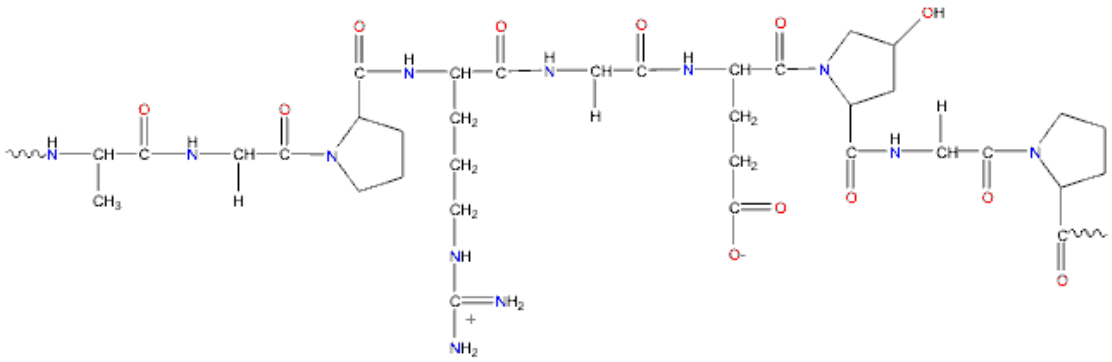
Damara yakın derinin sıcaklığının diğer bölgelerden 0.1-2°C daha sıcak olmasından yola çıkılarak sıcaklık ile renk değiştiren termokromik boyaların damar görüntülemede kıullanılabileceği düşünüldü. Bu tezin hipotezi, ADA-jelatin hidrojeli ile mikroenkapsüle termokromik boyalar birleştirilerek oluşturulan in-situ film yardımıyla periferik damarların görüntülenebileceğidir.

BÖLÜM 2

JELATİN, ALJİNAT, HİDROJEL, TERMOKROMİK BOYALAR ve DAMAR GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

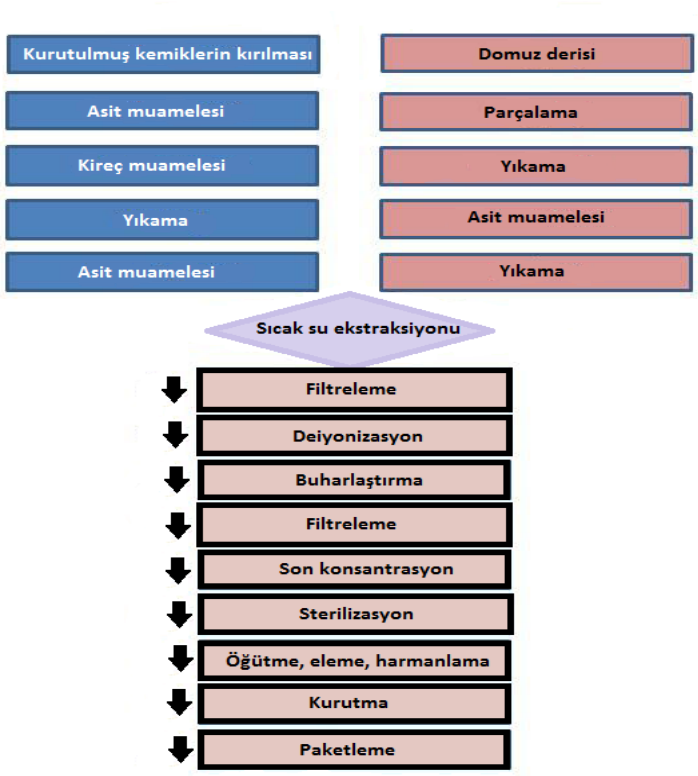
2.1 Jelatin

Jelatin, özellikle kemikte, kıkırdakta, eklemlerde ve dokularda bulunan lifli bir protein olan kollajenin alkalin ya da asidik ekstraksiyonu ve ısıl denatürasyonu ile elde edilen doğal bir polimerdir [7].



Şekil 2. 1 Jelatinin kimyasal yapısı [8]

Jelatin üretimi sırasında, kollajen yüksek sıcaklıkta seyreltik asitle veya bazla muamele edilir. Bu süreçte kollajendeki hidrojen bağları kopar, polipeptit zincirleri birbirlerinden ayrılır ve denatürasyon sonucu jelatin elde edilir [9].



Şekil 2. 2 Jelatinin üretim aşamaları [10]

İki tip jelatin vardır:

Jelatin A: Kollajenden asidik muamele ile esktrakte edilir ve işlenir.

Jelatin B: Kollajenin alkalin muamelesi ile ekstrakte edilir ve işlenir [7].

Jelatin, diğer polisakkaritlerin aksine jel oluşumu için herhangi bir moleküle, iyona, tuza ya da pH ayarlanmasına gerek duymaz. Jelatinin ultraviyole ve gama ışıması yoluyla fiziksel çapraz bağlanması sağlanabilir. Ayrıca jelatin kolayca kimyasal olarak da çapraz bağlanabilir. Genellikle çapraz bağlayıcı olarak bifonksiyonel ajanlar olan gluteraldehit, diizosiyanat, karbodiimidler ve poliepoksi bileşikleri kullanılır [9].

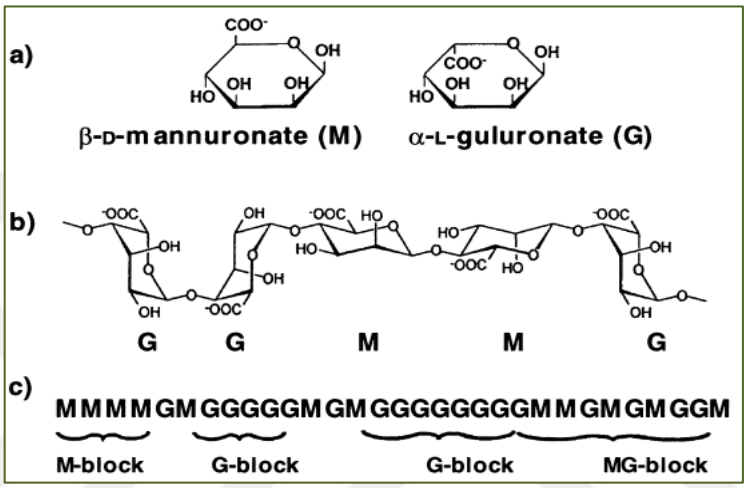
Jelatin kolay jelleşme özelliğine sahip olduğundan hidrojel hazırlamasında çok yaygın kullanılır [9]. Ayrıca biyobozunur ve biyouyumlu oluşu jelatini biyomedikal uygulamalar için uygun bileşik yapmaktadır [7].

2.2 Aljinat

Aljinatlar, yosun veya bakterilerden elde edilen ve suda çözünebilen biyopolimerlerdir. Aljinatlar doğal polisakkaritler ailesindendir. Genellikle hidrojel bazlı biyomalzeme

uygulamalarında kullanılırlar. Aljinat molekülü lineer yapıda β-(1-4) bağlı D-mannuronik asit (M) ve α-(1-4) bağlantılı L-guluronik asit (G) ünitelerinden oluşmaktadır [11].

Aljinatlar doğrusal ikili kopolimerlerdir, M ve G homopolimerik (M blok ya da G blok) ya da heteropolimerik bölgeler (MG blok) olarak bulunabilir [12]. Monomerlerin glikozidik bağ ile bağlanması sonucu oluşan polimerik yapı geniş bir moleküler ağırlık yelpazesine sahiptir (50 - 100000 ünite). Aljinatın fizikokimyasal özellikleri, M/G oranına ve kopolimer içindeki monomerlerin dağılımına ve sırasına bağlıdır [11].



Şekil 2. 3 Aljinat biyopolimerinin yapısı: (a) aljinat monomerleri, (b) zincir yapısı, (c) blok dağılımı. [11]

Guluronik asit miktarı arttıkça aljinatın oluşturduğu jel mekanik olarak daha dayanıklı olur ve jel oluşumunu bozan asitlere ve şelat yapıcı bileşiklere karşı daha kararlı hale gelir. Ayrıca yüksek guluronik asit içeren jellerin gözenekliliği daha yüksektir. Mannuronik asit içeriği arttıkça ise jel daha yumuşak ve elastik olur. Jel oluşumu sırasında daha çok büzüşme meydana geldiği ve jelin gözenekliliğinin azaldığı belirtilmiştir [11].

İyonik olarak çapraz bağlanmış aljinat hidrojeller Ca^{+2}, Ba^{+2}, Sr^{+2}, Zn^{+2}, Cu^{+2}, Cd^{+2} ve Co^{+2} gibi iki değerlikli katyonların varlığında oluşmaktadır [13]. Jelin, polimer zincirindeki karboksil gruplarının iki değerlikli katyonla iyonik köprü oluşturması ile veya iki değerlikli katyonun her polimer çiftindeki hidroksil ve karboksil gruplarıyla şelat oluşturması sonucu oluştuğu düşünülmektedir [11].

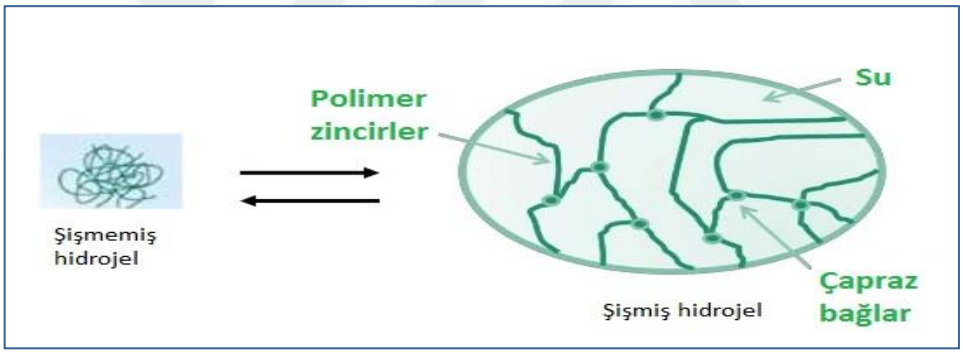
Aljinatlar viskozite artırıcı, stabilize edici, jel oluşturucu, film oluşturucu ya da su bağlama ajanı olarak çeşitli endüstriyel kullanımlara sahiptir [12].

2.3 Hidrojel

Hidrojel, bir ya da daha fazla monomerin basit reaksiyonu ile sentezlenen, çapraz bağlı, su ile şişebilen, ağ yapılı polimerlerdir. Yumuşak dokuya benzer bir yapıya sahip olduğu için doku mühendisliği alanında sıkça kullanılmaktadır. [14,15].

Hidrojellerin su absorplama yeteneği polimerik yapıya tutunmuş fonksiyonel hidrofilik gruplardan kaynaklanmaktadır. Ağ yapı zincirleri arasındaki çapraz bağlar sayesinde şişme direncine sahiptirler. Doğal ve sentetik olmak üzere birçok hidrojel vardır. Doğal hidrojeller; uzun ömürlü olması, yüksek kapasitede su absorplaması ve yüksek jel dayanımı özellikleri nedeniyle sentetik hidrojellerden daha çok tercih edilirler [15].

Polimer ağının katı madde üzerine birden çok noktadan bağlanması ince jel tabakasının mekanik dayanımı arttırır. Şişme davranışı esas olarak polimer çözeltisinin osmotik basıncının neden olduğu genleşme kuvveti ve çapraz bağlar arasındaki zincir parçalarının dengeleyici kuvveti arasındaki dengeyle belirlenir [16].

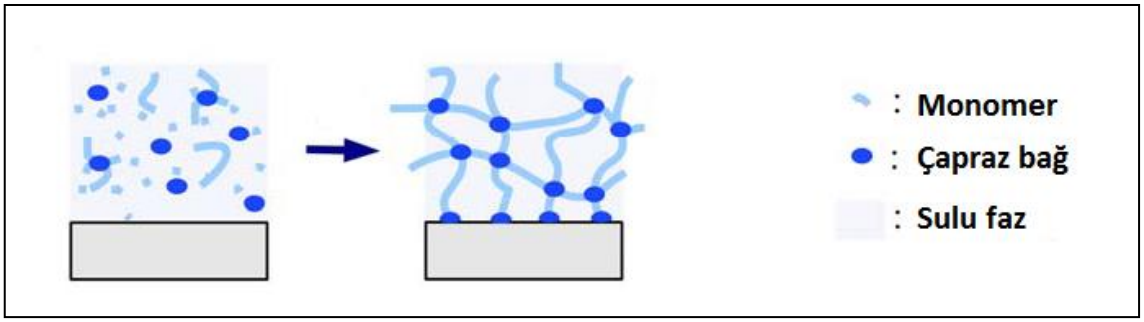


Şekil 2. 4 Hidrojelin yapısı [17]

2.3.1 Çapraz bağlayıcılar

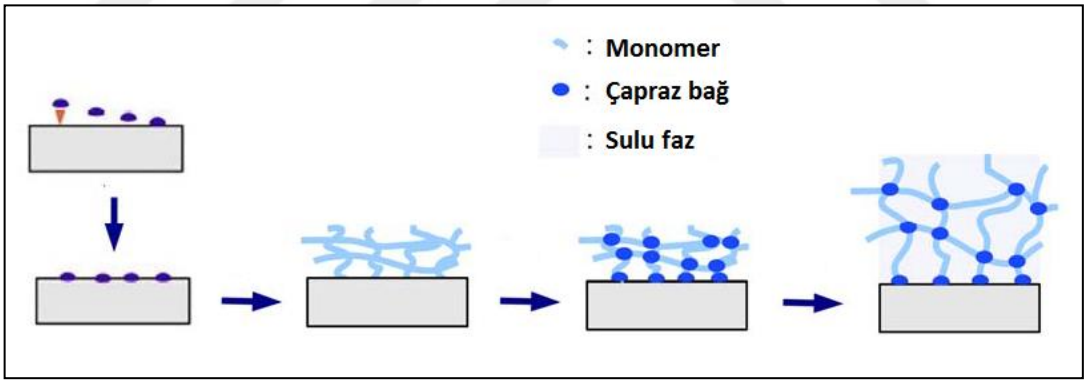
Çapraz bağlayıcı, üç ya da daha fazla zinciri birleştirerek çapraz bağlanma noktasını oluşturan ve polimeri ağa dönüştüren moleküler varlık olarak tanımlanır. Çapraz bağlanma noktasını oluşturmak için iki farklı yöntem vardır [16]. Bunlardan ilki çapraz bağın polimer zincirlerinin sentezi sırasında oluşturulması yöntemidir. Bu yöntem in-situ çapraz bağlanma olarak adlandırılır [16]. Biyomalzemede in-situ jelleşmeyi tetikleyen üç ana unsur vardır: fizyolojik uyarım (sıcaklık ve pH), biyomalzemedeki fiziksel değişimler (çözelti değişimi, şişme), kimyasal reaksiyonlar (enzimatik, kimyasal ve fotopolimerizasyon) [18].

Düşük konsantrasyonda boraks (sodyum tetraborat dekahidrat) varlığında aljinat dialdehit ve jelatinin kendiliğinden çapraz bağlanma oksidasyonu ile enjekte edilebilen, in-situ formunda, toksik olmayan, biyobozunur polimer doku iskelesi hazırlanabilir [19].



Şekil 2. 5 In-situ çapraz bağlama polimerizasyonu ve şişmiş durumdaki hidrojelin yüzey bağlantıları [16]

Çapraz bağlanma noktası oluşturmadaki bir diğer yöntem ise polimer zincirlerinin oluşumundan sonraki ikinci adımda çapraz bağlanma noktalarının oluşturulması yöntemidir. Bu yöntem post-sentetik çapraz bağlanma olarak adlandırılır. Bu yöntemde ilk olarak bir yapışkanlık arttırıcı ile molekül hareketsizleştirilir, ön-polimer çöker, kuru tabakanın çapraz bağlanması gerçekleşir ve son olarak jel şişer [16].



Şekil 2. 6 Post-sentetik çapraz bağlanma aşamaları [16]

2.3.2 Çapraz bağlanmaya türlerine göre hidrojeller

Hidrojeller ağ yapılı polimerlerdir. Bu şeklini almasında rol alan bazı kuvvetler vardır. Hidrojellerin ağ yapıları fiziksel kuvvetler yardımıyla oluşmuşsa fiziksel jel, kimyasal kuvvetler yardımıyla oluşmuşsa kimyasal jel olarak adlandırılır [14].

2.3.2.1 Fiziksel çapraz bağlı jeller

Elektrostatik kuvvetler, hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağı, van deer Waal's kuvveti gibi fiziksel kuvvetlerin etkileşimi ile oluşan hidrojeller fiziksel jellerdir [14].

2.3.2.2 Kimyasal çapraz bağlı jeller

Radikal polimerizasyon, Schiff's baz oluşumu, ekleme, kondenzasyon ve enzimatik reaksiyonlar gibi kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan hidrojeller kimyasal jellerdir [14].

2.4 Mikroenkapsülasyon

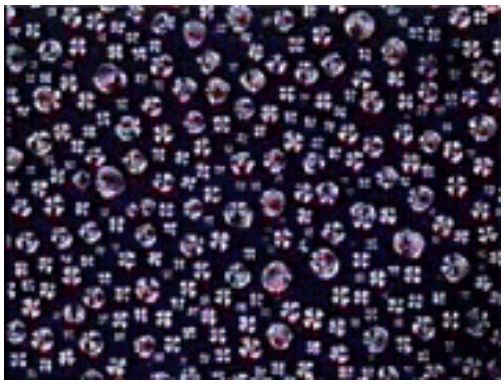
Mikroenkapsülasyon; katı parçacıkların, sıvı damlacıkların veya gazların polimer kabuk ile yakalaması işlemidir. Mikroenkapsülasyon tekniği enkapsüle edilecek malzemenin fiziksel ve kimyasal özelliğine bağlıdır [20].

Mikroenkapsülün iç malzemesi çekirdek, iç faz veya boşluk olarak adlandırılırken duvarı ise kabuk veya membran olarak adlandırılır. Mikroenkapsüllerin çapları 50 nm ile 2 mm arasında değişmektedir [21]. Mikroenkapsüllerin çaplarını etkileyen faktörler; kullanılan polimerin türü, çözeltinin karışım hızı ve süresidir [22]. Üç bileşenli organik karışımların çapları genellikle 50 µm'den küçüktür. Kaplama materyali olarak genelde etil selüloz, polivinil alkol, jelatin ve sodyum aljinat kullanılır [23,24].

Gerek termokromik sıvı kristaller gerekse termokromik organik boya karışımları renklendirme işleminde doğrudan kullanılamaz [24].

Termokromikler için mikroenkapsülleme yönteminin bazı avantajları vardır:

- Hassas renklendirici ajanları UV, oksidasyon, asit ve baz gibi çevre şartlarından korunması,
- Birden fazla termokromik maddeyi birleştirmeye olanak sağlanmasıdır. Böylece renk değişim aralığı daralır [21].



Şekil 2. 7 Polimer içine dağılmış sıvı kristal yapılar [22]

2.5 Termokromik boyalar

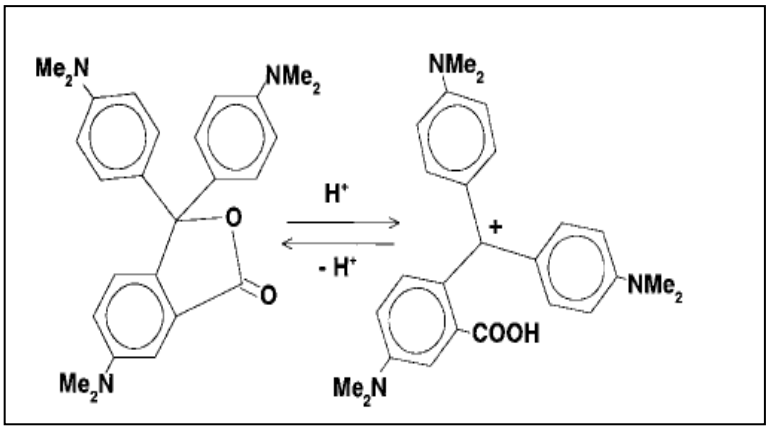
Termokromik boyalar renk değiştiren mürekkepler grubunun önemli bir üyesidir. Bu boyalar, kritik sıcaklık değerlerinin üstünde renk değiştirirler veya renksiz duruma geçerler [21].

Termokromik boyalar iki ana gruba ayrılır; termokromik löko boyalar ve termokromik sıvı kristaller (TSK) [25]. Sıvı kristal yapılar, löko boyalara kıyasla daha hassastır. Düşük sıcaklık farkında bile renk değişimi sergilerler. Fakat sıvı kristal yapılar löko boyalara oranla daha az kullanılır. Çünkü sıvı kristaller ile çalışmak zordur ve pahalı ürünlerdir [26].

2.5.1 Termokromik löko boyalar

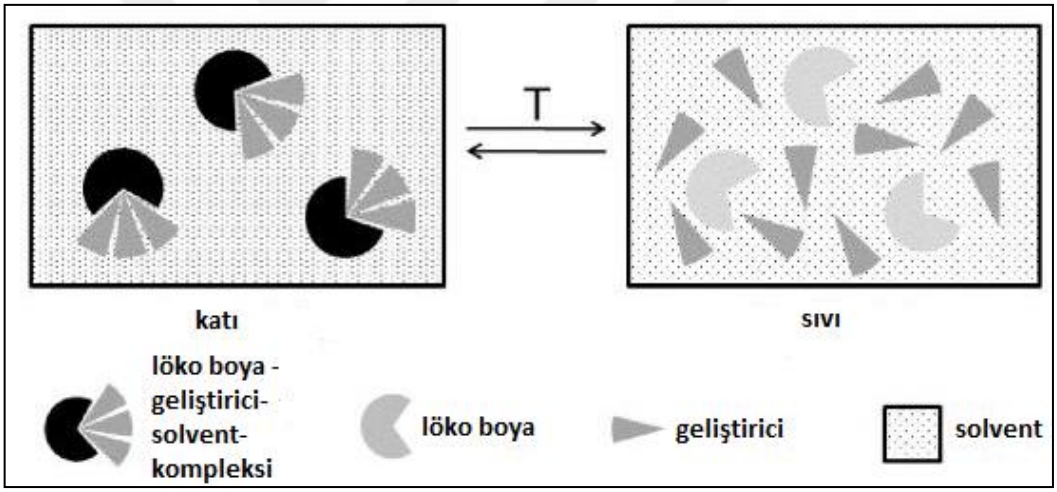
Termokromik löko boyalar farklı sıcaklıklarda renk değiştiren özel mürekkeplerdir. Bu boyalar aktivasyon sıcaklığının altında renklidir, aktivasyon sıcaklığının üstünde renksizleşir. Aktivasyon sıcaklığı mürekkebin tamamen renksiz olduğu andaki sıcaklık değeri olarak tanımlanır. Aktivasyon sıcaklığının yaklaşık 4°C altında renk kaybolmaya başlar. Termokromik löko boyaların -15°C'den 60°C'ye kadar renk değiştiren türleri vardır [27].

Termokromik löko boyalar, boya-geliştirici-çözücü şeklinde üçlü bileşenlerden oluşur. Çözücü karışımın büyük bir bölümünü oluşturur. Löko boyaların renk değişimini sahip oldukları lakton halkası belirler. Geliştiriciler proton vererek lakton halkasını açar ve açılan lakton halkası boyanın renkli hale gelmesini sağlar [26].



Şekil 2. 8 Termokromik löko boyanın protonlanmasıyla gerçekleşen konformasyonel değişim [24]

Sıcaklığın artmasıyla birlikte çözücü sıvı hale gelir ve geliştirici boyadan ayrılarak çözücü ile etkileşime girer. Geliştiriciden ayrılan löko boyanın lakton halkası kapanır ve boya renksiz duruma geçer [26].



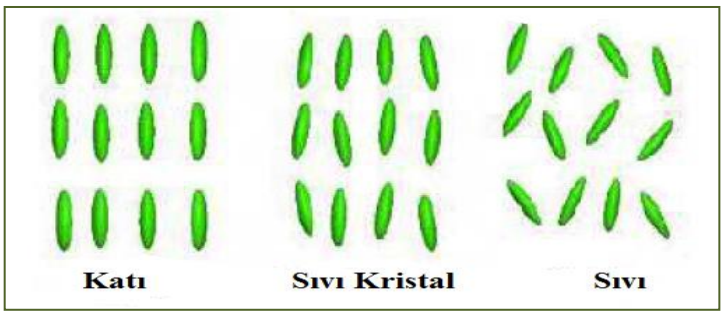
Şekil 2. 9 Termokromik löko boya-geliştirici-solvent sistemlerinin çalışma mekanizması [28]

Farklı erime sıcaklığına sahip çözücüler seçilerek termokromik boyanın renk değiştirme sıcaklığı istenildiği gibi ayarlanabilir [26]. Termokromik löko boyalar açık renkli arka plana uygulanmalıdırlar. Eğer koyu renkli bir arka plan üstüne uygulanırsa arka planın rengi boyanın rengini etkiler [29].

2.5.2 Termokromik sıvı kristal yapılar

Sıvı kristaller bir veya iki boyutta uzun mesafeli dizilim sergileyen cisimlerdir. Termokromik sıvı kristal yapılar iki farklı sıcaklıkta erime gerçekleştirirler. İlk erime

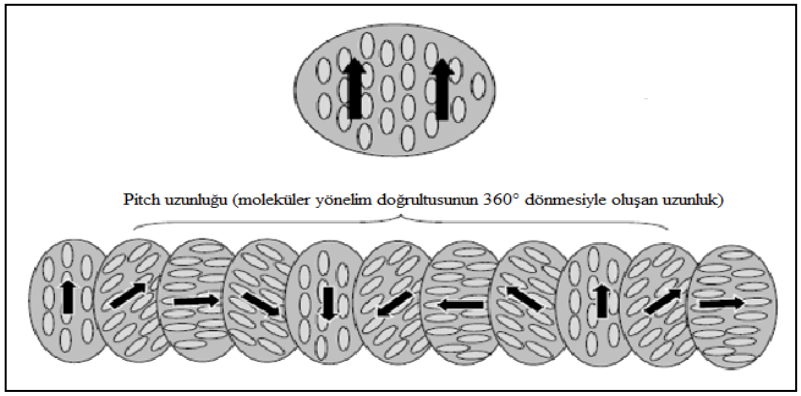
noktasında bulanık bir görünümdeyken ikinci erime noktasında berrak görünüm kazanır. Bu boyalar sıvı gibi akışkan özellik taşırken molekülleri katı kristaldeki gibi yönlüdür [30].



Şekil 2. 10 Sıvı kristal moleküllerinin katı ve sıvı moleküllere benzerliği [30]

Termokromik sıvı kristal yapıların yansıttıkları rengi tam gözlemleyebilmek için koyu renkli arka plana uygulanmaları gerekir [31]. Nossari ve arkadaşları, US 3998210 numaralı patentte yapmış oldukları çalışmada enkapsüle sıvı kristal yapıların rahat görüntülenmesi için siyah arka plan kullanmışlardır [1].

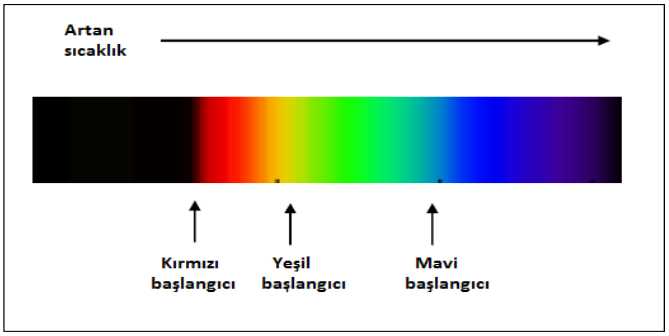
Termokromik sıvı kristal yapılardaki renk değişimin asıl sebebi moleküllerin yeniden dizilimidir. Moleküllerin yeniden dizilimi sıcaklık değişiminden, sistemin pH değişimden ve/veya çözücünün polaritesinin değişiminden etkilenir. Bir organik bileşiğin moleküllerindeki yeniden dizilim, molekül konjugasyonunda artışla ve yeni bir kromofor oluşumuyla sonuçlanır [21].



Şekil 2. 11 Kolesterik sıvı kristal yapısı, moleküler yönelim doğrultusunun adım adım değişmesi [21]

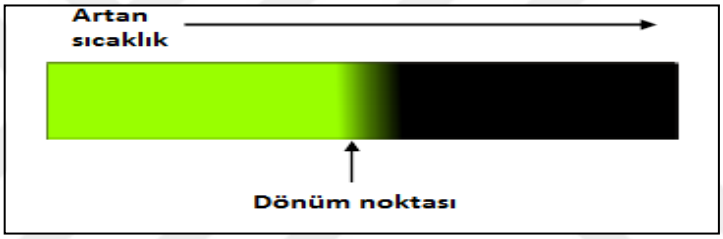
Sıvı kristal çözeltilerinde başlangıçta karışım renksiz bir haldedir. Isı verildiği zaman karışımın rengi renksizden kırmızıya döner. Sıcaklık arttıkça spektrumun diğer renkleri (turuncu, sarı, yeşil, mavi, mor) sırasıyla gözlemlenir. Sıcaklık arttırılmaya devam ettikçe

karışım tekrar renksiz hal alır. Soğutma işlemi uygulandığı zaman ise renkler ters şekilde sıralanır. Kırmızı başlangıcı ile mavi başlangıcı arasında kalan kısma bant genişliği denir [31].



Şekil 2. 12 Sıcaklığa duyarlı sıvı kristallerin renk spektrumu [31]

Bazı sıvı kristal çözeltilerinde ise dönüşüm sıcaklığının altında tek renk gözlenir. Sıcaklık bu değerin üstüne çıkınca renksiz hal alır [31].



Şekil 2. 13 Tek renge sahip sıvı kristallerin renk spektrumu [31]

Çizelge 2. 1 Termokromik boyaların karşılaştırılması

Termokromik Sıvı Kristal Yapılar	**Termokromik Löko Boyalar**
Maliyeti yüksek	Maliyeti düşük
Sıcaklık değişimine karşı hassasiyeti yüksektir.	Hassasiyeti düşüktür.
Renklerin görülebilmesi için koyu renk arka plana ihtiyaç duyulur.	Açık renk arka plan tercih edilir.
Renk değişim aralığı, karıştırılan termokromik sıvı kristal boyaların ortalama sıcaklık değeri ile belirlenir.	Karışıma eklenen her termokromik löko boya kendi aktivasyon sıcaklığında renk değiştirmeye devam eder.

2.6 Damar yolu görüntüleme yöntemleri

İnvazif işlemlerin gerçekleştirilmesi için önce damar yolunun bulunması gerekmektedir. Damar yolunun bulunması için birçok yöntem geliştirilmiştir [6]. Bunlardan en önemlileri şunlardır:

- Turnike yöntemi
- Kızılötesi ışınlar ile görüntüleme yöntemi
- Kendinden soğutmalı (self-cooling) jel ile görüntüleme yöntemi

2.6.1 Turnike yöntemi

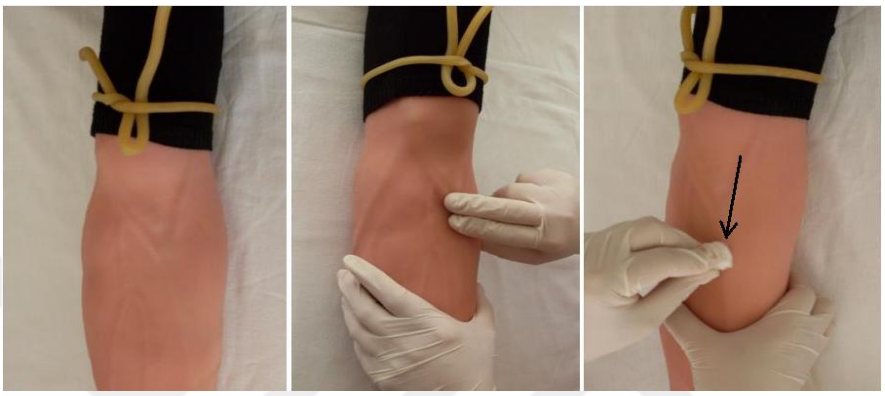
Turnike; damar yolu açmak, İV ilaç uygulamak, kan almak vb. uygulamalarda veni belirginleştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Turnike yönteminde otomatik düğmeli bant veya elastik bir kayış ile vücutta basınç oluşturulmaktadır. Oluşturulan bu basınç farkına vücudun az direnç göstermesi için damarlarda genişleme gerçekleşir. Damar genişlemesi damarların gözle görünür hale gelmesini ya da elle hissedilebilir olmasını sağlamaktadır [1,4].



Şekil 2. 14 Turnike çeşitleri [4]

Damarın görülme ihtimalini arttırmak için turnike genellikle, iğnenin gireceği yer ile hastanın kalbinin arasına uygulanmaktadır. Örneğin; iğnenin gireceği yer el ile dirsek arasında olduğu zaman, turnike hastanın kolunun üst kısmına uygulanır. Maalesef bu yöntem her zaman başarılı olmaz. Örneğin; damar rengi koyu olduğu için koyu tene sahip hastaların kolunda damarı görmek daha zordur [1].

Turnike 2 dakikadan daha uzun süre bağlı kalmamalıdır. Bir elin başparmağı ile intraket yerleştirilen bölgenin 1 cm kadar üst kısmından ven üzerine baskı uygulanarak diğer el ile önce turnike çözülür sonra kılavuz iğne tamamen çıkarılır. Bu şekilde intraketin açık ucundan kan gelmesi engellenir. 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 [4].



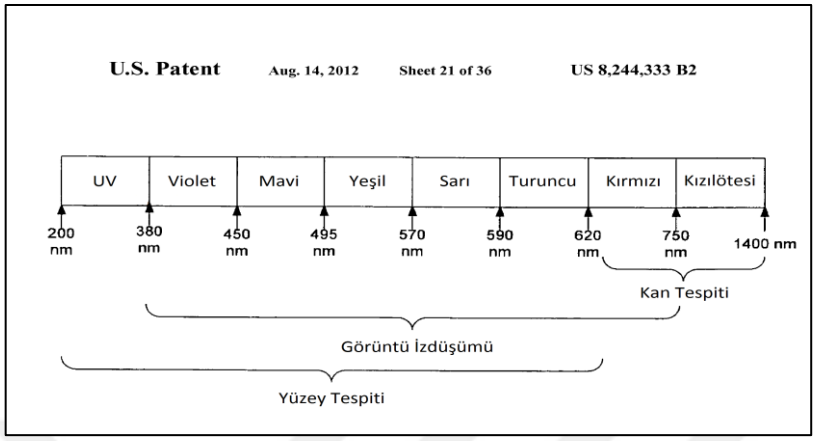
Şekil 2. 15 Turnikenin bağlanması [4]

2.6.2 Kızılötesi ışınlar ile görüntüleme yöntemi

Bu yöntemde invazif uygulama yapılacak bölgeye bir cihaz yardımı ile kızılötesi ışın gönderilmektedir. Bu cihazın çalışma prensibi, bir veya daha fazla taşınabilir lazer ışık kaynağı kullanılarak deri yüzeyinin altındaki venöz veya arteriyel yapıların görüntülerinin deri üstüne yansıtılmasına dayanmaktadır. Cihazda bulunan lazer ışık, aynalar yardımıyla bütün vücudu tarar. Sonra ışık detektörü sayesinde lazer ışığın yaptığı yansımalar ölçülür ve yansıma modeli kullanılarak hedeflenen kan bakımından zengin yapılar tespit edilir [2,5].

Venöz ve arteriyel yapılar, kızıl, kızılötesi (IR) ve yakın kızılötesi (NIR) ışınları çevredeki dokulara kıyasla daha çok absorblamaktadır. Bu cihazla vücut yüzeyi kızılötesi ışık ile aydınlatılır, damar gibi kan bakımından zengin dokular bu ışığın çoğunu absorblar, diğer dokular ise bu ışığın çoğunu yansıtmaktadır. Bu yansıma modelinin analizi damar yerinin tespitine olanak sağlamaktadır [2].

Bahsedilen cihazda damarın bulunduğu bölgede hem pozitif hem de negatif görüntü mevcuttur. Yani damarın olduğu bölge aydınlık, diğer bölge karanlık ya da bu durumun tam tersi şekilde görüntü elde edilmektedir [2].



Şekil 2. 16 Sistemdeki birçok element için tercih edilen dalga boyları [2]



Şekil 2. 17 Luminetx VeinViewer cihazı [5]

2.6.3 Kendinden soğutmalı (self-cooling) jel ile görüntüleme yöntemi

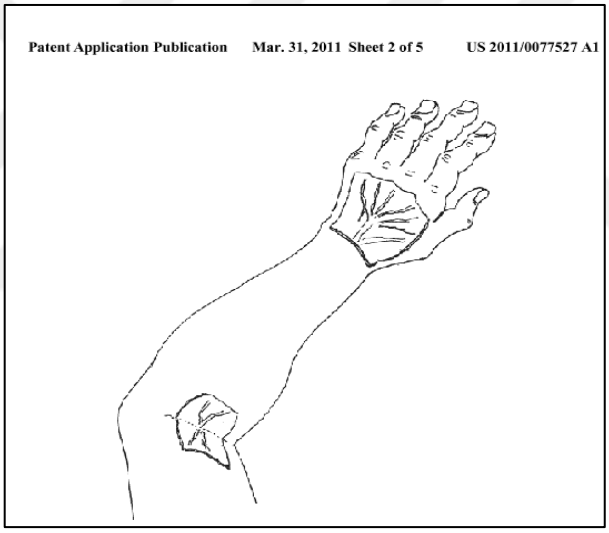
Klinik teknikler ve bazı cihazlar kan damarlarının genel dış hatlarını görüntüleyerek sağlık çalışanlarına yardımcı olmaktadır. Bu yöntemde termokromik boya ile kendinden soğutmalı polimer matris birleştirilir ve vücuda uygulandığında farklı sıcaklık bölgelerini ayırt etmede kullanılmaktadır [6].

Kendinden soğutmalı polimerik jel (hidrojel) ile termokromik boyar maddenin birleştirilmesi sonucu sıcaklığa karşı duyarlı membran veya film şeklinde jel elde edilmektedir. Sıcaklığa duyarlı madde vücudun farklı bölgelerindeki sıcaklık farkına bağlı olarak renk değiştirir. Jel matris sıcaklık değişimi sonucu optik karakteristiğini veya

fiziksel özelliklerini (renk, opaklık, vb.) değiştirmektedir. Bu değişen özelliklerin gözlemlenebilmesi damar yolunun hızlı ve kolay tespitini sağlamaktadır [6].

Boyar maddenin miktarı renk değişiminin gözle görünürlüğünü sağlamak için çok önemlidir. Kullanılan termokromik boyar madde; kromojen içeren mikrokapsül veya sıvı kristal yapı olabilir. Kullanılan termokromik boyar maddenin sıcaklık değişim duyarlılığı 35-40.5°C arasında olmalıdır. Çünkü normal bir insanın vücut sıcaklığı 37°C'dir [6].

Önceden hazırlanan kendinden soğutmalı jel matris için ideal kalınlık 0.25 mm-7 mm arasıdır. Bu çalışmada kullanılan sıcaklığa duyarlı boyar madde, hasta derisine yerleştirildiğinde renk değişimi açıkça görülmektedir. Jel deri ile temas ettiği zaman altında damar bulunan deri daha sıcak olduğundan renk farkı oluşmaktadır [6].



Şekil 2. 18 Kendinden soğutmalı jel ile sıcaklığa duyarlı boyar maddenin kol ve ele uygulanması [6]

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

COC ([α]27/D-22˚C, kristal-izotropik sıcaklık 20˚C), CP (%97, [α]25/D-30˚C, kristal-izotropik sıcaklık 77.5-90˚C), CB (%98, [α]20/D-15˚C, kristal-izotropik sıcaklık 148-150˚C) termokromik sıvı kristalleri Sigma-Aldrich firmasından alındı. Jelatin (Bloom 300, Type A) Modernist Pantry firmasından satın alındı. Sodyum metaperiodat ($NaIO_4$) Anhui Jinao Chemical Ltd. Şirketi'nden satın alındı. Sodyum aljinat (kahverengi alglerden elde edilen aljinik asidin sodyum tuzu) Alfasol firmasından satın alındı. Termokromik löko boyalar (TM-RDS 25˚C, 29˚C, 31˚C, 33˚C, 38˚C) New Prismatic Enterprise Co. Ltd. Şirketi'nden satın alındı. Boraks (sodyum tetraborat dekahidrat: Na2B4O7 · 10H2O) Birpa Birlik Paz. Taah. Tic. Ltd. Şirketi'nden satın alındı. Sentezlenen aljinat dialdehitin kurutma işleminde Christ Alpha 1-2 LDplus liyofilizatör cihazı kullanıldı. Hidrojellerin sıcaklıkları Heidolph EKT Hei-Con termokupl ile ölçüldü.

3.2 Yöntem

3.2.1 Termokromik sıvı kristal yapıların mikroenkapsülasyonu

Mikroenkapsülasyon işlemi için %0.5'lik (w/v) jelatin çözeltisi deiyonize su ile hazırlandı. Jelatin çözeltisi bir gece boyunca karıştırıldı. Karıştırma işleminden sonra manyetik karıştırıcının ısısı 50˚C'ye alındı. Jelatin çözeltisi 6 saat boyunca karıştırılmaya devam edildi. 6 saatin sonunda bu çözeltiden iki ayrı behere 50'şer ml alınarak karıştırma işlemine devam edildi.

Karıştırma işlemi devam ederken;

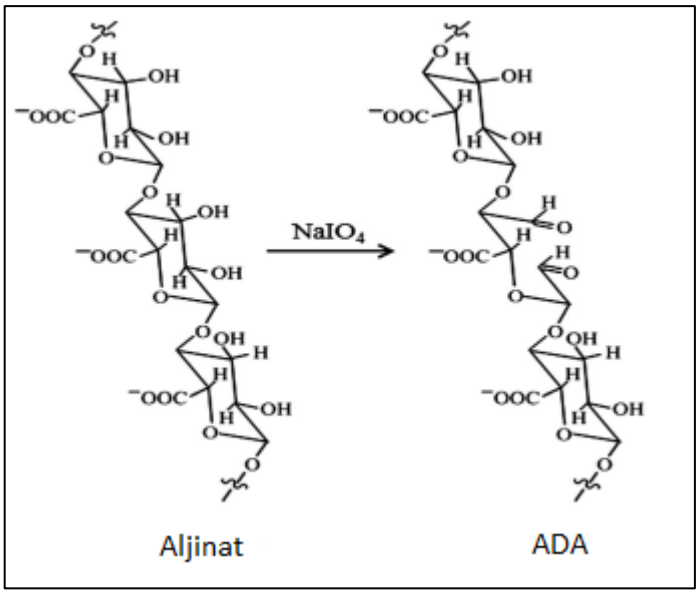
- 1. behere: 0.43 g COC, 0.47 g CP, 0.10 g CB termokromik sıvı kristal karışımı 5 ml THF'de çözüldü. Hazırlanan karışıma yavaşça ilave edildi. (29-32°C)
- 2. behere: 0.44 g COC, 0.46 g CP, 0.10 g CB termokromik sıvı kristal karışımı 5 ml THF'de çözüldü. Hazırlanan karışıma yavaşça ilave edildi. (30-33°C)

Daha sonra her iki behere de aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı:

- 0.02 g gluteraldehit 100 ml su ile seyreltildi. Sonra karışıma eklenerek 5-10 dakika karıştırıldı.
- 100 ml 9:1 oranında metanol/su çözeltisi karışıma eklendi.
- %37'lik derişik HCl çözeltisinden 1 ml ilave edildi. Daha sonra karışım 5 saat karıştırıldı.
- 200 ml asetona, hazırlanan karışım ilave edildi. Sonra karışım 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj yapıldı.
- Santrifüj işleminden sonra süpernatant döküldü. Son olarak partiküller su ile yıkandı [32].

3.2.2 Sodyum aljnatın oksidasyonu

Aljinatın kısmi oksidasyonunda oksidasyon ajanı olarak periodat kullanılmaktadır. Periodat, polisakkaritin yakın glikollerini ayırarak dialdehit türevi oluşturmaktadır. Her α-glikol için bir molekül periodat harcanmaktadır. Bu çalışmada, sodyum aljinat oksidasyonu için sodyum metaperiodat kullanıldı. Oksidasyon reaksiyonunda, tekrarlayan aljinat grubunun 2. ve 3. karbonundaki hidroksil grupları sodyum metaperiodat ile yükseltgenmektedir. Kesilen her karbon-karbon bağından iki adet aldehit grup elde edilmektedir [32].



Şekil 3. 1 Aljinatın periyodik oksidayonu ile aljinat dialdehit (ADA) sentezi [32]

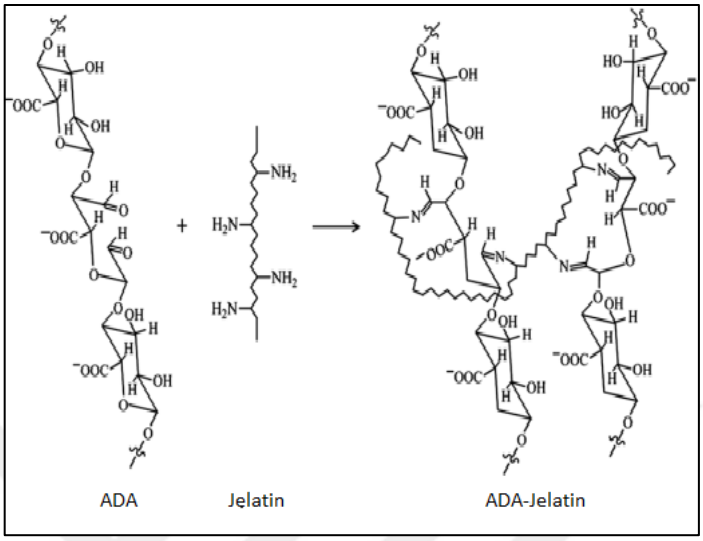
Oksidasyon işlemi için Na-aljinat etanol ile, Na-metaperiodat ise deiyonize su ile çözüldü. Dialdehit sentezinde kullanılan su ve etonolün miktarları aynı olmalıdır [33]. Ayrı ayrı hazırlanan bu karışımlar birleştirildi. Karanlık ortamda 25˚C'de 18 saat karıştırıldı. Reaksiyondan sonra çözelti 2.5 L distile suya karşı 48 saat diyaliz edildi. Çözeltiden periodatın giderilmesi için diyaliz suyu birçok defa değiştirildi. Diyaliz sonrası elde edilen ürün liyofilizatör yardımıyla kurutuldu [6]. Elde edilen aljinat dialdehitin verimi %50-%60 olarak hesaplandı.



Şekil 3. 2 Aljinat dialdehitin liyofilizatörde kurutulması

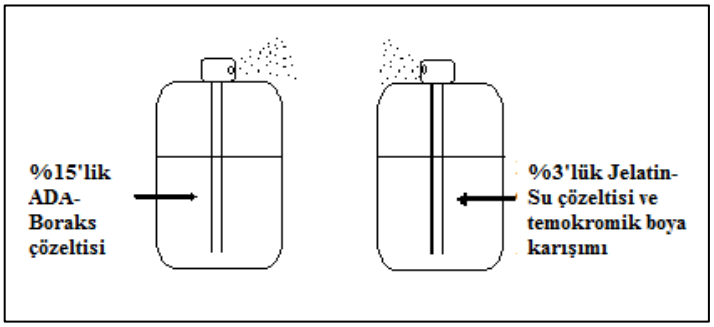
3.2.3 ADA ve jelatinin çapraz bağlanması

Çapraz bağlanma genellikle ADA'in aldehit grupları ile jelatinin ε-amino grubundaki lizin veya hidroksilizin etkileşimi sonucu Schiff's baz oluşumuyla gerçekleşmektedir [32].



Şekil 3. 3 ADA moleküllerinin jelatin zincirine olası bağlanma reaksiyonu [32]

Bu çalışmada, ADA ve jelatinin çapraz bağlanması için boraks kullanıldı. Balakrishnan'a (2005) göre düşük konsantrasyonlarda aljinat ve jelatinin kendiliğinden çapraz bağlanması boraks (sodyum tetraborat dekahidrat) varlığında gerçekleşmektedir. ADA ve jelatinden in-situ film oluşturmak için %15'lik ADA solüsyonu 100 ml 0.1 M boraksta, %3'lük jelatin solüsyonu ise 100 ml suda çözüldü [19]. Daha önce hazırlanmış olan mikroenkapsüle termokromik boyalardan 0.5 gr jelatin-su çözeltisine eklendi. Jelatin-boya karışımı yüksek devirde karıştırıldı. Mikroenkapsüle boyalar jelatin çözeltisine tamamen yayıldıktan sonra karıştırma işlemi sonlandırıldı. Hazırlanan ADA çözeltisi ve boyaları içeren jelatin çözeltisi iki farklı sprey şişesine aktarıldı. Hidrojel oluşturmak için sprey içindeki çözeltiler aynı anda, aynı noktaya spreylendi.



Şekil 3. 4 ADA ve jelatin çözeltilerini içeren sprey şişelerinin şematik görüntüsü

3.2.4 Termokromik löko boyalarla hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişiminin gösterimi

Ayrı ayrı spreylerde ADA-boraks ve jelatin-su karışımları hazırlandı. Jelatin bulunan spreyin içine termokromik madde olarak 29˚C'de renk değiştiren violet boyadan, 31˚C 'de renk değiştiren sarı boyadan, 33˚C 'de renk değiştiren kırmızı boyadan ve 38˚C 'de renk değiştiren turuncu boyadan aynı miktarda eklendi. Hazırlanan spreyler ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki erlenmeyerin dış yüzeyine püskürtüldü. Erlenmeyerin içine bir miktar su konuldu. Sıcaklık önce 28˚C'ye ayarlandı. Erlenmerde bulunan su sıcaklığının her bölgede eşit olması için manyetik balık yardımıyla sürekli karıştırıldı. Renk değişimlerinin gözlemlenebilmesi için manyetik karıştırıcının ısıtıcısı açıldı. Su sıcaklığındaki her derece artışı termokupl ile ölçüldü. Erlenmeyerin dış yüzeyine spreylenen hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi izlendi (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4).

Daha sonra aynı işlemler, aşağıdaki renk değiştirme (aktivasyon) sıcaklıkları verilen termokromik löko boya karışımları kullanılarak tekrarlandı.

- Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı (Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10),
- Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), violet (33˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı (Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15),
- Kırmızı (25˚C), violet (31˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Sarı (31˚C), siyah (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Violet (31˚C), sarı (33˚C), mavi (40˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Kırmızı (25˚C), violet (29˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Kırmızı (25˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Sarı (25˚C), kırmızı (33˚C) termokromik löko boya karışımı,

- Mavi (25˚C), kırmızı (31˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Violet (31˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı,
- Sarı (31˚C), mavi (33˚C) termokromik löko boya karışımı.

3.2.5 Termokromik sıvı kristal yapılarla hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişiminin gösterimi

Termokromik sıvı kristal kullanılarak elde edilen hidrojel yapılarda; jelatin bulunan spreyinin içine 29-32˚C aralığında renk değiştiren mikroenkapsüle COC, CP, CB termokromik sıvı kristal karışımından eklendi. Termokromik sıvı kristallerin renk değişiminin gözlemlenebilmesi koyu renkli arka plan hazırlandı. Hazırlanan spreyler ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki petri kabına spreylendi. Sıcaklık önce 28˚C'ye ayarlandı. Renk değişimlerinin gözlemlenebilmesi için manyetik karıştırıcının ısıtıcısı açıldı. Oluşan hidrojel sıcaklığındaki her derece artışı termokupl ile ölçüldü. Petri kabına spreylenen hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi izlendi (Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21, Şekil 4.22).

Daha sonra ise jelatin bulunan spreyinin içine 30-33˚C aralığında renk değiştiren mikroenkapsüle COC, CP, CB termokromik sıvı kristal yapıların karışımından eklendi. Termokromik sıvı kristal yapıların renk değişiminin gözlemlenebilmesi koyu renkli arka plan hazırlandı. Hazırlanan spreyler ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerindeki petri kabına spreylendi. Sıcaklık önce 29˚C'ye ayarlandı. Renk değişimlerinin gözlemlenebilmesi için manyetik karıştırıcının ısıtıcısı açıldı. Oluşan hidrojel sıcaklığındaki her derece artışı termokupl ile ölçüldü. Petri kabına spreylenen hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi izlendi (Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26, Şekil 4.27).

BÖLÜM 4

SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1 Farklı aktivasyon derecesine sahip termokromik löko boyalar ile hazırlanan hidrojellerin sıcaklığa bağlı renk değişimleri

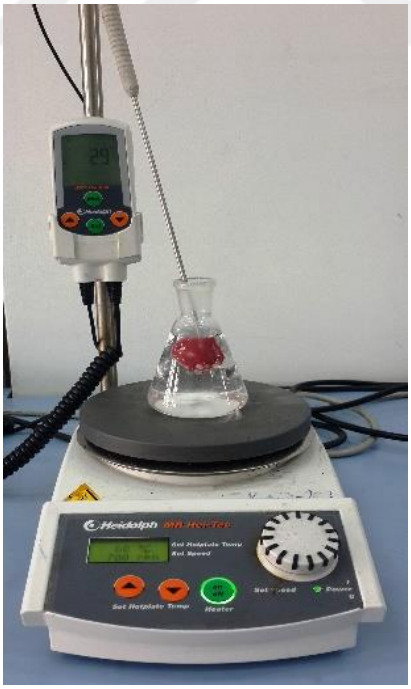
Farklı aktivasyon derecesine sahip termokromik löko boyalar ile hazırlanan hidrojellerin sıcaklığa bağlı olarak sergiledikleri renk değişimleri (29-violet, 31-sarı, 33-kırmızı, 38-turuncu), (25-sarı, 29-violet, 31-kırmızı, 33-sarı) ve (25-kırmızı, 29-violet, 31-sarı) termkromik löko boyalar için Şekil 4.1-Şekil 4.16'de görülmektedir.

Çalışmada kullanılan bütün löko boyalar için; aktivasyon sıcaklığı değerlerindeki renk değişiminin belirginliği, sıcaklık geçişleri arasındaki renk değiştirme hızı ve sıcaklık değişimine karşı hassasiyet dikkate alınarak gözlemlenen sonuçlar Çizelge 4.1'de görülmektedir.

4.1.1 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi



Şekil 4. 1 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 28˚C'deki görüntüsü



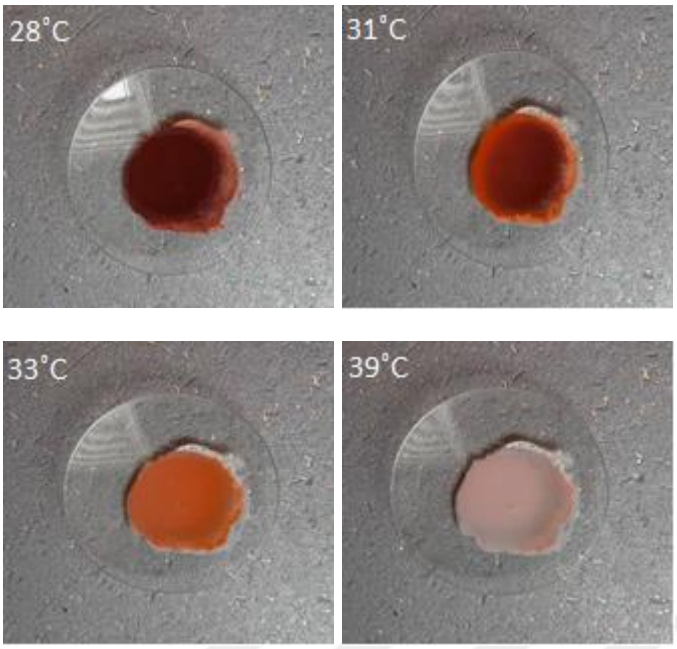
Şekil 4. 2 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 3 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü

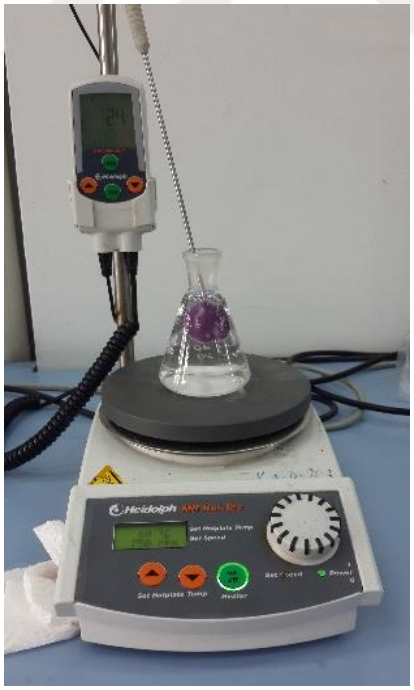


Şekil 4. 4 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C), turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 33˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 5 Violet (29˚C), sarı (31˚C), kırmızı (33˚C) ve turuncu (38˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 28˚C, 31˚C, 33˚C ve 39˚C'deki görüntüleri

4.1.2 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi



Şekil 4. 6 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 7 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 25˚C'deki görüntüsü



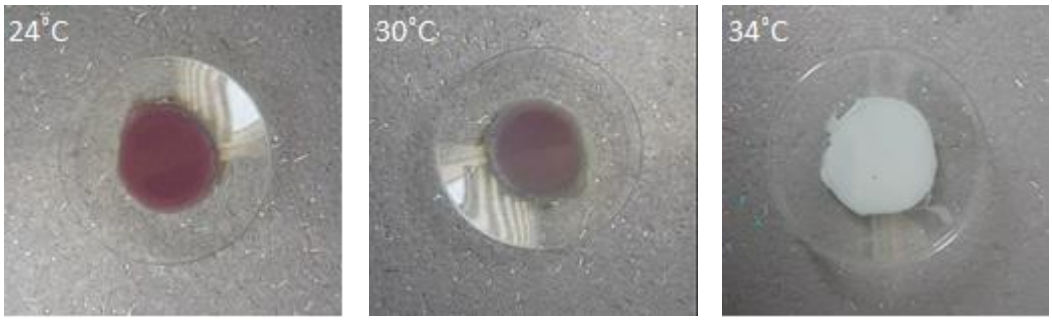
Şekil 4. 8 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 9 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 10 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 32˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 11 Sarı (25˚C), violet (29˚C), kırmızı (31˚C), sarı (33˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C-30˚C-34˚C 'deki görüntüleri

4.1.3 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termkromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi



Şekil 4. 12 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C'deki görüntüsü



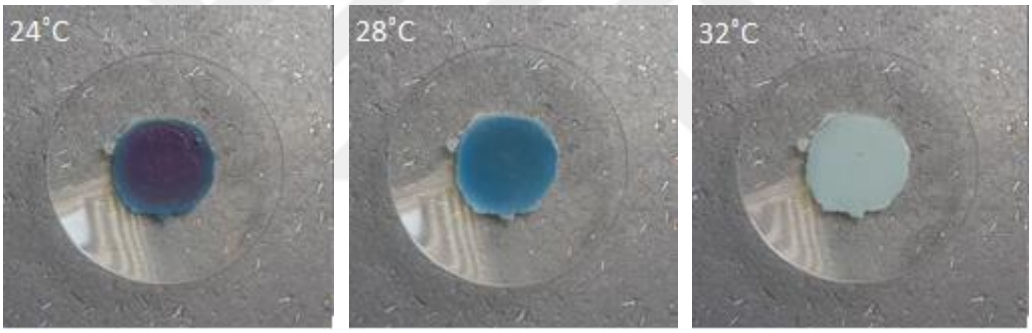
Şekil 4. 13 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 25˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 14 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) temokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 15 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 30˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 16 Kırmızı (25˚C), violet (29˚C), sarı (31˚C) termokromik löko boya karışımı ile hazırlanan hidrojelin 24˚C-28˚C-32˚C'deki görüntüleri

Çizelge 4. 1 Termokromik löko boyalarla hazırlanan hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı karşılaştırılması

Termokromik löko boya karışımları	**Aktivasyon sıcaklığı değerlerinde renk değişimi belirgin mi?**	**Sıcaklık geçişleri arasındaki renk değiştirme hızı**	**Sıcaklık değişimine karşı hassasiyeti**
29˚C-v, 31˚C-s, 33˚C-k, 38˚C-t	Evet	Orta	Düşük
25˚C-s, 29˚C-v, 31˚C-k, 33˚C-s	Evet	Orta	Düşük
25˚C-k, 29˚C-v, 31˚C-s	Evet	Orta	Düşük

Çizelge 4. 1 Termokromik löko boyalarla hazırlanan hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı karşılaştırılması (devamı)

25˚C-m, 31˚C-k	Evet	Yavaş	Düşük
25˚C-k, 29˚C-v, 31˚C-k, 33˚C-v	Hayır	Orta	Düşük
25˚C-k, 31˚C-v, 38˚C-t	Evet	Yavaş	Düşük
25˚C-k, 29˚C-v	Evet	Yavaş	Düşük
25˚C-k, 33˚C-s	Evet	Yavaş	Düşük
25˚C-s, 33˚C-k	Hayır	Yavaş	Düşük
29˚C-v, 31˚C-k, 33˚C-s	Evet	Orta	Düşük
31˚C-s, 33˚C-siyah, 38˚C-t	Hayır	Orta	Düşük
31˚C-v, 33˚C-s, 40˚C-m	Hayır	Yavaş	Düşük
31˚C-v, 38˚C-t	Evet	Yavaş	Düşük
31˚C-s, 33˚C-m	Hayır	Orta	Düşük

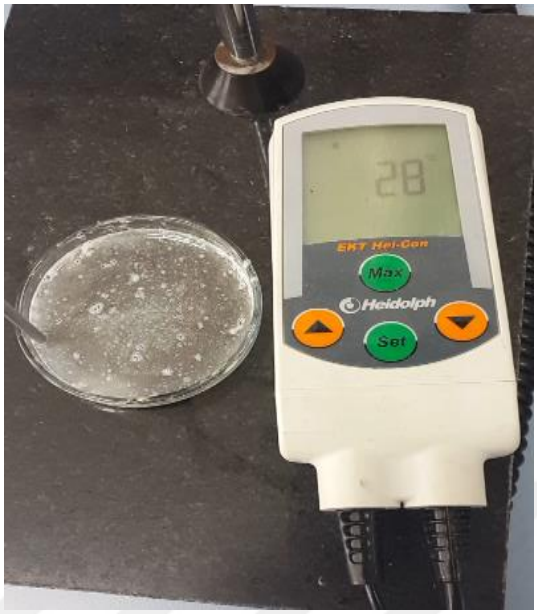
4.2 Termokromik sıvı kristal içeren hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı renk değişimlerinin gözlemlenmesi

Termokromik sıvı kristal yapılarla hazırlanan hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı olarak davranışları Şekil 4.17-Şekil 4.27'de görülmektedir.

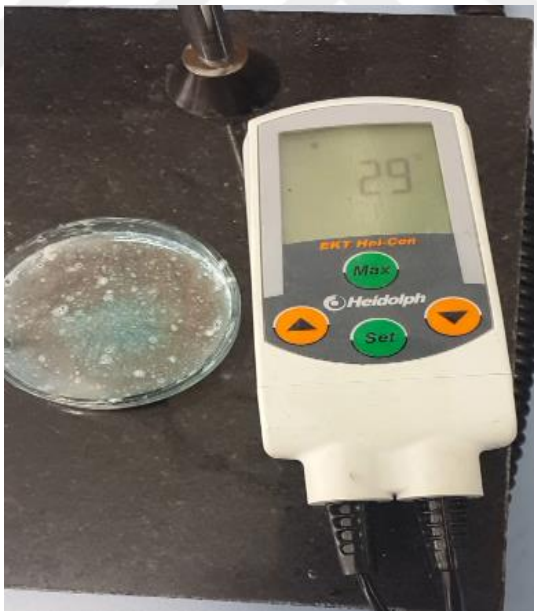
0.43 g COC, 0.47g CP, 0.10 g CB enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin renk değişimi Şekil 4.17-Şekil 4.22 görsellerinde görülmektedir. 0.44 g COC, 0.46g CP, 0.10 g CB enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin renk değişimi Şekil 4.23-Şekil 4.27'de görülmektedir.

Çalışmada kullanılan termokromik sıvı kristal yapılar için; aktivasyon sıcaklığı değerlerindeki renk değişiminin belirginliği, sıcaklık geçişleri arasındaki renk değiştirme hızı ve sıcaklık değişimine karşı hassasiyet dikkate alınarak gözlemlenen sonuçlar Çizelge 4.2'de görülmektedir.

4.2.1 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin renk değişimi



Şekil 4. 17 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 28˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 18 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı yapı içeren hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü



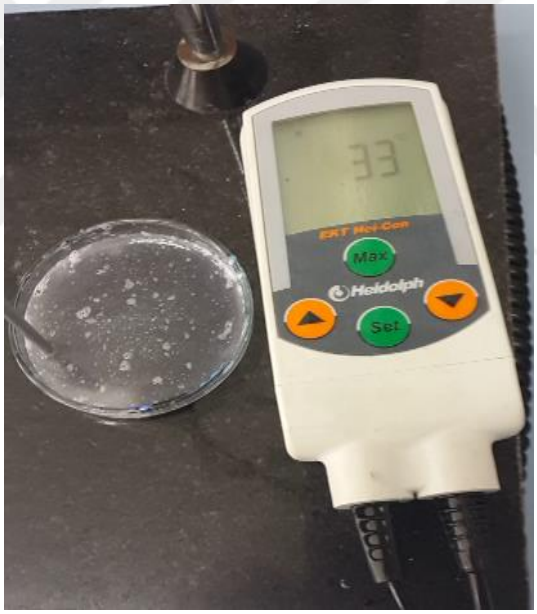
Şekil 4. 19 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 30˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 20 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 21 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 32˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 22 COC (0.43 g), CP (0.47 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 33˚C'deki görüntüsü

4.2.2 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin sıcaklığa bağlı renk değişimi



Şekil 4. 23 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 29˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 24 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 30˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 25 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 31˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 26 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 32˚C'deki görüntüsü



Şekil 4. 27 COC (0.44 g), CP (0.46 g), CB (0.10 g) enkapsüle termokromik sıvı kristal yapı içeren hidrojelin 33˚C'deki görüntüsü

Çizelge 4. 2 Termokromik sıvı kristal yapılarla hazırlanan hidrojel yapıların sıcaklığa bağlı karşılaştırılması

Termokromik sıvı kristal yapıları	**Aktivasyon sıcaklığı değerlerinde renk değişimi belirgin mi?**	**Sıcaklık geçişleri arasındaki renk değiştirme hızı**	**Sıcaklık değişimine karşı hassasiyeti**
0.43g COC, 0.47g CP, 0.10g CB	Evet	Hızlı	Yüksek
0.44g COC, 0.46g CP, 0.10g CB	Evet	Hızlı	Yüksek

4.3 Termokromik löko boya karışımlarından ve termokromik sıvı kristal yapılardan elde edilen sonuçların yorumlanması

Termokromik löko boyalar ile yapılan denemelere göre, aktivasyon sıcaklık derecesi birbirine yakın olan boyaların karıştırılması sonucu elde edilen hidrojel yapıların sıcaklık geçişleri arasındaki renk değişimi genel olarak orta hızda gerçekleşti. Yani sıcaklık değişimine karşı termokromik löko boyaların hassasiyeti düşüktü. Löko boyalar ile elde edilen karışımlarda, sıcaklık farkları 0.5˚C gibi olduğunda renk geçişi ancak gözlenmekteydi. Bu duruma termokromik löko boya karışımlarında kullanılan löko boyaların sahip oldukları aktivasyon sıcaklıkları arasındaki yüksek farkın neden olduğu ifade edilebilir. Renk geçişlerinin istenilen sıcaklık aralığında belirgin olması için, seçilen

löko boya yapıların bu bölgede aktivasyon sıcaklığına sahip olması gereklidir. Ancak bu aralıklara düşen sınırlı sayıda löko boya yapılar bulunmaktadır. Diğer taraftan çalışmalarda gözlemlenen bir durum ise; Termokromik löko boya karışımı hazırlanırken ilk kaybolması beklenilen renkteki boyanın (karışımdaki en düşük aktivasyon sıcaklığına sahip boya) koyu tonda olması önemlidir. Açık tonda bir löko boya kullanılması durumunda renk değişiminin izlenmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle düşük aktivasyon sıcaklığına sahip boyanın koyu renkli seçilmesi önem arz etmektedir.

Termokromik löko boya karışımı hazırlanırken seçilen renkler yakın tonlarda ise (sarı-turuncu, mavi-violet) sıcaklık geçişlerinde renk değişimi belirgin olmamaktadır. Yani karışım hazırlanırken ne kadar zıt renkler seçilirse, renk değişimi o kadar net gözlenmektedir. Örneğin (29-violet, 31-sarı, 33-kırmızı, 38-turuncu), (25-sarı, 29-violet, 31-kırmızı, 33-sarı) ve (25-kırmızı, 29-violet, 31-sarı) gibi.

Termokromik sıvı kristaller 3˚C toplam sıcaklık farkında spektrumda bulunan tüm ana renkleri (mor, mavi, yeşil, sarı, turuncu, kırmızı gibi) yansıtmaktadır. Bu durum sıcaklık farklarını hassas bir şekilde takip etmek için önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Ancak termokromik sıvı kristal yapılar suda çözünmemekte ve ayrı bir faz oluşturmaktadır. Bu nedenle suda çözünebilir veya karışabilir bir forma dönüştürülmesi gereklidir. Bunu sağlamak için, mevcut çalışmada, istenilen kompozisyonda termokromik sıvı kristal yapılar mikroenkapsülasyon yöntemi ile suda çözünür formlarına dönüştürüldü. Bu şekilde elde edilen enkapsüle termokromik sıvı kristal yapılar ile belirli sıcaklık aralığında hızlı şekilde renk değişiminin izlendiği başarılı sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlardan bir kısmı Şekil 4.17-Şekil 4.27'de görülmektedir.

Sonuç olarak; Bu tez çalışmasında deri yüzeyinde damara yakın bölgenin renk değişimi yolu ile etkin bir şekilde izlenmesi için löko boya ve enkapsüle termokromik sıvı kristal yapılar kullanıldı. Enkapsüle termokromik sıvı kristal yapılar ile oldukça başarılı sonuçlar elde edildi. Bu yapılar üzerine çalışmalarımız devam etmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Nosari, E.R., (1976). 'Method of Locating Vein', Goggle Patents, US 3998210 A.

[2] Wood, F., Goldman, R., Conlon, S. ve Luciano, V., (2012). 'Scanned Laser Vein Contrast Enhancer', Google Patents, US 8244333 B2.

[3] Kuensting L.L. vd., (2009). 'Difficult Venous Access in Children: Taking Control', Journal of Emergency Nursing, 35(5):419-424.

[4] Milli Eğitim Bakanlığı 723H00042, (2011). Damar İçi (İntravenöz) İlaç ve Sıvı Uygulama, Acil Sağlık Hizmetleri, Ankara.

[5] Miyake R.K. vd., (2006). 'Vein İmaging: 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(8):1031-1038.

[6] Yang, S. vd., (2011). 'Self-cooling Gel Substrate for Temperature Differentiated Imaging, Google Patents, US 20110077527 A1.

[7] Kuijpers, A.J. vd., (2000). 'Cross-Linking and Characterisation of Gelatin Matrices for Biomedical Applications', Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 11:3, 225-243.

[8] Jelatinin Kimyasal Yapısı, http://www1.lsbu.ac.uk/water/gelatin.html, 30 Mart 2016.

[9] Akalın, G.O., (2011). Jelatin Hidrojellerinin Sentezlenmesi, Şişme/Bozunma Davranışlarının İncelenmesi ve Uygun İmmobilize Lipaz–Jelatin Hidrojel Sisteminin Oluşturulması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[10] Jelatinin Üretim Aşamaları, http://www.gidaraporu.com/jelatin-uretimi_g.htm, 25 Kasım 2015.

[11] Akkaya, N. E., (2014). Kurkuminin Sudaki Çözünürlüğünün Arttırılması Ultrases Ortamında Aljinat-Kurkumin Kompleksleri Hazırlanması ve Kürecik Eldesi, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[12] Özket, N.H., (2012). Çeşitli Ucuz Kaynaklardan Bakteriyal Aljinat Üretiminde Azotobacter Chroococcum Strainlerinin Kullanılması, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

[13] Jehurikar, A. vd., (2012). 'Degradable Alginate Hydrogels Crosslinked by the Macromolecular Crosslinker Alginate Dialdehyde', Journal of Materials Chemistry 22:9751-9758.

[14] Balakrishnan, B., (2005). Self-cross-linking Biopolymers as Rapidly Gelling, In-situ Forming Biodegradable Scaffolds for Wound Management, PHD Thesis, India.

[15] Ahmed, E.M., (2015). 'Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review', Journal of Advance Research, 6:105-121.

[16] Mteescu A., Wang Y., Dostalek J. ve Jonas U., (2012). 'Thin Hydrogel Films for Optical Biosensor Applications, Membranes, 2:40-69.

[17] Hydrogels, http://www.slideshare.net/kegranger1/hydrogel-53634746, 07 Mart 2016.

[18] Nirmal, H.B., Bakliwal, S.R. ve Pawar, S.P., (2010). 'In-situ Gel: New Trends in Controlled and Sustained Drug Delivery System', International Journal of PharmTech Research, 2:1398-1408.

[19] Balakrishnan, B. ve Jayakrishnan, A., (2005). 'Self-cross-linking Biopolymers as Injectable In-situ Forming Biodegradable Scaffolds, Biometarials, 26:3951-3951.

[20] Jackson, L.S. ve Lee, K., (1991). 'Mikroencapsulation and the Food Industry', Elsevier, 24:289-297.

[21] Chowdhury, M.., Joshi, M. ve Butola, B., (2014). 'Photochromic and Thermochromic Colorants in Textile Applications', Journal of Engineered Fabrics & Fibers, 9(1):107-123.

[22] Introduction to Polymer-Dispersed Liquid Crystals, http://plc.cwru.edu/tutorial/enhanced/files/pdlc/intro/intro.htm, 12 Eylül 2015.

[23] Micro-encapsulation, https://en.wikipedia.org/wiki/Micro-encapsulation, 24 Şubat 2016.

[24] White, M. A. ve LeBlanc, M., (1999). 'Thermochromism in Commercial Products', Journal of Chemical Education, 76(9) :1201-1205.

[25] How Thermochromic Inks Work, http://electronics.howstuffworks.com/gadgets/other-gadgets/thermochromic-ink1.htm, 16 Mart 2016.

[26] Kulcar, R., Gunde, M. K. ve Knesaurek, N., (2012). 'Dynamic Colour Possibilities and Functional Properties of Thermochromic Printing Inks', Acta Graphica, 23(1-2):25-36.

[27] Kooroshnia, M., (2013). 'Leuco Dye-Based Thermochromic Inks: Recipes as a Guide for Designing Textile Surfaces', 13th AUTEX World Textile Conference, 22nd May 2013, Dresden.

[28] Seeboth, A. ve Lötzsch, D., (2013). Thermochromic and Thermotropic Materials, Pan Stanford Publishing, Florida.

[29] Kooroshnia, M., (2013). 'Demonstrating Color Transitions of Leuco Dye-Based Thermochromic Inks as a Teaching Approach in Textile and Fashion Design', Nordic Design Research Conference, 9-12 Jun 2013, Copenhagen.

[30] About Liquid Cristal, http://www.iq.usp.br/mralcant/AboutLC.html, 01 Ocak 2016.

[31] TLC Products for Use in Research and Testing Applications, http://www.hallcrest.com/DesktopModules/Bring2mind/DMX/Download.aspx?Command=Core_Download&EntryId=159&language=en-US&PortalId=0&TabId=163, 30 Kasım 2015.

[32] Naidu, B.V. ve Pulson, A.T., (2011). 'A New Method for the Preparation of Gelatin Nanoparticles: Encapsulation and Drug Release Characteristics', Journal of Applied Polymer Science, 121(6):3495-3500.

[33] Sarker, B., Papageorgiou D.G., Silva R., Zehnder T., Noor F.G., Bertmer M., KaschtaJ. ve Chrissafis K., (2014). 'Fabrication of Alginate–Gelatin Crosslinked Hydrogel Microcapsules and Evaluation of the Microstructure and Physico-Chemical Properties', Journal of Materials Chemistry B, 2:1470-1482.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Sedanur KELEŞ

Doğum Tarihi ve Yeri : 25.11.1992 / Erzurum

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : keles.sedanur@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Lisans	Biyomühendislik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2014
Lise	Fen Bilimleri	Nevzat Karabağ Anadolu Öğretmen Lisesi	2010

YAYINLARI

Bildiri

1. Keleş,S., Işıldak, İ., (2015). 'Yeni damar görüntüleme sprey formülasyonunun geliştirilmesi', 18. Ulusal Biyoteknoloji Kongresi, 18-19 Aralık 2015, Konya