



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
OPTİK MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

**pHEMA-SİLİKON HİDROJEL KOMPOZİSYONLARININ
ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE OPTİK-FİZİKSEL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Merve ÖZKAN
(201592231150)**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali ÖZER**

**SIVAS
Aralık 2019**

Merve ÖZKAN'ın hazırladığı ve “pHema-Silikon Hidrojel Kompozisyonlarının Üretimi, Karakterizasyonu ve Optik-Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **OPTİK MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı **Doç. Dr. Ali ÖZER**
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Juri Üyesi **Prof. Dr. Fatih UNGAN**
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Juri Üyesi **Dr. Öğr. Üyesi Özlem EĞRİ**
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özlem Pelin CAN
FEN BİLİMLERİ ENİSTITÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.



Bütün hakları saklıdır.
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Merve ÖZKAN, 2019

ETİK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

10.12.2019

Merve ÖZKAN

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Danışman hocam Doç. Dr. Ali ÖZER'e çok teşekkür ederim.

Hocalığının yanı sıra her daim yanımda olan, abiliğini asla esirgemeyen çok kıymetli hocam Prof. Dr. Fatih UNGAN'a, hedeflerime ulaşmak için çaba harcarken bana yol gösteren, beni yetiştiren ve her kararında duaları ile arkamda olan sevgili annem Nevim SÜBÜTAY, babam Bahattin SÜBÜTAY ve kardeşim Safa SÜBÜTAY'a, bu zorlu tez sürecinde her halime katlanıp desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Osman Taha ÖZKAN'a, engin tecrübe ve bilgileriyle hep yanımda olan kıymetli ablam Semiha EKİNCİ'ye, araştırmalarımnda bana destek verip yanımda olan arkadaşlarıma, şu zamana gelmemde emeği geçen bütün öğretmenlerime akıl hocalarıma, en içten ve samimi duygularımnda teşekkür ederim.

Merve ÖZKAN

ÖZET

pHEMA-SİLİKON HİDROJEL KOMPOZİSYONLARININ ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE OPTİK-FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Merve ÖZKAN

Yüksek Lisans Tezi

Optik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ali ÖZER

2019, 112 + xvii sayfa

Bu çalışmada geleneksel hidrojel materyali pHEMA hidrojel ve silikon hidrojel olmak üzere iki tür kontak lens malzemesinin kullanılabilirliği ve karakterizasyonu incelenmiştir. Silikon Hidrojel; pHEMA'ya hidrofobik bir monomer içeren silikon TRIS'in (3-tris(trimethylsilyloxy)silylpropyl 2-methylprop-2-enoate) eklenmesinden elde edilir. Hidrojellerin karakterizasyonları Raman, geçirgenlik, sürtünme katsayısı, mekanik özellikler, ıslanabilirlik, yüzey topografisi, şişme kinetiği açısından karakterize edilerek uygun kompozisyonun belirlenmesi genel olarak incelenmiş olup okuyucuya temel bir kaynak olması hedeflenmiştir. Daha önce yapılmış olan çalışmalar kronolojik olarak okuyucuya verilmiş ve sonunda genel bir değerlendirme yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kontrollü salım, kontak lens çeşitleri, pHEMA, Silikon

ABSTRACT

PRODUCTION, CHARACTERIZATION AND ANALYSIS OF OPTICAL-PHYSICAL PROPERTIES OF pHEMA-SILICONE HYDROGEL COMPOSITIONS

Merve ÖZKAN

Master of Science Thesis

Department of Optics Engineering

Supervisor: Doç. Dr. Ali ÖZER

2019, 112 + xvii pages

In this study, the usability and characterization of two types of contact lens materials, conventional hydrogel material, pHEMA hydrogel and silicone hydrogel, were investigated. Silicone Hydrogel; It is obtained by adding silicon TRIS (3-tris(trimethylsilyloxy) silylpropyl 2-methylprop-2-enoate) containing a hydrophobic monomer to pHEMA. Characterization of hydrogels Raman, permeability, coefficient of friction, mechanical properties, wettability, surface topography, swelling kinetics in terms of characterization of the determination of the appropriate composition is generally investigated and aimed to be a basic resource to the reader. Previous studies were given to the reader chronologically and a general evaluation was made at the end.

Key Words: Controlled release, contact lens types, pHEMA, Silicone

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL TANIMLAR	6
2.2. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler	6
2.2.1. Biyolojik Özellikler.....	7
2.2.1.1. Biyouyumluluk.....	7
2.2.1.2. Biyoaktivite.....	8
2.2.2. Fiziksel Özellikler	8
2.2.2.1. Korozyon Direnci.....	8
2.3 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması	9
2.3.1. Metalik Biyomalzemeler.....	10
2.3.2. Biyoseramikler	11
2.3.3. Kompozit Biyomalzemeler	13
2.3.4. Polimerik Biyomalzemeler	15
2.4. Hidrojeller	17
2.4.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması	18
2.4.2. Hidrojellerin Önemli Özellikleri	22
2.5. Polimerizasyon Yöntemleri.....	24
2.5.1. Bulk (Hacim) Polimerizasyon.....	25
2.5.2. Solüsyon Polimerizasyonu / Çapraz Bağlama	26
2.5.3. Süspansiyon Polimerizasyonu veya Ters Süspansiyon Polimerizasyonu	26
2.5.4. Işınlama ile Polimerizasyon	26
3. KORNEA VE KONTAKT LENSLE	27
3.1. Kornea	27
3.1.1. Korneanın Anatomisi	27
3.1.1.1. Korneanın Makroyapısı.....	27
3.1.1.2. Korneanın Mikroyapısı	28
3.1.2. Korneanın Fonksiyonu	31

3.1.3. Korneanın Patalojisi	31
3.1.4. Kornea Hastalıkları ve Güncel Tedaviler.....	32
3.2. Kontakt Lensler	34
3.2.1. Yumuşak Kontakt Lens Malzemelerinin Gelişimi.....	34
3.2.2. Kontakt Lens Aşınmasına Kornea Yanıtları	35
3.2.3. Silikon Hidrojel Mercek Malzemeleri	35
3.2.4. Silikon Hidrojel Lenslerin Yüzey Modifikasyonları.....	36
3.2.5. Kontakt Lensde Eğilimler	36
4. pHEMA TABANLI VE SİLİKON HİDROJELLER.....	39
4.1. pHEMA Tabanlı Hidrojel ve Silikon Hidrojel Formülasyonları	39
4.1.1. Hidrojellerin Hazırlanışı.....	39
4.2. Hidrojellerin Karakterizasyonları.....	40
4.2.1. Şişme Kinetiği	40
4.2.2. İyon Geçirgenliği	41
4.2.3. Geçirgenlik	42
4.2.4. Sürtünme Katsayısı	42
4.2.5. Mekanik Özellikler.....	42
4.2.6. İslanılabilirlik	43
4.2.7. Yüzey Topografyası	43
4.2.8. FTIR ve Raman Spektroskopisi Analizi	45
5. pHEMA TABANLI VE SİLİKON HİDROJEL ÇALIŞMALARI	51
5.1. Yapılan Çalışmaların Kronolojik olarak incelenmesi	51
6. DEĞERLENDİRME VE SONUÇ	103
KAYNAKLAR	104
ÖZ GEÇMİŞ.....	112

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.3.1. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması.....	10
Şekil 2.3.1.1. Kobalt-krom alaşımları ve Titanyum alaşımlar.....	11
Şekil 2.3.2.1. Seramik malzemeler.....	13
Şekil 2.3.3.1. Kompozit malzemeler.....	14
Şekil 2.3.4.1. Polimer yapısı.....	15
Şekil 2.3.4.2. Polimetilmetakrilat (PMMA) Kemik Çimentosu.....	16
Şekil 2.4.1. Hidrojellerin gözenek boyutunun (ξ) gösterimi.....	17
Şekil 2.4.1.1. Hidrojellerin kaynağa dayalı sınıflandırması.....	19
Şekil 2.4.1.1. Hidrojel oluşumu.....	21
Şekil 2.4.2.1. Hidrojelin şişme davranışı.....	22
Şekil 2.5.1. Hidrojel preparatının şematik diyagramı.....	25
Şekil 3.1.1. Göz anatomisi.....	27
Şekil 3.1.2. Korneanın mikroyapısı.....	28
Şekil 3.1.3. Kolajen tip I lameller.....	30
Şekil 3.2.1. HEMA kimyasal yapısı.....	34
Şekil 4.2.7.1. Atomik Kuvvet Mikroskopisindeki ana ölçüm modlarını gösteren şema.....	44
Şekil 4.2.8.1. Raman Kayması.....	48
Şekil 5.1. Poli (2-hidroksietil metakrilat) bazlı hidrojellerin optik şeffaflık değerlendirmesi.....	52
Şekil 5.2. Faz diyagramı PHEMA.....	53
Şekil 5.3. Jel fazında HEMA-su karışımı.....	53
Şekil 5.4. Oluşturulan jelin şişlik ağırlık derecesi.....	54
Şekil 5.5. İç içe geçen malzemelerin FTIR grafiği.....	55
Şekil 5.6. Sentezlenen tüm malzemeler için şişme yüzdesi.....	57
Şekil 5.7. CH3OH70 Ketiapinin(quetiapine) kinetiği.....	57
Şekil 5.8. pHema / PVP hidrojellerinin SEM görüntüleri.....	59
Şekil 5.9. PVP içeriği.....	60
Şekil 5.10. pHEMA / PVP hidrojel şişme kinetiği eğrisi.....	60
Şekil 5.11. HEMA- pHEMA FTIR spektrumları.....	62
Şekil 5.12. pHEMA bazlı modifiye hidrojellerin geçirgenlik spektrumları.....	63
Şekil 5.13. pHEMA'nın su içeriği, DVB'nin içeriği ile hidrojellerdir.....	63
Şekil 5.14. p(HEMA-komonomer) 'in su içeriği.....	63
Şekil 5.15. pHEMA hidrojellerinin DVB içeriği ile temas açısı.....	64
Şekil 5.16. pHEMA/ nHAP kompozitlerinin SEM görüntüleri.....	66

Şekil 5.17. Baskısız polimer 3 (NIP 3), yıkanmış moleküler olarak basılmış polimer 3 (MIP 3) ve yıkanmamış MIP 3 dahil olmak üzere numunelerin Fourier dönüşümü kızılötesi spektrumları.....	67
Şekil 5.18. NIP 1 ve MIP 1'nin elektron mikroskobu mikrograf görüntüleri.	68
Şekil 5.19. MIP 2 (a) ve MIP 3 (c) 'nin taramalı elektron mikroskobu mikrograf görüntüleri.....	69
Şekil 5.20. MIP 4 (a) ve MIP 6 (d) 'nin elektron mikroskobu mikrograf tarama görüntüleri.....	69
Şekil 5.21. Kontakt lenslerin tipik örnekleri PALS spektrumu	71
Şekil 5.22. Kontakt lens örnekleri için ortalama serbest hacim V_f boyutu	71
Şekil 5.23. Kontakt lens örnekleri için serbest hacim f_v/C değerleri.....	71
Şekil 5.24. İncelenen malzemelerin geçirgenlik spektrumu	72
Şekil 5.25. Deneysel göreceli D/D_0 ve Ogston modeliyle elde edilen teorik değerler	74
Şekil 5.26. Sırasında elde edilen DSC termogramları	75
Şekil 5.27. Spin-spin gevşeme zamanlarının ölçümü.	76
Şekil 5.28. Virgin kontakt lenslerde iki bileşen için gevşeme örneği $1/T_{1q}$ B_1 alanın genlik fonksiyonuna bağlı dağılımı.....	76
Şekil 5.29. B_1 alan genliğinin ve gevşeme oranını $1/T^2$ 'nin bir fonksiyonu	77
Şekil 5.30. DSC hücresindeki radikal polimerizasyon ile elde edilen pHEMA hidrojelleri.....	78
Şekil 5.31. pHEMA'nın FTIR spektrumu	79
Şekil 5.32. 10 K dk-1'de ısıtma ve soğutma altında pHEMA'nın DSC eğrisi	79
Şekil 5.33. Termogravimetri (TG) ve türev termogravimetri (DTG) radikal polimerizasyonu ve b ticari pHEMA (Sigma-Aldrich) ile elde edilen bir pHEMA eğrileri	80
Şekil 5.34. pHEMA'nın taramalı elektron mikroskopisi.....	81
Şekil 5.35. ^{13}C ve ^{15}N katı hal NMR spektrumları	82
Şekil 5.36. PLLA mikrofiberleri, benzofenonla aktive edilmiş fiberlerin (PLLA-BP) ve PLLA-PHEMA aşılı mikrofiberlerinin FTIR spektrumları	83
Şekil 5.37. Suda şişen hidrojellerin 25 ° C'deki makroskopik görüntüsü: GEL, GEL + 1PLLAp ve GEL + 1PLLA-PHEMA	84
Şekil 5.38. (a) GEL, (b) GEL+1PLLAp ve (c) GEL+PLLA-PHEMA kesitlerinin 1 kV'da SEM görüntüleri. Kırmızı oklar PLLA liflerini işaretler. Tüm resimlerdeki beyaz ölçek çubuğu 50 nm'ye karşılık gelir.....	84
Şekil 5.39. (a) GEL + PLLAp kompozitlerinin ve (b) GEL + PLLA-PHEMA kompozitlerinin 37 ° C'de DPBS içerisinde %0.02 sodyum azid (sodium azide) ile yeniden absorpsiyon eğrileri	85
Şekil 5.40. HEMA/PVP (a) ve TRIS/NVP/HEMA (b) yüzeyinin AFM görüntüleri.....	86

Şekil 5.41. HEMA/PVP (a, c) ve TRIS/NVP/HEMA (b, d) hidrojellerinin Raman spektrumları	87
Şekil 5.42. HEMA/PVP (açık gri) ve TRIS/NVP/HEMA (koyu gri) hidrojellerin geçirgenliğinin plazma işlem süresi bağımlılığı (200 W) (a) ve güç bağımlılığı (10 S)	88
Şekil 5.43. HEMA/PVP ve TRIS/NVP/HEMA hidrojellerinin kuru ve tamamen hidratlanmış örneklerinin kırılma endeksleri	89
Şekil 5.44. Farklı güçlere sahip 10 sn plazma işleminden önce ve sonra HEMA/PVP örneklerinin SEM görüntüleri	89
Şekil 5.45. Farklı güçlere sahip 10 sn plazma işleminden önce ve sonra TRIS /NVP/ HEMA örneklerinin SEM görüntüleri	90
Şekil 5.46. HEMA/PVP (a, b, c) ve TRIS/NVP/HEMA (d, e, f) örneklerinin AFM görüntüleri	90
Şekil 5.47. H50 (dolu çizgi) ve H65 (noktalı çizgi) için tamamen şişmiş hidrojel (solda) ve kısmen dehidrate hidrojel (sağda) için DSC termogramları	93
Şekil 5.48. İki farklı büyütmeye elde edilen H50 (A) ve H65 (B) kserojellerinin SEM görüntüleri	93
Şekil 5.49. Farklı IND yükleme seviyelerinde PHEMA taneciklerinin (%0,66 mol. % EDGMA ile çapraz bağlanmış) yüzey morfolojisini gösteren SEM görüntüleri	95
Şekil 5.50. Farklı IND yükleme seviyelerinde PHEMA taneciklerinin (%0,66 mol. % EDGMA ile çapraz bağlanmış) kesitinin SEM görüntüleri	96
Şekil 5.51. İlaç yüklü PHEMA FTIR spektrumları	99
Şekil 5.52. pHEMA kontakt lensinin ve p(HEMA + MA) kontakt lensinin topografik görüntüleri tuzlu su çözeltisinde AFM ile çekilmiş görüntüsü	100
Şekil 5.53. pHEMA kontakt lens ve p (HEMA + MA) kontakt lens için gözlemlenen yüksek katlı bir zirve özelliğinin topografik görüntüleri	101
Şekil 5.54. Havaya maruz kalan p (HEMA +- MA) kontakt lens yüzeyinin topografik ve sürtünme görüntüleri.	102

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.2.1. FDA Yumuşak Lens Sınıflandırılması	35
Çizelge 3.2.2. Mevcut silikon hidrojel kontakt lenslerin listesi.....	38
Çizelge 4.2.8. Raman – FTIR Spektroskopisi Karşılaştırması	50



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

(AFM)	Atomik Kuvvet Mikroskobu (Atomic Force Microscope)
(SFG)	Toplam frekans oluşturma (Sum-frequency-generation)
(PMMA)	Polimetilmetakrilat (Polymethylmethacrylate)
(HEMA)	Polihidroksi etil metakrilat (Polyhydroxy ethylmethacrylate)
(HPMA)	Poli (2-hidroksipropil metakrilat) (Poly (2-hydroxypropylmethacrylate))
(NVP)	Poli (vinil piroolidon) (Poly (vinylpyrrolidone))
(NIPAAm)	Poli (N-izopropil akrilamid) (Poly (N-isopropylacrylamide))
(VAc)	Polivinil asetat (Polyvinlyl acetate)
(AA)	Poliakrilik asit (Polyacrylic acid)
(MAA)	Polimetakrilik asit (Polymethacrylic acid)
(PEGA/PEGMA)	Polietilen glikol diakrilat/metakrilat (Polyethylene glycol diacrylate / methacrylate)
(PEGDA/PEGDMA)	Polietilen glikol diakrilat/dimetilakrilat (Polyethylene glycol diacrylate / dimethylacrylate)
(GGSKL)	Gaz geçirgen sert kontakt lens (Gas-permeable hard contact lens)
(PHEMA)	Polihidroksi-metilmetakrilat (Polyhydroxy-methacrylate)
(HAPEX)	Polietilen-Hidroksiapatit (Hydroxyapatite-Polyethylene)
(HCA)	Hidroksikarbona apatit (Hydroxycarbona apatite)
(EGDMA)	Etilenglikoldimetakrilat (Ethylene glycoldimethacrylate)
(ECM)	Hücre dışı matris (Extracellular matrix)
(OOKP)	Osteo-odonto keratoprotez (Osteo-Odonto Keratoprosthesis)
(HLB)	Hidrofilik-lipofilik-denge (Hydrophilic-lipophilic-balance)
(IOL)	İntraocular lenses (Intraocular lenses)

(FDA)	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
(PDMS)	Polidimetilsiloksan (Polydimethylsiloxane)
(TPVC)	Tris- (trimetilsiloksisilil) propilvinil karbamat (Tris-(trimethylsiloxysilyl) propylvinyl carbamate)
(TRIS)	Trimetilsiloksi silan (Trimethylsiloxo silane)
(PVP)	Polivinil pirolidon (Polyvinyl pyrrolidone)
(USAN)	Amerika Birleşik Devletleri Kabul Edilen İsimler (United States Adopted Names)
(SC)	Şişme Kapasitesi (Swelling capacity)
(DD)	Damıtık ve Deiyonize (Distilled and Deionized)
(PNIPAM)	Poly (N-izopropilakrilamid) (Poly (N-isopropylacrylamide))
(FTIR)	Fouirer Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometre (Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre)
(SWAXS)	Küçük ve geniş açılı x-ışını saçılması (Small and wide angle x-ray scattering)
(DSC)	Diferansiyel tarama kalorimetrisi (Differential Scanning Calorimetry)
(EWC)	Denge su içeriği (Equal Water Content)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskop (Scanning Electron Microscope)
TEM	Tünellemeli Elektron Mikroskop (Tunneling Electron Microscope)
(MIP)	Moleküler Baskılı Polimer (Molecularly imprinted polymer)
(MIP NPs)	Moleküler Baskılı Polimer Nanopartikülle (Molecularly imprinted polymer nanoparticles)
(NP)	Nano Parçacıklar (Nano-Particles)
(NIP)	Baskısız Polimer (Non-imprinted polymer)
(PALS)	Pozitron Annihilation Yaşam Boyu Spektroskopisi (Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy)

(MIR)	Orta kızılötesi (Middle Infrared)
(NIR)	Yakın Kızılötesi (Near Infrared)
(NMR)	Nükleer Manyetik Rezonans (Nuclear Magnetic Resonance)
(KTZ)	Ketokonazol (Ketoconazole)
(VTXRD)	Değişken sıcaklıktaki X-ışını difraktometrisi (X-ray diffractometry at variable temperature)
(ASD)	Amorf katı dispersiyon (Amorphous solid dispersion)
(PLLA)	Poli (L-laktik asit) (Poly (L-lactic acid))



1. GİRİŞ

Kontakt lensler; gözün kornea kısmına uygulanarak daha net görmeyi sağlayan, gözlük kullanımının alternatifi protezler olarak tanımlanabilir. Kıırma kusurlarının düzeltilmesinde, gözlükten farklı olarak korneanın üzerinde yer alıp gözün ilk kırıcı yüzeyi haline gelerek ve alttaki gözyaşı filminin yardımı ile bazı korneal düzensizliklerin belli ölçüde telafi edilmesine yardım ederek optik avantaj sağlarlar. Ayrıca gözlükte ortaya çıkan periferik distorsiyonu ve prizmatik dengesizlikleri azaltıp daha iyi bir görme alanı yaratırlar (Inatomi ve ark. 1995;1996). Kontakt lens kullanımı ülkemizde 1970'lerde yayılmaya başlamakla birlikte tarihçesi eskilere dayanmaktadır. İlk olarak, Leonardo Da Vinci, 1508 yılında yaptığı eskizlerde korneaya yeni bir refraktif yüzey oluşturmanın çeşitli olasılıklarına yer vermiştir. İçi su dolu bir kaba yüzün ve dolayısıyla gözün batırılması ile kornea yüzeyindeki düzensizliklerin nötralize edilerek görme keskinliğinin arttırılabileceğini göstermiştir (McMahon, Zadnik, 2000).

Descartes, 1636 yılında, "Kusursuz Görmeyin Yolları" başlıklı yazısında, göze direkt olarak temas ettirilen içi su dolu bir tüp ile kırma kusurlarının düzeltilebileceğini öne sürmüştür (McMahon, Zadnik, 2000).

Philippe de la Hire (1685), çizimlerle konveks kornea yüzeyine bikonkav, konkavkonveks lensler yerleştirerek gözlük camları ile miyopi düzeltilmesindeki optik fenomenleri anlatmıştır (McMahon T.T, Zadnik K., 2000).

Tüm bunlara rağmen, kontakt lensin tarihi ancak 19. yüzyıldan itibaren gözlük camları ile birlikte başlamıştır.

Thomas Young, 1801'de, Descartes'in düşüncesini pratiğe geçirerek, kontakt lenslerin öncüsü sayılabilecek kornea yüzeyini nötralize eden 'hidradiaskop' adını verdiği bir araç geliştirmiştir. Küçük bir mikroskobun bikonveks camını yaklaşık 5 mm uzunluğunda bir tüpün ucuna balmumu ile sabitledikten sonra içini soğuk su ile doldurarak, tüpün diğer ucunu kendi korneasına temas ettirmek sureti ile korneanın kırma etkisini nötralize etmiştir (McMahon, Zadnik, 2000).

İngiliz astronom Sir John F.W. Herschell, 1823 yılında, düzensiz korneal astigmatizmada, kornea yüzeyine içi şeffaf hayvan jeli dolu sferik cam kapsül

yerleştirerek uzak görmenin düzeltilebileceğini göstererek, kornea zerine Şeffaf bir uygulamanın yerleştirilmesi fikrini ilk olarak ortaya süren kişi olmuştur (McMahon, Zadnik, 2000).

Adolf Eugene Fick ve Eugene Kalt, 1888 yılında, birbirinden bağımsız olarak insan gözüne takılabilen ilk kontakt lens tasarımlarını ortaya çıkarmışlardır (McMahon TT, Zadnik K., 2000). Alman August Müler, 1899'da kornea n yüzeyi ve lensin arka yüzeyi eğiminin birbiri ile uyumu ile düzeltme yapılabileceğini ve gzyaşi değişiminin önemini vurgulamış ve farklı çap ve eğimde kornea-skleral lensler üretmişlerdir (McMahon, Zadnik, 2000).

Yaklaşık 50 yıl boyunca, camdan yapılmak zorunda olmaları ve ağırlıklarından dolayı kornea lenslerinin kalıcı santralizasyonundaki güçlükler nedeniyle gözü kaplayan sklera lensleri temel kontakt lensler olmuşlardır.

Skleral kontaktlens üretiminde 1930'lara kadar cam kullanılmıştır. 1934'de polimetilmetakrilat (PMMA) materyal keşfedilmiş ve kornea-skleral lensler PMMA'dan üretilmeye başlanmıştır. Dayanıklı, stabil, kullanımı ve bakımı kolay, ucuz ve ıslanabilirliğinin iyi olması bu materyalin avantajlarıdır. Ancak gaz geçirgenliğinin olmaması nedeniyle korneada yoğun Şekilde hipoksiye yol aması kullanımını sınırlayan en büyük dezavantajdır (Stein H.A ve Rakow PL., 2002). Bu sert plastikten yapılan lensler 10.8-12.5 mm gibi büyük çaplarda olduğu için takılmasının ardından birkaç saat içinde hipoksik etkileri nedeni ile korneal ödeme yol açtığı görülmüştür (Stein ve ark. 2002).

Dr. Joseph Dallos, 1930'larda, gözyaşının kornea metabolizması ve optik fonksiyonu için önemini vurgulamış ve lenste küçük delikler açarak gözyaşının dolaşımını sağlayan yeni üretim teknikleri geliştirmiştir (McMahon TT, Zadnik K., 2000).

İngiltere'de, 1947 yılında, Kevin Thouhy, sert plastikten kornea kontakt lenslerini geliştirmiş ve patentini almıştır (Stein ve ark. 2002).

Çekoslovakya'dan Otto Wichterle'nin 1964 yılında hidrosimetilmetakrilat (HEMA) materyalini geliştirmesi ile yumuşak hidrofilik plastikten imal edilmiş ilk yumuşak kontakt lensler yapılmıştır (Stein ve ark. 2002).

Adolf Eugene Fick ve Eugene Kalt, 1888 yılında, insan gözüne takılabilen ilk camdan yapılmış kornea-skleral lensleri üretmişlerdir.

PMMA sert lensler 1970'lere kadar kullanılmıştır. 1970'lerde sert lenslerde önemli bir gelişme olmuş, oksijen geçirmeyen PMMA materyalinin yerine sert kontakt lenslerde korneanın oksijen ihtiyacının karşılanması için gaz geçirgen materyaller keşfedilmiştir.

Başlıca gaz geçirgen sert kontakt lens (GGSKL) materyalleri: selüloz asetat bütirat, silikon, silikon akrilat, t-bütül stiren ve florokarbon, florosilikon akrilat gibi floropolimerlerdir (Stein, Rakow, 2002).

Selüloz asetat bütiratin 1978'de kullanılması ile ilk gaz geçirgen sert lens materyali üretilmiştir. Bunlar, sert lenslerin optik ve kullanım kolaylığını yumuşak lenslerin konforu ile birleştirmiştir. İlave olarak gaz geçirgenliği de önemli bir avantajları olmuştur. Fakat bu lensler ile eğim değişikliklerinin olması, PMMA'a göre daha az dayanıklı ve optik özelliklerinin daha zayıf olması nedeni ile daha yüksek gaz geçirgenliği olan materyallere geçilmiştir (Stein, Rakow, 2002). Silikon, oksijen geçirgenliği en yüksek olan kontakt lens materyalidir. Bu özelliğine rağmen, hidrofobik olması nedeni ile ıslanma problemleri yaşanabilmekte ve günümüzde nadiren kullanılmaktadır (Stein, Rakow, 2002).

Silikon akrilat, günümüzde en sık kullanılan GGSKL materyalidir. Polimetilmetakrilat ile silikon materyalin kopolimerizasyonu neticesinde elde edilen silikon akrilat; silikonun oksijen geçirgenliği ve polimetilmetakrilatın ıslanabilirliği ve sertliğini birleştirerek avantaj sağlar (Stein, Rakow, 2002). Keratokonus, düzensiz korneal astigmatizma, yüksek astigmatizmada gazgeçirgen sert lensler kullanılmaktadır.

Yumuşak kontakt lens materyalleri su moleküllerine afinitesi olan hidroksil grupları içerirler. Bu nedenle yumuşak kontakt lens materyallerinin çoğu %25-85 oranında su içermektedirler. Ağırlıklarının %4'ünden daha fazla su absorbe ettikleri için bu materyallere hidrofilik denmektedir. Yumuşak lensler doğal olmayan polimerlerden yapılmış olup iki ana grup materyalden üretilirler. Bunlar; hidrojel ve silikondur. Hidrojel, polimer iskeleti içine su çekebilen ve bu özelliği ile oksijen geçirgenliği

artabilen, silikon; su içermeyen ancak oksijen geçirgenliği çok yüksek bir polimerdir (Stein, Slatt, ve ark. 2002).

İlk kullanılan hidrojel materyali, yapısında değişik oranlarda su içeren, polimer yapısında olan polihidroksi-metilmetakrilattır (pHEMA). Hidroksil grupları su moleküllerini çekerek absorbe eder ve oksijenin korneaya geçişine izin verir. Yumuşak, elastik veya su içeren jeller olarak değişik isimlerle tanımlanırlar. Hidrojel lensler HEMA ve HEMA olmayan lensler olarak gruplandırılırlar. Hidrojel lensler yapılarındaki ana monomere göre 4 sınıfta toplanabilir (İleri, 2007).

1-HEMA lensler: İlk kullanılan materyaldir.

2-HEMA-n-vinilprolidon lensler: Daha yüksek su içeriğine sahip olmak amacı ile n-vinilprolidon ile kopolimerize olmuş HEMA'dır. Bu grupta tetrafilikon A, hefilikon A, perfilikon A yer almaktadır.

3-Hidrofilik-hidrofobik monomerlerden oluşan kopolimerler; metakrilik asit ve nvinilprolidon gibi hidrofilik materyaller ile metilmetakrilat, izobutilmetakrilat gibi monomerler ile polimerize edilerek elde edilir. Bu grupta: sulfilikon, lidofilikon A, lidofilikon B yer almaktadır.

4-Diğerleri: Akrilamid ve poliüretan kopolimeridir.

Geleneksel hidrojel lensler ile elde edilen oksijen geçirgenliğinin artırılması amacı ile ortaya konan ilk materyal silikon elastomerdir. 1970'lerde bulunan bu materyal ile üretilen kontakt lenslerde, oksijen geçirgenliği son derece yüksek olsa da bu lenslerin su içermemesi, lens altından sıvı akışı olmayışı ve korneaya yapışma eğiliminde olmaları nedeni ile beraberinde kornea ülseri, konforsuzluk, ıslanma problemleri gibi birçok problemi getirmişlerdir (Rubben, Guillon, 1979; Can, 2007). Bu nedenle firmalar, oksijen geçirgenliği doğal olarak yüksek olan silikon elastomer ile ıslanma özellikleri iyi olan, su moleküllerini çeken hidrojel birleştirerek silikon hidrojel lens materyalini üretmişlerdir.

Bu çalışmada geleneksel hidrojel materyali pHEMA hidrojel ve silikon hidrojel olmak üzere iki tür kontak lens malzemesinin kullanılabilirliği ve karakterizasyonu incelenecektir. Silikon Hidrojel; pHEMA'ya hidrofobik bir monomer içeren silikon TRIS'in (3-tris(trimethylsilyloxy)silylpropyl 2-methylprop-2-enoate) eklenmesinden

elde edilir. Hidrojellerin karakterizasyonları Raman, geçirgenlik, sürtünme katsayısı, mekanik özellikler, ıslanabilirlik, yüzey topografisi, Şişme kinetiği açısından karakterize edilerek uygun kompozisyonun belirlenmesi teorik olarak incelenecektir. Daha önce yapılmış olan çalışmalar kronolojik olarak okuyucuya verilecek ve sonunda genel bir değerlendirme yapılacaktır.



2. GENEL TANIMLAR

2.1. Biyomalzemelerin Tanımı

Biyomalzemeler, insan vücudunun işlevsel olarak bir kısmını güvenilir, ekonomik ve fizyolojik olarak kabul edilebilir bir şekilde değiştirecek cihazlar yapmak için kullanılan malzemeler olarak tanımlanabilir (Joseph, 2000a). Halen hastalık veya yaralanmanın tedavisinde kullanılan çeşitli cihaz ve materyaller arasında sütürler, iğneler, kateterler, plakalar, diş dolguları sayılabilir. Başka bir ifade ile biyomalzemeler basitçe bir yaşam sisteminin bir parçasını değiştirmek veya canlı doku ile yakın temasta çalışmak için kullanılan sentetik bir materyal olarak da tanımlanabilir. Günümüzde yaygın bir tanım olarak “canlı sistemler içine yerleştirilmesi veya dahil edilmesi için tasarlanmış sistemik ve farmakolojik olarak etkisiz bir madde” şeklinde de tanımlanabilir (TEOB, 1982). Diğer tanımlar “doku, kan ve biyolojik sıvılarla temas eden doğal ve sentetik kaynaklı materyaller ve canlı organizmayı ve bileşenlerini olumsuz etkilemeden protetik, diagnostik, terapötik ve depolama uygulamaları için kullanılması amaçlanmış malzemeler olarak ifade edilebilir (Joseph, 2000). Buna karşılık, biyolojik bir materyal biyolojik bir sistem tarafından üretilen deri veya arter gibi bir materyaldir. Bu tanımlara göre, tıpta biyomalzemelerin uygun şekilde geliştirilmesi ve kullanılması için çok sayıda farklı disiplinin bir araya gelerek farklı uzmanlıklardan kişilerle iş birliği yapılması gerekmektedir.

2.2. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler

Biyomalzemelerin kullanımı, aseptik bir cerrahi tekniğin gelişmesine kadar pratik olmamıştır. Daha önceki cerrahi prosedürlerde, biyomalzemelerin genellikle enfeksiyonun bir sonucu olarak başarısız olup olmadığı ortaya çıkarılamamıştır. İmplant vücudun immünolojik açıdan yetkin hücrelerine erişilemeyen bir bölge sağlayabileceğinden, biyomalzemelerin varlığında enfeksiyon sorunları daha da belirginleşir. İlk başarılı implantların yanı sıra modern olanların büyük bir kısmı iskelet sisteminde tatbik edilmiştir. Uzun kemik kırıklarının sabitlenmesine yardımcı olmak için 1900'lü yılların başında kemik plakaları yerleştirilmiştir (Patitapabana, Subash, 2012). Bu erken plakaların çoğu, karmaşık olmayan mekanik tasarımın bir sonucu olarak dayanıklı olmamış ve çok zayıf ve stres yoğunlaştırıcı köşeleri

olması nedeniyle kırılmışlardır. Ayrıca, iyi mekanik özellikleri nedeniyle seçilen vanadyum çeliği gibi maddeler, vücutta hızlı bir şekilde paslanmış ve iyileşme süreçleri üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur. Daha sonra daha iyi tasarımlar ve malzemelerle bu problemler üzerinde araştırmalar artmıştır. Paslanmaz çeliklerin ve kobalt krom alaşımlarının 1930'larda kullanılmasının ardından, kırık sabitlemede daha büyük başarılar elde edilmiş ve ilk eklem değiştirme ameliyatları yapılmıştır (Sumit, ve ark. 2005). Polimerlere gelince, II. Dünya Savaşı'ndaki savaş uçağı pilotlarının plastik (polymethyl methacrylate) uçak kanopinin parçalarıyla yaralandığı, vücuttaki parçaların varlığından kaynaklanan olumsuz kronik reaksiyonlara maruz kalmadıkları tespit edildi. Polimetil metakrilat (polymethyl methacrylate), o zamandan sonra kornea replasmanı ve hasarlı kafatası kemiklerinin bölümlerinin değiştirilmesi için yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Malzemelerdeki ve cerrahi teknikteki ilerlemelerin ardından, 1950'lerde kan damarı değişimleri, 1960'larda kalp kapağı değişimleri ve semente eklem değiştirmeleri ile hızla kullanılmaya başlandı (Chakrabarty, 2011; ASM, 2009).

2.2.1. Biyolojik Özellikler

2.2.1.1. Biyouyumluluk

Kuşkusuz, bir biyomalzemenin en önemli özelliği biyouyumluluktur. Biyouyumlu, yani “vücuda uyumlu”, çevre dokuların anormal değişikliklerine ve anormal hücre oluşumuna neden olmayan ve dokuda istenmeyen reaksiyonlar (iltihaplanma, pıhtı oluşumu vb.) üretmeyen malzemelerdir. Vücuda yerleştirilen her malzeme, çevredeki dokulara ve sıvılara tepki verir. Bunlar toksik veya toksik olmayan tepkiler olarak ayrılırlar. Reaksiyon toksikse, canlı dokunun o maddeyi kabul etmediği ve çevresindeki dokunun öldüğü anlamına gelir. Bu reaksiyon vücuda zararlıysa, malzeme kesinlikle biyolojik olarak uyumlu değildir. Biyouyumlu olmayan bir malzeme de biyotoksik olarak tanımlanabilir ve vücutta immünosupresif, toksik, alerjik, kanserojen etkilere neden olabilir, bu da iltihaplanma, pıhtılaşma, zehirlenme, malzemenin etrafındaki dokuların ölümü ve hatta bir kişinin yaşamını kaybetme riskine neden olabilir. Eğer toksik değilse, biyomalzemeler biyoaktif veya biyoinert olarak bilinir. Materyal biyoinert ise, implant materyali üzerinde farklı kalınlıkta lif benzeri dokular oluşur (Ramakrishna, ve ark. 2004; Erkan, 2005; Metin, 2013). Biyoinert malzemelerin örnekleri arasında alümina, zirkonya, pirolitik karbonlar,

titanyum ve titanyum dioksit bulunmaktadır (Billotte, 2000).

Malzeme ve doku arasında güçlü bir bağ biyoaktif olması durumunda vardır. Bir başka olasılık, malzemenin biyobozunması ve çevresindeki dokular tarafından biyobozunan malzemenin yerini almasıdır.

2.2.1.2. Biyoaktivite

Vücuttaki hücrelerin tercih ettiği ve dokularla etkileşime girebilen maddelere biyoaktif materyaller denir (Ma, Wong, ve ark. 2003). Biyoaktif malzemelerin örnekleri, biyolojik cam, biyoaktif cam seramikler (Cerabone), A/W cam seramikler, uygulanabilir cam seramikler, yoğun hidroksiapatit (Durapatite, Calcitite), biyoaktif kompozitlerdir (Polietilen-Hidroksiapatit, HAPEX). Biyoaktif camların, cam seramiklerin ve biyoaktif seramiklerin ortak bir özelliği, kollajen doku lifleriyle biyolojik olarak aktif bir hidroksikarbona apatit (HCA) tabakası oluşturmalarıdır. Biyoaktif implant üzerinde oluşan HCA tabakası, fiziksel ve kimyasal olarak kemiğin yapısına eşittir. Bu denklik, ara yüze yapışma sebebidir (Demirkıran, 2003).

Düşük dayanıklılıkta olan biyoaktif malzemeler dezavantajdır. Bu yüzden, genellikle bir kompozit olarak kullanılır. Uygulamalarda, genel olarak biyoinert malzeme üzerinde bir kaplama olarak biyoaktif bir malzemenin kullanılması tercih edilir. Bununla birlikte, başka bir seçenek biyoyumlu fiber veya parçacık ile güçlendirilmez. Bu, istenen malzemeyi üretmemize ve üretilecek malzemenin özelliklerini tahmin etmemize olanak sağlar (Toykan, 2003). Biyoaktivite durumunda, yüzey biyolojik olarak aktif olan kemik yapısının mineral fazına kimyasal ve yapısal olarak benzer olan hidroksifosfatapatit (HCA) oluşturur ve bu katman doku ile bağlanmaya izin verir. Biyoaktif maddeler implant ve doku arasındaki yapışma özellikleri ve mekanik kuvvetlere karşı direnci nedeniyle biyoinert malzemelerden daha iyidir (Hench, Jones, 2005).

2.2.2. Fiziksel Özellikler

2.2.2.1. Korozyon Direnci

Bir malzemenin elektrokimyasal veya kimyasal etkileşimde bulunması korozyon olarak tanımlanmaktadır. Vücut sıvıları içinde, biyomalzemeler korozif ortamda bulunmakta ve bu sıvılar içinde çözülmüş farklı oranlarda anyonlar, katyonlar,

organik bileşikler ve oksijen bulunmaktadır (Muhaffel, 2010).

Vücut sıvısı içerisinde metaller elektrokimyasal olarak aktif olmakta buna karşın polimerler ise yumuşamaktadır. Güçlü oksitlenme ajanları ve enzimler implant malzemede korozyona neden olurlar. Böylelikle korozyon ürünleri başka reaksiyonların gerçekleşmesine de imkân verir ve ortam pH'ını değiştirir. Bu ürünler toksin ve kanserojen olabilirler ve bu yüzden uygulanacak olan implant malzemelerin biyolojik açıdan uyumlu olması ve aynı zamanda korozyona meydan vermeyecek şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Biyomalzeme-doku ara yüzeyi tabakasının kimyasal yapısı ve çevreleyen doku ile etkileşimi biyomalzemenin yüzey kimyasal yapısına bağlıdır (Toykan, 2003).

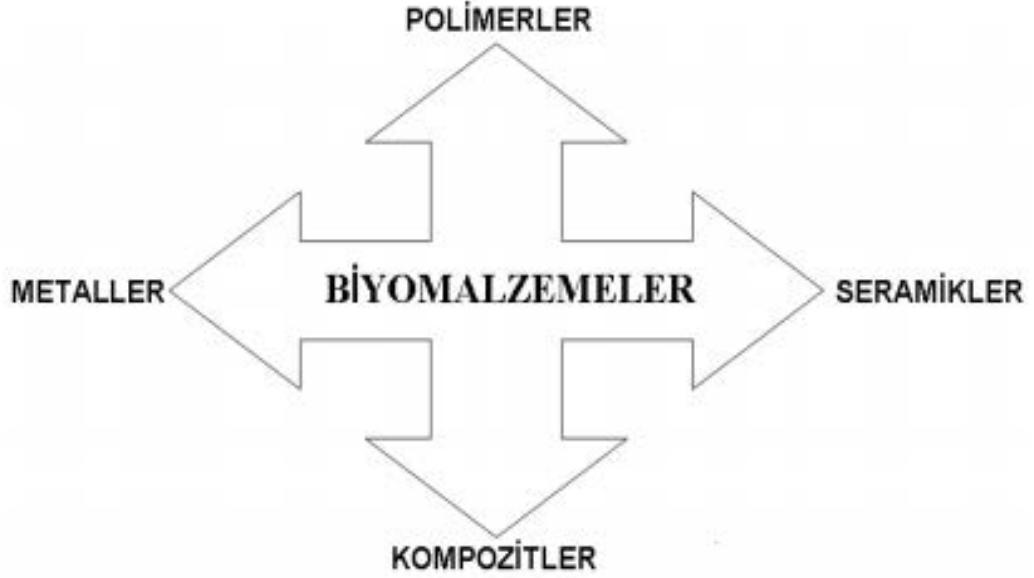
2.2.2.2. Elastiklik Modülü ve Mekanik Özellikler

Bir malzemenin implant olarak kullanılabilmesi için ilk koşul biyoyumlu olmasıdır. Bununla birlikte, bir materyalin biyomateryal olması için en önemli ikinci şart kemikle aynı mekanik özelliklere sahip olmasıdır. Protez, malzeme ile doğal bir uyum içinde olmalıdır. Uygunluk aynı mekanik değerlere sahip olarak sağlanır. Mekanik özelliklerin mutlaka protezde kullanılan protez malzemesiyle aynı olması kuralı tüm fiziksel değerler için geçerlidir (Toykan, 2003; Erkan, 2005).

Biyoyumlu olmanın haricinde; yorulma dayanımı, mekanik dayanım, kimyasal kararlılık gibi aşınmaya dayanıklı yüzey gibi mekanik özellikler, ses emici tasarım gibi fiziksel özellikler ve seri üretim için uygun koşullar bir biyomateryalden beklenmektedir (Başar, 2006).

2.3 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Biyomalzemeler üretildikleri malzeme türüne göre sınıflandırıldıklarında; metalik biyomalzemeler, polimerik biyomalzemeler, biyokompozit malzemeler ve biyoseramik malzemeler olmak üzere dört sınıfa ayrılırlar.



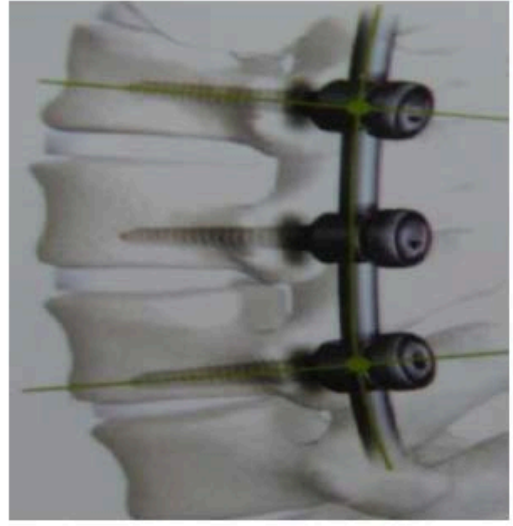
Şekil 2.3.1. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

2.3.1. Metalik Biyomalzemeler

Metalik biyomalzemeler esasen yük taşıma özelliğinin endişe duyulduğu uygulamalarda, yani diz implantlarının, kırılma ve diş uygulamalarında kullanılır (Patitapabana, ve ark. 2012). Bu malzemeler mükemmel ve üstün mekanik özelliklerinden dolayı çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılabilir. En yaygın kullanılan metalik biyomalzemeler paslanmaz çelik, Kobalt-krom molibden ve Titanyum alaşımlardır (MauliAgrawal, 2013). Bu malzemeler daha yüksek mekanik özelliklere sahip olsalar bile, birkaç periyotda kolayca paslanırlar. Aynı zamanda toksisite denilen çok önemli bir dezavantaja sahiptir.



(a)



(b)

Şekil 2.3.1.1. (a) Kobalt-krom alaşımları. Korozyona paslanmaz çelikten daha dirençlidir. Yorulma dayanımları ve elastik modülleri paslanmaz çelik ve Titanyumdan daha yüksektir. (b) Titanyum alaşımlar. Dayanıklı ve hafif oluşları nedeniyle eklem protezleri yapımında kullanılırken, yüksek sürtünme katsayıları nedeniyle eklem yüzeyleri için ideal değildirler(Agrawal, 1998).

Bu özellikler nihayet implante edildikleri yaşam sistemini etkilemeye başlar. Bunlar bir arada implantın bozulmasına neden olan ve son olarak biyouyumluluklarının azalmasıyla sonuçlanan implant özelliklerini yok ederek bazı durumlarda bir başarısızlığa yol açarlar (Agrawal, 1998). Metalik biyomalzemelerin, çevre koşullarına göre seçilmesi gerekir. İmplantların canlı vücuttaki çevre durumuna bağlı olarak, yaşam sistemi üzerinde farklı etkilere neden olmadan seçilmeleri ve kullanılmaları gerekir.

2.3.2. Biyoseramikler

Herhangi bir biyomalzemede olduğu gibi, seramik biyomalzemeler kullanılırken ortaya çıkan klinik amaç, kayıp doku veya organ yapısının ve / veya fonksiyonunun yerini almaktır. Seramiklerin tıpta ve dişilikte kullanılmasının mantığı, başlangıçta, metallerle karşılaştırıldığında seramik malzemelerin göreceli biyolojik etkisizliğine dayanmaktaydı. Bununla birlikte, son yirmi yılda, bu vurgu, yalnızca normal doku oluşumunu ortaya çıkarmakla kalmayan, aynı zamanda kemik dokusu ile yakın bir bağ oluşturabilen malzemeler olan biyoaktif seramiklerin kullanımına doğru daha fazla kaymıştır. Son zamanlarda, biyoseramikler daha fazla biyolojik tedaviyle

birlikte kullanılmıştır. Başka bir deyişle, genellikle yeniden emilebilir olan seramik (yani, yüzey reaktif malzemelerden daha yüksek bir biyoaktivite derecesi), bir biyolojik maddenin (yani hücreler, proteinler ve / veya genler) bitirme hedefiyle teslimini ve işlevini kolaylaştırır. Sonunda tam bir fonksiyonel doku hacmini yeniden üretir. Seramik biyomalzemeler, dört genel yüzey türünden birini ve ilişkili doku bağlama mekanizmalarını vermek üzere işlenir (Kohn ve Ducheyne, 1992):

1-Doku üzerine tutulan tamamen yoğun, nispeten etkisiz kristal yapıda seramikler veya derz dolgu maddesi.

2-Doku büyümesinin gerçekleştiği gözenekli, nispeten inert seramikler, mekanik bir bağlantı yaratır.

3-Tamamen yoğun, dokuya kimyasal bir bağ aracılığıyla bağlanan yüzey aktif seramikler.

4-Doku ile bütünleşen ve nihayetinde konak doku ile değiştirilen yeniden emilebilir seramikler.

Bu nedenle seramikler makroskopik yüzey özellikleri (pürüzsüz, tamamen yoğun, pürüzlü veya gözenekli) veya kimyasal stabiliteleri (inert, yüzey reaktif veya toplu reaktif / emilebilir) ile sınıflandırılabilir. Biyolojik (yani, endüktif) ajanların seramikle entegrasyonu, bu malzemelerin klinik potansiyelini daha da artırır. Nispeten inert seramikler minimal doku tepkisi ortaya çıkarır ve hemen yüzeye bitişik ince bir fibröz doku tabakasına yol açar. Yüzey aktif seramikler kısmen çözünür, iyon değişimi ve kemikle doğrudan kimyasal bir bağlanma potansiyeli ile sonuçlanır. Bulk biyoaktif seramikler tamamen emilebilirler, yüzey aktif seramiklerden çok daha fazla çözünürlüğe sahiptirler ve sonuçta eşdeğer miktarda yenilenmiş doku ile değiştirilebilirler.



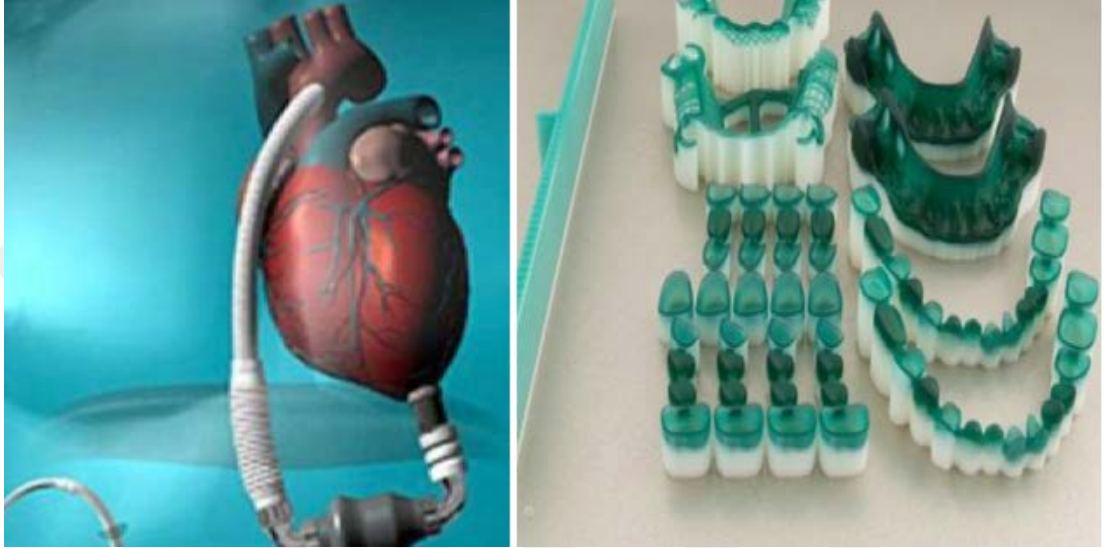
Şekil 2.3.2.1. Seramik malzemeler. Vücutun zarar gören veya işlevini yitiren organlarının onarımı, yeniden yapılandırılması veya yerini alması için özel tasarımı seramiklerin geliştirilmesi ve kullanımıyla gerçekleşmiştir. Bu amaçla kullanılan seramikler biyoseramikler olarak adlandırılırlar (Gümüşderelioğlu, 2002).

Biyoseramiklerin kullanımını sınırlayan en önemli nedenler, yavaş ilerleyen çatlaklar, yorgunluk ve bazı klinik uygulamalarda farklı etki ve baskılara dirençtir. Bu dezavantajları önlemek için kullanılan iki yeni yaklaşımdan biri biyoaktif kompozitler diğeri biyoaktif seramiklerle yapılan kaplamalardır (Gümüşderelioğlu, 2002). Vücut dokuları ile etkileşim aslında biyoseramik malzemenin aktivitesini değerlendiren bir element olarak düşünülebilir. Biyoseramik malzemeler vücut dokularına üç temel tip ile temas halinde reaksiyon gösterebilir: biyo inert, biyoaktif ve biyoemilebilir şeklindedir. Biyoseramik malzemenin türünden bağımsız olarak, her birinin amacı zarar görmüş dokuyu onararak veya yenileyerek ağırları azaltmak, iyileşmeyi optimum seviyede tutmak ve böylece bir kişinin sağlığını iyileştirmektir (Kaygılı, 2011).

2.3.3. Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit malzemeler, atomdan daha büyük bir ölçekte iki veya daha fazla farklı bileşen materyal veya faz içeren katı maddelerdir. "Kompozit" terimi genellikle farklı fazların atomdan daha büyük bir ölçekte ayrıldığı ve elastik modül gibi özelliklerin homojen bir malzemeninkilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde değiştirildiği malzemeler için ayrılmıştır. Buna göre, cam elyafı gibi takviyeli

plastiklerin yanı sıra kemik gibi doğal malzemeler de kompozit malzemeler olarak görülmektedir, ancak pirinç gibi alaşımlar değildir. Köpük, bir fazın boş alan olduğu bir bileşiktir. Doğal biyolojik materyaller kompozit olma eğilimindedir. Doğal kompozitler arasında kemik, ağaç, dentin, kırık ve cilt bulunur. Doğal kompozitler genellikle farklı mikro ölçeklerde partikül, gözenekli ve lifli yapısal özelliklerin görüldüğü hiyerarşik yapılar sergiler.

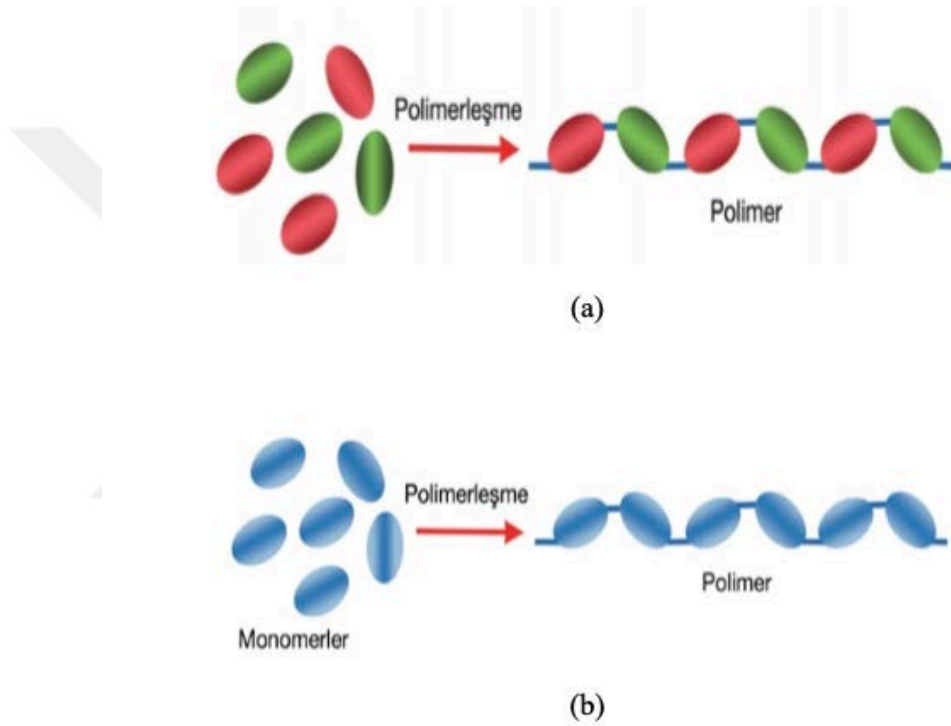


Şekil 2.3.3.1. Kompozit malzemeler. Matris olarak adlandırılan bir malzeme içerisine çeşitli güçlendirici malzemelerin katılmasıyla hazırlanır. Kompozitler, yüksek dayanıma ve düşük elastik modülüne sahip olduklarından, özellikle ortopedik uygulamalar için öngörülür (Joseph, Bronzino, 2006).

Kompozit malzemenin temelleri ve biyomalzemelerdeki uygulamaları (Joseph, Bronzino, 2006) tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Kompozit malzemeler homojen malzemelerle karşılaştırıldığında çeşitli avantajlar sunar. Bunlar, bilim insanının veya mühendisin malzeme özellikleri üzerinde önemli bir kontrol yapma yeteneğini içerir. Bu malzemeler sert, güçlü, hafif ve ayrıca oldukça esnek ve uyumlu malzemeler olup ciddi bir potansiyele sahiptirler. Biyomalzemelerde, kompozitin her bir bileşeninin biyouyumlu olması önemlidir. Dahası, bileşenler arasındaki arayüz vücut ortamı tarafından bozulmamalıdır. Biyomateryal uygulamalardaki kompozitlerin bazı uygulamaları, dental dolgu kompozitleri, güçlendirilmiş metil metakrilat kemik çimentosu ve ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen ve gözenekli yüzeyli ortopedik implantlardır.

2.3.4. Polimerik Biyomalzemeler

Polimer küçük, tekrarlanabilir birimlerden oluşan uzun zincirli moleküller olarak adlandırılır. Tekrarlanan birimlere “mer” denir. Senteze başlamak için kullanılan küçük moleküler ağırlık birimleri, monomer olarak adlandırılır. Polimerizasyon sırasında, monomerler doymuş (zincir polimerizasyonu) veya küçük moleküllerin yapıdan ayrılmasıyla değişir (H_2O veya HCl) ve zincire “mer” olarak eklenir. Zincir molekülleri çok uzun ve esnek olduklarından birbirlerine kolayca bağlanabilir ve kristal olmayan yapılar oluşturabilirler.



Şekil 2.3.4.1. Polimer yapısı, Monomer adı verilen binlerce küçük yapısal üiteden oluşmuş makro moleküllerdir. (a) Farklı monomerlerden oluşan polimerler (b) Aynı monomerlerden oluşan polimerler.

Mekanik ve fiziksel yapısı geniş bir aralıkta değişen polimer malzemelere, ince iplik, şeffaf film, kalın levha, blok veya profil gibi istenilen çeşitli şekiller verilebilir ve maliyetleri çok düşüktür.

Polimerik biyomateryal tıbbi son kullanım için en iyi malzemelerden biri olarak kabul edilir. Metalik ve seramik biyomalzemelere kıyasla, bu malzemeler çeşitli yönlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sentetik polimerik malzemeler tıbbi tek

kullanım malzemeler, protez malzemeler, diş malzemeleri, implantlar, pansumanlar, polimerik ilaç dağıtım sistemlerinde, metal ve seramik ikame edicileri gibi doku tasarımı ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Gary, ve ark 2006). Polimerik biyomalzemelerin metal veya seramik malzemelere göre ana avantajları, çeşitli Şekiller (lateks, film, tabaka, lifler, vb.) üretmek için üretim kolaylığı, ikincil işlem aşamalarının kolaylığı, makul maliyet ve istenen mekanik ve fiziksel özellikleri ile bulunabilirliktir. Polimerik biyomalzemelerin gerekli özellikleri diğer biyoalbanlara benzer, yani biyoyumluluk, biyobozunurluk, sterilize edilebilirlik, yeterli mekanik ve fiziksel özellikler ve üretilebilirliktir (Hanker, 1988).



Şekil 2.3.4.2. Polimetilmetakrilat (PMMA) Kemik imentosu.

(Protez komponentlerini kemiğe fiksasyonu için kullanılır. Kemiğe yakın elastik modülü ile, kemik ve bu komponentler arasındaki kısmı doldurur ve proteze ulaşan kuvvetlerin protez yüzeylerinden kemik yüzeylerine aktarılmasını sağlar.)

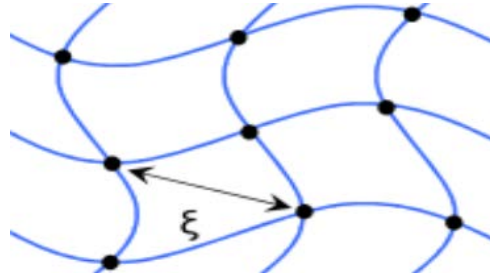
Biyomedikal uygulamalarında Polimerik malzemeler yaygın olarak kullanılmaktadır. PMMA (polimetil metakrilat), hidrofobik, doğrusal yapıda bir zincir polimeridir. Oda sıcaklığında camsı halde olup ışık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı gibi özelliklerinden dolayı göz içi lensler ve sert kontakt lenslerde kullanılmaktadır. Yumuşak kontakt lensler ise, aynı ailenin bir başka polimer türünden hazırlanırlar. Bu polimer, metil metakrilat metilo 1 ($-CH_2OH$) grubunun eklenmesiyle meydana gelen 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomerinden sentezlenir. Yumuşak kontakt lensler, poli(HEMA)'nın az miktarda etilenglikoldimetakrilat (EGDMA) ile çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar (Gladius, 2001).

2.4. Hidrojeller

Hidrojeller, büyük miktarda su veya biyolojik sıvıyı emebilen üç boyutlu, hidrofilik, polimerik ağlardır. Yüksek su içeriği, gözenekliliği ve yumuşak kıvrımları nedeniyle, doğal canlı dokuyu diğer sentetik materyallerden daha fazla simüle ederler. Hidrojeller kimyasal olarak stabil olabilir, bozulabilir, parçalanabilir ve çözülebilirler (Caló, Khutoryanskiy, 2015). Jelatin, polisakaritler (polysaccharides), çapraz bağlı poliakrilamid (polyacrylamide) polimerleri, polielektrolit (polyelectrolyte) kompleksleri ve metakrilat (methacrylate) esterlerinden türetilmiş polimerler veya kopolimerler gibi malzemelerden hazırlanırlar. Suda çözünmezler ve kuru veya sulu tabakalarda veya tek kullanım için tasarlanmış ilaç dağıtım sistemlerinde hidratlanmış bir jel olarak bulunurlar (Swarbrick, 2013). Ayrıca hidrojeller, levhalar, mikropartiküller, nanopartiküller, kaplamalar ve filmler dahil olmak üzere çeşitli fiziksel formlarda formüle edilebilir. Sonuç olarak hidrojeller yaygın olarak klinik uygulamalarda, doku mühendisliği ve Rejeneratif tıp, hücre immobilizasyon, biyomoleküllerin veya hücrelerin ayrılması ve biyolojik yapışmayı düzenlemek için bariyer materyalleri de dahil olmak üzere geniş bir uygulama alanına sahiptir (Hoare, Kohane, 2008)

Hidrojellerin bu benzersiz fiziksel özellikleri, ilaç uygulamalarında özel ilgi uyandırmıştır. Oldukça gözenekli yapıları, jel matrisindeki çapraz bağların yoğunluğunu ve hidrojellerin şişmiş oldukları sulu ortam için afinitesini kontrol ederek kolayca ayarlanabilir (Hoare, Kohane, 2008).

Gözeneklilikleri ayrıca ilaçların jel matrisine yüklenmesine ve daha sonra küçük bir molekülün veya bir makromolekülün difüzyon katsayısına bağlı olarak jel ağı üzerinden ilaç salınımına izin verir.



Şekil 2.4.1. Hidrojellerin gözenek boyutunun (ξ) gösterimi (Lin, Anseth, 2008)

Polimer kovalent çapraz bağlar nedeniyle çözülemediğinden, hidrofilik lineer polimerlerle elde edilebileceklerin çok üstünde su alımı elde edilebilir (Robinson, Lee, 2009).

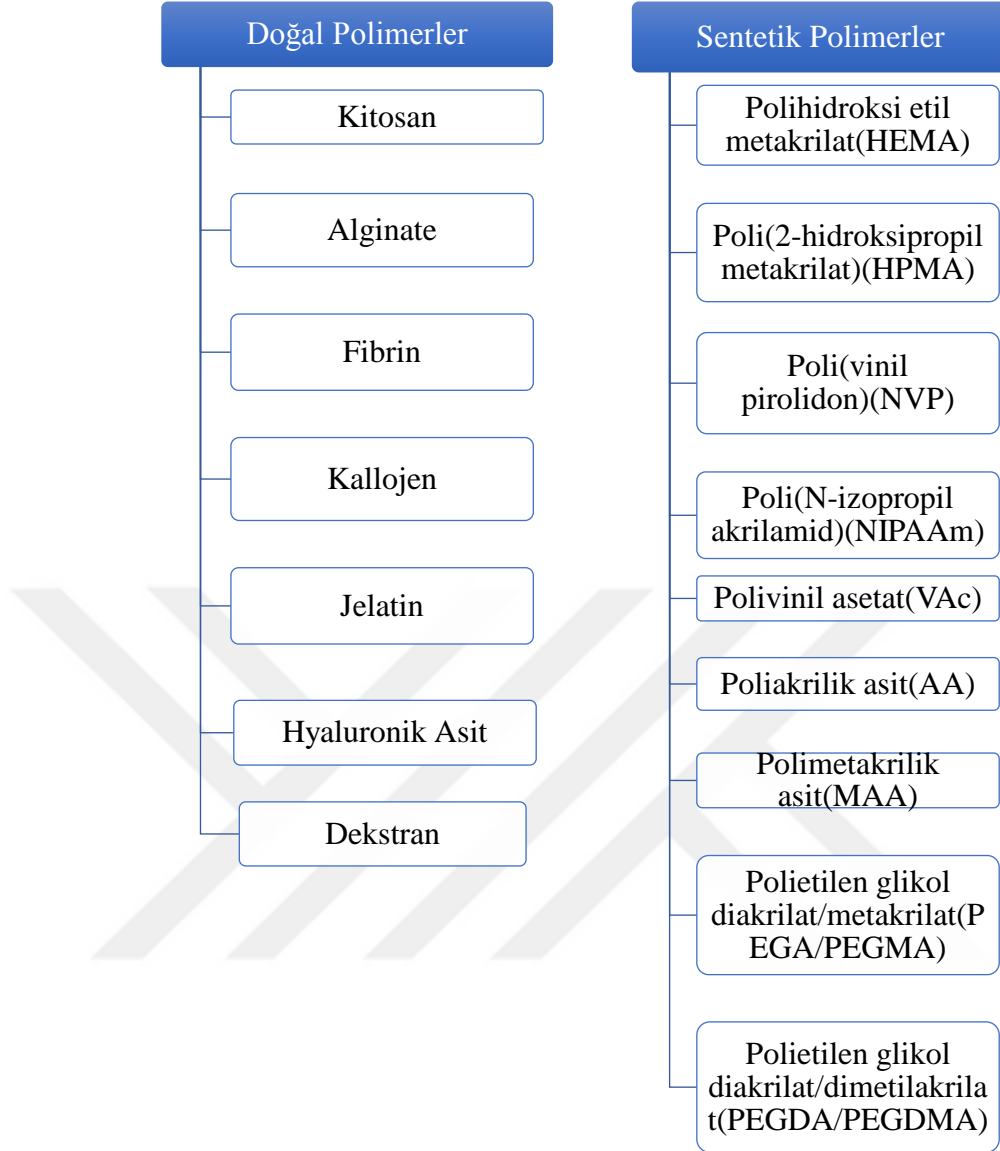
Hidrojeller nispeten deforme olabilirler ve uygulandıkları yüzeyin şekline uyabilirler. İkinci bağlamda, bazı hidrojellerin muko-yapışkan veya biyo-yapışkan özellikleri, uygulama yerinde immobilize edilmeleri veya yatay olmayan yüzeylere uygulanmaları avantajlı olabilir. Bununla birlikte, hidrojellere ilaç yüklemesinin miktarı ve homojenliği, özellikle hidrofobik ilaçlar söz konusu olduğunda sınırlandırılabilir. Yüksek su içeriği ve çoğu hidrojinin büyük gözenek büyüklüğü genellikle birkaç saat içinde nispeten hızlı bir ilaç salımı ile sonuçlanır. Uygulama kolaylığı da sorunlu olabilir, her ne kadar bazı hidrojeller enjekte edilebilir şekilde yeterince deforme olabilseler de çoğu cerrahi implantasyonu gerektirmez (Hoare, Kohane, 2008).

2.4.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller, aşağıda detaylandırıldığı gibi farklı bazlarda geniş bir şekilde sınıflandırılabilir:

a) Kaynağa dayalı sınıflandırma

Hidrojeller doğal veya sentetik kökenlerine göre iki gruba ayrılabilirler.



Şekil 2.4.1.1. Hidrojellerin kaynağa dayalı sınıflandırması.

b) Polimerik bileşime göre sınıflandırma

Hazırlama yöntemi bazı önemli hidrojel sınıflarının oluşumuna yol açar. Bunlar aşağıdakilerle örneklenebilir:

- Homopolimerik hidrojeller, bir monomerin tek bir türünden türetilen polimer ağına atıfta bulunur: Homopolimerler, monomerin doğasına ve polimerizasyon tekniğine bağlı olarak çapraz bağlı iskelet yapısına sahip olabilir (Ahmed, 2015).

- Kopolimerik hidrojeller, polimer ağının zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif bir konfigürasyonda düzenlenen, en az bir hidrofilik bileşene sahip iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşur (Ahmed, 2015).
- Önemli bir hidrojel sınıfı olan, çoklu polimer iç içe geçen polimerik hidrojel (IPN), bir ağ formunda bulunan iki bağımsız çapraz bağlı sentetik ve / veya doğal polimer bileşeninden yapılır. Yarı IPN hidrojelinde, bir bileşen çapraz bağlanmış bir polimerdir ve diğer bileşen çapraz bağlanmamış bir polimerdir (Ahmed, 2015).

c) Yapılandırmaya dayalı sınıflandırma

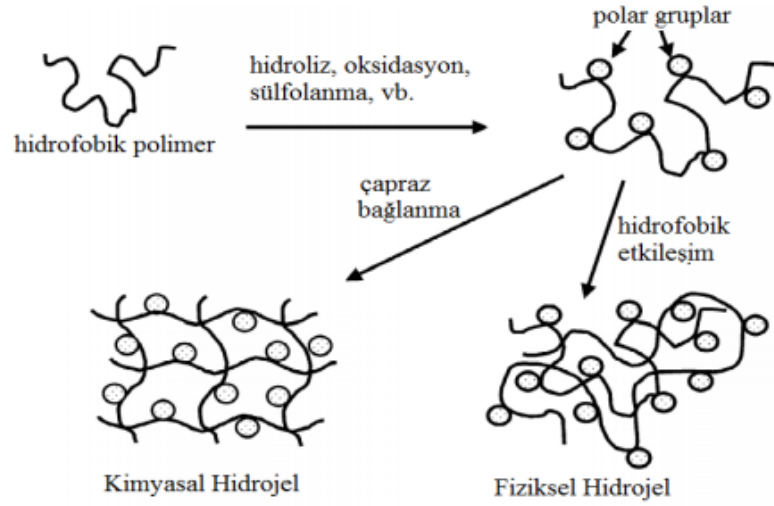
Hidrojellerin sınıflandırılması fiziksel yapılarına bağlıdır ve kimyasal bileşimleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- Amorf (kristal olmayan)
- Semikristalin: Amorf ve kristal fazların karmaşık bir karışımı
- Kristalin (Ahmed, 2015).

d) Çapraz bağlama türüne göre sınıflandırma

Hidrojeller, çapraz bağlantı noktalarının kimyasal veya fiziksel doğasına bağlı olarak iki kategoriye ayrılabilir.

- Kimyasal olarak çapraz bağlı ağlar kalıcı bağlantılara sahiptir.
- Fiziksel ağlar polimer zincir dolaşmaları veya iyonik etkileşimler, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimler gibi fiziksel etkileşimlerden kaynaklanan geçici bağlantılara sahiptirler (Ahmed, 2015).



Şekil 2.4.1.1. Hidrojel oluşumu (Hoffman, 2002).

e) Fiziksel görünümüne dayalı sınıflandırma

Hidrojellerin matris, film veya mikrosfer olarak görünümü, hazırlama işleminde yer alan polimerizasyon tekniğine bağlıdır (Ahmed, 2015).

f) Network elektrik yüküne göre sınıflandırma

Hidrojeller, çapraz bağlı zincirlerde bulunan elektrik yükünün varlığı veya yokluğu temelinde dört gruba ayrılabilir:

- İyonik olmayan (nötr).
- İyonik (anyonik veya katyonik dahil).
- Hem asidik hem de bazik gruplar içeren amfoterik elektrolit (amfitik).
- Her bir yapısal yineleme ünitesinde hem anyonik hem de katyonik grupları içeren zwitteriyonik (polibetainler) (Ahmed, 2015).

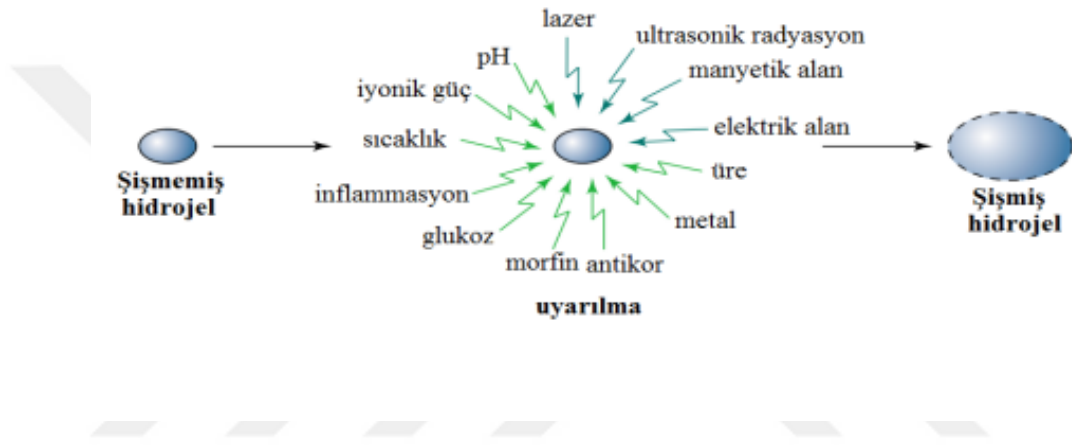
g) İlaç salınımını kontrol eden mekanizmaya göre sınıflandırma, bunlar:

- Difüzyon kontrollü salım sistemleri
- Şişme kontrollü salım sistemleri
- Kimyasal kontrollü salım sistemleri
- Çevreye duyarlı sistemler (Ahmed, 2015).

2.4.2. Hidrojellerin Önemli Özellikleri

a) Şişme özellikleri

Hidrojellerdeki tüm polimer zincirleri, fiziksel veya kimyasal olarak birbirlerine çapraz bağlanır ve bu nedenle, büyüklüğünden bağımsız olarak bir molekül olarak kabul edilir. Hidrojellerin molekül ağırlığı kavramı yoktur ve bazen sonsuz büyük moleküller veya süper makromoleküller olarak adlandırılır (Das, 2013). Su emme kapasitesini etkileyen değişkenlerden biri, çapraz bağlama derecesi ve kullanılan çapraz bağlama maddesi türüdür (Das, 2013).



Şekil 2.4.2.1. Hidrojelin şişme davranışı (Gupta, Vermani, Garg, 2002).

Çevresel durumdaki küçük bir değişiklik, hidrojelde hızlı ve geri dönüşlü değişiklikleri tetikleyebilir. Sıcaklık, elektrik sinyali, enzim varlığı, pH veya diğer iyonik türler gibi çevresel parametrelerde değişiklik, hidrojin fiziksel dokusunda bir değişikliğe yol açabilir. Bu değişiklikler, çökelti oluşumu, boyut ve hidrojellerin su içeriğindeki değişiklikler gibi makroskopik düzeyde meydana gelebilir (Das, 2013).

Bir hidrojel içine dahil edilen sulu ortamın miktarı gravimetrik olarak belirlenir ve şişme oranı ile ifade edilebilir.

$$\text{Şişme} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \quad (2.1)$$

Burada, W_s , şişmiş halde hidrojinin ağırlığı ve W_d , ise kuru halde hidrojinin ağırlığıdır. Harici çözeltiye (ozmotik basınç) göre hidrojel iç kısmındaki mobil iyonların konsantrasyonundaki fark, solvent pH'sındaki değişiklikler, hacim değişimini tetikler. Asitli veya bazik fonksiyonel gruplara sahip hidrojel, dış çevre pH'sındaki dalgalanmalara cevap verir. Fonksiyonel grupların iyonlaşma derecesi şişme profilini belirler ve dolayısıyla hacim değişir (Das, 2013).

b) Mekanik özellikler

Hidrojel, mekanik özellikleri, farmasötik ve biyomedikal açıdan çok önemlidir. Çeşitli biyomedikal uygulamalarda, tendon onarımı, yara pansuman malzemesi, ilaç verme matrisi, doku mühendisliği ve kırıldak değiştirme materyali olarak mekanik özelliklerin değerlendirilmesi söz konusudur. Hidrojel, mekanik özellikleri, önceden belirlenmiş bir süre boyunca terapötik kısımların teslimi sırasındaki fiziksel dokusunu koruyacak şekilde olmalıdır. Çapraz bağlanma derecesi değiştirilerek, hidrojinin istenen mekanik özelliği elde edilebilir. Çapraz bağlama derecesi arttıkça, daha yüksek çapraz bağlama derecesi sayesinde daha güçlü bir hidrojel elde edilebilir, hidrojel, uzamasının % 'si azalır ve daha kırılğan bir yapı oluşturur (Das, 2013).

c) Biyoyumlu özellikler

Biyomedikal alanında uygulanabilir hale getirmek için hidrojel, biyolojik olarak uyumlu ve toksik olmaması önemlidir. Bu amaçla kullanılan çoğu polimer sitotoksikite ve in-vivo toksikite testlerini geçmelidir (Das, 2013).

Biyoyumluluk, bir malzemenin belirli bir uygulamada uygun bir konakçı tepkisi ile gerçekleştirme yeteneğidir. Biyoyumluluk çalışmaları, biyogüvenlik ve biyolojik işlevsellik olmak üzere iki parametreden oluşur:

- Biyogüvenlik, yalnızca sistemik değil aynı zamanda lokal (yani çevreleyen doku), sitotoksikite, mutajenez ve / veya karsinojenez yokluğu ve uygun konak tepkisi.

- Biyofonksiyonellik, yani malzemenin amaçlandığı belirli görevi yerine getirme kabiliyeti.

Bu tanım özellikle doku mühendisliği ile ilgilidir, çünkü biyomalzeme, doku yapısının iyileşme ve hücre sel yenilenme süreci boyunca vücutla sürekli etkileşimde bulunmaktır (Das, 2013).

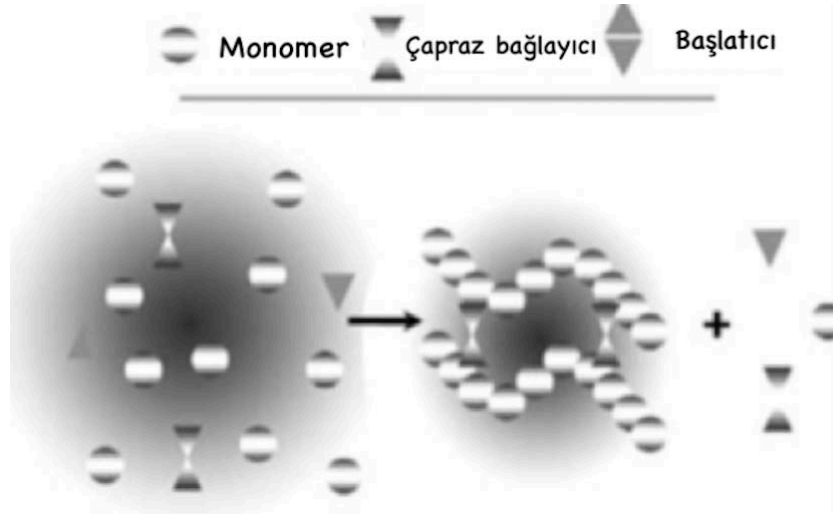
Ayrıca, organik çözücüler, dengeleyiciler, emülgatörler, tepkimeye girmemiş monomerler ve polimerizasyonda ve hidrojel sentezinde kullanılan çapraz bağlayıcılar, dokulara veya kapsüllenmiş hücrelere sızarlarsa konakçı hücreler için toksik olabilirler. Tehlikeli kimyasalların önceden oluşturulmuş jellerden çıkarılması için, çözücü yıkama veya diyaliz gibi çeşitli saflaştırma işlemlerinin takip edilmesi gerekmektedir (Das, 2013).

2.5. Polimerizasyon Yöntemleri

Genel olarak, hidro jeller sentetik polimerlerden veya doğal polimerlerden hazırlanabilir. Sentetik polimerler doğada hidrofobiktir ve doğal polimerler ile karşılaştırıldığında kimyasal olarak daha güçlüdür. Mekanik mukavemetleri yavaş bozulma oranına neden olur, ancak diğer yandan mekanik mukavemet de dayanıklılığı sağlar. Bu iki zıt özellik, optimal tasarım (Ahmed, 2015) ile dengelenmelidir.

Hem doğal hem de sentetik kaynaklı suda çözünür doğrusal polimerler, çeşitli şekillerde hidro jeller oluşturmak için çapraz bağlanırlar (Ahmed, 2015).

- A. Polimer zincirlerini kimyasal reaksiyon yoluyla bağlama.
- B. İyonlaştırıcı radyasyon kullanarak
- C. Fiziksel etkileşimler elektrostatik ve kristalit oluşumu gibi



Şekil 2.5.1. Hidrojel preparatının şematik diyagramı (Ahmed, 2015).

Genel olarak, hidrojellerin preparasyonunun üç ayrılmaz parçası monomer, başlatıcı ve çapraz bağlayıcıdır.

Polimerizasyon ısını ve son hidrojellerin özelliklerini kontrol etmek için su veya diğer sulu çözeltiler gibi seyrelticiler kullanılabilir (Ahmed, 2015).

2.5.1. Bulk (Hacim) Polimerizasyon

Pek çok vinil monomeri, hidrojel üretimi için potansiyel olarak kullanılabilir. Bulk hidrojeller, bir veya daha fazla monomer tipi ile oluşturulabilir. Genellikle, hidrojel formülasyonuna az miktarda bir çapraz bağlama maddesi eklenir. Polimerizasyon reaksiyonu normal olarak radyasyon, ultraviyole veya kimyasal katalizörler ile başlatılır (Ahmed, 2015).

Uygun bir başlatıcının seçimi, kullanılan monomerlerin ve çözücülerin tipine bağlıdır. Polimerleştirilmiş hidrojel, filmler ve membranlar, çubuklar, parçacıklar ve emülsiyonlar dahil olmak üzere çok çeşitli formlarda üretilebilir (Ahmed, 2015).

Bulk polimerizasyon, sadece monomer ve monomerde çözünen başlatıcıları içeren en basit tekniktir. Reaksiyonun viskozitesi, polimerizasyon sırasında ısı üreten dönüşüm ile belirgin şekilde artar. Bu problemler reaksiyonu kontrol ederek önlenir. Monomerlerin homojen bir hidrojel haline getirilmesi için bulk polimerizasyonu, çok sert olan camsı, şeffaf bir polimer matrisi üretir. Suyu yerleştirildiğinde, camsı matris yumuşak ve esnek bir hale gelir (Ahmed, 2015).

2.5.2. Solüsyon Polimerizasyonu / Çapraz Bağlama

Solüsyon kopolimerizasyon / çapraz bağlama reaksiyonlarında, iyonik veya nötr monomerler çok fonksiyonlu çapraz bağlama maddesi ile karıştırılır. Polimerizasyon, termal olarak UV ışınlama veya bir redoks başlatıcı sistem tarafından başlatılır (Ahmed, 2015).

Hazırlanan hidrojellerin, monomerleri, oligomerleri, çapraz bağlama maddesini, başlatıcıyı, çözücü ve ekstrakte edilebilir polimeri ve diğer safsızlıkları çıkarmak için damıtılmış suyla yıkanması gerekir. Faz ayrılması gerçekleşir ve polimerleşme sırasındaki su miktarı denge şişmesine karşılık gelen su içeriğinden daha fazla olduğunda heterojen hidrojel oluşur (Ahmed, 2015).

Hidrojellerin çözelti polimerizasyonu için kullanılan tipik çözücüler, su, etanol, su-etanol karışımları ve benzil alkolü içerir (Ahmed, 2015).

2.5.3. Süspansiyon Polimerizasyonu veya Ters Süspansiyon Polimerizasyonu

Dispersiyon polimerizasyonu, ürünler toz veya mikroküreler (boncuklar) halinde elde edildiğinden ve bu nedenle taşıma gerekmediğinden avantajlı bir yöntemdir. Daha yaygın su içinde yağ (Yağ/Su) yerine yağda su (Su/Yağ) işlemi seçildiğinden, polimerizasyona “ters süspansiyon” tekniği denir. Bu teknikte monomerler ve başlatıcılar, hidrokarbon fazında homojen bir karışım halinde dağıtılır. Monomer çözeltisinin viskozitesi, ajitasyon hızı, rotor tasarımı ve dağıtıcı tipi esas olarak reçine partikül ebadını ve şeklini yönetir. Dağılım, termodinamik olarak kararsızdır ve hem sürekli ajitasyon hem de düşük hidrofilik-lipofilik denge (hydrophilic-lipophilic-balance, HLB) ajanının eklenmesini gerektirir (Ahmed, 2015).

2.5.4. Işınlama ile Polimerizasyon

Gama ışınları ve elektron ışınları gibi iyonize edici yüksek enerjili radyasyonlar, doymamış bileşiklerin hidrojellerini hazırlamak için bir başlatıcı olarak kullanılır. Sulu polimer çözeltisinin ışınlanması, polimer zincirlerinde radikal oluşumu ile sonuçlanır. Aynı zamanda, su moleküllerinin radyolizi, polimer zincirlerine de zarar veren hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olur, bu da makro radikallerin oluşumuna ve başlatıcı içermeyen hidrojeller oluşumuna neden olur (Ahmed, 2015).

3. KORNEA VE KONTAKT LENSLEER

3.1. Kornea

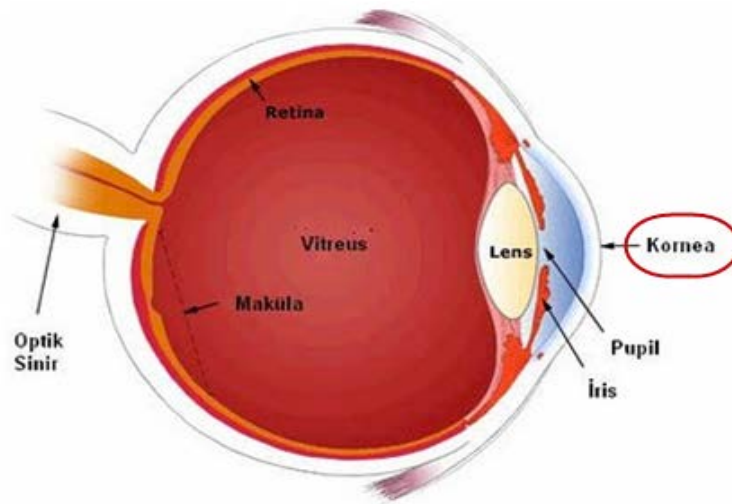
3.1.1. Korneanın Anatomisi

3.1.1.1. Korneanın Makroyapısı

Kornea gözün en dış koruyucu tabakası olup şeffaf ve avasküler bir dokudur. Korneanın kavisli şekli, şeffaflığı ile birlikte gözdeki kırılma fonksiyonuna katkıda bulunur (Griffith, ve ark. 2011).

Korneanın %78'e kadarı sudur ve bu spesifik hidrasyon seviyesi korneanın optik bir eleman olarak işlev görmesi için önemli bir özelliktir (Randall, ve ark. 2000). Kornea avasküler bir doku olduğu için, içeri ve dışarı malzeme nakli difüzyona bağlıdır. Korneanın hemen altında yer alan sulu mizah (Aqueous humour), gerekli büyüme faktörlerinin ve besinlerin taşınmasından sorumludur. Gözyaşı kornea için ikinci rota ve tek O₂ kaynağıdır. Atık ürünler ve CO₂ de difüzyon yoluyla uzaklaştırılır (Lanza, ve ark. 2007).

Kornea merkezde (Ruberti, Zieske, 2008), yaklaşık 500 µm kalınlığında, çevre bölgesinde 750 µm ile 1000 µm arasında değişen ince bir dokudur ve gözün toplam kalınlığının sadece altıda birini oluşturur (Şekil 3.1.1).

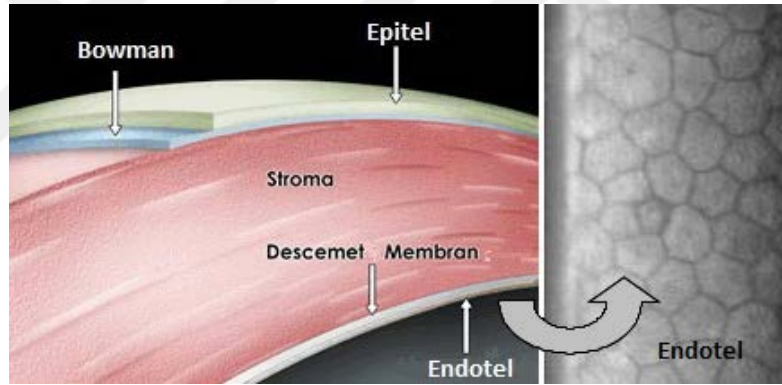


Şekil 3.1.1. Göz anatomisi (Ruberti, Zieske, 2008).

Korneanın kalınlığının korunması, kırılma güçleri ve dolayısıyla uygun görme için çok önemlidir. Stabilitesi, su iyon oranını ve dolayısıyla şişmeyi kontrol eden bir dizi hücre kavşağı ve pompalarının bir sonucudur (Lanza, ve ark. 2007). Kornea küresel bir şekle sahiptir, ancak mükemmel bir küre değildir. Normal bir insan kornea çapı yaklaşık 12 mm'dir ve merkezi anterior bölgede 7.8 mm'lik bir eğrilik yarıçapına sahiptir (Lanza, ve ark. 2007). Kornea konjonktiva, gözyaşı filmi, göz kapakları ve konjunktival kesein kommensal organizmaları gibi diğer birçok doku ile temas halindedir (Coster ve ark. 2002). Konjonktivada optik sinir uçları, kornea ile en küçük temasta olsa bile göz kapağının kapanmasına yol açar (Randall, 1997).

3.1.1.2. Korneanın Mikroyapısı

Kornea 5 ayrı katmandan oluşur. Bu tabakaların üçü hücreli, diğer ikisi membranöz yapıdadır. İçeriden dışarıya doğru katmanlar endotel, stroma ve epitelidir. 3 katman, Bowman'ın zarı ve Descemet'in zarı ile birbirinden ayrılır (Şekil 3.1.2.).



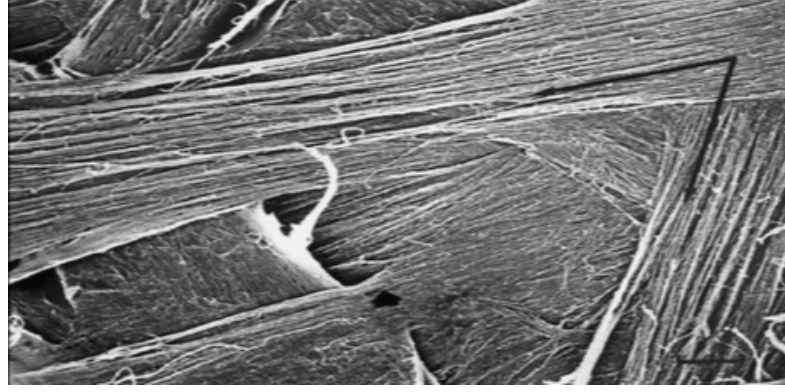
Şekil 3.1.2. Korneanın mikroyapısı (Lanza, ve ark. 2007).

Korneanın en dış tabakası olan epitel, tabakalı epitel bir hücre tabakasından oluşur. Korneanın toplam kalınlığının yaklaşık %10'unu oluşturur (Lanza, ve ark. 2007). Normal bir insan korneasında 5 ile 7 katman kornea epitel hücreleri bulunur. En üstteki epitel tabakası yüzeysel hücrelerden oluşur, altta ise kanat hücreleri bulunur, bazal hücreler ise alt tabakayı içermektedir (Bohnke, Masters, 1999). Bazal sütunlu hücreler, mitoz yapabilen tek hücrelerdir. Üst katmanlar, sonuçta ortaya çıkan ek hücrelerden oluşur. Dışarıdan gelecek herhangi bir fiziksel hasar veya yabancı madde, koruyucu rolü olan epitel tarafından karşılanacaktır. Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarla kuvvetlendirilen epitel, herhangi bir yabancı maddenin veya mikroorganizmanın içeri girmesini engelleyerek fiziksel bir engel görevi

görebilir. Hücre-hücre birleşimleri, epitelin yanıp sönme ve göz hareketinden kaynaklanan kesme kuvvetlerine dayanmasını sağlar ve epiteli de mekanik bir bariyer yapar. En dış katman olarak, epitel gözyaşı ile doğrudan temas halindedir. Difüzyon ile O₂'i, besin maddelerini ve büyüme faktörlerini iç bölmelere başarıyla taşıması gerekir. Ayrıca, epitel korneanın su-iyon dengesini korumaktan sorumludur. Özel hücre-hücre bağlantılarının bir sonucu olarak, epitel hücreleri birbirine kuvvetlice bağlanır. Bu, iç tabakaya fazla su ve iyon difüzyonunu önleyerek stroma şişmesini önler (Randall, ve ark. 2000).

Bowman'ın membranı, gözenekli kollajen tip I liflerinin iç içe geçmiş bir elyaf ağı, epitel ve stromayı birbirinden ayırır (Abrams, ve ark. 2000). Aselüler bir tabaka olarak Bowman'ın membranının ana rolü, alttaki tabakaların korunmasıdır (Randall, 1997). Nagy ve ark. Epitel tabakası ve Bowman'ın zarı olmayan gözlerde UV ışığına karşı duyarlılığın stromal tabakanın kaldırıldığı gözlerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Nagy, ve ark. 1997). Başka bir çalışmada, Bowman tabakasının epitel ile birlikte, UV-B (280-330 nm) korneanın emilimindeki posterior tabakalardan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Kolozsvari, ve ark. 2002).

Stroma, ikinci hücreli ve korneanın en kalın tabakasıdır. Korneanın toplam kalınlığının yaklaşık%90'ını oluşturur (Randall, ve ark. 2000). Bu tabakayı işgal eden hücreler, hücreden hücreye bağlanmalarla birbirine yapışan fibroblast benzeri hücreler olan stromal keratositlerdir (Randall, ve ark. 2000). Bu katman esas olarak keratositler tarafından üretilen hücre dışı matristen (ECM) oluşur. ECM'nin ana bileşenleri, tip I, V, VI ve XII kollajenleri ve glikozaminoglikanlar decorin, keratikan, lümikan ve mimekandır (Randall, ve ark. 2000; Meek, Boote, 2004). Kornea stromasında en çok bulunan protein kolajen tip I'dir ve lifleri oldukça fazla düzenlenmiştir. Bu düzenleme, komşuları birbirine dik (90°) olan lameller şeklindedir (Şekil 3.1.3) (Meek, Boote, 2004; Abrams ve ark. 2000).



Şekil 3.1.3. Kolajen tip I lamelleri birbirine dik olarak yönlendirilmiştir (Meek ve ark. 2001).

Stroma merkezde yaklaşık 300 lamelden ve periferde limbus olan 500 lamelden oluşur. Stromanın bu anizotropik niteliği, onun ve bütün korneanın saydam olmasının nedenidir (Lanza ve ark. 2007). Şeffaflık ve lif düzenlemesinin korneadaki ilişkisi Maurice (1957) tarafından açıklanmıştır. “Kolajen lifleri eğer birbirine rastgele dağılmış olsalardı, birbirlerine dik lamelli olarak düzenlendiklerinde ışık saçılmasına neden olmazlardı” durumunu önerdi. Ayrıca, özel düzenlemeye ek olarak, küçük çaplı kolajen liflerinin korneanın şeffaflığına da katkıda bulunduğunu belirtti.

Stromanın ikinci önemli bileşeni proteoglikanlardır. Dekorin ve lümikan yapısında bulunan kondroitin sülfat ve keratin sülfat gibi sülfatlı glikozaminoglikanlar, suyun tutularak stromanın nemli kalmasına yardımcı olur (Randall ve ark. 2000; Maurice, 1957). Ek olarak, stromada bulunan proteoglikanlar, kollajen lamelleri arasındaki boşluğun korunmasından sorumludur (Randall ve ark. 2000).

İkinci aselüler ve korneanın dördüncü tabakası Descemet’in zarıdır. Bowman’ın zarına benzer bir şekilde Descemet’in membranı, aralarında gözenekli, iç içe geçmiş kolajen liflerden oluşur. İki zarın fiber çaplarının her ikisi de nanometre aralığında olmasına rağmen, Descemet’in zarı, Bowman’ın zarından daha yoğun bir şekilde doludur (Miller, 2006). Bu nedenle Descemet’in zarı zordur ve endoteli korur. Bununla birlikte, yoğun bir şekilde paketlenmesi, malzemenin sulu mizahtan stromaya geçişini engellemez (Abrams ve ark. 2000). Endotelyum, korneanın alt tabakasıdır ve endotel hücrelerinin tek tabakasından oluşur ve iki ana fonksiyona hizmet eder. İlki, stroma içine aşırı su alımını önlemektir. Endotel hücreleri bunu

fiziksel bir bariyer görevi gören hücre-hücre birleşimleri ve sodyum / potasyum ve ATPase pompalarının etkisiyle başarırlar. Bu iki yolla endotelyum ya sulu mizahtan stromaya olan su akışını fiziksel olarak sınırlandırır ya da biyolojik bir pompa görevi görerek sulu mizahtan gelen fazla suyu geri pompalar (Griffith ve ark. 2011; Lanza ve ark. 2007; Abrams ve ark. 2000). Stromanın oldukça dehidrate kalması çok önemlidir, çünkü yüksek hidrofilik yapısı nedeniyle suyu emdiğinde, lamellerin organizasyonu ve korneanın saydamlığı ve kırılma indisi etkilenir (Randall ve ark. 2000).

3.1.2. Korneanın Fonksiyonu

Korneanın iki hayati işlevi vardır. Bunlar optik ve koruyucu şeklindedir. Kornea, gözdeki toplam kırılma gücünün %75'ini sağlayan kritik bir optik elementtir. İdeal bir kalınlıkta ve hidrasyon seviyesinde bulunan iyi organize olmuş kolajen lamelleri, korneayı şeffaf tutar. Şeffaflıktaki veya korneanın kalınlığındaki en küçük fark, görsel problemlere yol açar (Randall ve ark. 2000; Kaufman ve ark. 1992).

Korneanın ikinci önemli işlevi korumadır. Kornea, iç katmanları yalnızca fiziksel bir engel görevi görerek değil aynı zamanda UV-B'yi emerek ve sulu mizahın iç basıncı ve gözün hareketi ile oluşan stresi kaldırarak korur (Lanza ve ark. 2007). Kornea, fiziksel bir bariyer görevi görür ve epiteldeki güçlü hücre-hücre bağlantılarının etkisiyle herhangi bir safsızlığın içselleştirilmesini önler (Randall ve ark. 2000).

Kornea elastik bir dokudur ve sulu mizahın iç basıncına dayanabilir ve özel fibril düzenlemesi, göz hareketi tarafından oluşturulan gerilme stresini kaldıracak yeterli mekanik güç sağlar (Randall ve ark. 2000). Korneanın koruyucu rolü, kornea ile en küçük temasta bile göz kapağının kapanmasına neden olan hassas sinir uçları ile artmaktadır (Randall, 1997). Ayrıca, yüksek rejeneratif epitel kapasitesi, iç hasar olasılığını azaltır (Kaufman ve ark. 1992; Coster, 2002).

3.1.3. Korneanın Patolojisi

Kornea dış kaynaklı her türlü temasa karşı hassastır. Üstün mekanik özelliklerine, yüksek rejeneratif kapasiteye ve dayanıklı yapıya rağmen, kornea; darbeler, enfeksiyonlar veya fizyolojik koşullar nedeniyle ciddi şekilde hasar görebilir ve kalıtsal kornea distrofileri saydamlığını, şeklini veya diğer özelliklerini kaybedebilir.

Dış termal, mekanik veya kimyasal etkiler ciddi kornea hasarına ve hatta körlüğe neden olabilir (Whitcher ve ark. 2001). Kimyasal sızıntılar, özellikle alkali yanmalar, anında görme kaybına neden olur. Asit yanıkları proteinlerin pıhtılaşmasına neden olur ve bu daha derin penetrasyonu önler. Alkali yanıklar, kollajen ve glikozaminoglikanların yapısında kornea ülserasyonuna, yara izine ve hatta kalıcı görme kaybına neden olan yapılarda değişikliklere neden olur (Chirila ve ark. 1998).

Kornea ödemi, epitel veya stroma tarafından aşırı su alımının yol açtığı patolojik bir durumdur (Kaufman ve ark. 1992). Korneanın vaskülarizasyonu cerrahi işlemlerden veya bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanabilir ve bu da şeffaflığı kritik derecede etkiler. Korneada kan damarlarının ve / veya lenfatik damarların varlığı, korneal körlüğün en yaygın ikinci nedenidir (Cursiefen ve ark. 2006).

Keratit gibi kornea enfeksiyonları skarlaşma, mikrobiyal enfeksiyonlar veya kontakt lens kullanımından kaynaklanabilir. Chalupa'nın çalışması, kontakt lens kullanımının geniş mikrobiyal keratitlere neden olduğuna dair kanıt sunmaktadır (Chalupa ve ark. 1987). Korneanın travma adı verilen yaygın bir enfeksiyöz hastalığı, bakteri Chlamydia trachomatis enfeksiyonundan kaynaklanır; Birkaç korneal distrofi türü vardır ve Fuch'un distrofisi en yaygın olanlardan biridir. Bu Endotel distrofisidir ve aşırı hidrasyon nedeniyle stroma kalınlaşmasına yol açar (Kaufman ve ark. 1992; Adamis ve ark. 1993). Reis-Buckler'in distrofisi, Bowman'ın zarının fibrovasküler bir materyal ile değiştirilmesine neden olur ve epitelyal erozyon ve kornea skarı ile sonuçlanır. Kafes distrofisi, maküler distrofi, keratokonus ve anterior membran distrofisi gibi diğer distrofiler çoğunlukla bilateraldir ve şeffaflığı bozarak veya korneanın organizasyonunu bozarak görme bozukluğuna ve hatta korneal körlüğe neden olur (Kaufman ve ark. 1992).

3.1.4. Kornea Hastalıkları ve Güncel Tedaviler

Hafif ve şiddetli kornea hasarlarına karşı çeşitli farklı klinik tedaviler mevcuttur. Hafif epitel dejenerasyon ve dehidratasyon problemlerinde, farmakolojik ajanların uygulanması ile tedavi yapılabilir (Klausner ve ark. 2007). Bu tür uygulamalara bir örnek, otolog serum uygulamasıdır. Epitelde dejenerasyon, vitaminlerin etkisi ve serumda bulunan büyüme faktörleri ile geciktirilir (Cursiefen ve ark. 2006). Benzer şekilde, hafif enfeksiyonların antibiyotik verilmesiyle üstesinden gelinebilir ve

kornea iltihapları, anti-enflamatuar ajanların uygulanmasıyla azaltılabilir (Kaufman ve ark. 1992).

Korneal hastalıkların ve distrofilerin tedavisine yönelik diğer bir yaklaşım, gen tedavisidir. Bu yöntemle basitçe belirtileri bastırmak yerine hastalığın nedenini ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Korneal skar, kornea vaskülarizasyonu ve inflamasyon gibi çok çeşitli hastalıklara uygulanır (Klausner ve ark. 2007).

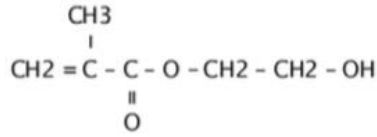
Bununla birlikte, bu tedavi yöntemleri, yalnızca kornea hasarının hafif olduğu durumlarda uygulanabilir. Daha ciddi vakalar, hasar görmüş bölgenin veya tüm korneanın farklı tedavi yöntemlerini veya değiştirmelerini gerektirir. Kornea tamir edilemez şekilde hasar gördüğünde penetran keratoplasti veya kornea nakli tercih edilir. Bu işlemde, dejenere olmuş kornea, bir donörden gelen sağlıklı bir kornea ile değiştirilir. Bu işlemin başarılı olması için, bağışlanan doku alıcınınki ile uyumlu olmalıdır. Kornea vaskülarize edilmemiş bir doku olduğundan, uygun bir ikame bulmak için daha büyük bir şans vardır (Claesson ve ark. 1997).

Bağışlanan bir doku nakli yerine, yapay kornealar kullanılabilir. Korneayı yapay eşdeğeriyle değiştirme prosedürüne prostho-keratoplasti denir ve yapay kornealara keratoprotez adı verilir (Chirila ve ark. 1998). Keratoprotez kullanma fikri 1800'lerde cam veya kuvars gibi sert malzemelerin kullanılmasıyla başlamıştır. Sonraki yıllarda, tasarım bir koruyucu yüzey tanıtmak için değiştirildi. Şeffaf optik çekirdekli ve gözenekli koruyucu yüzey(kenar) keratoprotez içeren tasarımlar geliştirildi. Şeffaf ve istenen eğrilik ile çekirdek, korneanın optik gereksinimlerini karşılarken gözenekli kenar, gözeneklerin hücre büyümesiyle gözeneklerin çekirdeğe tutturulmasına yardımcı olur (Griffith ve ark. 2011; Chirila ve ark. 1998). Zamanla malzeme seçimi değişti ve daha biyo-uyumlu sentetik polimerler kullanılmaya başladı. Yapay bir kornea materyali olarak kullanılacak ilk sentetik polimer poli (metil metakrilat) (PMMA) idi (Chirila ve ark. 1998). PMMA ile denemeler, poli (2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA), silikon kauçuk ve poliüretan gibi diğer sentetik polimerlerle yapılanlarla başarılıydı. Bir başka yaklaşım, PMMA çekirdeğine bağlı hastadan türetilen diş veya kemik dokusundan yapılmış eteklerin kullanılmasıydı; osteo-odonto keratoprotez (OOKP) adı verilen bir yapı oluşturdu. Klinik kullanımdaki iki çekirdekli etek keratoprotez örneği Boston keratoprotezleri ve AlphaCor keratoprotezleridir (Griffith ve ark. 2011).

3.2. Kontakt Lensler

3.2.1. Yumuşak Kontakt Lens Malzemelerinin Gelişimi

1960 yılında Otto Wichterle, temas ettiği organizmaya olumsuz reaksiyonlara neden olmadan, canlı dokularla kalıcı olarak temasta kalabilecek plastik malzemeler için gerekli koşulların neler olabileceğini açıklamıştır (Wichterle, Lim, 1960). Bu çalışmada malzemenin metabolitlere geçirgenliğinin ve polimer kararlılığının önemini vurgulamıştır. Birtakım komplikasyonları önlemek için çapraz bağlama maddelerinin kullanılması ve ayrıca uygun bir hidrofilik malzeme olarak glikol-mono-metakrilat ve glikol-dimetakrilat kopolimerinin kullanılmasını önermiştir.



Şekil 3.2.1. HEMA kimyasal yapısı.

Her ne kadar %38'lik bir su içeriğine sahip olan pHEMA, biyolojik olarak uygun görülmekte olup bugün bile kanla temas eden implantlar, yapay organlar, ilaç verme cihazları ve göz içi lensleri (intraocular lenses, IOL) gibi çeşitli biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır (Hoffman, 2002), (Peppas ve ark. 2000). Kontakt lens materyali olarak kullanıldığında, arttırılmış malzeme mukavemeti sağlamak için tipik olarak pHEMA'ya çeşitli çapraz bağlama ajanları dahil edilir ve spesifik polimerizasyon ve kopolimerizasyon, su kabarma özelliklerini daha da geliştirir. Metakrilik asit (methacrylic acid, MAA) ve N-vinil pirrolidon (N-vinyl pyrrolidone, NVP) yaygın olarak su içeriğini arttırmakta ve bu da malzemenin oksijen geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır (Tighe, 2007). Halen, çoğu hala pHEMA bileşimlerine dayanan 150'den fazla farklı tipte yumuşak kontakt lens mevcuttur (Nicolson, 2001).

Lens malzemesi özelliklerini ayırt etmek için, Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) kontakt lens malzemelerini 4 FDA grubuna ayırmıştır. Gruplar, Çizelge 3.2.1. 'de açıklandığı gibi iyonisite ve su içeriği (FDA 1-4) ile sınıflandırılır.

Çizelge 3.2.1. FDA Yumuşak Lens Sınıflandırılması

Yük	Su içeriği	Elektrostatik
FDA – Grup 1	<50 % Su	İyonik değil(<0.2%MAA)
FDA – Grup 2	> 50 % Su	İyonik değil(<0.2%MAA)
FDA – Grup 3	<50 % Su	İyonik (>0.2%MAA)
FDA – Grup 4	> 50 % Su	İyonik (>0.2%MAA)

(Food and Drug Administration, FDA); (Methacrylic acid, MAA)

3.2.2. Kontakt Lens Aşınmasına Kornea Yanıtları

Sağlıklı kornea, gözyaşı boyunca uygun metabolik performans için gerekli oksijen ve besin maddelerini alan, atmosferik oksijenin gözyaşı filmine çözüldüğü ve daha sonra korneaya aktarıldığı avasküler bir organdır. Bununla birlikte, PHEMA bazlı kontakt lenslerin aşınması sırasında, oksijen kaynağı lensin varlığı ile hemen azaltılır ve lensin içinden oksijen transferi lens polimerinin su fazı ile sınırlıdır. Oksijen aktarımı yetersizse, kornea, limbal hiperemi, kornea neovaskülarizasyonu, epitel mikrosistleri, stromal stria, endotel polimejit ve bastırılmış epitel çoğalma oranları dahil olmak üzere çeşitli hipoksik komplikasyonlar gösterebilir (Fonn, Bruce, 2005; Sweeney, 2006). PHEMA bazlı malzemeler için oksijen geçirgenliğini arttırmamanın tek yolu, bu malzeme grubundaki oksijen taşınmasından tek başına sorumlu olan, malzemedeki su yüzdesini artırmaktır. PHEMA bazlı kontakt lensler için mümkün olan maksimum su içeriği yaklaşık olarak %79'dur.

Son zamanlarda oksijen taşınması için su fazına dayanan lenslerle elde edilemeyen hipoksi ile ilgili komplikasyonlardan kaçınmak için oksijen geçirgenliği (Dk / t) 125×10^{-9} veya daha yüksek malzemeler önerilmiştir (Harvitt, Bonanno, 1999). Bu silikon gibi daha fazla miktarda oksijen taşıyan polimerlere dayanan yeni hidrojel malzemelerin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır.

3.2.3. Silikon Hidrojel Mercek Malzemeleri

Saf silikon, yüksek oranda gaz geçirgendir, ancak hidrofobik karakterinden dolayı, silikon bazlı kontakt lensler, zayıf bir şekilde ıslanabilmektedir ve yüksek lipid biriktirme oranları sergilemektedir (Jones ve ark. 2003). Siloksan gruplarının yüksek oksijen geçirgenliğinin yararını hidrofilik iyonla birleştirmek için PHEMA'nın taşıma özelliğini taşıyan silikon hidrojel (SH) malzemeleri 1999'da üretilmiş ve ticari olarak piyasaya sürülmüştür (Nicolson ve ark. 1998). Bugüne kadar, $86-175 \times 10^{-9}$ (Dk / t)

arasında değişen oksijen geçirgenliği olan sekiz Silikon Hidrojel malzemesi ticari olarak temin edilebilir (izelge 3.2.2.). Silikon Hidrojel lensleri, pHEMA bazlı malzemelere kıyasla daha karmaşık monomer bileşimlerine sahiptir. Silikon hidrojel kontakt lenslerin tipik bileşenleri, DMA (N, N-dimetilasrilamid), PDMS (polidimetilsiloksan), TPVC (tris- (trimetilsiloksisilil) propilvinil karbamat), TRIS (trimetilsiloksi silan), PVP (polivinil piroolidon) ve siloksan makromerler şeklindedir (Nicolson, 2001).

3.2.4. Silikon Hidrojel Lenslerin Yüzey Modifikasyonları

Çoğu silikon hidrojel lens materyali, silikon bileşeninin hidrofobik yapısını yenmek için yüzey modifikasyonu gerektirir. Balafilcon A, lotrafilcon A, lotrafilcon B ve asmofilcon A, farklı plazma muameleleri kullanılarak modifiye edilir. Balafilcon A için, reaktif gaz plazması, mercek yüzeyindeki hidrofobik siloksan bileşenlerini hidrofilik silikat bileşiklerine ('camsı adalar') dönüştürür (Weikart ve ark. 2001). Lotrafilcon A ve lotrafilcon B, yüzey üzerinde 25nm'lik ince bir hidrofilik kaplama oluşturmak üzere trimetilsilan, oksijen ve metan karışımı kullanılarak bir gaz plazma işlemi ile kalıcı olarak modifiye edilir. Asmofilcon A'nın mercek yüzeyi, plazma kaplamayı ve yüzey oksidasyonunu birleştiren yeni bir plazma işlemi kullanan "Nanoglass" teknolojisi üzerine modifiye edilmektedir (Jones, 2007).

Galyfilcon A ve senofilcon A, ıslanabilirliği arttırmak için farklı bir metodoloji kullanılmaktadır. Yırtma filmini hidrofobik siloksan bileşenlerinden korumak için polimerin hidrofilik yüksek moleküler zincirleri (vinilpirolidon) (PVP) dahil edilir. En yaygın Silikon Hidrojel malzemeleri daha önceleri oldukça sık olarak kullanılan TRIS-türevleri yerine, silikonla birlikte siloksi- makromerlere dayanan comfilcon A ve enfilcon A ile birlikte kullanılmaktadır. Bu lens materyalleri, yüzey işlemine gerek kalmadan son derece ıslanabilir olarak tanımlanmıştır (Versura ve ark. 1988).

3.2.5. Kontakt Lensde Eğilimler

Kontakt lens kullanım eğilimleri ülkeye özgüdür ve toplam malzeme sayısına, lens malzemesi seçimine ve lens değiştirme sıklığına göre değişmektedir (Krcova, 1995). İlk kontakt lensler, 100 yıldan daha fazla zaman önce icat edilmiş, cam şişirme teknikleri kullanılarak üretilmiş skleral lenslerdir. İlk olarak sert polimetil metakrilat (PMMA) malzemeler kullanılmış ve daha sonra yumuşak pHEMA bazlı

merceklerden yapılan kornea mercekleri bunları takip etmiştir (Pygall ve ark. 2007). Sert mercekler için mevcut malzemeler, silikon-metakrilat ve florosilikon akrilat bileşenlerinden dolayı yüksek oranda gaz geçirgenliğine sahiptir. Ancak bu malzeme grubu %10'dan azdır. Yumuşak lens malzemelerinin yüksek başarı oranı nedeniyle tüm yeni lenslerin üretim trendi bu yönde ilerlemektedir (Gonzalez-Mejjome ve ark. 2007; Krcova, 1995).

Kontakt lenslerin kullanım eğilimleri, yeni lens materyallerinin ve lens tasarımlarının gelişmesiyle sürekli değişmektedir. 1999 yılına kadar, %40-60 arasında ara su içeriğine sahip yumuşak pHEMA bazlı mercekler ve bu merceklere %60'dan daha az su içeriğine sahip merceklerle modifiye edilmiş teknolojiler kullanılmıştır (Masters, Bohnke, 2001). Ancak, pHEMA bazlı merceklere sahip yeni bağlantıların sayısı Silikon Hidrojellerden sonra sürekli olarak azalmıştır. Silikon Hidrojel lenslerinin yüksek oksijen geçirgenliği pHEMA bazlı materyallere kıyasla daha uzun aşınma süreleri sağlamaktadır (Meadows, Paugh, 1994). Balafilcon A ve lotrafilcon A, 30 güne ve geceye kadar kesintisiz kullanım için FDA onaylıdır; lotrafilcon B, senofilcon A, comfilcon A ve asmofilcon A, altı gece ve yedi gün boyunca temizlemeden uzatılmış bir programda giyilmek üzere lisanslanmıştır. Kalan silikon hidrojel lensler enfilcon A ve galyfilcon A sadece günlük kullanım için onaylıdır, her kullanımdan sonra temizlik ve dezenfeksiyon yapılmalıdır.

Bugün kontakt lenslerin çoğu, sık sık değiştirme programlarını izlemekte ve lensler, günlük (%27), 1-2 hafta (%19) veya aylık (%42) olmak üzere değiştirilmekte olup ülkeler arasında değişen oranlarda bu yüzdeler görülmektedir.

Çizelge 3.2.2. Mevcut silikon hidrojel kontakt lenslerin listesi (Tighe, 2007; Nicolson, 2001)

Firma Adı	USAN	FDA kategori	Üretici Firma	Merkez Kalınlığı μm	Su içeriği (%)	Oksijen geçirgenlik (Dk/t)	Başlıca Momomerler
ACUVUE® ADVANCE®	galyfilcon A	I	Johnson & Johnson	70	47	86	mPDMS, DMA, HEMA, EGDMA siloxane macromer, PVP
ACUVUE® OASYS™	senofilcon A	I	Johnson & Johnson	70	38	147	mPDMS, DMA, HEMA, TEGDMA siloxane macromer, PVP
Focus® NIGHT & DAY®	lotrafilcon A	I	CIBA Vision	80	24	175	DMA, TRIS, siloxane macromer
AIR OPTIX™ AQUA	lotrafilcon B	I	CIBA Vision	80	33	138	DMA, TRIS, siloxane macromer
PureVision®	balafilcon A	III	Bausch & Lomb	90	36	101	NVP, TPVC, NVA, PBVC
Biofinity®	comfilcon A	I	Cooper Vision	80	48	160	M3U, FM0411M, HOB, IBM, NVP, TAIC, VMA
AVAIRA®	enfilcon A	I	Cooper Vision	80	46	125	M3U, BHPEA, MMA, POE, TREGDMA, VMA
PremiO	asmofilcon A	I	Menicon	80	40	161	*

(USAN, United States Adopted Names) Amerika Birleşik Devletleri Kabul Edilen İsimler, BHPEA (2-(4-benzoyl-3-hydroxyphenoxy) ethyl acrylate); DMA (N,N-dimethylacrylamide); EGDMA(ethyleneglycoldimethacrylate); FM0411M(2-ethyl[2-[(2-methylprop-2-enoyl)oxy]ethyl]carbamate); HEMA(poly-2-hydroxyethyl methacrylate); HOB ((2RS)-2-hydroxybutyl 2-methylprop-2-enoate); IBM (Isobornyl methacrylate); M3U (α -[[3-(2-[[2-(methacryloyloxy)ethyl] carbamoyloxy] ethoxy) propyl] dimethylsilyl] - ω -[3-(2-[[2-(methacryloyloxy)ethyl]carbamoyloxy] ethoxy)propyl]poly ((oxy[(methyl)3-[ω -methylpoly (oxyethylene) oxy]propyl]silylene)/[oxy[(methyl)(3,3,3-trifluoropropyl)]silylene]/oxy (dimethylsilylene)))); MA (methacrylic acid); MMA (methyl methacrylate); mPDMS (monofunctional polydimethylsiloxane); NCVE (N-carboxyvinyl ester); NVP (N-vinyl pyrrolidone); PBVC (poly[dimethylsiloxy] di [silylbutanol] bis[vinyl carbamate]); PC (phosphorylcholine); POE 2-(2- propenyloxy)ethanol); PVP (poly(vinylpyrrolidone)); TAIC (1,3,5-triprop-2-enyl-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione); TEGDMA (tetraethyleneglycol dimethacrylate); TPVC (tris-(trimethylsiloxy)silyl) propylvinyl carbamate); TREGDMA (triethylene glycol dimethacrylate); TRIS (trimethylsiloxy silane); VMA N-Vinyl-N-methylacetamide , *1: USAN kaydı henüz yapılmamış monomer.

4. pHEMA TABANLI VE SİLİKON HİDROJELLER

4.1. pHEMA Tabanlı Hidrojel ve Silikon Hidrojel Formülasyonları

Geleneksel lens malzemeleri, biyolojik olarak uyumlu ve yeterli optik, şişme ve mekanik özelliklere sahip olan poli (2-hidroksietil metakrilat) (pHEMA) 'ya dayanmaktadır. Korneanın sağlığını korumak için gerekli olan oksijen geçirgenliğini artırmak için, silikon içeren hidrojel kontakt lens malzemelerinin ileriye sürülmesi yeni bir kontakt lens üretimine yol açmıştır. Bu biyomalzemelerin diğer bileşiklerin eklenmesiyle optimizasyonu birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Örneğin, monomerik (NVP) veya polimerik formda az miktarda vinilpirolidon ilave edilerek hidrofilitik ve kendi kendini yağlama özellikleri geliştirilebilir olması oldukça kullanışlıdır (PVP) (Paradiso ve ark. 2014).

Bu çalışmanın amacı, iki polimerik formülasyonu incelemek ve kontakt lens olarak davranışını araştırmaktır. Bu iki formülasyon bir pHEMA bazlı hidrojel ve bir silikon hidrojel şeklindedir. Silikon hidrojel, pHEMA'ya silisyum (3-tris (trimetilsililoksi) sililpropil 2-metilprop-2-enoat) içeren hidrofobik bir monomer olan TRIS ilave edilerek elde edilir.

4.1.1. Hidrojellerin Hazırlanışı

HEMA temelli hidrojeller iki tür hazırlanır: (HEMA/PVP (98/2, w/w)) ve (TRISNVP/HEMA (40/40/20, w/w/w)). İlk durumda, 80 mm'lik bir konsantrasyon elde etmek. EDGMA çapraz bağlayıcının uygun bir miktarı HEMA (hidrofilik monomer) içinde çözülür. Sonra, AIBN (başlatıcı) 10mM son konsantrasyon ve PVP (hidrofilik katkı maddesi) $0,02 \text{ gmL}^{-1}$ son konsantrasyon ve eklemenden önce, karışımı ultra ses (5 dakika) tarafından gazı giderilir ve hafif bir Nitrojen akımı (15 dakika) ile kabartılır. PVP'nin tam dağılmasını elde etmek için solüsyon yaklaşık iki saat kadar manyetik olarak karıştırılır. TRISNVP/HEMA hidrojel durumunda, sırasıyla TRIS (silikon monomer), NVP (hidrofilik katkı), HEMA ve EGDMA 0.9M, 3.58M, 1.53M ve 30mM'nin konsantrasyonları ile bir karışım hazırlamak için ilave edilir. Daha yüksek bir miktarda çapraz bağlayıcı 300mML ile örnekleri ayrıca hazırlanır. 15mM'lik bir konsantrasyon elde etmek için AIBN'nin son olarak eklenmesinden önce, karışımın ultra-ses (5 dakika) tarafından gazı giderilip ve

nitrojen hafif bir akım ile (15 dakika) kabartılır. Homojen bir solüsyon elde etmek için son karışım yaklaşık 10 dakika manyetik olarak karıştırılır. Her iki karışım poliüretan veya teflon bir boşluk ile ayrılmış silikonlanmış iki cam tabakadan oluşan bir kalıp içine enjekte edilir. Cam levhalar hidrojel kalıptan çıkarılmasını kolaylaştırmak amacıyla silikonlanmıştır. Camlar 1 saatliğine karbontetraklorid içinde dimetildiklorosilanın %2 solüsyonu (çözültisi) içinde inkübe edilecektir (kuluçkaya yatırılacaktır). Sonra diklormetan ile durulanıp ve nitrojen ile kurutulur. HEMA/PVP durumunda, polimerizasyon reaksiyon önce 14 saatliğine 50°C'de ardından 24 saatliğine 70°C'de iken TRIS/NVP/HEMA hidrojel durumunda iken 24 saatliğine 60°C'de yapılır. Elde edilen hidrojel levhalar 5 gün boyunca çalışmada kullanılan örneklerin kesimini kolaylaştırmak için ve reaksiyona girmemiş monomerleri ayırmak için günde 3 defa yenilenen DD suyu ile yıkanır. Hidratlı örnekler (50x10mm² ve 0.30-0.35mm kalınlıkta) gece boyunca 40°C bir fırında kurutulur (Paradiso ve ark. 2014)

TRIS/NVP/HEMA karışımı hazırlanırken ise, bazı örnekler Wu tarafından tanımlanan metod kullanılarak yüzey çapraz bağlamaya gönderilir. 4 wt % GTA içeren çapraz bağlama solüsyon (40mL), DD suyu, GTA solüsyonu (ağırlıkça %25) ve sülfürik asit solüsyonu (%10 hacim) karıştırılarak hazırlanır. GTA solüsyonu (ağırlıkça %25) ve sülfürik asit çözültisi (%10 hacim) eşit hacimlerde ilave edilmiştir. Solüsyon 37 °C'de bir su banyosunda 5 dakika ısıtıldıktan sonra kuru hidrojel örnekleri 30 saniye süre ile çapraz bağlama solüsyonu içine daldırılır. Örnek yüzeyler üzerinde absorbe olan solüsyon kapalı lekelenir ve sonuçlanan örneklerin oda sıcaklığında bir kurutucuda bir gece tepki vermesine izin verilir. Örnekler 24 saatte 2 kez yenilenen suyun içine batırılarak yıkanır. Son olarak 24 saat boyunca 40°C'de kurutulurlar.

4.2. Hidrojellerin Karakterizasyonları

4.2.1. Şişme Kinetiği

Şişirme kinetiği testleri, her bileşimin kurutulmuş numunelerinin (her biri üç kez olmak üzere) 13–3 damıtık ve deiyonize (distilled and deionized, DD), suya 4°C ile 35 °C aralığında birkaç sıcaklıkta yerleştirilmesiyle yapılabilir. Numuneler, yüzeylerinin emici kâğıt ile dikkatlice silinmesinden sonra çeşitli zamanlarda tartılmalıdır. Şişme kapasitesi, (Swelling capacity, SC), hidrasyon sırasındaki nispi

ağırlık kazancı olarak göz önüne alınmalıdır. Bölüm 2.4.2.'de bu özellik hakkında bilgi verilmiştir. Eşitlik (4.1.) göz önüne alınacak olursa;

$$\text{Şişme Kapasitesi}(SC) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (4.1)$$

şeklinde yazılabilir. Burada W_0 kuru halde bulunan numunenin ağırlığı ve W_t herhangi bir t anındaki numunenin ağırlığıdır. Denge durumu gerçekleştiğinde sabit ağırlık değeri W_∞ bize su absorpsiyon kapasitesini verecektir. Bu değer;

$$\text{Su absorpsiyon Kapasitesi}(WAC) = \frac{W_\infty - W_0}{W_\infty} \times 100 \quad (4.2)$$

şeklinde tanımlanır.

WAC değerinden, 35⁰C'deki (bariyer içinde) oksijen geçirgenliği D_K , ampirik denklemi kullanarak geleneksel pHEMA hidrojelere için aşağıda verilen eşitlikle tahmin edilebilir (Efron, Maldonado, 2011).

$$D_K = 1.67e^{0.0397 WAC} \quad (4.3)$$

(Efron, Maldonado, 2011) göre, Denklem (4.3) yalnızca oksijen taşınmasının malzemeden ziyade su yoluyla gerçekleştiği hidrojelere için geçerli olduğu belirtilmiştir.

4.2.2. İyon Geçirgenliği

Hidrojellerin iyon geçirgenliği, polimetilmetakrilat (PMMA) yatay difüzyon hücresi kullanılarak ölçülebilir. Tamamen hidratlanmış hidrojel, hücreye monte edilmek suretiyle ve donöre ve alıcı bölmelere sırasıyla; belirli hacimde belirli bir miktar NaCl çözeltisiyle ve yine bu ölçüme uygun miktarda damıtık ve deiyonize (distilled and deionized, DD), su konularak hazırlanmalıdır. Yapılacak deneyler, uygun sıcaklıkta üç kez tekrar halinde gerçekleştirilir. Alma odasındaki (receiving chamber) sıvının iletkenliği, bir iletkenlik ölçer kullanılarak en az 10 saat süreyle zamanın bir fonksiyonu olarak belirlenmelidir. İletkenlik verileri daha önce elde edilen bir kalibrasyon eğrisi ile NaCl konsantrasyonuna dönüştürülebilir. İyon taşınım oranı (F), konsantrasyona karşı zaman verisine uygulanan doğrusal regresyon eğimine karşılık gelir. Difüzyon denklemini yalancı kalıcı durum (pseudo-steady state) koşulları altında çözerek iyonik geçirgenliği belirlemek de mümkündür. Bu

değer iyon akı difüzyon katsayısı ya da D_{ion} olarak da adlandırılır.

$$\frac{F.V}{A} = D_{ion} \frac{dC}{dx} \quad (4.4)$$

Burada V, alıcı çözeltinin hacmidir; A, hidrojel numunesinin alanıdır ve $\frac{dC}{dx}$, hidrojel boyunca başlangıçtaki NaCl konsantrasyon gradyanını temsil eder.

4.2.3. Geçirgenlik

Görünür ışığın geçirgenlik yüzdesinin (dalga boyu aralığı 400 nm - 700 nm arasında) şişmiş mercekler aracılığıyla ölçülmesi ile optik netlik çalışmaları yapılmıştır. Tamamen hidratlanmış hidrojel numuneleri uygun şekilde kesilmeli ve bir kuvars küvetin dış yüzeyinin bir tarafına monte edilmelidir. Deneysel olarak geçirgenliği tespit etmek üzere küvet, spektrofotometreye yerleştirilmeli ve Ultraviyole spektrofotometresi kullanılarak geçirgenlik değerlerinin ölçümleri yapılmalıdır.

4.2.4. Sürtünme Katsayısı

Triboloji deneyleri, yağlayıcı olarak salin çözeltisi kullanılarak bir CSM mikrotribometresinde gerçekleştirilebilir. CSM mikrotribometresi disk üzerine pin ve lineer pistonlu o (oring) kullanarak farklı malzemelerin mikro-metabolik özelliklerinin (sürtünme katsayısı ve aşınma direnci) incelenmesinde kullanılan bir enstrümandır. Gerçekleştirilecek testler hem havada hem de farklı sıvı çözeltiler altında, 50µN'dan 2 Newton'a kadar uygulanan yükte yapılabilir. Deneyler, oda sıcaklığında ve üç kopya halinde yapılması karşılaştırmalı değerlendirme yapabilmek açısından önemlidir. Elde edilen veriler çeşitli yazılımlar tarafından analizleri yapılabilmektedir. En yaygın olarak kullanılan yazılım TriboX yazılımıdır.

4.2.5. Mekanik Özellikler

Young modülü, şişmiş hidrojeller üzerinde yapılan çekme testleri sırasında elde edilen gerilme-gerilme eğrilerinin lineer bağımlılık eğiminden belirlenmektedir. Testler, oda sıcaklığında yapılmalı ve deney boyunca numunelerin her zaman iyi bir şekilde hidratlı tutulmalarını sağlanmalıdır. Numuneler dikey bir destekle dikkatlice askıda tutulmalı ve artan gerilmeler, alt ekstremitelerine asılan ağırlıklar yerleştirilerek gözlenmelidir. Ağırlık artırmakla elde edilen uzama, doğru bir şekilde ölçeklendirilmiş bir ölçek ve sert bir dikey sütunda yukarı ve aşağı hareket

ettirilebilen yatay bir teleskoptan oluşan bir katometre (cathetometer) ile takip edilmelidir (Paradiso ve ark. 2014).

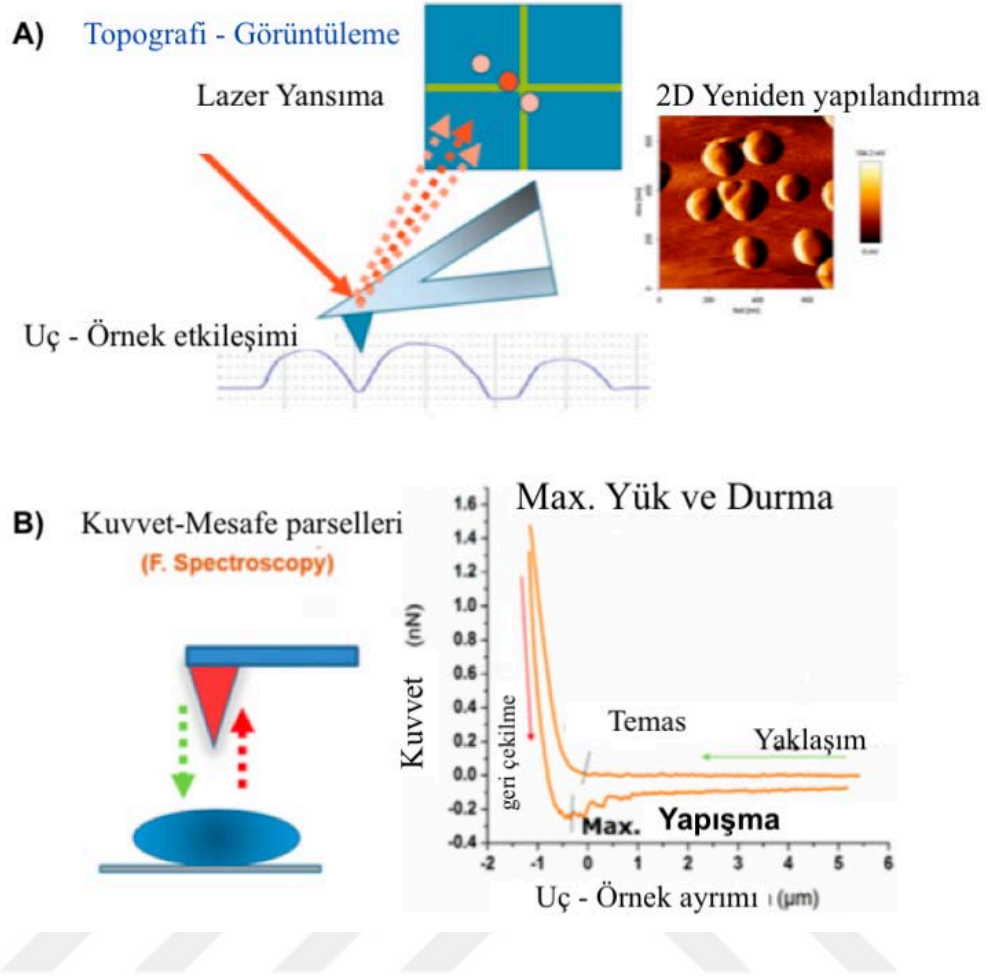
4.2.6. Islanılabilirlik

Kuru hidrojenlerin ıslanılabilirliği, susuz bırakma yöntemi ile damıtık ve deiyonize (distilled and deionized, DD) DD su temas açılarının ölçülmesiyle belirlenebilmektedir. Mikrometrik bir şırınga ile mikro litre hacminde damlalar üretilmeli ve daha önce su ile doyurulmuş bir oda içinde substrat yüzeyinde biriktirilmelidir. Hidratlanmış hidrojenler, suya batırılmış substratların altına yatan tutucu hava kabarcıklarının temas açılarının ölçülmesiyle karakterize edilebilir. Damla ve kabarcık görüntüleri, mikroskoba bağlı bir video kamera kullanılarak elde edilebilir. Elde edilen veriler çeşitli yazılımlar tarafından analizleri yapılabilmektedir. En yaygın olarak kullanılan yazılım ADSA-P (Axisymmetric Drop Shape Analysis Profile) yazılımıdır.

4.2.7. Yüzey Topografyası

Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) diğer mikroskopi tekniklerine sağlam bir alternatif olduğunu nano ölçekli biomalzemelerin sulu bir ortamda ve farklı sıcaklıklarda özelliklerini araştırma olanakları sayesinde kanıtlamıştır (Alessandrini, Facci, 2005; Moreno-Flores, Toca-Herrera, 2013). Günümüzde kullanılan mevcut AFM durumunda, algılama elemanı Şekil 4.2.7.1.'de gösterildiği gibi keskin bir ucu olan esnek bir konsoldur. Bu konsolun sapması, uç-örnek etkileşimi ile oluşturulur ve yansıtılan lazer ışını içinde, bir konum detektörü ile ölçülen değerlerde sürekli bir kayma sağlar. Ek olarak, bir piezo tarayıcı, taşıyıcıyı üç boyut boyunca hareket ettirir. Numunenin topografyası, böylelikle uç / numune etkileşiminden türetilmiş gerilim değişiminden elde edilir ve son görüntü bilgisayar işleme ünitesine teslim edilir.

Topografi görüntüleme elde etmenin en popüler yolları temas (contact) ve klavuz (tapping) modlarıdır. Temas modunda, uç ve numune arasındaki itme kuvvetinin değeri, numunenin taranması sırasında sabit tutulur. Klavuz modunda, sırasıyla konsol, rezonans frekansında salınım yapar (veya buna yakın) ve numuneye yaklaşırken, uç yüzeyle kesintili olarak temas eder. Bu, uç-örnek etkileşimlerinden kaynaklanan salınımların genliğinde bir azalmaya neden olur.



Şekil 4.2.7.1. Atomik Kuvvet Mikroskopisindeki ana ölçüm modlarını gösteren şema. (A) Görüntüleme modu ve (B) Kuvvet Spektroskopisi modu (García, ve ark. 1999; Radmacher, ve ark. 1992).

Genlik daha sonra topografik görüntüleme için bir geri besleme sinyali olarak kullanılır. Bu şekilde, (ayarlanmış) sürüş sinyalinin fazı ile konsol tepkisi fazı arasındaki farkı kaydederek, bir "faz" görüntüsü elde edilir. Örneğin, bu tip görüntüleme, numunenin (García, ve ark. 1999; Radmacher, ve ark. 1992) viskoelastik ve yapışkan özellikleri hakkında bilgi vermek veya daha yakın zamanda, katı bir yüzeye yakın elektrolit çözeltileri tarafından oluşturulan 3D yapıları çözmek için kullanılmıştır (Martin-Jimenez ve ark. 2016). Kılavuz modu, temas moduna kıyasla, numuneleri tararken (yumuşak) sürtünme kuvvetlerini azaltma avantajını sunar. Her durumda, tarama kuvveti, gerekli olmadıkça numunenin zarar görmemesi için mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır; bu, düşük ($<0,1 \text{ N / m}$) yay sabiti değerlerinin kullanıldığı anlamına gelir. Ayrıca, mevcut ticari AFM tasarımı ve mevcut termal olarak kontrol edilen sıvı hücreleri, vücut koşullarını taklit etmek ve

biyolojik numuneler için stabil bir sistem sağlamak amacıyla farklı tampon çözeltilerde 37°C'de ölçüm yapmaya izin verir.

Hidrojeller, hücre iskelelerinin tasarımı için büyük ölçüde faydalanılmış bir sistemi temsil eder. Doğal veya sentetik kaynaklı bu yumuşak polimerik ağlar, biyolojik dokuları taklit etmek için onları mükemmel bir modele dönüştüren devasa bir su içeriğine sahip olma özelliğine sahiptir (Deligkaris, K., ve ark. 2010). Bununla birlikte, destekleyici iskeleler olarak iyi özelliklerine katkıda bulunan bu faktörler, yapılarının AFM ile optimum bir yüksek çözünürlüklü karakterizasyonunu elde etmek için yararlı değildir. Örneğin, numune yumuşaklığı ve yüksek yapışkanlık, topografik görüntüleme yaparken aşırı bir sınırlamayı temsil eder. Bu, Kuvvet Spektroskopisi modunun birincil öneme sahip olduğu zamandır, böylece iskelenin mekanik davranışı belirlenebilir ve daha sonra diğer görselleştirme teknikleriyle birleştirilebilir.

AFM'nin yüzey topografyası görüntüleri de sunabileceği ile ilgili nadir bir çalışma Ohya ve ark. (2005) tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmalarında, sıcaklığa bağlı bir iskele için Poly (N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) ile işaretlenmiş jelatin hidrojel yüzeyleri incelemişlerdir (Ohya ve ark. 2005). Bu çalışmada, araştırmacılar termoresorlu PNIPAM-jelatinin greft mimarisinin yüzey topografyası ve hidrojellerin elastik modülü üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamıştır. Ayrıca, mekanik özellikler AFM tarafından belirlenmiştir.

4.2.8. FTIR ve Raman Spektroskopisi Analizi

FTIR spektroskopisi

Elektromanyetik radyasyonun organik moleküller tarafından emiliminin olması, moleküllerin içindeki atomların türüne, düzenine, şekline ve boyutuna bağlı olduğundan, spektroskopik yöntemler, organiklerin kalitatif ve kantitatif analizleri, yapılarının bilinmesi, stereokimyasal özellikler ve saflık kontrolü gibi geniş bir alanda uygulanmaktadır (Erdik, 1993; Doğan ve ark. 2007). Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FTIR), çeşitli mikroorganizmaların kimyasal bileşimini karakterize etmek için kullanılacak hızlı, güvenilir, hassas ve ucuz bir tekniktir (Bhat, 2011). Birçok FTIR çalışması grafiklerle desteklenir ve spektral veri analizi yapılır ((Ergin, ve ark. 2013).

Kızılötesi (IR) spektroskopisi, organik veya inorganik bileşikleri karakterize etmek için kullanılan bir araçtır (Ono ve ark. 2011). IR tayfi, numunenin parmak izlerini, maddeyi oluşturan atomlar arasındaki bağların titreşimiyle oluşturulan frekanslara karşılık gelen emme tepe noktalarıyla gösterir (Lin, Wang, 2011). Her maddenin kendi spektrumu vardır. Tek istisna, optik izomerlerdir. Organik madde spektrumunun bir kısmı, özellikle 2000 cm^{-1} 'den sonra daha ayrıntılıdır. Bu bölgeye parmak izi bölgesi denir ve spektrumun iki kez genişletilmesiyle alınır. Böylece madde hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edilir (Gündüz, 2001). Veriler, farklı moleküler bağlardan kaynaklanan farklı titreşim frekanslarını temsil eder (Ergin ve ark. 2013).

FTIR sadece mikrobiyal hücrelerin (fenotip, türler, alt türler, patojenite, direnç vb.) tanımlanmasında değil aynı zamanda makromoleküllerin yapısal analizinde (moleküler bağların doğallığı, miktarı ve konformasyonu) kullanılmaktadır (Essendoubi ve ark. 2007). Geniş bir spektrum elde edildiğinden uygulama alanları (gıda, tarım, ilaç, biyomedikal uygulamalar, kimya) geniştir (Kane ve ark. 2008). Kalibrasyon kaydı, analiz sonuçlarının doğru, güvenilir ve kalite güvencesini sağlar. Tek dokunuşla kalibrasyon yapılır (Kane ve ark. 2008). Örneğe zarar vermeden hızlı sonuçlar, geleneksel FTIR yaygınlığını kullanmıştır (Lin, Wang, 2011). Numune önceden ısıtılabilir ve ayarlama yapmadan otomatik olarak kendini temizler (Anon, 2012). FTIR spektroskopisi doğrudan ve geri dönüşümlü bir yöntemdir. Kısa sürede, az miktarda örnekle (Gómez-Ordó, Rupérez, 2010) sonuç verir.

FTIR spektroskopisi, katı, sıvı ve gaz örneklerinin analizi için kullanılır. FTIR analizine girmesi planlanan katı örnekler için üç farklı hazırlama tekniği kullanılır. Bu yöntemlerden birincisinde, numune KBr ile karıştırılır 130°C 'de 4 saat boyunca kurutularak elde edilir ve ince disk haline getirilir. İkinci teknikte, numunenin kendisi KBr kullanılmadan ince bir filme yapılır (Zhang ve ark. 2012). Üçüncü yöntemde, çözelti tekniği, numune bir çözücü içinde çözülür ve analiz için hazırlanır (Mak ve ark. 2013). Film form malzemelerinin kalitatif ve kantitatif analizi ince film veya disk tekniğinde yapılır. Çözelti tekniğinde çözülmüş maddelerin kalitatif analizi yapılabilir (Anon, 2010).

Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi, gıda endüstrisinde nicel bir kontrol yöntemi olarak önemli bir potansiyele sahiptir ve çeşitli gıdalarda kimlik ve

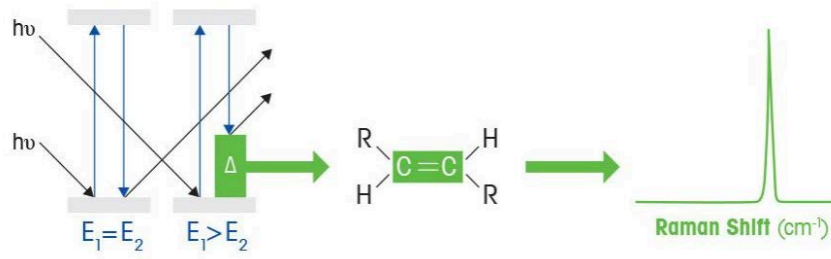
taşınma sorunlarını çözmek için başarıyla kullanılmıştır (Papadopoulou ve ark. 2011; Reis ve ark. 2013). Hücreleri oluşturan temel biyomoleküller hakkında bilgi sağlar (Mecozzi ve ark. 2011). Protein oluşturan amino asitler, kofaktör, redoks reaksiyonu, reaksiyonda yer alan enzimlerin oluşumu ve yapısal değişiklikleri incelemek için kullanılan bir tekniktir (Iwaki ve ark. 2006).

Raman spektroskopisi

Raman spektroskopisi, bir malzemenin yapısına veya FTIR gibi özelliklere ilişkin iç görüntü elde etmek için ışığın madde ile etkileşimini kullanan moleküler bir spektroskopik tekniktir. Raman spektroskopisi ile sağlanan bilgiler, ışık saçılma işleminden kaynaklanırken, IR spektroskopisi ışığın emilimine dayanır. Raman spektroskopisi, moleküller arası titreşimler hakkında bilgi verir ve bir reaksiyon hakkında ek bir anlayış sağlayabilir. Hem Raman hem de FTIR spektroskopisi, bir molekülün spesifik titreşimlerinin karakteristik bir spektrumunu ("moleküler parmak izi") sağlar ve bir maddenin tanımlanması için değerlidir, ancak Raman spektroskopisi, düşük frekans modları ve kristalin iç görüsü veren titreşimler hakkında ek bilgi verebilir.

Kristalleşme işlemlerini izlemek ve reaksiyon mekanizmalarını ve kinetiğini ortaya çıkarmak için Raman spektroskopisi kullanılır. Analiz araçlarıyla birleştirildiğinde, bu veriler bilinçli reaksiyon anlayışı ve optimizasyonunu sağlar.

Işık bir gaz, sıvı veya katı içindeki moleküllerle etkileşime girdiğinde, fotonların büyük çoğunluğu, olaydaki fotonlarla aynı enerjide dağılır. Bu, elastik saçılma veya Rayleigh saçılması olarak tanımlanmaktadır. Bu fotonların çok az bir kısmı, yaklaşık 10 milyonda 1 foton, olay fotondan farklı bir frekansta dağılır. Bu sürece elastik olmayan saçılma adı veren Sir Chandrasekhara Venkata Raman bu keşif ile 1930 yılında Nobel Fizik Ödülü'nü kazanmıştır. O zamandan beri Raman spektroskopisi, tıbbi tanılamadan malzeme bilimi ve reaksiyon analizine kadar çok çeşitli uygulamalar için kullanılmıştır. Raman spektroskopisi, kullanıcının bir molekülün titreşimsel imzasını toplamasını, nasıl bir araya getirildiğinin ve etrafındaki diğer moleküllerle nasıl etkileşime girdiğinin anlaşılmasını sağlar (URL-1, 2019).



Şekil 4.2.8.1. Raman Kayması (Raman Shift).

Kuantum mekaniğinin açıkladığı gibi Raman Saçılma Süreci, fotonların bir molekülle etkileşime girmesiyle, molekül daha yüksek enerjili, sanal bir duruma ilerletilebilir. Bu yüksek enerji durumundan, birkaç farklı sonuç olabilir. Bu tür bir sonuç, molekülün, başlangıç enerjisinden bağımsız, farklı enerjide bir foton üreten titreşimsel bir enerji seviyesine gevşemesi olacaktır. Olay fotonun enerjisi ile dağınık fotonun enerjisi arasındaki farka Raman kayması denir. Saçılan fotonun enerjisindeki değişim, olaydaki fotonun altındaysa, saçılmaya Stokes saçılması denir. Bazı moleküller titreşimli olarak uyarılmış bir durumda başlayabilir ve daha yüksek enerji sanal durumuna ilerletildiğinde, ilk uyarılmış durumdan daha düşük olan nihai bir enerji durumuna gevşeyebilirler. Bu saçılma, anti-Stokes olarak adlandırılır.

Dipol anlarındaki değişikliklere bakan FTIR Spektroskopisinin aksine, Raman moleküler bağların polarize edilebilirliğindeki değişikliklere bakar. Işığın bir molekülle etkileşimi, elektron bulutunun deforme olmasına neden olabilir. Bu deformasyon kutuplaşa birlikte bir değişiklik olarak bilinir. Moleküler bağlar, polarizasyon kabiliyetinde bir değişimin meydana geldiği, Raman aktif modlarına yol açan spesifik enerji geçişlerine sahiptir. Bir örnek olarak, karbon-karbon, kükürt-kükürt ve azot-azot bağları gibi homonükleer atomlar arasındaki bağları içeren moleküller, fotonlarla etkileşime girdiğinde polarizasyon kabiliyetinde bir değişikliğe uğrarlar. Bunlar, Raman aktif spektral bantlarına yol açan, ancak FTIR'de görülmesi güç bağ örnekleridir (URL-1, 2019).

Raman doğası gereği zayıf bir etki olduğundan, bir Raman Spektrometresinin optik bileşenleri iyi eşleştirilmeli ve optimize edilmelidir. Ayrıca, organik moleküller daha kısa dalga boyu radyasyonu kullanıldığında flüoresan eğiliminde olabileceğinden, tipik olarak 785nm'de ışık üreten katı hal lazer diyotları gibi daha uzun dalga boylu monokromatik uyarma kaynakları kullanılır.

Raman spektroskopisi, sanayide aşağıdakileri içeren çeşitli uygulamalar için kullanılır:

- Kristalleşme Süreçleri
- Polimorfizm Tanımlaması
- Polimerleşme Reaksiyonları
- Hidrojenasyon Reaksiyonları
- Kimyasal sentez
- Biyokataliz ve Enzimatik Kataliz
- Akış Kimyası
- Biyoproses İzleme
- Sentez Reaksiyonları

Raman ve FTIR Spektroskopisi bilgi vermesine ve çoğu zaman birbiriyle değiştirilebilir olmasına rağmen, belirli bir deney için hangisinin en uygun olacağını etkileyen bazı pratik farklılıklar vardır. Çoğu moleküler simetri hem Raman hem de IR aktivitesine izin verecektir. Özel bir durum, molekülün bir inversiyon merkezi içermesidir. Bir inversiyon merkezi içeren bir molekülde, Raman bantları ve IR bantları karşılıklı olarak birbirinden ayırılır. Genel bir kural, dipollerde büyük değişiklik gösteren fonksiyonel grupların IR'de güçlü olduğu, zayıf dipol değişimine sahip veya yüksek derecede simetriye sahip fonksiyonel grupların Raman spektrumunda daha iyi görüleceğidir (URL-1, 2019).

Çizelge 4.2.8. Raman – FTIR Spektroskopisi Karşılaştırması

Raman Spektroskopisi için uygun durumlar	FTIR Spektroskopisi için uygun durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Alifatik ve aromatik halkalardaki karbon bağlarının araştırılması birincil ilgi alanıdır.• FTIR'da görülmesi zor olan bağlar (yani, O-O, S-H, C = S, N = N, C = C vb.)• Çözelti içindeki parçacıkların incelenmesi, örneğin; polimorfizmi• Düşük frekans modları önemlidir (örneğin, İnorganik Oksitler)• Sulu ortamdaki reaksiyonlar• Bir reaksiyon penceresinden gözlem yapmanın daha kolay ve daha güvenli olduğu reaksiyonlar (örneğin, yüksek basınçlı katalitik reaksiyonlar, polimerizasyonlar)• Düşük frekanslı kafes modlarını araştırmak• Bifazik ve koloidal reaksiyonların reaksiyonun başlaması, bitiş noktası ve ürün stabilitesinin araştırılması	<ul style="list-style-type: none">• Sıvı faz reaksiyonlarının incelenmesi• Reaktiflerin, reaktiflerin, solventlerin ve reaksiyon türlerinin floresan olduğu reaksiyonlar• Güçlü dipol değişimli tahviller önemlidir (örneğin, C = O, O-H, N = O)• Reaktiflerin ve reaktiflerin düşük konsantrasyonda olduğu reaksiyonlar• Solvent bantlarının Raman'da kuvvetli olduğu ve temel tür sinyallerini alabildiği reaksiyonlar• Oluşan ara maddelerin IR aktif olduğu reaksiyon

5. pHEMA TABANLI VE SİLİKON HİDROJEL ÇALIŞMALARI

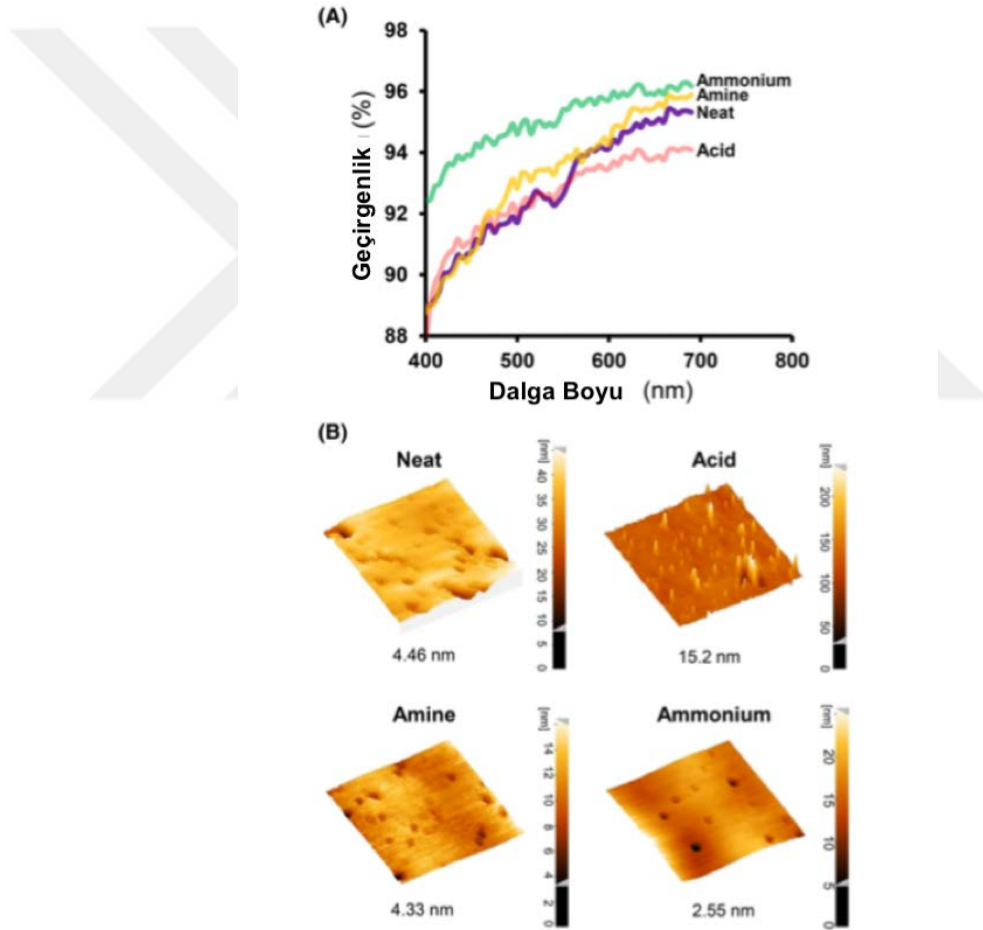
5.1. Yapılan Çalışmaların Kronolojik olarak incelenmesi

Bu bölümde daha önce yapılmış çalışmalar literatür araştırması olarak aşağıda kronolojik şekilde verilecektir.

Mohammad ve arkadaşları, kontakt lens de dahil olmak üzere biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan poli(2-hidroksietil metakrilat) (Poly(2-hydroxyethylmethacrylate), PHEMA) bazlı hidrojelleri incelemiştir. Bu çalışmada, hidrojellerin karboksilik (carboxylic acid) asit, primer amin (primary amine) ve kuaterner amonyum (quaternary ammonium) içeren farklı fonksiyonel gruplarla gözyaşı ve bakteri birikiminden protein adsorpsiyonunu azaltmayı amaçlanmıştır. PHEMA, hidrojel yüzeyinde asit gruplarını indüklemek için HEMA ester gruplarının kısmi hidrolizi için bir sülfürik asit çözeltisi ile muamele edilmiştir. Modifiye edilmiş PHEMA'nın karboksilik asit grupları, karbodiimid (carbodiimide) kimyası yoluyla primer amin ve kuaterner amonyum (quaternary ammonium) gruplarına dönüştürülmüştür. Farklı numunelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri sırasıyla atomik kuvvet mikroskobu ve X-ışını foto-elektron spektroskopisi ile incelenmiştir. Numunelerdeki yapay gözyaşı sıvısından protein birikimini değerlendirmek için bicinchoninic asit (bicinchoninic acid) testini yapmışlardır. Modifiye edilmiş hidrojellerin antibakteriyel özellikleri, göz enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden biri olan bir Staphylococcus aureus (staphylococcus aureus) kültürü ile incelenmiştir. Elde ettikleri veriler neticesinde, pozitif yüklü amin ve amonyum gruplarının, alkol ve karboksilik asit gruplarına kıyasla, protein adsorpsiyonuna ve bakteri birikimine verimli şekilde direnç gösterdiğini rapor etmişlerdir (Mohammad ve ark. 2018).

Ashtiani ve arkadaşları bu çalışmasında incelemiş oldukları farklı örneklerin asetatları Şekil 5.1.(a)'da gösterilmektedir. Sonuçlar, görünür ışık aralığındaki absorbansın, modifiye PHEMA'nın asit, amin ve amonyum dahil tüm gruplarında azaldığını göstermiştir. Veriler, amonyum numunesinin, görünür bölgede temiz polimere (% 88 - % 95) kıyasla daha yüksek ışık geçirgenliğine (% 92 - % 96) sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, asit modifiye edilmiş ve amin grupları, sırasıyla (% 88 - % 93) ve (% 88 - % 96) geçirgenlik göstermiş olup, bunlar amonyum grubuyla

karşılaştırıldığında biraz daha düşük olmuştur. Ayrıca, numunelerin yüzey pürüzlülüğünü, biyomateryalin vücut sıvısının biyolojik bileşenleri ile etkileşiminde etkili bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kimyasal işlemlerin yüzey pürüzlülüğü üzerindeki etkisini anlamak için örnekler üzerinde AFM analizi yapılmıştır. AFM taraması, temiz PHEMA'nın yüzey pürüzlülüğünün asit muamelesinde 4.46'dan 15.2 nm'ye çıktığını göstermiştir. Buna karşılık, asitle işlem görmüş PHEMA'nın daha sonra amin ve amonyum ile işlenmesi, yüzey pürüzlülüğünü sırasıyla 4.33 ve 2.55 nm'ye düşürmüştür (Şekil 5.1.(b)). Bu veriler, asitle işlem görmüş hidrojelleri belirgin şekilde daha yüksek pürüzlülüğe sahip bir malzeme olarak tanıtmıştır (Ashtiani ve ark. 2018).

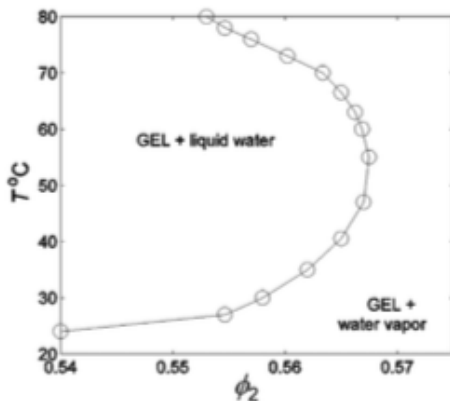


Şekil 5.1. Poli (2-hidroksietil metakrilat) bazlı hidrojellerin optik şeffaflık değerlendirmesi (a), görünen bölgede 4 grubun ışık iletimi. Veriler 3 kez tekrarlamamanın ortalaması olarak rapor edilmiştir. (b) Atomik kuvvet mikroskobu ile yüzey fiziksel analizi (Ashtiani ve ark. 2018).

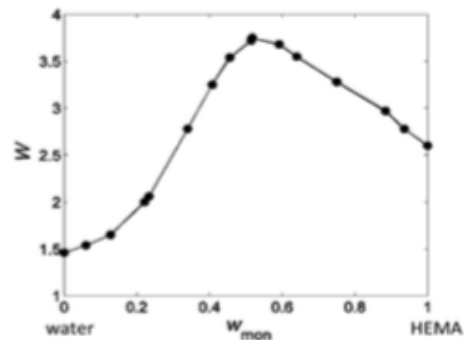
Karel Dusek, ardışık olarak yapılan IPN hidrojenlerinin yapısını, mekanik ve şişme özelliklerini anlamak için şişmiş poli (2-hidroksietil metakrilat) (Poly(2-hydroxyethylmethacrylate), PHEMA) ağı mikro yapısı ve oluşumu, şişme ve (Small and wide angle x-ray scattering, SWAXS) deneyleri ile incelemiştir. Poli (2-hidroksietil metakrilat) bazlı, görsel olarak berrak ve mikroskopik olarak homojen hidrojel ağları, su varlığında polimerizasyon sırasında oluşan 1-10 nm boyutunda alanların varlığını ortaya çıkardığını ortaya koymuştur. Çalışmada hedeflenen amaç, hidrofobik etkileşimlerin etkili olduğu koşullar ve bunların çift yapısının kullanıldığında nasıl değiştiğinin yanı sıra mikro yapı üzerindeki etkilerini anlamak üzere yapılmıştır (Karel, 2017).

PHEMA hidrojenleri genellikle su varlığında oluşturulur ve uygulanır. Suyun PHEMA'daki tekli ve iç içe geçen jellerdeki rolünü anlamak için, PHEMA ile su ve benzer çözücüler arasındaki etkileşimlerin anlaşılması gerekir. Su, PHEMA için nispeten zayıf bir çözücüdür; Faz dengesi PHEMA-suyu, minimum 55 ° C sıcaklıkta şişmesi ile LCST-UCST tipi ($T_{UCST} > T_{LCST}$) olarak sınıflandırılabilir (Şekil 5.2).

PHEMA'nın düşük moleküler ağırlıklı fraksiyonlarının analogik olarak davranabileceği düşünülebilir. Alkoller genellikle UCST çözücüleridir ve HEMA monomeri bunlardan biridir. Bununla birlikte, HEMA su ile birlikte bir çözelti karışımı oluşturur ve azınlık bileşeni tercihen jel fazında emilir. Denge şişmesi derecesi Şekil 5.3.'te gösterilen jel fazının bileşimine bağlıdır.

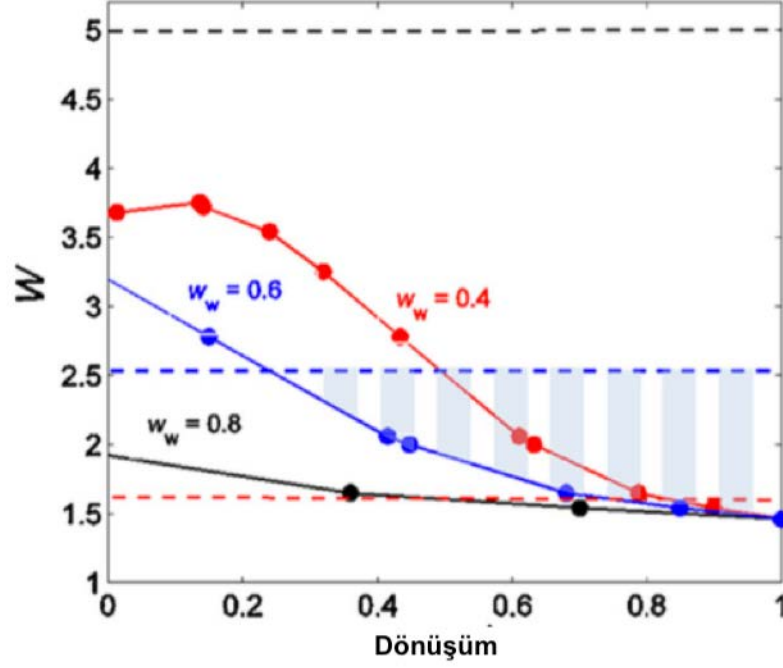


Şekil 5.2. Faz diyagramı PHEMA-su (%0,2 mol-% çapraz bağlayıcı); şişmiş jelde PHEMA'nın ϕ_2 hacim fraksiyonu.



Şekil 5.3. Jel fazında HEMA-su karışımındaki HEMA monomerinin ağırlık fraksiyonuna ağırlık derecesinin şişmesine bağlılık. Etilen dimetakrilat çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ağırlıkça %0,2; ölçüm sıcaklığı 60 °C.

Sistemin, şişme derecesinin, çapraz bağlayıcı konsantrasyonundan yaklaşık %1 aralığından bağımsız olması bakımından önemli bir özelliği vardır. PHEMA-su sistemleri için durumun nasıl geliştiği Şekil 5.4.'te gösterilmektedir.

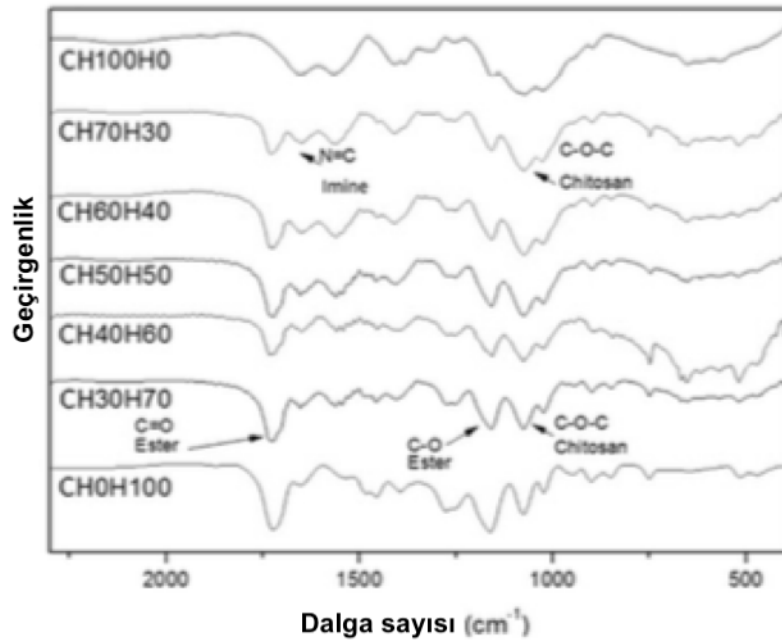


Şekil 5.4. Oluşturulan jelin şişlik ağırlık derecesinin, monomer dönüşümündeki 60 °C'de monomer dönüşümüne bağlılığı, başlangıç HEMA-su karışımlarında ağırlıkça $W_w = 0.4, 0.6$ ve 0.8 . Kesik çizgiler, ilk su içeriğine karşılık gelen W değerleridir. Dokulu mavi alan, sıvı (nihayet su) fazının $W_w = 0.6$ için jelden ayrıldığı bölgeyi gösterir (Karel, 2017).

J. Garciaa, ve arkadaşları, Kitosan(chitosan) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ile iç içe geçen polimer ağları sentezlemişlerdir. FTIR spektrumu, kitosanın çapraz bağlanmasını ve HEMA'nın polimerleşmesini çalışmalarında doğruladılar. Şişme özellikleri, farklı pH'larda çalışıldı ve özellikle malzemenin kitosan içeriğine ve ağın pH duyarlılığına bağlı olduğunu tespit ettiler. Araştırmacıların (Differential Scanning Calorimetry, DSC) çalışmaları, sırasıyla (Poly(2-hydroxyethylmethacrylate), pHEMA) ve kitosan ağlarına karşılık gelen yaklaşık 98 °C ve 155 °C'de iki vitreus geçişi göstermiştir ve elde edilen malzemelerin şekilsiz olduğunu ve iç içe geçtiğini bu çalışmalarında gözlemlemişlerdir. Sürünme-toparlanma ve stres gevşeme

çalışmaları malzemelerin viskoelastik davranış gösterdiğini göstermiştir. Ketiapin(Quetiapine), kontrollü salıverme çalışmaları için farmakolojik bir model olarak kullanılmıştır ve işlemin difüzyon ve polimer ağının gevşemesi ile kontrol edildiği gözlenmiştir. Son olarak, sentezlenen materyaller simüle edilmiş fizyolojik koşullar altında lizozim(lysozyme) kullanılarak parçalanmıştır. Kitosan içeriğinde bir artış ile birlikte daha yüksek bir bozulma derecesi gözlemlendiğini belirtmişlerdir (J. Garciaa, ve ark. 2017).

Bu çalışmada, iç içe geçmiş polimer ağ hidrojenleri, yedi farklı kütle oranı kullanılarak sentezlenmiştir (mCH / mH: 0/100, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 70/30, 100/0). %2 asetik asit içinde ağırlıkça %3 kitosan (CH) çözeltisi hazırlanmış ve HEMA (H), başlatıcı (ağırlıkça% V-50, %1) ve çapraz bağlama maddesi (ağırlıkça%15) BIS ilave edilmiştir. Bu çözeltilerin her birine, oda sıcaklığında bir birincil üç boyutlu polimer ağı üreten, kitosan için bir çapraz bağlama maddesi olarak glutaraldehit (ağırlıkça%15) ilave edilmiştir. HEMA'nın polimerizasyonu ve çapraz bağlanması daha sonra 50 °C'de 24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile elde edilen hidrojeller diskler halinde kesilmiş ve bir hafta su ile yıkanmıştır. Diskler daha sonra sabit bir ağırlık elde edilene kadar oda sıcaklığında kurutulmuştur.

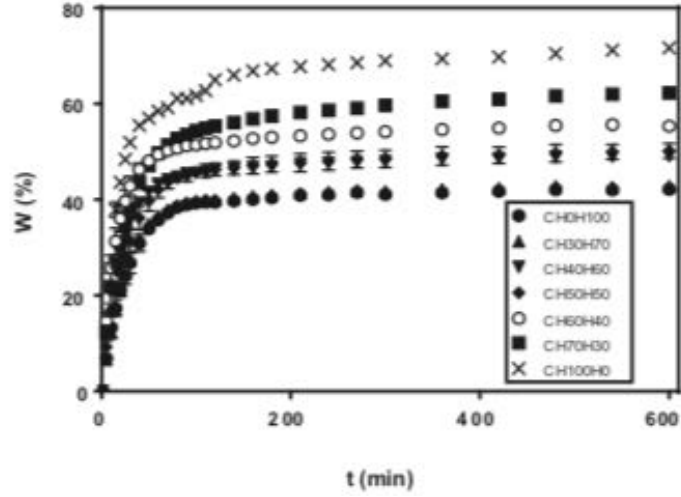


Şekil 5.5. İç içe geçen malzemelerin FTIR grafiği (J. Garciaa, ve ark. 2017).

Her ağın farklı nispi oranları olan beş malzeme bu şekilde elde edilmiştir. Kitosan konsantrasyonunun artması üzerine, malzemeler arasında renkte açık bir farklılık gözlenmiştir. Şekil 5.5, CH100H0, CH0H100'ün spektrumlarını ve sentezlenen bütün interpenetre materyallerini göstermektedir. CH100H0 spektrumu, kitosandaki hidroksil gruplarının (eOH) gerilmesine karşılık gelen 3257 cm^{-1} 'de bir bant gösterir. Bu sinyalin genişliği, kitosan içinde bulunan serbest aminin ve amid gruplarının NeH uzantısına karşılık gelen bandın ayırt edilmesini zorlaştırır.

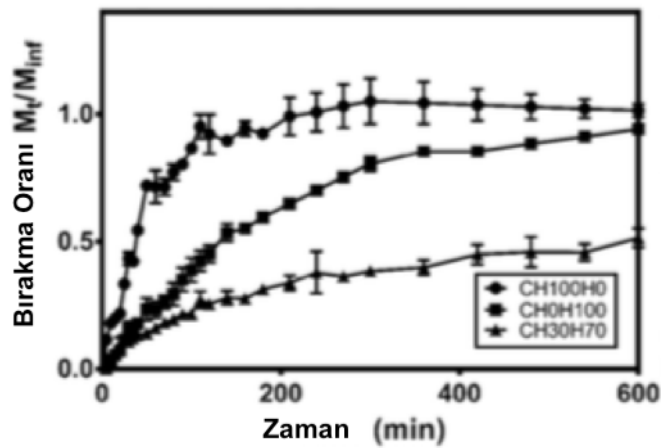
1560 cm^{-1} 'deki bant, NeH bağının bükülme titreşimine karşılık gelir. Glikosidik bağa (CeOeC) karşılık gelen bant 1075 cm^{-1} 'de belirgindir. 1655 cm^{-1} 'deki bant bir imin bağına karşılık gelir ve 1562 cm^{-1} 'deki bir başka bant NeH bağının titreşimini temsil eder. Dahası, ne aldehit karbonil grubunun (1720 cm^{-1}) ne de protonunun (2830 cm^{-1}) karakteristik bant karakteristiğine dair kanıt yoktur.

Ortamın pH'ı, malzemelerin şişme özellikleri üzerindeki pH etkisinin tespit edilmesi amacıyla değiştirilmiştir. Şekil 5.6, sentezlenen tüm malzemeler için pH 5 ve $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de zamanla şişmenin derecesini göstermektedir. IPN malzemelerinin maksimum şişmesi, CH30H70 için %46 ve CH70H30 için %66 arasında bulunmuştur. Kitosan yüzdesi ile doğrudan bir ilişki gözlenmiştir. Şişlik çözeltilerinin pH'ının artması üzerine malzemelerin W_{∞} 'lerindeki azalma, kitosanın düşük pH'larda protonlanması koşuluyla, kitosanın pH'a hassasiyetini destekler. pH 7.5 ve 9'da, yaklaşık 100 dakikada maksimum şişme gözlenir ve muhtemelen pHEMA ağının aşındırma etkisine bağlı olarak 130 dakikaya (Şekil 5.6) yakın bir düşüş gözlenir.



Şekil 5.6. Sentezlenen tüm malzemeler için şişme yüzdesi, W (%), zamanın bir fonksiyonu olarak, pH 5'te gösterimi (J. Garciaa, ve ark. 2017).

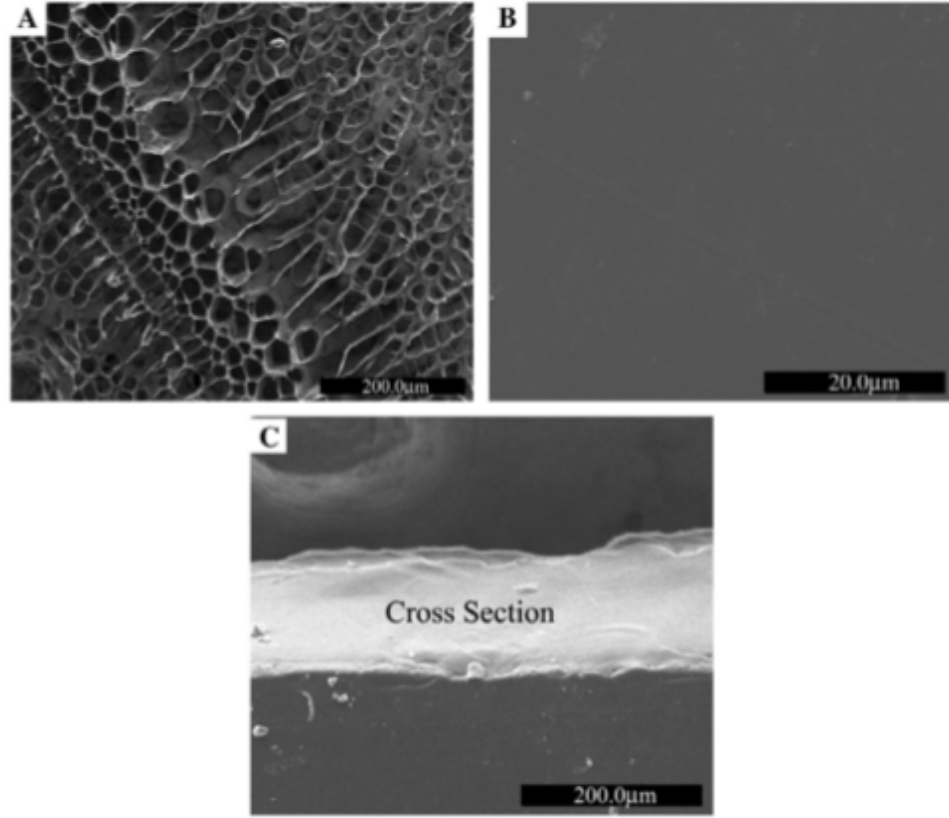
Şekil 5.7. CH30H70'in ilacı daha yavaş saldırdığını ve dengeye ulaşmak için, CH100H0 ve CH0H100'e kıyasla daha fazla zaman gerektirdiğini göstermektedir. Genel olarak, pHEMA ve modifiye kitosan bazlı materyaller ilacı daha düşük oranlarda salgılar (daha düşük serbest bırakma oranı). K için elde edilen değerler sırasıyla CH30H70, CH100H0 ve CH0H100 için 0,016, 0,042 ve 0,03 dakika şeklindedir. Serbest bırakma oranı, denge şişmesi derecesine bağlıdır. Düşük şişlik yüzdesi ve düşük k değeri olan malzemelerin, kontrollü serbest bırakma uygulaması için yeterli olduğu görülmektedir.



Şekil 5.7. CH30H70 xerojellerden(xerogels) ve bunun pH'ı 7.5 ve 37 °C'de 0,1 M fosfat tamponunda kontrollerinden serbest bırakılan Ketiapinin(quetiapine) kinetiğini (J. Garciaa, ve ark. 2017).

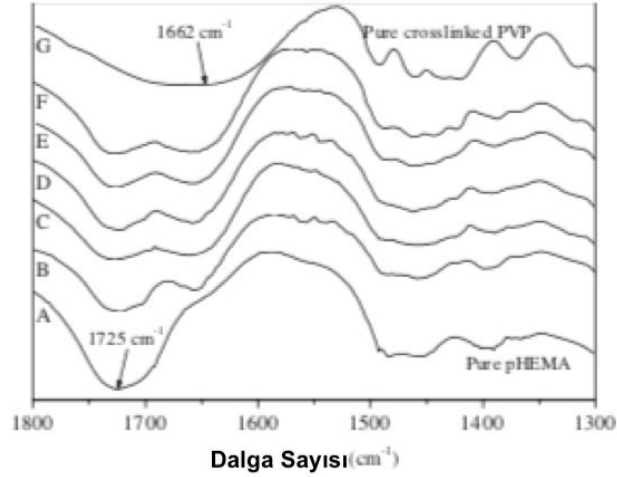
Jinku Xu, ve arkadaşları, (semi-interpenetrating poly, HEMA-PVP) hidrojelleri, radikal polimerizasyonu ve ardından Polyvinylpyrrolidone (PVP) bileşenini çapraz bağlamak için termo-muameleyle hazırlamışlardır. PVP bileşeninin eklenmesi, tersinir bir küçültülmüş / şişmiş hacim geçişine maruz kalan yüklü iyodine cevap veren hidrojellere sahiptir. Bu, yüksek iyot yükündeki büzülmüş hidrojelin ilaç difüzyonunu azalttığı gözlenmiştir. Böylece patlama salınımını azalttığı ve daha sonra ilaç tahliyesi sırasında hidrojel omurgası üzerindeki güçlü afinite bölgelerinden hızlı bir şekilde salınımını sağladığı belirlenmiştir. Kendi kendini düzenleyen bir iyot salım modeliyle şişmiş hidrojelin azaldığı gözlenmiştir. Çalışma, şişmemiş, serbest ilaç salınım kinetiği ile şişmiş hidrojel ilaç dağıtım sistemi hakkında yeni bir fikir vermiştir (Jinku, ve ark. 2017).

Bu çalışmada ilk önce PV'yi HEMA monomerinde çözerek yarı araya giren pHEMA/PVP ağları hazırlanmış ve daha sonra 80 °C'de 24 saat boyunca polimerleştirilmiştir. Polimerizasyon çözeltisindeki PVP içeriğini geliştirmek için, çözücü olarak saf su kullanılmıştır. Yarı IPN pHEMA/PVP'nin tipik SEM görüntüleri, Şekil 5.8.(a) 'da gösterildiği gibi süngerimsi bir yapıya ve birbirine bağlı gözeneklere sahiptir. Bu, esas olarak, polimer içindeki farklı yoğunluk alanlarına yol açan sentez sırasında mikrofaz ayrımı ile ilgilidir. PVP'nin, 180 °C'nin üzerinde yüksek bir sıcaklıkta amin ve karboksil grupları oluşturmak için pirolidon halkalarını açtığı bildirilmiştir. Bu, birbirleriyle çapraz bağlanan PVP zincirlerine yol açtığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, yarı IPN pHEMA/PVP hidrojelinin 200 °C'de 1 saat tedavi edilmiş ve çapraz bağlanan PVP ağı ile yüksek şeffaf hidrojeller elde edilmiştir. Elde edilen pHEMA/PVP hidrojelinin ısı ile işlemle yüzeyi pürüzsüzdür ve Şekil 5.8 (b) ve (c) 'de gösterildiği gibi gözenek gözlenmemiştir. Bu, cam geçiş sıcaklığının (T_g) üzerinde olan termo işlem sıcaklığına bağlanabilir ve birbirine bağlı gözenekler viskoz hidrojel omurgası ile doldurulur.

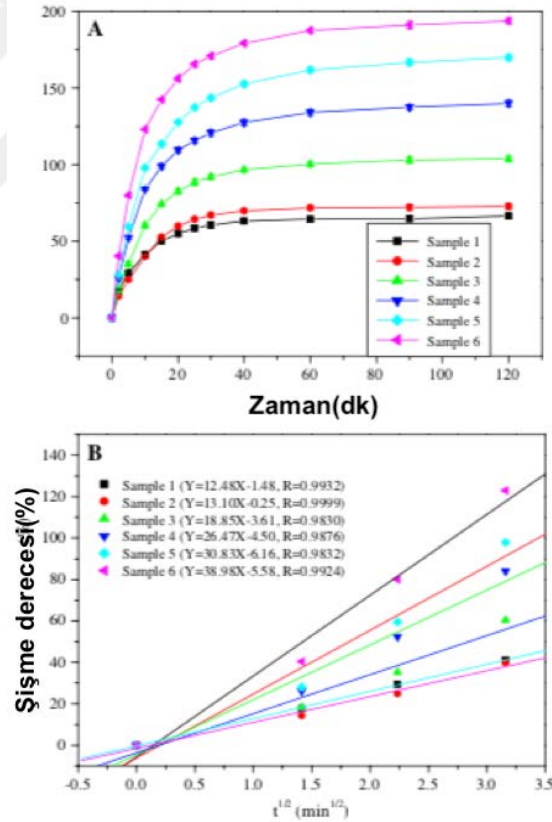


Şekil 5.8. pHEMA / PVP hidrojenlerinin SEM görüntüleri. (a) ağırlıkça%50 teorik PVP içerikli numunenin yarı- IPN hidrojeneli. (b) ağırlıkça%37 PVP içeren numunenin ısıtılma işlemi pHEMA / PVP hidrojeneli. (c) pHEMA / PVP hidrojenelinin, ağırlıkça%37 PVP içeriği ile kesiti. (a) ve (c) 'deki ölçek çubukları (b) 'de 200 ve 20 µm'dir (Jinku, ve ark. 2017).

Saf PVP, pHEMA ve pHEMA / PVP hidrojenlerinin FTIR spektrumları, 4 gün damıtılmış su ile ekstrakte edilmiş Soxhlet ekstraksiyonunun ardından, Şekil 5.9.'te gösterilmiştir. 1662 cm^{-1} 'deki emme bandı, PVP'nin C = O ve C -- N gerilmesinden elde edilen kombine katkıya tayin edilmiştir. PHEMA / PVP hidrojenlerinin, sırasıyla pHEMA ve PVP'ye karşılık gelen sırasıyla 1725 ve 1662 cm^{-1} 'de iki emme bandı Şekil 5.9'da görülebilir.



Şekil 5.9. PVP içeriği (a) 0 (Saf pHEMA hidrojel), (b) ağırlıkça%12, (c) ağırlıkça%23, (d) ağırlıkça%24, (e) ağırlıkça%30 ve (f)%37 ağırlık ile kurutulmuş pHEMA/PVP hidrojellerin FTIR spektrumları. (g) Saf çapraz bağlı PVP.



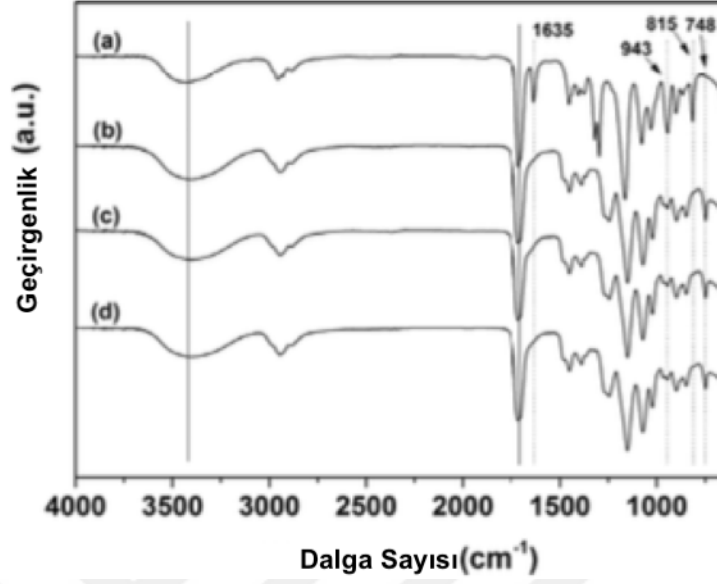
Şekil 5.10. (a)-(b) Ağırlıkça %0 (Saf pHEMA hidrojel), %12, 23, 24, 30 ve %37'lik içeriğe karşılık gelen pHEMA / PVP hidrojel numunesi 1-6'nın şişme kinetiği eğrisi, 25 ° C'de damıtılmış suya batırılır. (a) şişme derecesine karşılık zaman t. (b) İlk kısa süre limitinde şişme derecesinin doğrusal ilişkisi (Jinku, ve ark. 2017).

PHEMA/PVP hidrojellerinin şişme kinetiği belirlenmiş ve sonuçlar Şekil 5.10 (a)-(b) 'de gösterilmiştir. Tüm hidrojellerin, suya daldırıldıktan yaklaşık 40 dakika sonra şişme dengesine ulaştığı görülebilir. Gram başına şişme derecesinde saf pHEMA hidrojelinin emme su muhtevası, ağırlıkça yaklaşık %66 dır ve hidrojellerdeki PVP ağı, su muhtevasını arttırmıştır. Örneğin, pHEMA/PVP hidrojelinin şişme derecesi hidrojelde PVP içeriğini ağırlıkça%37'ye yükseltirken ağırlıkça% 194'e yükselmiştir.

Eunsun Seo, ve arkadaşları, Poli (2-hidroksietil metakrilat) (Poly(2-hydroxyethylmethacrylate), (pHEMA) ile yapılan yumuşak kontakt lensler N-vinil pirolidon (N-vinyl pyrrolidone), metakrilik asit(methacrylic acid), glisidil metakrilat(glycidyl methacrylate) ve gliserol monometakrilat(glycerol monomethacrylate) gibi çeşitli komonomerler ile modifiye edilmiş hidrojelieri, komonomerin su içeriğine eklenmesi, yüzey ıslanabilirliği ve gerilme modülü etkileri üzerine çalışmışlardır. Bu polimerler serbest radikaller tarafından sentezlenmiş ve 2-hidroksietil metakrilatm (2-hydroxyethyl methacrylate, HEMA) 'nın komonomerlerle polimerizasyonu çapraz bağlayıcı olarak kullanılan divinil benzen (divinyl benzene) varlığı ve azobizobütironitril (azobisisobutyronitrile) başlatıcı olarak kullanılmıştır. Hidrojellerin kimyasal yapısı ve geçirgenliği FTIR ve UV/Vis spektrofotometreleri ile analiz edilmiştir. Yüzey ıslanabilirliği ve gerilme modülü, temas açısı ve gerilme modülü, evrensel bir test makinesi (Universal Test Machine, UTM) ile ölçülerek de incelenmiştir. Suyun hidrojellerdeki özelliklerine ilişkin olarak, serbest suya bağlı su arasındaki oran, diferansiyel taramalı kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry, DSC) kullanılarak incelenmiştir. Hidrojellerin komonomer bileşiminin etkisi, bu komonomerlerin yumuşak kontakt lensler için çeşitli özelliklerini optimize etmek için araştırılmıştır (Eunsun ve ark. 2017).

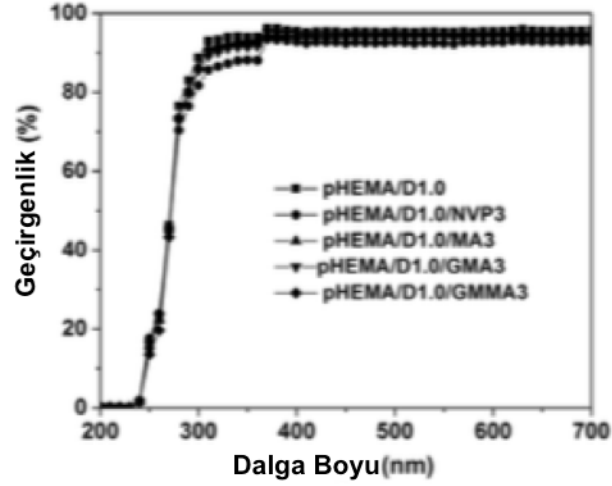
Şekil 5.11'de, HEMA, pHEMA/D1.0, pHEMA/D1.0/NVP3 ve pHEMA/D1.0 /MA3 olmak üzere dört farklı hidrojel tipinin FTIR spektrumunu göstermektedir. 3433 cm^{-1} 'deki geniş bir bandın HEMA'dan -OH'nin germe titreşimine bağlı olduğu görülmektedir. Tüm spektrumlardaki 1715 cm^{-1} 'deki keskin bant, bir akrilat grubu olan -COO- nun germe titreşimine atanmıştır. Spektrum (a) 'da $815, 943, 1635\text{ cm}^{-1}$ 'deki üç karakteristik çift bağ bandı = C-H2 deformasyon titreşimine, terminal alken = C-H2 düzlem büküm titreşimine ve -C = C-gerdirme vibrasına karşılık geldiği gözlenmiştir. Yukarıda tarif edilen üç karakteristik çift bağ bandı, (b), (c) ve (d) spektrumlarında tamamen kaybolduğu; Son olarak, (b), (c) ve (d) spektrumlarında,

yaklaşık 748 cm^{-1} 'deki pik, açık bir zincirde dört veya daha fazla CH_2 grubunun CH_2 bükülmesinden dolayı uzun bir zincire bağlandığı görülmektedir.



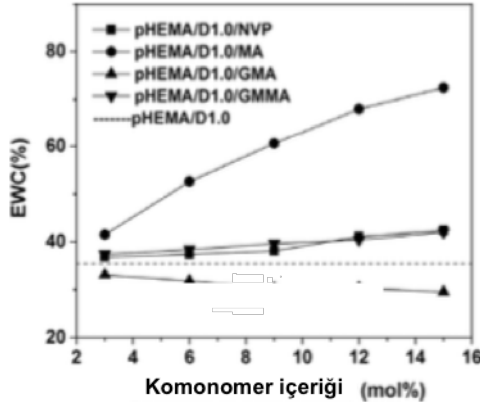
Şekil 5.11. HEMA (a), pHEMA/D1.0 (b), pHEMA/D1.0/NVP3 (c) ve pHEMA/D1.0/MA3 (d) 'nin FTIR spektrumları (Eunsun ve ark. 2017).

Yumuşak kontakt lensler için tamamen şişmiş hidrojellerin geçirgenliği bir UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüştür. Şekil 5.12'de, 200 nm-700 nm arasında değişen dalga boyları için hidratlanmış hidrojellerin geçirgenlik spektrumlarını göstermektedir. Tüm hidrojeller, 500 nm'de %93'ün üzerinde bir geçirgenlik değeri ile yüksek bir şeffaflık derecesi göstermiştir. Gözlenen geçirgenlik değerleri, pHEMA bazlı değiştirilmiş hidrojellerin yumuşak kontakt lenslerde kullanım için uygun olduğunu göstermektedir.

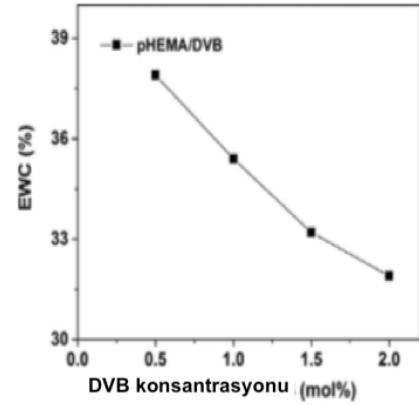


Şekil 5.12. PHEMA bazlı modifiye hidrojenlerin geçirgenlik spektrumları (Eunsun ve ark. 2017).

Yine bu çalışmada, denge su içeriği (EWC), zamanın bir fonksiyonu olarak gravimetrik(gravimetrically) olarak belirlenmiştir. Bir çapraz bağlayıcı ve komonomerlerin, yumuşak kontakt lensler için modifiye pHEMA hidrojenlerinin şişme davranışını nasıl etkileyebileceğini araştırılmıştır. Şekil 5.13. değişken miktarlarda çapraz bağlayıcı içeren pHEMA hidrojenlerinin EWC'sini göstermektedir.



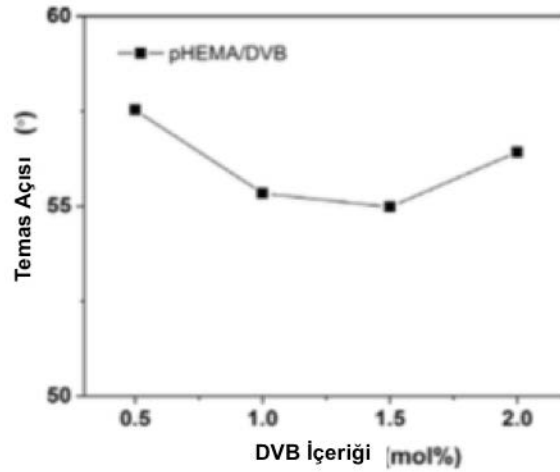
Şekil 5.13. PHEMA'nın su içeriği, DVB'nin içeriği ile hidrojenlerdir.



Şekil 5.14. p(HEMA-komonomer) 'in su içeriği, komonomer içeriği ile birlikte hidrojenler

Komonomerin pHEMA komonomer hidrojjellerinin EWC'si üzerindeki etkisi Şekil 5.14'te verilmiştir. PHEMA-ko-MA hidrojjelleri durumunda, PBS'de EWC'nin (pH 7.4) tampon çözeltisinin %72,7'ye kadar önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. PHEMA-co-MA'nın EWC'sindeki bu hızlı artış, hidrojel matrisindeki hidrofilik karboksil grubuna bağlanabilir. Çünkü $pK_a = 4.66$, PBS tampon çözeltisindeki hemen hemen bütün karboksil grubu, hidrojjeller içindeki yeni üretilen itici kuvvetler nedeniyle iyonize edilmiştir.

Hidrojjellerin yüzey ıslanabilirliğini tahmin etmek için hidrojjeller ile temas halinde olan sapsız bir su damlasının temas açıları ölçülmüştür. Ölçümler, damlanın yayılmasından önce hidrojjellerin kurumasını en aza indirmek için kısa bir sürede gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.15, çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça, hidrojjellerin temas açısında hemen hemen hiçbir değişiklik olmadığını, hidrojjellerin yüzey ıslanabilirliğinin çapraz bağlama yoğunluğundan etkilenmediğini kanıtladığını göstermektedir. %0,5 ila 2.0 mol arasında değişen ilave DVB miktarının, elde edilen hidrojjellerin yüzey ıslanabilirliğinde algılanabilir bir değişime yol açacak kadar küçük olduğuna inanılmaktadır, bu durum, ıslanabilirliğin derecelerinin değişmesiyle daha az bağımlı olarak değiştiğini göstermektedir.

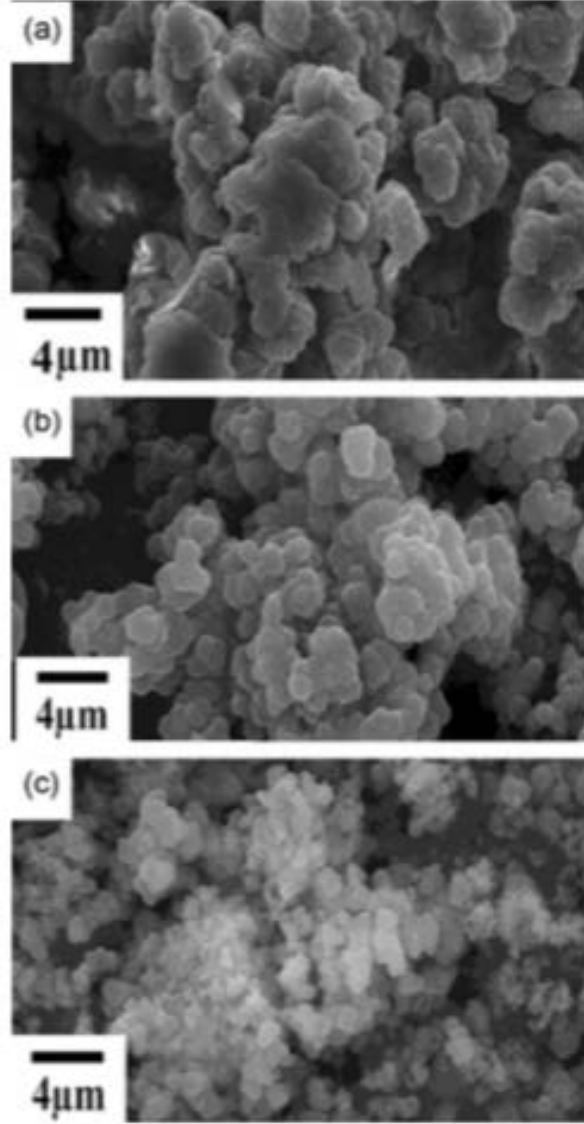


Şekil 5.15. pHEMA hidrojjellerinin DVB içeriği ile temas açısı (Eunsun ve ark. 2017).

Jie Zhao, ve arkadaşları bu çalışmada, Poli (2-hidroksietilmetakrilat) (Poly(2-hydroxyethylmethacrylate), PHEMA)/hidroksiapatit (hydroxyapatite, HAP) nano kompozitleri, süperkritik karbon dioksit (Supercritical carbon dioxide, scCO) içindeki in situ polimerizasyon yoluyla nano boyutlu HAP (nHAP) partiküllerini

içeren yeni bir yöntem ile monomer 2-hidroksietilmetakrilat(2-hydroxyethylmethacrylate) karışımı hazırlamışlardır. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi ölçümlerinden, kompozit olarak nHAP içeriği ile fosfat zirvesinin arttığını gözlemlemişlerdir. PHEMA/nHAP'ın X ışını kırınım desenleri kristalize nHAP'ın varlığını ortaya koymuştur. Termogravimetrik analiz (Thermogravimetric analysis), PHEMA/nHAP kompozitlerinde nihai nHAP içeriğinin başlangıç miktarıyla tutarlı olduğunu göstermiştir. Taramalı elektron mikroskobu nanokompozit partiküllerin PHEMA parçacıklarından çok daha küçük olduğunu ortaya koymuştur. PHEMA / nHAP nano kompozitlerinin mekanik özellikleri PHEMA'ninkinden daha iyi ve sıkıştırma ağırlık modülü ve ağırlıkça %30 nHAP'lı kompozitlerin gücü sırasıyla 193 ve 29 MPa olarak belirlenmiştir. Sığır serum albümine doğru nanokompozit adsorpsiyon değerlendirilmiş ve sonuçlar analit adsorpsiyon miktarının 282 mg/g'ye ulaşabileceğini göstermiştir (Jie ve ark. 2017).

Saf pHEMA ve farklı kompozitlerin morfolojileri, Şekil 5.16'da SEM ve TEM mikrograflarından belirlenebilir. Saf PHEMA ve kompozitlerin makroskopik morfolojileri arasında, belirgin bir farklılık göstermeyen toz benzeri yapılar gösterildiğinden, bunların SEM mikrografları önemli ölçüde farklıdır. Saf pHEMA açık bir şekle sahip değildir (Şekil 4 (a)), ancak kompozit parçacıklar açıkça yuvarlaktır. Bu nedenle, nHAP parçacıkları polimerizasyon sırasında dağıtıcılar ve çekirdekler olarak işlev görür. Bu parçacıklar HEMA monomerlerine yapışır ve dağıtır. Polimerizasyon daha sonra nHAP ile gerçekleşir. Reaksiyon sistemindeki artan nHAP içeriği, reaksiyon odağını artırır ve Şekil 5.16 (b) (1-1.5 um) ve 5.16 (c) (200-800 nm) 'de görüldüğü gibi nihai bileşik boyutlarını azaltır.

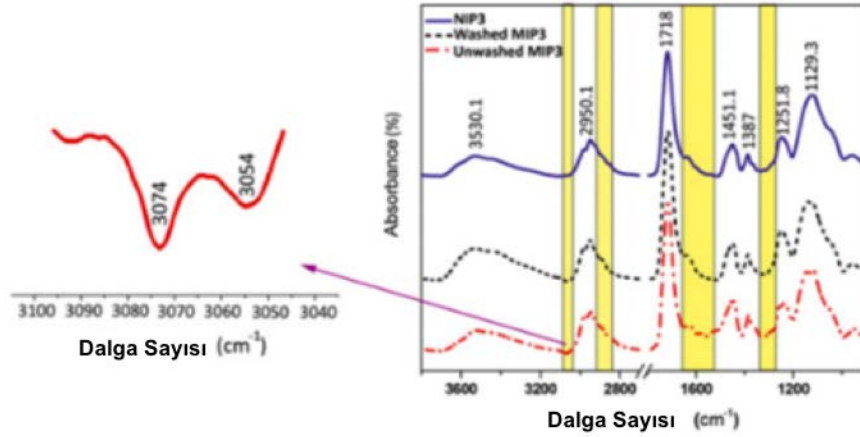


Şekil 5.16. Ağırlıkça%5 nHAP (b), ağırlıkça%30 (c) ile PHEMA (a) ve PHEMA/nHAP kompozitlerinin SEM görüntüleri (Jie ve ark. 2017).

Robabeh ve arkadaşları, çökeltme polimerizasyonu yoluyla timolol maleat (Timolol maleate, TM) içeren poli (2-hidroksietil metakrilat) [poli (HEMA)] esaslı moleküler şekilde basılmış polimer nano-parçacıkların (Molecularly imprinted polymer nanoparticles, MIP NPs) sentezlemesi ve karakterize etmesi üzerine çalışmışlardır. (Molecularly imprinted polymer, MIP) ve baskısız polimer (Non-imprinted polymer, NIP), (Nano-Parçacıkların, NP) moleküler yapıları, Fourier transform kızılötesi spektroskopisi ile karşılaştırılmıştır. Taramalı elektron mikroskopisi ve transmisyon elektron mikroskopisi kullanılarak yapılan morfolojik gözlemler, uygun sentez koşullarında ortalama çapta 128nm kadar küçük MIP NP'lerinin oluşumunu

doğrulamıştır. Numunelerin ısıl davranışları, termogravometrik analiz ve diferansiyel taramalı kalorimetri kullanılarak da incelenmiştir. Monomer: plaka oranı, çapraz bağlayıcı tipi, pH ve sıcaklık gibi bir dizi ana faktör göz önüne alındığında, umut verici özelliklere sahip örneğin HEMA: TM oranı 10: 1, 40 mmol etilen olduğu bulunmuştur. Ayrıca, ultraviyole görünür (UV-vis) spektrofotometri sonuçları, uzun periyotlarda NIP'lere kıyasla, MIP NP numunelerinden kontrollü bir TM salınımını kanıtlamıştır. Ayrıca, MIP ve NIP NP örneklerinin sitotoksitesisi(cytotoxicity) mezenkimal kök hücreler (mesenchymal stem cells) üzerinde değerlendirilmiş ve elde edilen gözlemler, canlı hücreler üzerinde hiçbir yan etkisi olmadığını göstermiştir. Son olarak, tasarlanan farklı deneylerden elde edilen sonuçlar, HEMA tabanlı MIP NP'lerin TM teslimatı için oküler bir nano-taşıyıcı olarak büyük potansiyele sahip olduklarını göstermiştir (Robabeh ve ark. 2017).

TM moleküllerinin bir örnek olarak kimyasal yapıları üzerindeki etkisini incelemek için, boşlukların oluşumu ve ilacın uzaklaştırılması, NIP ve yıkanmış ve yıkanmamış MIP NP'leri, zayıflatılmış toplam yansıma-Fourier transkripsiyonu kullanılarak ayrılmıştır. Şekil 5.17' de gösterilen numunelerin spektrumu, 1290-1310, 1520-1610, 2840-2900 ve 3050-3080 cm^{-1} den oluşan dört bölgeye ayrılmıştır.

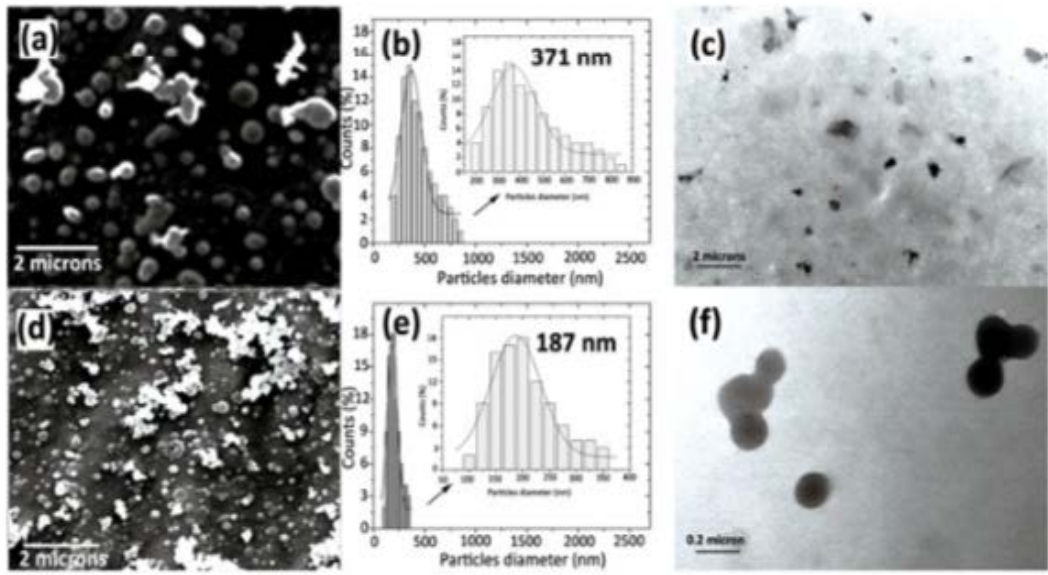


Şekil 5.17. Baskısız polimer 3 (NIP 3), yıkanmış moleküler olarak basılmış polimer 3 (MIP 3) ve yıkanmamış MIP 3 dahil olmak üzere numunelerin Fourier dönüşümü kızılötesi spektrumları (Robabeh ve ark. 2017).

Bu dalga sayısı, konumları uzatılmış siyano(cyano) gruplarına karşılık gelmektedir (-CN-), karboksil grupları (-COO), ayrıca alkil grupları (C- H) ve gerilmiş sekonder amin grupları (-NH-) sırasıyla TM yapısı ile görülebileceği gibi, 3054 ve 3074 cm^{-1}

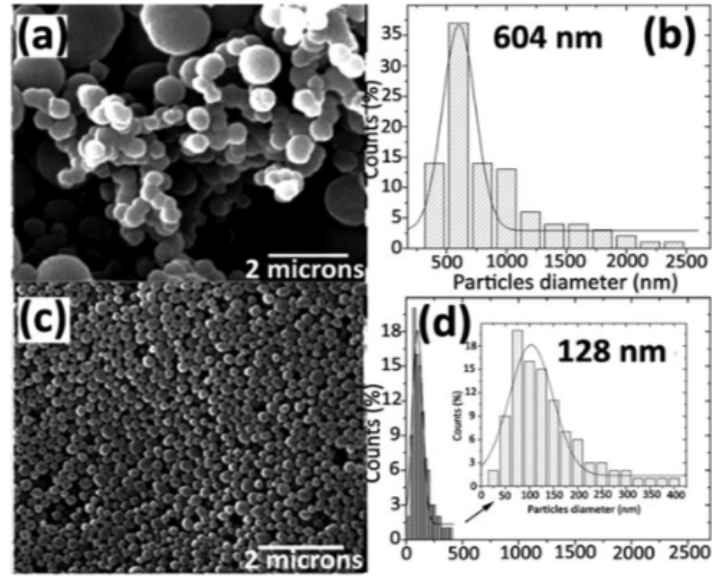
1'de yer alan (-NH-) ile ilgili bir çift modlu karakteristik tepe Şekil 5.17'nin sol tarafında gösterilmektedir. Bu tepe noktasının MIP NP'lerinde kaybolması nedeniyle diğerleriyle karşılaştırıldığında örnek, TM'nin oluşturulan boşluklardan tamamen çıkarıldığı sonucuna varılabilir.

Şekil 5.18 (a)- (f) NIP 1'in SEM mikrograf görüntüleri, DLS verileri ve TEM resimlerini göstermektedir [Şekil. 5.18 (a)- (c)] ve MIP 1 [Şek. 5.18 (d)- (f)]. Görülebileceği gibi, baskılı ve kontrol NP'lerin örneklerinin morfolojisinde küresel şekilleri bakımından anlamlı bir fark yoktur.



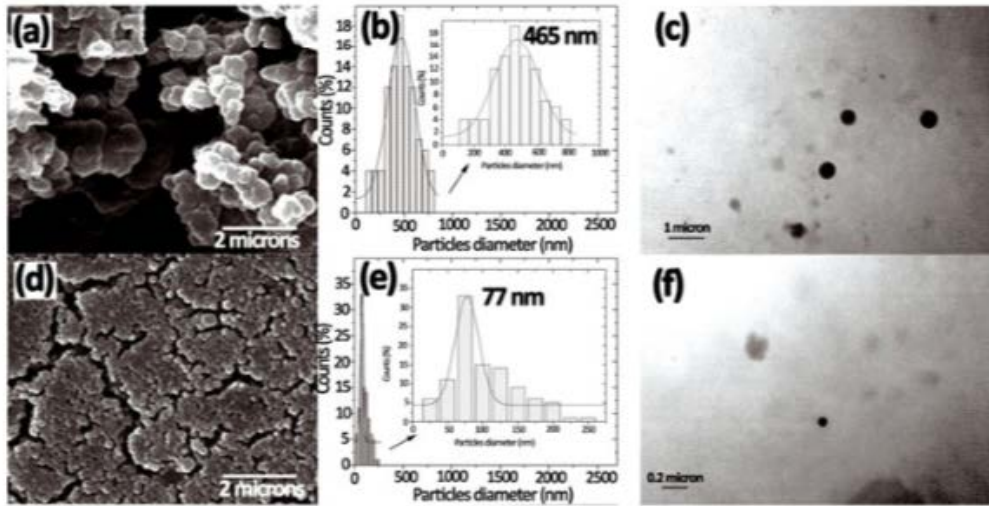
Şekil 5.18. NIP 1 (a) ve MIP 1 (d) 'nin elektron mikroskobu mikrograf görüntülerinin taranması, NIP 1 (b) ve MIP 1 (e) için partikül büyüklüğü dağılımı ve NIP 1 (c) ve MIP 1' in transmisyon elektron mikroskobu görüntüleri f) (Robabeh ve ark. 2017).

Şekil 5.19'da görüldüğü gibi (a)-(d) MIP 2'ye karşılık gelir [Şekil. 5.19 (a) ve (b)] ve MIP 3 [Şekil. 5.19 (c) ve (d)], monomer: sıcaklık plaka molar oranının artırılmasıyla, poli (HEMA) bazlı MIP numunelerinin partikül çapı, 604'ten 128 nm'ye düşürülmüştür. Polimerizasyon çözeltisinde monomerin şablona oranı arttıkça, polimer zinciri başına mevcut bağlanma yerleri daha az sayıda etkileşime giren komşu polimer globülleri (polymer globules) ile sonuçlanan azalmıştır.



Şekil 5.19. MIP 2 (a) ve MIP 3 (c) 'nin taramalı elektron mikroskobu mikrograf görüntüleri ve MIP 2 (b) ve MIP 3 (d) için partikül büyüklüğü dağılımı (Robabeh ve ark. 2017).

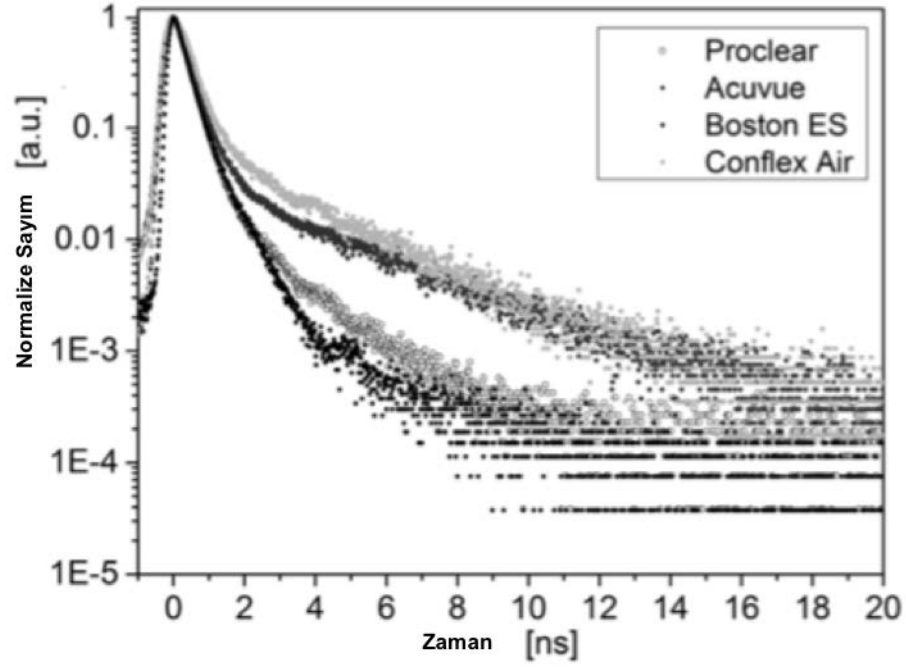
Şekil 5.20 (a)-(f), basılı polimerlerde çapraz bağlayıcı içeriği azaltılarak parçacık çapının azaldığını göstermektedir. Bunun nedeni, TRIM: HEMA'nın molar oranının, MIP 4'te 1: 0.25'ten, MIP 6'da 1: 2.5'e indirilmesiyle (toplam çapraz bağlayıcının genel bağlı içeriği) reaktifler MIP 4 ve MIP 6 için sırasıyla %75 ve 10'dur)



Şekil 5.20. MIP 4 (a) ve MIP 6 (d) 'nin elektron mikroskobu mikrograf tarama görüntüleri, MIP 4 (b) ve MIP 6 (e) için partikül büyüklüğü dağılımı ve MIP 4 (c) ve MIP 6 (transmisyon elektron mikroskobu görüntüleri) f) (Robabeh ve ark. 2017).

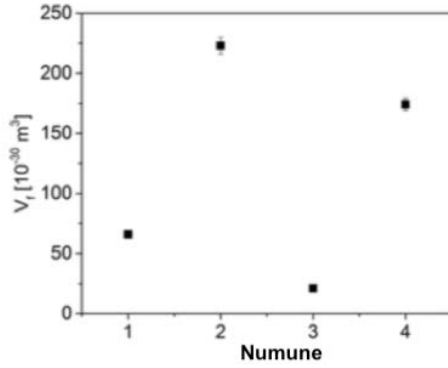
Katarzyna ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışma ile, kontaktolojide (contactology) kontakt lens üretimi için kullanılan polimerik malzemeler üzerinde yapılan çalışmalar bildirilmiştir. Farklı marka yeni kontakt lensler (Hidrojel, silikon-hidrojel ve sert gaz geçirgen) bu araştırmada incelenmiştir. İncelenen numunelerdeki serbest hacimli deliklerin geometrik boyutlarını ve fraksiyonlarını karakterize etmek için pozitron imha ömür boyu spektroskopisi (Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy, PALS) kullanılmıştır. Yapılan ölçümler, malzemeler arasında önemli farklılıkları ortaya koymuştur. Bu çalışmada büyüklük ve serbest hacmin fraksiyonunda farklılıklar gözlenmiştir. Bu değişiklikler kontakt lenslerdeki oksijen geçirgenliği ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Malzemelerin iç yapısını araştırmak için orta kızılötesi (Middle Infrared, MIR) spektroskopisi kullanılmıştır. Ayrıca, kontakt lenslerin geçirgenlik özelliklerini belirlemek için UV-vi-(Near Infrared, NIR) çalışmaları yapılmıştır (Katarzyna ve ark. 2017).

Hidrojel, silikon-hidrojel ve sert gaz geçirgen (RGP) kontakt lensler için araştırmacıların elde ettikleri PALS spektrumlarının tipik örnekleri, Şekil 5.21'de gösterilmiştir. Pozitron ömür boyu numunelerin ortalama değerlerinin hesaplanmasının sonuçları, τ_1 , τ_2 , ve τ_3 pozitron yaşam boyu spektrumunun üç bileşeninin varlığını ortaya koymuştur. Para-pozitronyumun yok edilmesini temsil eden en kısa bileşen τ_1 , 0.125 ns değerine sabitlenmiştir.

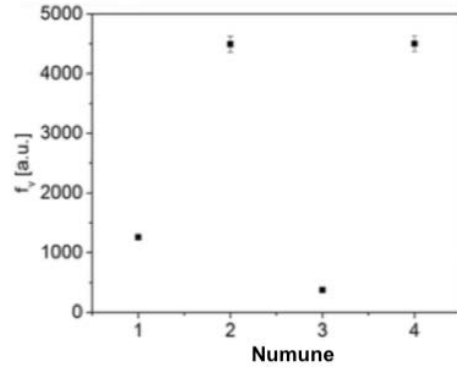


Şekil 5.21. Kontakt lenslerin tipik örnekleri PALS spektrumu: (1) Proc lear; (2) Acuvue; (3) Boston ES; (4) Konflex Hava (her PALS spektrumu, yaklaşık 2×10^6 sayım içerir) (Katarzyna ve ark. 2017).

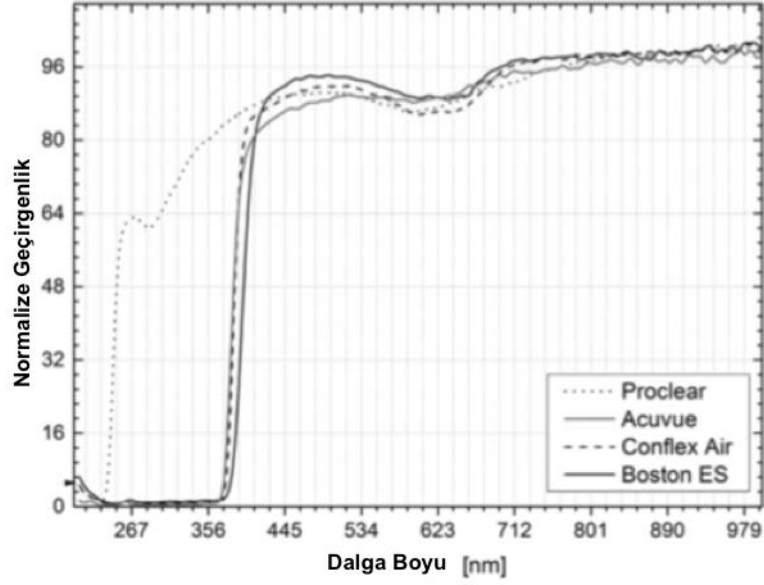
Şekil 5.22 ve 5.23’de İncelenen tüm numuneler için serbest hacim V_f 'nin büyüklüğü ve serbest hacim f_v 'nin fraksiyonu görülmektedir.



Şekil 5.22. Kontakt lens örnekleri için ortalama serbest hacim V_f boyutu: (1) Proc lear; (2) Acuvue; (3) Boston ES; (4) Konflex Havası.



Şekil 5.23. Kontakt lens örnekleri için serbest hacim f_v/C değerleri: (1) Proc lear; (2) Acuvue; (3) Boston ES; (4) Konflex Havası.



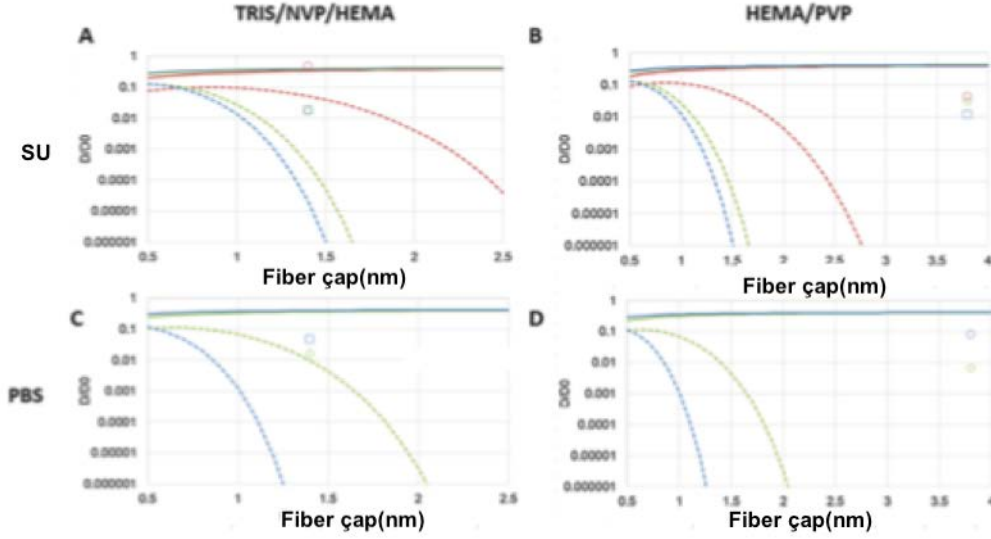
Şekil 5.24. İncelenen malzemelerin geçirgenlik spektrumu (Katarzyna ve ark. 2017).

İncelenen malzemelerin iletim spektrumları sunulmuştur Şekil 5.24'de, tüm sonuçlar 1000 nm dalga boyunda %100 olarak normalize edilmiştir. Gösterildiği gibi, 390e1000 nm arasındaki ışık geçirgenliği tüm numuneler için benzerdir. Mükemmel ışık geçirgenliği, insan gözünün görünür bölgesini, hasta tarafı için neyin önemli olduğunu kapsar. Ayrıca dört kontakt lensin üçü UV-A ile ~ 380 nm arasındaki zararlı UV radyasyonunu durdurur. Proclear olan dördüncü malzeme, sadece UV-C radyasyonunun bir kısmını durdurur. Proclear ve diğer örnekler arasındaki önemli fark, Proclear lensinde silis olmamasıdır. Silikonlar, ~ 350 nm ile 1300 nm aralığında yüksek ışık geçirgenliğine sahiptir ve bileşik içindeki varlığı UV radyasyonunu durdurur. Proclear lens için transmisyon pencereleri UV-C'de 240 nm'de başlar. Diğer örnekler için, yapıda silikon bulunan Acuve, Boston ES ve Conflex Air, geçiş pencereleri ~ 380 nm'de başlamaktadır.

A.F.R. Pimentaa., ve arkadaşları, bu çalışmalarında model sistemler olarak, kontakt lenslerde kullanılan iki materyali, bir poli-hidroksietilmetakrilat (pHEMA) bazlı hidrojel ve silikon bazlı bir hidrojel ve farklı ebatlarda ve şarjlarda üç ilacı seçmişlerdir ve bunlar klorheksidin (chlorhexidine), levofloksasin(levofloxacin) ve diklofenak(diclofenac) şeklindedir. Denge bölünme katsayıları, su (pH 5.6) ve PBS (pH 7.4) kullanılarak farklı iyonik kuvvet ve pH'da belirlenmiştir. Ölçülen bölüm katsayıları, C.J. Radke grubunun ortaya koyduğu yaklaşımı izleyen bir iyileştirme faktörü getirilmesiyle hidrojeldeki polimer hacminin fraksiyonuyla ilişkili olduğu

durum da göz önüne alınarak hesaplanmıştır (Kotsmar ve diğerleri, 2012; Liu ve diğerleri, 2013). Bu faktör, sırasıyla sert küre büyüklüğünün dışlanması, elektrostatik etkileşimler ve spesifik çözünen adsorpsiyonu olarak üç faktör E_{HS} , E_{el} ve E_{ad} şeklinde ayrışabilir. E_{HS} ve E_{el} 1 'e yakınken, her durumda $E_{ad} > 1$ olacaktır. Bu durum, ilaçlar ve hidrojeller arasında güçlü spesifik etkileşimler olduğunu göstermektedir. Adsorpsiyon, güçlü hidrojen bağlanmasından dolayı suda, silikon bazlı hidrojel üzerinde klorheksidin (chlorhexidine) için maksimumdur. Etkili difüzyon katsayıları D_e , ilaç salım profillerinden belirlenmiştir. Adsorbe edilmemiş çözünenlerin difüzyon katsayılarının tahminleri $D = D_e \times E_{ad}$, polimerik membran ile spesifik bir etkileşimin olmadığı durumda çözünen difüzyon teorileriyle karşılaştırmaya izin vermiştir (A.F.R. Pimentaa., ve ark. 2016).

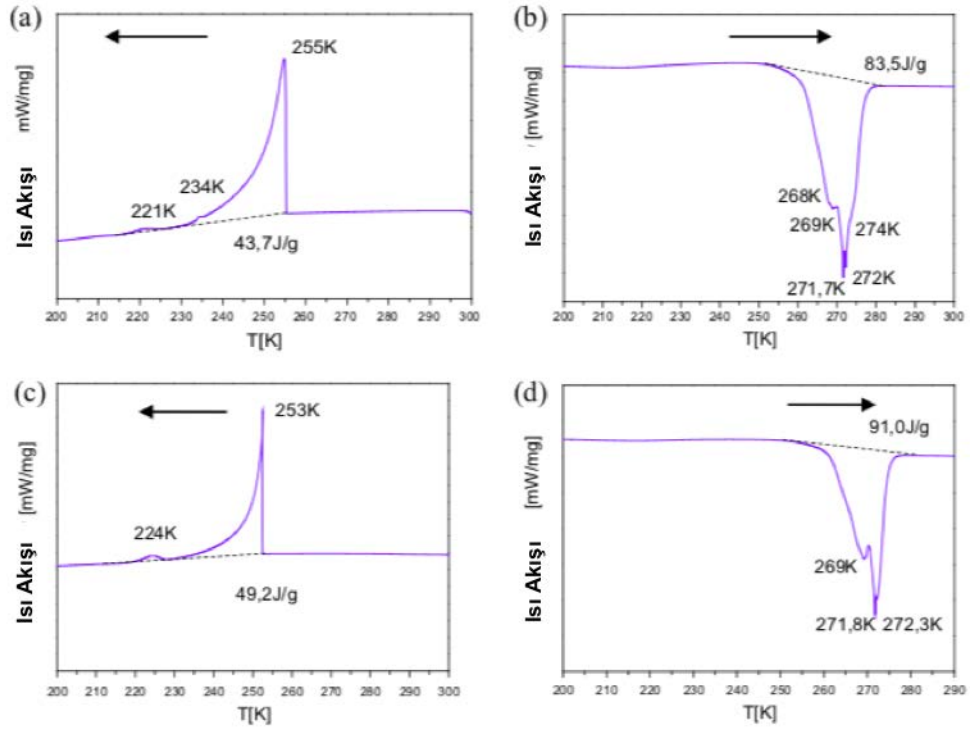
Ölçülen değerlere dayanan göreceli farklılıklar, D/D_0 ve suya ve PBS içine batırılmış her hidrojelde her çözünen madde için Ogston ve Phillips modelleriyle öngörülen göreceli farklılıklar arasındaki karşılaştırma, elyaf yarıçapının bir fonksiyonu olarak sunulmuştur (Şekil 5.25). Bu rakamdan, Ogston modelinin, D/D_0 değerlerini, elyaf yarıçapından neredeyse bağımsız olarak ve Phillips modelinden çok daha yüksek değerlerde verdiğini söyleyebiliriz. Bu son model, fiberin yarıçapı, çözünenin yarıçapından önemli ölçüde daha büyük olduğunda D için boş değerler öngörür; bu, bu durumda, Phillips modelinin artık geçerli olmadığı anlamına gelir. Bu nedenle, geniş bir fiber yarıçapı (3.8 nm) ile karakterize edilen HEMA/PVP hidrojelinde, deneysel D/D_0 değerleri Ogston modelinde öngörülen değerlerden daha küçüktür ve Phillips modeliyle tanımlanamaz.



Şekil 5.25. Deneysel göreceli yayılım (semboller), D/D_0 ve Ogston modeliyle elde edilen teorik değerler (tam çizgiler), Philip model (kesikli çizgiler) TRIS / NVP / HEMA (a ve c) 'de CHX (kırmızı), LVF (yeşil) ve DIC (mavi) ve içine batırılmış HEMA / PVP (b ve d) için su ve PBS içinde, fiber yarıçapının bir işlevi olarak (A.F.R. Pimentaa., ve ark. 2016).

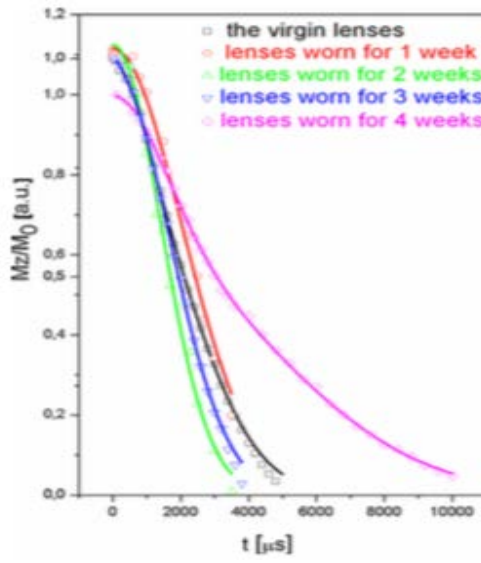
A. Wozniak-Braszak., ve arkadaşları bu çalışmada, hidrojel kontakt lens Bausch & Lomb Soflens 59'un ve 1, 2, 3 ve 4 hafta boyunca takılan lenslerin termal özelliklerinin moleküler dinamikleri ve termal özellikleri üzerine karşılaştırmalı bir çalışma sunmaktadır. Lensler, ağırlıkça %59 oranında su içeren poli (2-hidroksietil metakrilat) pHEMA ve poli (N-vinil pirolidon) PVP'nin bir hidrofilik kopolimeri olan hilafilcon B maddesinden yapılmıştır. Yumuşak kontakt lenslerde bulunan suyun moleküler dinamiklerini incelemek için NMR rezonans ve rezonans dışı teknikler uygulanmıştır. Ölçümler, 303 K sıcaklıkta 30.2 MHz frekansında çalışan bir darbe spektrometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Etkin manyetik alanındaki denge mıknatıslanmasının değerine dayanarak hareket parametrelerini ölçmek için yeni bir yöntem tarif edilmiştir. NMR rezonans sonuçlarını analiz etmek için, S^2 parametresi ve etkin korelasyon süresinin belirlenmesi için Lipari-Szabo spektral yoğunluk fonksiyonu ile modelsiz bir yaklaşım kullanılmıştır. Hidrojel kontakt lenslerin termal özellikleri, diferansiyel tarama kalorimetresi DSC kullanılarak karakterize edilmiştir. Kontakt lens kullanım süresinin, üretici tarafından belirtilen sürenin ötesine uzatılmayacağı bu çalışma ile gösterilmiştir (A. Wozniak-Braszak., ve ark. 2016).

Şekil 5.26'da bakir Soflens 59 kontakt lensleri için elde edilen DSC soğutma ve ısıtma termogramlarını göstermektedir. DSC soğutma eğrisinde (Şekil 5.20(a)) geniş bir ekzotermik zirve gözlenmiştir, en fazla yaklaşık 255 K dır. Daha düşük bir sıcaklıkta, en yüksek tepe değeri yaklaşık 234 K ve 221 K olan diğer iki düşük alt genlik tepe noktası araştırmacılar tarafından gözlenmiştir. Gözlenen zirvelerin, 273 K sıcaklıkta normal koşullar altında donmayan ve sıvı halde normal donma sıcaklığının altında kalan farklı bağlı su fraksiyonlarının (biyopolimer ile etkileşime giren) fraksiyonlarının donmasıyla ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Dondurucuya bağlı su kristalizasyonunun ekzotermik pikin integral alanı entalpi değişime eşdeğerdir ve 43.7 J / g'dir. DSC ısıtma eğrisi, Şekil 5.20(b)'de sunulmuştur. Veriler, suyun katı fazının erimesi ile bağlantılı geniş bir keskin endotermik tepe göstermektedir. Erime zirvesi tekdüze değildir ve farklı su fazlarının erimesine ayrıştırılabilir. 268 K, 269 K, 271,7 K, 272 K, 274 K sıcaklıklarda, maksimum değerlerde belirgin erime tepe noktaları gözlenmiştir. Erime entalpi, erime zirvesinin alanından hesaplanmış ve yaklaşık 83.5 J / g olarak rapor edilmiştir.

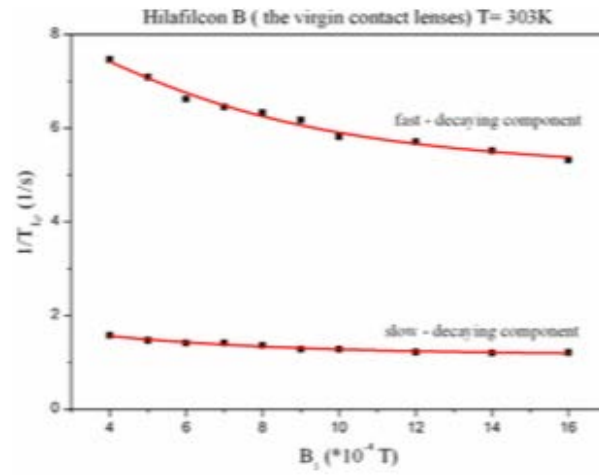


Şekil 5.26. Sırasında elde edilen DSC termogramları: (a), (c) soğutma; (b) ve (d) sırasıyla 4 hafta boyunca takılan kontakt lensler için ısıtma (A. Wozniak-Braszak., ve ark. 2016).

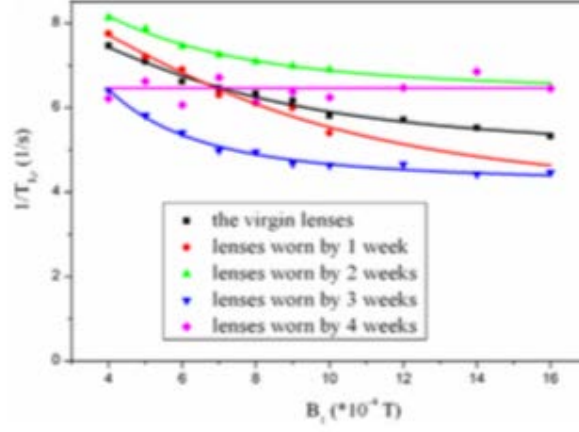
193 K'ye kadar soğutma sırasında elde edilen ve daha sonra kontakt lensler için 333 K'ye kadar ısıtılan DSC termogramları, 4 hafta boyunca giyilen Soflens 59, Şekil 5.26(c) ve (d)'de sunulmuştur. İlk soğutma eğrisinde, maksimum yaklaşık 253 K olan geniş bir ekzotermik tepe gözlenmiş, daha düşük genlikli daha düşük sıcaklık pik, yaklaşık 224 K da gözlenmiştir. Ekzotermik pikin alanı, entalpi değişime eşdeğerdir ve 49.2 J / g olarak rapor edilmiştir. DSC ısıtma eğrisi, Şekil 5.26(b)'de gösterilmiştir. Suyun erimesi ile bağlantılı geniş endotermik pik, aşağıdaki maksimum değerlerde sırasıyla 269 K, 271.8 K, 272.3 K sıcaklıkta ayırt edilebilirliği gözlenmiştir.



Şekil 5.27. Spin-spin gevşeme zamanlarının ölçümü için deneyde elde edilen mıknatıslanma bozulmalarını göstermektedir. 1, 2, 3 ve 4 hafta boyunca takılan virgin kontakt lensler için spin-spin gevşeme süresi T_2 'nin ölçümü için deneyde elde edilen mıknatıslanma bozunumu ölçümü.



Şekil 5.28. Virgin kontakt lenslerde iki bileşen için gevşeme örneği $1/T_{1q}$ B_1 alanın genlik fonksiyonuna bağlı dağılımı.



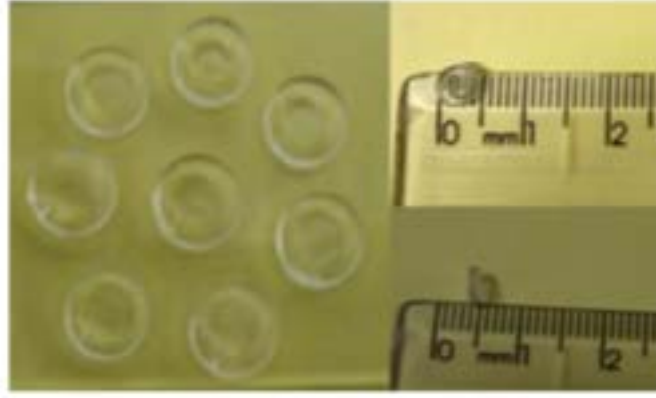
Şekil 5.29. B₁ alan genliğinin ve gevşeme oranını 1/T'nin bir fonksiyonu olarak 1, 2, 3 ve 4 hafta boyunca takılan virjin kontakt lenslerin dağılım profillerini göstermektedir (A. Wozniak-Braszak., ve ark. 2016).

Sunulan DSC ve NMR sonuçları, hidrojel lenslerin fiziksel özelliklerinin kullanım sırasında değiştiğini doğrulamaktadır. Çalışma, konvansiyonel hidrojel kontakt lenslerde suyun moleküler dinamiklerini anlamayı sağlar ve böylece hidrojel kontakt lenslerin yaşlanma sürecine ilişkin bazı görüşler sunar. DSC eğrilerinin analizi, yeni lenslere (ağırlıkça%71) kıyasla, 4 hafta boyunca giyilen lens için serbest suya bağlı su oranında bir artış göstermektedir (ağırlıkça%83). NMR sonuçlarının analizi, 4 hafta boyunca takılan lensler için moleküler dinamiklerin kesin bir modifikasyonunu gösterir. Sonuçlar, kullanıcının üretici tarafından önerilen lensin kullanım süresini geçmemesi gerektiğini göstermektedir.

M.F. Passos, ve arkadaşları, bu çalışmada, Poli (2-hidroksietil metakrilat) (pHEMA) hidrojelleri tıbbi uygulamalar için uygun malzemeler olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada yapısal karakterizasyon, kinetik, sentez, fiziksel özellikler ve bu malzemelerin hücre canlılığı bildirilmiştir. Sistem, çözücü veya çapraz bağlayıcı madde yokluğunda serbest radikal polimerizasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Hidrojeller, mükemmel boyutsal stabilite ve yüksek termal stabilite (738 K), yaklaşık 375 K cam geçiş sıcaklığı ve etanolde%66 ± 4 şişme derecesi ile elde edilmiştir. 2-hidroksietil metakrilat monomerinin C = C çift bağının dönüşümü, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi ile doğrulanmıştır. Sonuçlar pHEMA'da yoğun ve pürüzlü morfolojileri, yüksek moleküler etkileşimlerin varlığını ve çeşitli organik çözücülere iyi direnç gösterdiğini bildirmiştir. Bu malzemelerin

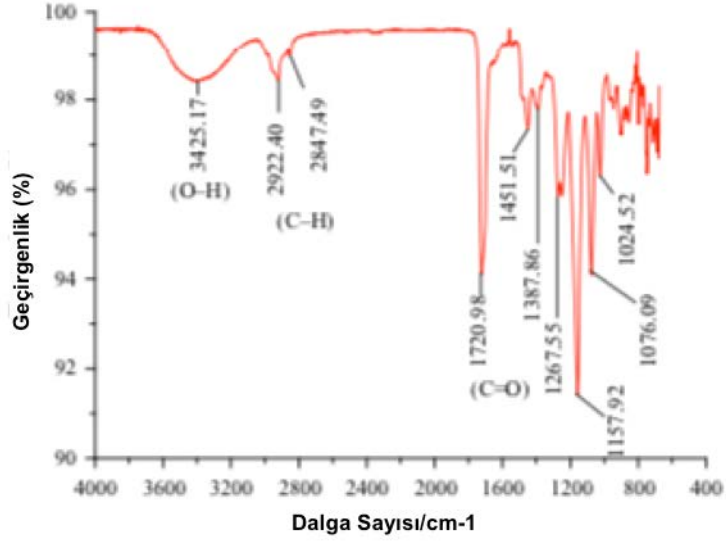
biyomedikal uygulama için büyük potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (M.F. Passos, ve ark. 2016).

Bu çalışmada pHEMA, retikülasyon ajanları ve çözücülerin yokluğunda çift fonksiyonlu bir başlatıcı kullanılarak radikal polimerizasyon ile elde edilmiştir. Elde edilen numune ölçütü 5 mm çapında ve 1 mm kalınlığında bir disk şeklindedir. Örnekler iyi boyutsal stabilite, şeffaflık ve esneklik özellikleri oldukça tatmin edicidir (Şekil 5.30.)



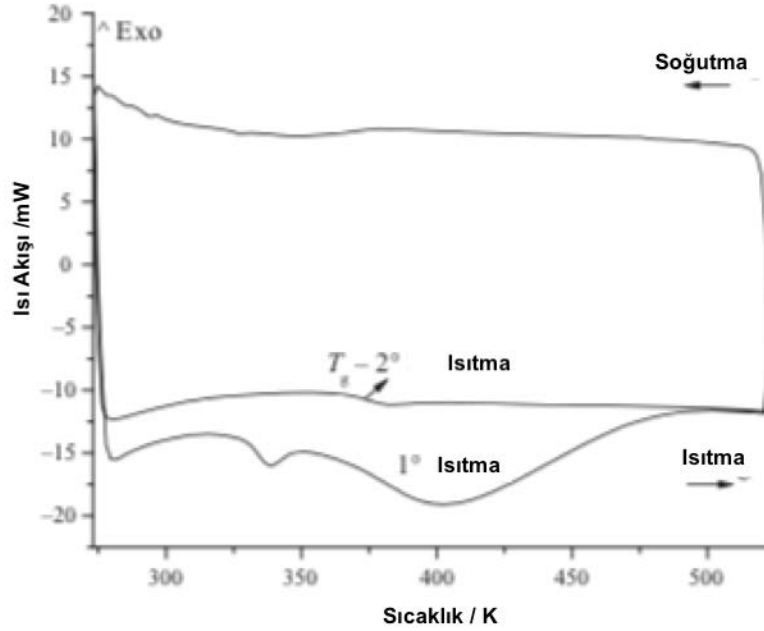
Şekil 5.30. DSC hücresindeki radikal polimerizasyon ile elde edilen pHEMA hidrojelleri (M.F. Passos, ve ark. 2016).

PHEMA'nın kimyasal yapısı ve C = C çift bağının dönüşümü FTIR ile doğrulanmıştır (Şekil 5.31). FTIR analizi, HEMA monomerinin yüksek dönüşümlerini önermiştir. FTIR spektrumu, hidroksil (OH) gruplarının gerilmesine bağlı 3200-3600 cm⁻¹ aralığında karakteristik bantlar göstermiştir.



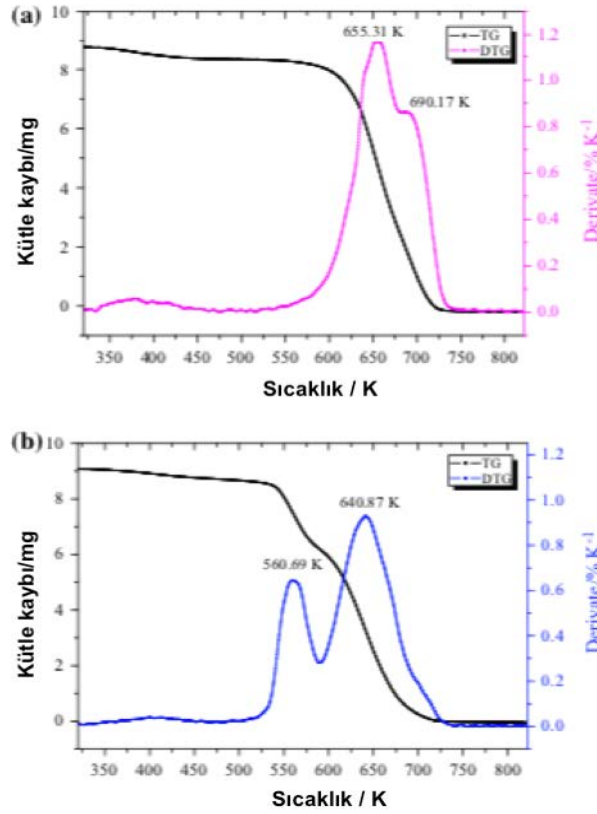
Şekil 5.31. pHEMA'nın FTIR spektrumu (M.F. Passos, ve ark. 2016).

DSC eğrisinden elde edilen sonuçlar (Şekil 5.32), ilk ısıtmada monomerlerin ve uçucu kalıntıların varlığını göstermiştir. Bu kirlilikler, malzemenin termal tarihi ortadan kaldırıldıktan sonra buharlaşmıştır (2. ısıtma). Bir amorf polimerin oluşumu da gözlenmiştir.

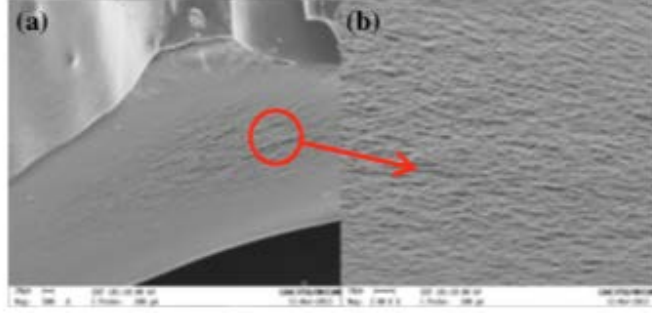


Şekil 5.32. 10 K dk-1'de ısıtma ve soğutma altında pHEMA'nın DSC eğrisi (M.F. Passos, ve ark. 2016).

Şekil 5.33, radikal polimerizasyon (a) ve ticari pHEMA numunesi (b) (Sigma-Aldrich) ile elde edilen pHEMA numunesinin kütle kaybı eğrilerini (TG) ve bunun türevini (DTG) göstermektedir. Her iki malzemede de üç seviye gözlenmiştir: ilk eşik, hidrojel ağı (373 K) üzerinde fiziksel olarak adsorbe edilen suyun buharlaşması ve artık monomerlerin mevcudiyeti; ikinci ve üçüncü seviyeler, polimer zincirlerinin kopması ile ilgili olabilir şeklinde araştırmacılar tahminde bulunmuşlardır. Ticari pHEMA'nın kütle kaybının başlangıç sıcaklığı (Şekil 5.33(b), 352 K ve maksimum 728 K dir. Radikal polimerizasyon ile elde edilen pHEMA için (Şekil 5.33(a), bu değerler sırasıyla 345 ve 738 K'dır. Bu sonuçlar, bu çalışmadan elde edilen pHEMA zincirinde daha yüksek artık monomerler adsorbe edilmiş su içeriği (Şekil 5.33(a)) ve ticari pHEMA'ya göre daha yüksek bir termal stabilite (Şekil 6(b)) göstermektedir.



Şekil 5.33. Termogravimetri (TG) ve türev termogravimetri (DTG) radikal polimerizasyonu ve b ticari pHEMA (Sigma-Aldrich) ile elde edilen bir pHEMA eğrileri (M.F. Passos, ve ark. 2016).

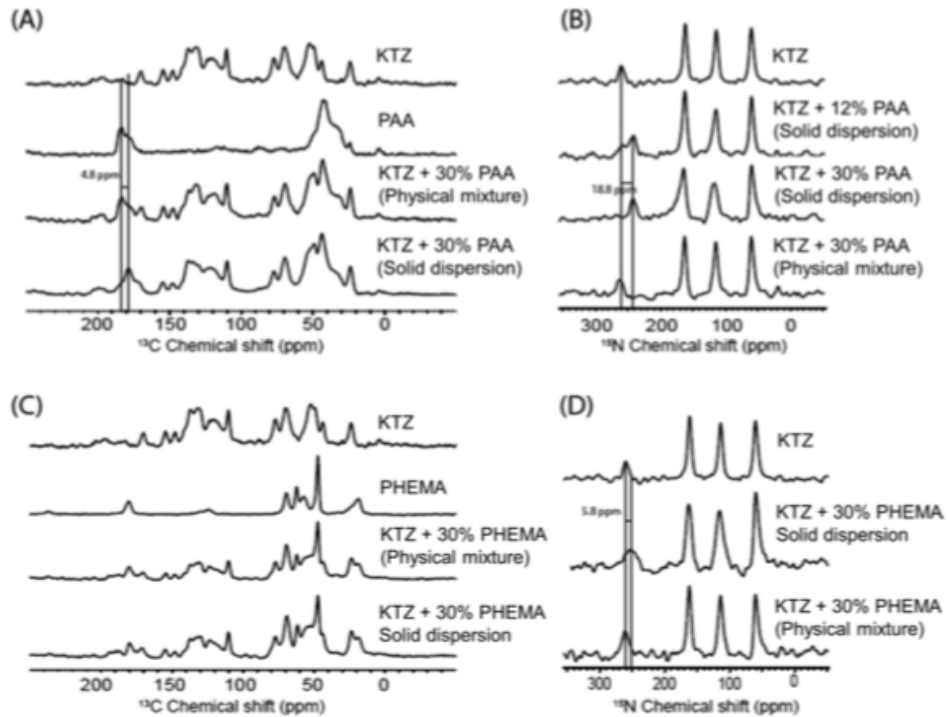


Şekil 5.34. pHEMA'nın taramalı elektron mikroskopisi: (a) pHEMA örneğinin yumuşak ve kompakt bölgeleri gösteren eğik bir görünümü. (b) pHEMA numunesinin merkez bölgede yüksek pürüzlülüğü göstermesi (M.F. Passos, ve ark. 2016).

Pinal M., ve arkadaşları bu çalışmada, spesifik ilaç – polimer etkileşimlerinin (iyonik veya hidrojen bağı) amorf katı dispersiyonlarının (Amorphous solid dispersion, ASD) Moleküler mobilite modeli üzerine etkilerini araştırmıştır. Zayıf bir bazik ilaç olan ketokonazol (ketoconazole, KTZ) ASD'ler, her bir poli (akrilik asit) (PAA), poli (2- hidroksietil metakrilat) (PHEMA) ve polivinilpiroli(PVP) şeklinde hazırlanmıştır. İlaç-polimer etkileşimleri kızılötesi(IR) ve katı-hal Nükleer Manyetik Rezonansla ile değerlendirilmiştir. Dielektrik spektroskopisi ile ölçülen moleküler mobilite ve kristalleşme başlangıcı, diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ve değişken sıcaklıktaki X-ışını difraktometrisi (VTXRD) ile izlenmiştir. KTZ, PAA ile iyonik etkileşimler, PHEMA ile hidrojen bağı ve PVP ile zayıf dipol – dipol etkileşimleri ortaya konmuştur. Ek olarak, iyonik etkileşimlerin mevcudiyeti, polimer konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak mobilitede çarpıcı ve orantısız bir düşüşe de çevrilmiştir. Hem DSC hem de VTXRD temelinde, daha yüksek kristalleşme başlangıç sıcaklığına çevrilmiş etkileşimin kuvvetinde bir artış ve kristalleşme miktarında bir düşüş olduğunu gözlemlemişlerdir. Daha güçlü ilaç-polimer etkileşimleri, moleküler mobiliteyi azaltarak, kristalleşme derecesinin yanı sıra kristalleşme başlangıç sıcaklığını da geciktirebilir olduğu bu çalışmada vurgulanmıştır (Pinal ve ark. 2015).

Bu çalışmada araştırmacılar İlaç-polimer etkileşimleri ayrıca katı hal NMR spektrumu kullanılarak değerlendirmiştir. Şekil 5.35, seçilen KTZ-polimer ASD'lerin, fiziksel karışımların ve ayrı bileşenlerin ^{13}C ve ^{15}N NMR spektrumlarını göstermektedir. Beklendiği gibi, fiziksel karışımlarda ilaç inte polimer

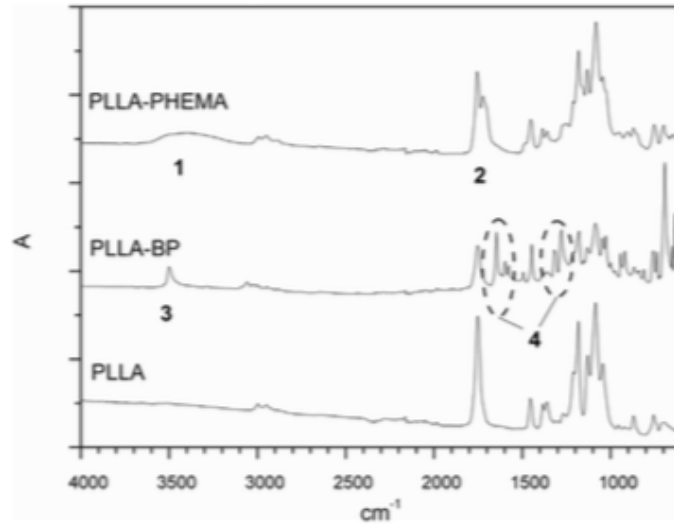
etkileşimlerinin olmaması göz önüne alındığında, fiziksel karışımların ^{13}C ve ^{15}N spektrumları, ayrı ayrı bileşenlerin spektrumlarının bir toplamıdır. PAA'nın karboksilat karbonuna atanan rezonans için, ASD'nin ^{13}C spektrumu (Şekil 5.35(a)), fiziksel karışıma (183.5 \rightarrow 179.2 ppm) göre daha yüksek bir frekansa 4.8 ppm kayma göstermiştir. Bu sonuç, IR spektrumunda gözlenen daha önce tartışılan karboksilat zirvesi ile tutarlıdır ve ayrıca PAA molekülleri içerisinde dimerik H-bağının bozulmasının meydana geldiği sonucunu destekler. ^{13}C spektrumunda gözlenen koruma etkisi, bu bozulmanın bir sonucudur ve bu nedenle daha yüksek bir frekansa kayma beklenir. PAA'nın iyonlaşması, polimer-polimer etkileşimlerinin dimerik PAA H-bağının bozulması yoluyla zayıflamasıyla sonuçlanacaktır. Bu ASD'deki iyonize karboksilat ve $\text{N}^+\text{-H}$ germe IR bantları da PAA'nın en azından kısmi iyonlaşmasına işaret eder. ^{13}C karbonil rezonansları tipik olarak, bir karboksilik asit grubunun deprotonasyonu üzerine düşük frekansa doğru bir deşerte düşürme eğilimi göstermesine rağmen, bu iyonlaşma etkisi H-bağ kaybı ile kısmen dengelenebilir. Spektral örtüşme (Şekil 5.35(a)), bu etkinin daha ayrıntılı araştırılmasını önler.



Şekil 5.35. ^{13}C ve ^{15}N katı hal NMR spektrumları, KTZ-PAA (a, b) ve KTZ-PHEMA (c, d) amorf sistemlerinde kimyasal kaymadaki değişiklikleri gösterir (Pinal ve ark. 2015).

Poveda-Reyes, ve arkadaşları, Poli (L-laktik asit) (PLLA) mikrofiberleri, 2-hidroksietil metakrilatın (HEMA) graft fotopolimerizasyonu ile fiber yüzeyine işlevselleştirmesi üzerine çalışmışlardır. Buna göre aşılı lifler enzimatik olarak jelleşen tiramin-ikame edilmiş jelatine kolaylıkla dağıldığı ve sonraki jelatin çapraz bağlanmasını engellemeden homojen bir dispersiyon oluşturduğu bu çalışmada rapor edilmiştir. Elde edilen enjekte edilebilir hidrojeller, modifiye edilmemiş fiberlere dayanan analoglara kıyasla geliştirilmiş mekanik özellikler araştırılmıştır. Ayrıca, PHEMA PLLA lifleri üzerine aşılama, hidrojel içinde hücre canlılığı ve çoğalmasını tehlikeye atmadığı gözlenmiştir. Yeni enjekte edilebilir hidrojeller, yumuşak dokuların yenilenmesi için substrat olarak gelişmiş bir potansiyel sunmakta olduğu vurgulanmıştır (Poveda-Reyes, ve ark. 2015).

Şekil 5.36'da araştırmacıların sunduğu üzere, FTIR ve ¹H-NMR analizi, PLLA mikrofiberlerinin PHEMA ile aşıldığını doğrular. PLLA mikro lifleri, PLLA-BP aktif mikro lifleri ve PLLA-PHEMA aşılansmış mikro liflerinin FTIR spektrumları, PLLA-PHEMA yüzeyinde ortaya çıkan 3500 cm⁻¹'de geniş bir bandın görünümünü Liflerin üzerine aşılansan PHEMA zincirlerindeki ilave -OH gruplarından göstermektedir. Üst üste binmiş C = O germe bantları, 1750 cm⁻¹'de, sırasıyla PLLA ana zincir ester bağlarından ve PHEMA tekrarlayan birimlerinden kaynaklanan iki farklı tipte karbonil grubunun varlığını göstermektedir.



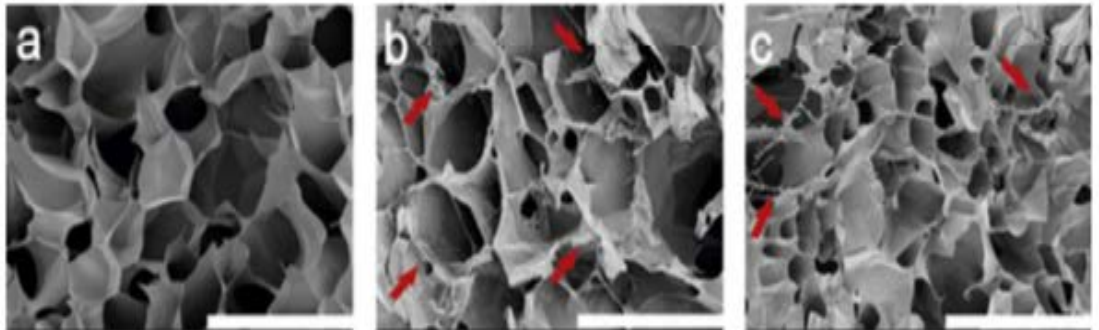
Şekil 5.36. PLLA mikrofiberleri, benzofenonla aktive edilmiş fiberlerin (PLLA-BP) ve PLLA-PHEMA aşılı mikrofiberlerinin FTIR spektrumları (Poveda-Reyes, ve ark. 2015).

Elde edilen hidrojellerin, gevşek PLLA lifleri olan ve olmayan makroskopik yönü, Şekil 5.37'de görülebilir. PLLA lifleri olan hidrojeller, saf jelatin jelden daha beyazımsı bir renk ile ayırt edilebilir. Bununla birlikte, iki tip fiber kompozit arasında renk veya homojenlik açısından hiçbir fark makroskopik olarak tespit edilemez.



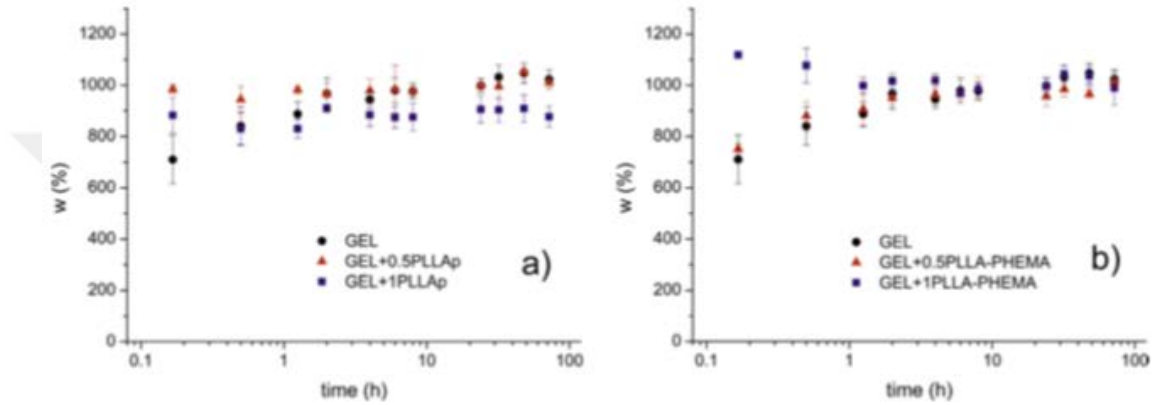
Şekil 5.37. Suda şişen hidrojellerin 25 ° C'deki makroskopik görüntüsü: GEL, GEL + 1PLLAp ve GEL + 1PLLAp-PHEMA (Poveda-Reyes, ve ark. 2015).

Şekil 5.38(a), saf jelatin-tiramin çapraz bağlı hidrojelin mikro yapısını göstermektedir. GEL, hücrenin hayatta kalması ve doku yenilenmesi için ihtiyaç duyulan su ve besin difüzyonuna izin veren, yaklaşık 20 mm gözenekli, açık ve düzenli bir gözenekli yapı sergiler. PLLA mikrofiberleri jelatin matrisine gömüldüğünde, hidrojel içinde iyi dağıtılmış liflerle daha heterojen bir matris elde edilir (Şekil 5.38(b) ve (c)'deki kırmızı oklar). PLLA elyaflarını içeren hidrojeller, daha geniş bir gözenek boyutu dağılımına sahiptir; burada saf jelatinden daha büyük gözenekler, çok daha küçük gözeneklerle birleştirilerek daha az düzenli bir yapı ortaya çıkar.



Şekil 5.38. (a) GEL, (b) GEL+1PLLAp ve (c) GEL+PLLAp-PHEMA kesitlerinin 1 kV'da SEM görüntüleri. Kırmızı oklar PLLA liflerini işaretler. Tüm resimlerdeki beyaz ölçek çubuğu 50 mm'ye karşılık gelir (Poveda-Reyes, ve ark. 2015).

GEL + PLLAp ve GEL + PLLA-PHEMA kompozitlerinin yeniden absorpsiyon eğrileri sırasıyla Şekil 5.39(a) ve Şekil 5.39(b)'de görülebilir. Yeniden emilim oldukça hızlıdır ve her iki serideki PLLA liflerinin yeniden emilim sürecini hızlandırdığı, kompozitler için dengeye 2 saat içinde ulaşıldığı için yeniden emilim işlemini hızlandırdığı ve saf jelatin için daha uzun bir süre gerekli olduğu görülmektedir. Bu, liflerin bir dereceye kadar kurduğunda jelatin gözeneklerinin çökmesini önlediği, jelatin matrisi boyunca suyun difüzyonunu kolaylaştırdığı ve daha yüksek rekürasyon hızlarına yol açtığı gerçeğine bağlanabilir.

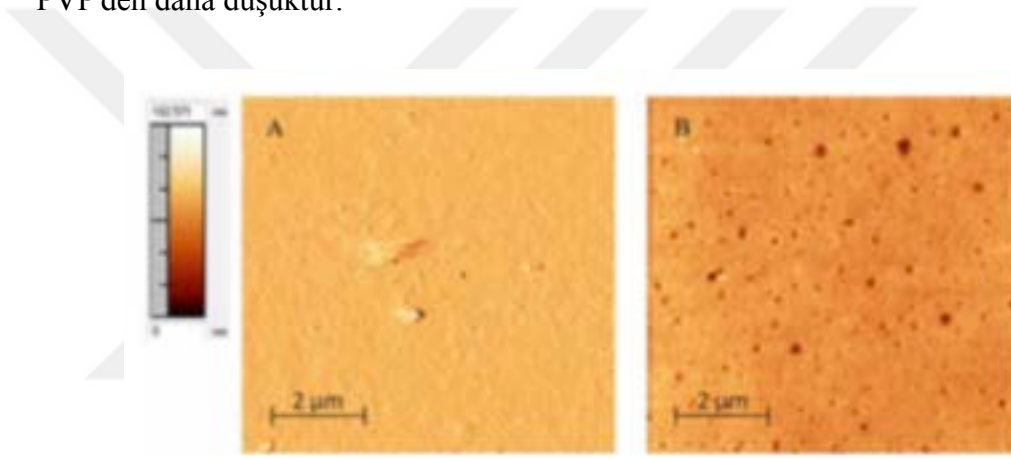


Şekil 5.39. (a) GEL + PLLAp kompozitlerinin ve (b) GEL + PLLA-PHEMA kompozitlerinin 37 ° C'de DPBS içerisinde %0.02 sodyum azid (sodium azide) ile yeniden absorpsiyon eğrileri (Poveda-Reyes, ve ark. 2015).

Paradiso ve arkadaşları, çalışmalarında iki tip polimer araştırmışlardır. Bu polimerler poli-hidroksietilmetakrilat (pHEMA) bazlı hidrojel ve bir silikon hidrojel şeklindedir. Silikon hidrojel, TRIS'in silikon (3-tris (trimetilsililoksi) sililpropil 2-metilprop-2-enoat) ihtiva eden bir hidrofobik monomer olan TREM'in pHEMA'ya eklenmesinden elde edilmiştir. Bu çalışmada, her iki hidrojel, ilaç çözeltilerine batırılarak bir antibiyotik (levofloksin-asin) ve bir antiseptik (klorheksidin) ile yüklenmiştir. Hidrojel özelliklerinin lens malzemeleri için talep edilen aralıkta olduğu araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir. Her iki ilacın da hidrojellerden salınma profilleri elde edilmiş olup nihai ilaç / polimer etkileşimleri, Raman spektrumları yardımı ile değerlendirilmiştir. Gözdeki koşulları taklit etmek için geliştirilen matematiksel bir model, çalışılan sistemlerin in vivo etkinliğini tahmin etmek amacıyla deneysel sonuçlara uygulanmıştır. Araştırmacılar, serbest bırakma profilleri, ticari göz damlaları uygulamasından elde edilenlerle karşılaştırmışlardır. pHEMA bazlı bir hidrojel, kontrollü bir levofloksasin (levofloxacin) salınımı elde

etmek için en iyi materyal olarak göstermişlerdir. Klorheksidin (chlorhexidine) durumunda, silikon hidrojel daha iyi sonuçlara yol açtığı vurgulanmıştır. Araştırmacıların her iki durumda da elde ettikleri sonuçlar, bu malzemelerin günlük olarak kullanılabilir terapötik kontakt lenslerin hazırlanmasında yeterli olduğunu göstermektedir (Paradiso ve ark. 2014a).

Hidrojellerin yüzeyinin AFM görüntüleri, Şekil 5.40'da verilmiştir. Her iki yüzey arasındaki en önemli fark, TRIS/NVP/HEMA yüzeyinin görüntüsünde gözlenen nano gözenekli yapıdır. Bu yüzeydeki nano gözlerin varlığı, bu polimer tarafından gösterilen daha yüksek şişme kapasitesi ile tutarlıdır ve pürüzlülükte bir artış anlamına gelmez; aksine, TRIS/NVP/HEMA yüzeyinin pürüzlülüğü HEMA/PVP'den daha düşüktür.

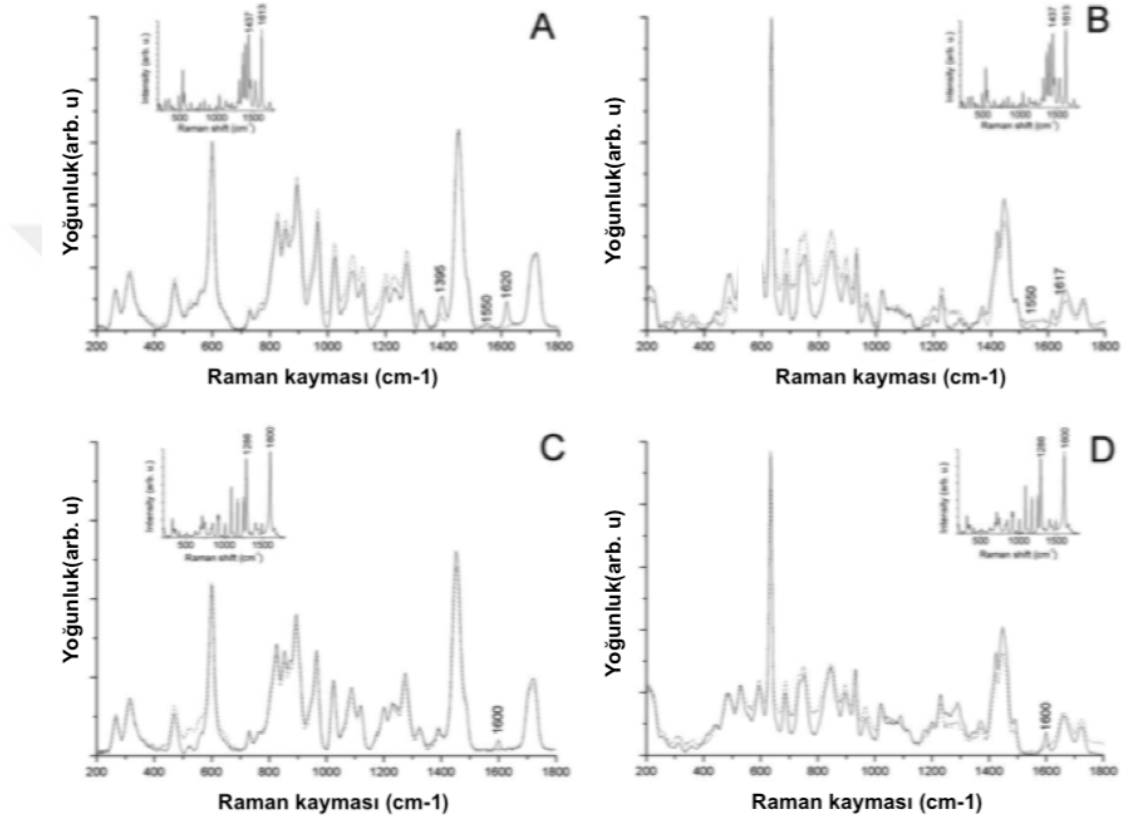


Şekil 5.40. HEMA/PVP (a) ve TRIS/NVP/HEMA (b) yüzeyinin AFM görüntüleri (Paradiso ve ark. 2014a).

Şekil 5.41'de (ekler) gösterilen HEMA/PVP ve TRIS/NVP/HEMA hidrojellerinin Raman spektrumları, polimer bileşenlerinin tipik zirvelerini sunar. FTIR spektroskopisi de bu çalışmada uygulanmıştır, ancak spektrum ilacın varlığının herhangi bir etkisini göstermediği araştırmacılar tarafından bildirilmemiştir.

Levofloksasin(levofloxacin) (LVF) tayfi, 1613 ve 1437 cm^{-1} 'de iki yoğun tepe gösterir. Her iki hidrojin spektrumlarını karşılaştırırken [Şekil 5.41 (a, b)], ilaç yüklenmeden önce ve sonra, HEMA/PVP için 1620 ve 1617 cm^{-1} 'e kaydırılmasına rağmen, her iki durumda da en yoğun levofloksasin zirvesi açıkça tanımlanabilir. Ayrıca, pik 1395 cm^{-1} 'de küçük bir zirvenin artması ve 1550 cm^{-1} 'de levofloksasin yüklü HEMA/PVP hidrojelinde küçük bir özelliğin varlığı, ilaç ve hidrojel arasında

elektrostatik etkileşimlerin varlığını göstermektedir. Yüklenen levofloksasin TRIS/NVP/HEMA hidrojel durumunda, sadece 1550 cm^{-1} değerinde bir başlangıç zirvesi tespit edilebilir. Her iki hidrojinin spektrumlarının analizi [Şekil 5.41 c, d)], klorheksidin ile yüklenmeden önce ve sonra, bu iki tepe noktasını, ilaç yüklü TRIS/NVP/HEMA hidrojelinde ve 1600 cm^{-1} 'de (en yoğun olan) küçük bir tepe noktası göstermektedir.

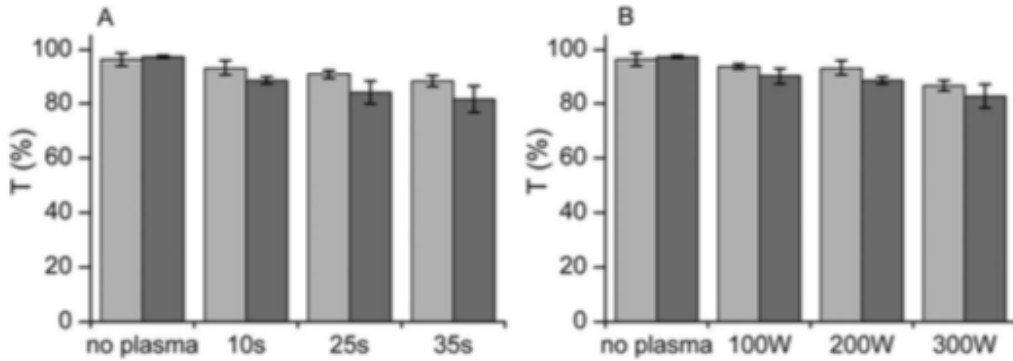


Şekil 5.41. HEMA/PVP (a, c) ve TRIS/NVP/HEMA (b, d) hidrojellerinin Raman spektrumları: kesikli çizgiler ilaç yüklemeyen önce hidrojelleri ve tam çizgiler ilaç yüklemesinden sonra hidrojelleri tanımlamaktadır. (a) HEMA/PVP ve LVF; (b) TRIS/NVP/HEMA ve LVF; (c) HEMA/PVP ve CLX; (d) TRIS/NVP/HEMA ve CHX. Ekler saf ilaçların spektrumunu temsil eder: (a, b) LVF; (c, d) CLX (Paradiso ve ark. 2014a).

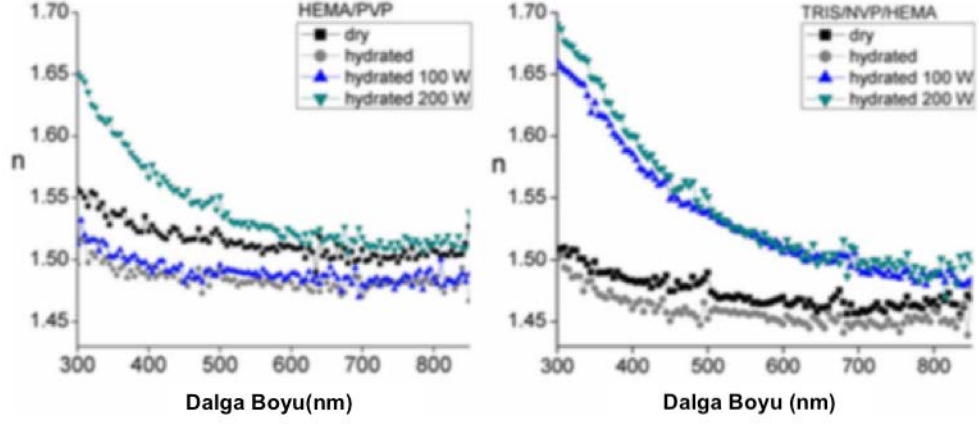
Paradiso ve arkadaşları, azot plazma işleminin daha önce terapötik kontakt lensler için uygun olduğu gösterilen iki ilaç yüklü polimerik formülasyonlar üzerindeki etkisini incelemiştir. Yüzeydeki modifikasyonlar ve optik özellikler ve ilaç salım profillerindeki değişiklikler ve plazma tedavisi ile indüklenen ilaçların antimikrobiyal aktivitelerinin olası kayıpları bu çalışmada değerlendirilmiştir. Elde

edilen sonuçlar, işleme koşullarında, plazma işlemi, mercek yüzeyini bozmadan, ıslanabilirliği ve kırılma endeksini arttırmada faydalı olabileceğini göstermiştir. İlaç dağıtımı açısından, orta güçte (200 W) plazma ışınlama, ilk salım hızını ve salınan ilacın miktarını azaltarak, ilaç aktivitesini koruduğu gözlenmiştir. Daha düşük (100 W) ve daha yüksek güçler için (300 W), işlem lens camları için sırasıyla çok yumuşak ve fazla agresif olduğu için neredeyse hiçbir etki tespit edilememiştir (Paradiso ve ark. 2014b).

Her iki hidrojin plazma muamelesinden önce ve sonra geçirgenliği, sırasıyla Şekil 5.42(a, b) 'de zamanın ve işlem gücünün bir fonksiyonu olarak temsil edilir. Her iki hidrojel için, şeffaflık değerleri, plazma işleminin gücü ve süresi arttığında düzenli olarak azalır. Bu etki TRIS/NVP/HEMA durumunda daha belirgindir. Plazma işleminden önce ve sonra HEMA / PVP ve TRIS/NVP/HEMA hidrojjellerinin kuru ve hidratlanmış numunelerinin elipsometrik verilerinin deneysel sonuçları, Şekil 5.43'de sunulmuştur. Sonuçta ortaya çıkan kırılma endeksleri, görünür bölgede normal bir dağılım davranışı göstermektedir yani kırılma indisi dalga boyu arttıkça azalır. Kırılma indisi hidrasyonla birlikte düşer ve TRIS örnekleri için daha belirgin şekilde plazma işlemiyle artar. HEMA/PVP durumunda, 100 W işlemi kırılma indisini zor etkilemektedir.

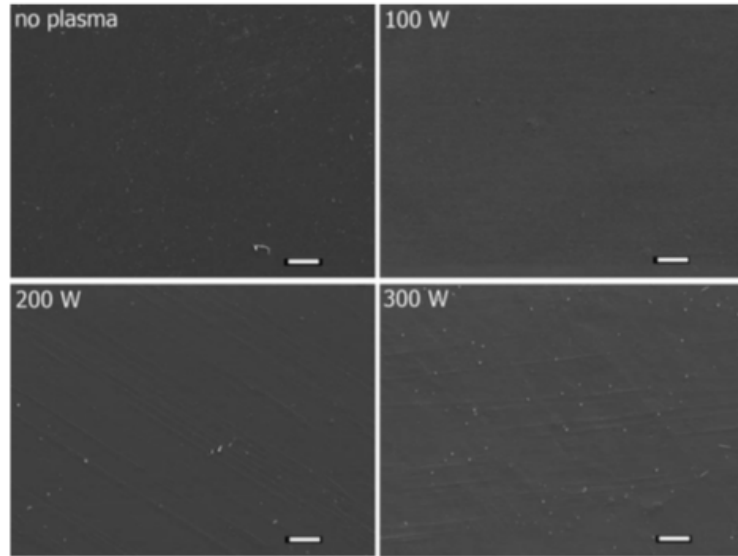


Şekil 5.42. HEMA/PVP (açık gri) ve TRIS/NVP/HEMA (koyu gri) hidrojjellerin geçirgenliğinin plazma işlem süresi bağımlılığı (200 W) (a) ve güç bağımlılığı (10 S) (Paradiso ve ark. 2014b).

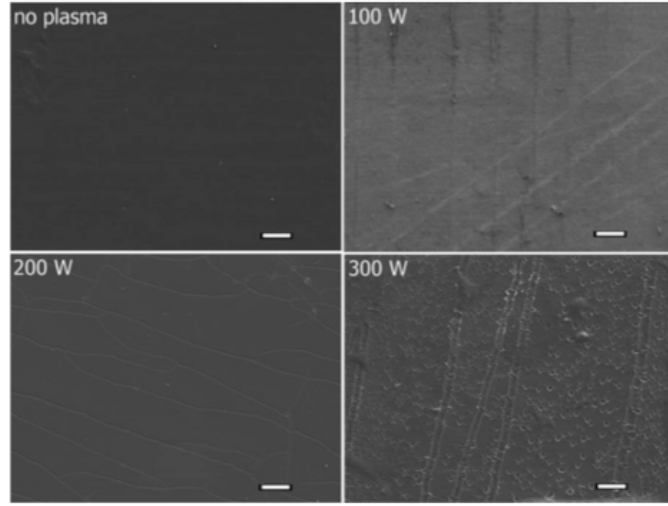


Şekil 5.43. HEMA/PVP ve TRIS/NVP/HEMA hidrojenlerinin kuru ve tamamen hidratlanmış örneklerinin kırılma endeksleri (Paradiso ve ark. 2014b).

Artan güç plazma işlemine verilen her iki hidrojenin yüzey topografyası, Şekil 5.44 ve 5.45'te gösterilen SEM görüntülerinde görülebilir. Her iki malzemenin işlenmemiş örnekleri homojen, pürüzsüz yüzeylere sahipken, plazma işlenmiş olanların topografyalarına sahiptir. HEMA/ PVP'nin yüzeyi sadece 300 W işleminden sonra önemli değişiklikler gösterir. Buna karşılık, yüzey işlemlili TRIS/NVP/HEMA numuneleri, işlemin gücüyle birlikte sayısı ve derinliği artan bir oluk deseni sergiler.

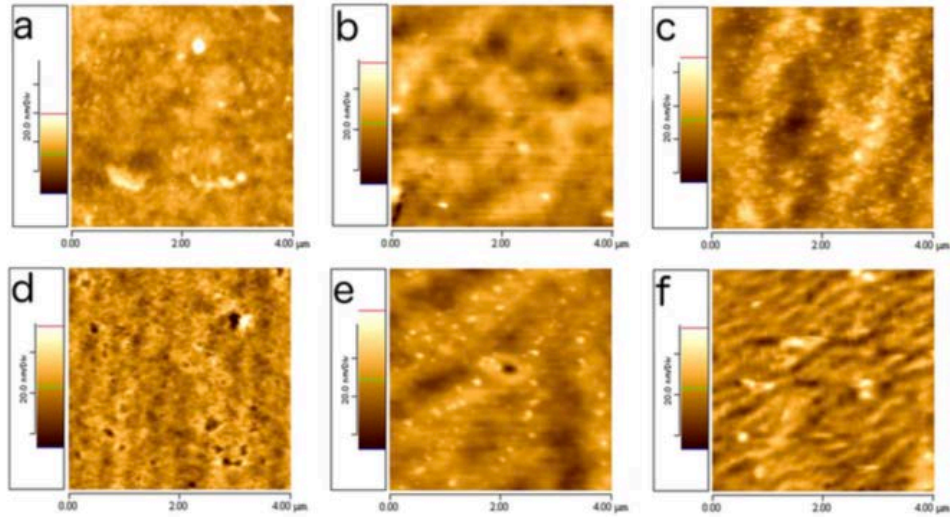


Şekil 5.44. Farklı güçlere sahip 10 sn plazma işleminden önce ve sonra HEMA/PVP örneklerinin SEM görüntüleri: 100, 200 ve 300 W Çubuklar 10 mm'ye tekabül eder.



Şekil 5.45. Farklı güçlere sahip 10 sn plazma işleminde önce ve sonra TRIS /NVP/ HEMA örneklerinin SEM görüntüleri: 100, 200 ve 300 W Çubuklar 10 mm'ye tekabül eder.

Nano ölçekte plazma işlemiyle indüklenen değişiklikleri belirlemek için 200 ve 300 W (10 s) ile muamele edilen numuneler AFM ile analiz edilmiştir. Şekil 5.46'da işlenmiş numunelerin görüntüleri işlenmemiş olanlarla karşılaştırılmıştır. AFM görüntülerinin analizi, 200-W işleminden sonra, her iki numunenin yüzeyinde bir sıkıştırma gözlemlenebileceğini ve TRIS/NVP/HEMA örneğinde, nanoporositenin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.



Şekil 5.46. HEMA/PVP (a, b, c) ve TRIS/NVP/HEMA (d, e, f) örneklerinin AFM görüntüleri (a, d) öncesi ve (b, e) sonrası 200 W ile plazma işlevi ve (c, f) 300 W ile plazma işleminden sonra (Paradiso ve ark. 2014b).

J. Filipecki., ve arkadaşları çalışmalarında, Hidrojel ve silikon-hidrojel polimer kontakt lenslerin serbest hacim deliklerinin belirlenmesini araştırmıştır. Materyal olarak iki tip polimer kontakt lens kullanmışlardır: birincisi hidrojel kontakt lensler Proclear familyası (Omafilcon A), ikincisi ise Biofinity ailesinin silikon-hidrojel kontakt lensi (Comfilcon A) şeklindedir. İncelenen numunelerdeki serbest hacim deliklerinin geometrik boyutlarını ve fraksiyonlarını karakterize etmek için pozitron imha ömür boyu spektroskopisi (Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy, PALS) kullanılmıştır. Serbest hacim büyüklüklerinde ve bunların silikon-hidrojel ve polimer hidrojel kontakt lensler arasındaki fraksiyonları net bir farklılık göstermekte olup, bunlar bu lenslerde oksijen geçirgenliğine bağlı olduğu bu çalışmada vurgulanmıştır. Bunun dışında test kontakt lenslerinde su içeriğinin farklılıklarını göstermek için spektroskopik (orta kızılötesi) MIR ve Raman incelemeleri yapılmıştır (J. Filipecki., ve ark. 2014).

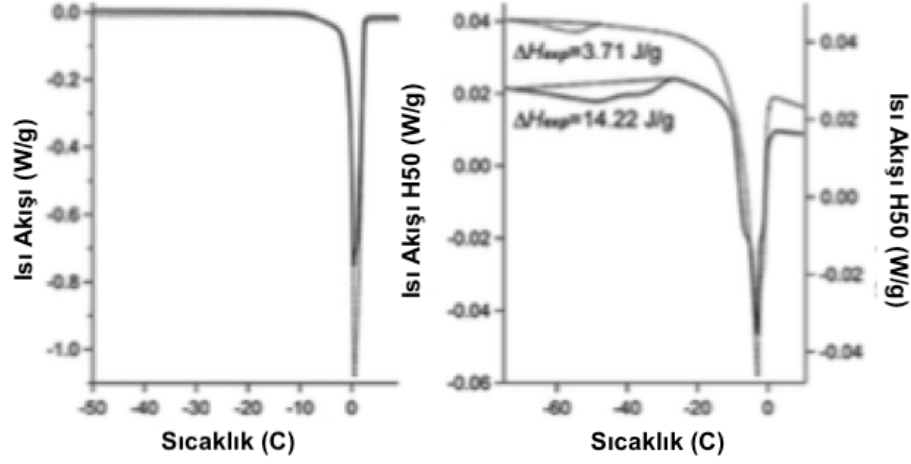
Javier ve arkadaşları çalışmalarında, Hidroksietil metakrilat (pHEMA) ve siloksan kısımları içeren bir silikon hidrojel (Si-Hy) malzemesine dayanan geleneksel bir hidrojel (Hy) 'den yapılan iki tür hidrojel malzemesinde oksijen, su ve Na-Cl iyonlarının taşınması, Moleküler Dinamik Simülasyonlar (MDS) ve deneysel ölçümler arasında karşılaştırma yapılmıştır. 310 K'da ıslak hidrojeller için bilgisayar destekli simülasyonlar yapılmıştır ve %10 ila %40 aralığında denge suyu alımı gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, Si-Hy materyallerinde sulu hidrojel ve hidrofobik siloksan fazlarının, birlikte-sürekli bir yapıya işaret ederek ayrıldığını ve oksijenin ağırlıklı olarak hidrofobik siloksan fazının serbest hacmi boyunca hareket ettiğini göstermektedir. Si-Hy içindeki O₂, su ve Na ve Cl iyonlarının difüzyon katsayısı değerleri, su içeriği ağırlıkça %25'in üzerinde iken kritik hidrojellerden %35'in üzerinde olduğu zaman, geleneksel hidrojellere göre yaklaşık bir kat daha yüksektir; süzülme fenomeni gözlenir. Simülasyonlarla elde edilen oksijen difüzyon katsayısının değeri, potansiyostatik teknikler kullanılarak deneysel olarak bulunan sonuçlara benzer. Bu çalışmada, hidrojellerde gaz taşınımı modellenmesinde ve fizyolojik davranışlarını tahmin etmek ve ayarlamak amacıyla yeni biyomedikal ve teknolojik uygulamalar için yeni polimerik yapılar için yeni polimerik yapılarda uygulanabilir olduğu tespit edilmiştir (Javier ve ark. 2014).

Alastair ve arkadaşları bu çalışmada, Nanoindentasyon (Nanoindentation), kontakt lensler gibi ince hidrojel örneklerinin mekanik özelliklerini doğrudan değerlendirmek için test edilmesi için uygun bir yöntem sunmuşlardır. Burada, çeşitli homojen kalınlık değerlerine sahip poli (hidroksietil metakrilat) (pHEMA) numunelerinin mekanik özelliklerini araştırılmış ve 50 ve 100 radim yarıçaplı küresel girintilerle, numune kalınlığı belirlenirken görünür elastik modülde belirgin bir artış olduğunu belirlemişlerdir. Bu, iyi bilinen girinti kalınlığı etkisinin bir tezahürüdür, ancak diğer malzemelerle görüldenden daha büyük kritik kalınlıklarda meydana gelir. Normalize kalınlığa sahip görünen elastik modülde değişiklik için basit bir ampirik ilişki belirlenir. PHEMA örneklerinden elde edilen ampirik kalınlık düzeltme fonksiyonu, daha sonra hem optik güçler ve hem de kalınlık profillerinden oluşan bir dizi farklı pH üreticisi ve silikon polimerinden üretilen çeşitli üretici firmaların sağladığı bir dizi kontakt lens içindeki kalınlık değişimini düzeltmek için kullanılmıştır. Düzeltme fonksiyonunun, mercek malzemesinden bağımsız olarak dört kontakt lens tipinin tümü için mercek kalınlığına sahip olan görünür elastik modülündeki değişimi telafi ettiği görülmektedir. Ölçülen Young'ın kalınlık için düzeltilmiş olan kontakt lens materyali modülü, iyi bir uyum sağlamak için konvansiyonel dökme mekanik testlerle elde edilen kontakt lens üreticileri tarafından alıntılanan ile karşılaştırılmıştır (Alastair ve ark. 2014).

Joana ve arkadaşları bu çalışmalarında, hidrojelleri sentezlemiş ve temizleme işleminden sonra kalıntıları önlemek için uygun hidrofilikliğe, su tutma özelliklerine ve gerekli mekanik mukavemete sahip yarı iç içe geçen kimyasal poli (2-hidroksietil metakrilat) / poli (vinilpirolidon) ağlarına dayanarak üç farklı kompozisyon belirlemişlerdir. Su tutma ve bırakma özellikleri, serbest ve bağlı su miktarının (Diferansiyel Taramalı Kalorimetre, DSC)'den ölçülmesiyle incelenmiştir. Taramalı elektron mikroskopisinden küçük açılı X-ışını saçılmasından kaynaklanan mikro yapı mezoporozite (mesoporosity) elde edilmiştir. Seçilen hidrojellerin temizlik sistemlerinin özelliklerini sınırlama ve modüle etmedeki hem etkinliğini hem de çok yönlülüğünü göstermek için temsili bir vaka çalışması sunmuşlardır (Joana ve ark. 2013).

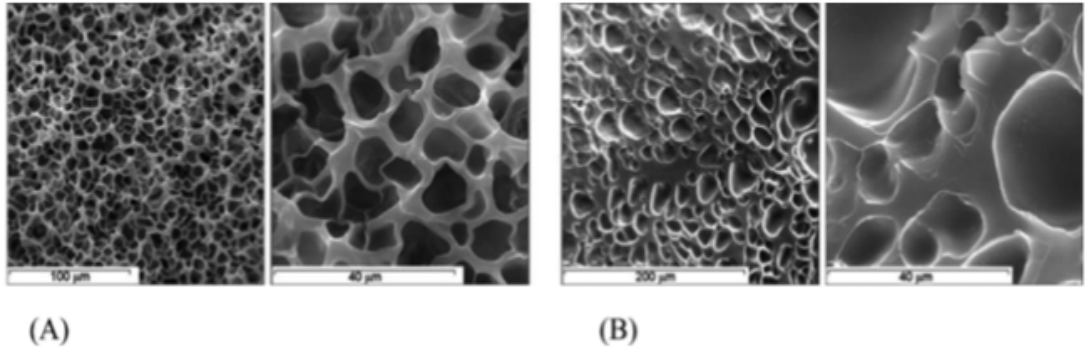
Araştırmacılar bu çalışmalarında, şişmiş H50 ve H65 hidrojellerinden elde edilen DSC termogramları yayınlamışlardır (Şekil 5.47). Deney Bölümünde tarif edildiği gibi hem FWI hem de FBWI parametrelerini belirlemek için iki ayrı protokol

kullanılmışlardır. Şekil 5.47'deki DSC termogramları (sol panel), 0°C'nin altında bir pik gösterir; bu, polimer ağıyla dolaylı etkileşime sahip olan ve dolayısıyla donmaya bağlı suya yakın bir davranışa sahip olan küçük bir serbest su fraksiyonu ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.



Şekil 5.47. H50 (dolu çizgi) ve H65 (noktalı çizgi) için tamamen şişmiş hidrojeller (solda) ve kısmen dehidrate hidrojeller (sağda) için DSC termogramları. Her iki termogram örnek ağırlığına normalleştirildi (Joana ve ark. 2013).

FEG-SEM görüntüleri, H50 ve H65 xerogel'ler için Şekil 5.48'te gösterilmiştir. Her iki örnek için de sünger benzeri bir yapı gözlenir ve gözenek boyutları yaklaşık olarak 5 ila 40 µm aralığında bulunur. H50 için H50 xerogel'e göre daha heterojen bir yapı açıkça belirtilmiştir. H50 xerogel'deki gözenek duvar kalınlığı ortalama $\approx 2.4 \pm 1.3$ µm değerindedir. H65 yapısının heterojenliğine göre, daha geniş bir gözenek duvarı kalınlığı dağılımı vardır.



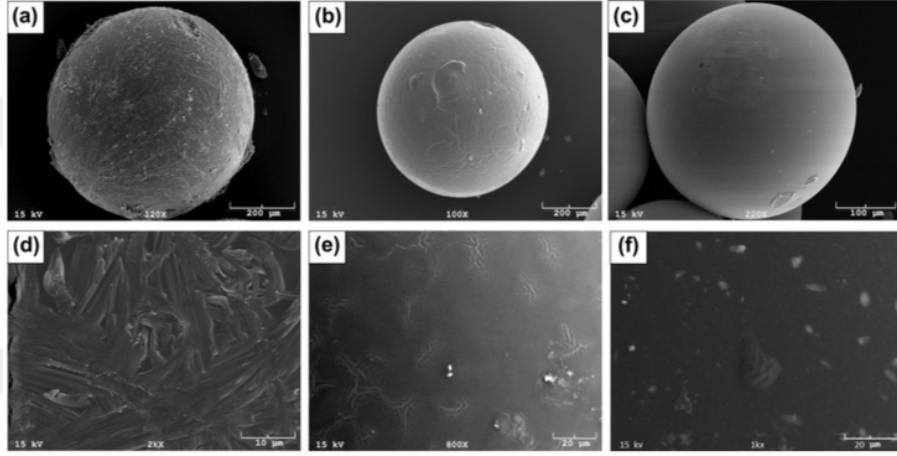
Şekil 5.48. İki farklı büyütmeye elde edilen H50 (A) ve H65 (B) xerogellerinin SEM görüntüleri (Joana ve ark. 2013).

Wei-fang ve arkadaşları çalışmalarında, silikon yüzeyleri iyi protein direnci ve spesifik hücre eki ile modifiye etmek için bir yöntem geliştirmiştir. Bir silikon yüzey başlangıçta N-vinilpirolidon (NVP) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) (PVP-b-PHEMA) filminin bir blok kopolimeri kullanılarak yüzeyden başlatılan atom transferi radikal polimerizasyonu yoluyla biriktirilmiş olup daha sonra kısa bir arginin gilisine aspartat peptid (arginine glycine-aspartate, RGD) kullanılarak immobilize edilmiştir. Araştırmacıların elde ettiği sonuçları, RGD ile modifiye edilmiş yüzeylerin (Si-RGD) proteinlerin spesifik olmayan adsorpsiyonlarını bastırabildiğini ve L929 hücrelerinin yapışmasını indükleyebildiğini göstermektedir. Si-RGD yüzeyi, modifiye edilmemiş silikon yüzeyinden daha yüksek hücre çoğalma hızları sergilemiştir. Bu araştırma, zehirli boya ve hücre bağlanma promosyonunu birleştiren çift fonksiyonlu silikon yüzey üretimi için basit bir yöntem ortaya koymuştur (Wei-fang ve ark. 2013).

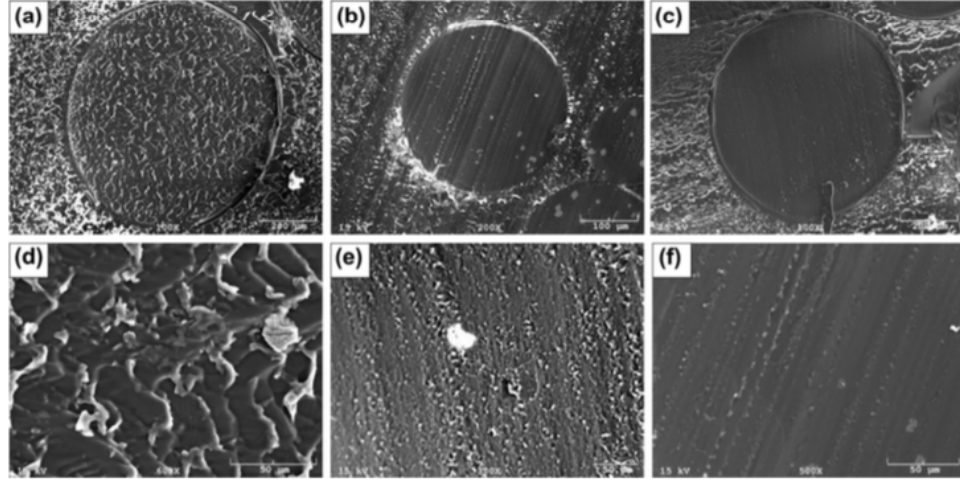
Dajun ve arkadaşları, çapraz bağlanmış PHEMA hidrojellerinde, indometazin (indomethacin, IND) amorf katı dispersiyonlarının (ASD) kinetik çözünürlüğünün, geleneksel suda çözünür polimer taşıyıcılara dayananlara kıyasla daha fazla araştırılmasını amaçlamışlardır. Çapraz bağlanmış poli (2-hidroetil metakrilat) (PHEMA) hidrojelinde zayıf suda çözünür ilaçların katı moleküler dispersiyonlarının oluşturulmasının fizibilitesi yakın zamanda araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, ilk çözünürlük geliştirmenin, polivinilpirrolidon (polyvinylpyrrolidone, PVP) ve hidroksi propilmetilselüloz asetat süksinat (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HMPCAS) bazında ASD'ler için daha yüksek olduğunu, ancak bu çözünürlük artışının daha uzun sürelerde sürdürülmesinin ASD'ler için daha iyi olduğunu göstermiştir. XRD analizlerine dayanarak, PHEMA'da yaklaşık %34'lük bir eşik IND yükleme seviyesi tanımlanmıştır, bunun üstünde amorf-kristal geçişi meydana gelme eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, uygun parçacık boyutlarının seçilmesiyle, IND-PHEMA ASD'den IND'nin kontrollü salımına hemen başlaması, bırakma hızı azalan PHEMA büyüklüğü ile arttıkça kolayca elde edilebilir olduğu bu çalışmada gösterilmiştir (Dajun ve ark. 2012).

Değişik IND yükleme seviyelerine sahip olan PHEMA hidrojel boncuklarının tipik yüzey morfolojisi, SEM görüntülerinde gösterilmektedir (Şekil 5.49). IND yükleme seviyesinin yaklaşık %40 üstünde, boncuk yüzeyinde bir miktar çökmüş ilaç belirir

(Şekil 5.49(d)). Bu, boncuk yüzeyine yapışan aşırı yüklem çözeltisinin eksik bir şekilde çıkarılması ve /veya ilaç yüklü boncukların kurutulması ve büzülmesi sırasında ilaç çökeltmesinin bir sonucu olabilir. Ek olarak, kesitsel SEM görüntüleri bu IND yüklü PHEMA boncuklarının iç kısmında gözenekli olmayan bir morfoloji ortaya koymaktadır (Şekil 5.50). En yüksek ağırlık olarak %41,4 IND yüklemesinde, SEM altında tanımlanabilir bir ilaç çökeltisi tespit edilememektedir (Şekil 5.50(a) ve (d)). Kesitte görünen bulaşma ve dalgaya benzer kesme modeli, büyük olasılıkla PHEMA hidrojelinin plastikleştirme etkisi ve kesim yüzeyindeki ilgili yapışma-kayma davranışı nedeniyle IND yüklem seviyesi yüksek oranda kauçuklu yapısının bir sonucudur.



Şekil 5.49. Farklı IND yüklem seviyelerinde PHEMA taneciklerinin (%0,66 mol. % EDGMA ile çapraz bağlanmış) yüzey morfolojisini gösteren SEM görüntüleri: (a) ağırlıkça %48,1; (b) ağırlıkça %26,1; (c) %0. Karşılık gelen PHEMA boncuk yüzeyinin daha yüksek bir büyütmesi, sırasıyla (d-f) 'deki her fotomikrografın altında gösterilmektedir (Dajun ve ark. 2012).



Şekil 5.50. Farklı IND yükleme seviyelerinde PHEMA taneciklerinin (%0,66 mol. % EDGMA ile çapraz bağlanmış) kesitinin SEM görüntüleri: (a) ağırlık olarak %41,4; (b) ağırlıkça %18,1; (c) % 0. İç daire boncuk kesitini temsil eder ve gömme fonu epoksidir. Karşılık gelen boncuk kesitinin daha yüksek bir büyütmesi sırasıyla (d-f) 'deki her fotomikrografın altında gösterilmektedir (Dajun ve ark. 2012).

Teiji Tsuruta, yapmış olduğu değerlendirme makalesinde su moleküllerinin biyolojik sistemlerle polimerler arasındaki rolünü diğer araştırmacıların çalışmalarını da rapor ederek sunmuştur. Bu makaleye göre; PME A'nın mükemmel biyoyumluluğu, Tanaka (Tanaka ve ark. 2000) tarafından incelenmiştir. “Nano-plaka modeli” kullanılarak PME A'ya su emiliminde zamana bağlı bir IR çalışmasının yeni sonuçları Morita (Morita, 2010) tarafından incelenmiştir. Yapılan bu incelemede, Tanaka tarafından ara suyun rolü ile ilgili önerilen bilgilerin, şimdiye kadar elde edilen deneysel sonuçlarla tutarlı olduğunu göstermiştir. Morita, ara suyun, IR tayfında 3400 cm^{-1} 'de güçlü bir zirve sergilediğini göstermiştir. MMA, PEG ve PMVE'nin su emme profillerinin PME A'ninkine benzer olduğu bulunmuştur. Bu polimerlerin biyoyumluluğunun ara su kavramı ile açıklanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca PVP ve PDMAA'nın uygun koşullar altında önemli miktarda ara suya sahip olduğu bu çalışmada belirtilmiştir. PHEMA-su sistemi, DSC çizelgesinde soğuk kristalleşme için net bir tepe noktası veya IR spektrumunda 3400 cm^{-1} 'de kuvvetli pik göstermediği, bunun nedeninin de PHEMA sistemi PME A'ya benzer davranış gösterecek kadar ara su içermediği anlaşılmıştır. Hidratlanmış PHEMA matrisi, yan zincirlerinin OH gruplarının düğümleri dahil olmak üzere su moleküllerinin kararlı bir ağ yapısını içerdiği belirtilmiştir. Kararlı ağ sisteminde, çoğu su molekülü donmayan su oluşturmak için güçlü bir şekilde bağlanmıştır. PHEMA'nın düşük

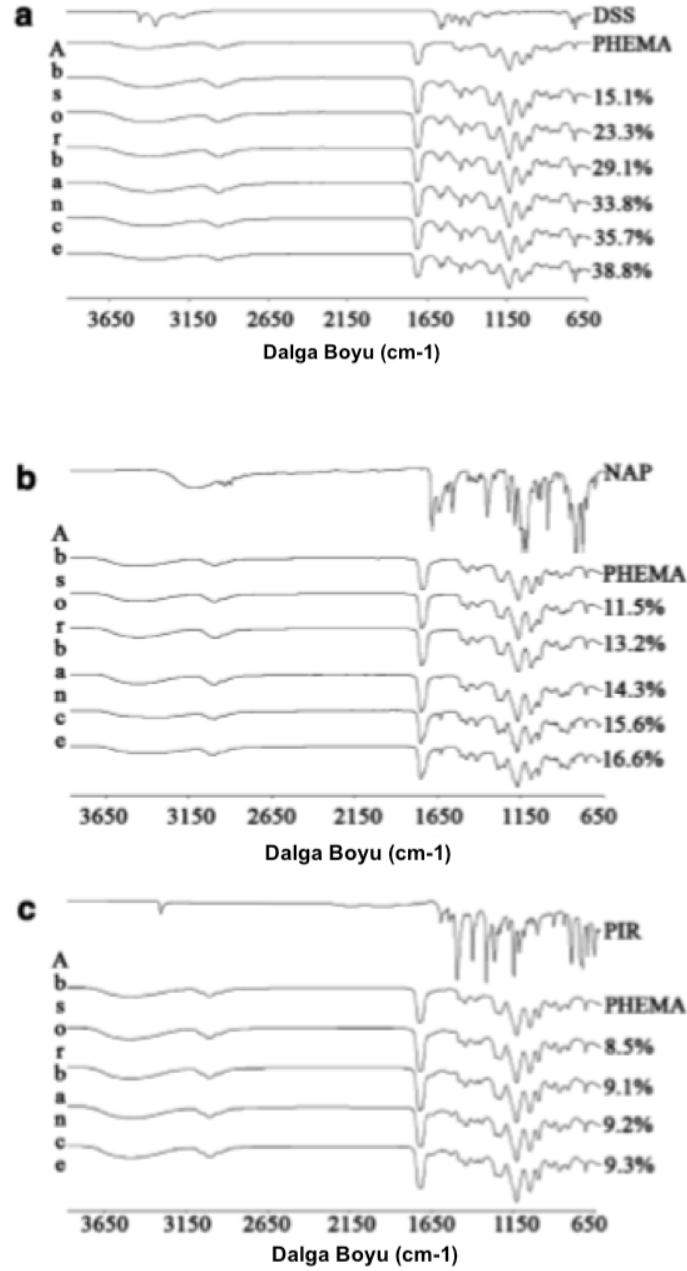
biyoyumluluğu, su moleküllerinin kararlı ağ yapısına bağlı olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan, bazı PHEMA polimerlerinin biyoyumluluk derecesinde oldukça gelişmiş olduğu bulunmuştur. İyileştirme için mekanizma, uygun “anahtar monomerler” ile birlikte polimerizasyon yoluyla polimer zincirlerine iyonik gruplar veya dallanma ile getirilebilecek ağ yapısının gevşetilmesi açısından tartışılmıştır. Polimer zincirlerinin hareketliliği ve sulu ortamdaki polisakarit moleküllerinde üç tür su popülasyonu, iyonik grupların doğası, dallanma derecesi vb. gibi kimyasal yapılarına tepki olarak değişebilir. En dıştaki kan hücreleri tabakası, ara suyun baskın olduğu yumuşak biyolojik bir yüzey oluşturmak için gevşetilmiş bir ağ yapısına sahip olduğu bu çalışmada belirtilmiştir (Teiji Tsuruta, 2010).

J. Hannah Lee ve D.G. Bucknall, bu çalışmalarında, N-vinil-2-pirolidon (VP) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) kopolimerik jeller, özellikle doku genişlemesi için bir biyo-mühendislik materyali olarak geliştirilmesi için karakteristik davranışlarını anlamak için UV ile başlatılan fotopolimerizasyon kullanarak sentezlemişlerdir. Jellerin özellikleri, monomer besleme bileşiminin ve başlatıcı ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonlarının sistematik olarak değişmesi ile çeşitli ışın maskeleri tarafından kontrol edilen UV ışınlama yoğunluğunun araştırılmasıyla ilgilenmişlerdir. Çeşitli hidrojeller için şişme kinetiği ve ağ özellikleri, tuzlu su çözeltilerinde jel şişirme davranışının gözlemlenmesi ve tamamen şişmiş hidrojellerin sıkıştırma modülü tayini ile incelenmiştir. Jellerin denge şişme oranı (q_e), VP içeriğinin artırılması ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun azaltılması ile beklendiği gibi arttığını gözlemişlerdir. Bununla birlikte, başlatıcı veya UV yoğunluğunun miktarı arttıkça, beklenmedik şekilde q_e 'nin de arttığı, bu da etkili çapraz bağlantı yoğunluğunu (m_c) azaltan bir ağ yapısını (veya çapraz bağlar (M_c) arasındaki ortalama molekül ağırlığını arttırdığını) ortaya çıkarmıştır. Bu anormal şişme davranışına ve jellerin termal analizine dayanarak, polimer ağı içinde artan sarkan zincir uçlarından oluşan bir moleküler yapı bu çalışmada araştırmacılar tarafından önerilmiştir (J. Hannah Lee ve D.G. Bucknall, 2008).

Payam ve Ping çalışmalarında çapraz bağlanmış hidrojellerin, zayıf şekilde çözünür ilaçların dağıtımını arttırmak için katı moleküler dispersiyonlar oluşturmada uygulanabilirliği tam olarak araştırılmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada, poli (2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) hidrojellerde katı suda çözünen ilaçların katı moleküler dispersiyonlarının oluşumunu etkileyen fizikokimyasal

parametreleri karakterize etmek ve depolama nem seviyelerinin fiziksel stabilite üzerindeki etkilerini araştırdılar. Numuneler, model ilaçlar olarak diklofenak sodyum (diclofenac sodium), piroksikam(piroxicam) ve naproksen(naproxen) kullanılarak bir denge çözücü yükleme işlemi ile hazırlanmıştır. Bunlar, X-ışını kırınımı (XRD), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ve Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve ayrıca farklı nem koşulları altında depolama sırasında fiziksel durumdaki değişiklikler ile karakterize etmişlerdir. Sonuçlar, üzerinde%30'luk bir eşiik ilacı yükleme seviyesinin bu katı moleküler dispersiyonlarda bulunduğunu ve bunun üzerinde kristal-kristal geçişinin meydana gelebileceğini öngörmüşlerdir. Herhangi bir ilaç yüklemesinde, fiziksel durumdaki bu tür bir değişimin başlangıcı, depolama sırasında daha yüksek bağlı nem seviyelerinde hızlandırılır. Polimer ve ilaç arasındaki hidrojen bağının varlığı, gözlenen FTIR bandında değiştiği gibi, ilaç ve polimer arasındaki uyumluluğu arttırır. Bu, camsı polimerde hareket kabiliyetinin azalması ile birlikte, kristalizasyon olayını yükleme eşiğinin altında geciktirmeye yardımcı olur. Kristalimsi saf ilacınkine kıyasla polimerik katı moleküler dispersiyondan çözünme oranında bir artış da gözlenir. Bu fizikokimyasal sonuçlar, PHEMA hidrojellerine dayanan katı moleküler dispersiyonların çözünmeyi etkili bir şekilde artırabileceğini ve bu nedenle zayıf suda çözünür ilaçların oral biyoyararlanımının arttırılmasında potansiyel olarak kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (Payam ve Ping 2007).

şekil 5.51. İlaç yükleme seviyesinin bir fonksiyonu olarak DSS-PHEMA, NAP-PHEMA ve PIR-PHEMA katı moleküler dispersiyonları için FTIR spektrumlarını göstermektedir. Hidrojen bağının varlığı, PHEMA'nın hidroksil grupları ile etkileşime giren ilaçların temel fonksiyonel gruplarıyla ilişkili spektrumlarda görülen bant kaymaları ile yansıtılır (3345 cm^{-1}). Yukarıda belirtilen fonksiyonel gruplar şunlardır: DSS'de -NH (3380 ve 1499 cm^{-1}), NAP'de -COO (3180 ve 1726 cm^{-1}) ve PIR'da -NH (3385 ve 1435 cm^{-1}) şeklinindedir. Gözlenen bant kaymalarının örneklere arasında DSS-PHEMA örneklere için $1499-1501\text{ cm}^{-1}$ ve NAP-PHEMA örneklere için $1726-1723\text{ cm}^{-1}$ elde edilmiştir.

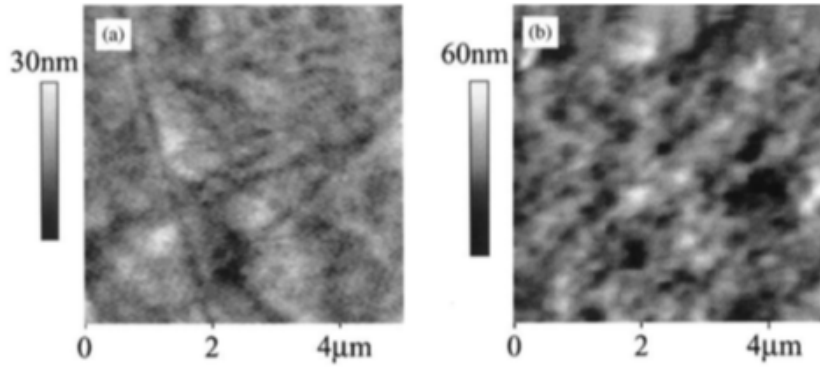


Şekil 5.51. İlaç yüklü PHEMA FTIR spektrumları. (a) DSS sistemi. (b) NAP sistemi. (c) PIR sistemi (Payam ve Ping 2007).

Seong ve arkadaşları, bu çalışmada iki tip yumuşak kontakt lensin yüzeyi Nötr ve iyonik hidrojeller olmak üzere Atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve toplam frekans oluşturma (Sum-frequency-generation, SFG) titreşim spektroskopisi ile karakterize etmişlerdir. Tuzlu su çözeltisindeki AFM ölçümleri, yüzeydeki iyonik fonksiyonel grupların varlığının sürtünmeyi ve hidrofobik bir polistiren(polystyrene) ucuna yapışmayı azalttığını göstermiştir. Bu, suyun spesifik etkileşimlerine ve hidrojel zincirlerinin yüzeydeki moleküler yönelimlerine bağlandığı rapor edilmiştir.

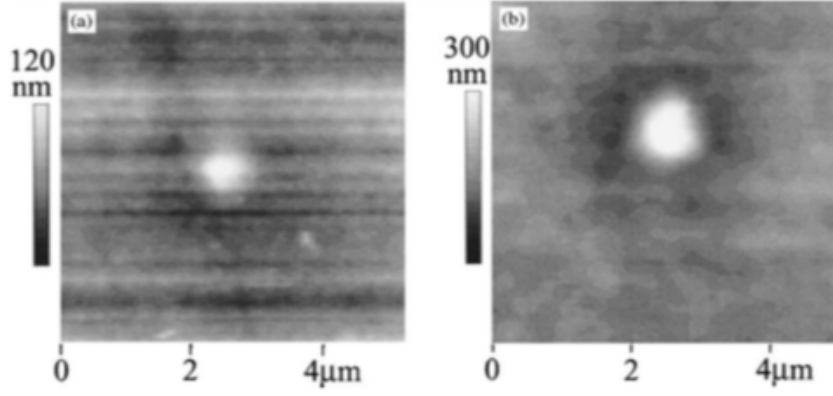
Sürtünme ve yapışma davranışı ayrıca lens yüzeyinde çapraz bağlı olmayan polimer zincirlerinin alanlarının varlığını da ortaya çıkarmıştır. SFG, lens yüzeyinin havaya maruz kalması üzerine kısmen susuz kaldığını göstermiştir. Bu kısmen dehidre(dehydrated) edilmiş lens yüzeyinde, çapraz bağlanmayan alanlar AFM'de düşük sürtünme ve yapışma göstermiştir. Tuzlu su çözeltisinde tamamen hidratlanan çapraz bağlanmamış alanlar, onlarca nanometreden daha fazla bir miktarda çözelti haline geldiği gözlenmiştir (Seong ve ark. 2002).

Keskin Si_3N_4 ucu (50nm nominal uç eğriliği) ile incelenen pHEMA ve p(HE-MA + MA) kontakt lenslerin yüzey topografyası, Şekil 5.52'de gösterilmiştir. $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ bir alan üzerinde kök-ortalama kare pürüzlülüğü, pHEMA lens için $19 \pm 3 \text{ nm}$ ve p(HEMA + MA) lens için $23 \pm 5 \text{ nm}$ şeklindedir. PS damlacıklı bir konsol ile çekilen görüntüler (gösterilmemiştir), PS damlacığının daha büyük eğriliği nedeniyle daha düşük bir uzamsal çözünürlük hariç, Si_3N_4 ucu ile alınanlarla aynı bilgileri sağlamıştır ($d = 2:03 \mu\text{m}$).



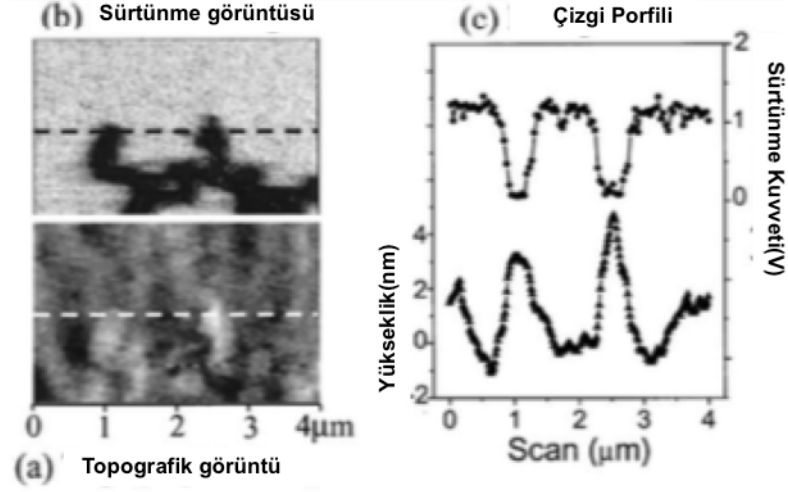
Şekil 5.52. (a) pHEMA kontakt lensinin ve (b) p(HEMA + MA) kontakt lensinin topografik görüntüleri tuzlu su çözeltisinde AFM ile çekilmiş görüntüsü. Görüntüler bir Si_3N_4 ucu ($k = 0:03 \text{ N/m}$) ve normal olarak 0,5 nN yük ile elde edilmiştir. $100 \mu\text{m}^2$ 'lik bir alandaki kök-ortalama kare pürüzlülüğü, pHEMA lens için $19 \pm 3 \text{ nm}$ ve p(HEMA + MA) lens için $23 \pm 5 \text{ nm}$ şeklindedir (Seong ve ark. 2002).

Kontakt lens yüzeylerinin topografik görüntüleri, düzensiz bir şekilde 300 nm ve yarıçapı 1-2 μm arasında Şekil 5.52'de görülmektedir. Elde edilen çoğu pik yüksek katlı bir özelliğe sahip olan bir tepe içermiştir.



Şekil 5.53. (a) pHEMA kontakt lens ve (b) p (HEMA + MA) kontakt lens için gözlemlenen yüksek katlı bir zirve özelliğinin topografik görüntüleri. Görüntüler bir Si_3N_4 ucu ($k = 0.03 \text{ N/m}$) ve normal olarak 1.0 nN yük ile elde edilmiştir (Seong ve ark. 2002).

Hem pHEMA hem de p(HEMA+MA) kontakt lenslerin havaya maruz kalan yüzeylerinin sürtünme görüntüleri, düşük sürtünme bölgelerinin varlığını ortaya çıkarmıştır. Şekil 5.54., Si_3N_4 ucu (kuvvet sabiti = 0.03 N/m) ile alınan p (HEMA+MA) kontakt lens yüzeyinin topografik ve sürtünme görüntülerini göstermektedir. Bu alanların (Şekil 5.54(b)'de daha koyu bölge) sürtünme sinyali $100 \pm 80 \text{ mV}$ olarak ölçülmüştür, çevre yüzeyinkinden ($1.2 \pm 0.1 \text{ V}$, Şekil 5.54(b)'de parlak bölge) çok daha düşüktür. Şekil 5.54(c)'de gösterilen yüksekliğin ve sürtünmenin çizgi profillerinde, düşük sürtünme bölgelerinin komşu yüksek sürtünme yüzeyinden yaklaşık $2-4 \text{ nm}$ daha yüksek olduğu ölçülmüştür. Daha sert bir Si_3N_4 konsol ile ölçülen kuvvet-mesafe eğrilerinde (kuvvet sabiti = 0.5 N/m , veriler gösterilmemiştir), çapraz bağlanmamış polimer bölgesi $16.6 \pm 0.8 \text{ nN}$ 'lik bir yapışma kuvveti sergilemiştir ve çapraz bağlanmış ağ bölgesinin komşu yüzeyi $24.0 \pm 0.5 \text{ nN}$ bir yapışma kuvveti gösterilmiştir. Bu düşük sürtünmeli alanlar, çapraz bağlanmamış polimerlerle kaplı bir bölge olarak tanımlanmış ve yüksek sürtünmeli yüzey, çapraz bağlanmış polimer ağı olarak tespit edilmiştir.



Şekil 5.54. (a) Havaya maruz kalan p (HEMA +- MA) kontakt lens yüzeyinin topografik ve (b) sürtünme görüntüleri. AFM ölçümleri sırasında, kontakt lens gövdesi, kapak deliğinden havaya maruz kalan yüzey hariç, tuzlu su çözeltisine daldırılmış olarak tutulmuştur (kadran = 4mm). (a) ve (b) resimlerinde işaretlenen çizginin yükseklik ve sürtünme profili (c) 'de sunulmuştur.

6. DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

Bu derlemenin amacı, kontakt lensler ve modifikasyonları hakkında en son teknolojiye sahip araştırmaları bir araya getirmek ve okuyucuya faydalı bir kaynak oluşturmaadır. Modern kontakt lens araştırmaları, oftalmik tedavileri daha iyi sunmayı veya kontakt lenslerle mevcut sorunları iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Genel olarak, modern kontakt lens malzemeleri, HEMA ve silikon hidrojellerine dayanan iyi bilinen lens malzemelerinin bir evrimidir. Biyomalzemeler doğal kimyasalları nedeniyle biyolojik olarak çok uyumludur. Biyomalzemeler alanı, yeni ve geliştirilmiş biyoyumlu, ilaç sağlayan materyallerin sürekli geliştirildiği, heyecan verici ve dinamiktir. stesinden gelinmesi gereken en büyük engellerden biri, bu türlerin yeni bir lense dahil edilmesinin maliyeti ve pratikliğidir. İlgili materyaller nedeniyle kontakt lensler ile ilgili yeni ortaya çıkan alanları bu çalışma ile özetledik. Yeni retim yöntemlerinin uygulanması, kontakt lensler için özel zorluklara başka zmler sunabilir: yeni kalıp malzemeleri, yüzey şekillendirme, vb. serbest biçimli optiklerin üretilmesi veya ıslanabilirliğin arttırılması için yüzey özelliklerinin değiştirilmesi gibi hassas üretimdeki ilerlemeler gelecekteki kontakt lenslere uygulanabilir.

Özetle, gelecekteki kontakt lens materyalleri, büyüyen bir kontakt lensler kullanan popülasyonun ihtiyaçlarına daha iyi uyarlamak için biyoyumluluk ve materyal bilimlerinin sınırlarını zorlamaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

- A. Wozniak-Braszak, M. Kazmierczak, M. Baranowski, K. Holderna-Natkaniec, K. Jurga**, (2016). *European Polymer Journal* 76 135–146. Karel Dusek, *Macromol. Symp.* 2017, 372, 28–42
- A.F.R. Pimentaa, J. Ascensoa, J.C.S. Fernandes, R. Colaço, A.P. Serroa, c, B. Saramagoa**, (2016). *International Journal of Pharmaceutics* 515 467–475.
- Abrams G.A, Schaus SS, Goodman SL, Nealey PF, Murphy CJ**. *Nanoscale* (2000). Topography of the Corneal Epithelial Basement Membrane and Descemet's Membrane of the Human. *Cornea.*; 19:57-64.
- Adamis P.A, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RA**. (1993). Fuchs' endothelial Dystrophy of the cornea. *Survey of Ophthalmology.*; 38:149-168.
- Ahmed E.M.**, (2015). Hydrogel: Preparation, characterization and applications, *Journal of advanced research*, Volume 6, Issue 2, March:105–121.
- Alastair S., Carole Maldonado-Codinab, Brian D.**, (2014). *Journal of the Mechanical behavior of biomedical materials* 35 144–156.
- Alessandrini, A.; Facci, P.** (2005). AFM: A versatile tool in biophysics. *Meas. Sci. Technol.*, 16, R65–R92. [CrossRef]
- Anon** (2010). JASCO FTIR Seminar. <http://www.jasco.hu/konyvtar/FT-IR-Grundl.-Seminar.pdf>.
- Anon** (2012). NOACK Group of Companies. LactoScope FTIR Advanced Infra-red High precision analyser for milk & dairy products.
- ASM**, (2009). *International, Introduction to Biomaterials in Orthopaedic Surgery*, 2009.
- Başar, H.M.** (2006). *Organik Kökenli Doğal Absorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı* (Yüksek lisans tezi).
- Bhat R.** (2011). Potential use of fourier transform infrared spectroscopy for Identification of molds capable of producing mycotoxins. *Int J Food Prop*, vol:14, is:6.
- Billotte, W.G.** (2000). *Ceramic Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook*.
- Bohnke M, Masters BR.** (1999). Confocal microscopy of the cornea. *Prog Retin Eye Res.*; 18:553- 628.
- C.M. Agrawal**, (1998). “Reconstructing the Human Body Using Biomaterials”, *J. SMet.*, Vol 50, , p 31–35.
- Caló E., Khutoryanskiy V.V.**, (2015). Biomedical applications of hydrogels: A Review of patents and commercial products, *Volume 65*, April: 252-267.
- Can İ.** (2007). Silikon hidrojel kontakt lensler. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Kornea ve Kontakt Lens*. Ankara. s. 165-177.
- Chakrabarty, G.V.**, (2011). *Biomaterials: Metallic Implant Materials, technology, Review essays*,
- Chirila T.V, Hicks CR, Dalton PD, Vijayasekaran S, Lou X, Hong Y, Clayton AB, Ziegelaar BW, Fitton JH, Platten S, Crawford GJ, Constable IJ.** (1998). Artificial cornea. *Progress in Polymer Science*; 23:447-473
- Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U.** (1997). Visual outcome in Corneal grafts: a preliminary analysis of Swedish corneal transplant register, *Br J Ophthalmol*, 86:174-180.

- Coster D.** (2002). The cornea and inflammation: diagnosing the red eye. In: Cornea: Fundamentals of Clinical Ophthalmology Series. London: BMJ Books, 35-41.
- Cursiefen C, Kruse EF.** (2006). New Aspects of Angiogenesis in the Cornea. In: Reinhard T, Larkin DFP, editors. Essentials in Ophthalmology: Cornea and External Eye Disease. 1st ed.; 83-98.
- Dajun D. Sun, Tzu-chi Rob Ju, Ping I. Lee,** (2012). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 149–158
- Das N.,** (2013). Preparation methods and properties of hydrogels: a review, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 5, Issue 3, :112-117.
- Deligkaris, K.; Tadele, T.S.; Olthuis, W.; van den Berg, A.** (2010). Hydrogel-based Devices for biomedical applications. *Sens. Actuators B Chem.*, 147, 765–774. [CrossRef]
- Demirkıran, H.** (2003). *Biyocam Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerin Geliştirilmesi* (yüksek lisans tezi).
- Doğan A, Siyakus G, Severcan F.** (2007). FTIR spectroscopic characterization of Irradiated hazelnut (*Corylus avellana L.*). *Food Chem*, 100 (2007) 1106-1114.
- Efron N, Maldonado-Codina C.** (2011). Development of contact lenses from a Biomaterial point of view—Materials, manufacture, and clinical application. In: Paul D, editor. Comprehensive Biomaterials. Oxford: Elsevier; pp 517-541.
- Erdik E.** (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Kitabevi, ISBN: 975-7373-04-1, 531s., Ankara.
- Ergin Ç, İlkit M, Gök Y, Özel M.Z, Çon A.H, Kabay N, Söyleyici S, Döğen A.** (2013). Fourier transform infrared spectral evaluation for the differentiation of clinically relevant Trichophyton species. *J Microbiol Methods*, 93 (2013) 218-223.
- Erkan, M.E.** (2005). *Biyoaktif Seramik Katkılı Kemik Çimentosunun Mekanik Özelliklerinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). Adres: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>.
- Essendoubi M, Toubas D, Lepouse C, Leon A, Bourgeade F, Pinon JM, Manfait M, Sockalingum GD.** (2007). Epidemiological investigation and typing of *Candida glabrata* clinical isolates by FTIR spectroscopy. *J Microbiol Methods*, 71 (2007) 325-331.
- Eunsun Seo, Santosh Kumar, Junghyun Lee, Jihye Jang, Ji Hoon Park, Min Cheol Chang, Inchan Kwon, Jae-Suk Lee, Yang-il Huh, Macromol. Res.** (2017) DOI 10.1007/s13233-017-5068-y.
- Fonn D, Bruce AS.** (2005). A review of the Holden-Mertz criteria for critical oxygen Transmission. *Eye Contact Lens*;31(6):247-51.
- García, R.; Tamayo, J.; San Paulo, A.** (1999). Phase contrast and surface energy Hysteresis in tapping mode scanning Force microscopy. *Surf. Interface Anal.*, 27, 312–316. [CrossRef]
- Gary B.; Bilal M Shafi, Carlos M Mery,** (2006). “Biomaterials: A primer for Surgeons”, Vol 15, Issue 4, Nov, Pages: 276-283.
- Gladius L.** (2001). Properties of Crosslinked Ultra-High-Molecular-Weight olyethylene. *Biomaterials*, 22, 371-401.

- Gómez-Ordó ez E, Rupérez P.** (2010). FTIR-ATR spectroscopy as a tool for Polysaccharide identification in edible brown and red seaweeds. *Food Hydrocoll*, 25 (2011) 1514-1520.
- Gonzalez-Meijome JM, Jorge J, Almeida JB, Parafita MA.** (2007). Contact lens Fitting profile in Portugal in 2005: strategies for first fits and refits. *Eye Contact Lens*;33(2):81-8.
- Griffith M, Fagerholm P, Lagali N, Latorre M, Hackett J, Sheardown H.** (2011). Regenerative medicine in the cornea. In: *Principles of Regenerative Medicine*. 2nd ed.; 911-924.
- Gupta, P., Vermani, K. ve Garg, S.** (2002). Hydrogels: from controlled release to PHresponsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7, 569-579.
- Gümüşderelioğlu, M.** (2002). Yeni Ufuklara: Biyomalzemeler, TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi Eki, Ankara.
- Gündüz T.** (2001). *Enstrümental Analiz*. Gazi Kitabevi, ISBN: 978-975-7313-43-4, 1357 s., Ekim 2007, Ankara.
- Harvitt DM, Bonanno JA.** (1999). Re-evaluation of the oxygen diffusion model for Predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optom Vis Sci*;76(10):712-9.
- Hench L.L. ve Jones J.R.** (2005). Biomaterials, Artificial Organs, *Tissue Engineering*.
- Hoare T.R., Kohane D.S.,** (2007). Progress and challenges, *Polymer*, Volume 49, Issue 8,15 April 2008:1993–.
- Hoffman AS.** (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*;54(1):3-12.
- Hoffman, A.S.** (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3–12.
- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, et al.** (1996). Expression of secretory Mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;37: 1684-1692.
- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson K.** (1995). Human corneal and Conjunctival epithelia express MUCI mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;36: 1818-1827.
- Iwaki M, Cotton PJ, Quirk PG, Rich PR, Jackson JB.** (2005). Molecular Recognition between Protein and Nicotinamide Dinucleotide in Intact, Proton- Translocating Transhydrogenase Studied by ATR-FTIR Spectroscopy. *JACS Articles*, Published on Web 02/04/2006.
- İleri D.** (2007). Geleneksel günlük ve sık değişim yumuşak kontakt lensler. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Kornea ve Kontakt Lens*. Ankara. s. 143-153.
- J. Filipecki, M. Sitarz, A. Kocela, K. Kotynia, P. Jelen, K. Filipecka, M. Gaweda,** (2014). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 131 686–690.
- J. Garcíaa, E. Ruiz-Durántezb, N.E. Valderrutena,** (2017). *Reactive and Functional Polymers* 117 52–59.
- J. Hannah Lee, D.G. Bucknall,** (2008). *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, Vol. 46, 1450–1462 VC.
- J.S. Hanker; B.L. Giammara,** (1988). “Biomaterials and Biomedical Devices, Science”, Vol 242, 11 Nov, p 885–892.
- Javier P., Vicente C., J.M. González-Méijome, María G., Sergio M.,** (2014). *Journal of Membrane Science* 452 62–72.

- Jie Zhao, Youwei Hao, Liqin Cao, Jide Wang, Wei Wang, and Xiujuan Wu** (2017). *Fibers and Polymers* Vol.18, No.5, 868-874.
- Jinku Xu, Peili Zhao and Yongchun Zhang**, (2017). *Journal of Biomaterials science, Polymer edition*, Vol. 28, no. 5, 470–485
- Joana A. L. Domingues, Nicole Bonelli, Rodorico Giorgi, Emiliano Fratini, Florence Gorel and Piero Baglioni**, (2013). [dx.doi.org/10.1021/la3048664](https://doi.org/10.1021/la3048664) | *Langmuir*, 29, 2746–2755
- Jones L, Senchyna M, Glasier MA, Schickler J, Forbes I, Louie D, May C.** (2003). Lysozyme and lipid deposition on silicone hydrogel contact lens materials. *Eye Contact Lens*;29(1 Suppl):75-9.
- Jones L.** (2007). Contact lens materials: A New silicone hydrogel comes to market. *Contact Lens Spectrum*;22(10):23.
- Joseph D. Bronzino**, (2000a). *The Biomedical Engineering Handbook*, 2nd edition, Vol-1, ISBN: 3-540-66351-7.
- Joseph D. Bronzino**, (2000b). *The Biomedical Engineering Handbook*, Second Edition. Vol. 2, ISBN: 978-1-4200- 4951-0.
- Joseph D. Bronzino**, (2006). “*Biomedical Engineering Fundamentals*”, CRC Press, Third edition, Section V, CHAPTER 41, by Roderic Lakes.
- Kane SR, Ashby PD, Pruitt LA.** (2008). ATR-FTIR as a Thickness Measurement Technique for Hydrated Polymer-on-Polymer Coatings. *Wiley InterSci*, DOI: 10.1002/jbm.b.31436.
- Katarzyna F., Mariusz B., Kordian C., Rafał M., Maciej S., Bogdan M., Malgorzata M.J., Jacek F.**, (2017). *Journal of Molecular Structure* 1148 521e530.
- Kaufman H.E, Wright KW, Ryan SJ.** (1992). *Cornea. Color atlas of ophthalmic Surgery. Corneal and refractive surgery.* Philadelphia: Lippincott, 2-11.
- Kaygılı, Ö.** (2011). *Sol-Jel Metodu ile Üretilen Hidroksiapatit Esaslı Biyoseramik Malzemelerin Mikroyapı ve Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi* (doktora tezi).
- Klausner E.A, Peer D, Chapman RL, Multack RF, Andurkar SV.** (2007). Corneal Gene therapy. *J Controlled Release*; 124:107-133.
- Kohn, D. H., Ducheyne, P.**, (1992). In *Medical and Dental Materials*, D. F. Williams, ed. Berlin: VCH Verlagsgesellschaft, , pp. 29– 109.
- Kolozsvari L, Nogradi A, Hopp B, Bor Z.** (2002). UV absorbance of the human Cornea in the 240- to 400- nm range. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 43:2165-2168.
- Kotsmar, C., Sells, T., Taylor, N., Liu, D.E., Prausnitz, J.M., Radke, C.J.**, (2012). Aqueous solute partitioning and mesh size in HEMA/MAA hydrogels. *Macromolecules* 45, 9177–9187.
- Krcova Z.** (1995). Image analysis of contact lens visible deposits, haze, and Mechanical defects. *Int. Contact Lens Clin.*; 22:23-31.
- Lanza R.P, Langer RS, Vacanti J.** (2007). Corneal-Tissue Replacement. In: Lanza RP, Langer RS, Vacanti JP, editors. *Principles of Tissue Engineering*. 3rd ed. Amsterdam; Boston: Elsevier / Academic Press, 1025-1049.
- Lin C. C. ve Anseth, K. S.** (2008). PEG Hydrogels for the Controlled Release of Biomolecules in Regenerative Medicine. *Pharmaceutical Research*, 26, 631-643.

- Lin SY, Wang SL.** (2011). Advances in simultaneous DSC–FTIR icrospectroscopy for rapid solid-state chemical stability studies: Some dipeptide drugs as examples. *Adv Drug Delivery Rev*, 64 (2012) 461-478.
- M. Agrawal; Joo L. Ong; Mark R. Appleford** (2013). Gopinath Mani, “Introduction to Biomaterials”, 07-Nov-2013.
- M. Tanaka, T. Motomura, N. Ishii, K. Shimura, M. Onishi, A. Mochizuki and T. Hatakeyama,** (2000). *Polym. Int.* 49, 1709
- M.F. Passos, D.R.C. Dias, G.N.T. Bastos, A.L. Jardini, A.C.B. Benatti, C. G. B. Ma, J., Wong, H., Kong, L.B., Peng, K.W.** (2003). Biomimetic Processing of Nanocrystallite Bioactive Apatite Coating on Titanium. *Nanotechnology*, 14, 619-623.
- Mak YW, Chuah LO, Ahmad R, Bhat R.** (2013). Antioxidant and antibacterial Activities of Hibiscus (*Hibiscus rosa-sinensis L.*) and Cassia (*Senna bicapsularis L.*) flower extracts. *J King Saud Univ Sci.*
- Martin-Jimenez, D.; Chacon, E.; Tarazona, P.; Garcia, R.** (2016). Atomically Resolved three-dimensional structures of Electrolyte aqueous solutions near a solid surface. *Nat. Commun.*, 7, 12164. [CrossRef] [PubMed]
- Masters BR, Bohnke M.** (2001). Confocal microscopy of the human cornea in vivo. *Int Ophthalmol*;23(4-6):199-206.
- Maurice D.M.** (1957). The structure and transparency of the cornea. *J Physiol*; 136:263–286.
- McMahon T.T, Zadnik K.** (2000). Twenty-five years of contact lenses. *Cornea*;19: 730-740.
- Meadows DL, Paugh JR.** (1994). Use of confocal microscopy to determine matrix And surface protein deposition profiles in hydrogel contact lenses. *CLAO J*;20(4):237-41.
- Mecozzi M, Pietroletti M, Tornambe A.** 2011. Molecular and structural Characteristics in toxic algae cultures of *Ostreopsis ovata* and *Ostreopsis* spp. Evidenced by FTIR and FTNIR spectroscopy. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 78 (2011) 1572–1580.
- Meek K.M, Boote C.** (2004). The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*; 78:503-512.
- Meek K.M, Fullwood NJ,** (2001). Corneal collagens: Corneal and scleral collagens. A microscopist’s perspective. *Micron*, 32, 261-272.
- Metin, N.** (2013). *Organik Hidroksiapatit Tozlarının Sinterlenmesi ve Karakterizasyonu* (yüksek lisans tezi). Adres: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>.
- Miller G.E.** (2006). Artificial and replacement cornea. In: Sensory Organ Replacement and Repair. 1st ed. California: Morgan & Claypool, 48-49.
- Mohammad K. A., Mojgan Z., Morteza E., Hossein B.,** (2018). *Polym Adv Technol.*; 29:1227–1233.
- Moreno-Flores, S.; Toca-Herrera, J.L.** (2013). *Hybridizing Surface Probe Microscopes: Toward a Full Description of the Meso- and Nanoworlds*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA.
- Muhaffel, F.** (2010). *Mikro Ark Yöntemiyle Titanyum Esaslı İmplantların Yüzey Özelliklerinin Geliştirilmesi* (yüksek lisans tezi).
- Nagy Z, Hiscott P, Seitz B, Shlötzer-Schrehardt U, Simon M Jr, Süveges I, Naumann GO.** (1997). Ultraviolet-B enhances corneal stromal response to 193-nm excimer laser treatment. *Ophthalmology.*; 104:375–380.

- Nicolson PC**, (2001). Vogt J. Soft contact lens polymers: an evolution. *Biomaterials*;22(24):3273-83.
- Nicolson PC, Baron RC, Chabreck P, Court J, Domschke A, Griesser HJ, et.al.**; (1998). Extended wear ophthalmic lens. US Patent No. 5760100,
- Ohya, S.; Kidoaki, S.; Matsuda, T.** (2005). Poly(*n*-isopropylacrylamide) (PNIPAM)-grafted gelatin hydrogel surfaces: Interrelationship between microscopic structure and mechanical property of surface regions and cell adhesiveness. *Biomaterials*, 26, 3105–3111. [CrossRef] [PubMed]
- Ono D, Bamba T, Oku Y, Yonetani T, Fukusaki E.** (2011). Application of Fourier Transform near-infrared spectroscopy to optimization of green tea steaming process conditions. *J Biosci Bioeng*, vol:112 No. 3, 247-251.
- Papadopoulou O, Panagou EZ, Tassou CC, Nychas GJE.** (2011). Contribution of Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy data on the quantitative determination of minced pork meat spoilage. *Food Res Int*, 44 (2011) 3264–3271.
- Paradiso P, Chu V, Santos L, Paula Serro A, Colaco R, Saramago B.** (2014b). Effect of plasma treatment on the performance of two drug-loaded hydrogel formulations for therapeutic contact lenses. *J Biomed Mater Res Part B* 2014:00B:000–000.
- Paradiso P, Galante R, Santos L, Alves de Matos AP, Colaco R, Serro AP, Saramago B.** (2014a). Comparison of two hydrogel formulations for drug release in ophthalmic lenses. *J Biomed Mater Res Part B* 2014:102B:1170–1180.
- Patitapabana P., Subash C. M.** (2012). *Biomaterials In Medicine*, UGC Sponsored National Workshop on Innovative Experiments in Physics, 9-10, , Neelashaila Mahabidyalaya Rourkela, 2012, <http://hdl.handle.net/2080/1624>.
- Patitapabana Parida; Ajit Behera, Subash Chandra Mishra,** (2012b) “Classification of Biomaterials used in Medicine”, Vol.1, No.3, , pp. 31- 35, ISSN: 2252-8814.
- Payam Z., ve Ping I. L.,** (2007), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 65 (2007) 320–328
- Peppas NA, Huang Y, Torres-Lugo M, Ward JH, Zhang J.** (2000). Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Annu Rev Biomed Eng*; 2:9-29.
- Pinal M., Sarat M., Tata G., Frederick G.V., and Raj Suryanarayanan,** (2015). *Mol. Pharmaceutics* 12, 3339–3350.
- Pygall SR, Whetstone J, Timmins P, Melia CD.** (2007). Pharmaceutical Applications of confocal laser scanning microscopy: the physical characterisation of pharmaceutical systems. *Adv Drug Deliv Rev*;59(14):1434-52.
- Radmacher, M.; Tillmann, R.W.; Fritz, M.; Gaub, H.E.** (1992). From molecules To cells: Imaging soft samples with the Atomic force microscope. *Science*, 257, 1900–1905. [CrossRef] [PubMed]
- Ramakrishna, S., Huang, Z. M., Kumar, G. V., Batchelor, A. W., Mayer, J.** (2004). An Introduction to Biocomposites-Series on Biomaterials and Bioengineering. *Imperial College Press*, 1-15, 18-32.
- Randall V.T. Cornea. In: Lanza RP, Langer RS, Chick W.** (1997). Principles of Tissue Engineering. 1st ed. Academic Press, 383-402.

- Randall V.T. Cornea.** In: **Lanza RP, Langer RS, Vacanti JP.** (2000). Principles of Tissue Engineering. 2nd ed. Academic Press, 471-491.
- Reis N, Franca AS, Oliveira LS.** (2013). Performance of diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy and chemometrics for detection of multiple adulterants in roasted and ground coffee. *LWT- Food Sci Technol*, 53 (2013) 395-401.
- Robabeh A., Payam Z., Shahab K.R., Mahshid F.D., and Mohammad S.,** (2017). *Polym. Adv. Technol.* 28 828–841.
- Robinson J., Lee V.,** 2009. Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, second edition, New York, 52 Vanderbilt Avenue, Informa Healthcare USA, Inc.
- Rubben M, Guillon M.** (1979). Silicone rubber lenses in aphakia. *Br J Ophthalmol*;63: 471-474.
- Ruberti J.W., Zieske JD.** (2008). Prelude to corneal tissue engineering – Gaining Control of collagen organization. *Prog Retin Eye Res*; 27:549-577.
- S. Morita,** (2010). *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 21, 1925
- Sara Poveda-Reyes, Alexandre Rodrigo-Navarro, Tatiana C. Gamboa-Martínez, Jose_ C. Rodríguez-Cabello, Luis Quintanilla-Sierra, Ulrica Edlund, Gloria Gallego Ferrer,** (2015). *Polymer* 74 224e234.
- Seong H. K., Aric O., Chris M., Gabor A. S.,** (2002). *Biomaterials* 23 1657–1666.
- Url-1,** (2019) <https://www.mt.com/tr/tr/home/applications/L1_AutoChem_Applications/Raman-Spectroscopy.html/>
- Stein H.A, Rakow PL. Rigid gas-permeable lenses. In: Slatt BJ, Stein MR, Freeman MI,** (2002). Fitting guide for rigid and soft contact lenses: a practical approach. 4th ed. St. Louis: Mosby; p. 271-297.
- Stein H.A, Slatt BJ, Stein MR, Freeman MI.** (2002). History of contact lenses. Fitting guide for rigid and soft contact lenses: a practical approach. 4th ed. St. Louis: Mosby; p.167-168.
- Stein H.A, Slatt BJ, Stein MR, Freeman MI.** (2002). Soft lenses. Fitting guide for Rigid and soft contact lenses: a practical approach. 4th ed. St. Louis: Mosby; p. 71-81.
- Sumit P., Avinash K. A., and K. N. Rai,** (2005). Chronology of Total Hip Joint Replacement and Materials Development, *Trends Biomater. Artif. Organs*, Vol. 19(1), 15-26,
- Swarbrick J.,** (2013). *Encyclopedia Of Pharmaceutics*, 4th edition, Vol II, D-F, 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742, Taylor & Francis Group.
- Sweeney DF.** (2006). The Max Schapero Memorial Award Lecture 2004: contact Lenses on and in the cornea, what the eye needs. *Optom Vis Sci*;83(3):133-42.
- T. Dias, R. Maciel Filho,** (2016). *J Therm Anal Calorim* 125:361–368.
- Teiji Tsuruta,** (2010). *Journal of Biomaterials Science* 21 1831–1848.
- TEOB.,** 1982, The education of the biomaterialist: Report of a survey, *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 16, Issue 2, 159-167, 1982, DOI: 10.1002/jbm.820160208.
- Tighe B.** (2007). Contact lens materials. In: Phillips A, Speedwell L, editors. *Contact Lenses*. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; p 59-78.
- Toykan, D.** (2003). *Biyomedikal Uygulamalar için Titanyum ile Takviye Edilmiş Hidroksiapatit Kompozitlerinin Geliştirilmesi* (yüksek lisans tezi).

- Versura P, Maltarello MC, Roomans GM, Caramazza R, Laschi R.** (1988). Scanning electron microscopy, X-ray microanalysis and immunohistochemistry on worn soft contact lenses. *Scanning Microsc*;2(1):397-410.
- Wei-fang Tong, Xiao-li Liu, Fei Pan, Zhao-qiang Wua and Wen-wen Jiang,** (2013). *Chinese Journal of Polymer Science* Vol. 31, No. 3, 495–502.
- Weikart CM, Matsuzawa Y, Winterton L, Yasuda HK.** (2001). Evaluation of Plasma polymer-coated contact lenses by electrochemical impedance spectroscopy. *J Biomed Mater Res*;54(4):597-607.
- Wichterle O, Lim D.** (1960). Hydrophilic gels in biologic use. *Nature*; 185:117-118.
- Zhang Q, Liu C, Sun Z, Hu X, Shen Q, Wu J.** (2012). Authentication of edible Vegetable oils adulterated with used frying oil by Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *Food Chem*, 132 (2012) 1607-1613.



ÖZ GEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Merve ÖZKAN
Doğum Yeri ve Tarihi : 19/08/1988
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dil : İngilizce
İletişim Adresi : Örtülüpınar mah. Esen Sk. Emre Apt. Kat:1 Daire:3
Sivas/Merkez
E-posta Adres i : mervesubutay@gmail.com
Tel : (553) 920 2949

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise: Tokat Cumhuriyet Lisesi

Lisans: Cumhuriyet üni. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans: Cumhuriyet Üniversitesi Optik Mühendisliği Ana Bilim Dalı

İş Tecrübesi

2005-2009 Sivas Radyo Best Program sunuculuğu

2015-2016 Zaracom Anadolu Tıp Teknolojileri İOL laboratuvarı Son kontrol

2018- Devam Ediyor. Hizan Said Nursi AİHL Biyoloji Öğretmenliği