

155395

155395



**PHEMA BAZLI
YARA/YANIK ÖRTÜ MATERYALLERİ**

**PHEMA BASED
WOUND/BURN DRESSING MATERIALS**

CAFER ÇAKAL

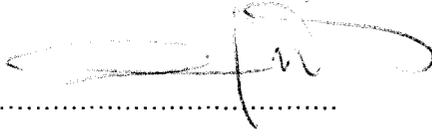
Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
BİYOMÜHENDİSLİK Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2004

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma, jürimiz tarafından **BIYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI'NDA BİLİM UZMANLIĞI TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan


:.....

Prof. Dr. Erhan Pişkin

Üye


:.....

Prof. Dr. Zakir Rzaev

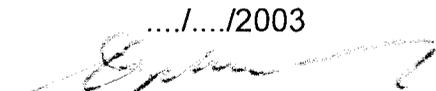
Üye


:.....

Doç. Dr. Emir Baki Denkbaş

ONAY

Bu tez/..../2003 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

..../..../2003

Prof. Dr. Ahmet R. ÖZDURAL

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

PHEMA BAZLI YARA/YANIK ÖRTÜ MATERYALLERİ

Cafer Çakal

ÖZET

Yara ve yanık tedavisinde, yara yüzeyini örtmenin iyileşmeyi olumlu etkilediği çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Ağaç kabuk ve yaprakları ile başlayan yara örtüsü uygulamalarında, günümüzde, değişik özelliklerde birçok doğal ve/veya sentetik polimer kullanılmaktadır. PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)] yüksek biyouyumluluğu nedeniyle birçok medikal uygulamada olduğu gibi yara/yanık uygulamalarında da kullanılmakta ve araştırmaları yapılmaktadır.

Sunulan çalışmanın amacı yara/yanık tedavisinde örtü malzemesi olarak kullanılabilir PHEMA bazlı membranların geliştirilmesi ve polimerizasyonda kullanılacak olan oligomerik başlatıcıların PHEMA membranların özellikleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla, iki uv başlatıcı (Irgacure 2959, Darocur 1173) ve bunların oligomerik formları kullanılarak HEMA'nın fotopolimerizasyonu gerçekleştirilmiş, polimerizasyon süreleri ve verimleri gravimetrik olarak belirlenmiştir. Oligomerik formu ile daha yakın aktiviteye sahip olduğu belirlenen Irgacure 2959 ve oligomerik formu ile çalışmalara devam edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında, seçilen başlatıcılar kullanılarak uv polimerizasyonu ile, 100-150 µm arasında değişen kalınlıklarda PHEMA membranlar hazırlanmıştır. Hazırlanan membranların kimyasal yapısı FT-IR analizi ile incelenmiş, sulu ortamda membrandan sızan başlatıcı miktarı spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Membranların şişme ve kuruma analizleri, temas açısı ölçümleri ve mekanik dayanıklılık çalışmaları yapılmıştır.

Membranların biyouyumluluğu sitotoksisite testleri ile incelenmiştir. İlaç yükleme çalışmaları membranların ilaç çözeltisinde şişirilmesi ile gerçekleştirilmiş ve salımları spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir.

Yapılan çalışmada oligomerik başlatıcıların, yara/yanık tedavisinde deri ile temas halinde bulunacak PHEMA membranların fiziksel ve mekanik özellikleri üzerinde önemli değişiklik oluşturmadan, biyouyumluluğunu arttırdığı görölmüştür.

Anahtar Kelimeler: PHEMA membran, yara/yanık örtüsü, makrobaşlatıcı, fotopolimerizasyon.

Danışman: Prof. Dr. Erhan Pişkin, Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Yağcı, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü



PHEMA BASED WOUND/BURN DRESSING MATERIALS

Cafer Çakal

ABSTRACT

In the treatment of wound and burn, it is well known that the covering the surface of the wound influences the healing positively. In the applications of wound dressings, beginning with the barks and leaves, plenty of natural and/or artificial polymers, having variety of properties, have been used. PHEMA, because of its high biocompatibility, has been used and researched in the applications of wound/burn, as well as in the many medical applications.

The aim of this study is to develop the PHEMA based membranes which would be used as a wound dressing in the wound/burn treatment; and to investigate the effect of oligomeric initiators, used in the polymerisation, on the properties of PHEMA membranes.

For this purpose, photopolymerization of HEMA was carried out by using two different UV initiators (Irgacure 2959, Darocur 1173) and their oligomeric forms; durations and efficiencies of the polymerization were determined gravimetrically. Studies were continued with Irgacure 2959 (which was determined to has a similar activity as its oligomeric form does); and its oligomeric form.

In the second part of the study, PHEMA membranes were prepared with varying thickness in the range of 100-150 μm , by UV polymerisation using chosen initiators. The chemical structure of these membranes was examined by FT-IR analysis, and the amount of initiator leaked through membrane in aqueous medium was determined spectrophotometrically. Swelling and deswelling experiments, contact angle measurements, and mechanical resistance tests were performed.

Biocompatibility of the membranes was investigated by sitotoxicity tests. Drug loading studies were carried out by swelling the membranes in drug solutions and their deliverance was determined spectrophotometrically.

In this study, it was concluded that oligomeric initiators increase the biocompatibility of PHEMA membranes which are in contact with skin in the treatment of wound/burn, without any considerable effect on the physical and mechanical properties of PHEMA itself.

Keywords: PHEMA membrane, wound/burn dressing, macroinitiator, photopolymerization.

Advisor: Prof. Dr. Erhan Pişkin, Hacettepe University, Bioengineering Division

Prof. Dr. Yusuf Yağcı, İstanbul Technical University, Department of Chemistry



TEŞEKKÜR

Kendileriyle çalışma fırsatı vererek, beni onurlandıran; bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Erhan Pişkin'e;

Çalışma konumun belirlenmesi ve şekillenmesindeki katkılarından dolayı, sayın hocam Prof. Dr. Yusuf Yağcı'ya;

Bizlere bilgilerini aktarmaktan zevk alan, değerli hocam Prof. Dr. Zakir Rzaev'e;

Dostça yaklaşımı ile, çalışmam süresince beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen, sevgili hocam Doç. Dr. Emir Baki Denkbaş'a;

Çalışmamın Sitotoksisite bölümünü birlikte yaptığım, sorunlarımı kendi sorunları gibi hissedip, yardımcı olmak için kendini parçalayan, sevgili arkadaşım Murat'a;

Sorularıyla kafasını şişirdiğim, laboratuvarımızın en başarılı çocuğu Bora'ya;

Çalışmamdaki yardımları için ve farklı olduğu için Mehmet'e;

Dostum, kader arkadaşım Tolga'ya;

Piercing Halil, Memi, Filiz, Kamile ve burada adını sayamadığım, Biyomühendislikteki diğer mesai arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca yanımda olan aileme, bir o kadar ailem olan kardeşime;

Hayatımın yedi yılına anlam katan kişi-lere;

Alev Alevime;

Sonsuz Teşekkür.

Cafer ÇAKAL

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Deri.....	4
2.1.1. Epidermis.....	5
2.1.2. Dermis.....	5
2.1.3. Derinin Görevleri.....	5
2.2. Yara.....	6
2.2.1. Yara Çeşitleri.....	6
2.2.2. Yara İyileşmesi.....	6
2.2.3. Deri Yaralarının İyileşmesi.....	7
2.3. Biyouyumluluk.....	7
2.4. Yara/Yanık Örtü Materyalleri.....	8
2.4.1. Örtü Materyallerinin Sınıflandırılması.....	10
2.4.2. Yapay Örtü Materyalleri.....	12
2.5. Hidrofilik polimerler ve PHEMA.....	13
2.5.1. PHEMA.....	14
2.6. Ultra Viyole (UV) Işık ile Polimerizasyon.....	15

2.6.1 UV Işık ile Polimerizasyon Türleri.....	16
2.6.1.1. Radikal Sistemler.....	16
2.6.1.2 Katyonik Sistemler.....	16
2.6.1.2 Macrobaşlatıcılar	16
2.6.2 UV Işık Türleri.....	17
3. DENEYSEL YÖNTEMLER.....	19
3.1. Başlatıcıların Polimerizasyon Aktivitelerinin Karşılaştırılması.....	19
3.2. PHEMA Membranların Hazırlanması.....	19
3.3. Membranların Karakterizasyonu.....	20
3.3.1. Kimyasal Yapı Analizi (FT-IR)	20
3.3.2. Membranlardan Sızan Başlatıcı Miktarının Tayini	20
3.3.3. Mekanik Dayanıklılık Çalışması.....	21
3.3.4. Hidrofilik/Hidrofobik Karakter Analizleri.....	21
3.3.4.1. Temas Açısı.....	21
3.3.4.2. Şişme Testleri.....	22
3.3.4.2.1 Suda Maksimum Şişme Miktarları ve Kuruma Sürelerin Belirlenmesi.....	22
3.3.4.2.2. Farklı Ortamlardaki Şişme Miktarlarının Belirlenmesi.....	23
3.4. Sitotoksite Testi ile Membranların Doku Uyuşabilirliğinin İncelenmesi.	23
3.5. Membranlara Antibiyotik Yüklenmesi ve Salımının İncelenmesi.....	24
4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞILMASI	26
4.1. Başlatıcıların Polimerizasyon Aktivitelerinin Karşılaştırılması.....	26
4.2. Membranların Karakterizasyonu.....	33
4.2.1. Kimyasal Yapı Analizi (FT-IR)	33
4.2.2. Membranlardan Sızan Başlatıcı Miktarının Tayini	35
4.2.3. Mekanik Dayanıklılık Çalışması.....	38

4.2.4. Hidrofilik/Hidrofobik Karakter Analizi.....	39
4.2.4.1. Temas Açısı.....	39
4.2.4.2. Şişme Testleri.....	40
4.2.4.2.1 Suda Maksimum Şişme Miktarları ve Kuruma Sürelerin Belirlenmesi.....	40
4.2.4.2.2. Farklı Ortamlardaki Şişme Miktarlarının Belirlenmesi	43
4.4. Sitotoksisite Testi ile Membranların Doku Uyuşabilirliğinin İncelenmesi.	45
4.5. Membranlara Antibiyotik Yüklenmesi ve Salımının İncelenmesi.....	46
5. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	52
EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 2.1. Deri	4
Şekil 3.1. Temas Açısı ölçüm düzeneği.....	22
Şekil 3.2. Tetrasilin	25
Şekil 4.1. Fotopolimerizasyonda kullanılan başlatıcılar ve sentezlenme reaksiyonları	27
Şekil 4.2. Darocur 1173 başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve oranları.....	29
Şekil 4.3. Darocur 1173'ün Oligomerik formu başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve oranları	29
Şekil 4.4. Irgacure 2959 başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve miktarları	30
Şekil 4.5. Irgacure 2959'un oligomerik formu başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve oranları	30
Şekil 4.6. Irgacure 2959 ile Oligomerik formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 1 (w/w)	31
Şekil 4.7. Irgacure 2959 ile Oligomerik formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 0.5 (w/w) ...	31
Şekil 4.8. Irgacure 2959 ile Oligomerik formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 0.25 (w/w)	32

Şekil 4.9. Irgacure 2959 ile Oligomerik formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 0.1 (w/w) ...	32
Şekil 4.10. HEMA (2-hidroksietil metakrilat) monomeri ve çapraz bağlayıcı TEGDMA (Trietilenglikol dimetakrilat)	33
Şekil 4.11. (A) Oligomerik başlatıcının (2a) kullanıldığı, (B) Orijinal başlatıcının (2) kullanıldığı pHEMA Membranların FT-IR spektrumları	34
Şekil 4.12. Orijinal başlatıcı ile hazırlanan polimerlerin 1300-1220 cm ⁻¹ arası FT-IR spektrumları	34
Şekil 4.13. Oligomerik başlatıcı ile hazırlanan polimerlerin 1300-1220 cm ⁻¹ arası FT-IR spektrumları	35
Şekil 4.14. Orjinal (2) ve oligomerik (2a) başlatıcılar ile hazırlanan polimerlerin eterik C-O-C gerilme bandındaki değişim	35
Şekil 4.15. Farklı başlatıcı miktarları için, membran ağırlığına göre sızan başlatıcı oranları	37
Şekil 4.16. Başlatıcı oranlarına göre membrandan sızma yüzdeleri	37
Şekil 4.17. Çapraz bağlayıcı oranına göre sızan başlatıcı miktarının zamanla değişimi	38
Şekil 4.18. Başlatıcı oranına göre kuruma eğrileri (orjinal başlatıcı)	41
Şekil 4.19. .Başlatıcı oranına göre kuruma eğrileri (oligomerik başlatıcı)	42
Şekil 4.20. % 1 Orjinal başlatıcı (2) ile hazırlanan örneklerde, çapraz bağlayıcı oranına göre kuruma eğrileri	42
Şekil 4.21. % 1 oligomerik başlatıcı (2a) ile hazırlanan örneklerde, çapraz bağlayıcı oranına göre kuruma eğrileri	43
Şekil 4.22. Başlatıcıların membran toksisitesine etkisi	46

Şekil 4.23. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan membranların orijinal başlatıcı (2) oranlarına göre ilaç salım eğrileri	49
Şekil 4.24. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan orijinal başlatıcılı membranların çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç salım eğrileri	49
Şekil 4.25. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan membranların oligomerik başlatıcı (2a) oranlarına göre ilaç salım eğrileri	50
Şekil 4.26. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan oligomerik başlatıcılı membranların çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç salım eğrileri	50



ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 4.1. Kullanılan başlatıcıların molekül ağırlıkları	27
Çizelge 4.2. Irgacure2959 ve oligomerik formu ile hazırlanan örnekler	28
Çizelge 4.3. Darocur 1173 ve oligomerik formu ile hazırlanan örnekler	28
Çizelge 4.4. Sabit çapraz bağlayıcı oranında, başlatıcı oranlarına göre membranların mekanik özellikleri	39
Çizelge 4.5. Sabit başlatıcı oranında, çapraz bağlayıcı oranlarına göre membranların mekanik özellikleri	39
Çizelge 4.6. A, sabit başlatıcı miktarında (% 1); B, sabit çapraz bağlayıcı miktarında (% 1), membranların temas açısı değerleri	40
Çizelge 4.7. (A), sabit başlatıcı miktarında (% 1); (B), sabit çapraz bağlayıcı miktarında (% 1), membranların şişme değerleri	41
Çizelge 4.8. Çapraz bağlayıcı oranına göre, farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme değerleri	44
Çizelge 4.9. Başlatıcı oranına göre, farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme değerleri	44
Çizelge 4.10. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile yapılan ilaç yükleme çalışması	47
Çizelge 4.11. 0,005g/ml Tetrasilin çözeltisi ile yapılan ilaç yükleme çalışması	47
Çizelge 4.12. 0,001g/ml Tetrasilin çözeltisi ile yapılan ilaç yükleme çalışması	47
Çizelge 4.13. Çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç yükleme miktarları (0,01g/ml Tetrasilin)	48

Çizelge 4.14. Çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç yükleme miktarları
(0,005g/ml Tetrasilin) 48

Çizelge 4.15. Çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç yükleme miktarları
(0,001g/ml Tetrasilin) 48



1. GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI

Yara ve yanık tedavisinde, yara yüzeyini örtmenin iyileşmeyi olumlu etkilediği çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Günümüzde, canlı yapıların açıkta kalması ile yara yüzeyinden sıvı, ısı, protein ve elektrolit kayıplarının iyileşmeyi olumsuz etkilediği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Ağaç kabuk ve yaprakları ile başlayan yara örtüsü uygulamalarında, günümüzde, değişik özelliklerde birçok doğal ve/veya sentetik polimer kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu zamanla, yarayı korumaktan çok iyileşmesine katkıda bulunacak sargılar ortaya çıkmaya başlamıştır. Çin ve mısır'da yapılan arkeolojik araştırmalar, yara iyileşmesi ile ilgili ilk çalışmaların MÖ 3000-2500 yılları arasında yapıldığını ortaya çıkarmıştır. O zamanlarda bitkiler ve palmiye lifleri yara kapamasında kullanılmış, daha sonra yapışkan eklenmiş kumaşlarla yaralar sarılmaya başlanmıştır. 1800'lü yılların ortalarına kadar keten sargılar başlıca örtü maddeleri olarak kullanılmış, daha sonra gazlı beze yumuşak parafin veya yağ eklenerek yaraya yapışmayan sargılar üretilmiştir. 1950'li yılların sonlarında vezikül ve büllerin, açılmadıkları zaman daha hızlı iyileştikleri fark edilmiş, 1960 yılında Wicherie ve Lim PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)]'yı, 1962 yılında da Chardack ve arkadaşları polivinil alkollerini yara iyileşmesinde kullanmışlardır. 1962 yılında Winter, polietilen film sargı kullanıldığında domuzlarda yara epitelizasyonunun iki kat hızlandığını göstermiştir.

Derinin çok önemli fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Mekanik bir bariyer olmak, su-elektrolit dengesini sağlamak, enfeksiyonlara karşı koruyucu görev almak ve vücut ısısını ayarlamaya yardımcı olmak derinin başlıca görevleridir. Çalışmalar sonucunda yara/yanık tedavisinde örtü olarak kullanılacak materyallerin, optimal iyileşmenin gerçekleşebilmesi için, bazı özelliklere sahip olması gerektiği bilinmektedir. Bu özelliklerin başında biyouyumluluk, oksijen ve su buharı transferi, yara yüzeyinden kolay kaldırılabilme ve kolay sterilize olabilme gelmektedir.

Kliniklerde yara/yanık olgularında en sık kullanılan materyallerin başında geleneksel metodlardan biri olan gazlı bez ve kompozitleri gelir. Absorpsiyon

yeteneği yüksek, sterilizasyonu kolay ve ucuz olan gazlı bez ve kompozitlerinin en önemli dezavantajları yara yüzeyinden kaldırılırken yol açtığı travmalar, enfeksiyon ve yabancı cisim reaksiyonlarıdır.

Günümüzde kullanılmakta olan örtü materyalleri sünger ve köpükler, filmler, spreyleyler, jeller ve kompozit membranlar olarak sınıflandırılabilirler. Yara örtüsü uygulandığında nemli bir yara yüzeyi elde ediliyorsa, o örtü malzemesi oklüzif kabul edilmektedir. Oklüzif örtüler yara yüzeyinden su kaybını engelleyerek yara ayrılmasını önlerler. Yaralarda epitelizasyon hızını artırmanın yanı sıra kronik yaralarda granülasyon dokusunu uyarırlar, yara yatağını çevresel toksin ve mikroorganizmalardan korurlar. Bu sargılarla yarada ağrı azalmakta ve daha az bir skarla daha iyi bir kozmetik sonuç elde edilmektedir. Ayrıca yara bakımı için harcanan zaman ve ekipmanı da azaltarak daha ekonomik bir tedavi seçeneği oluşturmaktadırlar (Karakayalı ve ark.).

Yara/yanık tedavisinde kullanılan filmler genellikle ince, saydam ve yapışkan özelliklere sahip ürünlerdir. Bakterilere karşı geçirgen olmayıp, O₂, CO₂ ve su buharının geçişine uygundur. Esas olarak yüzeysel yaralar, donör bölgeler, abrazyonlar ve yüzeysel dekübitis ülserlerinde kullanılırlar. Polimer filmlerle yapılan bazı çalışmalarda, deri grefti donör alanlarında gazlı bezle filmler karşılaştırılmış, filmlerin uygulanması ile yarada ağrı yakınması ve bakteriyel kontaminasyon yüzdesi azalmış, yara iyileşmesinde hızlanma saptanmıştır.

PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)] yüksek biyouyumluluğu nedeniyle birçok medikal uygulamada olduğu gibi yara/yanık uygulamalarında da kullanılmaktadır. 1960 yılında PHEMA jellerin biyomateryal olarak kullanılması, biyomedikal uygulamalar için hazırlanan sentetik polimerik hidrojeller için ilk gelişme olarak kabul edilmektedir. O günden bugüne PHEMA'nın yapısal, kimyasal özellikleri ve uygulamaları üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır.

Sunulan çalışmanın amacı yara/yanık tedavisinde örtü malzemesi olarak kullanılacak PHEMA bazlı membranların geliştirilmesidir. Son yirmi yılda kullanım koşullarına uyumlu yeni monomerik ve polimerik fotobaşlatıcı moleküllerle ilgili geniş çalışmalar yapılmış ve pek çok yeni molekül

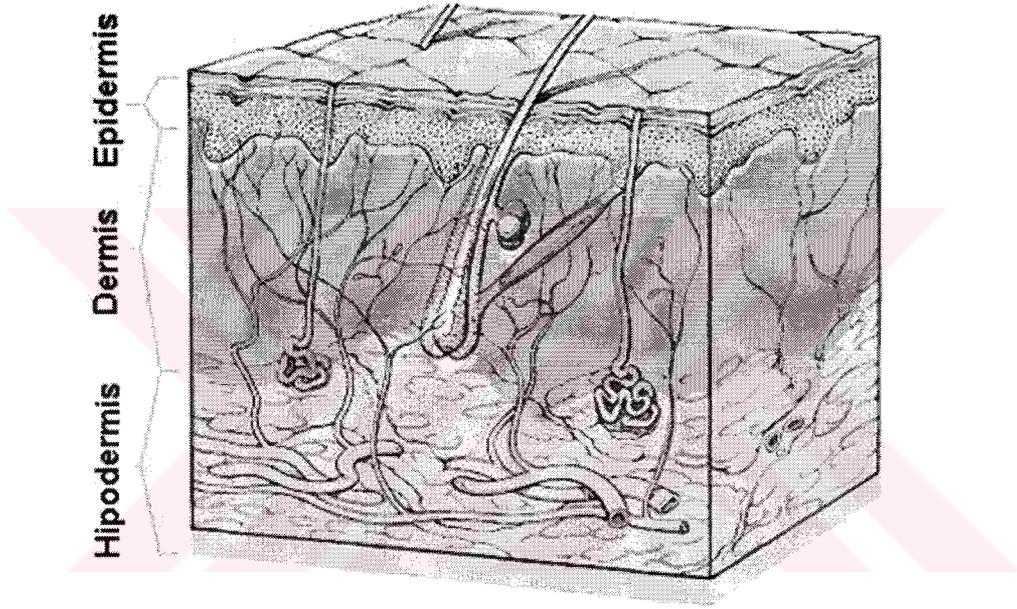
sentezlenmiştir. Özellikle son yıllarda, bu çalışmaların büyük çoğunluğu sızmanın olmamasından dolayı filmlerin toksisitesini azaltan polimerik başlatıcılar (makrobaşlatıcılar) üzerinde yoğunlaşmıştır (Allen, 1996, Corrales ve ark., 2003). Yapılan çalışmada HEMA (2-hidroksietil metakrilat)'nın polimerizasyonunda kullanılacak olan oligomerik başlatıcıların, hazırlanan PHEMA membranların özellikleri üzerindeki etkisi araştırılacaktır. Oligomerik başlatıcı kullanılması ile, membranların mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi ve toksisitelerinin azaltılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri

Deri vücudun yüzeyini kaplar ve iki ana tabakadan oluşur; Yüzey kısmı epitelyum veya epidermis, bağ dokusu katmanı corium veya dermis, dermisin altında ise gevşek bağ dokusu katmanı, hipodermis yer alır. (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Deri

Deri vücut ağırlığının % 16'sını oluşturan en büyük organlardan biridir. Bir çok fonksiyonu vardır. Organizmayı yaralanma ve zedelenmelerden korur, çevreden uyarıları alır, çeşitli maddeler salgılar ve sıcakkanlı hayvanlarda ısı düzenlemesi ve su dengesinin sağlanmasında görev alır. Hipodermis yağ metabolizmasında önemli rolü vardır.

Derinin spesifik fonksiyonları çoğunlukla epidermisin özelliklerine dayalıdır. Bu epitelyum, vücudun tüm dış yüzeyini kaplayan kesintisiz bir hücresel yapı oluştururken, bir yandan da lokal olarak özelleşir ve değişik deri eklerini (tırnak, saç ve bezler gibi) yapar. Hücreleri fibröz protein olan keratin'i üretir. Keratin derinin koruyucu görevini yapmak için esansiyeldir.

2.1.1. Epidermis

Epidermin kalınlığı tüm vücutta 0.07-0.12 mm arasında değişir. Epidermis iki farklı soydan meydana gelen çok katlı, skuamöz epiteldir. Epitelyumun yığın kısmını oluşturan hücreler keratinizasyona uğrar ve derinin ölü, yüzeysel katmanlarını oluşturur. Derinin yüzeysel keratinize hücreleri sürekli yüzeyde dökülür ve onların yerine epidermin bazal katmanından mitotik aktivite ile yeni hücreler gelir. Epidermin ve diğer stratifiye skuamöz epitellerin temel hücre tipi keratinosit'lerdir. Epidermis kan damarlarından yoksundur. Alta yatan bağ dokusunun kapillerinden, kanın diffüzyon yoluyla doku sıvısına geçmesiyle beslenir.

2.1.2. Dermis

Dermisin kalınlığı kesin bir şekilde ölçülemez. Çünkü Hipodermise kesin bir sınır olmadan uzanmaktadır. Ortalama kalınlığı yaklaşık 1-2 mm'dir. Göz kapağında 0.6 mm'nin altındadır. El-ayak tabanında ise 3 mm üzerindedir. Kadınlarda erkeklere göre daha incedir.

Dermiste kıl folikülleri, ter ve sebace bezleri değişik derecelerde yer alır. Kan damarları, sinirler ve sinir uçları da dermiste bol bulunur. Hipodermis yani subkutanöz katman ise gevşek bağ dokusu içerir ve dermin derin katlardaki devamını oluşturur.

2.1.3. Derinin Görevleri

Başlıca beş grupta toplanabilir:

- a) Mekanik bir bariyerdir.
- b) Vücudun sıvı dengesini ayarlar.
- c) Isı düzenlemede rol oynar.
- d) İmmünolojik sistemin bir parçasıdır.
- e) Çevreden haberdar olmamızı sağlar.

Deri organizmayı yaralanma ve zedelenmelerden korur. Belli oranda (ortalama 240g/m² gün) su buharı geçirgenliği vardır. Ayrıca epidermiste bulunan bezlerden çeşitli maddeler sekrete edilir. Böylece deri vücudun su-elektrolit

dengeğini korumasına yardım eder. Derideki kan damarları vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon ile vücudun ısı düzenlemesini sağlarlar. Deri zararlı mikroorganizmaların geçişine izin vermez. Deri pH' ısı 5,6 dır, bu yüzden mikroorganizmaların yaşaması zordur. Normal deri florası diğer mikroorganizmaların üremesini engellerken sebace bezlerin salgıladığı "sebum" koruyucu bir tabaka oluşturur. Ayrıca derideki skuamöz epitel hücreleri dökülerek, mikroorganizmaları beraberinde sürükler. Tüm bunlara ek olarak deride immün sistem hücreleri (ör. Langerhans hücreleri, T-Lenfositler) bulunur. İçerdiği duyu sinirleri yardımıyla sıcaklık, soğukluk, sertlik, yumuşaklık vb. uyarıları beyine ileterek dış çevreden haberdar olmamızı sağlar. Deri hücreleri ayrıca melanin pigmenti yapar. Bu pigment ultraviole ışınlarına karşı koruyucu görev üstlenir.

2.2. Yara

2.2.1. Yara Çeşitleri

Yaralanmaları sınıflandırırken doku kaybı olup olmadığına göre ayırabiliriz.

- a. Doku kaybı olmayan yaralar: Birincil iyileşme ile minimal düzeyde granülasyon dokusu oluşumu ile düzelirler.
- b. Doku kaybı olan yaralar: Burada deri katlarının bir kısmının veya tümünün zarar gördüğü ve/veya kaybedildiği yaralar söz konusudur. Bu tür yaralarda iyileşme altta gelişen granülasyon dokusunun defekti doldurması şeklinde ikincil iyileşme ile olur. Doku kaybı olan yaraları kaybın miktarına göre ikiye ayırabiliriz; Parsiyel kalınlıktaki yaralar, epidermisin tamamının, dermisin de papiller katının ortadan kalktığı yaralardır. Tam kalınlıktaki yaralar ise epidermis, dermisin tüm katları ve hatta subkutanöz dokunun harabiyetinin olduğu yaralardır.

2.2.2. Yara İyileşmesi

Hayvanlarda ve değişik dokularda yaralanmaya karşı gelişen reaksiyon çok çeşitlidir, insanlarda rejenerasyon yani hücrenin yerini aynı tip hücrelerin yapılarak alması, görülebilir. Ancak bu olay değişik dokuların

rejenerasyon kapasitelerine göre değişir. Destek stroma korunuyorsa orijinal yapıya kavuşmak, hemen hemen tamamen olabilir, fakat eğer yaralanma rejenerasyon kapasitesi olmayan hücreleri kapsarsa restorasyon önlenir, iyileşme Fibroz Skar Formasyonu ile gerçekleşir.

2.2.3. Deri Yaralarının İyileşmesi

Birincil iyileşme:

Bu tür iyileşme cerrahi kesilerde ve doku kaybı olmayan temiz yaralanmalarda görülen çabuk kapanmadır. Birincil iyileşme minimal miktarlarda granülasyon dokusu formasyonu ile karakteristiktir. Bu olay hızlıdır ve sütürlerle biraraya getirilemeyen açık yara iyileşmesine, yani sekonder iyileşmeye terstir. Yaranın enfeksiyonu birincil iyileşmeyi engeller.

Birincil iyileşmede olaylar şu şekilde gelişir; Yara kenarlarında ve yüzeyde kan pıhtılaşır ve koruyucu bir kabuk halinde kurur, önce polimorflar sonra makrofajlar tarafından pıhtı ve ölü dokunun uzaklaştırılması işlemi yapılırken kabuğun altında hızla epitel yayılması gözlenir. Bu olay ilk 2 gün içinde oluşur. 3.-5. günlerde kapillerler ve fibroblastlar epitel altında büyür. Birinci haftanın sonunda fibroblastların sentezlediği kollajen yara kenarlarını tuturmaya başlar. Kollajenin bu aktivitesi 2-4 hafta sürer, ancak yaranın dayanıklılığının artması ayları bulur.

İkincil iyileşme:

Doku kaybıyla olan bir yaralanma veya enfekte kapalı bir yaralanmanın iyileşmesi alttan gelişen granülasyon dokusunun defekti doldurması şeklinde olur. Vasküler ve fibroblastik profilasyon beraberce granülasyon dokusunu oluştururlar. Çok fazla granülasyon dokusu vardır ve iyileşme birincil iyileşmeye göre daha uzun zaman alır

2.3. Biyouyumluluk

Vücudun yabancı materyallere karşı tepkisi onlardan kurtulmak şeklinde olur. Eğer biyomateryaller kanla temas halinde ise yüzeye önce iyonlar ve proteinler daha sonra trombositler gelir. Materyal kan ile uyuşabilir halde ise genellikle albüminin yüzeye tercihli olarak yapışmasıyla yüzey pasifize

edilir. Sonradan gelen plateletler yüzeyde önemli bir yapısal değişmeye uğramadan otururlar. Materyal bu durumda vücut tarafından kabul edilmiştir. Biyomateryalin uyuşmadığı durumda ise yüzeydeki trombositler hızla yapısal değişime uğrarlar. Yüzeyde yayılır ve içlerindeki aktif kimyasalları salarlar. Bu durum diğer hücreleri çağırır ve pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirerek trombus oluşmasına yol açar. Oluşan trombusun yüzeyden kaparak emboli'ye neden olması ve ölüme kadar giden olaylar olabilir.

Biyomateryalin dokuyla teması söz konusu ise bu materyalin dokuda oluşturduğu fiziksel (ör.yüzey alanı, şekil gibi) ve kimyasal (ör.dışarı sızan kimyasal bileşenleri, biyodegradasyon ürünleri gibi) rahatsızlıklar doku cevabını başlatır. Kan damarları yoluyla bölgeye gelen polimorflar ve makrofajlar yabancı cisim fagosite etmeye çalışırlar. Eğer fagosite edilemiyorsa çevresi kollajen fibröz bir doku ile enkapsüle edilir (skar oluşumu) veya içinde fibröz doku büyümesi gösterir. Bu çok daha uzun zamanda vücudun enzim sistemleri ile ortadan kaldırabilir. Şiddetli uyuşmazlık durumunda ise doku nekrozu, tümör oluşumu gibi geri dönüşümü zor önemli sonuçlar ortaya çıkabilir.

2.4. Yara/Yanık Örtü Materyalleri

İdeal bir yara örtüsü bulmak için araştırmalar, muhtemelen insanlık varolduğundan beri yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu zamanla, yarayı korumaktan çok iyileşmesine katkıda bulunacak sargılar ortaya çıkmaya başlamıştır. Çin ve mısır'da yapılan arkeolojik araştırmalar, yara iyileşmesi ile ilgili ilk çalışmaların MÖ 3000-2500 yılları arasında yapıldığını ortaya çıkarmıştır. O zamanlarda bitkiler ve palmiye lifleri yara kapamasında kullanılmış, daha sonra yapışkan eklenmiş kumaşlarla yaralar sarılmaya başlanmıştır. 1800'lü yılların ortalarına kadar keten sargılar başlıca örtü maddeleri olarak kullanılmış, daha sonra gazlı beze yumuşak parafin veya yağ eklenerek yaraya yapışmayan sargılar üretilmiştir.

Yara iyileşmesi konusunda geniş kapsamlı ilk mikroskopik çalışmayı 1930'lu yıllarda Hartwell yapmıştır, insan yaralarını köpek, domuz, kobay ve

tavşaninkilerle karşılaştırmıştır. Bu araştırmacı yara iyileşmesinin insanlarda ve hayvanlarda hem epitelyal, hem de subepitelyal doku yüzeyinde farklı olduğunu saptanmıştır. 1950'li yılların sonlarında vezikül ve büllerin, açılmadıkları zaman daha hızlı iyileştikleri fark edilmiştir.

İlk sentetik materyal 1942 yılında Pickwell tarafından bulunan metil selülozdur. 1960 yılında Wicherie ve Lim PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)]'yı, 1962 yılında da Chardack ve arkadaşları polivinil alkollerini yara iyileşmesinde kullanmışlardır. 1962 yılında Winter, polietilen film sargı kullanıldığında domuzlarda yara epitelizasyonunun iki kat hızlandığını göstermiştir.

Son 20 yılda film, sprey, köpük ve jel yapılarında üretilen yapay örtü materyalleri yara/yanık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Optimal yara iyileşmesini sağlamaya yönelik yıllarca süren çalışmalar sonucunda varılan ortak düşüncelere göre ideal bir yara/yanık örtüsü şu özelliklere sahip olmalıdır.

1. Optimal O₂ ve su buharı geçirgenliği
2. Yaradan çıkan sıvıyı (exudate) absorblama
3. Yara yüzeyine tutunma
4. Yaradan kaldırma kolaylığı
5. Antijenik veya toksik olmama
6. Bakteriyel invazyonu engelleme
7. Elastiklik
8. Topikal terapötik ajanlarla uyuşabilirlik
9. Doku uygunluğu
10. Kolay uygulanma
11. Kolay ve uzun saklanma
12. Kolay sterilizasyon
13. Ucuzluk

Normal insan derisinden su kaybı ortalama olarak 24 saatte 240 g/m²'dir. Yaranın cinsine göre yaralanan deride bu rakam 24 saatte 3400 - 5200 g/m² olur. Eğer hazırlanan materyalin su buharı geçirgenliği aşırı olursa yaranın kurumasına (dehidratasyon) ve iyileşmenin bozulmasına yol açar. Tam tersi az olursa altta sıvı birikimine (kolleksiyon) ve bakteriyel üremeye neden olur. ideal bir örtü materyalinin su buharı geçirgenliği, 24 saatte 1000 - 2000 g/m² arasında olmalıdır. Hazırlanacak materyal yara yüzeyine ve kenarlarına yapışmalı ve kaymamalıdır. Ancak örtü materyali geri alınırken altta yeni oluşmakta olan epitele zarar vermeden kolayca kaldırılabilir. Örtü materyali organizmada toksik ya da antijenik reaksiyonlara yol açmamalıdır, organizma tarafından kabul edilebilir olmalı ve organizmaya zararlı etkileri olmamalıdır, örtü materyali yara yüzeyine mikroorganizmaları geçirmeyecek geçirgenlikte olmalıdır. Hatta normal deri florasındaki bakterilerin çoğalmasını engellemelidir, düzgün olmayan yara yüzeylerine uygulanabilmeleri için elastik ve şekillenebilir olmalıdır, özellikle eklemlere yakın alanlarda kullanılabilmesi için yeterli gerilme gücüne sahip olmalıdır. Yara iyileşmesinde yeterli oksijenlenmenin önemi büyüktür, bu nedenle örtü materyalinin oksijen geçirgenliği yüksek olmalıdır. Yara bölgesinde uzun süre kalması gereken örtü materyalleri biyobozunur olmalıdır, bozunma ürünleri organizma için zararlı olmamalıdır. Ucuz olması, sterilizasyonunun kolay olması, raf ömrünün uzun olması örtü materyalinden beklenen başlıca diğer özelliklerdir.

2.4.1. Örtü Materyallerinin Sınıflandırılması

Yara/yanık örtü materyalleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- 1) Geleneksel örtüler,
- 2) Biyolojik örtüler,
- 3) Yapay örtü materyalleri.

Geleneksel örtüler

Bu tip materyaller günümüzde hala en yaygın olarak kullanılan yara/yanık örtü materyalleridir. Bu gruba en iyi örnek gazlı bez ve gazlı

bez-pamuk kompozitleridir. Bu materyallerin absorpsiyon kapasiteleri çok yüksektir. Hızlı dehidratasyona neden oldukları için yaranın kurummasına ve kaldırılırken hemorajiye ve neo-epitel yırtılmasına yol açabilirler.

Bu materyallerin fazla yağlı olması eksudanın üst tabakalar tarafından emilmesine engel olarak enfeksiyon riskini artırır. Gazlı bezin aralıklarından çıkan eksudanın kontaminasyonuna bağlı enfeksiyon bu örtülerin en önemli sorunlarından biridir. Bunun giderilebilmesi için antibakteriyel ajanlar eklenen yara/yanık örtüleri hazırlanmıştır. Geleneksel yara/yanık örtü materyallerinde rastlanan en önemli sorunlardan birisi de, yapısında pamuk içeren maddelerin yarada yabancı cisim reaksiyonuna yol açmasıdır. Bu materyallerin en büyük avantajı ise ucuzluğudur.

Biyolojik örtüler

Yara/yanık kapatılmasında en üstün yöntem hiç kuşkusuz ki otogreftlemedir. Ancak geniş yara alanlarında donör alan yetersizliği yeni doku kaynağı arayışlarını getirmiştir. Biyolojik örtüler genellikle elastin ve lipid içeren kollajen yapraklara sahip doğal örtülerdir.

Bunlar aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

- a) Allogreftler
- b) Ksenogreftler
- c) Doku türevleri

Allogreftler: Hastanın aile bireylerinden, kadavralardan alınan derilerdir; taze, dondurulmuş veya liyofilize olarak kullanılabilir. Allogreft kullanımı immün reaksiyon oluşturması nedeniyle rejeksiyonla sonuçlanabilir, immünosupresyon yapılması ise enfeksiyon riskini artırır. Diğer dezavantajları ise allogreft elde edilmesinin teknik ve kaynak olarak güçlüğü, pahalılığı ve saklanma süresinin kısıtlı oluşudur.

Ksenogreftler: Otogreft ve allogreftlere alternatif olarak hayvansal kaynaklı greftlerden günümüzde en sık kullanılanı domuz derisidir. Allogreftlerin aksine kullanıma hazır olarak temin edilebilir, kolay saklanabilir ve sterilize

edilebilir. Domuz derisi mikroskobik olarak insan derisine benzemez, ancak yapı, yapışma ve kollajen içeriği olarak çok benzerdir. Yabancı bir doku olması nedeniyle immünnolojik yanıt oluşur.

Doku Türevleri: Değişik formlarda kullanılan kollajenden elde edilen materyaller kolay elde edilebilme, buharlaşmayı azaltma ve düşük antijenite avantajlarına sahiptir. En büyük dezavantajı ise, özellikle uzun süreli kullanımlarda karşılaşılan enfeksiyondur.

2.4.2.Yapay Örtü Materyalleri

Geleneksel örtü materyallerinin ve biyolojik örtülerin çeşitli nedenlerle kullanımlarının kısıtlı olması ucuz, etkili ve kolay saklanabilen sentetik yara/yanık örtü materyallerinin kullanımını gündeme getirmiştir. İdeal bir yara/yanık örtü materyalinin içermesi gereken özellikler bölüm 2.4'de anlatılmıştır. Fakat hatırlanmalıdır ki, deri yaralanmaları çok çeşitlidir ve tüm yaralanmaların gereksinimlerini karşılayacak tek bir yapay örtü materyali geliştirmek mümkün değildir.

Yapay örtü materyalleri aşağıdaki şekillerde hazırlanabilmektedir;

Filmler: Mono ve kopolimerden yapılan homojen yapılarıdır.

Süngerler: Köpük veya sünger yapısında olup absorpsiyon yeteneği fazla olan materyallerdir.

Kompozitler: Birden fazla kata sahip olan yapılarıdır. Dış kat sağlam, elastik ve evaporasyonu kontrol eden yapıda iken, iç katı yara yüzeyine adezyonu sağlar.

Spreyler: Çözücü ve polimer içerir. Yara yüzeyinde film tabakası oluştururlar.

Jeller: Sıvı ortamda çözünmeyip şişen yapılarıdır.

Film şeklinde hazırlanan örtü materyallerine bir örnek olan Omiderm (Omicron Scientific), şeffaf, hidrofilik PU bir membrandır. Poliüretana hidrofilik monomerlerin (akrilamid ve hidroksietilmetakrilat gibi) eklenmesiyle hazırlanmıştır. Su ve oksijene geçirgendir. Kuru iken membran elastik değildir, ancak ıslak yara yüzeyine uygulandığında, suyu absorbe ettiği için elastik hale gelir.

Lyof foam ise köpük materyallere bir örnektir. Poliüretan köpük olan Lyof foam normalde hidrofobiktir ve ıslatılmaz. Isı ve basınçla uygulandığı zaman yüzeyi düzgün ve ıslatılabilir hale gelir. Bir yandan kan ve eksudatın absorpsiyonunu sağlarken, diğer yandan yara yüzeyinin tamamen kurumasını önler.

Kompozit materyallere bir örnek olan Telfa (Kendall), hem absorbanı sağlamak hem de yara yüzeyinin dehidratasyonunu engellemek amacıyla, absorban yastık olarak pamuk içeren poliester film kaplı bir örtü materyalidir.

Sprey şeklindeki yapay yara/yanık örtülerine en iyi örnek Hydron'dur (Hydron Lab). Hydron PHEMA tozu ve sıvı polietilen glikolden hazırlanmıştır. Yara yüzeyine püskürtülerek film tabakası oluşturulur. Transperan ve incedir. Yapılan çalışmalarda yara ağrısını azalttığı saptanmıştır. Ancak örtü bütünlüğünü kaybetme, membran altında sıvı birikimi gibi dezavantajları görülmüştür.

Hidrojel örtü materyallerinden Geliperm (Geistlich Wolhusen, Switzerland) iki ana bölümden oluşur; poliakrilamid ve agar. %96 su içerir. Yumuşak, elastik, transperandır ve bakterilere geçirgen değilken, gazlara, metabolitlere, tuza ve proteinlere geçirgendir.

2.5. Hidrofilik polimerler ve PHEMA

Hidrofilik polimerler, doğal veya sentetik kökenli olabilirler. Suda çözünebilen polimerlerdir. Bu polimerlerde moleküller arası çapraz ballanma sağlanarak, suda çözünmeyen, fakat çapraz bağ yoğunluğuna göre, yapısına belli miktarda su alarak şişen yapılar elde edilmektedir. Hidrofilik polimerlerin bu çapraz bağlı haline hidrojel ismi verilir. Polimerik jellerde çapraz bağlanma, birincil bağlar (kovalent bağlar) ile olabileceği gibi, ikincil bağlarla da (Van Der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları, vb gibi) jeller hazırlanabilir, ikincil bağlı jeller, genellikle mekaniksel olarak zayıftırlar, dış kuvvetlerin etkisi ile kolaylıkla dağılıp çözünür hale geçebilirler.

Hidrojel, değişik teknikler kullanılarak film, levha, köpük, partikül ve özel şekillerde hazırlanabilirler. Hazırlama koşulları değiştirilerek, şeffaf ve poröz olmayan yapılardan, opak, poröz yapılara kadar çok değişik yapısal özelliklerde jeller elde edilebilir.

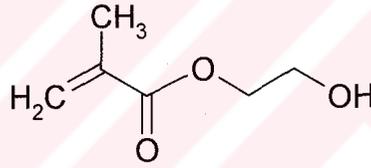
Hidrojel, aşağıda verilen özellikleriyle diğer polimerik biyomateryallere göre biyolojik uygulamalarda daha çok yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Hidrojel, içerdikleri su nedeniyle, genellikle sulu sistemler olan biyolojik ortamlarla iyi uyuşabilirlik gösterirler. Bunun nedeni hidrojel ile biyolojik ortam arasındaki yüzey geriliminin düşük olmasıdır.

Hidrojel yapılarına su alınca, baz polimerin camsı geçiş sıcaklığı düşer, başka bir ifadeyle yapı yumuşak kauçuğumsu bir hal alır. Bu da hidrojin temas ettiği doku ve hücrelerde yaratacağı mekanik deformasyonun çok düşük olmasına yol açar. Dolayısıyla yüksek materyal-doku uyuşabilirliği elde edilir.

Hidrojellerin geçirgenliği yüksektir. Dolayısıyla hidrojin üretimi basamağında jel içinde kalan ve biyolojik uygulamalarda yan etkilere neden olabilecek başlatıcı, çözücü, reaksiyona girmemiş monomer, gibi istenmeyen maddeler ortamdan uzaklaştırılabilir.

2.5.1. PHEMA



HEMA (2-hidroksietil metakrilat)

PHEMA, HEMA (2-hidroksietil metakrilat) monomerinin, uygun başlatıcılar (azobisizobütironitril, amonyum persülfat, redoks çiftleri vb. gibi) kullanılarak polimerleştirilmesi ile elde edilmektedir. Yapısındaki hidroksil grubu nedeniyle, hidrofilik bir polimer olan PHEMA, yığın, süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyon prosesleri ile üretilebilmektedir.

PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)], ilk defa 1936 yılında Dupond araştırmacıları tarafından üretilmiştir. Ancak HEMA monomeri yeteri kadar saflaştırılmadığı için sonuç ürün çapraz bağlı, termoset yapıda oluşmuştur.

Biyolojik amaçlı PHEMA kullanımı 1960'lı yıllarda Lim ve Wicherie tarafından yapılan yara örtüsü amaçlı çalışmalarla başlamıştır.

Araştırıcılar PHEMA'nın Şişmiş halinin yüksek iŐık geçirgenliği ve yüksek biyouyumluluğu ile yumuşak kontakt lens yapımında kullanılabileceğini göstermiŐlerdir. PHEMA'nın bu uygulaması günümüzde yaygın olarak yer almaktadır.

PHEMA'nın medikal kullanım alanlarına rnekler:

Ameliyat ipliği kaplaması

İlaç salım sistemleri

Uterus içi cihazların kaplaması

Karaciğer rejenerasyonu

Korneal cerrahi

Yumuşak kontak lens yapımı

Göğüs estetik cerrahisi

Hemodiyaliz

Hemoperfzyon

retal cihazlar

Yara rt malzemeleri

Biyomedikal kullanımlar için hazırlanan PHEMA hidrojellerin en büyük problemi, kullanılan HEMA monomerlerindeki safsızlıklardır. Genellikle bulunan safsızlıklar, metakrilik asit, etilenglikol dimetakrilat ve etilenglikol'dr . Monomerdeki bu safsızlıklar, hekzan ile ekstrakte edilerek komplike hale getirilip, alümina kökenli destilasyon kolonlarında vakum altında saflaŐtırılabilirler. Bu iŐlem sonunda monomer, % 1 - % 0.01 oranında safsızlık içerebilir. Bu safsızlıklar PHEMA jelin biyouyumluluğunu uzun süreli kullanımlarda ters yönde etkilemektedir.

2.6. Ultra Viyole (UV) IŞık ile Polimerizasyon

IŞığa maruz bırakılan bir maddenin uv iŐık ile reaksiyona girebilmesi için formülasyonda bir foto başlatıcının olması gereklidir. Uygun bir kaynaktan yayılan iŐık, fotobaŐlatıcının reaktif türlere dönüŐmesine neden olur. Oluşan

reaktif türler, hızlı bir polimerizasyon prosesi ile sistemde bulunan monomerlerden ve oligomerlerden, kararlı polimerlerin oluşmasına neden olur.

2.6.1 UV Işık ile Polimerizasyon Türleri

Serbest radikal başlatıcı ve katyonik başlatıcı temeline dayalı olmak üzere iki tür uv ışık ile polimerizasyon türü vardır.

2.6.1.1. Radikal Sistemler

Ticari olarak uv ışık ile polimerizasyonda kullanılan ürünlerin çoğunluğu serbest radikal türde olanlardır ve birincil olarak akrilat bileşenleridir. Serbest radikal sistemler ile çok sayıda farklı tipte monomer ve oligomerin işlenmesi, bu monomerlerden ve oligomerlerden çeşitli özellikte ürünlerin elde edilmesi mümkündür. Serbest radikal sistemlerde ışık kaynağı uygulaması kesildiğinde polimerizasyon durur. Serbest radikal sistemlerde oksijen inhibisyon sorunu bulunmaktadır. Oksijen yüzeyde bulunan moleküllerin polimerizasyonunu engeller ve ıslak bir yüzeyin oluşmasına neden olur.

2.6.1.2 Katyonik Sistemler

Katyonik sistemler akrilik bileşenler yerine epoksi ve/veya vinil eter malzemeleri içerirler. Bu tür az sayıda monomer bulunduğundan oluşan ürün çeşitliliği ve özellikleri azdır. Serbest radikal sistemlerden farklı olarak ışık uygulaması kesildiğinde, polimerizasyon işlemi az da olsa devam eder. Etkin olabilmesi için termal pompa veya ısıtma gereklidir. Kullanılan fotobaşlatıcıların bazıları toksik olabilmekte ve korozyif özellik gösterebilmektedir.

2.6.1.2 Macrobşlatıcılar

Polimerik fotobaşlatıcılar (makrobşlatıcılar), ışık absorpsiyonu yoluyla tekli ve çoklu fonksiyonel monomer ve oligomerlerin polimerleşmesini ve çapraz bağlanmasını başlatabilen aktif türleri oluşturan asılı ya da zincir içi kromoforlar içeren makromolekül sistemleri olarak tanımlanabilir.

Fotoayırmsal (1. tip fotobaşlatıcılar) ve hidrojen koparan kromoforlar (2. tip fotobaşlatıcılar) içeren çok çeşitli makromoleküller literatürde tanımlanmıştır. 1. tip fotobaşlatıcılara örnek olarak benzoin metil eter yan grupları içeren

polimerler ve polimerik trikloro- ve α -amino-asetofenon verilebilir. Göreli olarak ucuz olmalarından dolayı, 2. tip fotobaşlatıcıların çoğu benzofenon bazlıdır.

Fotobaşlatıcıların sahip olması gereken özellikler

- Aktivasyon bölgesinde yüksek absorpsiyon (bu kullanılan ışık kaynağı ve uygulamaya bağlıdır)
- Serbest radikal oluşumu için yüksek kuantum verimi
- Kullanılan reçine sisteminin çözünürlüğünün uygunluğu
- Yüksek depolama kararlılığı
- Kokusuz olma ve sararmama
- Toksik olmama, ucuz ve kolay işlenebilirlik

UV ışık ile polimerizasyon sistemlerinin avantajları ve dezavantajları.

Avantajları:

- Oda sıcaklığında çok hızlı polimerizasyon (saniye mertebesinde olabilmekte)
- Çözücüye gerek olmaması
- İsteğe bağlı polimerizasyon (ışık uygulandığında)
- Az ekipman ihtiyacı
- Polimerizasyon için gerekli olan enerji tüketiminin az olması
- Ara basamakta oluşan ürünlerin test edilmesi ve karakterizasyonu

Dezavantajları:

- Uygun dalga boyunda ışık seçim zorluğu
- Uygun şiddete ışık seçim zorluğu

2.6.2 UV Işık Türleri

UVA (315-400 nm): Siyah ışık. Düşük enerjili uv polimerizasyon reaksiyonları ve floresans araştıma amaçlı kullanılırlar.

UVB (280-315 nm): UVA ile polimerizasyon amaçlı ve malzemelerin ışık ile hızlı yaşlandırılmaları için kullanılırlar. Güneş yanığından sorumlu ışıktır.

UVC (200-280 nm): UV mürekkep ve verniğin hızlı yüzey işleme ve sterilizasyon amaçlı kullanılır.

Vakum UV (100-200 nm): Ancak vakumda kullanılır. Bu özelliğinden dolayı ticari önemi yok denecek kadar azdır.



3. DENEYSEL YÖNTEMLER

Sunulan çalışma kapsamında, yara ve yanık örtü materyali olarak kullanımı hedeflenen membranlar, hidrofilik bir monomer olan HEMA (2-hidroksietil metakrilat) ve çapraz bağlayıcı olarak TEGDMA (Trietilenglikol dimetakrilat) kullanılarak uv polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Polimerizasyonda başlatıcı olarak, 2-hidroksi-2-metil-1-fenil-propan-1-on (darocur 1173) ve 2-hidroksi-1-[4-(2-hidroksietoksi)fenil]-2-metilpropan-1-on (İrgacure 2959) uv başlatıcıları ve Prof. Dr. Yusuf Yağcı'nın laboratuvarlarında sentezlenen (İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü), bu başlatıcıların ϵ -kaprolakton ile oligomerleştirilmiş formları kullanılarak öncelikle polimerizasyon süreleri karşılaştırılmış ve membran hazırlanmasına geçilmiştir. Seçilen bir uv başlatıcı ve onun oligomerleştirilmiş formu kullanılarak hazırlanan membranların mekanik özelliklerine bakılmış, hidrofilik/hidrofobik karakterlerinin analizi için şişme miktarları test edilmiş, temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Oligomerik başlatıcı kullanılmasının biyolojik uyumluluğa etkisi, HeLa hücreleri kullanılarak yapılan sitotoksisite çalışması ile incelenmiştir. Son olarak, membranlara ilaç yüklenmesi yapılmış ve ilacın membrandan salımı incelenmiştir. Bu çalışmalar ile ilgili ayrıntılı bilgiler sonraki bölümlerde verilecektir.

3.1. Başlatıcıların Polimerizasyon Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Oligomerik başlatıcıların orijinal başlatıcılar ile aktivitelerinin karşılaştırılması amacıyla iki farklı uv başlatıcı ve bunların oligomerleştirilmiş formları ile örnekler hazırlanmıştır. Polimerizasyon 400W gücünde ultraviyole lamba (OSRAM Vitalux) ile gerçekleştirilerek, polimerizasyon süreleri gravimetrik olarak test edilmiştir. Bu amaçla hazırlanan 1cm çaplı Teflon kalıplarda farklı sürelerde polimerizasyonlar gerçekleştirilmiştir. Başlangıç ağırlıkları kaydedilen örneklerde, polimerleşmeden kalan monomer 50 °C' de vakum altında, evaporatörde uçurularak, polimerleşen miktar hesaplanmış ve süreye karşı grafiğe geçirilmiştir.

3.2. PHEMA Membranların Hazırlanması

Polimerizasyon süreleri için yapılan deneyler ile elde edilen sonuçlardan; İrgacure 2959 (2-hidroksi-1-[4-(2-hidroksietoksi)fenil]-2-metilpropan-1-on) uv başlatıcısının, ϵ -kaprolakton ile oligomerleştirilmiş formu ile aynı dalga boyunda,

benzer aktivite gösterdiği görülmüş ve membran hazırlanmasında bu başlatıcıların kullanılmasına karar verilmiştir.

Membranlar, Teflon plaka ile cam mikroskop lamelleri arasına belli miktar örnek konularak hazırlanmıştır (Yang, 1999, Nakayama, 2002). Örnekler ışık kaynağına ~10 cm uzaklıkta ve cam lamel üstte kalacak şekilde yerleştirilerek, tek taraftan uv ışığa maruz bırakılarak polimerleştirilmiştir. Polimerleşme süreleri için yapılan çalışmalarda başlatıcı oranları % 1,0-0,1 arasında seçilmişken hazırlanan membranlar için oligomerik başlatıcıların etkisinin daha net görülebilmesi amacıyla % 1,5-0,1 arasında uygulanmıştır. Polimerleşme süreleri, 3.1'deki çalışmalardan yararlanılarak ve membran hazırlamada örnek kalınlığının azalmasından dolayı polimerleşme süresinin azalacağı da düşünülerek, % 1.5, % 1.0, % 0.5, % 0.1 oranlarında başlatıcı içeren örnekler için sırasıyla 3, 5, 10 ve 20 dakika olarak uygulanmıştır. Elde edilen polimerler teflon yüzeyden kolayca ayrılmış; lamelden ise, destile su içinde belirli süre bekletilerek ayrılması sağlanmıştır.

3.3. Membranların Karakterizasyonu

3.3.1. Kimyasal Yapı Analizi (FT-IR)

Farklı tür ve oranda başlatıcılarla hazırlanan PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)] membranların kimyasal yapılarının aydınlatılabilmesi amacıyla FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) çalışması yapılmıştır (FT-IR, Shimadzu, DR 8101, Japonya). Bu çalışmada membran örnekleri, reaksiyona girmeden kalan maddelerin uzaklaştırılması amacıyla bir gün saf su içinde bekletildikten sonra oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulan örnekler toz haline getirilip KBr ile karıştırılarak tablet haline getirilmiştir. FT-IR spektrumları her örnek için 40 tarama yapılarak, geçirgenliğe göre (% T) kaydedilmiştir.

3.3.2. Membranlardan Sızan Başlatıcı Miktarının Tayini

UV başlatıcı olarak kullanılan irgacure 2959'un membrandan sızma miktarı ve süresinin belirlenmesi amacıyla spektrofotometrik (Shimadzu UV-1601 uv-visible spectrophotometer) ölçümler yapılmıştır. Bu amaçla öncelikle başlatıcının uv spektrumu çekilmiş ve spektrumdan elde edilen dalga boyu maksimumunda (281 nm), uv absorpsiyonunun kalibrasyon grafiği

hazırlanmıştır. Hazırlanan membranlar herhangi bir ön işleminden geçirilmeden her biri 20 ml deiyonize su içine koyulmuş ve membranlar içinden çıkarılmadan alınan örneklerin 1 saat aralıklarla absorbanları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlardan; membrandan sızan başlatıcının, süreye karşı miktarları grafiğe geçirilmiştir.

3.3.3. Mekanik Dayanıklılık Çalışması

PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)] membranların mekanik özellikleri, Universal test cihazı (Lloyd Instruments, LRX Internal Extensometer, ABD) kullanılarak incelenmiştir. Örnekler öncelikle 6 saat süreyle saf su içinde bekletilerek maksimum şişme değerlerine ulaşmaları sağlanmıştır. Deneyler oda sıcaklığında; farklı kalınlıklarda, 30 mm uzunluğunda ve 5 mm genişliğinde PHEMA membran örnekleri ile; 5 kN çekme kuvveti ve 10 mm/dk sabit çekme hızı ile gerçekleştirilmiştir. Farklı tip membranlar için üçer test yapıp elde edilen sonuçlarda bunların ortalaması alınmıştır. Deney sonucunda uygulanan çekme kuvvetine karşı % uzama miktarları, gerilme kuvveti (kN/m) ve elastiklik modülü (N/mm²) değerleri elde edilmiştir.

3.3.4. Hidrofilik/Hidrofobik Karakter Analizleri

3.3.4.1. Temas Açısı

Temas açısı (contact angle) kısaca bir sıvının, katı bir yüzey ile yaptığı açı olarak tanımlanmaktadır. Temas açısı ölçümleri temel olarak iki yöntemle yapılmaktadır.

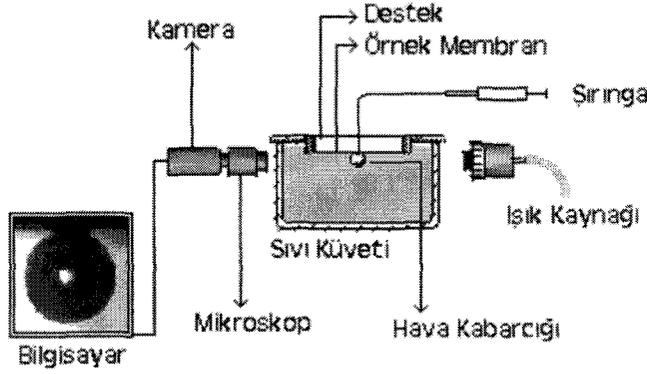
Yapışık Damla Yöntemi:

Bu yöntemde bir damla sıvı, katı yüzeye bir şırınga yöntemiyle bırakılır ve damlanın katı yüzeye yaptığı açı ölçülür.

Yakalanmış Kabarcık Yöntemi:

Bu yöntemde, katı yüzey tamamen su içerisinde kalacak şekilde yerleştirilir. Su içindeki katının alt yüzeyine hava veya oktan kabarcığı bir şırınga ile gönderilir ve yüzey ile yaptığı açı ölçülür.

Temas açısı çalışmaları Şekil 3.1'de görülen düzeneğe ile Yakalanmış Kabarcık yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Denge şişme değerlerine ulaşana kadar saf su içinde bekletilen membranlardan alınan (1cm-1cm) parçalar ile deneyler yapılmıştır. Sıvı olarak saf su kullanılmış ve şırınga ile örnek üzerine hava kabarcığı gönderilmiştir. Kamera ile elde edilerek bilgisayara aktarılan görüntülerden hava kabarcığının membran ile yaptığı açı ölçülmüştür.



Şekil 3.1. Temas Açısı ölçüm düzeneği

3.3.4.2. Şişme Testleri

PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)] bazlı membranların hidrofilik karakterli çözücülerde ve suda şiştiği bilinmektedir. Bu çalışmada kullanılan oligomerik başlatıcıların elde edilen PHEMA membranların hidrofilik/hidrofobik karakteri üzerine etkisi olup olmadığı şişme testleriyle incelenmiştir. Şişme testleri iki grupta gerçekleştirilmiştir.

3.3.4.2.1 Suda Maksimum Şişme Miktarları ve Kuruma Sürelerinin Belirlenmesi

Şişme deneyleri ilk basamakta destile su kullanarak yapılmıştır. Bu amaçla hazırlanan membranlar destile su ile yıkanarak monomerden arındırılmış ve tekrar kurutulmuştur. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen deneylerde, destile su içine konulan örneklerin zamanla ağırlık değişimleri, elektronik terazi kullanarak ölçülmüştür. Her tip membran için üçer örnek hazırlanarak testler yapılmış ve ortalama şişme değerleri bulunmuştur. Membranların şişme yüzdeleri aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Şişme} = \frac{\text{Yaş Ağırlık} - \text{Kuru Ağırlık}}{\text{Kuru Ağırlık}} \times 100$$

Şişmiş membranların kuruma eğilimleri ise; maksimum şişme değerlerine ulaşan membranların oda sıcaklığındaki ağırlık kaybı, elektronik terazi ile tartılarak bulunmuş ve zamana karşı grafiğe geçirilmiştir. Kuruma çalışmaları oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.4.2.2. Farklı Ortamlardaki Şişme Miktarlarının Belirlenmesi

Bu kısımda Oligomerik başlatıcıların, hazırlanan PHEMA membranlardaki etkisi, farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme miktarları analiz edilerek aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ölçümler 3.6.2.1. deki düzende yapılmış, şişme ortamı olarak dipolar-aprotik yapıdaki aseton, nonpolar yapıdaki kloroform, protik yapıdaki etanol ve yaralarda yüzeye çıkan sıvının benzeri olan PECF (Pseudo-extra cellular fluid) kullanılmıştır.

PECF (Pseudo-extra cellular fluid) Çözeltisi

0,68gNaCl

0,22g.....KCl

0,35g.....NaH₂PO₄

2,5 g.....NaHCO₃

100ml.....Deiyonize su

pH = 7,4± 0,2 İyonik şiddet = 0,48M

3.4. Sitotoksisite Testi ile Membranların Doku Uyuşabilirliğinin İncelenmesi

Tetrazolium tuzları canlı hücrelerin mitokondriyal dehidrojenaz enzimlerinin aktiviteleri sonucunda formazan kristallerini oluştururlar. Oluşan formazan kristalleri çözülerek uv absorbansı alındığında oluşan formazan kristali miktarı ve buna bağlı olarak canlı hücre miktarı bulunabilmektedir. Bu yöntemle orijinal ve oligomerik başlatıcıların, elde edilen membranların sitotoksisitesi üzerine etkilerinin bulunması amaçlanmıştır.

Çalışmada kullanılan HeLa hücreleri Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Şap Enstitüsünden temin edilmiştir. Hücre sayımında tetrazolium tuzu [3-(4,5-

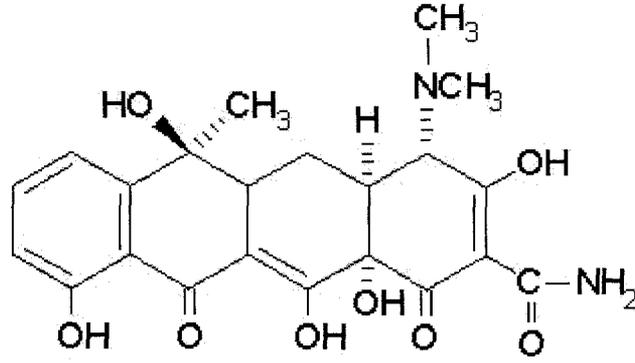
Dimetil-2-tiazol)-2,5-difeniltetrazolium bromür, (MTT)]; Tetrazolium tuzunu çözmek için izopropanol ve HCl kullanılmıştır. HeLa hücreleri için D-MEMF 12 vasatı, Tripsin-ETDA, FCS, fenol-red içermeyen RPMI-1640 kullanılmıştır.

Yapılan çalışma kısaca şöyledir: HeLa hücreleri 6 kuyucuklu plağa, her bir kuyucukta 200 bin hücre olacak şekilde ekilmiştir. Plak 37°C' de, % 5 karbondioksitli etüvde 12 saat inkübe edilmiştir. Polimer, hücre ile 37°C' de, % 5 karbondioksitli etüvde 18 saat etkileştirilmiştir. Kuyucukların bir tanesindeki hücreler polimer ile etkileştirilmemiş ve kontrol olarak kullanılmıştır. İnkübasyon süresi sonucunda; vasat atılarak, her bir kuyucuğa 1 ml taze vasat ile birlikte % 0,5 mg/ml konsantrasyonda fenol-red içermeyen RPMI-1640 ile seyreltilen MTT, 0,2 ml pipetlenmiştir. MTT 4 saat süre ile, 37°C' deki etüvde inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda her kuyucuğa 2 ml; 0,05 N HCl içeren saf izopropanol eklenerek oluşan formazan kristallerinin çözünmesi sağlanmıştır. Kuyucuklardan polimer alınmış ve geri kalan sıvının uv spektrofotometresinde, (Shimadzu UV-1601 uv-visible spectrophotometer) 570 nm' deki absorbansı ölçülmüştür.

3.5. Membranlara Antibiyotik Yüklenmesi ve Salımının İncelenmesi

Membranlara ilaç yüklenmesi çalışmasında, yara/yanık tedavisinde etkinliği araştırılan Tetrasilin (Sigma) ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2). İlaç yüklenmesi antibiyotikli şişme ortamında membranların şişirilmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Tetrasilin sudaki çözünürlüğünün az olması nedeniyle hazırlanan çözeltilerin yoğunluğunu değiştirmedeği, fakat 0,01g/ml'nin üzerindeki derişimlerde tetrasilin membran yüzeyinde sonradan kristallenerek çöktüğü gözlenmiş, bu nedenle örnek derişimleri bu konsantrasyonun altında seçilmiştir. Tetrasilin çözeltileri 0,01 g/ml, 0,005 g/ml ve 0,001 g/ml' lik konsantrasyonlarda deiyonize su kullanılarak hazırlanmıştır.



Şekil 3.2. Tetrasilin

Çalışmalar için 2x2 cm ebatlarında, ağılıkları 60-70 mg arasında değişen, değişik başlatıcı tür ve oranlarında ve üç ayrı çapraz bağlayıcı (TEGDMA) oranı kullanılarak membranlar hazırlanmıştır. Hazırlanan membranlar bir gün deiyonize su içinde bekletilerek başlatıcılardan ve yapıda polimerleşmeden kalan monomerlerden arındırılmıştır. Deiyonize su ortamından alınan membranlar tekrar deiyonize su ile yıkanmış ve 6 saat süreyle oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Sabit tartıma gelen membran örnekleri ağırlıkları kaydedilerek önceden hazırlanan şişme ortamlarına koyulmuş ve 6 saat süre ile bu ortamlarda maksimum şişme değerlerine ulaşmaları sağlanmıştır.

Tetrasilin'in uv spektrumu (Shimadzu UV-1601 uv-visible spectrophotometer) alınarak dalgaboyu maksimumu 277 nm olarak belirlenmiş ve sonraki çalışmalar bu dalgaboyunda gerçekleştirilmiştir. Tetrasilin'in farklı konsantrasyonlarında sulu çözeltiler hazırlanarak uv absorpsiyonu için kalibrasyon grafiği elde edilmiştir.

Hazırlanan membran örnekleri şişme ortamından alındıktan sonra deiyonize su ile yıkanarak kristallenme ile membran yüzeyinde kalan antibiyotik veya derişik antibiyotik çözeltilerinin temizlenmesi sağlanmıştır. Yüzeyleri temizlenen Tetrasilin yüklü örnekler 20'şer ml deiyonize su içine koyulmuştur.

İlaç salım miktarlarının tayini için yapılan uv absorbans ölçümleri membranlar çözeltiden çıkarılmadan, çözelti içinden belli miktar örnek alınarak belirli aralıklarla gerçekleştirilmiştir.

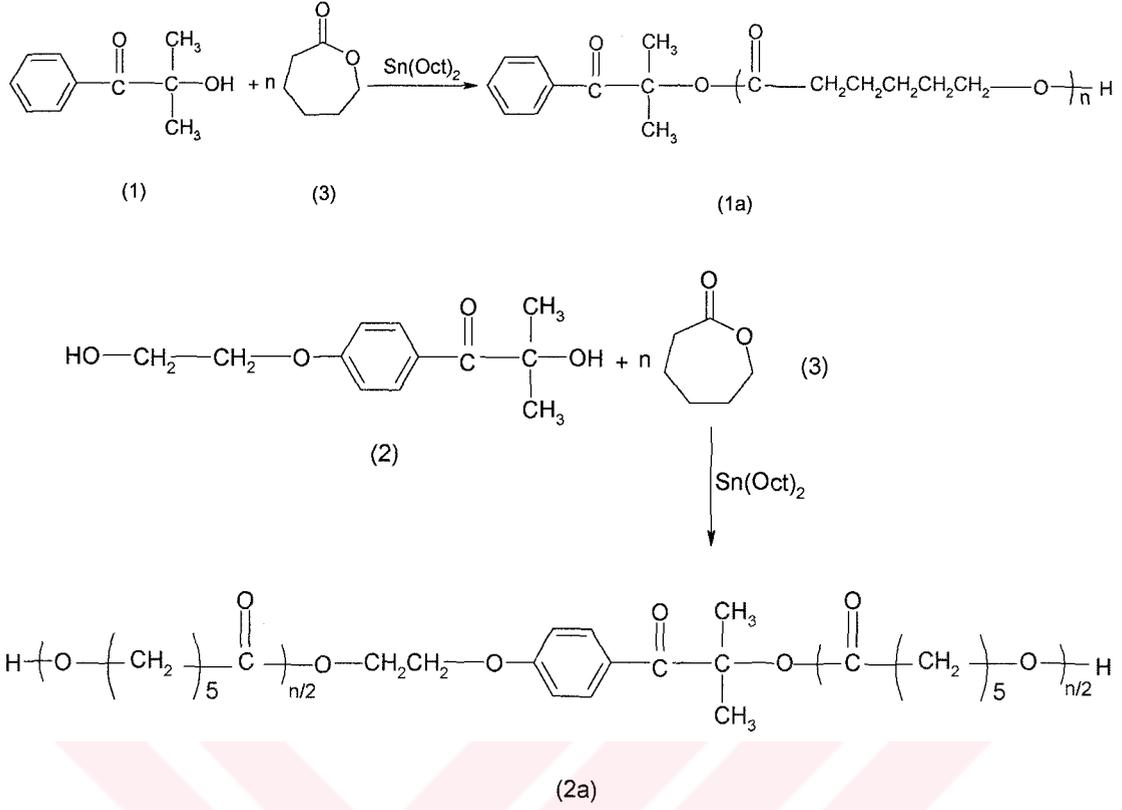
4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞILMASI

Sunulan çalışmanın amacı, yara/yanık tedavisinde kullanılmak üzere PHEMA [Poli(2-hidroksietil metakrilat)] bazlı malzemelerin geliştirilmesidir. Bu amaçla hidrofilik bir monomer olan HEMA (2-hidroksietil metakrilat)'ın uv polimerizasyonu kullanılarak farklı özellikte membranlar hazırlanmıştır. Çalışmada temel olarak; polimerizasyonda kullanılan başlatıcılardan, Prof. Dr. Yusuf Yağcı'nın laboratuvarlarında sentezlenen (İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü), Oligomer formundaki başlatıcıların membran yapısına kattığı özellikler orijinal başlatıcılarla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Oligomerik başlatıcıların yara/yanık örtü malzemelerinde gerekli özellikleri karşılaması konusunda PHEMA membranlara ek özellikler katacağı düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu bölümde sırasıyla sunulmaktadır.

4.1. Başlatıcıların Polimerizasyon Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Çalışma kapsamında öncelikle oligomerik başlatıcılar ile orijinal formlarının fotoaktivitelerini karşılaştırmak ve çalışmanın sonraki bölümlerinde hazırlanacak membranlar için uygun polimerizasyon sürelerini belirlemek amacıyla iki başlatıcı ve bunların oligomerik formlarının, polimerizasyon oranları ve süreleri belirlenmiştir. Kullanılan başlatıcılar ile ilgili bilgiler Şekil 4.1 ve Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Bu bölümde yapılan çalışmalarda çapraz bağlayıcı kullanılmamıştır. Başlatıcı oranları ağırlıkça yüzde olarak ifade edilmektedir. Çalışmalarda dört farklı başlatıcı oranı kullanılmıştır (% 1.0, % 0.5, % 0.25, % 0.1). Orijinal başlatıcıların kullanıldığı formülasyonlarda başlatıcıların monomerde çözünmesi nedeniyle çözücü kullanılmamıştır. Oligomerik başlatıcılar ϵ -Kapolakton'un çözücülerinde çözünmektedir (kloroform, metilen klorür, vb.), bu nedenle oligomerik başlatıcıların kullanıldığı tüm formülasyonlarda monomer miktarının %50'si oranında kloroform çözücü olarak kullanılmıştır. Başlatıcı olarak oligomerik yapıların kullanıldığı formülasyonlarda oligomerdeki sadece aktif grup (Irgacure 2959 ve darocur 1173), başlatıcı oranlarını sağlayacak şekilde çözeltiler hazırlanmıştır. Başlatıcılara göre, hazırlanan çözeltilerin bileşimi Çizelge 4.2 ve 4.3'te verilmiştir.



(M. Değirmenci, G. Hizal, Y. Yağcı)

Şekil 4.1. Fotopolimerizasyonda kullanılan başlatıcılar ve sentezlenme reaksiyonları. (1) Darocur 1173, (1a) Darocur 1173'ün ϵ -Kapolakton ile oligomerleştirilmiş formu, (2) Irgacure 2959, (2a) Irgacure 2959'un ϵ -Kapolakton ile oligomerleştirilmiş formu, (3) ϵ -Kapolakton

Başlatıcı	Molekül Ağırlığı MW (g/mol)	$\bar{M}_{n\text{GPC}}$	\bar{M}_n/MW
1	Darocur 1173	164,2	15,834
1a	Darocur 1173'ün ϵ -Kapolakton ile oligomerleştirilmiş formu	2600	
2	Irgacure 2959	220	13,182
2a	Irgacure 2959'un ϵ -Kapolakton ile oligomerleştirilmiş formu	2900	

Çizelge 4.1. Kullanılan başlatıcıların molekül ağırlıkları.

Başlatıcı (%)	HEMA (%)	Irgacure2959 (g)	Oligomer kullanıldığında aktif uç (g)	Oligomer (g)	Toplam çözeltide Oligomer yüzdesi (w/w)
1,5 ^a	98,5	1,5	1,5	19,773	16,7
1,0	99,0	1	1	13,182	11,8
0,5	99,5	0,5	0,5	6,591	6,2
0,25	99,75	0,25	0,25	3,296	3,2
0,1	99,9	0,1	0,1	1,318	1,3

Çizelge 4.2. Irgacure2959 ve oligomerik formu ile hazırlanan örnekler. a, aktivite çalışmalarında kullanılmamıştır.

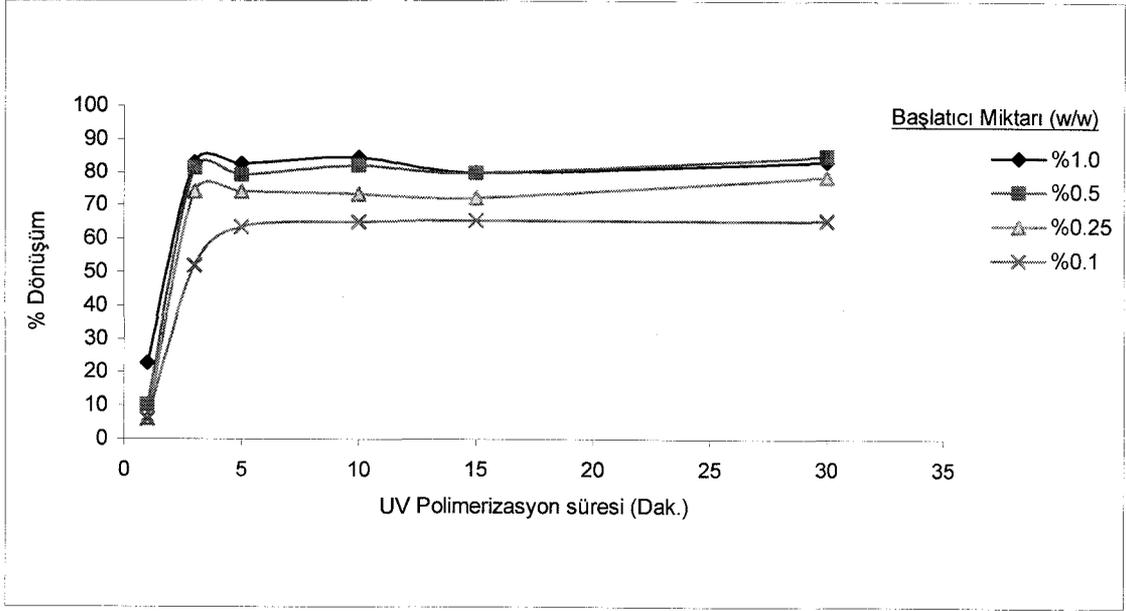
Başlatıcı (%)	HEMA (%)	Darocur1173 (g)	Oligomer kullanıldığında aktif uç (g)	Oligomer (g)	Toplam çözeltide Oligomer yüzdesi (w/w)
1,0	99	1	1	15,834	13,8
0,5	99,5	0,5	0,5	7,917	7,4
0,25	99,75	0,25	0,25	3,959	3,8
0,1	99,9	0,1	0,1	1,583	1,6

Çizelge 4.3. Darocur 1173 ve oligomerik formu ile hazırlanan örnekler.

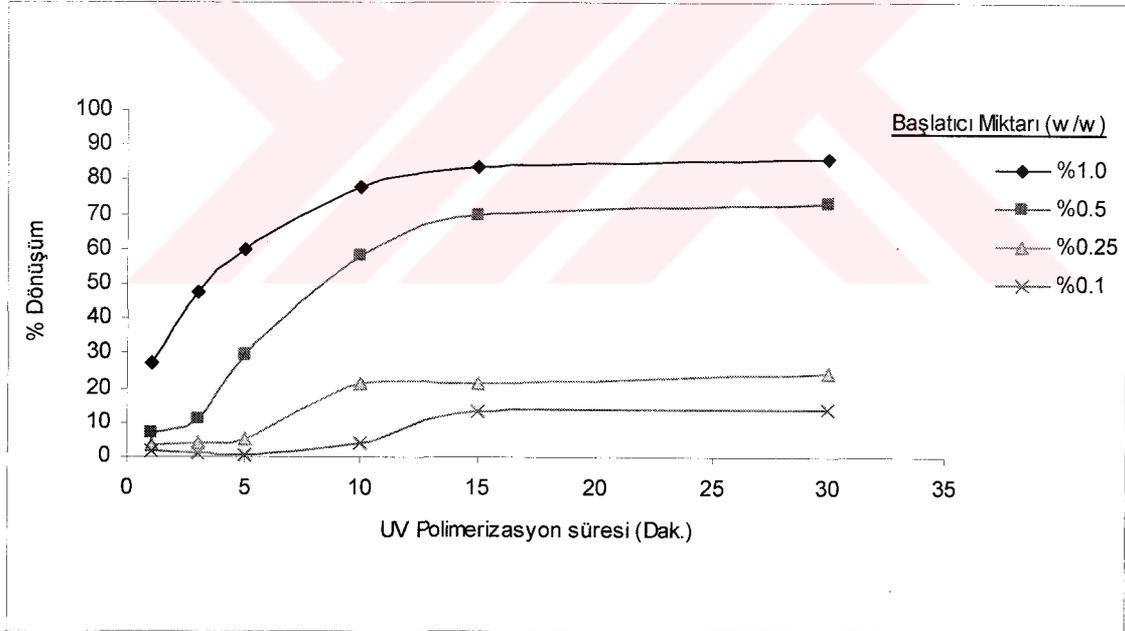
Hazırlanan tüm örnekler eşit koşullarda uv ışık ile etkileştirilerek polimerizasyonlar gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.2 ve 4.3'te sunulmaktadır. Grafiklerdeki eğim değerlerinden elde edilen polimerizasyon hızları Ek 3'te verilmektedir.

Şekil 4.2 ve 4.3'ten 1 ve 1a'nın polimerizasyonda aynı aktiviteyi göstermediği ve özellikle düşük başlatıcı konsantrasyonlarında 1a'nın etkin polimerleşme sağlayamadığı görülmektedir.

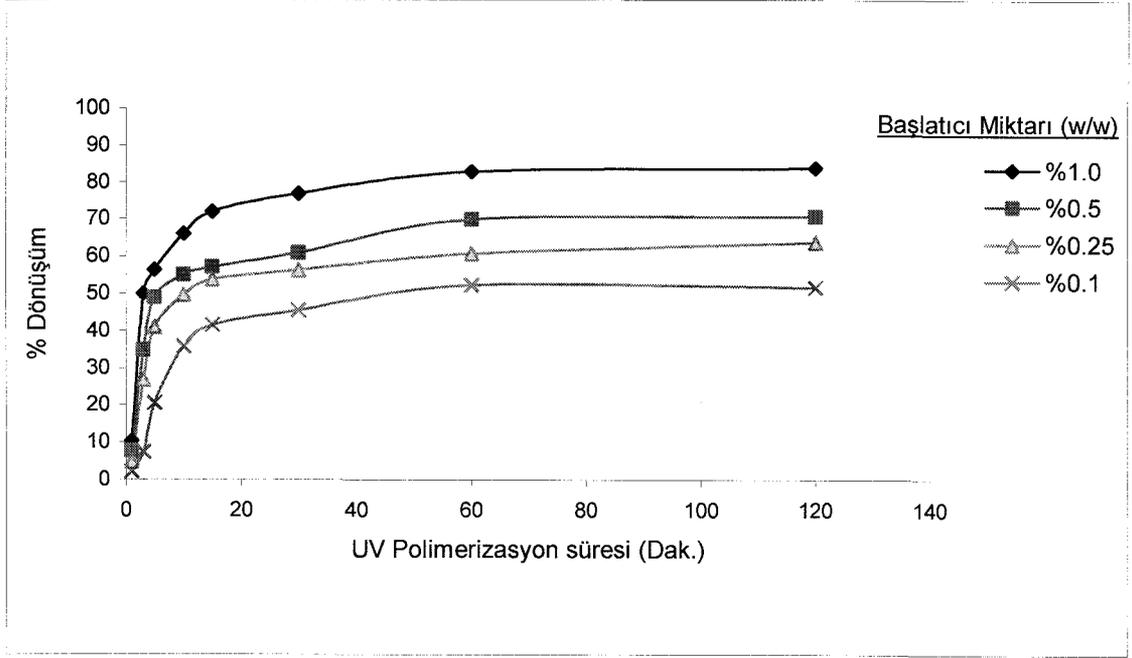
Şekil 4.4 ve 4.5'ten 2a'nın da 1a'ya benzer şekilde, aktivitesinin konsantrasyona fazla bağımlı olduğu görülmektedir. Her iki grupta da orijinal başlatıcılarda oranlar düştükçe polimerizasyon miktarı az miktarda düşerken oligomerik başlatıcılarda bu düşüş önemli miktarlarda olmaktadır. İki grup karşılaştırıldığında 2 ve 2a'nın 1 ve 1a'ya göre daha yakın aktiviteler gösterdiği görülmektedir. 2 ve 2a'nın dört ayrı konsantrasyondaki aktiviteleri Şekil 4.6-4.9'da karşılaştırılmıştır. Bu veriler ışığında çalışmanın sonraki kısımlarına 2 ve 2a ile devam edilmesi uygun görülmüştür.



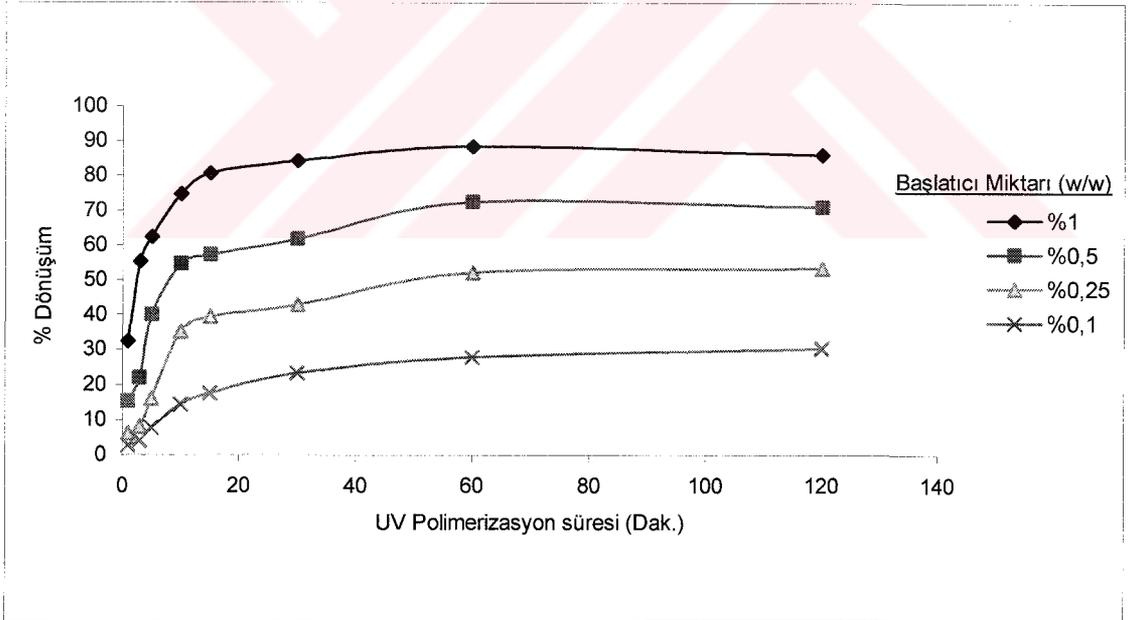
Şekil 4.2. Darocur 1173 başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve oranları.



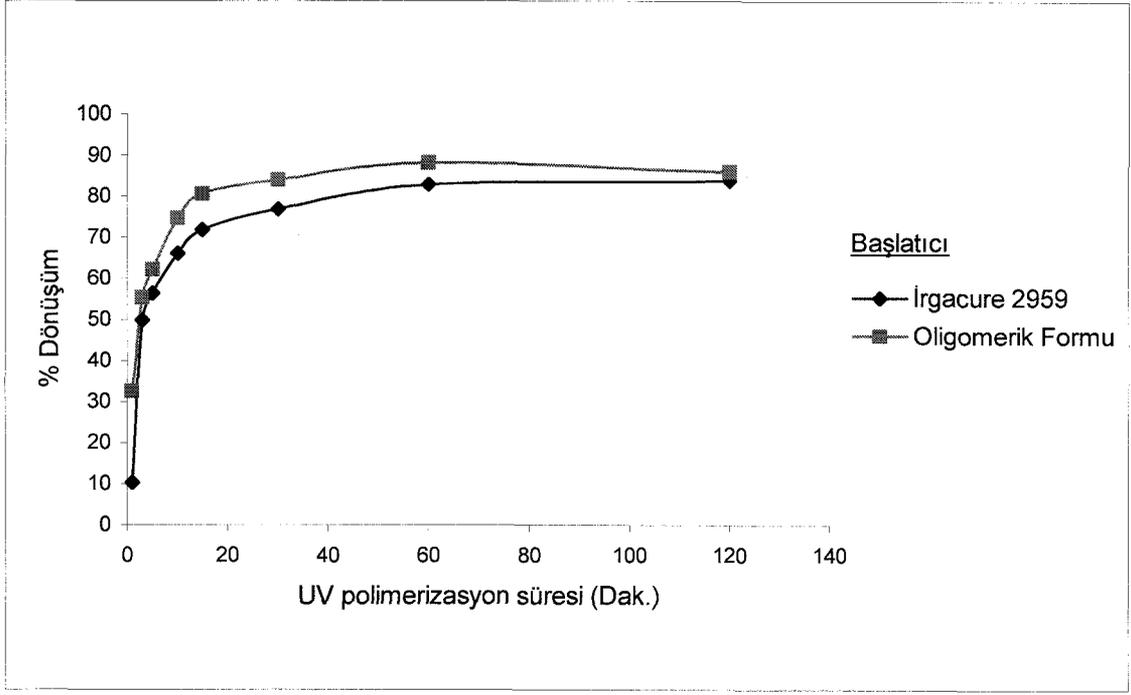
Şekil 4.3. Darocur 1173'ün Oligomerik formu başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve oranları.



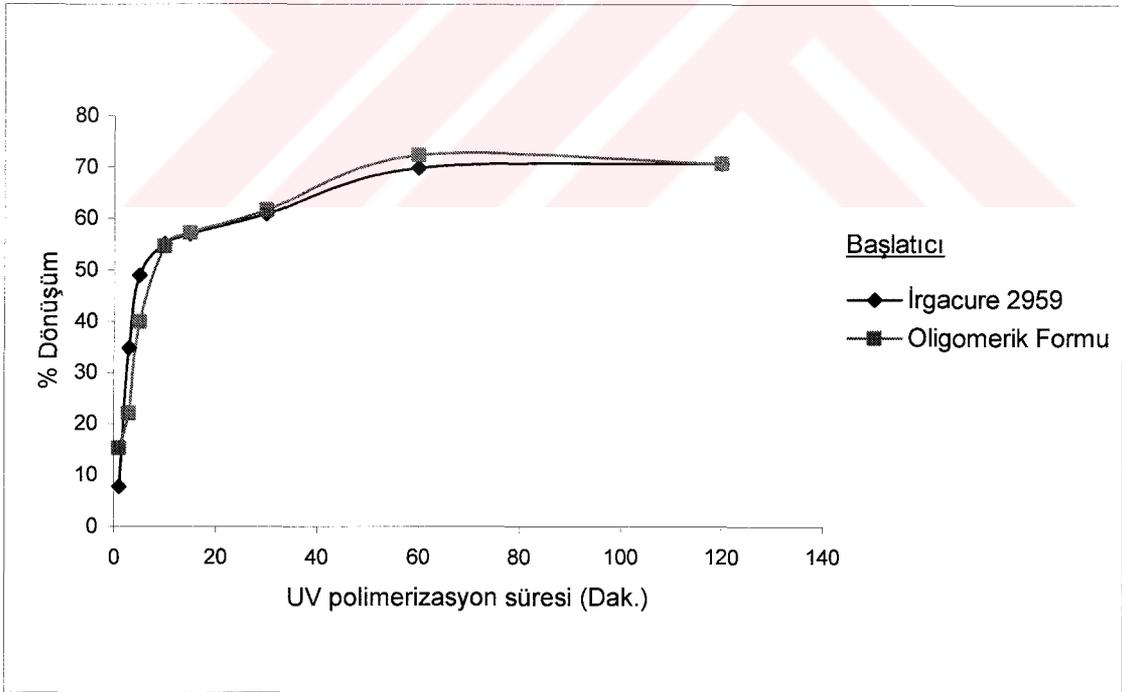
Şekil 4.4. Irgacure 2959 başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve miktarları.



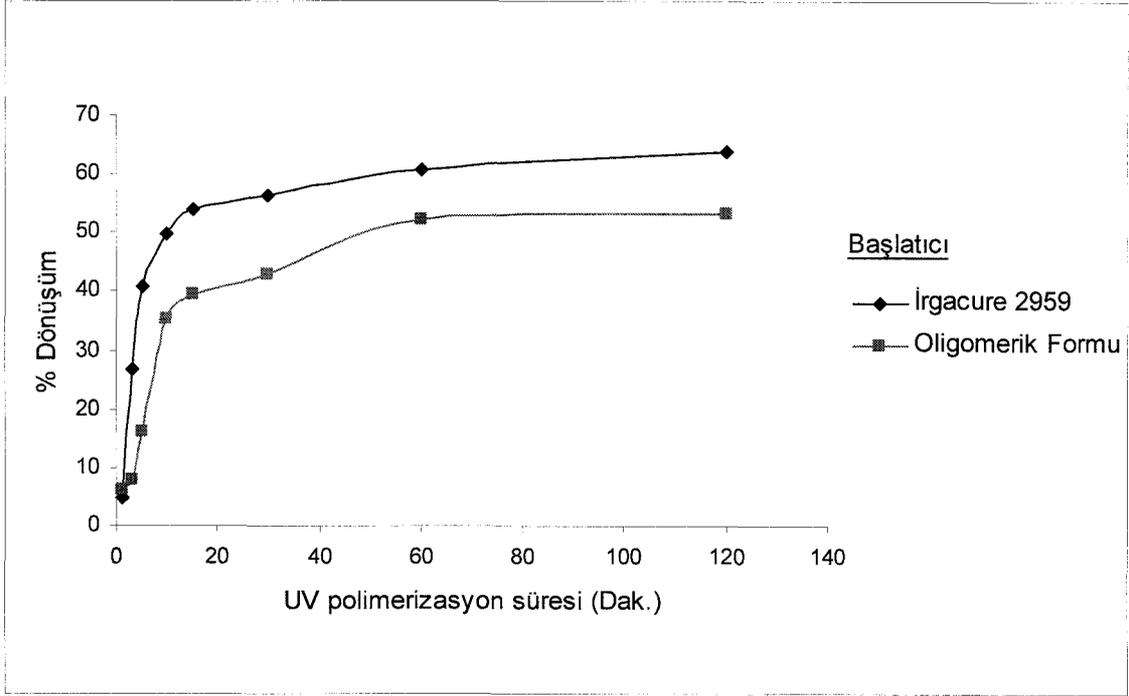
Şekil 4.5. Irgacure 2959'un oligomerik formu başlatıcı olarak kullanıldığında elde edilen başlatıcı oranına göre polimerizasyon süre ve oranları.



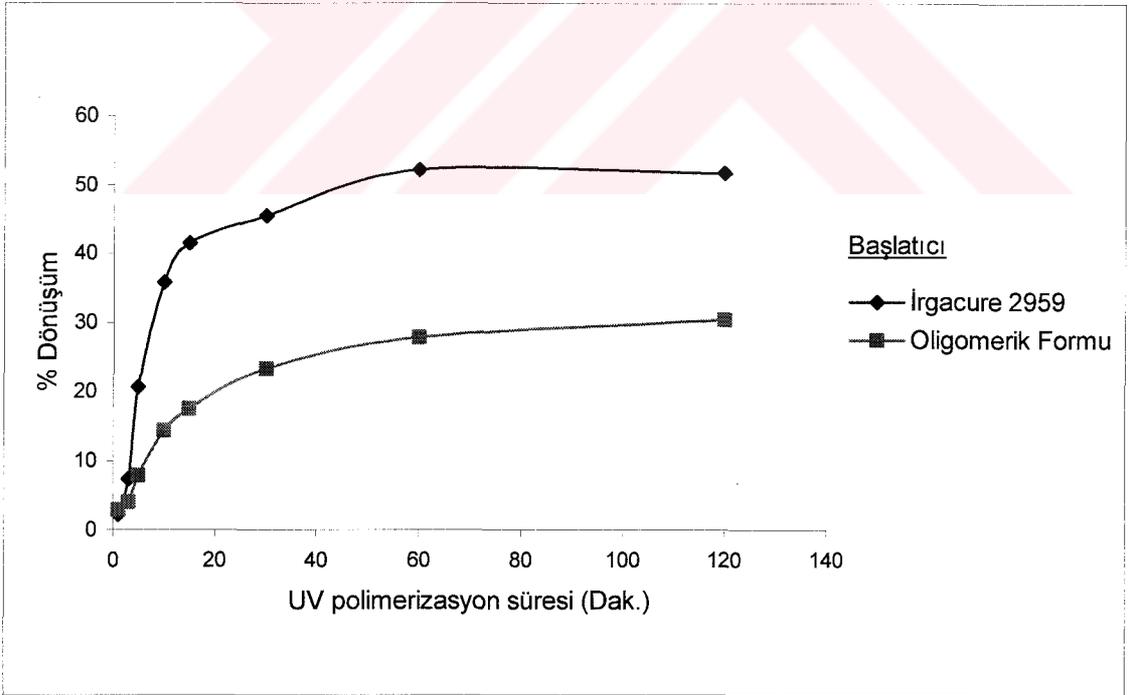
Şekil 4.6. Irgacure 2959 ile Oligomeric formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 1 (w/w).



Şekil 4.7. Irgacure 2959 ile Oligomeric formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 0.5 (w/w).



Şekil 4.8. İrgacure 2959 ile Oligomerik formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 0.25 (w/w).



Şekil 4.9. İrgacure 2959 ile Oligomerik formunun, polimerizasyon süre ve miktarına etkilerinin karşılaştırılması. Başlatıcı oranı % 0.1 (w/w).

4.2. Membranların Karakterizasyonu

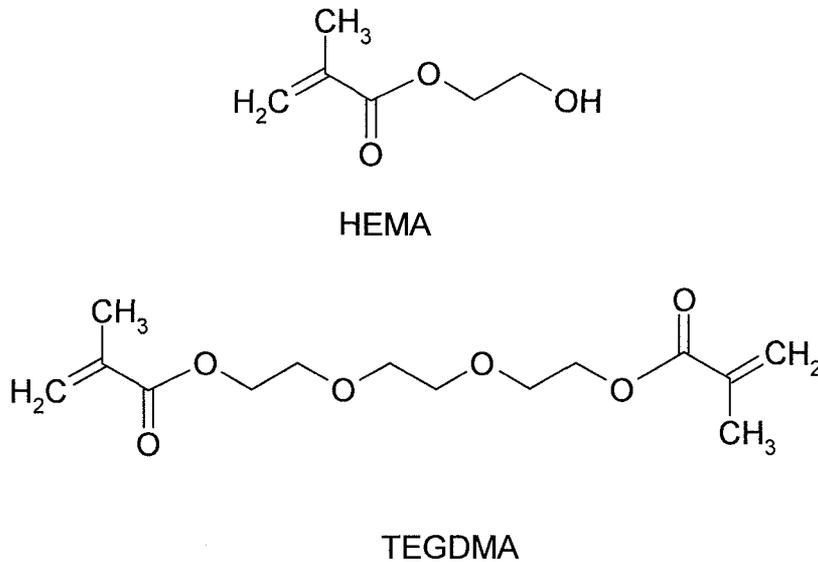
4.2.1. Kimyasal Yapı Analizi (FT-IR)

Polimerik başlatıcı (Makrobaşlatıcı) kullanılması elde edilen üründen başlatıcıların dışarı sızmasını engellemektedir, bu da özellikle medikal uygulamalar ve gıda ambalajlanmasında kullanılacak polimerler için önemli bir avantaj getirmektedir (Allen, 1996, Corrales ve ark., 2003).

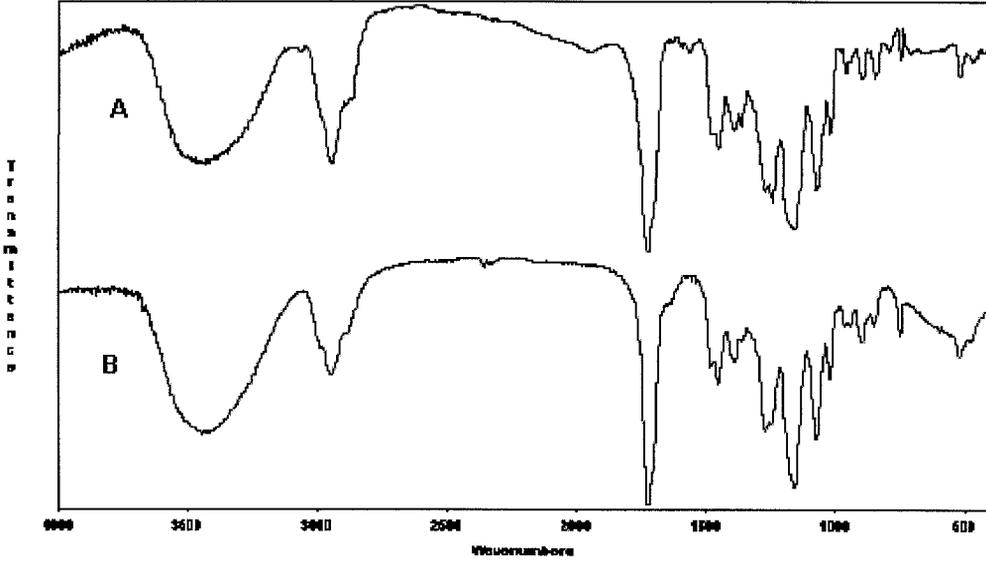
Çalışmada farklı tür ve oranda başlatıcılarla hazırlanan PHEMA membranların kimyasal yapılarının aydınlatılabilmesi amacıyla FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) çalışması yapılmıştır.

Hazırlanan membranlar bir gün süreyle saf suda bekletilerek yapıda kalan monomerin ve bu süre içinde yapıdan sızabilecek başlatıcıların uzaklaştırılması sağlanmıştır.

2 ve 2a kullanılarak dört ayrı başlatıcı oranında membranlar hazırlanmıştır. Tüm örneklerde %1 oranında TEGDMA (Trietilenglikol dimetakrilat), çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmada elde edilen tüm spektrumların aynı karakteristik pikleri taşıdığı görülmüş bu nedenle Şekil 4.1'de Oligomerik başlatıcının (2a) kullanıldığı ve orijinal başlatıcının (2) kullanıldığı PHEMA Membranların FT-IR spektrumları birer örnekle gösterilmiştir. HEMA monomerinin ve TEGDMA'nın kimyasal formülü Şekil 4.10'da verilmektedir.

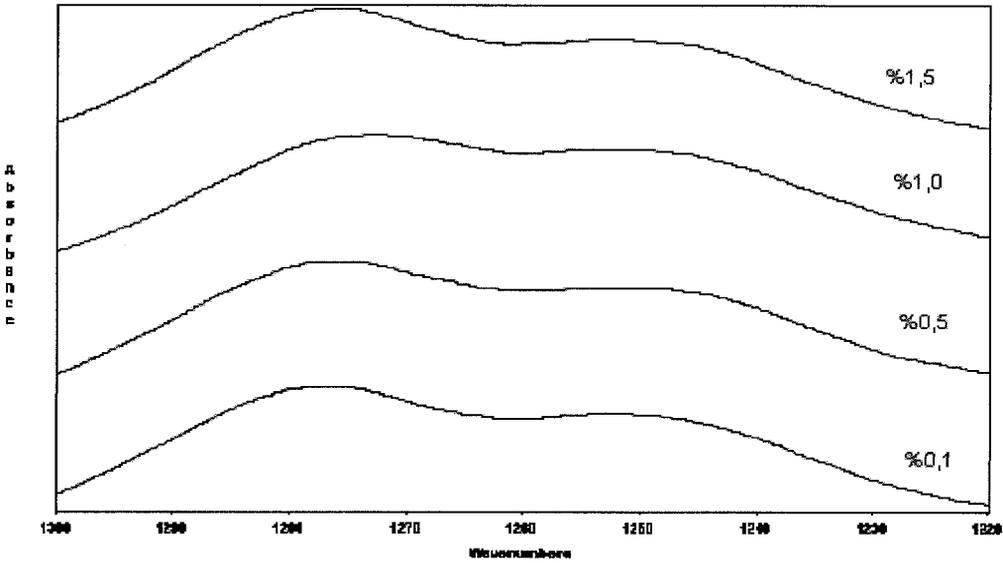


Şekil 4.10. HEMA (2-hidroksietil metakrilat) monomeri ve çapraz bağlayıcı TEGDMA (Trietilenglikol dimetakrilat)

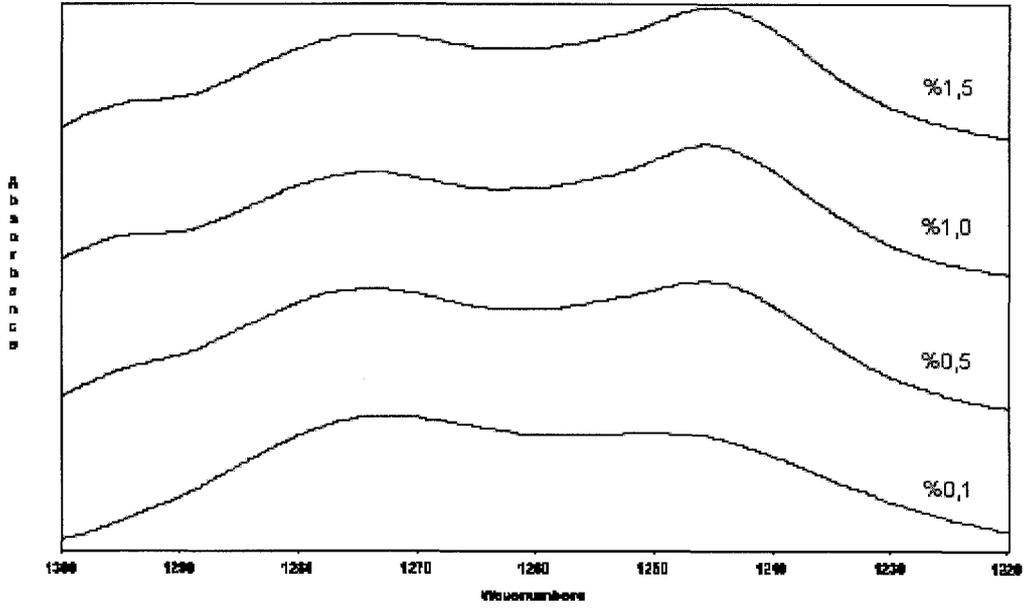


Şekil 4.11. (A) Oligomerik başlatıcının (2a) kullanıldığı, (B) Orijinal başlatıcının (2) kullanıldığı PHEMA Membranların FT-IR spektrumları.

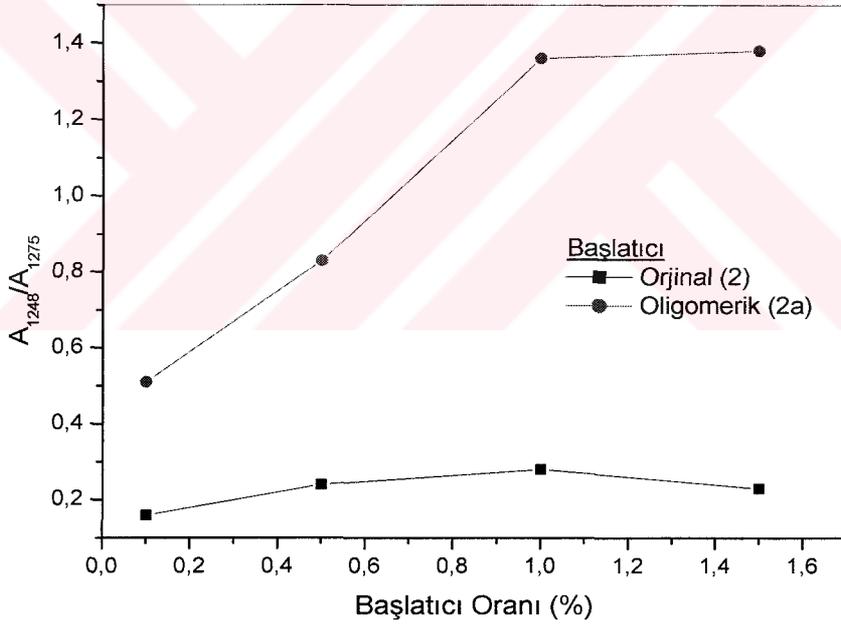
Oligomerik başlatıcıya ait 1248 cm^{-1} deki eterik C-O-C gerilme bandında, oligomerik başlatıcı (2a) miktarıyla orantılı değişim görülmektedir. Aynı dalgasayısında orijinal başlatıcı (2) miktarıyla bir değişim gözlenmemektedir (Şekil 4.12 ve 4.13). Şekil 4.14'te, Oligomerik başlatıcı oranının artmasıyla, 1248 cm^{-1} deki eterik C-O-C gerilme bant şiddetindeki (A_{1248}) artış, değişmediği düşünülen 1275 cm^{-1} 'deki esterik C-O gerilme bant şiddetine (A_{1275}) oranlanarak gösterilmiştir. Konsantrasyonla orantılı olarak, 1248 cm^{-1} deki eterik C-O-C gerilme bandındaki absorban artış, oligomerik başlatıcının membran yapısında olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.12. Orijinal başlatıcı ile hazırlanan polimerlerin $1300\text{-}1220 \text{ cm}^{-1}$ arası FT-IR spektrumları.



Şekil 4.13. Oligomerik başlatıcı ile hazırlanan polimerlerin 1300-1220 cm⁻¹ arası FT-IR spektrumları.



Şekil 4.14. Orjinal (2) ve oligomerik (2a) başlatıcılar ile hazırlanan polimerlerin eterik C-O-C gerilme bandındaki değişim.

4.2.2. Membranlardan Sızan Başlatıcı Miktarının Tayini

UV başlatıcı olarak kullanılan irgacure 2959'un (2) membrandan sızma miktarı ve süresinin belirlenmesi amacıyla spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır. Çalışmalar irgacure 2959'un absorpsiyon maksimumu olan 281 nm'de gerçekleştirilmiştir. irgacure 2959'un uv absorpsiyonu için yapılan kalibrasyon

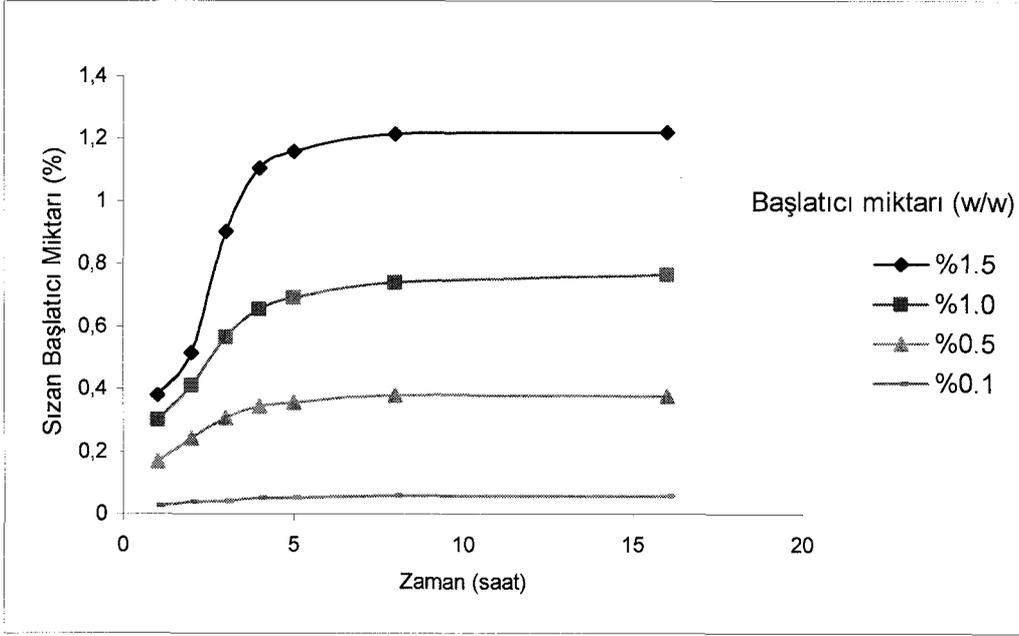
çalışması Ek1'de verilmektedir. Elde edilen sonuçlar; farklı başlatıcı miktarları için, membran ağırlığına göre sızan başlatıcı oranları olarak Şekil 4.15'de, kullanılan başlatıcı oranına göre sızma yüzdeleri Şekil 4.16'da verilmiştir. Şekil 4.17'de çapraz bağlayıcı (TEGDMA) değişimine göre membran ağırlığının yüzdesi şeklinde grafiğe geçirilerek incelenmiştir.

Şekil 4.15'de, beklenildiği gibi, başlangıçta kullanılan başlatıcı miktarı arttıkça sızan başlatıcı miktarının da arttığı görülmektedir. Başlatıcı sızması ilk dört saat içinde önemli miktarda olmakta, sekizinci saate kadar devam etmektedir. Sekizinci saatten sonra ise çok az miktarda sızma gerçekleşmektedir.

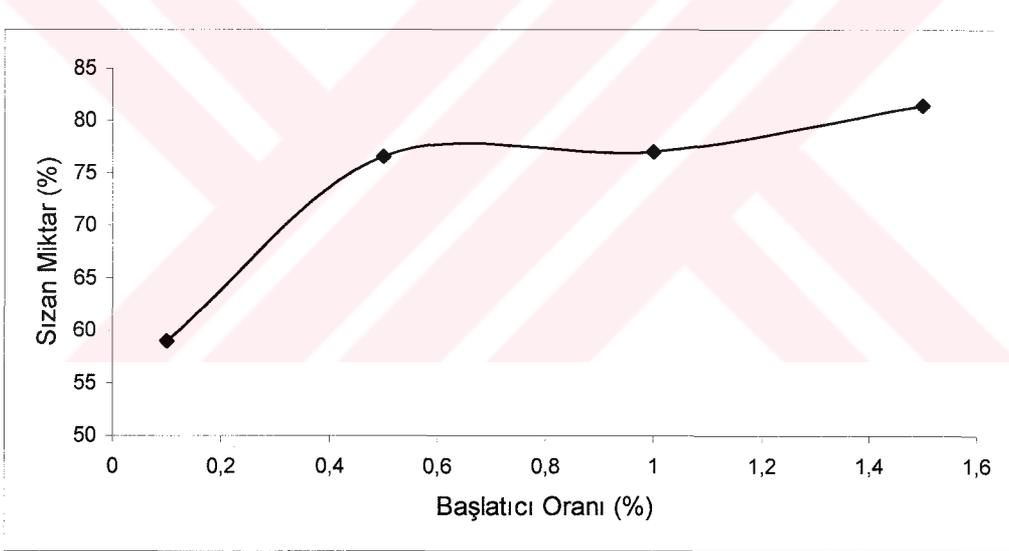
Başlatıcının (2) yapısı Şekil 4.1'de verilmiştir. Her iki ucunda fonksiyonel –OH gruplarına sahip olan başlatıcının polimerizasyonda başlatıcı etkisi yanında bu gruplar üzerinden yapıya bağlanabileceği belirtilmektedir. (Full Public Report, 4-(2-hydroxyethoxy)phenyl-(2-hydroxy-2-propyl)ketone (Irgacure 2959), File No: NA/991). Şekil 4.15 ve 4.16'ya göre, bu bağlanmanın olmadığı veya çok az oranda olduğu, başlatıcının büyük miktarının sulu ortamda membrandan sızabildiği görülmektedir.

Şekil 4.17'de başlatıcıların başlangıç miktarlarına göre toplam sızma miktarları verilmiştir. Başlatıcı oranı % 0,1 olarak kullanıldığında, kullanılan miktarın % 59'u membrandan sızmakta, başlatıcı oranı arttıkça kullanılan miktara göre sızma oranının da arttığı görülmektedir. Başlatıcı oranı % 1,5 olarak kullanıldığında, kullanılan başlatıcının % 81,5'i membrandan sızmaktadır. Şekil 4.16, başlatıcı oranı arttıkça sızma oranında arttığını göstermektedir.

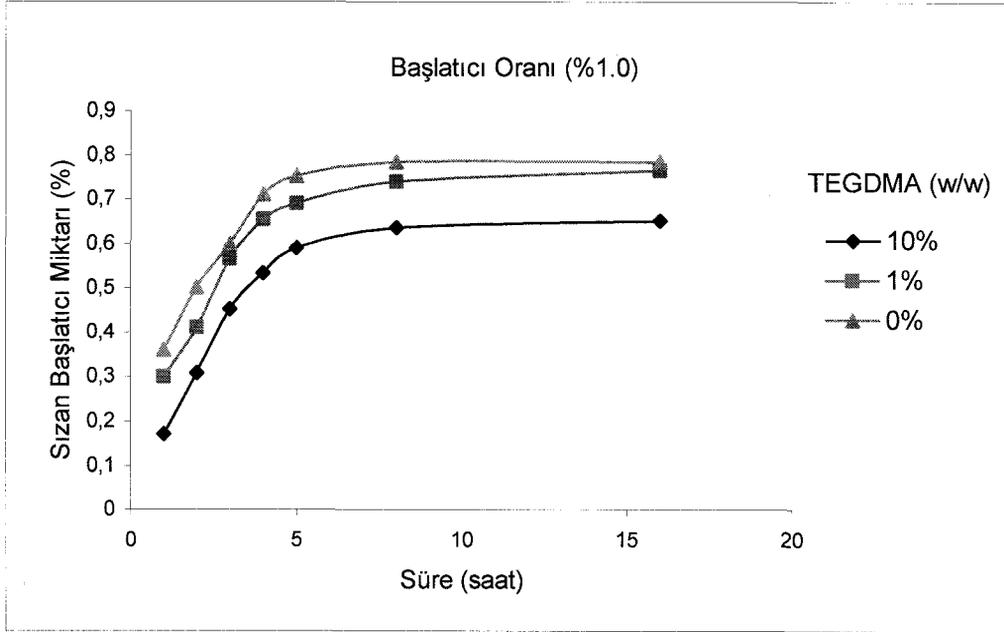
Şekil 4.17, başlatıcı sızmasının çapraz bağlayıcı (TEGDMA) oranıyla değişimini göstermektedir. Çapraz bağlayıcı oranı arttıkça sızma miktarı düşmektedir. Bu düşüş, çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça çapraz bağ oranının artmasından dolayı yapının daha sıkı olması, şişme miktarının azalması ve dolayısı ile başlatıcının yapıdan daha zor çıktığını göstermektedir.



Şekil 4.15. Farklı başlatıcı miktarları için, membran ağırlığına göre sızan başlatıcı oranları.



Şekil 4.16. Başlatıcı oranlarına göre membrandan sızma yüzdeleri.



Şekil 4.17. Çapraz bağlayıcı oranına göre sızan başlatıcı miktarının zamanla değişimi (kullanılan başlatıcı oranı %1).

4.2.3. Mekanik Dayanıklılık Çalışması

PHEMA membranların mekanik testleri, 6 saat süreyle saf su içinde bekletilerek maksimum şişme değerlerine getirilen membranlarla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen, uygulanan çekme kuvvetine karşı % uzama miktarları, gerilme kuvveti (kN/m) ve elastiklik modülü (N/mm²) değerleri Çizelge 4.4'te başlatıcı oranlarına göre, Çizelge 4.5'te çapraz bağlayıcı (TEGDMA) oranlarına göre değişimleri verilmektedir. Çapraz bağlayıcı miktarının artışı ile beklenildiği gibi her iki başlatıcı ile hazırlanan membranların uzama miktarları azalmakta, gerilme kuvvetleri ve kırılmalıkları artmakta, daha sert yapılar oluşmaktadır. Çizelge 4.4'te orijinal başlatıcıların kullanıldığı membranlarda, başlatıcı miktarının düşmesiyle uzamanın ve gerilme kuvvetinin azaldığı görülmektedir. Bu veriler, başlatıcı miktarının azalması ile polimerizasyonda dönüşümün azalmasına bağlı olarak homojenliğin azalması ile açıklanabilir. Aynı membranların elastiklik modülleri düzenli bir değişim göstermemektedir. Oligomerik başlatıcıların kullanıldığı membranlarda, orijinal başlatıcılara ters olarak başlatıcı miktarı arttıkça uzama azalmaktadır, Elastiklik modülü ve Gerilme kuvvetlerinde de düzensiz değişimler görülmektedir. Bu sonuçlar ise başlatıcının yapının içinde, fakat heterojen olarak kaldığını ve bu şekilde membranların mekanik özelliklerinde düzensiz değişimler yarattığını

göstermektedir. Oligomerik başlatıcılarla hazırlanan membranların yüzey yapıları Ek 4'te gösterilmektedir.

Genel olarak bakıldığında oligomerik başlatıcıların kullanıldığı örneklerin orijinal başlatıcılı örneklere göre uzama miktarları, gerilme kuvvetleri ve elastiklik modülleri daha düşüktür. Oligomerik başlatıcılar ile daha yumuşak, fakat uzama miktarı az membranlar elde edilmektedir.

Başlatıcı (%)	Elastiklik Modülü (N/mm ²)	Gerilme Kuvveti (kN/m)	Uzama (%)
Başlatıcı (2)			
1,5	1,559	0,1509	298,8
1,0	0,9419	0,1348	258,4
0,5	0,8892	0,1245	172,1
0,1	1,179	0,1179	178,19
Başlatıcı (2a)			
1,5	0,5666	0,0679	108,3
1,0	0,4295	0,0684	120,46
0,5	0,4708	0,1083	154,55
0,1	0,8482	0,1086	188,12

Çizelge 4.4. Sabit çapraz bağlayıcı oranında, başlatıcı oranlarına göre membranların mekanik özellikleri.

Çapraz Bağlayıcı (TEGDMA) (%)	Elastiklik Modülü (N/mm ²)	Gerilme Kuvveti (kN/m)	Uzama (%)
Başlatıcı (2)			
0	0,7209	0,0648	307,33
1	0,9419	0,1348	258,4
10	1,686	0,2529	58,9
Başlatıcı (2a)			
0	0,2580	0,0309	218,91
1	0,4295	0,0684	120,46
10	0,8286	0,1243	26,29

Çizelge 4.5. Sabit başlatıcı oranında, çapraz bağlayıcı oranlarına göre membranların mekanik özellikleri.

4.2.4. Hidrofilik/Hidrofobik Karakter Analizi

4.2.4.1. Temas Açısı

Polimerik biyomateryal yüzey özelliklerinin belirlenmesinde, temas açısı ölçümlerinden faydalanılmaktadır. Temas açısı değerlerinin belirlenmesinde, hazırlanan membranların tıbbi amaçlı olması ve bu uygulamaların katı yüzey ile

biyolojik sıvı etkileşimiyle ilgili olmasından, ayrıca hazırlanan PHEMA membranlar ile çalışılmaya daha uygun olması nedeniyle “yakalanmış kabarcık” yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmada uygulanan yöntem 3.3.4.1’de, kullanılan sistem Şekil 3.1’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.6’da sunulmuştur.

Her iki başlatıcı ile hazırlanan örneklerde çapraz bağlayıcı (TEGDMA) miktarıyla orantılı olarak temas açısı değerlerinin arttığı, fakat başlatıcı miktarının değişmesi ile temas açısı değerlerinde değişim olmadığı gözlenmektedir.

A	Çapraz Bağlayıcı - TEGDMA (%)			
Başlatıcı	0	1	10	
Orijinal (2)	18	24	36,5	
Oligomer (2a)	17	22	33	
B	Başlatıcı miktarı (%)			
Başlatıcı	1,5	1,0	0,5	0,1
Orijinal (2)	25	24	23	24
Oligomer (2a)	23	22	21	22

Çizelge 4.6. A, sabit başlatıcı miktarında (% 1); B, sabit çapraz bağlayıcı miktarında (% 1), membranların temas açısı değerleri.

4.2.4.2. Şişme Testleri

4.2.4.2.1 Suda Maksimum Şişme Miktarları ve Kuruma Sürelerin Belirlenmesi

Çizelge 4.7.(A)’da, % 1 sabit başlatıcı miktarında membranlardaki çapraz bağlayıcı (TEGDMA) oranına göre şişme oranları verilmiştir. Orijinal başlatıcı (2) kullanıldığında şişme oranlarının beklenildiği gibi çapraz bağlayıcı oranı arttıkça azaldığı görülmektedir, Oligomerik başlatıcı (2a) kullanıldığında çapraz bağlayıcı miktarı ile şişme oranı değişmemektedir.

Çizelge 4.7.(B)’de % 1 sabit çapraz bağlayıcı miktarında membranlardaki başlatıcı oranına göre şişme oranları verilmiştir. Orijinal başlatıcı (2) kullanıldığında şişme değerleri başlatıcı oranıyla düzenli bir değişim

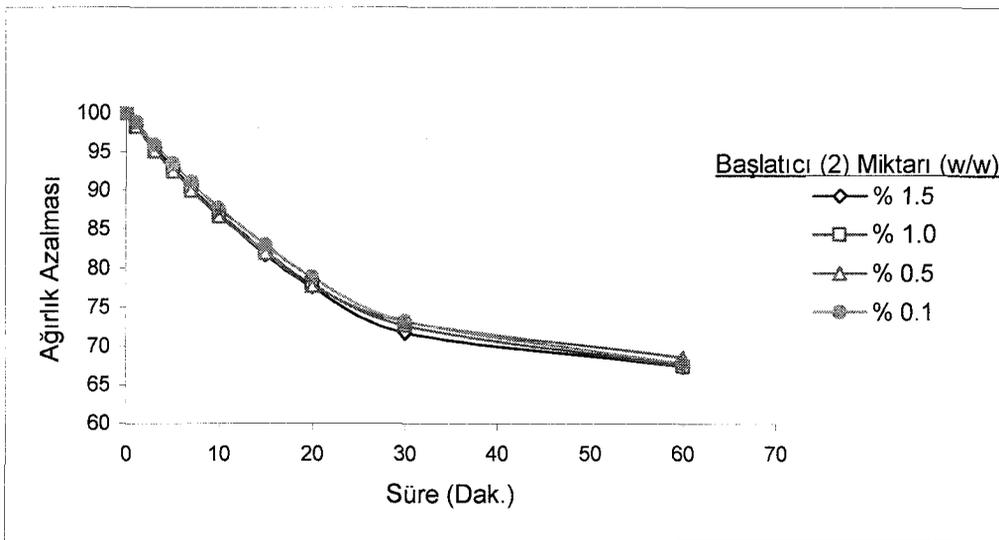
göstermemektedir. Oligomerik başlatıcı (2a) kullanıldığında başlatıcı oranı arttıkça şişme oranı düzenli fakat küçük artış göstermektedir.

A		Çapraz Bağlayıcı - TEGDMA (%)			
Başlatıcı	0	1	10		
Orijinal (2)	52,9	51,9	34,3		
Oligomer (2a)	50,3	51,3	56,3		
B		Başlatıcı miktarı (%)			
Başlatıcı	0,1	0,5	1,0	1,5	
Orijinal (2)	53,1	51,5	51,9	56,4	
Oligomer (2a)	60,4	53,3	51,3	50,2	

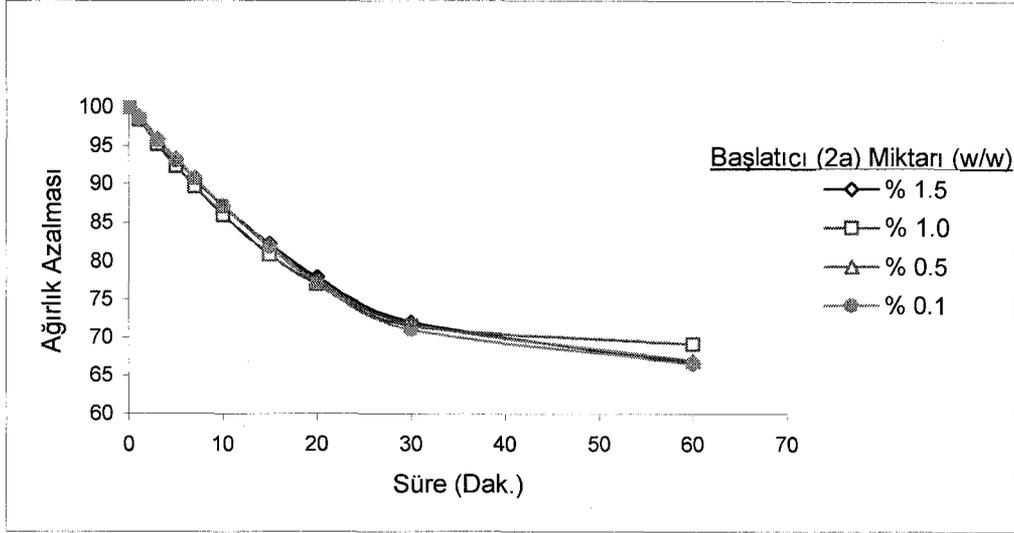
Çizelge 4.7.(A), sabit başlatıcı miktarında (% 1); (B), sabit çapraz bağlayıcı miktarında (% 1), membranların şişme değerleri.

Kuruma süreleri:

Şekil 4.18'de, saf su kullanılarak denge şişme değerlerine getirilen membranların oda sıcaklığında kuruma eğilimleri verilmektedir. Tüm örneklerin denge ağırlık değerlerine 60 dakika içinde ulaştıkları görülmektedir. Şekil 4.18 ve 4.19'da, oligomerik ve orijinal başlatıcı oranıyla kuruma sürelerinin değişmediği ve ağırlık azalması miktarlarının şişme değerleri ile orantılı olarak % 30,9 ile % 33,4 arasında değiştiği görülmektedir.

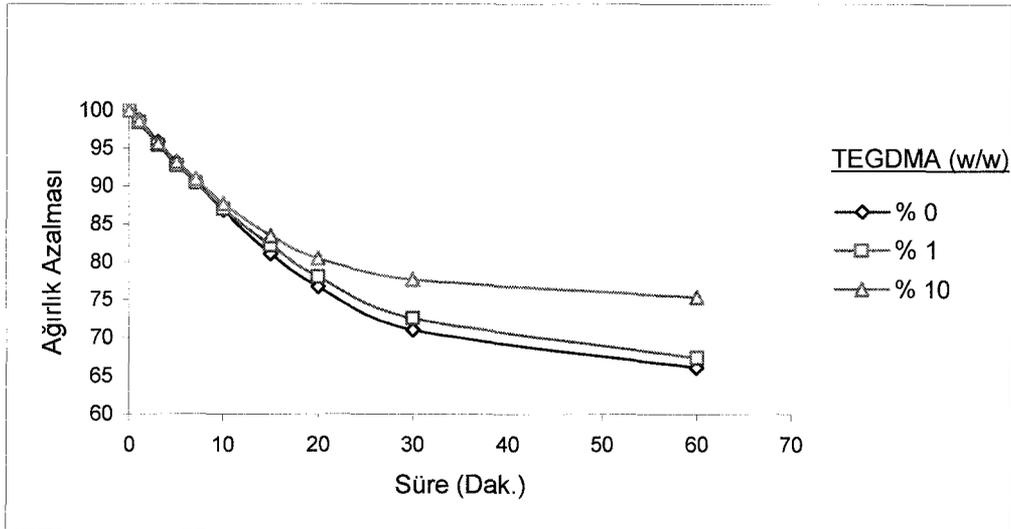


Şekil 4.18. Başlatıcı oranına göre kuruma eğilimleri (orijinal başlatıcı).

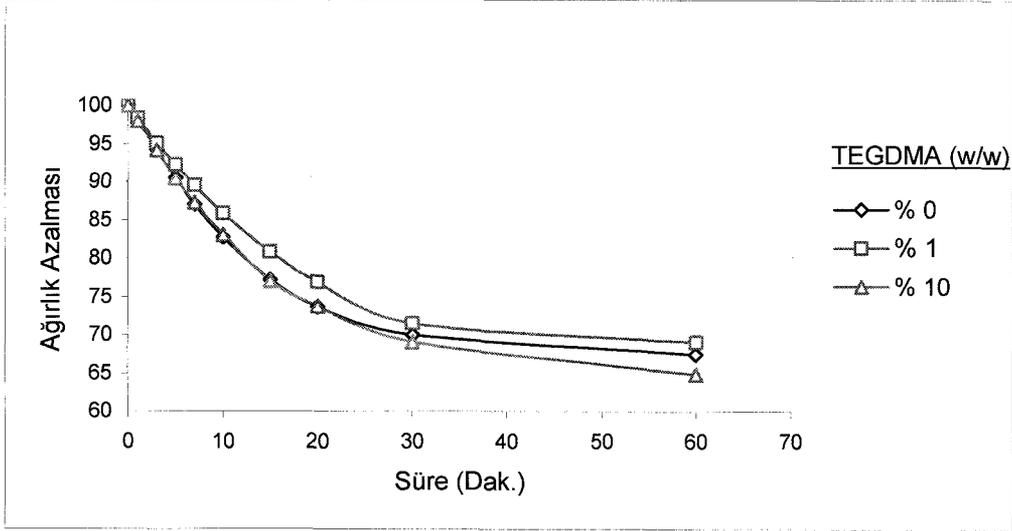


Şekil 4.19. .Başlatıcı oranına göre kuruma eğrileri (oligomerik başlatıcı).

Şekil 4.20 ve 4.21'de, % 1 sabit başlatıcı oranı kullanılarak oligomerik (2a) ve orijinal (2) başlatıcılarla yapılan çalışmalarda çapraz bağlayıcı (TEGDMA) oranına göre kuruma eğrileri verilmiştir. Orijinal başlatıcı (2) kullanıldığında ağırlık kaybı, şişme miktarları ile paralel olarak çapraz bağlayıcı miktarının artmasıyla azalmakta fakat kuruma eğilimlerinde bir farklılık oluşmamaktadır (Şekil 4.20). Oligomerik başlatıcı kullanılan örneklerde ağırlık kaybı, yine şişme miktarları ile paralellik göstermekte, kuruma eğilimleri ve ağırlık kaybı miktarlarında çapraz bağlayıcı ile orantılı değişim gözlenmemektedir (Şekil 4.21).



Şekil 4.20. % 1 orijinal başlatıcı (2) ile hazırlanan örneklerde, çapraz bağlayıcı oranına göre kuruma eğrileri.



Şekil 4.21. % 1 oligomerik başlatıcı (2a) ile hazırlanan örneklerde, çapraz bağlayıcı oranına göre kuruma eğrileri.

4.2.4.2.2. Farklı Ortamlardaki Şişme Miktarlarının Belirlenmesi

Bu kısımda Oligomerik başlatıcıların, hazırlanan PHEMA membranların hidrofilik/hidrofobik karakteri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme miktarları ölçülmüştür. Şişme ortamı olarak protik yapıdaki etanol ve su, dipolar-aprotik yapıdaki aseton, nonpolar yapıdaki kloroform ve yaralarda yüzeye çıkan sıvının benzeri olan PECF (Pseudo-extra cellular fluid) kullanılmıştır. Oligomerik (2a) ve orijinal (2) başlatıcılar ile hazırlanan membranların, Çizelge 4.8'de çapraz bağlayıcı (TEGDMA) oranına göre, Çizelge 4.9'da başlatıcı oranlarına göre, farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme değerleri verilmiştir. Çizelgelerde şişme ortamı olarak kullanılan çözücülerin "çözücü parametreleri" verilmektedir (Wypych, G., 2001).

Şişme Ortamı		Başlatıcı	Şişme Oranları		
	Çözücü parametreleri δ (MJ/m ³) ^{1/2}		Çapraz Bağlayıcı TEGDMA (%)		
		0	1	10	
Saf Su	47.9 (hydrogen-bonded)	Orjinal	52,9	51,9	34,3
		Oligomerik	50,3	51,3	56,3
PECF (Pseudo-extra cellular fluid)	-	Orjinal	48,1	38,2	27,8
		Oligomerik	44,9	43,6	77,3
Etanol	26.4 (hydrogen-bonded)	Orjinal	215,7	142,1	60,0
		Oligomerik	201,8	143,4	130,8
Kloroform	20.3 (nonpolar)	Orjinal	41,2	35,8	27,3
		Oligomerik	36,1	43,2	78,5
Aseton	19.9 (dipolar-aprotic)	Orjinal	36,4	34,3	30,1
		Oligomerik	30,1	39,1	62,1

Çizelge 4.8. Çapraz bağlayıcı oranına göre, farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme değerleri.

Şişme Ortamı		Başlatıcı	Şişme Oranları			
	Çözücü parametreleri δ (MJ/m ³) ^{1/2}		Başlatıcı Oranı (%)			
			0,1	0,5	1,0	1,5
Saf Su	47.9 (hydrogen-bonded)	Orjinal	53,1	51,5	51,9	56,4
		Oligomerik	60,4	53,3	51,3	50,2
PECF (Pseudo-extra cellular fluid)	-	Orjinal	38,9	39,2	38,2	39,1
		Oligomerik	48,9	44,0	43,6	47,3
Etanol	26.4 (hydrogen-bonded)	Orjinal	113,9	124,4	142,1	149,9
		Oligomerik	153,5	150,0	143,4	132,6
Kloroform	20.3 (nonpolar)	Orjinal	31,9	39,1	35,8	30,2
		Oligomerik	44,5	41,9	43,2	49,6
Aseton	19.9 (dipolar-aprotic)	Orjinal	34,1	33,9	34,3	36,0
		Oligomerik	41,0	36,3	39,1	40,4

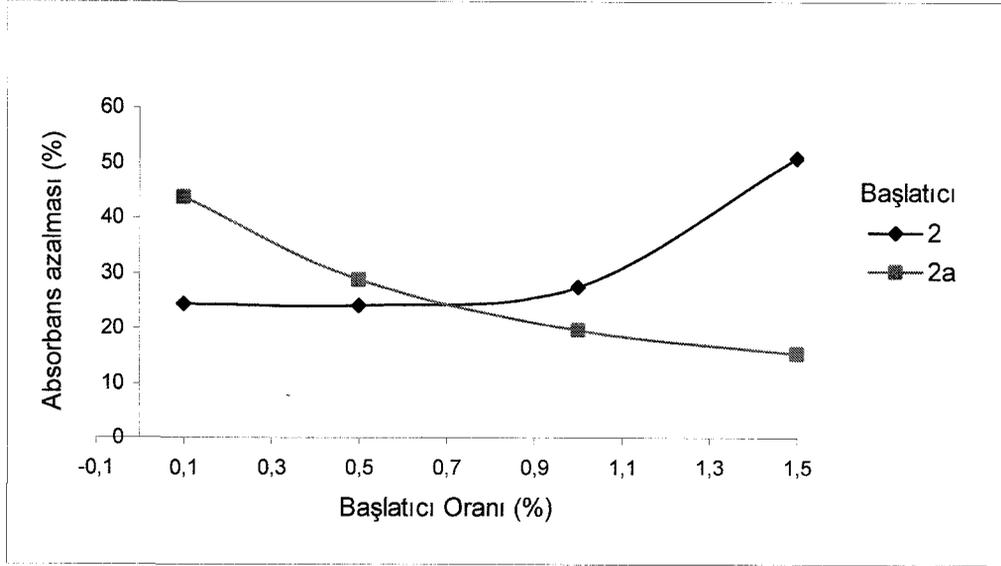
Çizelge 4.9. Başlatıcı oranına göre, farklı şişme ortamlarındaki maksimum şişme değerleri.

4.4. Sitotoksisite Testi ile Membranların Doku Uyuşabilirliğinin İncelenmesi

Tetrazolium tuzları canlı hücrelerin mitokondriyal dehidrojenaz enzimlerinin aktiviteleri sonucunda formazan kristallerini oluştururlar. Oluşan formazan kristalleri çözülerek uv absorbansı alındığında oluşan formazan kristali miktarı ve buna bağlı olarak canlı hücre miktarı bulunabilmektedir.

Çalışmada, orijinal ve oligomerik başlatıcıların, elde edilen membranların sitotoksisitesi üzerine etkilerinin bulunması amaçlanmıştır. Bu amaçla, HeLa hücreleri, farklı oranlarda başlatıcı ile hazırlanan membranlarla 18 saat süre ile etkileştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.22'de verilmiştir. Absorbans azalması değerleri, membranlar ile etkileştirilmeyen kontrol grubuna oranlanarak bulunmuştur ve bu değerler formazan kristallerindeki, dolayısı ile canlı hücre sayısındaki azalmayı göstermektedir. Çalışmada elde edilen görüntüler Ek 5'te verilmektedir.

Şekil 4.22'de, tüm örneklerde membranların % 15.3 ile % 50.9 arasında değişen oranlarda hücre ölümüne neden olduğu görülmektedir. Orijinal başlatıcı (2) miktarının artmasıyla orantılı olarak ölen hücre sayısı artmaktadır. Oligomerik başlatıcı (2a) kullanıldığında ise hücre ölümü, başlatıcı miktarı ile ters orantılıdır. Oligomerik başlatıcı kullanılması, % 1 ve üzerindeki başlatıcı miktarlarında, sitotoksisiteyi azaltmaktadır. Fakat düşük oranlarda başlatıcı kullanıldığında Bölüm 4.1' de belirtildiği gibi oligomerik başlatıcılar ile polimerizasyon oranı çok fazla düştüğünden, kalan monomerlerin hücre ölümüne neden olduğu sonucuna varılabilir.



Şekil 4.22. Başlatıcıların membran toksisitesine etkisi.

4.5. Membranlara Antibiyotik Yükleneş ve Salımının İncelenmesi

İlaç yüklenmesi antibiyotikli şişme ortamında membranların şişirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. İlaç salım miktarları 277 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Tetrasilin'in uv absorpsiyonu için yapılan kalibrasyon çalışması Ek2'de verilmektedir. Teorik ilaç yükleme miktarları ile karşılaştırmalı olarak maksimum ilaç salım miktarları Çizelge 4.10-4.12'de, yüklenen ilacın salım eğrileri de Şekil 4.23-4.26'da verilmektedir. Teorik ilaç yükleme miktarları şişme miktarına bağlı olarak şişme ortamındaki ilaç miktarından hesaplanmıştır.

Çizelge 4.10-4.12'de üç ayrı konsantrasyondaki ilaç çözeltileri ile yapılan çalışmalarda başlatıcı miktarlarına göre teorik ilaç yükleme miktarları ve salınan tetrasilin miktarları verilmektedir. Her üç konsantrasyonda da salınan ilaç miktarları teorik ilaç yükleme miktarlarının yaklaşık beş katı olarak bulunmuştur. Bu değerler ilaç yüklenmesinin sadece şişme ile olmadığını ilacın membrana zayıf olarak bağlandığını göstermektedir. Muhtemel etkileşim, Şekil 3.3' kimyasal yapısı gösterilen tetrasilin'in OH ve NH₂ grupları ile HEMA'daki OH grupları arasında hidrojen bağları ile olmaktadır.

Başlatıcı (%)	Membran ağırlığı (mg)	Şişme ile Teorik İlaç Yükleme (mg)	Salınan Tetracyline (mg)	Deneysel/Teorik	
2	1,5	100	0,56	2,63	4,7
	1,0	100	0,52	2,65	5,0
	0,5	100	0,52	2,70	5,2
	0,1	100	0,53	2,35	4,4
2a	1,5	100	0,50	2,17	4,3
	1,0	100	0,51	2,42	4,7
	0,5	100	0,53	2,16	4,1
	0,1	100	0,60	2,47	4,1

Çizelge 4.10. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile yapılan ilaç yükleme çalışması.

Başlatıcı (%)	Membran ağırlığı (mg)	Şişme ile Teorik İlaç Yükleme (mg)	Salınan Tetracyline (mg)	Deneysel/Teorik	
2	1,5	100	0,28	1,39	5,0
	1,0	100	0,26	1,37	5,3
	0,5	100	0,26	1,10	4,2
	0,1	100	0,27	1,22	4,5
2a	1,5	100	0,25	1,10	4,4
	1,0	100	0,26	1,31	5,0
	0,5	100	0,27	1,31	4,9
	0,1	100	0,30	1,38	4,6

Çizelge 4.11. 0,005g/ml Tetrasilin çözeltisi ile yapılan ilaç yükleme çalışması.

Başlatıcı (%)	Membran ağırlığı (mg)	Şişme ile Teorik İlaç Yükleme (mg)	Salınan Tetracyline (mg)	Deneysel/Teorik	
2	1,5	100	0,056	0,23	4,1
	1,0	100	0,052	0,31	6,0
	0,5	100	0,052	0,29	5,6
	0,1	100	0,053	0,34	6,4
2a	1,5	100	0,050	0,26	5,2
	1,0	100	0,051	0,29	5,7
	0,5	100	0,053	0,29	5,5
	0,1	100	0,060	0,30	5,0

Çizelge 4.12. 0,001g/ml Tetrasilin çözeltisi ile yapılan ilaç yükleme çalışması.

Çizelge 4.13-4.15'te üç ayrı konsantrasyondaki ilaç çözeltileri ile yapılan çalışmalarda çapraz bağlayıcı (TEGDMA) miktarlarına göre teorik ilaç yükleme miktarları ve salınan tetrasilin miktarları verilmektedir. Her üç konsantrasyonda da salınan ilaç miktarları ile teorik ilaç yükleme miktarları arasındaki oranlar, aynı çapraz bağlayıcı miktarları için benzerlik göstermektedir. Her üç grupta da çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça hem yükleme miktarı hem de salınan ilaç miktarları-teorik ilaç yükleme miktarları oranı azalmaktadır. Bu azalma orijinal başlatıcıların kullanıldığı örneklerde daha önemli miktardadır. % 10 çapraz

bağlayıcı içeren örneklerde; çapraz bağlayıcı içermeyenlere göre şişme miktarları yarıya düşerken deneysel olarak bulunan ilaç yükleme miktarları yaklaşık dörtte birine düşmektedir. Bunun nedeni, artan çapraz bağ yoğunluğundan dolayı tetrasilin moleküllerinin yapı içerisine difüzlenmesinin zorlaşması dolayısıyla hidrojen bağı yapma olasılığının azalması olarak açıklanabilir. Oligomerik başlatıcılı örneklerde ise teorik ilaç yükleme miktarları yaklaşık olarak eşit iken, deneysel ilaç yükleme miktarları, çapraz bağlayıcı miktarının artışı ile az miktarda düşmektedir. Bu küçük azalma çapraz bağlayıcının artmasıyla, tetrasilin ile hidrojen bağı yapan HEMA oranının bir miktar düşmesinden kaynaklanabilir.

TEGDMA (%)	Membran ağırlığı (mg)	Şişme ile Teorik İlaç Yükleme (mg)	Salınan Tetracycline (mg)	Oran
2	10	100	0,34	1,6
	1	100	0,52	5,1
	0	100	0,53	5,0
2a	10	100	0,56	1,98
	1	100	0,51	2,37
	0	100	0,50	2,43

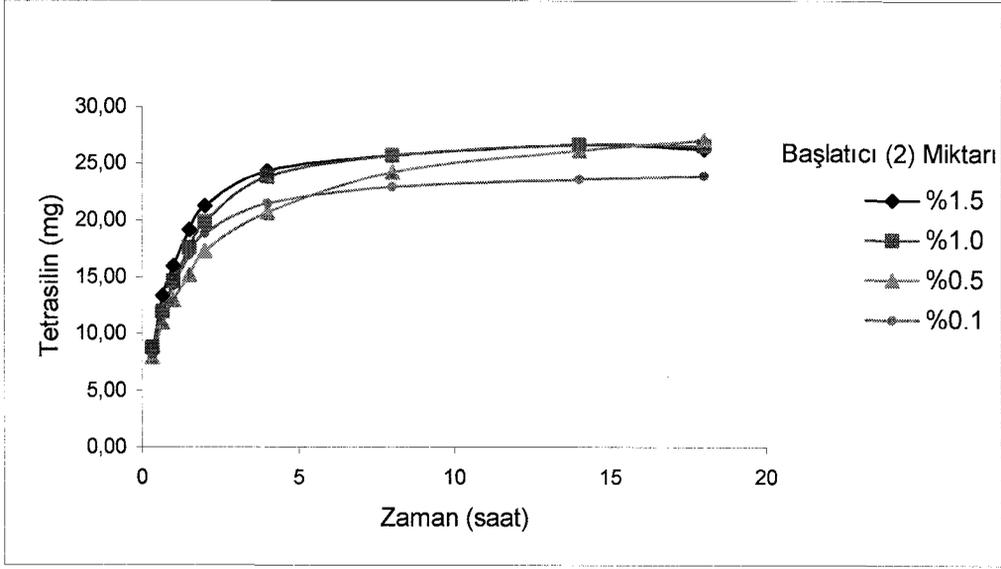
Çizelge 4.13. Çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç yükleme miktarları (0,01g/ml Tetrasilin).

TEGDMA (%)	Membran ağırlığı (mg)	Şişme ile Teorik İlaç Yükleme (mg)	Salınan Tetracycline (mg)	Oran
2	10	100	0,17	2,5
	1	100	0,26	5,3
	0	100	0,27	5,0
2a	10	100	0,28	4,5
	1	100	0,26	5,0
	0	100	0,25	5,5

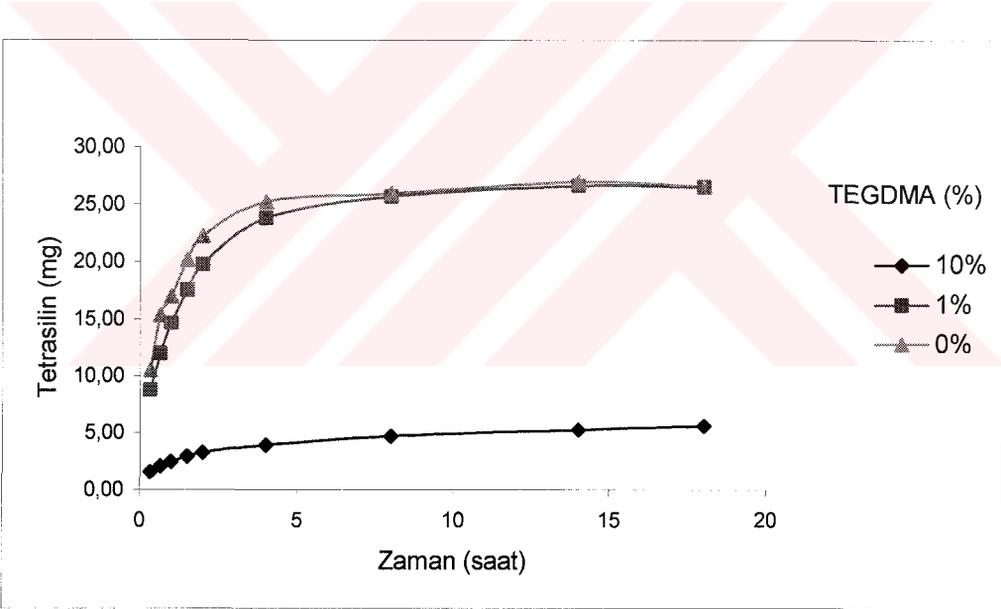
Çizelge 4.14. Çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç yükleme miktarları (0,005g/ml Tetrasilin).

TEGDMA (%)	Membran ağırlığı (mg)	Şişme ile Teorik İlaç Yükleme (mg)	Salınan Tetracycline (mg)	Oran
2	10	100	0,034	2,2
	1	100	0,052	6,0
	0	100	0,053	6,0
2a	10	100	0,056	3,9
	1	100	0,051	5,9
	0	100	0,050	6,2

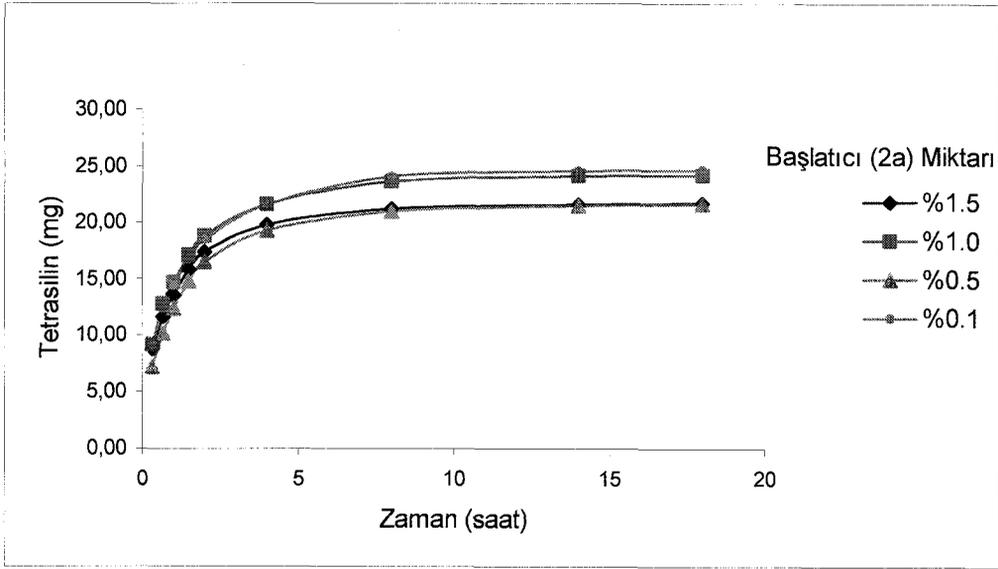
Çizelge 4.15. Çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç yükleme miktarları (0,001g/ml Tetrasilin).



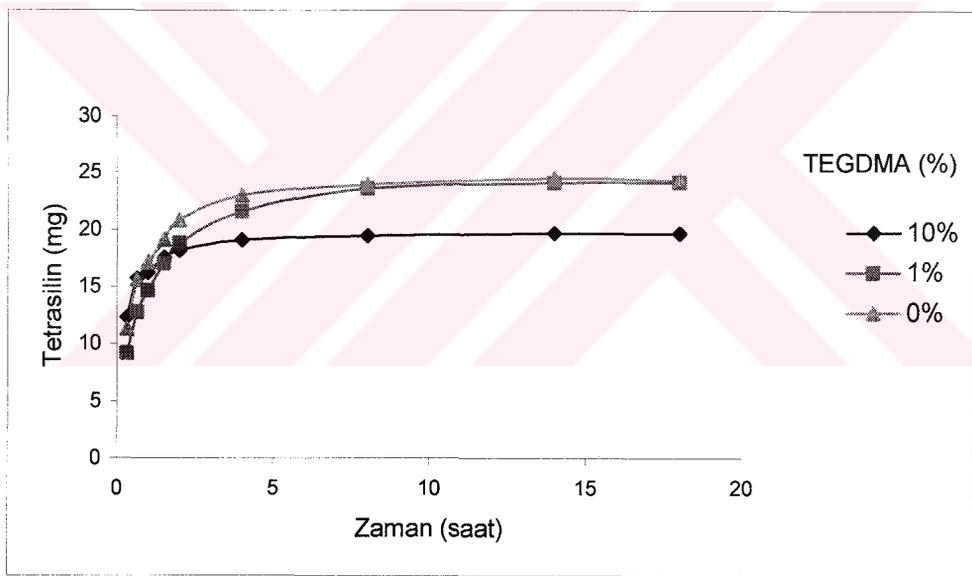
Şekil 4.23. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan membranların orijinal başlatıcı (2) oranlarına göre ilaç salım eğrileri. (Membran ağırlığı 1g.)



Şekil 4.24. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan orijinal başlatıcılı membranların çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç salım eğrileri. (Membran ağırlığı 1g.)



Şekil 4.25. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan membranların oligomerik başlatıcı (2a) oranlarına göre ilaç salım eğrileri. (Membran ağırlığı 1g.)



Şekil 4.26. 0,01g/ml Tetrasilin çözeltisi ile ilaç yüklemesi yapılan oligomerik başlatıcı membranların çapraz bağlayıcı oranlarına göre ilaç salım eğrileri. (Membran ağırlığı 1g.)

5. SONUÇLAR

Çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir

- ✓ Çalışmanın ilk aşamasında, iki uv başlatıcı (Irgacure 2959 ve darocur 1173) ve bunların oligomerik formları ile HEMA'nın fotopolimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. İrgacure 2959'un darocur 1173'e göre oligomerik formu ile daha yakın aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak her iki oligomerik başlatıcının da aktivitelerinin, monomerik formlarına göre konsantrasyona daha fazla bağımlı olduğu ve düşük konsantrasyonlarda etkin polimerleşme sağlayamadıkları görülmüştür.
- ✓ FT-IR analizinde 1248 cm^{-1} deki absorbands değişimi oligomerik başlatıcının membranın yapısında olduğunu göstermektedir.
- ✓ İrgacure 2959 ile hazırlanan membrandan, sulu ortama konulduktan sonra sekizinci saate kadar önemli miktarda başlatıcı sızması devam etmektedir. Başlatıcı oranı % 1,5 olarak kullanıldığında, kullanılan başlatıcının toplam olarak % 81,5'i membrandan sızmaktadır. Başlatıcı oranı % 0,1 gibi düşük miktarda kullanıldığında bile, kullanılan miktarın % 59'u membrandan sızmaktadır.
- ✓ Mekanik testler sonucunda, Oligomerik başlatıcı miktarı arttıkça membranların uzama miktarları ve gerilme kuvvetlerinin azaldığı görülmektedir. Monomerik başlatıcı kullanıldığında bu ilişki tam ters olarak bulunmuştur.
- ✓ Sitotoksisite testlerinde, monomerik başlatıcı kullanılan örneklerde % 0,1 başlatıcı kullanıldığında % 24,4 olan hücre ölümü, başlatıcı miktarı % 1,5 çıkarıldığında %50,9'a çıkmıştır. Oligomerik başlatıcı ile hazırlana membranlarda ise % 0,1 başlatıcı kullanıldığında %43,8 olan hücre ölümü başlatıcı miktarı %1,5'a çıkarıldığında %15,3'e düşmüştür.
- ✓ Membranlara ilaç yüklenmesinde, her iki başlatıcı ile hazırlanan membranlara, teorik olarak şişme ile yüklenecek tetrasilin miktarının ortalama 5 katı ilaç yüklendiği bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Allen, N.S., 1996, Photoinitiators for UV and visible curing of coatings; mechanism and properties, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 100, 101-107
- Allen, N.S., Marin, M.C., Edge, M., Davies D.W., Garrett, J., Jones, F., Navaratnam, S., Parsons, B.J., 1999, Photochemistry and photoinduced chemical crosslinking activity of type I & II co-reactive photoinitiators in acrylated prepolymers *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 126, 135–149
- Arıca, M.Y., Gülsu A., Gülsu, Ö., Denizli A., 2001, Novel hydrophobic ligand-containing hydrogel membrane matrix: preparation and application to γ -globulins adsorption, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 21, 273–283
- Bayramoğlu, G., Kaçar, Y., Denizli, A., Arıca, M.Y., 2002, Covalent immobilization of lipase onto hydrophobic group incorporated poly(2-hydroxyethyl methacrylate) based hydrophilic membrane matrix, *Journal of Food Engineering*, 52, 367–374
- Corrales, T., Catalina, F., Peinado, C., Allen, N.S., 2003, Free radical macrophotoinitiators: an overview on recent advances, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 159, 103–114
- Çolak, R., 1992, Yüksek Lisans Tezi, Biyoteknolojik ve biyotıbbi uygulamalar için p HEMA bazlı membranların geliştirilmesi yapısal karakterizasyonu ve biyolojik ortamla uyuşabilirliğinin incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği, Ankara , Türkiye
- Degirmenci, M., Hizal, G., Yagci, Y., 2002, Synthesis and Characterization of Macrophotoinitiators of Poly(ϵ -caprolactone) and Their Use in Block Copolymerization, *Macromolecules*, 35, 8265-8270
- Denizli, A., Salih, B., Arıca, M.Y., Kesenci, K., Hasırcı, V., Pişkin, E., 1997, Cibacron blue F3GA-incorporated macroporous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) affinity membranes for heavy metal removal, *Journal of Chromatography A*, 758, 217-226

- Full Public Report, 4-(2-hydroxyethoxy)phenyl-(2-hydroxy-2-propyl)ketone (Irgacure 2959), File No: NA/991, January 2002, <http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/new/NA/NAFULLR/NA0900FR/NA991FR.pdf>
- Gates, G., Harmon, J.P., Orsb, J., Benz, P., 2003, 2,3-Dihydroxypropyl methacrylate and 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogels: gel structure and transport properties, *Polymer*, 44, 215–222
- Higa, O.Z., Rogero, S.O., Machado, L.D.B., Mathor, M.B., Lugao, A.B., 1999, Biocompatibility study for PVP wound dressing obtained in different conditions, *Radiation Physics and Chemistry*, 55, 705-707
- Hiroyuki, T., Frings, R.B., 2000, Blockcopolymerization by Macroinitiators having Acetophenone-type Photoinitiator Moieties, DIC Technical Review No.6
- Hoffman, A.S., 2002, Hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3–12
- Jockusch, S., Landis, M.S., Freiermuth, B., Turro, N.J., 2001, Photochemistry and Photophysics of α -Hydroxy Ketones, *Macromolecules*, 34, 1619-1626
- Jones, I., Currie, L., Martin, R., 2002, Review: A guide to biological skin substitutes, *British Journal of Plastic Surgery*, 55, 185–193
- Karakayalı, G., Allı, N., Artüz, F., http://www.dermaneturk.com/yara_online/okluzif_sargi.doc
- Kindernay, J., Blazková, A., Rudá, J., Jancovicová, V., Jakubiková, Z., 2002, Effect of UV light source intensity and spectral distribution on the photopolymerisation reactions of a multifunctional acrylated monomer, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 151, 229–236
- Königová R., Matousková E., Broz L., 2000, Burn Wound Coverage And Burn Wound Closure, *Acta*, 42
- Lang, M., Chu C.C., 2002, Functionalized Multiarm Poly(ϵ -caprolactone)s: Synthesis, Structure Analysis, and Network Formation, *Journal of Applied Polymer Science*, 86, 2296–2306

- Lin, F.H., Chen, T.M., Chen, K.S., Wu, T.H., Chen, C.C., 2000, An animal study of a novel tri-layer wound dressing material — non-woven fabric grafted with *N*-isopropyl acrylamide and gelatin, *Materials Chemistry and Physics*, 64, 189–195
- Lin, S.Y., Chen, K.S., Chu, L.R., 2001, Design and evaluation of drug-loaded wound dressing having thermoresponsive, adhesive, absorptive and easy peeling properties, *Biomaterials*, 22, 2999-3004
- Lugao, A.B., Machado, L.D.B., Miranda, L.F., Alvarez, M.R., Rosiak, J.M., 1998, Study of wound dressing structure and hydration/dehydration properties, *Radiation Phys. Chem.*, 52, 319-322
- Lugao, A.B., Malmonge, S.B., 2001, Use of radiation in the production of hydrogels, *Nuclear instruments and methods in physics research B*: 185, 37-42
- Mellott, B.M., Searcy, K., Pishko, M.V., 2001, Release of protein from highly cross-linked hydrogels of poly(ethylene glycol) diacrylate fabricated by UV polymerization, *Biomaterials*, 22, 929-941
- Mızraklı, A.S., 1996, Uzmanlık Tezi, Yara iyileşmesinde topikal ajanların etkinliği, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B.D., Diyarbakır, Türkiye
- Morgan, D.A., MRPharmS, MCPP, 1999, Wound management products in the Drug Tariff, *The Pharmaceutical Journal*, 263(7072), 820-825
- Nakano, S., 1999, Polycarbonate-modified acrylic polymers for coating materials, *Progress in Organic Coatings*, 35, 141-151
- Nakayama, H., Kaetsu, I., Uchida, K., Okuda, J., Kitami, T., Matsubara, Y., 2003, Preparation of temperature responsive fragrance release membranes by UV curing, *Radiation Physics and Chemistry*, 67, 131–136
- Page, Curtis, Walker, 2002, *Integrated Pharmacology*, Chapter 23: Drugs and the skin, 2nd Edition
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European J. Of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46

- Seok, J.W., Ryu, H.S., Seo, H.J., Kim, W.S., Lee, D.H., Min, K.E., Seo, K.H., Kang, I.K., Park, L.S. , 2002, Effect of oligomeric photoinitiator on the preparation and electro-optical property of polymer-dispersed liquid crystal, *Optical Materials*, 21, 633–636
- Sheridan, R.L., Tompkins, R.G., 1999, Skin Substitutes in Burns, *Burns*, 25, 97-103
- Sieber, V.K., Otto, W.R., Riches D.J., 1995, Cytotoxicity of wound dressing materials assessed using cultured skin equivalents, *Burns*, 21(4), 249-254
- Stowe, R. W., 2002, Key factors in the UV curing process—the relationship of exposure conditions and measurement in UV process design and process control— Part I: Introduction, *Metal Finishing*, 100(4), 62-63
- Stowe, R. W., 2002, Key factors in the UV curing process—the relationship of exposure conditions and measurement in UV process design and process control—Part II: Lamp systems, *Metal Finishing*, 100(6), 92-97
- Ward, J.H., Peppas N. A., 2001, Preparation of controlled release systems by free-radical UV polymerizations in the presence of a drug, *Journal of Controlled Release* 71, 183–192
- Wypych, G., 2001, *Handbook Of Solvents*, Chemtec, Toronto, New York
- Yang, W., Ranby, B., 1999, Photoinitiation performance of some ketones in the LDPE-acrylic acid surface Photografting system, *European Polymer Journal*, 35, 1557-1568
- Yavuz, Ç., 1997, Doktora tezi, Poliüretan ve polilaktik asit bazlı yara ve yanık örtü materyalleri, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği, Ankara , Türkiye
- Yıldırım, G., Akgol, S., Arıca, M.Y., 2003, Fluoride release from microporous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) membranes, *Reactive & Functional Polymers*, 56, 103–110
- Young, C.D., Wu, J.R., Tsou, T.L., 1998, High-strength, ultra-thin and fiber-reinforced pHEMA artificial skin, *Biomaterials*, 19, 1745–1752

Young, C.D., Wu, J.R., Tsou, T.L., 1998, Fabrication and characteristics of polyHEMA artificial skin with improved tensile properties, *Journal of Membrane Science*, 146, 83-93

Zbigniew R., Wolfgang F., 2003, Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, 1679– 1698

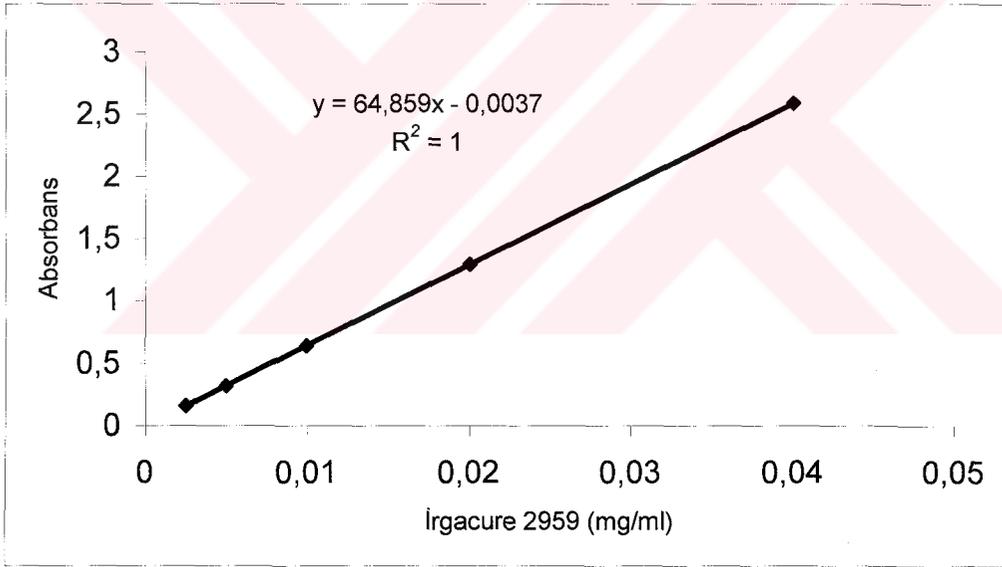


EKLER

Ek 1. İrgacure 2959'un UV Absorbans Kalibrasyonu

Başlatıcının membrandan sızma miktarının belirlenmesi çalışmalarında kullanılmak üzere İrgacure 2959'un absorbans maksimumunu bulmak amacıyla UV spektrumu alınmıştır. Dalgaboyu taramasından İrgacure 2959'un absorbans maksimumu 281 nm olarak belirlenmiştir.

Sulu ortamda başlatıcını membrandan sızma miktarının belirlenmesi amacıyla 0,04-0,0025 mg/ml'lik çözeltileri hazırlanarak 281 nm dalgaboyundaki absorbansları belirlenmiştir. Grafiğe geçirilen verilerden kalibrasyon denklemi $y = 64,859x - 0,0037$ olarak bulunmuştur.

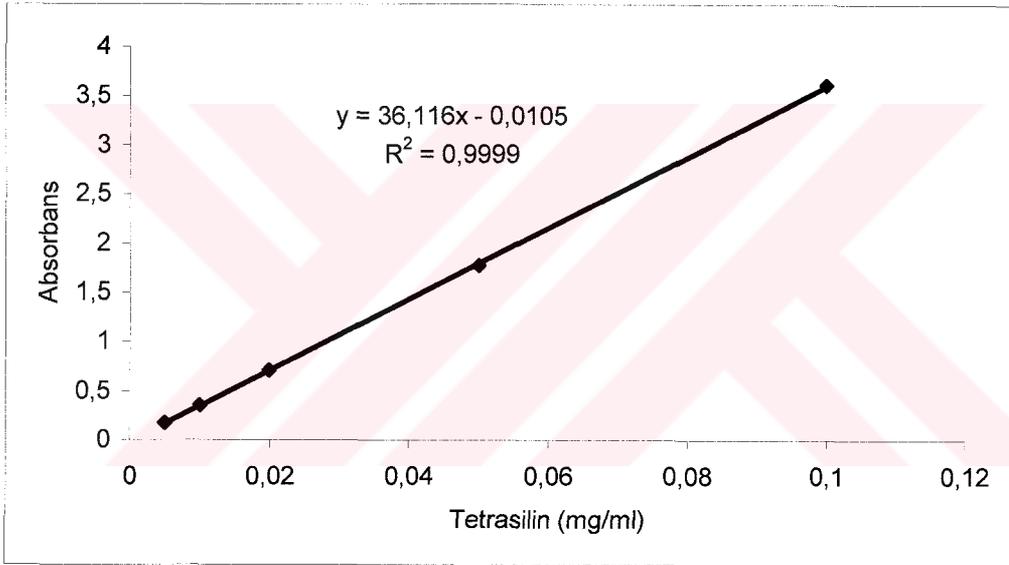


Şekil E.1. İrgacure 2959'un Kalibrasyon Grafiği

Ek 2. Tetrasilin'in UV Absorbans Kalibrasyonu

İlaç yükleme çalışmalarında kullanılmak üzere tetrasilin'in absorbans maksimumunu bulmak amacıyla UV spektrumu alınmıştır. Dalgaboyu taramasından tetrasilin'in absorbans maksimumu 277 nm olarak belirlenmiştir.

İlaç salım ve yükleme miktarlarının belirlenmesi amacıyla tetrasilin'in deiyonize suda 0,1-0,005 mg/ml'lik çözeltileri hazırlanarak 277 nm dalgaboyundaki absorbansları belirlenmiştir. Grafiğe geçirilen verilerden kalibrasyon denklemi $y = 36,116x - 0,0105$ olarak bulunmuştur.



Şekil E.2. Tetrasilin'in Kalibrasyon Grafiği

Ek 3. Polimerizasyon Hızları

Polimerizasyon hızları, şekil 4.2- 4.5' te sunulan, süreye karşı polimerizasyon miktarları grafiklerinin eğimlerinden hesaplanmıştır. Başlatıcı türü ve miktarlarına göre polimerizasyon hızları %/dak olarak çizelge E1'de verilmektedir.

Çizelge E.1. Polimerizasyon hızları (%/dak)

Başlatıcı Miktarı (%)	Başlatıcı Türü	
	Darocur 1173	Darocur 1173'ün oligomerleştirilmiş formu
1,0	28,05	15,12
0,5	28,32	5,86
0,25	26,01	1,99
0,1	18,12	0,72

Başlatıcı Miktarı (%)	Başlatıcı Türü	
	Irgacure 2959	Irgacure 2959'un oligomerleştirilmiş formu
1,0	16,03	17,46
0,5	11,24	7,29
0,25	8,50	3,41
0,1	3,65	1,41

Ek 4. Oligomerik Başlatıcılarla Hazırlanan Membranların Yüzey Yapıları

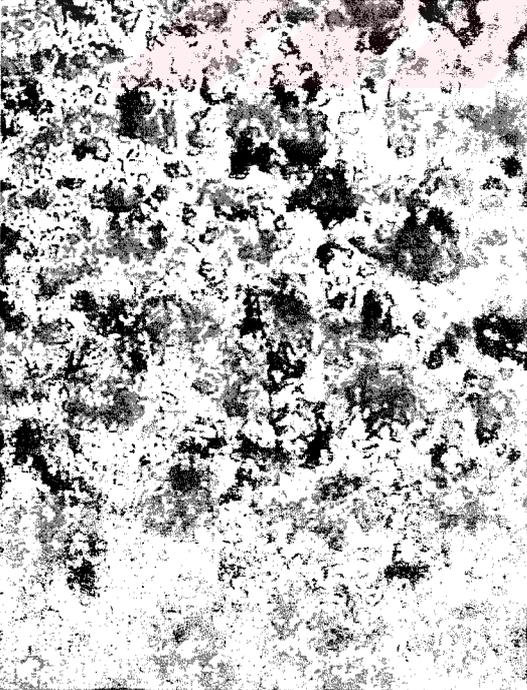
Oligomerik başlatıcı kullanılarak (% 1.0) hazırlanan membranların yüzey özellikleri, optik mikroskop ile 4x, 10x, 20x ve 40x büyütme kullanarak incelenmiştir. Elde edilen görüntüler mikroskoba monte edilmiş kamera (web-cam, philips) ile bilgisayara aktarılmıştır.



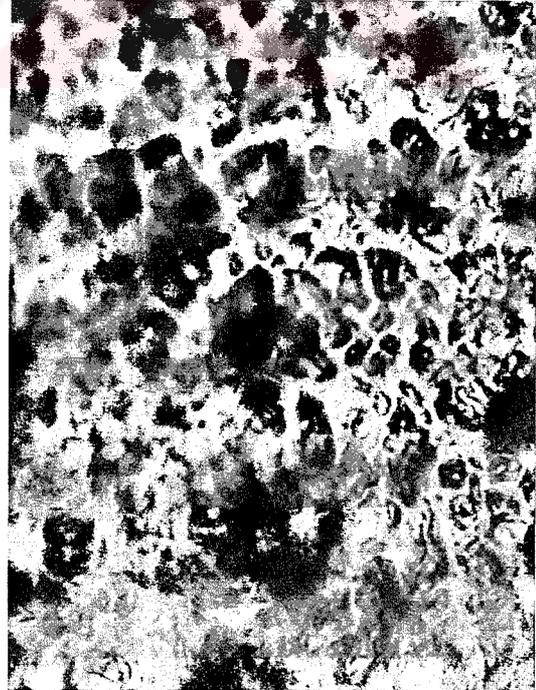
4X



10X



20X



40X

Şekil E.3. Oligomerik başlatıcılarla hazırlanan membranların yüzey yapıları

Ek 5. Sitotoksosite Çalışması

Ayrıntıları 4.4'te verilen Sitotoksosite çalışmasına ait fotoğraflar şekil E.4'te sunulmaktadır.



a (40X)



b (20X)



c (20X)



d (20X)

Şekil E.4. Sitotoksosite çalışması fotoğrafları. a) Oligomerik Başlatıcı ile hazırlanan, b) Irgacure 2959 ile hazırlanan; HEMA Membranlar - HeLa Hücreleri, c) Oluşan Formazan kristalleri, d) Çözülmüş Formazan kristalleri

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cafer Çakal

Doğum Yeri : Sakarya

Doğum Yılı : 1974

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu :

Lise : 1988 -1990, Adapazarı Atatürk Lisesi, Sakarya

Lise : 1990 -1991, Cumhuriyet Lisesi, Ankara

Lisans : 1991 – 2001, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, ANKARA

Yabancı Dil : İngilizce

İş Tecrübesi:

2001- Araştırma Görevlisi

Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Biyomühendislik
A.B.D,