



NANO BOYUTLU TİTANYUM DİOKSİT (TiO₂)
TOZLARININ ULTRAVİYOLE IŞIK ALTINDA
YÜZEYEL VENLERE ETKİLERİNİN TAVŞAN MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Fatih ADA

Yüksek Lisans Tezi

Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Haziran-2019

NANO BOYUTLU TİTANYUM DİOKSİT (TiO₂) TOZLARININ ULTRAVİYOLE IŞIK
ALTINDA YÜZEYEL VENLERE ETKİLERİNİN TAVŞAN MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Fatih ADA

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Nanoteknoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

Haziran – 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Fatih ADA'nın Yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Nano Boyutlu Titanyum Dioksit (TiO₂) Tozlarının Ultraviyole Işık Altında Yüzeysel Venlere Etkilerinin Tavşan Modelinde Araştırılması" başlıklı bu çalışma jürimizce tarafından Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

14/06/2019

Prof. Dr. Önder UYSAL
Enstitü Müdürü, Fen Bilimleri Enstitüsü

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Anabilim Dalı Başkanı, Nanoteknoloji Anabilim Dalı



Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Danışman, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği

Sınav Komitesi Üyeleri

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, K. Dumlupınar Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ
Cerrahi Tıp Bilimleri, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa TUNCER
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, K. Dumlupınar Üniversitesi

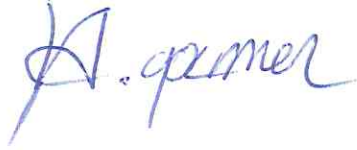




ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %25 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ



Fatih ADA



**NANO BOYUTLU TİTANYUM DİOKSİT (TiO₂) TOZLARININ ULTRAVİYOLE IŞIK
ALTINDA YÜZEYEL VENLERE ETKİLERİNİN TAVŞAN MODELİNDE
ARAŞTIRILMASI**

Fatih ADA

Nanoteknoloji Yüksek Lisans Tezi, 2019

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

ÖZET

Titanyum dioksit gıda, kozmetik, kâğıt sanayi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; aynı zamanda iyi bir fotokatalik özelliğe sahip titanyum dioksitin, nano boyut tozunun solüsyon haline getirildikten sonra, ultraviyole ışık altında tavşan kulağında bulunan marjinal vene etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesidir.

Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanoteknoloji yüksek lisans tezi olarak 11.10.2016 tarih ve 10127589 referans numarası ile Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi kaydı ile yapılmıştır. Çalışmaya, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etki Kurulu'nun 01.06.2017 tarih ve 65202830-050.04.04-62 sayılı etik kurul kararı sonrasında başlanmıştır.

Çalışmada toplam 4 grup tavşan kullanılmıştır. Birinci grup kontrol grubu, ikinci grup yalnızca %20'lik nano TiO₂ uygulanan grup, üçüncü grup yalnızca UV ışık uygulanan grup ve dördüncü grup nano TiO₂ ve UV ışık eş zamanlı uygulanan grup olarak çalışma yapıldı. Çalışmada kullanılan nano TiO₂ %20'lik sulu çözelti ve UV ışık 368 nm dalga boyunda idi.

Çalışmada tavşanlar UV ışığa günde 12 saat maruz bırakıldı. Nano TiO₂ çözeltisi ise 0,2 cc cilt üzerine uygulandı. Çalışmaya toplam 14 gün devam edildi ve 15. gün kulak marjinal veninden örnekler alındı. Alınan örnekler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak inflamasyon (yangı) yönünden değerlendirildi.

Tavşanlardan alınan kulak doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna alındı. Alınan örnekler daha sonra rutin takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler histopatolojik değişiklikler yönünden Hematoksilen-Eozin ile boyanarak incelendi. Işık mikroskopunda incelenen kesitler kronik yangı yönünde semikantitatif olarak yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

Kontrol ve TiO₂ gruplarındaki tavşanların kulak dokuları normal histolojik görünümdeydi. Yalnızca UV ışık uygulanan grupta perivasküler alanlarda ve kıl foliküllerininintrafında mononükleer hücrelerden oluşan şiddetli düzeyde bir kronik yangının şekillendiği görüldü. Tespit edilen bu bulguların UV- nano TiO₂ grubunda ise hafiflediği belirlendi.

Nano TiO₂ grubunda perivaskülerinflamasyon istatistikî olarak en az olarak saptandı. Nano TiO₂ grubunda perivasküler kronik yangı elemanlarının azlığı üç teori ile açıklanabilir; birincisi UV ışığa karşı TiO₂' nin fotokatalitik aktivasyonu sonucu UV ışığın zararlı etkilerinin önüne geçilmiş olması, ikincisi makroskobik olarak gerileyen ve yer yer yok olan ve histolojik olarak preparatlarda görünmeyen küçük venöz kolleratal yapıların gerilemesi sonucu perivasküler alana mononükleer hücrelerin gelişiminin azalması, üçüncüsü ise her iki teorinin kombinasyonudur. Ancak sayılan teorilerin açıklanması için daha ileri çalışmalar olan; genetik, sitogenetik, biyokimya, histokimya ve immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Cilt, Damar, Dermal, Dioksit, Hayvan, Histolojik, Işık, Model, Nano, Tavşan, TiO₂, Titanyum, Toplardamar, Ultraviyole, Ven.

THE INVESTIGATION OF NANO SIZED TITANIUM DIOXIDE POWDER EFFECTS ON SUPERFICIAL VEINS USING ULTRAVIOLET LIGHT IN A RABBIT MODEL

Fatih ADA

Nanotechnology, M.S. Thesis, 2019

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

SUMMARY

Titanium dioxide is widely used in many fields such as food, cosmetics, paper industry. The aim of this study is; histopathological examination of the effects of titanium dioxide solution on the marginal vein in rabbit ear under ultraviolet light.

This study was carried out by the National Thesis Center of Higher Education Council with the reference number 10127589 dated 11.10.2016 as the master thesis of Nanotechnology Institute of Science and Technology Institute of Kütahya Dumlupınar University. The study was started after the ethical committee decision of the Local Ethics Committee of Sivas Cumhuriyet University on 01.06.2017 and numbered 65202830-050.04.04-62.

A total of 4 groups of rabbits were used in the study. The first Group was the control group, the second group was performed only 20% nano TiO₂ group, the third group only UV light performed group and the fourth group nano TiO₂ and UV light Group were performed simultaneously. Nano TiO₂ 20% aqueous solution and UV light were used at the wavelength of 368 nm in the study. In the study, rabbits were exposed to UV light for 12 hours per day. Nano TiO₂ solution was performed 0.2 cc on rabbit ear skin. The study was continued for 14 days and samples were taken from ear marginal vein on the 15th day. The specimens were stained with Hematoxylin-Eosin stain and evaluated for inflammation.

Ear tissue samples taken from rabbits were taken into 10% buffered formalin solution. The samples were then routed to paraffin blocks by routine follow-up procedures. Sections from the blocks were examined by staining with Hematoxylin-Eosin in terms of histopathological changes. The sections examined in the light microscope were evaluated semiquantitatively as: none (-), mild (+), moderate (++) and severe (+++) in terms of Chronic inflammation. The ear tissues of rabbits in control and TiO₂ groups were in normal histological appearance. In the UV light only group, a severe Chronic inflammation formed of mononuclear cells around the hair follicles and perivascular areas was observed. These findings were found to be decreased in the UV-nano TiO₂ group.

Perivascular inflammation in the Nano TiO₂ group was the least statistically significant. The lack of perivascular Chronic inflammation in the group of TiO₂ Nano-elements can be explained by three theories; firstly nano TiO₂ was prevent the harmful effects of UV light as a result of photocatalytic activation, secondly the decrease of the arrival of mononuclearcells into the perivascular space as a result of the regression of small venous colleratal structures, which are macroscopically regressed and disappear in place and histologically do not appear in the preparations, the third is the combination of both theories. However, there are further studies to explain the theories mentioned; genetic, cytogenetic, biochemistry, histochemistry and immunohistochemical studies are needed.

Key Words: Skin, Vein, Dermal, Dermis, Dioxide, Animal, Histological, Light, Model, Nano, Rabbit, TiO₂, Titanium, Ultraviolet, Vascular, , Venous.

TEŞEKKÜR

Sivas Selçuk Ortaokulunda okurken bilim teknik dergisinde “Nano boyutta buzdolabı yapıldı” makalesini okuduktan sonra büyük bir heyecanla nano nedir? Ne işe yarar? gibi sorularla konuyu incelemeye almıştım. O günden sonra internetin bu kadar yaygın ve ucuz olmadığı, hemen hemen her türlü bilginin ansiklopedilerden, kitaplardan, dergilerden, gazetelerden elde edildiği zamanlarda elimden geldiğince konuyu araştırmıştım. Lise yıllarımda hocalarıma nano boyut hakkında sorular soruyor ya cevap alamıyor ya da aldığım cevaplar tatmin etmiyordu. 2000’li yılların başında Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesine başladıktan sonra temel tıp bilimlerindeki hocalarıma adeta bu konuda destek olmaları veya yol göstermeleri için yalvarıyordum. Ancak yine aynısı oluyor ya cevap alamıyor veya aldığım cevaplar tatmin etmiyordu. Neyse ki üniversitede ücretsiz internet erişimi olan bilgisayarlar kullanıma açık, kütüphanesi zengin kısacası bilgi isteyen herkes için bir erişim yolu sunuluyordu. Elbette tam manası ile erişim mümkün değildi ancak elimdeki imkân benim için bulunmaz nimetti. Artık tıp fakültesini bitirip nanoteknoloji ile kombine edeceğim yerleri, ülkeleri araştırıyor ve hayallerimi erteliyordum. Fakültede cerrahi alanlara olan ilgim had safhada idi. Dolayısı ile ben cerrah, hatta kardiyovasküler cerrah olmalıyım diyordum. Nitekim tıp fakültesini bitirip Ankara Üniversitesi’nde kalp ve damar cerrahisi ihtisasıma başlamıştım. Bu esnada nanoteknolojiyi artık hobi olarak diyebileceğim tarzda okuyor ve araştırmaya devam ediyordum. Artık Türkiye’de de nanoteknoloji, nanotıp gibi bölümler açılmış hatta lisansüstü düzeyde eğitim vermeye başlamıştı. Bense her seferinde yüksek lisans için bakıyor ancak şartlar kısmında Tıp Fakültesi mezunu olmak şartını göremiyor ve üzülüyordum. Artık uzmanlık eğitimini tamamlamış ve Afyonkarahisar Devlet hastanesine bir kardiyovasküler cerrah olarak atanmıştım. Hastanede nöbetçi olduğum bir pazar günü YÖK ilanlarında Dumlupınar Üniversitesi gözüme ilişti. Detaylarına baktığımda nanoteknoloji yüksek lisans programı açılmış ve Tıp Fakültesi mezunları da başvurabilecek yazıyordu. O gün nasıl bir sevinçle eşimi aradığımı ve mutluluğumu anlatamam. Pazartesi gününü iple çektim ve öğrenci işleri aracılığı ile Prof. Dr. Hasan Göçmez hocama ulaştım. Hasan hocam gerçekten sadece teşvik etmekle kalmadı aynı zamanda tecrübesi, konuya hâkimiyeti ve her şeyden öte insanlığı ile büyük bir destek verdi. Eğer bugün, bu tezi sunabiliyorsam Hasan hocamın mentörlüğü ve destekleri sayesinde. Sağ olun, var olun Hasan hocam.

Yine nanoteknoloji yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini ve tecrübelerini sıkılmadan, usanmadan bizlerle paylaşan Nanoteknoloji Anabilim Dalı hocalarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Tabii ki kendi azim ve çabalarım ne kadar sonsuz olursa olsun en yakınlarımın destekleri olmadan ulaştığım başarıların hiçbiri olmazdı. İlkokula başladığım günden beri her zaman eğitim konusunda bizleri destekleyen ve “ Hayatta sadece kitaplara giden harcamalarına üzülme” diye nasihat eden babam Fikri Ada’ya; beş erkek çocuk ki birisi engelli olan çocukları ile sadece bir anne gibi değil bir arkadaş gibi birlikte büyüdüğüm ve eğitim hayatımda motivasyon kaynağım olan annem Gülsen Ada’ya; çocukluğum, ergenliğim, gençliğim ve olgunluk çağımın her dakikasına heyecan katan, güzelleştiren, eğlenceli hale getiren kardeşlerim Yusuf Ada, Harun Ada, Bünyamin Ada, Ramazan Ada’ya sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri, beni her konuda cesaretlendiren, arkamda duran, yoğun çalışma hayatıma rağmen her zaman sabırla beni bekleyen, gözümü arkada koymadan hareket etmemi sağlayan ve bu arada bana iki tane aslan gibi evlat veren biricik eşim Çağla Arzu Ada’ya sonsuz teşekkür ederim.

Şuan yazdıklarımı okuyamayacak kadar küçük olan, ancak büyüdülerinde gurur duyacakları bir babaları olmak için elimden gelenin fazlasını yapmaya çalıştığım, doğdukları günden beri dünyaya bakışımı değiştiren, isimlerini bile duyunca yüzümde tebessüm oluşturan iki aslan parçam Alperen Timuçin ve Alparslan Kağan, sizi seviyorum...

Her şey canım ailem için...

Sivas-2019

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| ÖZET | v |
| SUMMARY | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xiii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | xiv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | xv |
| | |
| 1. NANOTEKNOLOJİ VE NANOTİP..... | 1 |
| 1.1. Nanoteknolojinin Tarihsel Gelişimi | 2 |
| 1.2. Nanomateryaller..... | 3 |
| 1.2.1. Nanomateryallerin sınıflandırılması..... | 3 |
| 1.3. Nanopartikül Sentez Yöntemleri | 5 |
| 1.3.1. Yukardan-aşağıya üretim yöntemleri (Top-Down)..... | 6 |
| 1.4. Nanopartiküllerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri..... | 10 |
| 2. NANO TiO ₂ NEDİR..... | 11 |
| 2.1. Nano TiO ₂ 'nin Canlılar Üzerine Etkileri | 11 |
| 2.2. Nano TiO ₂ Maddelerinin Uygulamala Alanları | 12 |
| 2.3. Fotokatalizör Maddeler | 12 |
| 2.4. Ultraviole Işık ve Özellikleri..... | 14 |
| 3. DERİ VE DERİNİN HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ | 17 |
| 3.1. Epidermisin Histolojisi | 18 |
| 3.2. Dermisin Histolojisi | 19 |
| 3.3. Venöz Yapılar ve Özellikleri..... | 20 |
| 4. AMAÇ..... | 21 |
| 4.1. Gereç ve Yöntemler | 21 |
| 4.2. Histopatolojik İnceleme | 24 |
| 4.3. İstatistiksel Analiz..... | 24 |

İÇİNDEKİLER (devam)

| | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------|---------------------|
| 4.4. Bulgular..... | 25 |
| 4.5. Tartışma..... | 27 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER | 33 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ..... | 34 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 1.1. Nanomateryallerin Sınıflandırılması | 5 |
| 1.2. Top- Down ve Bottom Up Yöntemi..... | 6 |
| 2.1. Ultraviyole (UV) Işın Tipleri | 14 |
| 2.2. UV Işınlara Atmosferdeki Aldığı Yol..... | 16 |
| 2.3. Derinin Yapısı | 18 |
| 4.1. Deney Tavşanları ve UV Işık Deney Düzenegi. | 22 |
| 4.2. Çalışmanın 14. Gününde TiO ₂ ve UV Işık Uygulanan Tavşan | 23 |
| 4.3. Degussa p25 Nano TiO ₂ 'nin Tem Görüntüsü..... | 23 |
| 4.4. Kontrol Grubu. Normal Histolojik Görünüm. x40 H-E. | 25 |
| 4.5. TiO ₂ Grubu. Normal Histolojik Görünüm.x40 H-E. | 26 |
| 4.6. UV-Işık Grubu. Damar Çevresinde (Okbaşı) ve Kıl Foliküllerine Yakın Alanlarda Şiddetli Düzeyde Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (*).x40 H-E. | 26 |
| 4.7. UV-TiO ₂ Grubu. Damar Çevresinde (Okbaşı) ve Kıl Foliküllerine Yakın Alanlarda Orta Düzeyde Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (*).x40 H-E..... | 27 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| 4.1. Deney hayvan grupları | 24 |
| 4.2. Gruplar arası kronik yangı (inflamasyon) reaksiyonları, ^{a,b,c} grupları arası farklılığı göstermektedir ($p < 0.05$)..... | 25 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| <u>Simgeler</u> | <u>Açıklama</u> |
|--------------------------------|--|
| C | : Karbon |
| C60 | : Karbon 60 |
| CC | : Santimetre Küp |
| CdS | : Kadmiyum Sülfür |
| CdSe | : Kadmiyum Selenit |
| CO ₂ | : Karbondioksit |
| DNA | : Deoksiribo Nükleik Asit |
| Fe ₂ O ₃ | :Demir (III) Oksit |
| GaAs | : Galyum Arsenik |
| GaP | : Galyum Fosfor |
| RNA | : Ribonükleik Asit |
| Ru | : Rutenyum |
| S | : Kükürt |
| SrTiO ₃ | : Stronsiyum Titanat |
| WO ₃ | : Tungsten Trioksit |
| Xe | : Ksenon |
| ZnO | : Çinko Oksit |
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| AFM | : Atomik Kuvvet Mikroskobu |
| FDA | : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi |
| G/CM ³ | : Gram/ Santimetre Küp |
| G/MOL | : Gram/Mol |
| H-E | : Hematoksilen- Eozilin |
| HUVEC | : İnsan göbek venendotel hücre kültürü |
| IBM | : International Business Machines |
| KG | : Kilogram |
| M ³ | : Metreküp |
| MG | : Miligram |
| MM | : Milimetre |
| MRSA | : Metisilen Dirençli Stafilokokusaureus |
| NIOSH | : Ulusal İş Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü |
| NM | : Nanometre |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

| <u>Kısaltma</u> | <u>Açıklama</u> |
|------------------------|---|
| °C | : Santigrat Derece |
| PUVA | : Psörolen Ultraviyole A |
| STM | : Taramalı Tünellemeli Mikroskop |
| TEM | : Transmisyon Elektron Mikroskobu |
| TiO ₂ | : Titanyum dioksit, Titanyum Oksit, Titanya |
| TWA | : Zaman Ağırlıklı Ortalama |
| UM | : Mikrometre |
| UV | : Ultraviyole Işımları |
| UVA | : Ultraviyole A |
| UVB. | : Ultraviyole B |
| UVC | : Ultraviyole C |
| VOC | : Uçucu Organik Bileşenler |

1.NANOTEKNOLOJİ VE NANOTIP

Nanoteknoloji, materyallerin, yapıların, araçların ve sistemlerin; boyut ve şekillerini nano aralıkta (1-100 nm) kontrol ederek, planlı tasarımı, karakterizasyonu, üretimi ve uygulaması olarak tanımlanır (Kim, vd., 2010). Aslında nanoteknoloji; malzeme mühendisliği, makine mühendisliği, fizik, yaşam bilimleri, tıp, kimya, biyoloji, elektrik ve elektronik mühendisliği, bilgisayar mühendisliği, bilgi teknolojileri ve daha birçok farklı bilim dalının kesişim kümesi olarak ifade edilebilir. Nano; kelime anlamı olarak Latince “cüce veya bodur” anlamına gelmekle birlikte, milyarda 1 ve milyarda 1 ölçekle çalışmak tanımı için de kullanılır. Nanometre (nm); metrenin milyarda birine tekabül etmektedir. Ayrıca, bir ölçek olarak nanometre, yaklaşık olarak yan yana gelen 3-4 atomdan meydana gelir ve yine yaklaşık 100-1000 tane atom bir araya gelerek nano ölçeklerde bir nesneyi oluşturur. Nanomalzeme veya nanomateryal ise en az bir boyutunun büyüklüğü 1’den 100 nanometreye kadar olan malzeme veya materyalleri tanımlamak için kullanılır. Nanopartikül tanımı ise boyutları 1-100 nm arasında olan partikülleri ifade etmek için kullanılır (Mansoori, Soelaiman, 2005:2). Bazı nesnelerin boyutlarına bakacak olursak; fuloren (karbon- C60) 1 nm, kuantum nokta (CdSe) 8 nm, dendrimer 10 nm, atom 0,1 nm, DNA 2nm, protein 5 – 50 nm, virüs 75 – 100 nm, organeller < 100nm, bakteri 1 000 – 10 000nm, beyaz küre 10 000 nm boyutlarındadır. Nanobilimin ve nanoteknolojinin gelişmesinde en önemli etmen; nano ölçekte ölçme ve inceleme yapabilen mikroskoplar ve bu boyutlarda işlemler yapabilmek için oluşturulan yöntemlerdir. Bunlar: saçılma yöntemleri, taramalı elektron mikroskobu, transmisyon elektron mikroskobu (TEM), taramalı sonda mikroskobu, taramalı tünellemel mikroskop, atomik kuvvet mikroskobu (AFM), yakın alan taramalı optik mikroskop, gibi yöntemlerdir.

Tıp, mühendislik, matematik, eczacılık, kimya, fizik ve etik bilim dallarının kesişim kümesi nanotıp bilim dalını oluşturur. Nanotıp; nanoteknoloji yardımıyla hastalıkların tanı, tedavi, görüntüleme ve biyolojik sistemlerin kontrolüne yardımcı olan tıp ve nanoteknolojinin ortak çalıştığı alandır. Nanotıp eğitimi, dünyanın birçok yerinde doktora programı olarak verilmektedir. ABD’deki Northeastern üniversitesi doktora programı öğrenci profillerini inceleyen çalışmada 50 öğrenci biyomühendislik, biyoloji, kimya mühendisliği, kimya ve biyokimya, elektrik ve bilgisayar mühendisliği, bütünleşik biyobilimler, makine ve endüstri mühendisliği, malzeme bilimleri ve mühendisliği, eczacılık bilimleri ve fizik bölümü mezunu olarak nanotıp doktora programına devam ettikleri görülmüştür (Van de Ven, vd., 2015). İlginçtir nanotıp doktora programına ABD’de hiç tıp doktorunun kayıtlı olmadığı görülmüştür (Van de Ven, vd., 2015:).

Nanocerrahi ise; cerrahi enstrümanların nanoteknoloji yardımıyla üretilmesinin yanı sıra cerrahinin hücresel, hatta organel boyutlarında yapılmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onaylanmış veya klinik faz çalışmaları devam birçok nano yapıda ilaç mevcuttur. Manyetik rezonans kontrast maddesi olarak kullanılan nano demir oksit Feridex, Resovist, Combidex, NanoTherm ticari isimleri ile klinik kullanımdadır. Bunun yanı sıra nano altın yapıdaki Verigene isimli genetik tanı amaçlı, Aurimmune ticari isimli nano altın yapıdaki ilaç ise kanser terapisinde kullanılmaktadır. Bu veya bunlara benzer onlarca molekül tıp alanında tanı, tedavi ve teranostik amaçlı kullanıma girmiş veya girmeye hazır haldedir. 2026 yılına gelindiğinde nanofarmasötik ilaç piyasasının %8,22 artarak 79,29 milyar Amerikan dolarına çıkacağı tahmin edilmektedir (Weissing, vd., 2014). Bu kadar büyük bir piyasadan elbette ülkemizde pay alması için gerekli adımları bugünden atması, ileriye güvenle bakmamızı sağlaması açısından çok değerlidir.

1.1. Nanoteknolojinin Tarihsel Gelişimi

1959 yılında Richard Feynman'ın yaptığı "There's Plenty of Room at the Bottom" isimli konuşma nanoteknoloji bilimi açısından bir dönüm noktası olarak herkesçe kabul edilmektedir. Feynman bu konuşmasında; 24 ciltlik Britannica ansiklopedisinin bir toplu iğne başına yazılabileceğinden, küçük ölçeklerde motorlardan, biyolojik yapılardakine benzer üstün özellikli yapı ve sistemlerden, minyatür bilgisayarlardan, atomlara hükmetmekten ve onları yeniden düzenlemekten bunlara benzer daha pek çok ilk defa duyulup daha sonra keşfedilecek birçok yeni görüşten bahsetmiştir (Feynman, 1960:30). 1959 yılındaki Richard Feynman'ın meşhur konferansı sonrası kronolojik olarak; 1974 yılında Aviram ve Seiden ilk moleküler elektronik aygıt için patent aldı. 1981 yılında G.K. Binnig ve H. Rohrer atomları tek tek görüntüleyebilen Taramalı Tünellemeli Mikroskobu (STM) icat ettiler. 1985 yılında R. Curl Jr., H. Kroto, R. Smalley C₆₀'ı keşfettiler. 1987 yılında iletkenliğin kuantum özelliği ilk defa gözlemlendi, T.A. Fulton ve G.J. Dolan ilk defa tek elektron transistörünü yaptılar. 1988'de W. De Grado ekibiyle beraber yapay protein yapmayı başardılar. 1989 yılında Schweizer ve Eigler IBM logosunu nikel bir yüzey üzerinde duran zenon(35 Xe atomu)atomlarının yerlerini yeniden düzenleyerek yazdılar. 1991 yılında Japon Lijima çok duvarlı karbon nanotüpleri keşfetti. 1993'te Lijima ve Bethune tek duvarlı karbon nanotüpleri keşfettiler. 1997 yılında N. Seeman ilk kez DNA molekülünü kullanarak nanomekanik aygıt yaptı ve aynı yıl içinde Rice Üniversitesinde (ABD) nanoteknolojilaboratuvarı kuruldu. 1999'da M. Reed ve J.M. Tour ilk defa tek organik molekül ile elektronik anahtar yaptılar. 2001 yılında ZnOnanotel lazeri yapıldı. 2002 yılında süper örgünanoteller yapıldı. 2005'te dört tekerlekli nano araba modeli hareket ettirildi (Hulla, vd., 2015).

Nanoteknoloji teriminden 1974 yılında Norio Taniguchi'nin yazmış olduğu "Temel Nanoteknoloji Konseptleri" adlı makalede bahsedilmiştir. Taniguchi'nin nanoteknoloji tanımı ise şöyledir: "Atom atom ya da molekül molekül, ayırma, birleştirme, bozma sürecine nanoteknoloji denir." şeklinde tanımlamıştır (Taniguchi, vd., 1974).

Nanoteknoloji bilim dalının önemli bir diğer ismi ise Eric K. Drexler'dir. Foresight Enstitüsünün kurucu olan Drexler 1977 yılında moleküler nanoteknoloji kavramından bahsetmiştir (O'Neill, Gerard, 1977:288).

Drexler moleküler düzeyde üretime ait düşüncelerini 1980 yılında yayınlamış olduğu "Moleküler imalata yönelik protein tasarımı" isimli makalesinde belirtmiştir. (Drexler, 1981:5276).

Drexler ilerleyen yıllarda nano boyutta teknolojilerin üretilmesi konusunda çalışmalar yapmıştır. Drexler 1986 yılında literatürde ilk kitaplar olarak yer alan "Yaratma motorları: Nanoteknolojinin Yaklaşan Devri" ve "Nanosistemler: Moleküler Mekanizmalar, Üretim ve Hesaplama" adlı iki adet kitap yayınlamıştır. Drexler bu kitaplarında geliştirilen nanorobotlar yardımı ile maddenin, atom-atom dizilimi yapılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (Drexler, 1992:10).

1.2. Nanomateryaller

Günümüz üretim teknolojileri, mikro ve nano ölçekli malzemeleri aktif bir şekilde işlemek için harika fırsatlar sunmaktadır. Bu sayede nano boyutlarda yeni özelliklere sahip malzemeler üretilmektedir. Nanopartiküllerin önemi de buradan gelmektedir, çapı 100nm'den küçük olan katılar geleneksel katılara göre farklı özellikler göstermektedir. Nanopartikül malzemelerin termal, mekanik, optik, manyetik ve elektriksel özellikleri kaba taneli malzemelere göre daha üstündür (Choi, Eastman, 1995:29).

Bu noktada önemli olan şey 100nm'den büyük ya da küçük olmasıdır. 100nm'den büyük olduğu durumlarda yaygın olarak iki tip olmak üzere: biyolojik ve ışık ile ilgili uygulamalar yapılmaktadır. İlaç araştırmalarında 400nm boyutuna kadar parçacıklar kullanılmaktadır. Işığa duyarlı çalışmalarda, ışık dalgalarının (UV ve görünür ışık dalgaları) yüzölçümü nm boyutlarında ölçüldüğü de hatırlanmalıdır (Bekir, 2011: 5).

1.2.1. Nanomateryallerin sınıflandırılması

Nanomateryallerin sınıflandırılması; şekillerine veya boyutlarına göre yapılır (Glezer, 2011:263). Şekillerine göre sınıflamada; nanotüpler, dendrimerler, nanoküreler,

nanotüplerolabileceği gibi boyutlarına göre; sıfır boyutlu, tek boyutlu, iki boyutlu, üç boyutlu olarak sınıflandırılır. Bu noktada genel sınıflama olan boyutuna göre sınıflamaya bakacak olursak;

Sıfır boyutlu (0-D)

Bu nanoyapılar, üç düzleme göre, her üç yönde farklı boyutlara sahiptir. Bu grupta kuantum noktalar (yüzlerce atomdan oluşan ve büyüklüğü birkaç nm mertebesinde olan, sıkı bir şekilde paketlenmiş yarı iletken kristal; CdS, CdSevb..) ve nano noktalar (nanodot) (İkili veri birimini temsil etmek için kutupları değiştirebilen milyarlarca küçük mıknatıs (örneğin, tek bir rakam, 1 veya 0) yer alır. Bunların çoğu küreseldir ve bu parçacıkların çapı 1-50 nm aralığında değişir. Bu gruptakiler küp ve çokgenler gibi farklı şekillerde olabilir.

Tek boyutlu (1-D)

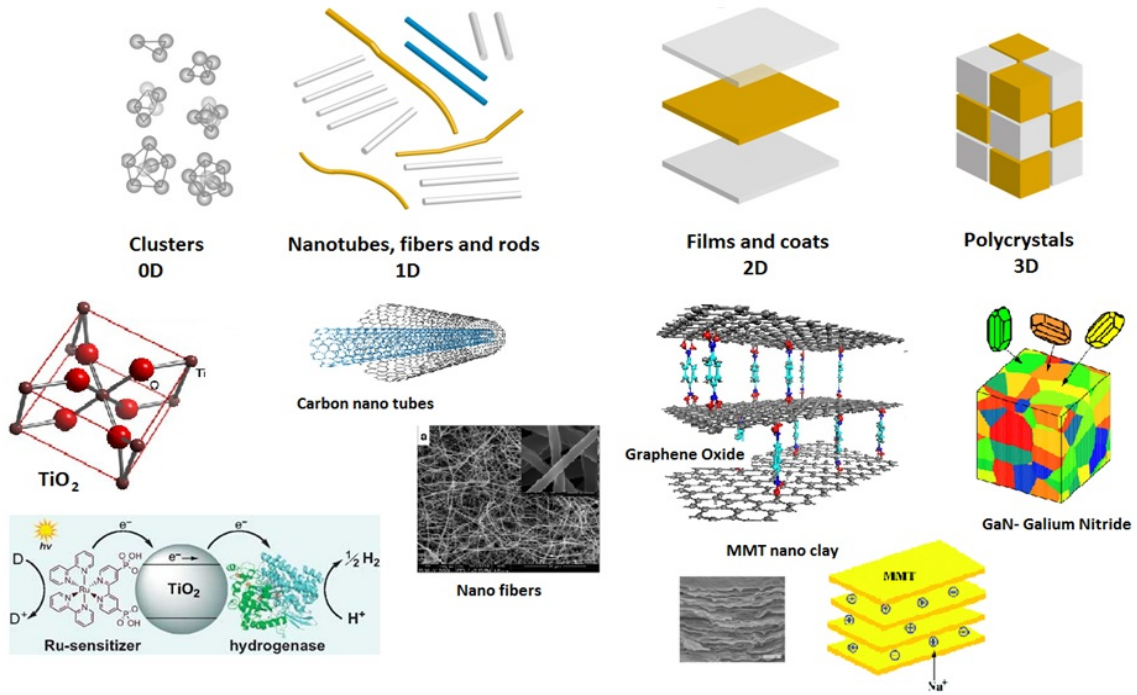
Bu nanoyapılarda, nanoyapıların bir boyutu nanometre aralığının dışındadır. Bu grupta nanoteller, nanorotlar ve nanotüpler yer alır. Bu malzemeler uzundur (birkaç mikrometre uzunluğunda), ancak sadece birkaç nanometre çapındadır. Nanotel ve nanotüpler metaller, oksitler ve diğer malzemelerden yapılmıştır.

İki boyutlu (2-D)

Bu tür nanomalzemelerde, iki boyutu nanometre aralığının dışındadır. Nano filmler (örneğin, kaplamalar ve ince film tabakalar), nano tabakalar veya nano duvarları kapsar. Bu nano filmlerin alanı büyük olabilir (birkaç mikrometre), ancak kalınlıkları çok küçüktür (sadece birkaç nanometre).

Üç boyutlu (3-D)

Bu nanomalzemelerde, nano yapının üç boyutu da nanometre aralığının dışındadır. Bunlar, tek tek blokların (veya yapısal birimlerin) boyutlarının nanometre ölçeğinde (1-100 nm) olduğu dökme malzemeleri içerir. Nanomateryallerin sınıflandırılması şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Nanomateryelerin Sınıflandırılması
(<https://ninithi.wordpress.com/nanomaterials/>).

1.3. Nanopartikül Sentez Yöntemleri

Feynman'ın konuşmasından sonra çok küçük ölçekteki materyaller üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1984 yılına gelindiğinde R.E. Smalley ve arkadaşları grafiti lazer yöntemi ile önce eritip sonra buharlaştırırken tesadüfen fullerenini (C₆₀) bulmuşlardır. Bu ise karbon nanotüplerin oluşturulması için çığır açan bir yöntem olmuştur.

Nanoüretim basamaklarını iki ana sınıfta değerlendirmek mümkündür.

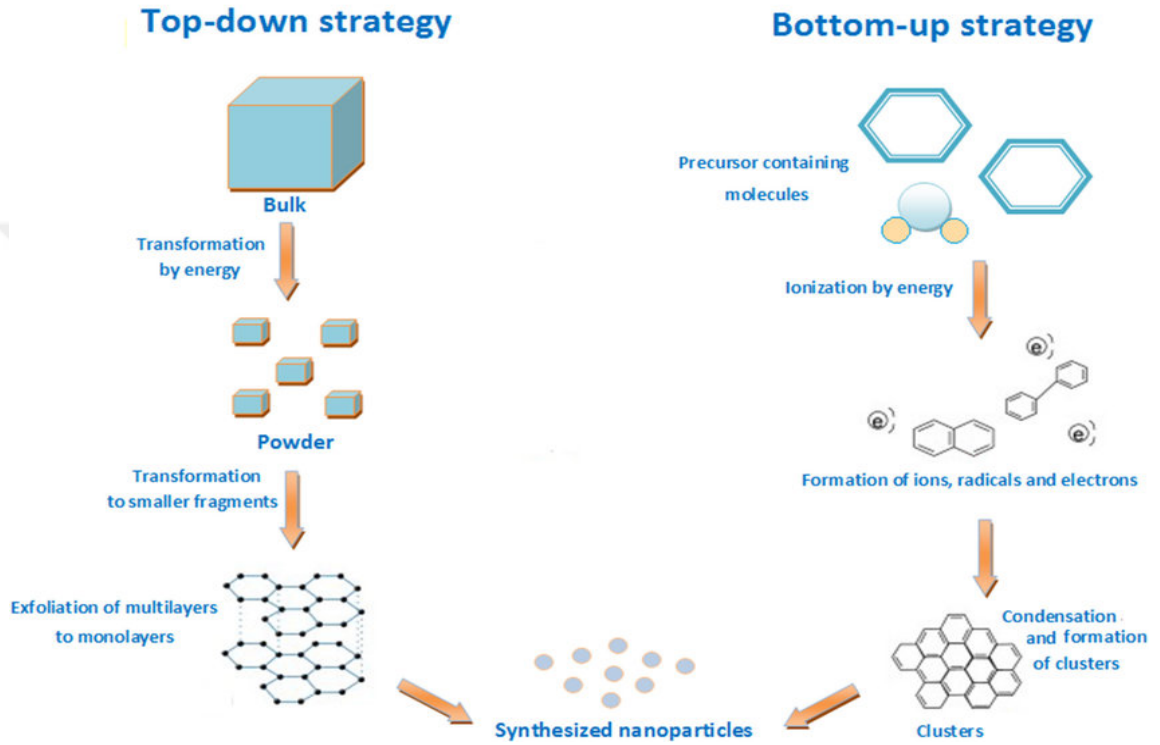
- Yukardan-Aşağıya doğru (top down)
- Aşağıdan-Yukarıya doğru (bottomup)

Bu iki yöntem isimlerinden de anlaşılacağı üzere, yukardan aşağı yöntemi büyük kütle bir malzemeyi parçalaya parçalaya yeni bir küçük parça etmeye benzetirsek, aşağıdan yukarıya yönteminde ise küçük küçük parçaları birleştirerek büyük bir kütle elde etmeye benzetebiliriz. Her iki yöntemin ortak kullanıldığı yöntem ise hibrit üretim adımı alır.

Yukardan aşağıya üretim yöntemi genel olarak uzun zaman alır ve maliyeti yüksektir. Aşağıdan yukarı yöntem ise atom veya molekül seviyesinden başladığı için diğer yönteme göre daha hızlı ve ekonomiktir.

1.3.1. Yukardan-aşağıya üretim yöntemleri (Top-Down)

Bu yöntemde; makineler (mekanik) veya kimyasal maddeler kullanılarak nanoyapılı malzemeler imal edilir. Top- Down ve Bottom Up yöntemi şekil 2 deki gibi gösterilebilir. Kısaca bu yöntemler;



Şekil 1.2: Top- Down ve Bottom Up yöntemi. (Zielonka ve Klimbek-Ocbah 2017)

Mekanik yöntemler

Kütle boyuttaki malzemeler çeşitli işlemler uygulanarak mikro veya moleküler boyutlara indirgenir. Kesme, dövme, haddeleme, püskürtme (atomizing), sıkıştırma gibi klasik nanoparça elde etme yöntemleridir. Bu yöntemlerde fiziksel bir değişim söz konusudur, kimyasal bir değişim meydana gelmez.

A. Isıl (Termik) yöntem: Yukardan-aşağıya üretim yöntemlerinden biri olan ısı yönteminde, belirlenen sıcaklık değerlerinin uygulandığı yöntemdir. Bu yöntem klasik yöntem olup, lazerle ısıtmadan ayrılır.

B. Dönen soğuk yüzeyde katılaştırma yöntemi: Bu yöntemde, eritilen malzeme bir nozularacılığıyla dönen soğuk bir yüzeye püskürtülür. Bu yöntemde çok yüksek hızlarda

püskürtme ile malzeme çok küçük boyutlara inerken, dönen yüzeyde de ani soğuma ile katılaşma meydana gelmiş olur. İşte bu yüzeyde yoğunlaşan malzeme ise nanoboyuttur.

C. Gaz atomizörü: Bu yöntemde yüksek hızlardaki asal gaz, metal eriyik huzmesine püskürtülür. Meydana gelen çarpışma sonucu nanoboyutta metal parçacıkları oluşur. Katılaşma sonucu nanoboyutta taneciklerden oluşan toz elde edilir.

D.Yüksek enerji yöntemi: Yüksek akım arkı, lazer ve güneş enerjisi altında buharlaştırmada, sırasıyla yüksek elektrik akımı, monokromatik radyasyon ve güneş radyasyonu katı bir plakaya yönlendirilerek nanoparçacıklar elde edilir. Deneysel olarak karbon nanotüplerbu yöntemle elde edilebilmektedir. Bu işlemlerde katalitik demir, molibden veya krom parçaları içeren plaka üzerindeki grafit'ten karbon nanotüpler meydana gelir. Bu yöntemde ayna sistemlerinden yararlanılarak güneş enerjisinden yaklaşık olarak 3000-4000°C civarında sıcaklık sağlanabilmektedir.

E.Mekanik öğütme yöntemi: Bilyeli öğütücüler, titreşimli öğütücüler, ince mekanik öğütücüler, pnömatik öğütücüler gibi mekanik öğütücü makineler ile, malzemeleri makro ölçülerden atomal ölçülere indirgeme işlemidir. Bu işlemin hassas bir şekilde uygulanması, öğütücü kazanların çok temiz olması ve öğütme işlemini yapan (bilyeler gibi) aparatların özenle seçilip hazırlanması önemlidir.

Aşağıdan yukarıya üretim yöntemleri (BottomUp)

Bu üretim yönteminde ana mekanizma küçükten büyüğe bir sistemi oluşturmak, bir ürünü meydana getirmek anlamındadır ve pratikte ise birçok üstün özellikleri bünyesinde barındırır. Çünkü bu yöntemde sistemin elemanlarını tek tek ele alıp, onlar üzerinde çalışılıp öyle imal edilir ve dolayısıyla hassas bir şekilde işlenen elemanlardan meydana gelen sistem de aynı derecede hassas ve istenilen özelliklerde olacaktır. Nanoteknolojideki üretimlerde ise aşağıdan yukarıya imalat demek; atomları, molekülleri tek tek işleyip bir nanoyapı meydana getirmek demektir. Burada da atomlara hükmedip onları tek tek tasarlayıp yönlendirmek şüphesiz birçok mükemmel özellikleri elde etmek anlamına gelecektir. Hayatımızdaki doğal nano boyutlardaki işleyişler de hep bu şekilde aşağıdan yukarıya imalat yöntemi ile meydana gelmiştir.

Dolayısıyla aşağıdan-yukarıya üretim yöntemleri genellikle organik malzemelerde ve yapılarda görülür. Kimya ve biyoloji dünyasına ait faaliyetlerdir. Doğal ve organik sistemlerdeki özelliklere baktığımız zaman kendi kendini yenileme, en iyi üretim ortamlarında meydana gelme gibi durumlar aşağıdan-yukarıya yöntemlerinde görülmektedir. İlk bakıştaaşağıdan-

yukarıya yöntemi daha çok biyonano'yu daha çok ilgilendiriyor gibi dursa da, nanomalzeme üretiminde de önemli bir yöntemdir. Aşağıdan-yukarıya üretim yönteminde maddenin içinde bulunduğu faz halin önem kazanmaktadır. Dolayısıyla Gaz fazı yöntemi, Sıvı fazı yöntemi, Katı fazı yöntemi şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Gaz fazı yöntemi

Bu yöntem, gaz fazında malzemeleri şekillendirme olarak düşünülebilir. Bu fazda yapılan işlemlerde enerji gideri düşük olmaktadır. Karbon nanotüpler elde etmek için en uygun yöntemdir. Gaz fazı yöntemleri ise sırasıyla;

A. Buharlaştırma: Bu yöntemde genellikle metal malzemeler buharlaştırılır. Malzemeler bir vakum odasında buharlaştırılır ve gaz fazına geçen metal atomları, kaynaktan ayrılırken hızlı bir şekilde enerjilerini kaybederler ve çekirdeklenme ile gaz fazında atom kümeleri oluştururlar. Bu kümelere gaz fazında yeni atomlar eklene eklene büyürler. Oluşan bu kümeler ise sistemdeki "coldfinger" üzerinde toplanırlar. Konveksiyon akımları (inert gaz ile ısınan; coldfinger ile soğuyan) yoğunlaşmış küçük parçacıkları toplama kabına taşır. Birikenler kazınarak sıkıştırma cihazına gönderilir. Üretilen parçacıkların boyutu 1–100 nm arasındadır ve gaz basıncı ayarlanarak bu büyüklükler kontrol altına alınabilir. Daha sonra toplanan parçacıklar istenirse sinterlenerek katı nanomalzeme elde edilir.

B.Kimyasal buhar çökeltme: Bu yöntemde malzeme veya kimyasal bileşikler buharlaştırılır ve sıcak yüzeyler üzerinde ayrıştırılarak küçük boyutlarda malzeme üretimi gerçekleştirilir. Kimyasal reaksiyonlar, sıcak yüzeylerin üzerinde veya yakınında meydana gelir ve oluşan ürünler, yüzey üzerine ince film olarak depolanır. Kimyasal; sıcak duvarlı reaktörler, soğuk duvarlı reaktörler, düşük basınçlı, atmosferik basınçlı, yüksek basınçlı reaktörler, taşıyıcı gazlı veya taşıyıcı gazsız reaktörler gibi gruplara ayrılırlar. Aynı zamanda, bu yöntemde geniş bir enerji kaynağı yelpazesi kullanılır. Bu işlemlerde; plazmalar, iyonlar, fotonlar, lazerler, sıcak filamanlar veya depolama oranını yükseltici yanma reaksiyonları gibi birçok enerji kaynağı ile işlemler gerçekleştirilebilmektedir. Bu işlemde yüksek sıcaklık altında gaz fazında olan malzeme, bir plaka veya katalizör üzerinde nano malzemeye dönüşür. Bu sayede çok saf, yüksek performanslı katı nanomalzemeler elde edilir.

C.Moleküler hüzmeye(Beam) epitaxy: Kimyasal buhar çökeltme yöntemindeki gibi, çökeltilecek malzemelerin buharları, yüksek vakum altında, ısıtılan bir tabaka üzerine yönlendirilir. Tabaka üzerine çöken atom veya moleküller birbirleri ile bağ yaparak film oluşmasını sağlarlar. Bu film kalınlığı nano boyutlarda bir filmidir.

D.Atom tabaka çökeltme: Bu yöntemde de hazırlanmış yüzey üzerine buharlaştırılmış malzemenin çökeltmesi durumu söz konusudur. Bu yöntemde plaka üzerinde her defasında bir molekül kalınlıkta film tabakası oluşturulur.

E.Yanma: Malzemenin özelliklerine göre yanma işlemi gerçekleştirilirse nanoboyutlarda malzeme imalatı gerçekleştirilebilir. Örneğin karbon grafit uygun şartlarda yakılırsa, alevinde tek ve çok duvarlı nano tüpler oluşur. Yanma yöntemi nanokompozit malzemelerdeki çok duvarlı nanotüpleri oluşturmak için oldukça gelişmiş bir üretim yöntemidir.

Sıvı fazı yöntemi

Kimyasal tepkimelerin birçoğu sıvı fazda oluşur. Kimyasal olarak malzemelerin bira araya gelmesini birbiriyle rahatça etkileşimegeçebileceği en uygun ortam, sıvı fazda oluşmaktadır. Çünkü sıvı fazı malzemelerin bir araya gelmesi, tepkimeye girmesi için en uygun ortamı sağlar. Biyolojik olaylar da, çoğu zaman sıvı faz ortamında meydana gelir. Protein sentezi, nükleik asit sentezi, membran sentezi, inorganik biyolojik yapılar gibi oluşumlar, aşağıdan-yukarıya üretim yöntemlerine doğal örneklerdir. Çok çeşitli sıvı faz üretim yöntemleri vardır. Nanoparçacıkların da meydana geldiği en iyi ortamlar sıvı faz ortamları olmaktadır. Sıvı fazda kimyasal tepkimeleri kontrol etmek çok daha kolaydır. Bazı önemli sıvı faz yöntemleri ise;

A.Sol-jel sentezi: Sol-jel üretim yöntemi son yıllarda üzerinde çalışılıp önemli ilerlemeler kat edilen mikro boyutlarda üretim yöntemidir. Esasen bu yöntem, seramik üretiminde kimyasal bir yöntem olup, kelime anlamıyla solüsyon-jelleşme (solution-gelation) kelimelerinin kısaltılışı olarak kullanılmaktadır ve bir solüsyonun veya süspansiyonun jelleşebildiği tüm sistemleri içermektedir. Bu yöntem özellikle toz, kaplama ve fiber üretiminde önemli bir potansiyele sahiptir. Genellikle sol-jel metodunda metal alkoksit, su ve alkol içeren çözeltiler kullanılır. Çözeltinin erken gelişenjelleşme reaksiyonlarını ve tanecik oluşum reaksiyonlarını ayarlamak üzere çok az bir miktar baz veya asit katalizörü kullanılır. Çözeltilerdeki tanecikler arasındaki uzaklıkların daraltılması, var olan uzaklıkların korunması için sol-jel iyi bir metoddur. Sol; sıvı içerisinde kolloidal katı taneciklerinin kararlı bir süspansiyonudur. Kolloid olarak tanımlanan tanecikler ise 500 nm ve daha altındaki boyutlara sahip taneciklerdir. Jel, kolloidal parçacıkların çöktürülmesiyle elde edilen ve bol miktarda su içeren çökeklere denir. Jel, katı ve sıvı faz arasında bir ara fazdır. Sol-jel yönteminde işlemler su basamaklardan oluşur;

1. Alkoksit hidrolizi
2. Peptidleşme veya polimerizasyon
3. Jel eldesi
4. Kalsinasyon/ Sinterleme

Sol-jel yöntemi, nanoteknoloji için birçok olanak sağlamaktadır. Sıvı fazdan kolloidalnanoparçacıklar elde etmek için geniş uygulama alanı vardır. Son yıllarda ise ileri nano malzemeler ve kaplamalar üretmek için çok geliştirilmiştir. Bilhassa metal oksit nanoparçacıklar ve kompozitnanoparçacıkların üretimi için çok uygundur. Düşük sıcaklık gereksimi büyük avantaj sağlamaktadır.

B.Moleküler kendini yapma yöntemi: Bu yöntemde, uygun şartlarsağlandığında, moleküller aniden bir araya gelerek belli özelliklerde kütle oluşturur. Yalnız reaksiyonun kontrol altına alınması gerekir. Aksi durumda dengesiz büyümeler görülebilir.

C.Elektrolitik - elektriksiz çökeltme yöntemleri: Bu elektrolitik yöntem, elektrolitik (galvanik) kaplama yöntemidir. Nano boyutundaki kalınlıklar için yöntem sıkı denetim altında uygulanır. Elektriksiz Çökeltme yönteminde ise kaplanacak yüzey bir metal tuzu içindedir ve metal atomları yüzeyin üzerine çöker.

1.4.Nanopartiküllerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bir malzemenin boyutu küçüldükçe malzemeye ait yeni özellikler ortaya çıkmaktadır. Boyutlar nanometre ölçeklerine yaklaşırken malzemenin fiziksel özellikleri kuantum mekaniğinin kontrolüne girmekte, elektron durumlarının fazı ve enerji spektrumunun kesikli yapısı daha belirgin bir hal almaktadır. Daha da önemlisi, malzemeyi oluşturan atom sayıları 100'ler düzeyine inince, atomsal yapının geometrisi, hatta atom sayısının kendisi bile fiziksel özelliklerin belirlenmesinde etken rol oynamaktadır. Nano ölçeklerdeki bir yapıya yeni eklenen her atomun fiziksel özelliklerde neden olduğu değişiklikler, bu atomun cinsine, nano yapının türüne ve geometrisine bağlı olarak farklılık gösteriyor. Örneğin, nano yapının iletkenliği, o yapıya tek bir atom eklense bile değişebilmekte. Benzer şekilde, nano ölçeklerde atomlar arası bağ yapısı da değişikliğe uğrayabilmekte; mekanik olarak malzeme güçlenirken ya da zayıflarken, elektronik olarak iletkenlik özelliği tümüyle değişebilmektedir. Yarı iletken olarak bilinen ve çağımızın en önemli malzemelerinden biri olan silisyumdan yapılan bir telin çapı nanometreye yaklaşırken tel iletken bir karakter sergilemeye başlamaktadır.

2.NANO TiO₂ NEDİR

Titanyum(Ti), yer kürede en çok bulunan dokuzuncu elementtir. Çoğu element gibi titanyum da doğada saf halde bulunmaz. Oksijen ve hidrojene yakınlığı nedeni ile en çok bu elementlerle bileşik halde bulunmaktadır. Doğada en çok bulunan titanyum bileşiği titanyum dioksittir (TiO₂). TiO₂ genellikle beyaz, kokusuz, yanıcı olmayan bir toz halde bulunur. TiO₂'nin fiziksel özellikleri; 79,9 g/mol moleküler ağırlığa, 2972 °C kaynama noktasına, 1843 °C erime noktasına ve 4,26 g/cm³ yoğunluğa sahiptir.

2.1. NanoTiO₂'nin Canlılar Üzerine Etkileri

TiO₂; boyalarda, kozmetikte, gıda ürünlerinde ve ilaç sanayisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. TiO₂'in fotokatalitik aktivite özelliğinin keşfedilmesi ile bu malzemenin kullanım alanları daha da genişlemiştir(Şam, vd., 2007).

Titanyum dioksit olarak da bilinen titanya doğada pek çok kristal yapıda bulunabilir ancak rutil ve anatazpolimorfik fazları olmak üzere iki temel yapısı vardır. Her ikisi de tetragonal yapıya sahipken, yoğunluk farklarından dolayı kullanım alanları çeşitlilik göstermektedir. Titanya; yarı iletken, nontoksik, beyaz renkli, düşük maliyetli, kimyasal kararlılığı yüksek, fotokatalitik aktivitesi yüksek özelliklerine sahiptir.

Iavicoli ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı derlemede, nano TiO₂'nin memeliler üzerine etkileri organ organ, sistem sistem incelenmiştir (Iavicoli, vd., 2011). Bu derlemede nano TiO₂'nin; DNA üzerine genotoksik olduğu, kas hücrelerinde özellikle düz kaslarda kontraksiyonu artırıcı etkisi olduğu, kemik hücrelerinde toksik olduğu, plateletlerde pıhtılaşmaya eğilimi artırdığı, eritrositlerde hemolize neden olduğu, beyaz kürelerde proinflamatuvar etkili olduğu belirtilmiştir. Bunların dışında üreme hücreleri üzerine etkilerinin net olmadığı, sinir hücrelerinde etkilerinin net olmadığı, akciğere toksik olduğu, karaciğer ve bağırsaklara etkilerinin net olmadığı, ciltte yüksek dozlarda zararlı olduğu, kalp kasına zarar verdiği, vasküler yapılar üzerine etkilerinin net olmadığı vurgulanmıştır. Ancak bütün bu etkiler; uygulanış yolu, dozu, süresi, parça büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir (Shi, vd., 2013). Tang ve arkadaşları ise bu uygulama yolları ve dozlar arasındaki ilişkiyi incelemiştir (Tang vd., 2010:8580). 5 nm boyutundaki TiO₂'nin intratrakeal (solunum yolu ile) olarak kana geçebildiği, 0,8 mg/kg dozuna ulaşıldığında akciğer ve böbreklere ulaşabildiği ve karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında değişiklik yaptığını ortaya koymuşlardır. Ancak bu etkilerin kalıcı hasar bırakmadığı 1 hafta sonra bu etkilerin geriye dönüşlü olduğu gözlemlenmiştir. Sugibayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 15-220 nm boyutundaki TiO₂ farelere intravenöz (damar

İçeri olarak verilmiş ve karaciğer enzim yüksekliğinin 1 ay devam ettiği, 1 ay sonunda normal değerlere döndüğü, beyin dokusunda ise hiç TiO_2 'ye rastlanmadığı belirtilmiştir (Sugibayashi, vd., 2008). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nano TiO_2 farelere intraperitoneal (karın boşluğuna) olarak verilmiş ve etkileri gözlemlenmiştir (Chen, vd., 2009). Farelerde titreme ve kas seğirmeleri ortaya çıkmış, en çok TiO_2 birikimi ise dalakta olmuştur. Allouni ve arkadaşları ise hangi yolla alınırsa alınsın nano TiO_2 'nin vücudun değişik bölgelerine nasıl taşındığını incelemiştir (Allouni, vd., 2015). Yaptıkları çalışmada hücre kültürü kullanmışlar ve nano TiO_2 'nin afinitesini en yüksek fibroblastlarda ve globülinlerde, en düşük afinitesini ise albüminde bulmuşlardır. Li ve arkadaşlarının TiO_2 'nin eritrositler üzerine yaptığı etkileri inceleyen çalışmada ise; eritrositlerde hemoliz, anormal sedimantasyon, hemagglütinasyon (eritrositlerde çökme) gözlemlenmiştir (Li vd., 2008: 3628). Bu etkileri dolayısı ile potansiyel toksik etkileri olabileceğine vurgu yapılmıştır.

Schilling ve arkadaşlarının nano titanyum dioksit ve çinko oksit içeren kozmetik ürünler ile ilgili çalışmasında, yaklaşık 20 yıldır kullanılan bu ürünlerde insanlar üzerine olumsuz herhangi bir etki raporlanmadığı ancak daha çok veri ve çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucu elde edilmiştir (Schilling vd., 2010:498). Watari ve arkadaşları ise mikro ve nano TiO_2 'nin insan immün (bağışıklık) sistemi üzerine yaptıkları çalışmada, bağışıklık sistemine herhangi bir etkinin olmadığını göstermişlerdir (Watari vd., 2008:4).

2.2. Nano TiO_2 Maddelerinin Uygulamala Alanları

TiO_2 nanomaddelerin var olan ve gelecekte umut edilen uygulamaları; boya, dış macunu, UV ışıktan korunma, fotokataliz, fotovoltaik, sensör, elektrokromikler ve tıp alanında kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir. TiO_2 nanomaddeler elektron band boşluğu 3eV' den yüksek ve UV bölgede yüksek absorpsiyona sahip bir maddedir. TiO_2 nanomaddeleri çok kararlı, toksik olmayan ve ucuz maddelerdir. Diğer optik ve biyolojik özellikleri UV ışıktan korunma uygulamalarında da kullanımına olanak sağlar TiO_2 nanomaddeler cam üretimlerinde sis (buğu) önleyici fonksiyonlarıyla gözlüklerde, aynalarda ve süperhidrofilik, süperhidrofobik yüzeylerde kullanılır (Boduroğlu, 2009:20). TiO_2 'nin fotokatalitik aktivitesi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan Hosseini ve arkadaşlarının hümitik asit adsorpsiyonunu artırmak için karbon mezoporların kullanıldığı çalışmadır ki bu mezoporlar ile hümitik asit adsorpsiyonunda %20'lik bir artış sağlanmıştır (Hosseini vd., 2016:3969).

2.3. Fotokatalizör Maddeler

Fotokatalitik kavramı, organik malzemelere zarar vermeyen, bir kere kullanıldığında uzunca bir süre etkinliğini koruyabilen ve ışık enerjisini kullanarak kimyasal bir reaksiyon oluşturan, nanoteknolojik ve fotokimyasal yüzey kaplama ürünüdür.

Fotokatalizör, ışık ile etkileştiğinde aktif hale geçerek, kuvvetli yükseltgen veya indirgen aktif yüzeyler oluşturan yarı iletken olarak tanımlanabilir. Doğada bulunan nehir, dere, göl, havuz gibi su sistemlerinin arıtılması, güneş ışığı tarafından gerçekleştirilir. Güneş ışınları büyük organik moleküllerin daha küçük ve basit moleküllere parçalanma reaksiyonlarını başlatır ve reaksiyon sonunda karbondioksit su ve diğer moleküler ürünlerin oluşmasını sağlar. 1980'li yıllardan başlayarak laboratuvar düzeyinde yapılan çalışmalar sonucunda yarı iletkenlerin güneş ışığı ile gerçekleştirilen bu doğal arıtmayı hızlandırdıkları bulunmuştur(Matthews, 1993:122).

UV ışığı ile aydınlatılan ZnO' in sulu süspansiyonlarında birçok değişik organik bileşiğin parçalanmasına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca; GaP, GaAs, CdS, SrTiO₃, ZnO, Fe₂O₃ ve WO₃ gibi yarı iletken kompleksler fotokatalizör olarak kullanılan maddelerdendir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise; ışık etkisi ile bozunmayan ve 3,2 eV' luk enerji aralığına sahip bir yarı iletken olan titanyum dioksit kullanılmaktadır(Çakıroğlu, 2011:8).

UV ışık altında yüksek etkinliğe sahip fotokatalizörler, görünür ışık altında da çeşitli yöntemlerle yüksek etkinliğe sahiptir. Bunlardan S-katkılı hazırlanmış TiO₂'nin görünür ışıktaki da yüksek fotokatalitik aktiviteye sahiptir (Ohno vd., 2004:116). S-katkılı hazırlanmış TiO₂ 500nm dalga boyunda da yüksek verimliliğe sahiptir. Ru-katkılı hazırlanmış TiO₂ ise 440 nm dalga boyunda yüksek fotokatalitik aktiviteye sahiptir (Ohno vd., 1999:109).

Genellikle çevre temizliği, temiz su, temiz hava çalışmalarında kullanılan fotokatalizörler günümüzde değişik alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır.

Watanabe ve arkadaşları oluşturdukları yapay deri modelinde nanoTiO₂'nin fotokatalitik aktivitesini ölçmüşlerdir (Watanabe vd., 2008:10). Oluşturdukları modelde nanoTiO₂ ilave edilen yapay deri ortamında CO₂ düzeyi ardışık olarak ölçülmüş ve fotokatalitik aktivitede ortam CO₂ düzeyinde artış saptamışlardır. Shen ve arkadaşları ise güneş kremlerinde TiO₂'nin fotokatalitik aktivitesini artırmak için TiO₂'di zeolit ile enkapsüle etmişlerdir ve bu sayede UV ışığın zararlı etkilerinin minimize edildiğini göstermişlerdir (Shen, vd., 2006:10).

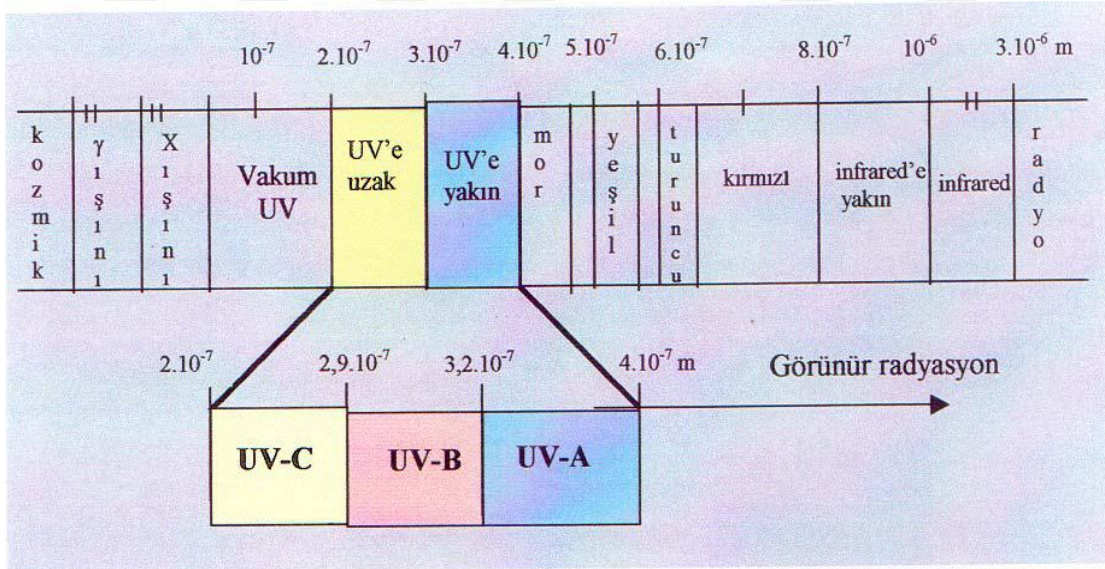
Genel olarak TiO₂'nin fotokatalitik aktivitesinden yararlanılarak yapılan veya gelecekte yaygın olarak kullanıma girecek alanlar ise; dış yapı malzemeleri (fayans, cam, çadır, plastik film, alüminyum panel, vb.), iç döşeme malzemeleri (fayans, duvar kâğıdı, panjur, vb.), yol inşaatı malzemeleri (ses geçirmez duvarlar, tünel duvarları, yol blokları, kaplamalar, trafik

işaretleri ve reflektörler, lamba kapakları, vb.), arıtma tesisleri (hava temizleyiciler, klimalar, atık su ve kanalizasyon için arıtma sistemi, havuzlar için arıtma sistemi, vb.), ev eşyaları (giysiler, deri ürünler, aydınlatmalar, spreyleyler, vb.), ve tarımsal (toprak temizliği) alanlar gibi geniş bir yelpazedir (Fujishima, Zhang, 2006:755). Bütün bu alanlarda TiO_2 'nin fotokatalitik aktivitesinin; kendi kendini temizleme, antibakteriyel, hava ve su temizleme gibi özelliklerinden yararlanarak gelişmeler meydana gelecektir (Fujishima, Zhang, 2006:755).

2.4.Ultraviyole Işık ve Özellikleri

Işık veya elektromanyetik dalga, kuramsal olarak elektromanyetik alandaki bir dalga ve diğer bir tanımı da, foton olarak isimlendirilen kütsüz bir parçacık akışı olarak birbirini tamamlayan iki şekilde tanımlanabilir (Perinçek, vd., 2007:219-220).

Ultraviyole (UV) ışınlar; elektromanyetik spektrumun 2.10^{-7} - 4.10^{-7} m dalga boyu aralığındaki ışınlardan oluşmaktadır. UV ışınları dalga boyu uzunluğuna göre UVA ($3,2.10^{-7}/4.10^{-7}$ m), UVB. ($2,9.10^{-7}/3,2.10^{-7}$ m) ve UVC ($2.10^{-7}/2,9.10^{-7}$ m) olmak üzere üçe ayrılmaktadır. UV ışınlarının üç türü Şekil 2.1'de gösterildiği gibidir (Karacan, 2004: 26).



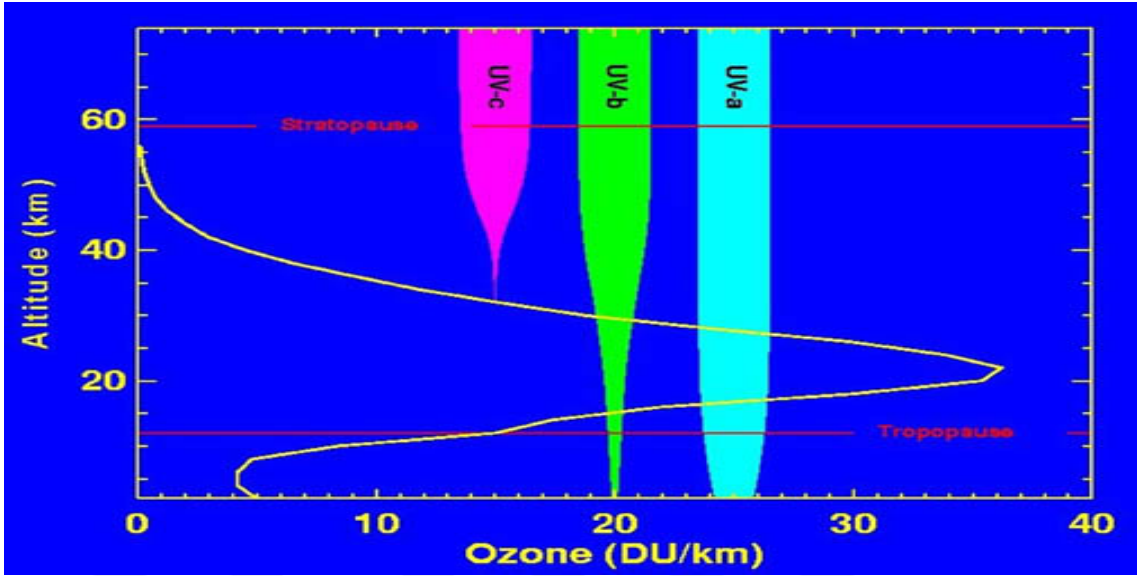
Şekil 2.1. Ultraviyole (UV) ışın tipleri (Karacan, 2004: 26).

UVA: Dalga boyu 320-400 nm arasında değişmektedir. UV ışınları içinde dalga boyu en fazla ve enerjisi en az olan ışınlardır. Güneş kaynaklı UV-A ışınları atmosfer tarafından tutulmamakta, cam gibi saydam maddelerden geçebilmektedir. İnsan vücudunda dermis olarak bilinen iç deriye kadar nüfuz edebilmektedir. Bu yüzden erken yaşlanmaya ve deride

kırıksıklara, deri kanserinin ilerlemesine neden olabilmektedir. Endüstride genellikle ışıklandırma sistemlerinde kullanılmaktadır.

UVB: Dalga boyu 280-320 nm arasında değişen ve hem enerji hem de dalga boyu açısından UV bandının ortasında yer alan ışınlardır. UVA'dan yaklaşık 1 000 kat daha güçlüdür. Biyolojik olarak zararlı olan UVB. radyasyonu stratosferik ozonun konsantrasyonuna bağlı olarak yer yüzeyine ulaşmaktadır. UVB.'yi absorbe ederek yer yüzeyine ulaşmasını engelleyen sadece stratosferik ozon tabakası değildir. UV ışınlarının büyük bir bölümü bulutlar tarafından absorbe edilmektedir. Atmosferde oluşan kirlilik, UV ışınlarına maruz kalmayı artırabilmektedir. En önemli etkisi insanların bağışıklık sistemini zayıflamasına neden olmasıdır. Diğer bir önemli etkisi, insanlarda geçici körlük, korneanın zedelenmesi ve ileri yaşlarda katarakta neden olabilmesidir. UVB. ışınlarının insanlar üzerine bir başka zararlı etkisi de deri kanseridir. Uzun süreli UVB. ışınları altında kalındığı takdirde önce deri hücrelerinde bozulma, 40 yaşlarında tümör oluşumu ve 50 yaşlarında da ileri safhada kanser görülebilmektedir Endüstride ışıklandırma sistemlerinde ve solaryum lambalarında kullanılmaktadır (Karacan, 2004: 26).

UVC: Dalga boyu 200-280 nm arasında değişen ve dalga boyu en kısa, enerjisi en yüksek olan ışınlardır. Deri veya göz ile teması sonucunda kansere yol açabilmektedir. Koruyucu önlemler alınmadan hiçbir şekilde UVC ışınına maruz kalınmamalıdır. Güneş kaynaklı UVC ışınları ozon tabakası tarafından filtre edilir ya da atmosferdeki gazlar tarafından tutulmaktadır. Bu yüzden ancak elektronik endüstriyel işlemler sonucunda elektrik enerjisi kullanılarak üretilmektedir. Herhangi bir yüzeye değer değmez enerjisini kaybettiği için özellikle son zamanlarda yüzey modifikasyonlarında kullanılmaktadır (Karacan, 2004: 26). Şekil 2.2'de UV ışınların atmosferdeki aldıkları yol gösterilmiştir.



Şekil 2.2. UV ışınların atmosferdeki aldığı yol (http://www.ccpo.odu.edu/SEES/ozone/class/Chap_1/index.htm).

Ultraviyole ışık, direkt güneş kaynaklı olabileceği gibi çeşitli ışık kaynağı cihazları ile de elde edilebilir (Kido, vd., 1995). Ultraviyole ışık tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Enoch, vd., 2006). EllaNg ve arkadaşlarının yapıları çalışmada, ultraviyole ışığın aortik dokuların gevşemesine (vazodilatasyon) neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ultraviyole ışığın, nitrit konsantrasyonunda S-nitrosoglutasyon deposundan nitrik oksit salınımını beraberinde getirdiği gösterilmiştir (Ng, Cheng vd., 2007:188). Massia ve arkadaşlarının insan fibroblast hücrelerine UV ışığın etkilerini inceledikleri çalışmada 140 nm dalga boyunun fibroblastlarda adezyona neden olduğunu göstermişlerdir (Massia, Hubbel, 1991:570). 410-470 nm dalga boyuna sahip fotonik sistemler ile bacaklarda meydana gelene venöz ülser tedavisi yapılmaktadır (Nikolis vd., 2016: 105). Bu sisteminde eklendiği hasta gruplarında sonuçların daha yüz güldürücü olduğu bildirilmiştir.

UV ışık sadece tıbbi amaçlı değil aynı zamanda güzellik merkezlerinde bronzlaşmaya yardımcı olarakta kullanılır (Caswell, 2000:13). 570 nm dalga boyundaki lazer terapisi ile fasial telenjektazi tedavisinde mükemmel sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Clementoni, 2006:230). 800 nm diyot lazer terapisinin ise bacaklarda bulunan telenjektazilerde çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Trelles, 2006:283). Yüz ve bacaklardaki bu dalga boyu farklılıkları yüz derisinin ince, bacak derisinin daha kalın oluşu ile açıklanmıştır.

3.DERİ VE DERİNİN HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Deri vücudun dış yüzeyini kaplayan, vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturan, toplam yüzeyi 1,5 – 2 m² olan bir organdır. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik dış saldırganlara karşı korunmanın yanı sıra, vücuttan fazla su kaybının önlenmesi ve termoregülasyondaki rolünü de içeren birçok hayati fonksiyonu yerine getirdiği bilinmektedir(Kolarsick, Kolarsick, Goodwin, 2011: 203).

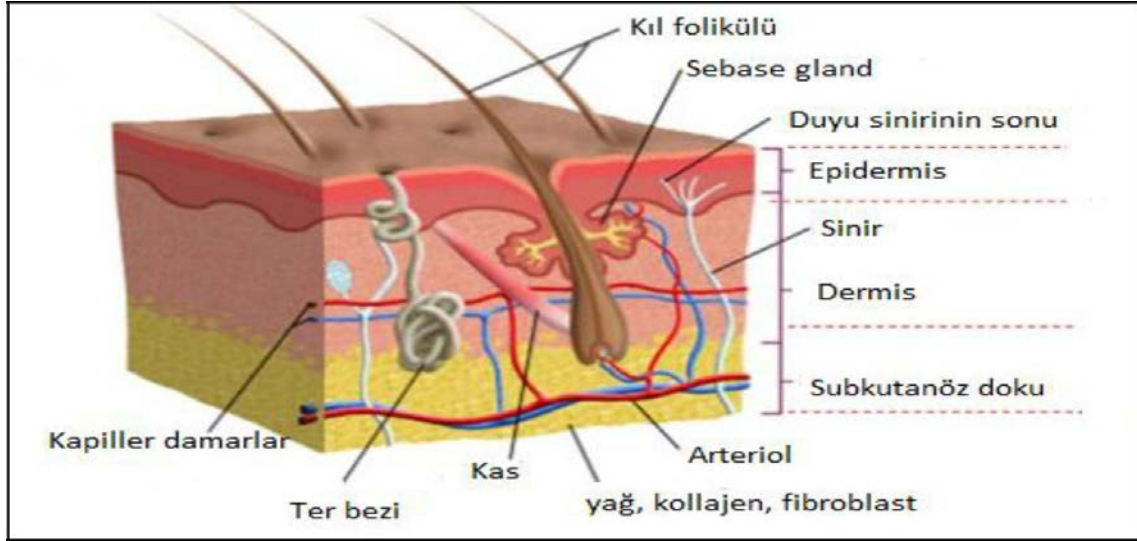
Deri, dermis ve epidermis olmak üzere iki farklı tabakadan meydana gelmektedir. İntrauterin erken dönemde embriyonun yüzeyi tek katlı ektoderm ile kaplıdır ve bu tabakadan sinir sistemi ve epidermis oluşmaktadır. Ektodermden köken alan bu epidermis tabakası embriyolojik olarak üçüncü haftada tek katlı epitel olarak ortaya çıkar(Fuchs, 2007:834).

Bu tek katlı tabakayı oluşturan hücreler farklılaşmamış, küboid yapıda, glikojen depolayan hücrelerdir. İntrauterin gelişimin dördüncü haftasının sonunda bu tabakanın yüzeyinde periderm isimli ikinci bir tabaka daha oluşur. Bu skuamöz tabaka tamamen intrauterin hayata özgü olup ilerleyen haftalarda kaybolur peridermin altındaki bazal tabaka çoğalarak yeni keratinositler üretir ve stratumgerminativum olarak adlandırılır. Yeni hücreler oluşukça derinden yüzeylere doğru yer değiştirerek ilerler. On birinci haftada bazal tabakadan çoğalan bu hücreler periderm altında “ara tabaka” denilen ikinci bir tabaka oluşturur ve epidermis giderek kalınlaşır. Beş ay civarında keratohyalin granülleri oluşmaya başlar. Altıncı ay sonunda derinin kornifikasyonu tamamlanmıştır ve beş ayrı histolojik tabakası ayırt edilebilir duruma gelmiştir Alttaki tabaka olan dermis ise mezoderm kökenli bağ dokudan oluşmaktadır ve içerisinde kan damarları, lenfatik kanallar, sinir lifleri ve çeşitli reseptörler yer alır(Hacı, 2018: 7).

Epidermis ve dermis adı verilen 2 tabakadan oluşur. Epidermis, ektodermal orijinli olup epitelyal yapıda ve seçici geçirgen çok katlı bir tabakadır. Dermis ise mezoderm'den gelişen bağ dokusu yapısında bir tabakadır. Daha altta bulunan subkutis ise yumuşak, lipitten zengin bir tabakadır. Bu doku panniculusadiposus adı da verilen ve içinde yağ hücrelerinin de olabileceği gevşek bağ dokusudur. Hipodermis ya da subkutan doku derinin bir 7 parçası olarak kabul edilmez. Ancak deriyi alttaki dokulara gevşekçe bağlar ve makroskobik anatomisi süperfisialfasiya'ya benzemektedir (Junquiera, vd.,1992).

Deri yapısında bulunan çeşitli özelleşmiş yapılar, farklı görevler yapmalarını da sağlar. İnsan vücudunda deri vücudun her yerinde aynı özellikte değildir. Mesela, ayak tabanı, yüz

bölgesi, bacaklar, baldır, dudak, saçlı deri birbirinden farklı epidermal ve dermal histolojik özellikler göstermektedir (Gültekin, 2007:7).



Şekil 2.3. Derinin yapısı (Genç, 2018: 26).

3.1. Epiderminin Histolojisi

Epidermis, mitoz geçiren, değişen, olgunlaşan ve keratinize olup daha sonrada işlevini tamamlayıp yüzeyden pul gibi dökülen hücreleri kapsar (Kazancı, 2012: 18-19).

Deri kalınlığı söz konusu olduğunda anatomistler dermis kalınlığını göz önüne alırlarken, histologlar epiderminin keratin tabakasının kalınlığına bağlı olarak deriyi ince ya da kalın olarak sınıflandırılır. Buna göre de epiderminin en kalın seyrettiği alanlar olan el ve ayak tabanı derisi kalın deri olarak tanımlanmaktadır. Deri buralarda 5 mm' den daha kalındır. İnce deri 1-2 mm kalınlığındadır ve el ve ayak tabanı dışındaki vücudun geri kalan kısmını örter. Epiderminin çok katlı yassı epitel tabakasında 4 ayrı hücre tipi bulunur. Hâkim hücre tipi keratinositlerdir. Bu hücreler; başlıca ürünleri olan ara filaman proteini keratin nedeniyle bu ismi almıştır. Melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleri de epidermiste bulunan diğer hücrelerdir(Kazancı, 2012: 18-19).

Bazal hücrelerin homojen olmaması dikkati çeken bir özelliktir. Bu hücrelerin bir kısmı aktif olarak proliferasyon olurken, önemli bir kısmı (%60 kadar) yavaş bir şekilde proliferasyon olmaktadır. Retelerin (stratum germinativum'daki ağ tabakası) tabanındaki bazal hücrelerin alt yüzeyleri düz olup pigmentlidirler, küçük ve kübik bir şekil gösterirler. Üstlerindeki hücrelere oranla daha yavaş proliferasyon olurlar. Buna karşılık dermal papillaların üzerindeki bazal hücrelerin

ise alt yüzeyleri girintili, çıkıntılı, zayıf pigmentte, uzun ve daha büyüktürler ve yavaş proliferasyon olurlar. Bunlar retenin gelişen hücreleridir (Gültekin, 2007: 8).

Genel olarak retenin dibindeki hücrelerin kök hücre ve epidermis'in geçici büyüyen hücreleri olduğu, buna karşılık dermal papillanın üstündeki hücrelerin en çok post mitotik hücre olduğu ve altındaki dişli kenarıyla destekleyici bir rol oynadıkları kabul edilir. Bazal hücrelerin büyüme hızı sağlıklı bir şekilde ölçülememektedir. Kesitlerde dalgalı bir yüzey gösteren dermo-epidermal bileşkenin dermis içine doğru olan epidermis sırtları rete sırtları olarak isimlendirilir. Bu bileşke epidermis'e mekanik destek sağlar, hücre ve büyük molekül değişimini kısmen sınırlar (Moore, 1988:423).

3.2. Dermisin Histolojisi

Dermis; epidermis'in altında, vücudun değişik bölgelerine göre 0,3 - 2,4 mm kalınlıkta olan, derinin esas hacmini ve ağırlığını oluşturan tabakadır. Epidermisi destekleyen tabaka olup, başlıca fibröz kısmı ile birlikte temel maddeden oluşmuştur. Su ve elektrolit içeriğinin yüksek olması ile önem taşır. Esas yapısında deri ekleri, derinin damar ve sinirleri bulunmaktadır. Dermis'teki temel hücreler fibroblastlardır. Esas yapıyı substantiafundamentalis adı verilen şekilsiz bir jel madde ile bu madde içinde tamamen sarılmış olarak bulunan lifler ve hücreler oluşturur. Bu bölge histolojik preparatlarda görülmez. Dermis'in yapısını teşkil eden elemanlara askı görevi görür. Bünyesinde çok miktarda su, çeşitli iyonlar, glikoz, plazma proteinleri ve asit mukopolisakkaritler ile nötral ve asit mukoproteinler bulunur. Substantiafundamentalis içinde bulunan lifler ise dermis'i oluşturan asıl elementlerdir. Bunlar bütün dermis'de yaygın olarak bulunurlar, derinin sağlamlığını ve elastikiyetini sağlarlar (Gültekin, 2007:9).

Derinin, insanın kendi vücudunun değişik bölgelerindeki histolojik farkları cilde tatbik edilecek veya geliştirilecek tıbbi uygulamalarda pek çok test yapılmasını gerekli kılar. Bu nedenle bütün bu çalışmalar öncelikle hayvan daha sonra gönüllü insanlar üzerinde uygulanır (Lansdown 1972:750). Cilt üzerine uygulanan tıraş köpüğü, cilt temizleyici, güneş kremi, saç bakım ürünleri, tırnak bakım ürünleri, dudak bakım ürünleri günümüzde etkinlik, etki süresi, koruyuculuk gibi üstün özellikleri nedeni ile nano yapıları yüksek tercih nedenidir (Ganesan, Choi, 2016:1987). UVA ve UVB'ye karşı koruyucu olarak kullanılan titanyum dioksit ve çinko oksit (ZnO) nanopartiküllü güneş kremlerinin güvenilirliğinin ve etkilerinin nanoyapıda olmayan kremlere göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Smijls, Pavel, 2011:95).

3.3. Venöz Yapılar ve Özellikleri

Vena, Türkçe olarak toplardamarların karşılığıdır ve “ven” olarak telaffuz edilir. Venler dokularda bulunan oksijence fakir, karbondioksitçe ve toksikmetabolitler açısından zengin kanı kalbe getirirler. Kalbe gelen kan daha sonra akciğerlere oksijenlendirilmek üzere gönderilir. Venöz damarlar vücut içerisinde derinde seyredebileceği gibi cilt ve cilt altı dokuların hemen üzerinde de seyredebilir. Arterlere (atardamarlara) kıyasla daha zayıf ve ince yapıdadırlar. Bu özellikleriyle; venler, arterlerden ve arteriyollerden ayırt edilebilir, çünkü duvarları lümenlerinin çapına göre çok daha incedir (Young, Heath, 2000:50).

Bacaklardan toplardamar dönüşü, içindeki damarları sıkıştıran iskelet kası kasılması ile desteklenir ve orta büyüklükteki damarlarda da ters akış probleminin üstesinden gelmek için içiniçlerinde kapaklar bulunur.

Damarlar üç temel katmana (tunicaadventitia, tunicamedia ve tunicaintima) sahiptir, ancak venlerde elastik ve kas bileşenleri daha az belirgindir. Düz kas tabakaları, kan hacmindeki değişiklikleri sağlamak için damarlarda kasılma veya gevşeme için görev alır.

4.AMAÇ

Çalışmanın amacı, nano boyutlu titanyum dioksit (TiO₂) tozlarının ultraviyole ışık altında yüzeyelvenlere etkilerinin tavşan modeli üzerinde araştırılmasıdır.

4.1. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanoteknoloji yüksek lisans tezi olarak 11.10.2016 tarih ve 10127589 referans numarası ile Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi kaydı ile yapılmıştır. Çalışmaya, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etki Kurulu'nun 01.06.2017 tarih ve 65202830-050.04.04-62 sayılı etik kurul kararı sonrasında başlanmıştır.

Çalışmanın tamamı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi (S.C.Ü.) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi'ndeki deney hayvanları bakım ve kullanım kurallarına bağlı kalınarak Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Her bir grup için 6 adet; 6-8 aylık, erkekler için 3,2-3,5 kg, dişiler için 2,75-3 kg ağırlığında toplam 24 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı cinsi erkek ve dişi tavşanlar kullanıldı (Resim 4.1). Bütün hayvanlar standart laboratuvar diyeti ile beslendi ve içme suyu isteklerine göre her zaman içebilecekleri şekilde bulunduruldu. Tavşanlar, her kafeste 1 hayvan bulunacak şekilde barındırıldı. Kafeslerde normal aktivitelerini yapabilen tavşanlar 22 ± 2°C sıcaklık, %50-70 nem ve 12 saat gece/gündüz olarak ayarlanmış odalarda tutuldu. Tüm hayvanlar araştırma öncesi birkaç gün sağlıklı olup olmadıkları gözlemlemek açısından gözlem altında tutuldu. Herhangi bir sıkıntısı olmayan sağlıklı hayvanlar çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmada tavşanlar 4 gruba ayrıldı (Çizelge4.1).

Grup 1: Kontrol grubu olup hayvanlar üzerinde hiçbir işlem gerçekleştirilmeyen grup.

Grup 2: Yalnızca %20 lik nano TiO₂ uygulanan grup olup, nano boyutlu %20 lik TiO₂'den hazırlanmış solüsyondan 0,2 ml solüsyon her gün tavşanların sağ kulağında bulunan ve dışarıdan gözle görülebilen marginal vene haricen sürülen ve başkaca herhangi bir uygulama yapılmayan grup (Resim 4.2).

Grup 3: Yalnızca UV ışık uygulanan grup olup, 368 nm dalga boyu aralığında Ultraviyole A (UVA) ışığına yaklaşık 150 cm mesafeden günde 12 saat olacak şekilde maruz bırakılan grup (Resim 4.3).

Grup 4: %20 liknanoTiO₂ ve UV ışık eş zamanlı uygulanan grup olup, nano boyutlu %20 lik TiO₂'den hazırlanmış solüsyondan 0,2 ml solüsyon ve 368nm dalga boyu aralığında Ultraviyole A (UVA) ışığına yaklaşık 150 cm mesafeden günde 12 saat olacak şekilde maruz bırakılan grup(Resim 4.1).



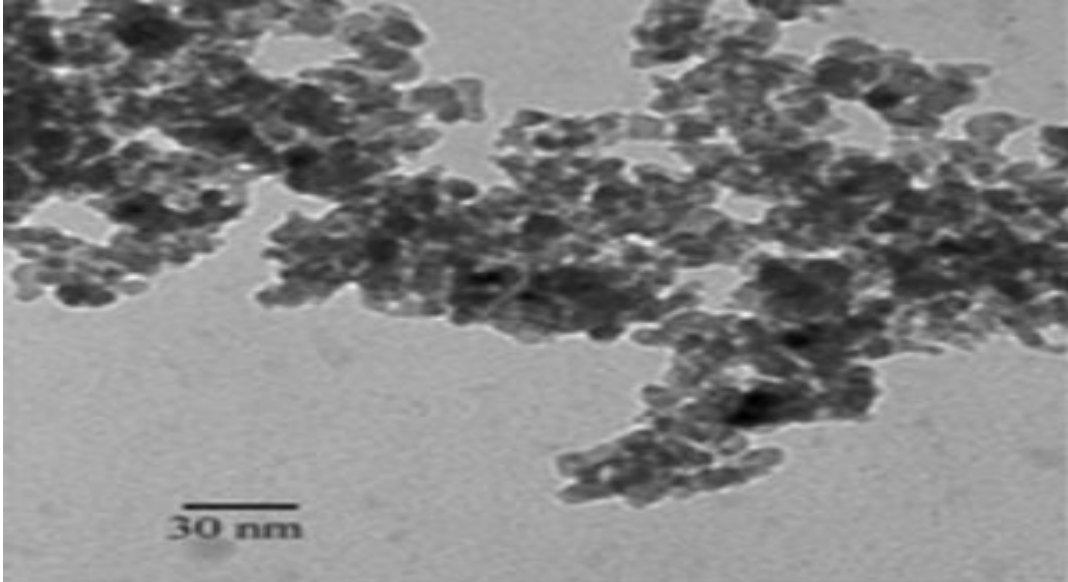
Şekil 4.1.Deney tavşanları ve Uvişık deney düzeneği.

İşlem yapılan bütün gruplarda, işlemler hayvanların sağ kulağındaki marjinal vene yapıldı ve işlemler 14 gün boyunca uygulandı(Resim 4.2). 15. Günde ise bütün gruplardan lokal anestezi altında punch biyopsi ile marjinal ven biyopsisi alındı. Alınan örnekler histolojik olarak incelenmeye alındı.



Şekil 4.2. Çalışmanın 14. gününde TiO_2 ve UV ışık uygulanan tavşan.(Üstte görülen kulağa TiO_2 uygulanmış alttakine ise uygulanmamıştır. Venöz yapılar arasındaki farka dikkat ediniz).

Çalışmada nano TiO_2 olarak piyasa adı Degussa p25 (ABD) olan 20 nm boyutunda nano titanyum dioksit tozları kullanılmıştır (Resim 4.3).



Şekil 4.3. Degussa p25 nano TiO_2 'nin TEM görüntüsü.

UVA ışık kaynağı olarak 368 nm dalga boyunda F40W/4FT/T12/BL368 ölçülerinde SYLVANIA (Almanya) marka UV lambalar kullanıldı. Deney sonunda hayvanlara herhangi bir işlem veya ötenazi uygulanmadı.

Çizelge 4.1. Deney hayvan grupları.

| | Deney ve kontrol grupları | Grup başına hayvan adedi | Tekrar sayısı | Kullanılan toplam hayvan sayısı |
|---|---|--------------------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | Kontrol Grubu | 6 | 0 | 6 |
| 2 | Yalnızca %20 lik TiO ₂ uygulanangrup | 6 | 0 | 6 |
| 3 | Yalnızca UV ışık uygulanan grup | 6 | 0 | 6 |
| 4 | %20 lik TiO ₂ + UV ışık uygulanan grup | 6 | 0 | 6 |

4.2.Histopatolojik İnceleme

Tavşanlardan alınan kulak doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna alındı. Alınan örnekler daha sonra rutin takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler histopatolojik değişiklikler yönünden Hematoksilen-Eozin ile boyanarak incelendi. Işık mikroskobunda incelenen kesitler kronik yangı yönünde semikantitatif olarak yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi. Çalışmadan alınan vasküler örnekler Kuwahara ve arkadaşlarının oluşturduğu histopatolojik skalaya göre değerlendirildi ve skorlama yapıldı (Zhan vd., 2016:550).

4.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada, istatistiksel değerlendirmede SPSS 16.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) programı kullanıldı. Histopatolojik incelemede semikantitatif olarak elde edilen verilerin gruplar arası farklılığı Kruskal Wallis testi, farklılığı oluşturan grupların tespiti Mann Whitney U testi ile belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

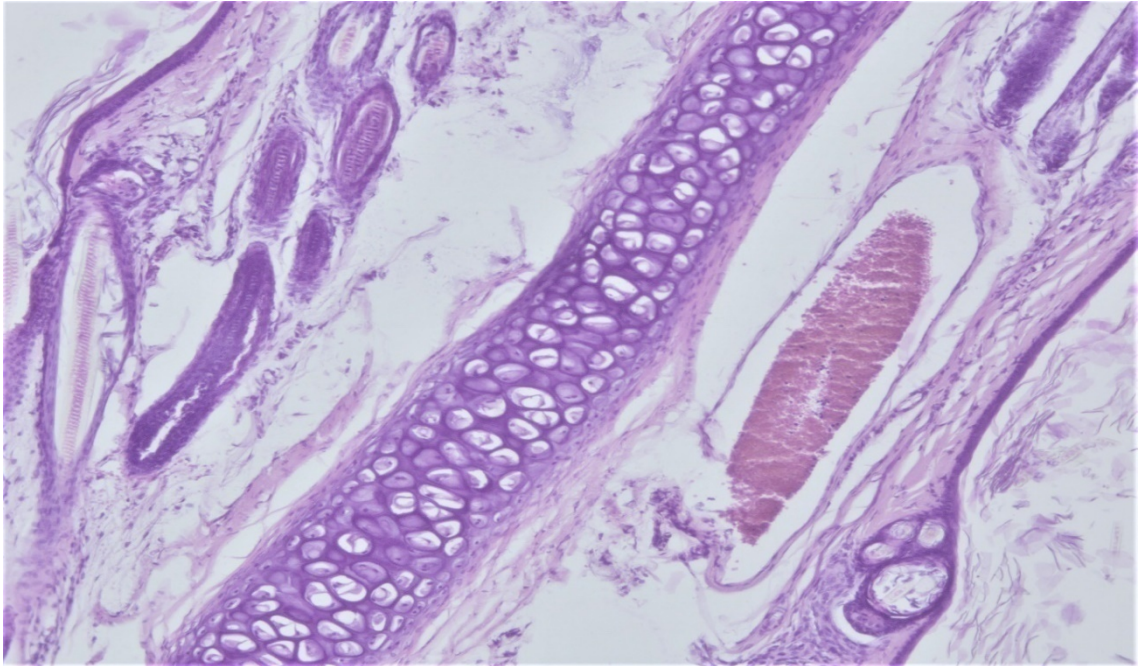
4.4. Bulgular

İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (Çizelge4.2, $p < 0.05$).

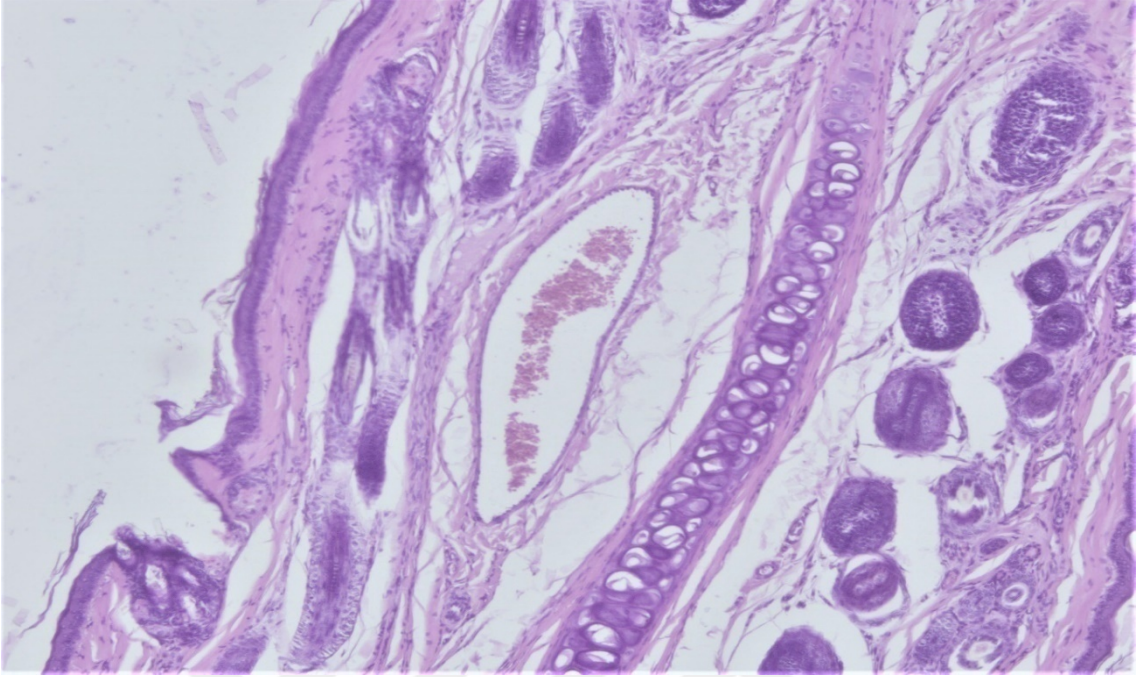
Çizelge 4.2. Gruplar arası kronik yangı (inflamasyon) reaksiyonları, ^{a,b,c}grupları arası farklılığı göstermektedir ($p < 0.05$).

| Gruplar | Kronik yangı reaksiyonu |
|---------------------------|-------------------------|
| Kontrol grubu | 0.33 ± 0.21^a |
| TiO ₂ grubu | 0.16 ± 0.16^a |
| UV-Işık grubu | 2.83 ± 0.16^b |
| UV+TiO ₂ grubu | 1.83 ± 0.16^c |

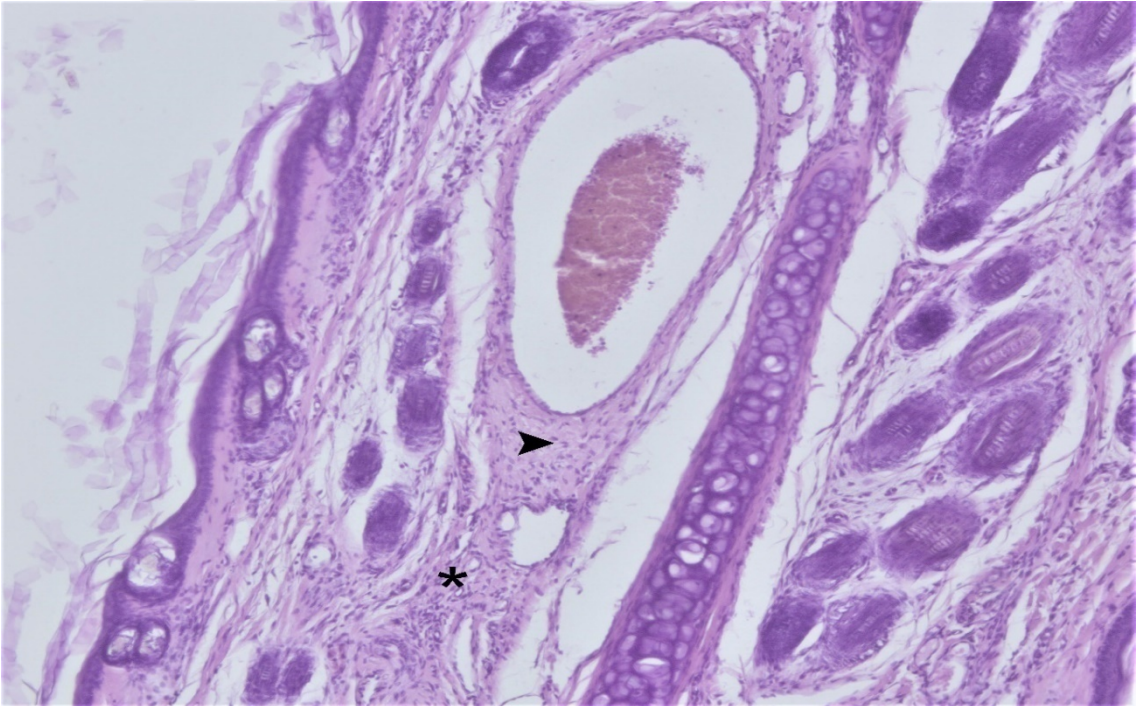
Kontrol ve TiO₂ gruplarındaki tavşanların kulak dokuları normal histolojik görünümdeydi (Resim 4.4 -4.5).UV-Işık uygulanan grupta perivasküler alanlarda ve kıl foliküllerinin etrafında mononükleer hücrelerden oluşan şiddetli düzeyde bir kronik yangının şekillendiği görüldü (Resim 4.6). Tespit edilen bu bulguların UV-TiO₂ grubunda ise hafiflediği belirlendi (Resim 4.7).



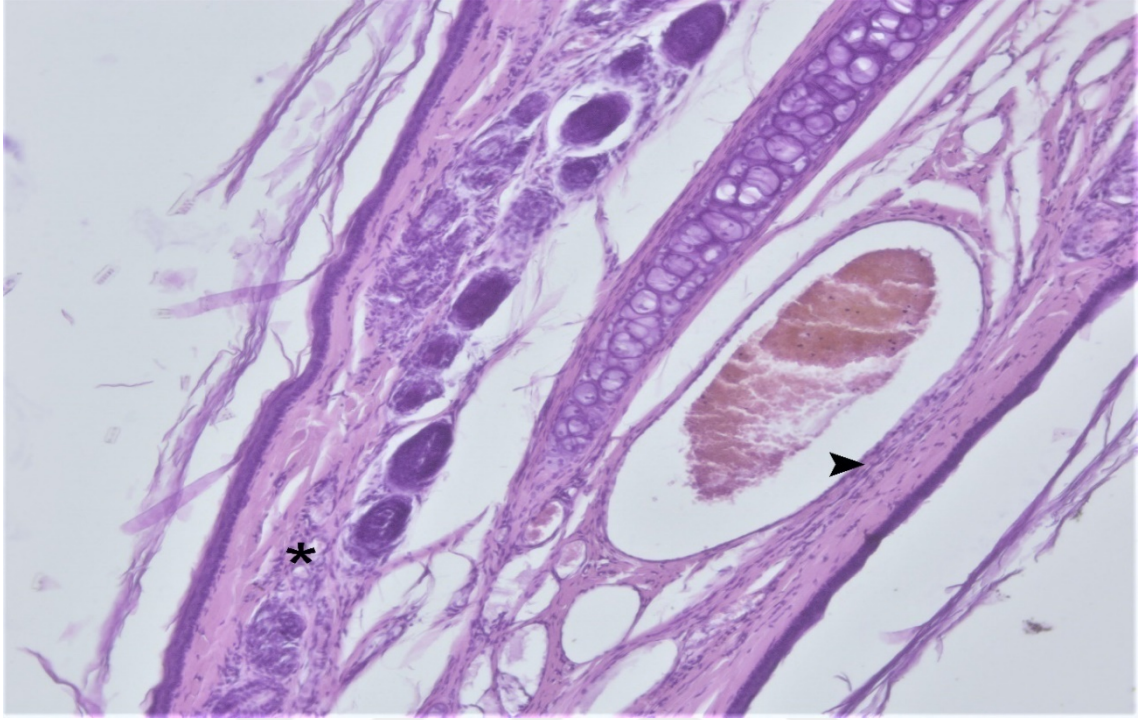
Şekil 4.4.Kontrol grubu. Normal histolojik görünüm. x40 H-E.



Şekil 4.5. TiO₂ grubu. Normal histolojik görünüm.x40 H-E.



Şekil 4.6.UV-Işık grubu. Damar çevresinde (okbaşı) ve kıl foliküllerine yakın alanlarda şiddetli düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu (*).x40 H-E.



Şekil 4.7.UV-TiO₂ grubu. Damar çevresinde (okbaşı) ve kıl foliküllerine yakın alanlarda orta düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu (*).x40 H-E.

4.5. Tartışma

Titanyum dioksit (TiO₂), günümüzde ilaç sanayi, kozmetik sanayi (özellikle güneş kremlerinde), gıda sanayi, biyomedikal sanayi ve daha birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın olarak kullanılan TiO₂'nin nano boyutta toksikolojik, immün, histolojik etkilerinin araştırılması ise kaçınılmazdır. Duan ve arkadaşları ratlarda yaptığı çalışmada oral yoldan anataz titanyum dioksit'i 62,5 mg/kg, 125 mg/kg ve 250 mg/kg dozlarında vermişler vücuttaki etkilerini araştırmışlardır. Buna göre doz arttıkça karaciğer, böbrek, dalak ve timus fonksiyonlarının ciddi derecede bozulduğunu ayrıca kan değerlerinden beyaz küre ve hemoglobin değerlerinin anlamlı derecede düştüğünü ortaya koymuşlardır (Duan vd., 2010:897). Fabian ve arkadaşları, titanyum dioksit nano parçalarını intravenöz (damar içi) olarak ratlara uygulamışlar ve 5 mg/kg dozunda hiçbir toksik etki yapmadığını ve bu dozda güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Fabian vd., 2008:156). Warheit ve arkadaşları ise inhalasyon yolu ile 300 nm boyutunda titanyum dioksiti tavşanlarda denemişler ve kısa süreli maruziyetin herhangi bir akciğer problemine yol açmadığını göstermişlerdir (Warheit, 2007:105). Aynı yayında genotoksik bir etkisinin olmadığı, ciltte herhangi bir irritasyon yapmadığı ancak tavşanların gözünde geri dönüşümlü konjunktival kızamık (göz kızarıklığı)

gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Warheit'in nano titanyum dioksitin akciğere etkileri üzerine yaptığı derlemede; nano titanyumun boyutunun, nano titanyuma maruziyet süresinin, nano titanyum miktarının en önemli faktörler olduğu üzerinde durulmuştur (Warheit, 2013:198). Saquib ve arkadaşları in vitro insan epitel hücreleri üzerindeki çalışmasında 30,6 nm boyunda ve 10 µg/mL nano titanyum dioksit parçacıklarının sitotoksitesiyi, oksidatif stresi ve DNA hasarını indüklediğini göstermişlerdir (Saquib vd., 2012:355).

Titanyum dioksitin vasküler yapılar üzerine etkileri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan biri Han ve arkadaşlarının domuz pulmoner arter endotel kültürü üzerinde yaptığı çalışma nano titanyum dioksit'in endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı artırdığı sonucuna ulaştıkları çalışmadır (Montiel-Davalos vd., 2012:920). Bu çalışmada 5 mg/ml titanyum dioksit nanopartikülleri içeren solüsyon 10 µg/mL ve 50 µg/mL direkt endotel hücresi kültürü ile muamele edilmiştir. İnflamasyon yanıtının artması ise redoks-duyarlı hücre sinyal yolağı aracılığı ile olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Dávalos ve arkadaşlarının insan göbek ven endotel hücre kültüründe (HUVEC) yaptığı çalışmada endotel hücrelerinin proliferasyonu inhibe ettiği, apoptotik ve nekrotik ölümü hızlandırdığı gösterilmiştir (Noish, 2005:100). Alinovi ve arkadaşlarının HUVEC üzerinde yaptığı çalışmada titanyum dioksit nanopartiküllerinin endotel hücrelerinde inflamasyonu arttığı gösterilmiştir (Alinovi vd., 2015: 429). Park ve arkadaşlarının fare endotel hücre kültürü hattı üzerinde yaptıkları çalışmada titanyum dioksit nanotüplerinin endotel yapışmasına, apoptoz oranlarına nanotüp boyutunun etki edip etmediği değerlendirilmiştir (Park vd., 2009: 3160). Buna göre 15 nm boyutundaki nanotüplerde daha çok endotel yapışması, daha az apoptoz ve inflamasyon görülmüştür. Nanotüplerin boyutu arttıkça (100 nm'ye kadar) inflamasyonun ve apoptozun arttığı görülmüştür. Bu vasküler implantlarda kullanılacak nano titanyum dioksitin etkinliği açısından boyutun önemini göstermektedir. Ge ve arkadaşlarının yaptığı HUVEC kültür çalışmasında ise ince film nano titanyum dioksitin laminin immobilizasyonu sağladığı ve endotel adezyonu artırdığı gösterilmiştir (Ge, Chen vd., 2007:306). Sadrieh ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde yaptıkları nano TiO₂ güneş kremlerinin vücut dağılım çalışmasında uzak organlarda titanyum dioksite rastlanılmadığı, boyun ve karın bölgesinde cilt altı dokuda TiO₂'e rastlanıldığı gösterilmiştir (Sadrieh vd., 2010:160).

Titanyum dioksit dışında birçok nano ölçekteki parçacığın endotel üzerine etkileri toksikolojik ve genotoksik açıdan değerlendirildiği gibi aynı zamanda hedef gen tedavisi, hedef hücre tedavisi, tanı amaçlı kullanım, teranostik amaçlı kullanım açısından da incelenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar alanında önümüzdeki yıllarda nanotıp ve nanoteknoloji; tanı, tedavi ve teranostik açıdan çok büyük umutlar vaat etmektedir (Meng vd., 2015; Yu vd., 2010; Peters

vd., 2004).Kardiyovasküler hastalıklar dışında diş ve ortopedi alanında implant yapımında kullanılan titanyum'un biyolojik yapılar tarafından emiliminin önüne geçmek için nano titanyumun oksit formlarının kullanımının bir alternatif olabileceği belirtilmektedir (Schneider ve Ciacchi, 2010:480).

Ulusal İş Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü (NIOSH), titanyum dioksitin kanserojen etkilerini değerlendirmiş ve düşük titanyum dioksit dozlarına maruz kalan mesleki maruziyetlerin (çoğunlukla soluma ve deri teması yoluyla) ihmal edilebilir bir akciğer kanseri riski yarattığını belirtmiştir. Bu nedenle işçilerde; 40 saatlik bir çalışma haftasında 10 saat/gün'e kadar zaman ağırlıklı ortalama dozlarda (TWA) ince titanyum dioksit için 1,5 mg / m³ ve ultra ince titanyum dioksit için 0,1 mg / m³ maruz kalma sınırlarını önermiştir (Niosh, 2005: 100).

Ultraviyole (UV) ışık 20. yüzyılın başından beri özellikle cilt hastalıklarında kullanılmaktadır. UV ışığın etki mekanizması net olmamakla birlikte hücre proliferasyonunu, epidermal kalınlığı, kutanöz kılcal damarlardaki kan akışını artırdığı hipotezleri üzerinde durulmaktadır (Thai vd., 2002:55). Dodd ve arkadaşlarının venöz ülserli hastalarda UV ışık uygulaması çalışmasında, venöz ülser tedavisinde UV ışığın yerinin olmadığı sonucuna varmışlardır (Dodd vd. 1989:812). Ancak, UV ışığın cilt-oksijen geçirgenliğini arttırdığı ve normal vazokonstriktör yanıtını inhibe ettiği gözlemlenmiştir. UV ışığın bu olumlu etkilerinin yalnızca 48 saat etkili olduğu sonucu venöz ülser tedavisinde yeri olmadığı sonucunu eksikte olsa çıkarmıştır. Nitekim tekrarlayan uygulamalarla ilgili herhangi bir çalışma da yapılmamıştır. Brown ve arkadaşlarının tavşan kulağında skar modeline yüksek UVB. ışık uygulaması çalışmasında, UV ışığın skar oluşumu azalttığı gözlenmiştir (Brown vd., 2008:1170). Skar dokusunun azalmasındaki mekanizma ise UV ışığın kollajen sentezini azalttığı veya oluşan kollajeni parçaladığı hipotezi ile açıklanmıştır.

Ultraviyole (UV) ışık dalga boylarına göre 3 sınıfa ayrılmaktadır. Bu sınıflamaya göre Ultraviyole A (UVA); dalga boyu 315-400 nm, Ultraviyole B (UVB.); dalga boyu 280-315 nm, Ultraviyole C (UVC) ise 100-280 nm dalga boyu arasındaki ışıkları kapsamaktadır (Tobiska ve Nusinov, 2005:50). Sağlık alanında ışık tedavisinin gerektiği durumlarda tercih edilen dalga boyu 300-320 nm aralığıdır. Psöriazis, egzema, vitiligo, kutanözlenfomada kullanılan PUVA (Psoralen Ultraviyole A) tedavisi dermatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır (Hönigsmann vd.,1999:93). 200-290 nm boyundaki UVC' nin bakterisidal etkiye sahip olduğu bu nedenle kronik yara yeri enfeksiyonununundametisilen dirençli stafilokokusaureus (MRSA) adjuvan tedavide kullanımını öneren yayınlar mevcuttur (Thai vd., 2002:55).Emerson ve arkadaşları tavşanlara UVB. ışık uygulamasının kan D vitamini düzeyine etkilerini incelemişler ve günlük

12 saat UVB. ışığa maruz kalan tavşanların D vitamini düzeyinin kalmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (Emorson vd., 2014:382). UV ışık tedavi amacıyla belli süre, doz ve uygun hastada uygulandığında olumlu sonuçları olmakla birlikte aşırı miktarda maruziyet cilt kanseri, T hücre hasarı, immün depresyon, güneş yanığı, erken cilt yaşlanması gibi birçok olumsuz tabloya da yol açmaktadır (Elmets vd., 1983:782).

Prevalansı erkeklerde %18 ve kadınlarda %42 olarak bildirilen venöz yetmelik (Varis) hastalığı ise ekonomik ve yaşamsal birçok kayıplara neden olmaktadır (Evans, vd., 1999:150). Venöz yetersizlik minimal telenjiektazilerden başlayıp, büyük variköz venlere uzanan bir platformda görülmektedir. Telenjiektaziler sadece venöz yetersizliğe özgü bir patoloji olmayıp naevus flammeus, Klippel-Trenaunay sendromu, maffucci sendromu, herediter hemorajik telenjiektazi sendromu, ataksi telenjiektazi, sturge-weber sendromu, hipotrikozis-lenfödem-telenjiektazi sendromu, cushing sendromu gibi birçok hastalıkla birlikte görülebilmektedir. Bu telenjiektazik yapılar 0,5-1 mm çapında yüzeye (cilde) hemen yakın alanda genişlemiş damarlardır. Telenjiektaziler histolojik olarak tam manası ile papiller ve yüzeysel retiküler dermiste yer alan genişlemiş postkapiller venüllerdir (Walker, vd., 2005:220).

Engel ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı geniş popülasyonlu saha çalışmasında bacaklarda telenjiektazi oranı kadınlarda %29-41, erkeklerde %6-15 arasında bulunmuştur (Engel, Johnson ve Hynes, 1988:75). Fasial (Yüz bölgesi) telenjiektazi ise dünyada on milyonlarca insanı etkilemektedir (Cassuto, Ancona ve Emanuelli, 2000:145).

Telenjiektazilerin tedavisinde standart yaklaşım skleroterapidir. Skleroterapide telenjiektazik venin sklerozu ana hedefidir. Bu sklerozu sağlamak için çeşitli kimyasal sklerozan maddeler direkt genişleyen telenjiektazik vene verilir ve ven içinde bir tromboz, endotel hasarı oluşumu sağlanır (Rabe vd., 2014:340). Telenjiektazi tedavisinde skleroterapi dışında; argon iyon lazerleri, diyot lazerler, yoğun darbeli ışık kaynakları gibi pek çok değişik lazer tedavisi de uygulanmaktadır (Landthaler ve Hohenleuther, 2006; Goldman vd., 1990). Telenjiektazilerin tedavisinde lazer tedavisi ilk kez 1960 yılında 694 nm dalga boyunda ışık kullanılarak yapılmış ve bunu değişik sistemler ve dalga boyları takip etmiştir (Apfelberg ve Maser, 1984:225). Telenjiektazide lazer tedavisinin ana mantığı UV ışığın oluşturduğu ısı ile vasküler yapılarda termal hasar meydana getirmek dolayısı ile cilt yüzeyine yakın venlerin gözden kaybolmasını sağlamaktır. Damar içerisinde bulunan hemoglobin en iyi 418 nm, 542 nm ve 577 nm dalga boyundaki ışığı absorbe eder (88). Bununla birlikte vasküler lezyonların tedavisinde kullanılan dalga boyları ise genellikle 488 nm ve 600 nm dalga boyundaki ışıktır (Spendel vd.2002:198).

Fotokatalizörler, UV ışığın etkisi ile yüzeyde kuvvetli yükseltgen (oksitleyici) bir ortam oluşturan yarı iletkenler olarak tarif edilebilir. Dolayısıyla fotokatalizörler uygulandıkları bölgeye yakın organik dokularda bir degradasyona neden olabilmektedir. TiO_2 bilinen yarı iletken fotokatalizörler arasında; yüksek aktivitesi, aydınlatma altında yüksek stabilitesi, nontoksik ve ucuz oluşu nedeniyle birçok araştırmacı tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. TiO_2 fotokatalitik etkisini en iyi 340 nm dalga boyu ışık altında gerçekleştirmektedir ancak 320-380 nm dalga boyu aralığı da fotokatalizör aktivite için iyi bir aralıktır (Thiruvengatchari, Vigneswaran ve Moon, 2008:70).

Yapılan çalışmalarda dalga boyu düştükçe yani UVC' ye geçildikçe organik hücre degradasyonunun maksimuma çıktığını göstermiştir. Bu şu anlama gelmektedir; 280 nm dalga boyu ve altı ışık kaynağında TiO_2 maksimum fotokatalitik etki göstermekte, DNA ve RNA'da bozulmaya yol açmaktadır (Matthews ve McEvoy 1992; Li Puma ve Yue 1999). Bu nedenle çalışmamızda seçtiğimiz ışık dalga boyu 320-380 nm aralığı olmuştur. Bundan önceki hayvan deneylerinde kullanılan ultraviyole ışık dalga boyu ve uygulama yöntemleri yanı sıra TiO_2 dozu, konsantrasyonu ve uygulama yolları çalışmamızda da uygulandı (Emorson vd., 2014; Lansdown ve Taylor, 1997). Bu çalışmayı diğer çalışmalardan ayırıcı kılan özellik TiO_2 ve UV ışığın eş zamanlı vasküler yapılar üzerinde etkilerinin araştırılmış olmasıdır.

Özellikle dermatolojide ve plastik cerrahi alanında fotodinamik terapi, ışık ve cilde uygulanan çeşitli kremlerin kombinasyonu şeklinde pek çok dermatolojik hastalığın tedavisinde etkin ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Metil aminolevulinat etken maddeli kremlerin ana prensibi, cilt ve cilt altı dokuda absorbe edilip, ışık etkisi ile lokal apoptozisi sağlamaktır. Öyle ki, Galvão yaptığı çalışmada fasiyal aktinitik keratozlu hastada fotodinamik terapi sonrası, hastanın yüzünde telenjiektazilerin gözle görülmediğini yayınlamıştır (Galvão, 2016:41).

Fotodinamik terapi, 3 ana unsur vardır, bunlar; ışığa duyarlı madde, ışık kaynağı ve oksijen. Bu üç faktör etkin bir şekilde bir araya geldiği zaman birçok cilt lezyonunun tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Tedavi edici etki, ışığa duyarlı hale getirici bir maddenin hafif aktivasyonu ile sağlanır ve oksijenin varlığında reaktif oksijen ara maddeleri oluşur. Bu ara maddeler, apoptoz ve nekroza neden olan temel hücresel bileşenleri geri dönüşümsüz olarak oksitler. Bu sayede ciltte oluşan lezyonlara tedavi sağlanmış olur (Wan ve Lin, 2014:145).

TiO_2 'nin fotokatalitik aktivitesinden genellikle çevre kirliliğini gidermede ve özellikle su arıtmada, dezenfeksiyon ve hava kirliliğinde temizleme amaçlı yararlanılmaktadır (Pelaez vd., 2012; Gerischer ve Heller, 1992). Diğer yandan Tağı TiO_2 bazlı UV ışık fotokatalizörlerinin 1. Gazların 2. Uçucu organik ve yüzey organik kompozisyonların (VOC) 3. Işık kaynaklı yüzey

hidrofilitesinde 4. Mantar ve mikrop fotodekompozisyonunda kullanıldığını belirtmiştir (Taga, 2009:3170). Ayrıca aynı çalışmada TiO_2 'nin fotokatalitik aktivitesinin sadece UV ışık altında olmayıp görünür ışık altında da etkisi olduğunu ve gelecekte sanayinin birçok kolunda bu yeniliklerin görüleceğini belirtmiştir. Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nano TiO_2 'nin cilt üzerine etkileri incelenmiştir (Lu vd., 2008:680). Özellikle güneş kremlerinde kullanılan nano TiO_2 'nin terde yüksek yoğunlukta bulunan nitrit içeriği ile birlikte cildin daha duyarlı hale geldiği, cilt rahatsızlığı olanların bu kremleri daha dikkatli kullanmaları gerektiği belirtilmiştir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; UV grubunda perivasküler kronik inflamatuvar (yangı) elemanlarının artmış olması hali hazırda literatürde bilinen bir hadise idi. Nano TiO₂ grubunda perivasküler kronik inflamatuvar elemanlarının azlığı üç teori ile açıklanabilir; birincisi UV ışığa karşı TiO₂'nin fotokatalitik aktivasyonu sonucu UV ışığın zararlı etkilerinin önüne geçilmiş olması, ikincisi makroskobik olarak gerileyen ve yer yer yok olan ve histolojik olarak preparatlarda görünmeyen küçük venöz kolleratal yapıların gerilemesi sonucu perivasküler alana mononükleer hücrelerin gelişiminin azalması, üçüncüsü ise her iki teorinin kombinasyonudur.

Bunların yanı sıra nano TiO₂ uygulanan grupta makroskobik olarak tavşan kulağında bulunan venüllerin görülmemesi ile ilgili pek çok teori ileri sürülebilir. Bunlardan birincisi, tıpkı fotodinamik terapide olduğu gibi nano TiO₂ ve UV ışığın dilate venüllerde apoptoza yol açmasıdır. İkincisi ise nano TiO₂'nin fotokatalitik aktivasyonu sırasında meydana gelen ısınma sonucu oluşan termal hasardır. Üçüncü teori ise oluşan vazospazmdir. Dördüncü teori, epidermis altında biriken kollajen dokunun telenjiyektazik venleri sıkıştırması veya dermise doğru çökeltmesi. Beşincisi telenjiyektazik ven içerisinde bulunan hemoglobinin hasarı. Bunlarla birlikte saydığımız teorilerin kombinasyonu veya başkaca bir etki mekanizması da bu sonuca yol açmış olabilir.

Nano TiO₂'nin UV ışık altında vasküler yapılara etkilerini inceleyen çalışmamız daha çok histolojik yönü ağır basan bir çalışma idi. Saydığımız teorilerin açıklanması için daha ileri çalışmalar olan; genetik, sitogenetik, biyokimya, histokimya ve immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak çalışmadan çıkan bir başka sonuç ise nano TiO₂ solüsyonunun UVA ışığına karşı çok kuvvetli bir cilt koruyucu tabaka oluşturduğudur. Cilt kremlerinde hâlihazırda kullanılan TiO₂'nin nano boyutlu üretilip kullanılması belki de cilt için daha koruyucu olacaktır. Çıkan bu ikincil sonuç ise bambaşka bir çalışmanın konusudur.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Alinovi, R., Goldoni, M., Pinelli, S., Campanini, M., Aliatis, I., Bersani, D., ve Mutti, A. (2015). Oxidative and pro-inflammatory effects of cobalt and titanium oxiden nanoparticles on aortic and venous endothelial cells. *Toxicology in Vitro*, 29(3), 426-437.
- Allouni, Z. E., Gjerdet, N. R., Cimpan, M. R., ve Høl, P. J. (2015). Theeffect of blood protein adsorption on cellularuptake of anatase TiO₂nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 10, 687.
- Apfelberg, D. B., Maser, M. R., Lash, H. (1984). Use of the argon and carbon dioxide lasers for the treatment of superficial venous varicosities of the lower extremity. *Laser SurgMed* 1984; 4:221–232.
- Boduroğlu, N. (2009). Metal doplanmış TiO₂ sentezi ve fotokatalitik aktivitesinin incelenmesi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
- Brown, R. J., Lee, M. J., Sisco, M., Kim, J. Y., Roy, N., ve Mustoe, T. A. (2008). High-dose ultraviolet light exposure reduces scar hypertrophy in a rabbitear model. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(4), 1165-1172.
- Cassuto, D. A., Ancona, D. M., ve Emanuelli, G. (2000). Treatment of facial telangiectasias with a diode-pumped Nd: YAG Laser at 532nm. *Journal of cutaneous laser therapy*, 2(3), 141-146.
- Caswell, M. (2000). Thekinetics of the tanning response to tanning bed exposures. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 16(1), 10-14.
- Chen, J., Dong, X., Zhao, J., ve Tang, G. (2009). In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. *Journal of AppliedToxicology*, 29(4), 330-337.
- Choi, S. U., ve Eastman, J. A. (1995). Enhancing thermal conductivity of fluids with nanoparticles (No. ANL/MSD/CP-84938; CONF-951135-29). Argonne National Lab., IL (United States).
- Clementoni, M. T., Gilardino, P., Muti, G. F., Signorini, M., Pistorale, A., Morselli, P. G., ve Cavina, C. (2006). Intense pulsed light treatment of 1,000 consecutive patients with facial vascular marks. *Aesthetic plastic surgery*, 30(2), 226-232.
- Çakıroğlu, E. (2011). Titanyum dioksit esaslı (TiO₂) fotokatalizör kullanılarak toksik madde içerikli atık suların detoksifikasyonu, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir
- Dodd, H. J. Sarkany, I. Ve Gaylarde, P. M. (1989). The short term benefit and long-term failure of ultraviolet light in the treatment of venous leg ulcers. *British Journal of Dermatology*, 120(6), 809-818.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Drexler, K. E. (1981). Molecular engineering: An approach to the development of general capabilities form olecular manipulation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 78(9), 5275-5278.

Drexler, K. E. (1992). Nanosystems: molecular machinery, manufacturing, and computation. New York: Wiley.

Duan, Y. Liu, J., Ma, L., Li, N., Liu, H., Wang, J., ve Yan, J. (2010). Toxicological characteristics of nanoparticul ateanatase titanium dioxide in mice. Biomaterials, 31(5), 894-899

Effron, J. S. Aliazzi, H. ve Garcia-Zuazaga, J. (2015). Current Evidence and Applications of Photodynamic Therapy in Dermatology: Part 1 Cutaneous Neoplasms. Journal of the Dermatology Nurses' Association, 7(3), 145-151.

Elmets, C.A. Bergstresser, P.R., Tigelaar, R.E., Wood, P.J., Streilein, J.W., (1983). Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultravioletradiation. J. Exp. Med. 158, 781-794.

Emerson, J. A. Whittington, J. K., Allender, M. C., ve Mitchell, M. A. (2014). Effects of ultraviolet radiation produced from artificial lights on serum 25-hydroxyvitamin D concentration in captive domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculi*). American journal of veterinary research, 75(4), 380-384.

Engel, A. Johnson, M. L. Hynes, S. G. (1988). Health effects of sunlight exposure in the United States: Results from the first National Health and Nutrition Examination Survey 1971–1974. Arch Dermatol 1988;124:72–79.

Enoch, S. Grey, J. E. ve Harding, K. G. (2006). Non-surgical and drug treatments. Bmj, 332(7546), 900-903.

Esen B. (2011). Hidrotermal yöntemle sentezlenen nano metal oksitlerin fotokatalitik özelliklerinin incelenmesi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Evans, C. J. Fowkes, F. G. R Ruckley, C. V. ve Lee, A. J. (1999). Prevalence of varicos e veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. Journal of epidemiology and community health, 53(3), 149-153.

Fabian, E., Landsiedel, R., Ma-Hock, L., Wiench, K., Wohlleben, W. ve Van Ravenzwaay, B. (2008). Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. Archives of toxicology, 82(3), 151-157.

Feynman, R.P. (1960). There's plenty of room at the bottom. Engineering and Science, 22-36.

Fuchs, E. (2007). Scratching the surface of skin development. Nature, 445(7130), 834.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Fujishima, A. ve Zhang, X. (2006). Titanium dioxid ephotocatalysis: present situation and future approaches. *Comptes Rendus Chimie*, 9(5-6), 750-760.

Galvão, L. E. G. (2016). Terapia fotodinâmica com luz do dia: benefício clínico e estético com sessões repetidas para ceratoses actínicas faciais. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 8(4), 40-42.

Ganesan P. Ve Choi, D. K. (2016). Currentapplication of phytocompound-based nanocosmeceuticals for beautyand skin therapy. *International journal of nanomedicine*, 11, 1987.

Ge, S. N., Chen, J. Y., Leng, Y. X., veHuang, N. (2007). Lamininimmobilized on titaniumoxid efilmsforenhanc edhumanum bilicalvein end othelial celladhesionan dgrowth. In *Key Engineering Materials* (S. 342, s.305-308). Trans Tech Publications.

Genç Y. (2018). Yeni doğan sarılık ölçüm yöntemleri ile Felix Von Luschanderi rengi Skalasının karşılaştırılması, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Adıyaman.

Gerischer, H. ve Heller, A. (1992). Photocatalytic oxidation of organic molecules at TiO₂ particles by sunlight in aeratedwater. *Journal of the Electrochemical Society*, 139(1), 113-118.

Glezer, A. M. (2011). Structuralclassification of nanomaterials. *Russian Metallurgy (Metally)*, 2011(4), 263.

Goldman, M. P., Martin, D. E., Fitzpatrick, R. E. Ve Ruiz-Esparza, J. (1990). Pulsed dye lasertreatment of telangiectases with and without subtherapeutic sclerotherapy: Clinical and histologicexamination in the rabbit ear vein model. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(1), 23-30.

Gültekin, B. (2007) Değişik yaş gruplarında insan epidermis kalınlığının histolojik olarak ölçülmesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji – Embriyoloji (Tıp) Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya.

Hacı, H. (2018) Farelerde ultraviyole-B ışını ile geliştirilen deri karsinogenezi modelinde oral ve topikalskualen uygulamalarının profilaktik etkisinin araştırılması, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir.

Hosseini, S., Jahangirian, H., Webster, T. J., Soltani, S. M. Ve Aroua, M. K. (2016). Synthesis, characterization, and performance evaluation of multilayered photoanodes by introducing mesoporous carbon and TiO₂ for humic acid adsorption. *International journal of nanomedicine*, 11, 3969.

Hönigsmann, H., Szeimies, R. M., Knobler, R., Fitzpatrick, T. B., Pathak, M. A. ve Wolff, K. (1999). Photochemotherapy and photodynamic therapy. *Dermatology in general medicine*, 6, 2477-93.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

http://www.ccpo.odu.edu/SEES/ozone/class/Chap_1/index.htm erişim tarihi: 27/01/2019 15:00

<https://ninithi.wordpress.com/nanomaterials/> 11/05/2019 23:42

Hulla, J. E., Sahu, S. C. ve Hayes, A. W. (2015). Nanotechnology: History and future. *Human & experimental toxicology*, 34(12), 1318-1321.

Iavicoli, I., Leso, V. E. R. U. S. C. K. A., Fontana, L. U. C. A. ve Bergamaschi, A. (2011). Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: a review of in vitro mammalian studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 15(5), 481-508.

Junquiera, C., Carneiro, J., Kelley, R. O. (1992) *Basic Histology*, Appleton Lange Press London.

Karacan, F. (2004). Ultraviyole ışınlarının katalizörlü ortamda kömür sıvılaştırmasına etkisi, ankara üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.

Kazancı, A. (2012). Yaşlanmayla deride meydana gelen değişimlerin incelenmesi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Malatya.

Kido, J., Shionoya, H. ve Nagai, K. (1995). Single-layer white light-emitting organic electroluminescent devices based on dye-dispersed poly (N-vinylcarbazole). *Applied Physics Letters*, 67(16), 2281-2283

Kim, B. Y., Rutka, J. T., ve Chan, W. C. (2010). Nanomedicine. *New England Journal of Medicine*, 363(25), 2434-2443.

Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A. ve Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.

Landthaler, M. ve Hohenleutner, U. (2006). Laser therapy of vascular lesions. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 22(6), 324-332.

Lansdown, A. B. G. (1972). An appraisal of methods for detecting primary skin irritants. *J. Soc. Cosmet. Chem*, 23, 739-772.

Lansdown, A. B. G. ve Taylor, A. (1997). Zinc and titanium oxides: promising UV-absorbers but what influence do they have on the intact skin?. *International journal of cosmetic science*, 19(4), 167-172.

Li, Puma, G. Ve Yue, P. L. (1999). Photocatalytic oxidation of chlorophenols in single-component and multicomponent systems. *Industrial & engineering chemistry research*, 38(9), 3238-3245

Li, S. Q., Zhu, R. R., Zhu, H., Xue, M., Sun, X. Y., Yao, S. D. ve Wang, S. L. (2008). Nanotoxicity of TiO₂ nanoparticles to erythrocyte in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 46(12), 3626-3631.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Lu, N., Zhu, Z., Zhao, X., Tao, R., Yang, X., ve Gao, Z. (2008). Nano titanium dioxide photocatalytic protein tyrosine nitration: a potential hazard of TiO₂ on skin. *Biochemical and biophysical research communications*, 370(4), 675-680.

Mansoori, G. A. ve Soelaiman, T. F. (2005). Nanotechnology-an introduction for the standards community. *Journal of ASTM International*, 2(6), 1-22.

Massia, S. P. Ve Hubbell, J. A. (1991). An RGD Spacing of 440 nm Is Sufficient for Integrin $\alpha_3\beta_1$ -mediated Fibroblast Spreading and 140 nm for Focal Contact and Stress Fiber Formation

Matthews, R. V. (1993). Photocatalysis in water purification. Problem and prospects in photocatalytic purification and treatment of water and air. Elsevier Science Publishers, 121-138.

Matthews, R. W. ve McEvoy, S. R. (1992). Photocatalytic degradation of phenol in the presence of near-UV illuminated titanium dioxide. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 64(2), 231-246.

Meng, J., Yang, X. D., Jia, L., Liang, X. J. Ve Wang, C. (2012). Impacts of nanoparticles on cardiovascular diseases: modulating metabolism and function of endothelial cells. *Current drug metabolism*, 13(8), 1123-1129.

Montiel-Dávalos, A., Ventura-Gallegos, J. L., Alfaro-Moreno, E., Soria-Castro, E., García-Latorre, E., Cabañas-Moreno, J. G., ve López-Marure, R. (2012). TiO₂ nanoparticles induce dysfunction and activation of human endothelial cells. *Chemical research in toxicology*, 25(4), 920-930.

Moore, K. L. (1988) The integumentary system In *The Developing of Human* 5th ed, W.B Saunders Company, Philadelphia.

Ng, E. S., Cheng, Z. J., Ellis, A., Ding, H., Jiang, Y., Li, Y. Ve Triggle, C. R. (2007). Nitrosothiol stores in vascular tissue: modulation by ultraviolet light, acetylcholine and ionomycin. *European journal of pharmacology*, 560(2-3), 183-192.

Nikolis, A., Grimard, D., Pesant, Y., Scapagnini, G. ve Vezina, D. (2016). A prospective case series evaluating the safety and efficacy of the Klox Bio Photonic System in venous leg ulcers.

Niosh Current Intelligence Bulletin (2005): Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide.

Ohno, T., Akiyoshi, M., Umebayashi, T., Asai, K., Mitsui, T. Ve Matsumura, M. (2004). Preparation of S-doped TiO₂ photocatalysts and their photocatalytic activities under visible light. *Applied Catalysis A: General*, 265(1), 115-121.

Ohno, T., Tanigawa, F., Fujihara, K., Izumi, S. Ve Matsumura, M. (1999). Photocatalytic oxidation of water by visible light using ruthenium-doped titanium dioxide powder. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 127(1-3), 107-110.

O'Neill, Gerard K. (1977). "The high frontier." New York 288.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Park, J., Bauer, S., Schmuki, P., vevon der Mark, K. (2009). Narrow window in nanoscale dependent activation of endothelial cell grow than ddifferentiation on TiO₂ nanotube surfaces. Nano letters, 9(9), 3157-3164.
- Pelaez, M., Nolan, N. T., Pillai, S. C., Seery, M. K., Falaras, P., Kontos, A. G. Ve Entezari, M. H. (2012). A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications. Applied Catalysis B: Environmental, 125, 331-349.
- Perincek, S. D., Duran, K., Körlü, A. E. Ve Bahtiyari, M. İ. (2007). Ultraviyole teknolojisi. Tekstil ve Konfeksiyon, 17(4), 219-223.
- Peters, K., Unger, R. E., Kirkpatrick, C. J., Gatti, A. M. ve Monari, E. (2004). Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. Journal of MaterialsScience: Materials in Medicine, 15(4), 321-325.
- Rabe, E., Breu, F. X., Cavezzi, A., Smith, P. C., Frullini, A., Gillet, J. L. Ve Ramelet, A. A. (2014). European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology, 29(6), 338-354
- Sadrieh, N., Wokovich, A. M., Gopee, N. V., Zheng, J., Haines, D., Parmiter, D. ve Howard, P. C. (2010). Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano-andsubmicron-size TiO₂ particles. Toxicological Sciences, 115(1), 156-166.
- Sam, E. D., Urgan, M., veTepehan, F. Z. (2011). TiO₂fotokatalistleri. itüdergisi/d, 6(5-6).
- Saquib, Q., Al-Khedhairi, A. A., Siddiqui, M. A., Abou-Tarboush, F. M., Azam, A. ve Musarrat, J. (2012). Titanium dioxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stres and DNA damage in human amnion epithelial (WISH) cells. Toxicology in vitro, 26(2), 351-361.
- Schilling, K., Bradford, B., Castelli, D., Dufour, E., Nash, J. F., Pape, W. Ve Schellauf, F. (2010). Human safety review of “nano” titanium dioxide and zinc oxide. Photochemical & Photobiological Sciences, 9(4), 495-509.
- Schneider, J., veCiacchi, L. C. (2010). A classic alpotentialto model theadsorption of biological molecules on oxidized titaniumsurfaces. Journal of chemical the ory and computation, 7(2), 473-484.
- Shen, B., Scaiano, J. C., ve English, A. M. (2006). Zeoliteencapsulationdecreases TiO₂ photosensitized ROS generation in cultured human skin fibroblasts. Photochemistry and photobiology, 82(1), 5-12.
- Shi, H., Magaye, R., Castranova, V., veZhao, J. (2013). Titaniumdioxidenanoparticles: a review of currenttoxicological data. Particleandfibretoxicology, 10(1), 15.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Smijs, T. G., ve Pavel, S. (2011). Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnology, science and applications*, 4, 95.

Spendel, S., Prandl, E. C., Schintler, M. V., Siegl, A., Wittgruber, G., Hellbom, B. ve Scharnagl, E. (2002). Treatment of spider leg veins with the KTP (532 nm) laser—a prospective study. *Lasers in surgery and medicine*, 31(3), 194-201.

Sugibayashi, K., Todo, H. ve Kimura, E. (2008). Safety evaluation of titanium dioxide nanoparticles by their absorption and elimination profiles. *The Journal of toxicological sciences*, 33(3), 293-298.

Taga, Y. (2009). Titanium oxide based visible light photocatalysts: Materials design and applications. *Thin Solid Films*, 517(10), 3167-3172.

Tang, M., Zhang, T., Xue, Y., Wang, S., Huang, M., Yang, Y. ve Yuepu, P. (2010). Dose dependent in vivo metabolic characteristics of titanium dioxide nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 10(12), 8575-8583.

Taniguchi, N., Arakawa, C. ve Kobayashi, T. (1974). On the Basic concept of 'nano-technology'. In *Proceedings of the International Conference on Production Engineering, 1974-8* (S.2, s.18-23).

Thai, T. P., Houghton, P. E., Keast, D. H., Campbell, K. E. ve Woodbury, M. G. (2002). Ultraviolet C in the treatment of chronic wounds with MRSA—a case study. *Ostomy/wound management*, 48(11), 52-60.

Thiruvengkatachari, R., Vigneswaran, S., ve Moon, I. S. (2008). A review on UV/TiO₂ photocatalytic oxidation process (Journal Review). *Korean Journal of Chemical Engineering*, 25(1), 64-72.

Tobiska, W. K. ve Nusinov, A. A. (2005). Status of ISO draft international Standard for determining solar irradiances (DIS 21348). *J. Adv. Space Research*.

Trelles, M. A., Allones, I., Álvarez, J., Vélez, M., Martín-Vázquez, M., Trelles, O. R. ve Mordon, S. R. (2006). The 800-nm diode laser in the treatment of leg veins: assessment at 6 months. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(2), 282-289.

Van de Ven, A. L., Shann, M. H., Sridhar, S. (2015), Essential components of a successful doctoral program in nanomedicine. *International Journal of Nanomedicine*. 10:23–30.

Walker, J. G., Stirling, J., Beroukas, D., Dharmapatni, K., Haynes, D. R., Smith, M. D., ve Roberts Thomson, P. J. (2005). Histopathological and ultrastructural features of dermal telangiectasias in systemic sclerosis. *Pathology*, 37(3), 220-225.

Warheit, D. B. (2013). How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-Grade titanium dioxide particles. *Toxicology Letters*, 220(2), 193-204.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Warheit, D. B., Hoke, R. A., Finlay, C., Donner, E. M., Reed, K. L. ve Sayes, C. M. (2007). Development Of a Base Set Of Toxicity tests using ultrafine TiO₂ Particles As a Component Of Nanoparticle Risk Management. *Toxicology letters*, 171(3), 99-110.

Watanabe, E., Fukaya, M., Nishizawa, K., Miki, T., ve Taoda, H. (2008). Test method for skin Damage Of Titania Photocatalyst Nanoparticles In Vitro. In *Materials Science Forum* (S.569, s.9-12). Trans Tech Publications.

Watari, F., Abe, S., Koyama, C., Yokoyama, A., Akasaka, T., Uo, M. ve Yonezawa, T. (2008). Behavior Of In Vitro, In Vivo and internal motion Of Micro/nanoparticles Of Titanium, Titanium oxides and others. *Journal of The Ceramic Society of Japan*, 116(1349), 1-5.

Weissig, V., Pettinger, T. K. ve Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): Products on the Market. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4357.

Young, B. Heath, J. W. (2000). *Wheater's Functional Histology Fourth Edition*, London: Harcourt Publishers Limited.

Yu, M., Mo, Y., Wan, R., Chien, S., Zhang, X., ve Zhang, Q. (2010). Regulation of Plasminogen activator Inhibitor-1 Expression in Endothelial cells with exposure to Metal nanoparticles. *Toxicology letters*, 195(1), 82-89.

Zielonka Aleksandra ve Klimbek-Ocbah Magdalena (2017). Fungal Synthesis Of Size-defined Nanoparticles, 1-9

Zhang, J., Shen, J., Yin, W., Wei, X., Wu, L. ve Liu, H. (2016). The intervention research on treatment by Xianchen or rabbits Model of Chemotherapeutic phlebitis. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(8), 549-556.