



ANKARA
HACI BAYRAM VELİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**DERİ İÇERİSİNE İLAÇ GÖNDERİMİ
GERÇEKLEŞTİRECEK POLİMER İLE DESTEKLİ
KARBON NANOTÜP MİKRO İĞNE DİZİSİ
FABRİKASYONU**

NUR ÜNVER

Prof. Dr. GÖKÇEN BİRLİK DEMİREL
Dr. Öğr. Üyesi OSMAN TOLGA GÜL (Eş Danışman)

YÜKSEK LİSANS
KİMYA ANABİLİM DALI

TEMMUZ-2022



**DERİ İÇERİSİNE İLAÇ GÖNDERİMİ GERÇEKLEŞTİRECEK
POLİMER İLE DESTEKLİ KARBON NANOTÜP MİKRO İĞNE
DİZİSİ FABRİKASYONU**

NUR ÜNVER

**YÜKSEK LİSANS
KİMYA ANABİLİM DALI
KİMYA BİLİM DALI**

**ANKARA HACI BAYRAM VELİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2022

ETİK BEYAN

Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kuralları çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nur Ünver
28/07/2022

DERİ İÇERİSİNE İLAÇ GÖNDERİMİ GERÇEKLEŞTİRECEK POLİMER İLE DESTEKLENMİŞ KARBON NANOTÜP MİKRO İĞNE DİZİSİ FABRİKASYONU

(Yüksek Lisans Tezi)

NUR ÜNVER

ANKARA HACI BAYRAM VELİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TEMMUZ 2022

ÖZET

Hastalık tedavilerinde oral yolla alınan ilaçların etkisi emilim ve çözünmelerine oldukça güçtür. Bu nedenle bir iğne yardımı ile ilacın vücuda infüzyon edilmesi oldukça yaygın ve etkili bir yöntemdir. Farklı büyüklüklerde kullanılan hipodermik iğneler birçok olumsuzluğu beraberinde getirmektedir. Hipodermik iğne uygulaması sırasında hastada huzursuzluk, acı hissi, kanama, yaralanma gibi olumsuz durumlar oluşabilmektedir. Bunun yanı sıra büyüklükleri nedeniyle hipodermik iğneler bazı lokal uygulamalarda etkin biçimde kullanılamamaktadır. Alternatif yöntemlerin içerisinde mikro iğne (Mİ) teknolojisi ön plana çıkmaktadır. Hipodermik iğnelere kıyasla Mİ'ler boyutları ve sayıları itibarı ile deri içi ve deri altına ilaç gönderiminde daha etkin çözümler üretebilme potansiyeline sahiptir. Mİ'lerin vücuda uygulanması ile deri tarafından iğne uçlarına uygulanan baskı ilacın infüzyonunu zorlaştırmakta ve uygulama süresini uzatmaktadır. Mİ teknolojisinin karşı karşıya kaldığı en büyük sorunlardan biri olan iğne uçlarına deri baskısını önlemeyi amaçlayan tezimizde Mİ başlıklarının iki seviyeli fabrikasyonu ile infüzyon hızında önemli bir iyileşme sağlanmıştır. Tez kapsamında silika alttaş yüzey Fe katalizör nano parçacıkları ile desenlenmiş, desenlenen katalizörlerden dikey büyüyen karbon nanotüpler (KNT) ile Mİ'lerin iskeleti oluşturulmuştur. Desenleme işleminde desen şekillerinin ve Fe nanoparçacık kalınlığının çeşitlendirilmesi ile KNT'lerin oluşturduğu Mİ iskeletinin yapısı kontrol edilebilmiştir. Böylece iki seviyeli konik iğne ucu oluşturulmuştur. Oluşturulan KNT Mİ'ler elastisite modülü yüksek olan, termal olarak sertleşebilen, poliimid türevi Poli (piromellitik dianhidrit-ko-4'4'-oksidianilin) amik asit polimeri ile katkılanmış ve böylece yapıya sağlamlık kazandırılmıştır. Elde edilen polimer destekli KNT Mİ'lerin yapısı SEM, FTIR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Polimer destekli KNT Mİ'lerin dayanıklılık testleri dijital kuvvet ölçer kullanılarak yapılmış ve dayanabildiği maksimum eksenel yük kuvveti 600 mN ölçülmüştür. Sıvı gönderim testleri Mİ'lerin şırınga pompasına yerleştirilmesi ile agaroz jel ve sıçan derisi üzerinde test edilmiştir. Agaroz jele metilen mavisi çözeltisi gönderim hızı Mİ başına 3.75 µL/dk ölçülürken sıçan derisine maksimum gönderim hızı 0.31 µL/dk olarak ölçülmüştür. Ölçülen sıvı gönderim hızları düz uçlu KNT Mİ'ler ile elde edilen sıvı gönderim hızlarına kıyasla %26 daha fazladır. Polimer destekli KNT Mİ'lerin sitotoksiteleri L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde incelenmiş ve hücreler üzerinde toksik özellik göstermediği belirlenmiştir. Sonuç olarak tez kapsamında deri baskısını azaltan iki seviyeli başlığa sahip, yüksek sıvı gönderimi gerçekleştirebilen, toksik özellik göstermeyen Mİ'ler başarılı bir şekilde üretilmiştir.

Bilim Kodu : 20107

Anahtar Kelimeler : Karbon nanotüpler, mikro iğne, polimer, amik asit, deri içi, ilaç gönderimi

Sayfa Adedi : 75

Danışman : Prof. Dr. Gökçen BİRLİK DEMİREL

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Osman Tolga GÜL

POLYMER REINFORCED CARBON NANOTUBE MICRO NEEDLES FABRICATION
FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY
(M.Sc. Thesis)

NUR ÜNVER

ANKARA HACI BAYRAM VELİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

JULY 2022

ABSTRACT

The effect of orally taken drugs in the treatment of disease is very difficult on their absorption and dissolution. For this reason, infusion of the drug into the body with the help of a needle is a very common and effective method. Hypodermic needles used in different sizes bring with them many disadvantages. During hypodermic needle application, the patient may experience discomfort, pain, bleeding, and injury. In addition, due to their size, hypodermic needles cannot be used effectively in some local applications. Among the alternative methods, micro needle (MN) technology has a promising potential. Compared to hypodermic needles, MNs have the potential to produce more effective solutions for intradermal and subcutaneous drug delivery due to their size and number. With the application of MNs to the body, the pressure applied by the skin to the needle tips makes the infusion of the drug difficult and prolongs the application time. In this thesis, our aim is to prevent skin pressure on needle tips, which is one of the biggest problems faced by MN technology, a significant improvement in the infusion rate has been achieved with the two-level fabrication of MN caps. Within the scope of the thesis, the skeleton of MNs was formed with vertically growing carbon nanotubes (CNTs) from these patterned catalysts, patterned with Silica surface Fe catalyst nanoparticles. In the patterning process, the structure of the MN skeleton formed by CNTs could be controlled by diversifying the pattern shapes and Fe nanoparticle thickness. Thus, a two-level conical needle tip was created. The CNT MNs formed were doped with a thermally curable polyimide derivative Poly (pyromellitic dianhydride-co-4'4'-oxydianiline) amic acid polymer which has high Young's modulus. The structure of the obtained polymer supported CNT MNs was characterized by SEM and FTIR spectroscopy. Durability tests of polymer supported CNT MNs were carried out using a digital force gauge and the maximum axial load force for MNs was measured as 600 mN. Fluid delivery tests were tested on agarose gel and rat skin by placing MNs in a syringe pump. The methylene blue solution delivery rate to the agarose gel was measured as 3.75 $\mu\text{L}/\text{min}$ per ml, while the maximum delivery rate to the rat skin was 0.31 $\mu\text{L}/\text{min}$. The measured fluid delivery rates are 26% higher than the fluid delivery rates achieved with flat-tipped CNT MNs. The cytotoxicity of polymer-supported CNT MNs was investigated on L929 mouse fibroblast cells and it was determined that it did not show toxic properties with high viability. As a result, within the scope of the thesis, MNs with a two-level head that reduces skin pressure, can deliver high liquid, and do not show toxic properties have been produced successfully.

Science Code : 20107

Key Word : Carbon nanotubes, microneedles, polymers, amic acid, transdermal, drug delivery

Page Number : 75

Supervisor : Prof. Dr. Gökçen BİRLİK DEMİREL

Co- Supervisor : Dr. Öğr. Üyesi Osman Tolga GÜL

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans öğrenimim boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel ve günlük hayat tecrübelerini büyük bir özveri ile paylaşan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gökçen BİRLİK DEMİREL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince gerek lisans dönemimde gerekse yüksek lisans dönemim de desteklerini üzerimden hiç esirgemeyen, her konuda beni yönlendirip bana yol gösteren kıymetli ve değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Osman Tolga GÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İçerisinde bulunduğum, büyük bir mutluluk ve zevkle çalışmalarımı sürdürdüğüm GBD araştırma grubunda yer alan değerli hocam Sayın Dr. Zeynep ÇİMEN'e, GBD araştırma grubu ve GÜL araştırma grubunda bulunan diğer tüm grup arkadaşlarıma teşekkürler.

Bu tezin yazılmasında uzak yakın demeden bana en büyük desteği veren, her zaman yanımda bir adım ötemde olduğunu hissettiğim sırdaşım, en yakın arkadaşım olan canım annem Mine ÜNVER'e, eğitim hayatım boyunca tüm zor zamanlarımda her zaman yanımda olup her düşünceme saygı gösterip desteğini asla esirgemeyen canım babam Hasan ÜNVER'e, uzakta olsak da her zaman birbirimizin üzerindeki desteğini asla esirgemeyen canım abim Eyüp Sabri ÜNVER'e sonsuz teşekkürler.

Lisans döneminden itibaren başladığım bu macera dolu yüksek lisans sürecimde, bu tezin her aşamasında, her anımda yanımda olan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Bu çalışma 118M586 proje numarası ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Mikro İğneler:.....	7
2.1.1.Katı Mikro İğneler	8
2.1.2. Kaplanmış Mikro İğneler.....	8
2.1.3. Oyuk (Kanallı) Mikro İğneler.....	9
2.1.4. Çözünen Mikro İğneler.....	9
2.1.5. Mikro İğne Dizisi.....	11
2.2.Karbon Nanotüpler (KNT)	12
2.2.1.Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler (TDKNT).....	15
2.2.2 Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler (ÇDKNT)	17
2.2.3.Polimerize Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler.....	17
2.2.4.Nanotorlar	18
2.2.5.Nanobudlar.....	19
2.2.6 Lazer ablasyon yöntemi	20
2.2.7. Ark Deşarj Yöntemi.....	21
2.2.8. Kimyasal Buhar Çökeltme Yöntemi.....	22
3. DENEYSEL KISIM.....	27
3.1. Kullanılan Cihazlar.....	27
3.2. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasallar.....	28
3.3. Katalizör Parçacıklarının Desenlenmesi.....	29
3.3.1. Foto Maske Hazırlanması:	29
3.3.2. Fotolitografi:	31
3.3.3. Elektron Demeti Buharlaştırma Yöntemi:	32

3.4. Kimyasal Buhar Çökertme Yöntemi ile Karbon Nanotüp Mikro İğnelerin Sentezlenmesi:	33
3.5. KNT Mİ'lerin Pİ Polimeri ile Desteklenmeleri	36
3.6. Sıvı Haznesinin Oluşturulması	37
3.7. PLA Düzenegın Test Edilmesi	38
3.8. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Dijital Kuvvet Ölçer ile Dayanıklılık Testi.....	39
3.9. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Agaroz Hidrojel ve Sıçan Derisine Uygulanması. 40	
3.10.Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Havaya, Agaroz Jele ve Sıçan Derisine Sıvı Gönderim Testleri.....	42
3.11. Pİ Destekli KNT-Mİ'lerin Penetrasyon Derinlik Analizi	43
3.12. Pİ Katkılı KNT Mİ'lerin Sitotoksisiteilerinin Belirlenmesi	43
4. BULGULAR	45
4.1.KNT Mİ'lerin Sentez Sonuçları	45
4.2. KNT Mİ'lerin Pİ ile Desteklenmesi ve Karakterizasyonu	47
4.4. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Dayanıklılık Test Sonuçları	52
4.5. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Sıvı Gönderim Sonuçları	56
4.5.1. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Hava Ortamı Sıvı Gönderimi	56
4.5.2. Pİ Destekli KNT Mİ'lerden Agaroz Hidrojele Sıvı Gönderimi	57
4.5.3. Pİ Destekli KNT Mİ'lerden Sıçan Derisi Sıvı Gönderimi.....	58
4.6. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Penetrasyon Sonuçları.....	59
4.7. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Sitotoksisite Sonuçları	60
5. SONUÇ	63
KAYNAKÇA.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	75

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Derinin katmanları ve Mİ dizisinin uygulanmasının şematik gösterimi.....	5
Şekil 2.2. Mİ'lerin çalışma prensibi.	10
Şekil 2.3. Grafen levha üzerinde TDKNT kiralite haritası ve (n, m) kiralitenin TDKNT yapıları.....	16
Şekil 2.4. Lazer ablasyon yönteminin şematik gösterimi	20
Şekil 2.5. Ark deşarj yönteminin şematik gösterimi.....	21
Şekil 2.6. Kimyasal Buhar Çökertme Yöntemi ile KNT büyütme işleminin şematik gösterimi.....	22
Şekil 3.1. LayoutEditör ile hazırlanan birbirlerinin tamamlayıcısı olan desenlerin görüntüsü.....	30
Şekil 3.2. Katalizör parçacıklarının desenlenmesinde Fotomaske hazırlanması, Fotolitografi ve Elektron demeti buharlaştırma yönteminin şematik gösterimi	32
Şekil 3.3. KNT Mİ'lerin Pİ polimeri ile desteklenmelerinin şematik gösterimi.....	36
Şekil 3.4. KNT Mİ'lerin PLA düzeneğine yerleştirilmesinin şematik gösterimi	37
Şekil 3.5. Pİ destekli KNT Mİ'lerin agaroz ve sıçan derisi üzerine uygulanmasının şematik gösterimi	41
Şekil 3.6. Şırınga iğnesi-PLA sıvı haznesi aracılığı ile havaya, agaroz jele ve sıçan derisine sıvı gönderimlerinin şematik gösterimi	42
Şekil 4.1. PAA polimerinin molekül yapısının ve Pİ polimerinin molekül yapılarının şematik gösterimi	47
Şekil 4.2. Pİ polimerinin termal olarak imit bağı oluşumu ile sertleşme mekanizmasının şematik gösterimi.	47
Şekil 4.3. PAA ve Pİ polimerlerinin FTIR spektrumları	52
Şekil 4.4. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Dayanıklılıklarının paralel ve paralel olmayan doğrultuya karşı koyma dirençlerinin şematik gösterimi.....	53
Şekil 4.5. Pİ ve Pİ-KNT-Mİ için hücre canlılık oranlarının grafiksel gösterimi.....	60

GÖRSELLERİN LİSTESİ

Görsel	Sayfa
Görsel 2.1. Sınıflarına göre Mİ' örneklerinin görüntüleri.....	7
Görsel 2.2. KNT'lerin dünya üzerindeki uygulamaları, medikal üzerindeki katkıları, son 11 yıl içerisinde uygulama alanlarındaki yayın dağılımının gösterimi	13
Görsel 2.3. TDKNT ve ÇDKNT , yatay seyrek KNT sentezi, dikey yoğun KNT sentezi ve desenli KNT sentez görüntüleri.....	14
Görsel 2.4. Tek Duvarlı Karbon Nanotüp görüntüsü	16
Görsel 2.5. Çok Duvarlı Karbon Nanotüp görüntüsü	17
Görsel 2.6. Polimerize Tek Duvarlı Karbon Nanotüp görüntüsü.....	18
Görsel 2.7. Nanotorların görüntüsü.....	18
Görsel 2.8. Nanobudların görüntüsü	19
Görsel 2.9. Karbon nanotüp-poliimid mikro iğne görüntüleri.	25
Görsel 3.1. KBÇ sistemini yöneten LabVIEW programının kullanıcı arayüzü görüntüsü.....	34
Görsel 3.2. KBÇ yöntemi ile KNT'lerin büyüme işleminin gerçekleştirildiği KBÇ sistemi ve KBÇ fırını görüntüsü	34
Görsel 3.3. Sıvı haznesinin görüntüsü	39
Görsel 3.4. Şırınga pompası üzerine yerleştirilmiş kuvvetölçer cihazı ve dijital kuvvetölçerin uç bölümündeki çelik platforma yerleştirilmiş KNT Mİ'lerin görüntüsü.	39
Görsel 3.5. Hedef sabitleme düzeneğinin görüntüsü	41
Görsel 3.6. Şırınga iğnesi-PLA sıvı haznesi görüntüsü	42
Görsel 4.1. KNT mikro yapıları için başlık oluşmuş görüntüleri.....	46

Görsel 4.2. 4x4 dizilimli KNT Mİ'lerin ve tek bir KNT Mİ'nin SEM görüntüsü, Pİ polimeri öncesi SiO ₂ üzerindeki CNT mikro yapılarının görüntüsü ve yüzeyden ayrılmış, istenilen sertlikte ve kalınlıkta elde edilen Pİ polimeri ile desteklenmiş KNT Mİ yapısının görüntüsü.....	49
Görsel 4.3. KNT Mİ'lerin polimerizasyon ve ısıtım işlem öncesi ve sonrası SEM görüntüleri.....	50
Görsel 4.4. 600 mN'un üzerinde uygulanan kuvvetin Mİ'de oluşturduğu deformasyon , 400 mN'da Mİ alt kısmından geri dönüşümsüz olarak görülen eğilme, kuvvet-derinlik eğrisinde pozitif doğrultuda bir kuvvet değişimi ve deriye uygulama sonrası deforme olmamış Pİ destekli KNT Mİ'nin SEM görüntüleri	55
Görsel 4.5. Pİ destekli KNT Mİ'leri şırınga pompası düzeneği ve 6x6 dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerden dakika da havaya sıvı çıkışı görseli.	57
Görsel 4.6. Pİ destekli KNT Mİ'lerden agaroz jel düzeneği, 4x4, 5x5, 6x6 ve 8x8 dizilimli KNT Mİ'lerin metilen mavisi çözeltisi ile sıvı gönderim görüntüleri.....	58
Görsel 4.7. Pİ destekli KNT Mİ'lerden sıçan derisi düzeneği, 4x4, 5x5, 6x6 ve 8x8 dizilimli KNT Mİ'lerin metilen mavisi çözeltisi ile sıvı gönderim görüntüleri.....	59
Görsel 4.8. Farklı deri kesitlerinden alınan, penetrasyonu gerçekleştiren Mİ dizisi görüntüleri.....	59
Görsel 4.9. Canlı/Ölü Boyaması ile boyanmış Hücre-Malzeme etkileşiminin Flüoresans mikroskobu görüntüler.....	61

TABLÖLARIN LİSTESİ

Tablo

Sayfa

Tablo 3.1. KNT sentezi için belirlene parametreler 35



GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik

Sayfa

Grafik 1.1. Mikro iğneler ve Nanopartiküller ile yapılmış olan yayın sayısının yıllara göre dağılım grafiği3



KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
Al_2O_3	Alümina
Ar_2	Argon Gazı
AZ100 Remover	Krom Çözücüsü
AZ400K	Developer
C_2H_4	Etilen Gazı
DMSO	Dimetil Sülfoksit
E-Beam Depozisyonu	Elektron Işını Buharlaştırma Yöntemi
FBS	Fetal Sığır Serumuna
Fe	Demir
FM	Foto-Maske
FR	AZ1505 Foto-Rezist
H_2	Hidrojen gazı
IPA	Izopropanol alkol
Irgacure 2959	Foto-başlatıcı
KBÇ	Kimyasal buhar çökertme
KNT	Karbon nanotüp
Mİ	Mikro iğne
N_2	Azot gazı
O_2	Oksijen gazı
PAA	Poli (piromellitik dianhidrit-ko-4'4'- oksidianilin) amik asit
PEGDA	Polietilen glikol diakrilat
Pİ	Poliimid
PLA	Polilaktik asit
SiO_2	Silisyum dioksit

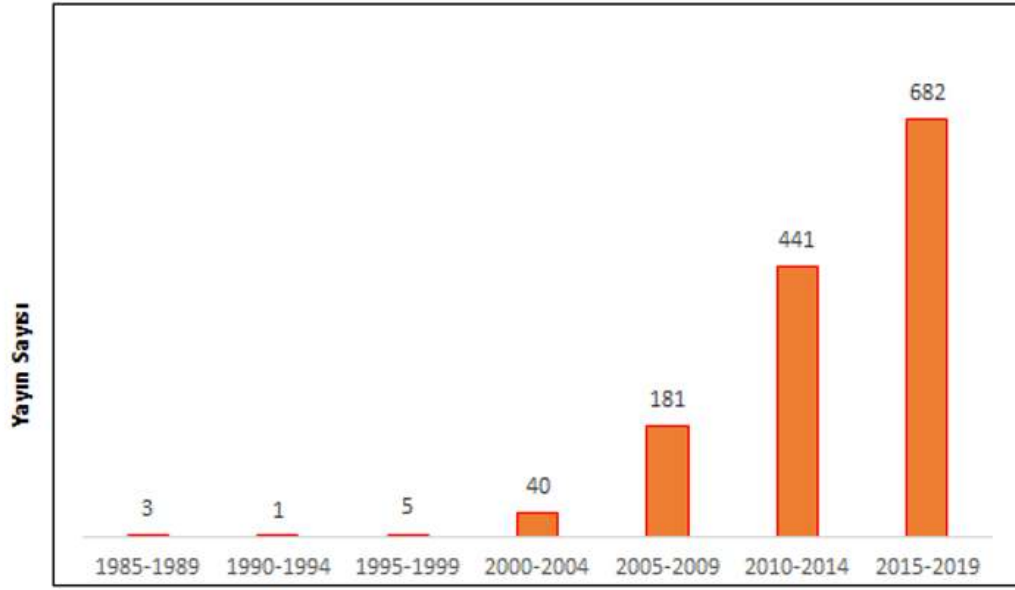
1. GİRİŞ

Enjeksiyon işlemi, vücut içinde damar, doku veya kanal içine enjektör aracılığı ile ilaç gönderme işlemidir. Klasik enjeksiyonda kullanılan iğne kendi içerisinde de üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm “kök” bölümü olup, bu bölüm iğnenin enjektör ucuna takılmasına yardımcı olan kısımdır. İkinci bölüm “gövde” bölümüdür. Gövde bölümünde ise iğnenin uzunluğu ile değişiklik gösteren durumudur. Üçüncü bölüm ise “uç” bölümüdür, bu bölümde, iğnenin sivri, deriye ilk giren kısmıdır. İğne ucu, yeteri miktarda sivri ve keskin olmalıdır. Yıllar boyunca hastanelerde, eczanelerde, tüm sağlık birimlerinde vb. yerlerde kullandığımız bütün bu yerlerde ucu sivri, keskin iğneler kullanılmaktadır. Ucu sivri iğnelerin ucu küt iğnelere nazaran tercih edilmelerinin en büyük nedeni, ucu küt iğneler deriye zor girmesi, ağrıya neden olması ve dokuya zarar vermesidir (Melo, 2021:100862). Klasik enjeksiyon işlemi üç farklı şekilde yapılmaktadır. Bunlardan birincisi deri altıdır. Deri altına iğne yapmak için en uygun olan yer, kolun dış kısmı veya bacağın dış kısmıdır. İkincisi ise kas içi, adale bölümüne, bunun dışında baldır veya kol kaslarına yapılan iğnelerdir. Bir diğer çeşidi olan üçüncüsü ise damar içine olup, damar içi enjeksiyonu, ilacı toplardamar yolu ile dolaşım sistemine vermek için yapılır. Bu iş için kullanılacak enjektörün büyüklüğü ilacın miktarına göre değişiklik göstermektedir. Bununla birlikte enjeksiyonun güvenli ve steril olması da önemlidir. Güvenli enjeksiyonlar; hastalara zarar vermeyen, uygulayan kişiyi risklere maruz bırakmayan ve hiçbir atığı diğer insanlar için tehlike oluşturmayan uygulamalardır. Güvenli olmayan enjeksiyonlar ise uygulama sonrasında bakteriyel ve virütik enfeksiyon yayılımı oluşturabilen, uygulamalardır (Gürel, 2013:1-17). Aynı zamanda özellikle enjektör veya iğnenin yeniden kullanımının düşük gelirli ülkelerin sağlık hizmeti verilen alanlarında yaygın olduğu ve hem hastaları hem de sağlık çalışanlarını özellikle kan kaynaklı virüslerle bulaşan enfeksiyonlar açısından riske attığı da bilinmektedir. Ancak son yıllardaki yayınlar sadece düşük gelirli ülkelerde değil de gelişmiş ülkelerde de benzer sorunların görüldüğünü göstermektedir (Gürel, 2013:1-17).

Klasik enjeksiyondaki bir diğer önemli husus hastaların iğne korkusudur. Vücudun herhangi bir bölgesine yapılması söz konusu bir iğneden ve dolayısıyla acı çekmekten korkma şeklinde ortaya çıkan bir durumdur. Bu korku çok ciddi boyutlara ulaşabilmekte ve hasta iğne yapılacağı bilinciyle dış hekimine, hastaneye veya eczaneye gittiğinde kalp çarpıntısı, terleme, bayılma, huzursuzluk, baş dönmesi, mide bulantısı gibi belirtiler yaşayabilmektedir (Hamilton, 1995:169-182). İğne korkusu sorunu, çözülmesi gereken ciddi durumlardan biridir.

Bu noktada özellikle güvenli bir şekilde kontrollü ve sürekli ilaç verilmesinin sağlanabileceği ve iğne korkusunun yenilebileceği alternatif sistemlerin geliştirilmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda hem cilt geçirgenliğini arttırmak hem de iğne korkusunu, acısını, enfeksiyonel hastalıklar vb. durumları ortadan kaldırmak amacıyla mikron boyuttaki mikro iğnelerin geliştirilmesi ve bunların kozmetikten medikale kadar geniş bir yelpazede kullanımına geçilmiştir (Doğan, 2016:35-43). Hastalık tedavilerinde oral yolla alınan ilaçların emilimleri ve enzimatik çözümleri yetersiz olduğu durumlarda deri altı ilaç enjeksiyonu daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Fakat hem uygulama aşamasındaki sorunlar hem de kullanılan ilaç dozu ile kıyaslandığında bu yönteminde yetersiz yanları bulunmaktadır. Sürekli ve belli dozajlarda bir ilaç alımının gerekli olduğu kanser ve diyabet gibi hastalıklarda bu parametreleri sağlayacak yeni ve alternatif ilaç alım yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle yeni yöntemlerin başında mikro iğne enjeksiyonu ile deriyi hedef alan ilaç gönderimi gelmektedir.

Mikro iğne dizisi kavramı ilk 1970'lerde önerilmiştir. Ancak bu kadar küçük yapıları yapmak için gerekli fabrikasyonu sağlayacak araçlar olmadığından 1990'lara kadar deneysel olarak gösterilememiştir. Mikro iğne dizilerinin geliştirilmesi Grafik 1.1'de gösterildiği gibi 1999'dan sonra ivme kazanmıştır. Günümüzde ise çok çeşitli boyutlarda, şekillerde ve çok farklı malzemeler kullanılarak mikro iğne dizileri üretilmektedir (Kalluri, 2004:581-587).



Grafik 1.1. Mikro iğneler ile yapılmış olan yayın sayısının yıllara göre dağılım grafiği (Sully, 2021:3326-3347)

Mikro iğne dizileri, hipodermik enjeksiyona karşı, ağrı hissi uyandırmayan, hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir alternatif yöntem olarak bilinmektedir. Mikro iğne dizileri ilaç gönderimlerinde yapıları gereği mekanik ve elastik olarak hareket edebilmektedir. Mikro iğne dizileri tasarlanırken dikkat edilen noktalar şu şekilde sıralanabilir; transdermal ilaç iletiminin cilt yapısını bozmayacak şekilde ilerleyebilmesi, hastanın kendi uygulamasına izin verebilecek şekilde pratik, ağrısız ve iğne kaygısını minimum düzeye indirebilmesi, iletilecek ilacın daha kontrollü ve sürekli istenilen hızda iletimine izin vermesidir. Geleneksel enjektör iğne kullanımlarının dezavantajlarından ve hasta/tedavi çeşitliliğinden yola çıkarak, günümüzde mikro iğne dizileri ile transdermal ilaç dağıtımının artırılması için daha çok araştırılarak geliştirilmesi yönünde ilerlemektedir. Transdermal ilaç iletimi için pek çok yeni sistemlerin geliştirilmesi için yoğun çalışmalara devam edilmektedir. Bu kapsamda transdermal mikro iğne dizilerinin geliştirilmesinde en önemli faktörlerden birisi iğne tasarımıdır. Bu ilaç dağıtım sistemlerinde farklı şekillerde, farklı malzemelerden mikro iğnelerin tasarımı yapılmaktadır.

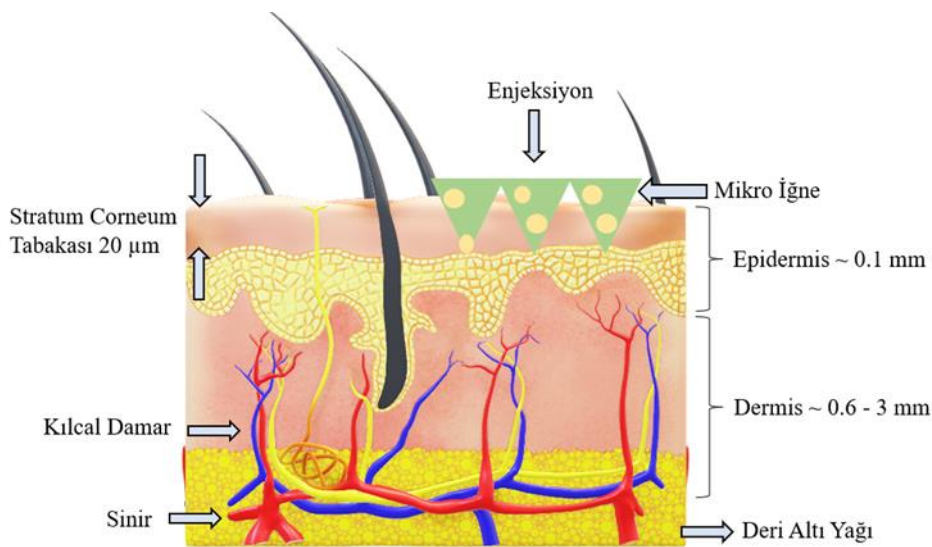
Buradaki en önemli ve temel unsur, iğnenin ilk temasta olacağı derinin en dış tabakası olan stratum corneum tabakasını delerek geçebilmesidir (Gao, 2019: 7515-7524). Mikro iğne dizilerinin kullanımında yeterli sertlik ve sivrilik sağlandığında deriden, deriye ilaç gönderimlerinde iğnenin boyutları çok küçük olduğundan hastada acı hissi, kanama ve deformasyon oluşmayıp, hastanın iğne korkusu ve endişesine yol açmamaktadır. Ayrıca mikro iğnelerin kullanımları oldukça pratik olduğundan herhangi bir teknik beceri gerektirmeden hastanın kendisi tarafından kolayca uygulanabilir ve böylece geleneksel enjektör-iğne kullanımından meydana gelen kazalardan ve yaralanmalardan kaçınılmış olur. Bu şekilde geliştirilen mikro iğne dizileri ile ilaçların deri altına değil de deriye gönderilmesi ile ilacın dozajlaması istenilen düzeyde yapılarak ilacın etkinliği artırılabilir.

Bu tez çalışması kapsamında, klasik enjeksiyon yönteminin neden olabildiği iğne korkusunu, ağrıyı, acıyı ve enfeksiyon gibi dezavantajları ortadan kaldıran dozaj kontrollü, sürekli ve istenilen hızda deri içine ilaç gönderimi gerçekleştirebilen iki seviyeli polimer destekli karbon nanotüp mikro iğne dizisi fabrikasyonunu sağlamak ve deri altına sıvı iletim hızını arttırması amaçlanarak, bu mikro iğne dizilerinin kullanılabilirlikleri ve performansları incelenmiştir. Geliştirilen bu sistemden elde edilen sonuçlar, bu polimer destekli karbon nanotüp mikro iğne dizisinin dozaj kontrollü ve istenilen sürede sürekli bir ilaç salım iletim sistemi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Mikro iğne (Mİ) dizisi fabrikasyonunda iğneler genel olarak 200-500 μm uzunluğunda ve 20-50 μm 'lik bir kanal çapı olacak şekilde hazırlanmaktadır. Burada iğnelerin boyutlarının 0,4 mm–3,4 mm arasında değişen çaplarda olması ve boylarının ayarlanabilir şekilde olması hedef ilaç moleküllerinin, kaslara, kan damarlarına veya deri altına en iyi şekilde ulaşabilmesinde önemlidir (Stoeber, 2005:472-479).

Stober ve ark. epidermal ilaç iletimi için özel olarak tasarlanmış Mikro elektromekanik sistemler (MEMS) teknolojisiyle üretilmiş mikro iğneler geliştirmişlerdir (Stoeber, 2005:472-479). Yaptıkları çalışmada deri altına hedef alan ve ilaç iletimini başarılı bir şekilde gerçekleştiren Mİ dizileri geliştirmişlerdir. Deri insan vücudunun en büyük yüzey alanına sahip organıdır. Şekil 2.1'de görüldüğü gibi çok katmandan oluşmaktadır. Bu tabakaların yüzeye en yakın olanı ve ilk tabaka stratum corneum tabakasıdır. Stratum corneum tabakası vücudu koruyan ve bariyer etkisi olan kalkan tabakasıdır. Bu nedenle epidermal ilaç iletimi için mikro iğneler, stratum corneumu kolayca delebilecek ve geçebilecek kadar keskin olmalıdır. İnsan derisinin mekanik özellikleri bölgesel olarak değişebildiğinden kullanılacak iğnelerin keskinliği için net bir değer vermek mümkün olmamaktadır. Her cilt tabakasının mekanik özellikleri cildin kalınlığına, insanın yaşına, vücut bölgesine ve hidrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Mattei, 2007:599-606).



Şekil 2.1. Derinin katmanları ve Mİ dizisinin uygulanmasının şematik gösterimi (Stoeber, 2005:472-479)

Mattei ve ark. insan derisinin mekanik özelliklerini ve cilt altı tabakalarının bu ölçümler üzerindeki etkilerini incelemişler ve bunun için farklı mekanik modeller kullanmışlardır. Derinin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi için farklı non-invaziv teknikler geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan yöntemler; emme, bükme ve çekme ölçümlerine dayanmaktadır (Mattei, 2007:599-606). Literatürde deri için yapılan mekanik özelliklerin belirlenmesi çalışmalarında young modülü değerleri emme testleri için 0,42 MPa ile 0,85 MPa arasında, bükme testleri için 4,6 MPa ile 20 MPa arasında, çekme testleri için ise 0,05 MPa ile 0,15 MPa arasında değiştiği belirlenmiştir (Pailler-Mattei, 2008:599-606).

İnsan derisi üzerinde epidermal ilaç iletimi için hedef enjeksiyon bölgesi, cilt yüzeyinin altında 20 ila 100 mikrometre arasında yer alan canlı epidermis tabakasıdır. Şekil 2.1’de gösterildiği gibi Mİ aracılığı ile ilaç canlı epidermis tabakasına enjekte edilmektedir ve buradan kan damarlarına yayılmaktadır. Epidermis tabakasında çok az sayıda sinir ucu bulunmaktadır. Böylece epidermal enjeksiyonla çok az ağrı hissi veya hiç ağrı hissi oluşmamaktadır. Deri çok esnek olduğu için tüm iğneler cilde nüfuz edemeyeceğinden iğnelerin boyunun ortalama 100 µm’den uzun olmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (Stoeber, 2005:472-479). Stratum Corneum tabakasını geçebilecek uzunlukta, mekanik dayanımda ve sivrilikte olması gerekliliğinin yanında terapötik ilacın optimum çözünürlüğü bir diğer önemli parametredir.

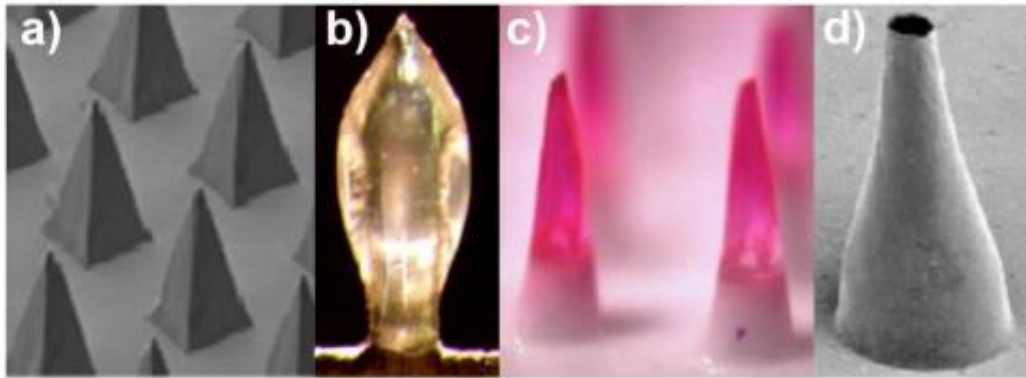
Kısacası Mİ dizileri stratum corneum bariyeri geçecek kadar derine girebilmeli, ancak daha derin dokuda bulunan sinirlere dokunacak kadar uzun olmamalıdır (Henry, 1999: 948-948). Diğer önemli bir faktör ise ilacın dozu ve çözünürlüğüdür. Etkili transdermal ilaç iletimi için öncelikle en temel parametre; ilacın terapötik olarak etkili ama toksik etki yaratmayacak kadar düşük dozda olmasıdır. Cildin zorlu bariyer yapısı nedeniyle yabancı partikülleri cilt yoluyla vücuda girişi kısıtlanır. Bu nedenle, belli bir eşik değerin üzerinde olmadan ilacın gün boyunca deriye nüfuz etmesine izin verilmektedir.

Araştırmacılar transdermal cihazları üç şekilde sınıflandırmaktadır:

- 1) Terapötik hızlarda derinin çok kısa sürede iyileşmesini sağlayan veya iyileşemeyen deri üzerindeki boşluklardan geçebilen ilaç seçimi ile birlikte kullanılan basit sistemlerdir.
- 2) Stratum Corneum'un bariyerini geçmek için yapılan çalışmalardır.
- 3) Terapötik moleküllerin transdermal iletimi için kullanılan Mİ dizileridir.

2.1. Mikro İğneler:

Transdermal taşıyıcı moleküllerinin deri altı gönderimi için farklı malzeme ve fabrikasyon teknikleri kullanılarak farklı işlevselliğe sahip çok çeşitli Mİ dizilerinin üretimi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Mikro iğneler ilaç dağıtımı için etkili bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Mikro iğnelerin kullanılmasının avantajları, ilaç dağıtımı için minimal invaziv etki, daha az ağrılı olması ve kendi kendine uygulanabilen bir yaklaşım olmasıdır. (Sadegi, 2022:1-10) Literatürde Mİ'ler, Görsel 2.1.'de gösterildiği gibi, tasarımı bakımından katı, kaplanmış, oyuk (kanallı) ve çözünen Mİ'ler olmak üzere dört sınıfa ayrılmıştır. Yapı malzemesi olarak genellikle silikon, metal, cam ve polimer tercih edilmektedir. Sınıflarına göre Mİ'lerin özellikleri ve kullanım şekilleri ana hatları ile aşağıda belirtilmiştir.



Görsel 2.1. Sınıflarına göre Mİ örnekleri (a) Katı Mİ, (b) Kaplanmış Mİ, (c) Çözünen Mİ, d) Oyuk Mİ (Prausnitz, 2004:581-587)

2.1.1.Katı Mikro İğneler

Katı Mİ'ler, genellikle gözenekli yapı oluşturarak cildin ön basamaktan geçirilmesi için uygulanan bir yöntem olup, stratum corneum tabakasında geçici mikro delikler açarak deri tabakasına geçirgenlik kazandırır. Katı mikro iğnelerin sivri ucu cilde nüfuz ederek uygulanan ilaç iğneler tarafından oluşturulan bu gözenekler aracılığı ile derinin içine nüfuz eder. Katı Mİ'ler kullanılarak difteri, grip, hepatit B ve sıtma aşıları denek fareler üzerinde denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak uygulama aşamasının çoklu adım içerisinde dolaylı pratik bir yöntem olmaması tercih edilebilirliğini kısıtlamaktadır. Bunun yanında bu Mİ'ler silikon, metal ve polimer gibi çeşitli malzemelerden çeşitli geometrilerde tercih edilerek, üretilmektedirler.

Katı mikro iğnelerin en büyük dezavantajı iğneler üzerinde kaplanabilen düşük miktarlardaki ilaçlardır. Katı mikro iğneler ayrıca derinin içerisinde biyolojik olarak tehlike oluşturabilmektedir. Bu tehlike ise deri altında ilacın çözünmemesinden kaynaklanmaktadır. Sadegi ve ark. yaptıkları çalışmalarında katı mikro iğnelerden dolayı oluşabilecek deri altında ilacın çözünmemesinden kaynaklı olarak oluşabilecek tehlikelerin önüne geçebilmek amacıyla UV ile kürlenebilen biyouyumlu bir polimer ile desteklenmiş katı mikro iğne geliştirmişlerdir (Sadegi, 2022:1-10). Transdermal ilaç iletimleri için solüsyon, krem veya jel olarak uygulanabilmektedirler. İlaç, katı mikro iğneler ile oluşan mikro gözenekler aracılığı ile deriden verimli bir şekilde yayılabilmektedir (Sonetha, 2022:103119).

2.1.2. Kaplanmış Mikro İğneler

Kaplanmış Mİ'ler, yüzey üzerinden gönderilmek için kullanılan ilaç için uygulama yapılmadan önce kaplanmış yapılardır. Deri üzerine yerleştirilmesi ile üzerinde bulunan ilacın deri altına aktarımını sağlamaktadır. Ayrıca kaplanmış mikro iğneler ilacın aktif olarak katı halde depolayarak uzun vadede stabilite sağlayabilmektedir (Liang, 2022:102986). Kaplanmış Mİ'ler kullanılarak grip, çocuk felci, kızamık ve daha birçok aşı türü için *in vivo* koşullarda fare ve domuz denekleri üzerinde denemeler yapılmıştır. Ayrıca, bunlar deri altına yerleştirilebilmeleri ile aşı, proteinler ve peptitler gibi makromoleküllerin cilde hızlı bir şekilde iletilmesi için yaygın olarak kullanılırlar (Sonetha, 2022:103119).

2.1.3. Oyuk (Kanallı) Mikro İğneler

Oyuk Mİ'ler içlerinden aşı veya ilaç geçimini sağlayabilecek gözenekli mikro ölçekte kanallı yapılara sahip olan geleneksel iğnelere benzeyen iğnelerdir. Uç kısımlarında açıklıklar mevcuttur. Uygulamalarında ilaç doğrudan deri yoluyla uygulanmaktadır. Oyuk mikro iğneler ya basınçla yönlendirilebilen akış ya da difüzyon yardımı ile sıvı iletimini gerçekleştirebilmektedirler (Sonetha, 2022:103119). Mikro iğne dizisi şeklinde büyük bir bölgeye uygulanabilecek şekilde tasarlanabildiği gibi tekli yapıda iğne biçiminde olup küçük bölgeye uygulanabilecek şekilde de tasarlanabilmektedir (Harvey, 2011:89-112). Oyuk Mİ'ler kullanılarak grip ve çocuk felci gibi aşılarla insanlara uygulamaları denemeleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Mishra ve ark. silikon substrat üzerine hizalanmış 500-600 µm uzunluğunda ve 100 µm dış çapa sahip 0,93 µL/s⁻¹ çıkış hızına sahip oyuk mikro iğneler geliştirmişlerdir (Mishra, 2018: 105017).

2.1.4. Çözünen Mikro İğneler

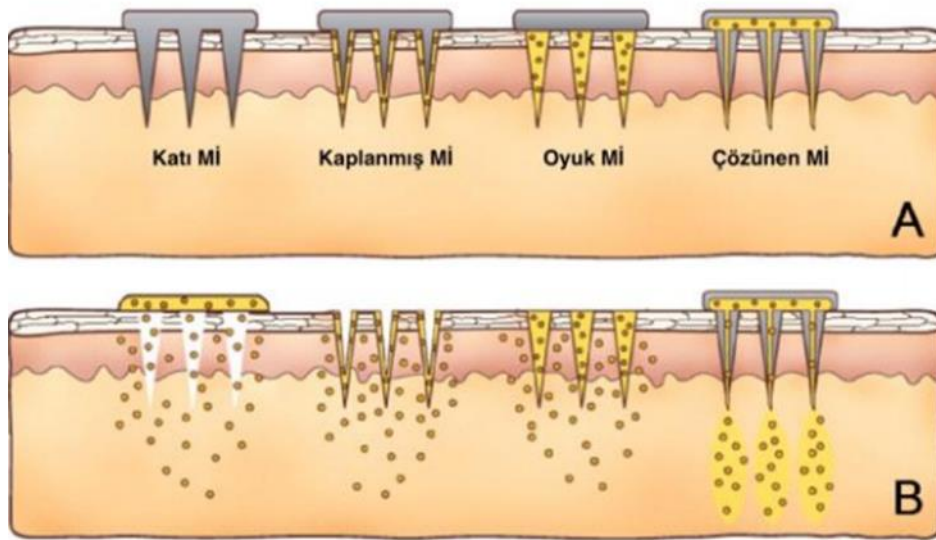
Çözünen Mİ'ler ilacın biyolojik olarak biyoparçalanabilen bir polimer yardımı ile deri içerisine iletimini sağlayan yapılardır. Deriye uygulanması ile polimerin deri içerisinde degradasyonu ile ilacın deri altına iletimi gerçekleştirilmektedir. Böylece polimer cilt içerisinde bozunmaya uğramaktadır (Sonetha, 2022:103119). Literatürde araştırmacılar degrade olabilen mikro iğnelerin üretimi için karbonhidratlar, polisakkaritler, PLA (Polilaktik asit), kitosan, PGA (Poliglikolid) vb. malzemeleri kullanmışlardır (Sonetha, 2022:103119).

Degrade olan Mİ'ler polimer ile desteklenmiş aşı veya ilaç gibi, iğneyi oluşturan polimer Mİ'ler tarafından kaplanmıştır. Deri üzerine temas edip deri altına girmesi ile aşırı veya ilacı kaplayan polimer kısmı çözünerek aşı veya ilacın deri içerisine gönderilmesini sağlamaktadır. Çözünme ile aşı veya ilaç birlikte polimer kısım da deri içerisinde kaldığı için degrade olan Mİ türlerinin hepsi biyoçözünür ve biyoyumlu olmalıdır. Biyoyumlu polimerlerden hazırlanan mikro iğneler, iğne içerisine ilaç yüklenmesine ve polimerin şişmesi veya çözünmesi yoluyla deriye nüfuz etmesinden sonra spontane ilaç salınımının gerçekleştirilmesi ve ardından Mİ'lerin fizyolojik ortamlardan bozunmasını ve atılmasını mümkün kılmaktadır (Gao, 2019:1334-134).

Oyuk Mİ'ler kullanılarak grip, tetanoz, kızamık ve daha birçok aşı fare ve hint makağı üzerinde denemeleri gerçekleştirilmiştir (Wang, 2015:1598-1607).

Chen ve ark. düşük meloxima cilt geçirgenliği ve çözünen mikro iğne sistemlerinin karşılaştığı sorunlarla başa çıkmak için çözünebilen Mİ geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır (Chen, 2018:1141-1151). Aynı şekilde Zhu ve ark. ise suda çözünebilen, polimer katkısı ile Mİ'lerin mekanik özelliklerinin amacına uygun bir şekilde üretilmesini sağlayarak, biyouyumlu olan ve biyolojik olarak çözünebilen Mİ'leri geliştirmişlerdir (Zhu, 2016:312-319).

Son yıllarda, bu var olan Mİ'lere alternatif olarak daha kararlı ve transdermal ilaç iletiminde daha etkili olan dikey karbon nanotüp (KNT) esaslı Mİ'lerin üretimine dair çalışmalar yoğunlaşmıştır (Lyon, 2014:879-886). KNT'leri transdermal olarak uygulamak için yapılan çalışmaların genellikle transdermal iletim için dikey olarak hizalanmış KNT'lerin kullanımı ile hazırlanan içi boş mikro iğnelerin üretimidir. İlk olarak dikey olarak büyütülmüş olan KNT'ler, mikro iğnelerin şeklini oluşturmak için iskelet yapısı oluşturduktan sonra, cildin içerisine nüfuz etmesinde güçlü, dayanıklı bir yapı elde etmek için polimer malzemesi kullanılarak yapı kırılmaz, mukavemeti yüksek ve taşınabilir bir hale gelmektedir (Lyon, 2014:879-886). Literatürde KNT'lerin tercih edilmelerinde yatan ana neden, yöntemin basitliğinden gelmektedir (Hsu, 2007:639-642).



Şekil 2.2. Mİ'lerin çalışma prensibi; a) Deriye nüfuz etmeleri, b) İlaç/aşı gönderim biçimleri (Prausnitz, 2004:581-587)

Enjeksiyon iğneleri ile kıyaslandığında, mikro iğnelerin bizlere sunduğu yöntem basitliği, oluşabilecek tüm problemlerin önüne geçilmesini sağlamaktadır. Yeni yöntemlerin başında mikro iğnelerin tercih edilmelerinde bir diğer önemli husus, cilde nüfuz etmelerinde enjeksiyon iğnelerinin yanı sıra herhangi bir burkulma, iğne kırılması gibi sorunları ortadan kaldırmaktadır. Mikro iğneler diğer iğnelerden farklı olarak da epidermis tabakasında mikro kanallar oluşturarak iğne içerisinden interstisyel sıvılara ve daha fazla kılcal damarlara ilaç difüzyonuna izin vermektedir (Gao, 2019: 1334-134). Hsu ve ark. konik geometri yapısındaki KNT Mİ'lerin cilde nüfuz etmesinde, kırılmalar, deformasyon vb. durumlarının tamamen giderildiği, KNT Mİ'lerin polimer desteği ile iskelet yapılarının oluşturulmasını sağlayıp, enjeksiyon iğnelerine kıyasla derinin hidrolik direncinin önemli ölçüde azaltıldığını çalışmalarında başarılı şekilde göstermişlerdir (Hsu, 2007:639-642). Mikro iğnelerden yola çıkarak KNT-Polimer kompozit malzeme üretiminde, iğne başının cilde basınç uygulanması, KNT'lerin orantılı kaplanması, ilaç iletim etkinliği, etkili ilaç iletimi için yeterli oranlarda oyuk boşluk oluşturulmasında gibi parametrelerin hepsi birbirleri ile bağlantılıdır. Bu nedenle mikro iğnelerin oluşturulması çalışmalarında polimer seçimi ve uygulaması çok önemlidir.

2.1.5. Mikro İğne Dizisi

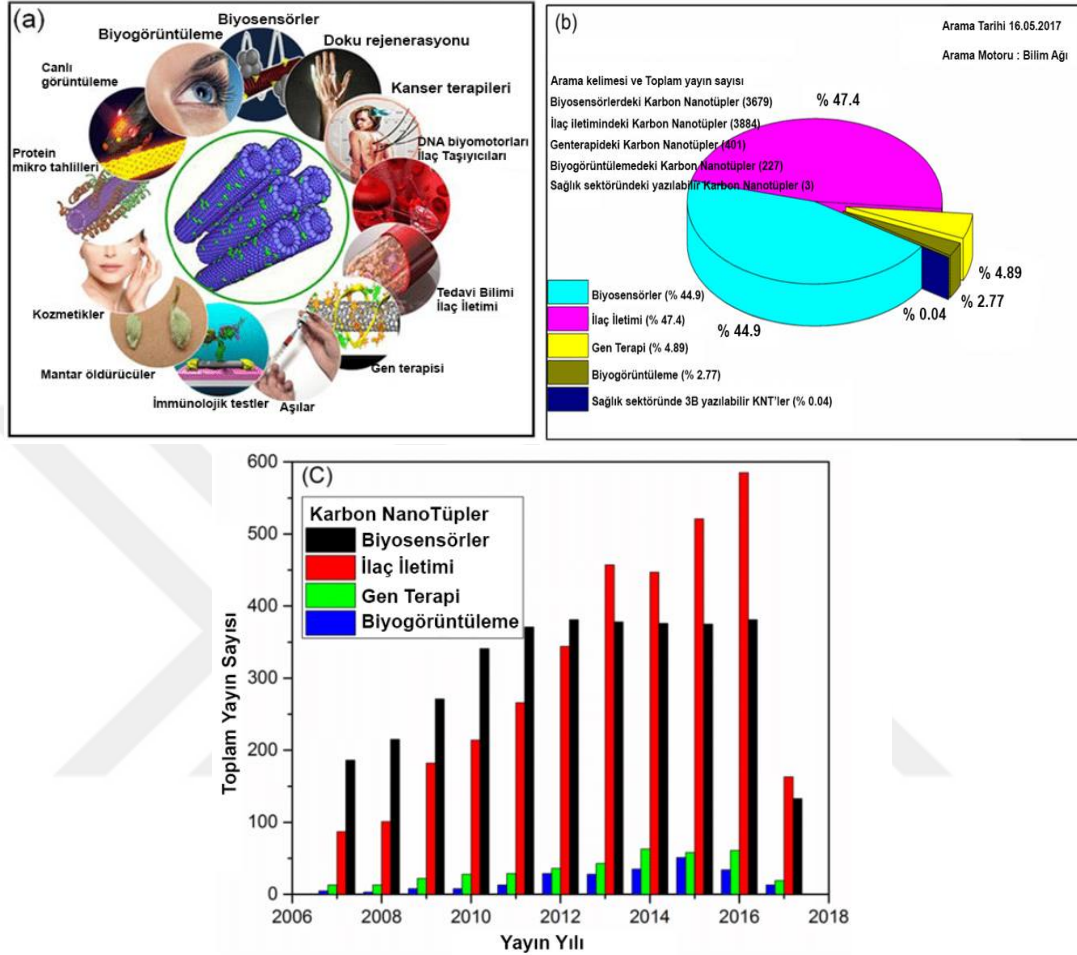
İğnelerin bir sıra halinde dizilmesi, tek bir iğne veya tek bir iğneye göre daha geniş bir alana dağıtılmış olarak enjeksiyon yapılmasına izin vermektedir. Bu nedenle iğne boyunca akış için düşük akış direnci ve doku tarafından daha iyi bir sıvı emilimi için iğne dizisi kullanılmaktadır. Bununla birlikte mikro iğne dizi arasından sıralanıştan gelen mikro iğneler arasındaki mesafelerde çok önem arz etmektedir. Çünkü iğneler eğer birbirlerine çok yakın yerleştirilirse uygulandığında çivi batması etkisi yaratacağından ve ilaç gönderiminde deri altında şişmeye neden olacağından iğneler arasındaki mesafeye mikro iğne dizilerinin tasarımında önem verilmektedir. Mikro iğnelerin dizi halinde bulunmasının bir başka önemli faktörü ise bir iğnenin kırılmasından veya ilaç gönderiminin gerçekleştirilememesi ve bu acil durumda diğer iğnelerin devreye girerek oluşan hatanın önüne geçilmesini sağlanması amacıyla mikro iğne dizileri kullanılmaktadır (Stoeber, 2005:472-479).

2.2.Karbon Nanotüpler (KNT)

Karbonun bir allotropu olan karbon nanotüpler, yan duvarlarını tek atom kalınlığına sahip grafen tabakasının oluşturduğu içi boş silindir şeklinde bir nano malzemelerdir. KNT'ler yan duvarlarını oluşturan grafen tabakasının sayısına göre isimlendirilirler ve çapları da yine sahip oldukları grafen tabakası sayısı ile değişmektedir. Tek duvarlı KNT'ler (TDKNT) 0,5-2,5 nm çapa sahipken, çok duvarlı KNT'lerin (ÇDKNT) çapı 100 nm'yi aşabilir. KNT'ler, günümüzde yapısal alanda kompozit malzemeler (Coleman, 2006:1624-1652), elektronik alanda transistör (Collins, 2001:706-709) ve şeffaf dokunmatik ekran, biyoloji ve kimyada ilaç taşıyıcı (Liu, 2007:50-56) ve sensör (Gül, 2016:1500-1509), enerji depolamada kapasitör olarak kullanılmaktadırlar.

Karbon nanotüpler, kendilerine özel olan yapıları ve gösterdikleri pek çok üstün özelliklerinden ötürü (çelikten daha güçlü olmalarına rağmen daha hafif olmaları, tüm kristallerden ve metallerden termal olarak daha iletken olmaları ve süper iletken elektrostriktif olabilmeleri vb.) araştırmacıların üzerinde durduğu malzemelerdir. Karbon nanotüplerin sarmal şeklindeki yapıları, doğaları gereği metal veya yarı iletken olarak davranış gösterebilmektedir (Kaushik, 2015: 17-37). Eksenleri boyunca iyi bir iletkenler fakat buna bağlı olarak da yanal yönden yalıtkan görevi de görebilmektedirler.

Transdermal karbon nanotüp dizilerinin üretimi için KNT'ler standart üretimin dışında iğne benzeri bir görev görebilmesi için dikey bir şekilde üretilmektedir.

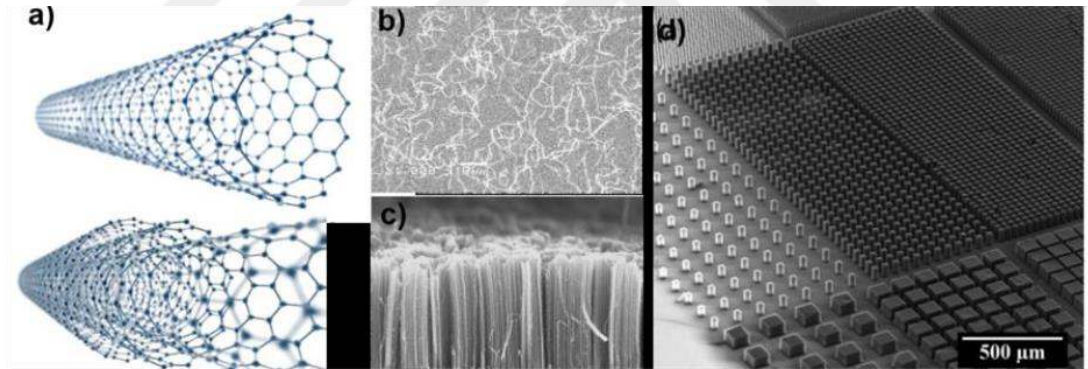


Görsel 2.2. KNT'lerin a) dünya üzerindeki uygulamaları, b) medikal üzerindeki katkıları, c) son 10 yıl içerisinde uygulama alanlarındaki yayın dağılımının gösterimi (Merum, 2017:43-63)

Bu kapsamda, dikey olarak hizalanmış KNT'ler, termal kimyasal buhar biriktirme (KBB) veya kimyasal buhar çökeltme (KBÇ) tekniği ile büyüme sürecinin bir sonucu olarak büyüme substratına dik yönlendirilmiş yoğun paketlenmiş çok duvarlı karbon nanotüpler olarak tanımlanmaktadır. Kuche ve ark. dikey olarak hizalanmış karbon nanotüpleri üretmişler, bunları transdermal iletim sistemlerinden, süperhidrofobik yüzey tasarımlarına gibi pek çok farklı uygulamada kullanmışlardır (Kuche, 2018:8911-8937).

Yaptıkları araştırmalarda dikey olarak hizalanmış karbon nanotüplerin deri bozukluklarına neden olmadıklarını ve geleneksel transdermal terap tiklerine kıyasla daha etkili olduklarını ve cilt bariyerlerini daha kolay geçebildiklerini vurgulamışlardır. Ayrıca KNT'lerin hasarlı dermal genleri düzeltmek amacıyla RNA bazlı terapötiklerin geliştirilmesinde de kullanılabildiği araştırmalarda göstermiştir (Kuche, 2018:8911-8937). Karbon nanotüpler kısa lifler olarak kabul edilir ve nanotüp dolgu maddeleri içeren polimer kompozitler her zaman rastgele sıralanmış, kısa lif kompozitlerin analoglarıdır. Son zamanlarda da KNT'ler terapötik ilaçları cilde iletmek için çok yönlü bir araç olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca günümüzde yapısal alanda kompozit malzemelerde, elektronik alanda transistörlerde ve şeffaf dokunmatik ekranlarda, biyoloji ve kimyada ilaç taşıyıcı ve sensör enerji depolamada kapasitör olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Karbon nanotüplerin üretimi günümüzde pahalıya mal olmakta; fakat gün geçtikçe daha seri sentezlenmesiyle ilgili çalışmalar ve firmalar çoğalmakta ve maliyet de düşmektedir.



Görsel 2.3. a) TDKNT ve ÇDKNT b) Yatay seyrek KNT sentezi (G l, 2014:245450) c) Dikey yoğun KNT sentezi (Dyatlova, 2012:245449) d) Desenli KNT sentezi (Maschmann, 2014:377-386)

KNT'ler içi boş grafen levha üzerinde sarmal bir şekilde sarılmış nano malzemelerdir (Görsel 2.3.a) (Dyatlova, 2012:245449). KNT'ler SiO₂ alttaşı üzerinde seyrek olarak yatay büyüyebildikleri gibi dikey olarak da büyüyebilmektedirler (Görsel 2.3.b-c). Dyatlova ve ark. yapıları çalışmalarında, elektronik enerjileri üzerindeki etkilerine göre deneysel ve teorik olarak dikey olarak TDKNT'leri büyütürken SEM görüntüleri ile karakterize etmişlerdir (Görsel 2.3.c). SiO₂ alttaşı üzerinde dikine veya yatay büyüyeabilen KNT'ler tekrarlı bir yapı oluşturabildikleri gibi desen de oluşturabilmektedirler. KNT'lerin desen oluşturabilmesi, katalizör parçacıklarının SiO₂ alttaşı üzerinde konumlandırılmalarına ve yerleştirmelerine bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Desenlenmiş katalizör parçacıkları üzerinde büyüyen KNT'ler iki boyutlu desenden üçüncü boyutlu desene taşınmasını sağlayan bir yapı oluşturabilmektedir. Bu sayede birçok farklı geometriye sahip üç boyutlu KNT'ler oluşturulabilmektedir. Mashmann ve ark. çalışmalarında dikey olarak sentezledikleri KNT yığınlarının fiziksel morfolojik yapılarına bağlı olarak enine izotropik mikro yapıları incelemişlerdir.

Bu çalışmalarında sentezledikleri KNT yığınlarını SEM görüntülerini alarak karakterize etmişlerdir (Görsel 2.3.d) (Maschmann, 2014:377-386).

Karbon nanotüpler yapı temeline beş türden oluşmaktadır;

1. Tek duvarlı karbon nanotüpler
2. Çok duvarlı karbon nanotüpler
3. Polimerize tek duvarlı karbon nanotüpler
4. Nano turlar
5. Nanobudlar

2.2.1. Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler (TDKNT)

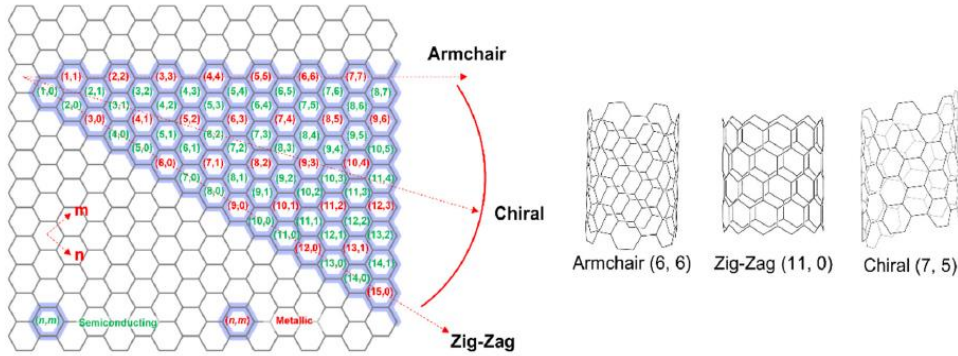
Tek duvarlı karbon nanotüpler ilk olarak 1993 yılında rapor edilmiştir (Niyogi, 2002:1105-1113). Tek duvarlı karbon nanotüplerin çoğu 0,5-2,5 nm aralığında bir çapa sahip ve çapının birkaç bin katı olabilen bir tüp uzunluğuna sahip yapılardır (Görsel 2.4). TDKNT'ler olağanüstü elektriksel özelliklerinden ve optik özelliklerinden ötürü yoğun ilgi görmüşlerdir. Araştırmacılar, genellikle yüksek elektriksel iletkenlik, termal iletkenlik ve mekanik iletkenlik özelliklerini kullanarak bunlara dayalı olarak çalışmalarını sürdürmüşlerdir.

Çok duvarlı karbon nanotüplerin çoğunluğu metalik özellik gösterirken tek duvarlı karbon nanotüpler hem metalik hem de yarı metalik özellik göstermektedir. Bu özellikleri en önemli özelliklerinden biri olup, TDKNT'leri özel kılmaktadır (Kim, 2022:76).



Görsel 2.4. Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (Purohit, 2014:716-728)

TDKNT'lerin kiralitelerinde metalik özellikleri için $n-m=3q$ formülüne göre hesaplanmaktadır. ($n-m$: Levhanın sarıldığı yön, $q=0$ veya pozitif tam sayı) Yarı iletken özellikleri için herhangi bir değer kullanılabilir (Kim, 2022:76).



Şekil 2.3. Grafen levha üzerinde TDKNT kiralite haritası ve (n, m) kiralitenin TDKNT yapıları: koltuk, zig-zag ve kiral TDKNT (Kim, 2022:76)

TDKNT'ler çoğunlukla kullanım alanlarına göre yakıt hücreleri, esnek elektronik cihazlar, şeffaf iletken malzemeler, transistörler, güneş pilleri ve tıbbi malzemelerde kullanılmaktadır (Kim, 2022:76).

2.2.2 Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler (ÇDKNT)

Çok duvarlı karbon nanotüpler, bir tüp şeklini oluşturmak için üst üste birikerek yuvarlanmış çok sayıda grafit katmanından oluşan yapılardır. Adları yapılarından türetilmiş olup, duvarları, tek atom kalınlığında çok sayıda karbon tabakasından oluşmaktadır (Görsel 2.5). Çapları 100 nm'yi aşabilmektedir. Özellikleri bakımından ÇDKNT'ler birbirlerinin içine tam olarak geçebilme durumlarından çok sayıda eş merkezli bir görünüm sergilemektedirler. Bu sayede iç nanotüp kabuğu, sürtünmesiz olarak dış nanotüp kabuğu içerisine kayarak atomik olarak mükemmel bir doğrusallık sağlamaktadır (Purohit, 2014:716-728).



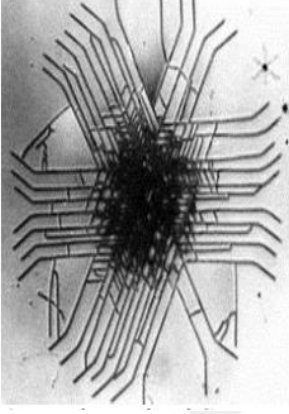
Görsel 2.5. Çok Duvarlı Karbon Nanotüp (Purohit, 2014:716-728)

2.2.3. Polimerize Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler

Polimerize tek duvarlı karbon nanotüpler, fullerenlerin ve buna bağlı olarak ilgili bileşiklerin ve malzemelerin katı halidir. Pek çok tek duvarlı nanotüp, sertlik açısından elmasla karıştırılabilmekte olan polimerize tek duvarlı karbon nanotüpleri oluşturmak için iç içe geçmiş yapılardır (Görsel 2.6). Lee ve ark. polimerize tek duvarlı karbon nanotüplerin elektriksel özelliklerinden yararlanmak amacı ile yüksek iç faza sahip emülsiyon polimerizasyon tekniği geliştirmişlerdir (Lee, 2022:242-124600).

Yaptıkları çalışmalarında, oluşturdukları mikro hücrenin elektriksel iletkenliğini geliştirmek için köpükler ve emülsiyon yağ fazı kullanarak, iletken polimer olan polipirol aracılığı ile KNT'ü modifiye etmişlerdir. Polipirol polimeri ile modifiye edilmiş KNT'lerin solvent içerisinde dağılılabirliği, performansları, morfolojileri, elektriksel iletkenlikleri, sıkışma özellikleri ve reolojik özellikleri gibi birçok araştırmalar yapmışlardır.

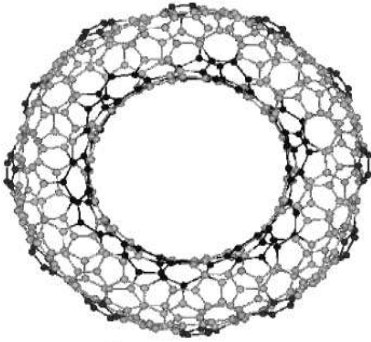
Sonuç olarak polipirol polimeri ile modifiye ettikleri KNT'leri yoğunluk ve zamana bağlı dağılımlarını, morfolojilerini ve Polipirol-KNT içeriği arttıkça elektriksel iletkenliğinin arttığını doğrulamışlardır (Lee, 2022:24600). Polimerize tek duvarlı KNT'ler, gaz depolama ortamlarında (Bae, 2011:11586-11596), polimer membranlarında, katalizör desteklerinde (Zhang, 2012:2083-2094), doku mühendisliği yapı iskelelerinde, süper kapasitör elektrot malzemeleri (Shen, 2015:205-213) gibi birçok alanda kullanılmaktadırlar.



Görsel 2.6. Polimerize Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (Purohit, 2014:716-728)

2.2.4.Nanotorlar

Bir nanotorlar, simit (halka) şeklinde bükülmüş teorik olarak tanımlanmış bir karbon nanotüptür (Görsel 2.7). Nanotori, belirli yarıçaplar için önceden beklemeden 1000 kat daha büyük manyetik momentler gibi birçok benzersiz özelliklere sahiptir.



Görsel 2.7. Nanotorlar (Purohit, 2014:716-728)

2.2.5.Nanobudlar

Karbon nanobudlar, önceden keşfedilmiş iki karbon allotropunu birleştiren bir materyaldir. (Karbon nanotüpler ve fullerene) Bu yeni malzemede fullerene benzeri tomurcuklar alttaki karbon nanotüpün dış yan duvarlarına kovalent olarak bağlanmaktadır (Görsel 2.8). Fullerenler ve KNT'ler hem temelinden hem de uygulama alanlarında fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüşlerdir. Fullerenler ve KNT'ler benzer koşullarda üretildikleri gibi ark deşarj tekniği ve lazer ablasyon teknikleriyle de üretilmektedir.

Fullerenlerin ve KNT'lerin hibridizasyonlarında ilginç özelliklere sahip Nanobudlar, Nasibulin ve arkadaşlarının dikkatini çekerek, yeni hibrit malzemesi olan nanobudları, kovalent bağlı olarak fullerene sahip tek duvarlı KNT'lerin oluşumunu, ferrosen-karbon monoksit sisteminde incelemişlerdir (Nasibulin, 2007:107-114). Sentezledikleri, nanobud, tek duvarlı KNT'ler tek adımda kovalent bağlı fullerene ile kaplayarak ferrosen buhar ayrışması ile karbon monoksit atmosferinde sentezlemişlerdir (Nasibulin, 2007:109-114).



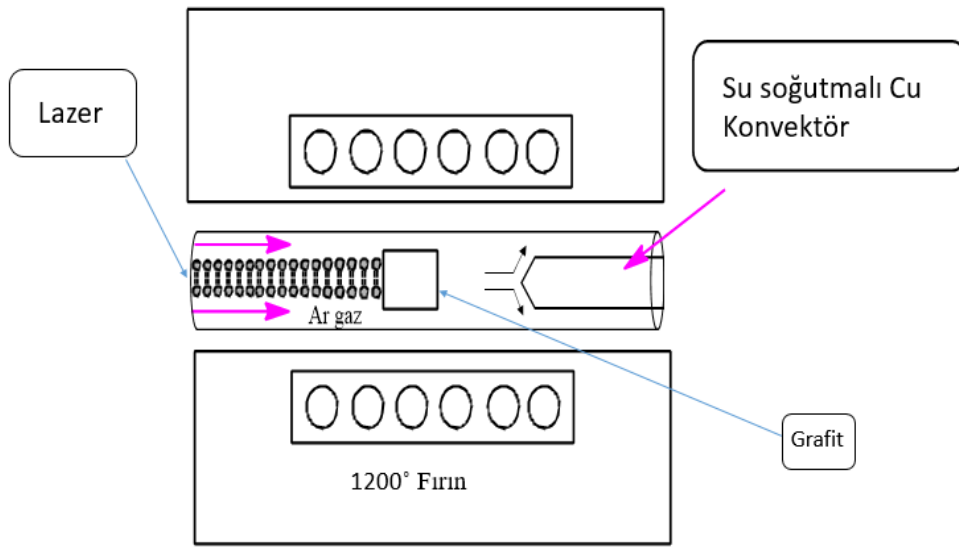
Görsel 2.8. Nanobudlar (Purohit, 2014:716-728)

Geçtiğimiz 10 yıl boyunca KNT'leri sentez yöntemleri için önemli gelişmeler olmuştur. Bu kapsamda kullanılan başlıca yöntemler;

1. Lazer ablasyon yöntemi,
2. Ark deşarj yöntemi ve
3. Kimyasal çökeltme yöntemidir.

2.2.6 Lazer ablasyon yöntemi

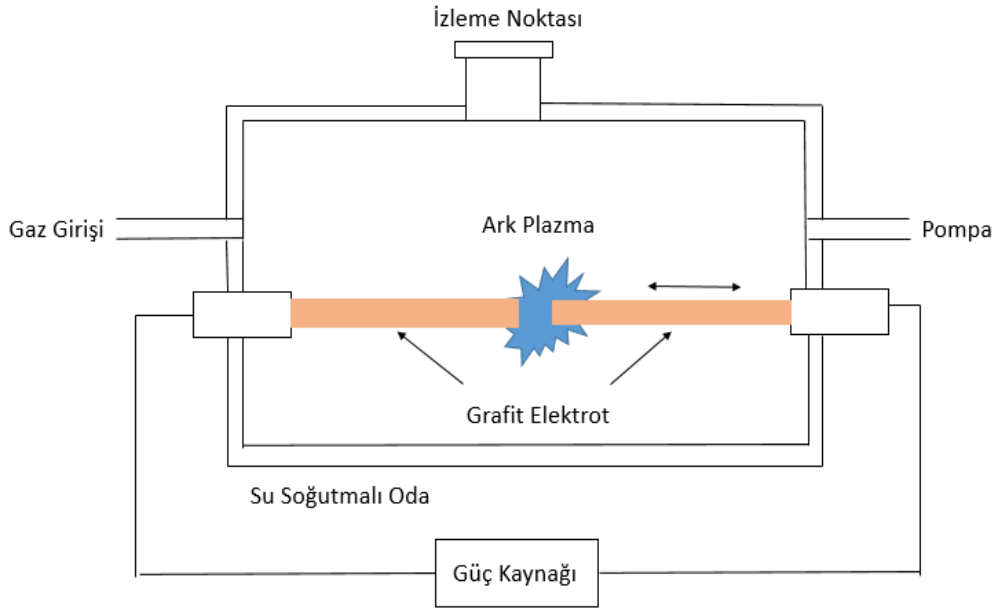
Lazer ablasyon yöntemi veya fotoablasyon yöntemi herhangi bir malzemeyi lazer ışını yardımıyla ısınlayarak katı bir yüzeyden ayırma işlemine denilmektedir (Şekil 2.4). Düşük lazerin bir yüzeyden veya malzemeden geçerken ortaya çıkan herhangi bir etki ile malzeme absorpladığı lazer enerjisi ile ısınır ve bu ısı işlem sonucunda buharlaşır veya süblimleşir. Yüksek lazer akısında, malzeme tipik bir plazmaya dönüştürülür. Bu işleme lazer ablasyon yöntemi denilmektedir. Bu yöntem tek duvarlı karbon nanotüpler ve çok duvarlı karbon nanotüpler için umut verici bir teknik olarak geçmektedir. Karbon nanotüpleri sentezlemek için bu yöntem ilk olarak grafit hedef alınarak inert bir atmosferde yüksek sıcaklık altında lazer ışınıyla buharlaştırılarak yüksek sıcaklık bölgesinde su soğutmalı bakır toplayıcıya akan inert gaz tarafından süpürülerek karbon türlerini üretmesi ile gerçekleştirilmiştir (Purohit, 2014:716-728).



Şekil 2.4. Lazer ablasyon yönteminin şematik gösterimi (Purohit, 2014:716-728)

2.2.7. Ark Deşarj Yöntemi

Ark deşarj yöntemi karbon nanotüplerin sentezinde çok yüksek sıcaklıklarda (1700°C'nin üzerinde) kullanılan bir yöntemdir. Genellikle bu teknik diğer tekniklere kıyasla daha az yapısal kusurla karbon nanotüplerin büyümesine neden olmaktadır. İlk başlarda bu yöntem C60 fulleren moleküllerinin hazırlanmasında kullanılmış ve bu fullerenlerin üretimleri sırasında karbon nanotüplerde büyüme olduğu gözlemlenmiştir. Ark deşarj düzeneği, bir fırın, paslanmaz çelik bir vakum odası, grafit elektrotlar, su soğutmalı bir düzenek ve yüksek voltajlı bir güç kaynağından oluşmaktadır (Şekil 2.5). Ark deşarj yöntemi karbon nanotüplerin ilk üretildiği ve tanınmasına yardımcı olduğu bir yöntemdir. Bu yöntemde karbon nanotüpler genellikle düşük basınç altında, inert bir gaz yardımıyla doldurulan bir kap içerisinde uç uca yerleştirilmiş (yaklaşık olarak 1 mm aralıklarla) iki karbon çubuğun buharlaşmasıyla oluşmaktadır (Purohit, 2014: 716-728).



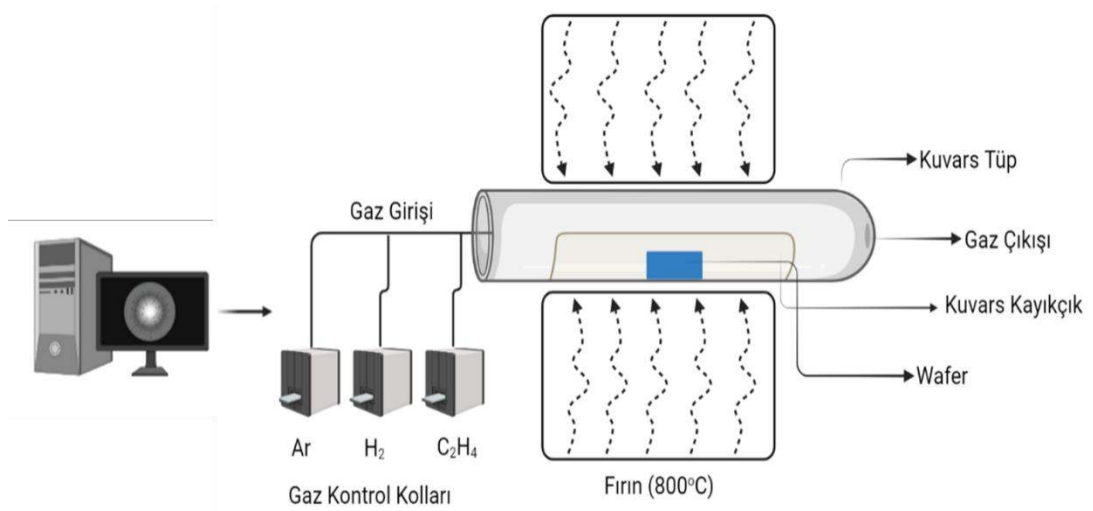
Şekil 2.5. Ark deşarj yönteminin şematik gösterimi (Purohit, 2014:716-728)

2.2.8. Kimyasal Buhar Çökeltme Yöntemi

Kimyasal Buhar Çökeltme (KBÇ) yöntemi karbon nanotüplerin büyütülmesinde bu tez kapsamında kullandığımız ve genellikle en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. KBÇ yöntemi, karbon nanotüplerin büyümesine aracılık eden katalizör parçacıklarının silika alttaş yüzeyinde karbon nanotüplerin büyümesini sağlamak için kullanılan bir yöntemdir. KNT'lerin büyütülmesinde yaygın olarak kullanılan karbon kaynakları olan metan, etilen, karbon monoksit, asetilen vb. gazlar karbon nanotüplerin oluşumunu gerçekleştirmektedir. KBÇ yöntemi ile karbon nanotüp sentezi, iki farklı işlem ile oluşturulabilmektedir;

i. İşlem, katalizör parçacıklarının hazırlanması basamağı olup, genellikle püskürtme, fiziksel buhar biriktirme, daldırma kaplama vb. yöntemlerle hazırlanmaktadır.

ii. İşlem ise katalizör parçacıklarının karbon (C) bakımından zengin bir hidrokarbon gazı gönderilerek yüksek sıcaklıklarda ısıtılarak işlem uygulanarak bileşenlerine ayrılması işlemidir. Bu işlemde ısıtılarak işlem uygulanarak bileşenlerine ayrılan ve serbest kalan karbon atomları katalizör parçacıklarının üzerine nüfuz etmesi sonucu KNT'leri oluşturmaktadır. Bu işlemde hidrokarbon gazı yanı sıra bir de fırın içerisinde temizlenmesi için soygaz kullanılmaktadır. Kullanılan soygaz ile birlikte hidrojen gazı da kullanılarak katalizör parçacıklarının indirgeme işlemleri yapılmaktadır.



Şekil 2.6. Kimyasal Buhar Çökeltme Yöntemi ile KNT büyütme işleminin şematik gösterimi (BioRender.com)

KBÇ yöntemi ile karbon nanotüp sentezi için yapılan bu iki işlem KNT'lerin büyütülmesine olanak sağladığı gibi büyüme parametreleri de KNT'lerin istenildiği şekilde büyüebilmesi için de önemli bir husustur. KNT'lerin sentezinde birçok büyüme parametresi etkisi vardır. Bu parametreler şu şekilde sıralanabilir;

- Gönderilen gaz miktarı,
- Katalizörün parçacık boyutu,
- Katalizör konsantrasyonu,
- Basınç,
- Büyüme zamanı,
- Büyüme sıcaklığı,
- Gaz akış hızı,
- Fırının boyutu ve
- KNT uzunluğu gibi parametreler, KNT'lerin büyümesinde büyük ölçüde etkileri söz konusudur. (Purohit, 2014:716-728)

Mikro iğneler, özel şırıngalar, deri yamaları ve biyolojik membranlar gibi belirli bölgelere nüfuz etmek için tasarlanmış hipodermik iğnelerden oluşan, çeşitli ilaç dağıtım platformlarına aktarılabilen tasarımlardır. Transdermal ilaç uygulamalarında kullanılan karbon nanotüp mikro iğneler, oral yol ile karşılaşılan problemlerin ve hipotermik iğnelerin aksine güvenli, ağrısız ve kullanımı kolay olduğundan geleneksel oral ve hipotermik uygulamada daha uygundur.

Mikro iğnelerin kullanımında, deriye ilaç gönderiminde iğnelerin boyutları çok küçük olduğundan bu yöntem hastada acı hissi, kanama ve deformasyon oluşturmayıp hastanın iğne korkusunu ve endişesine yol açmamaktadır (Gupta, 2011:148–155). Her bir mikro iğnelerin arasında belli bir mesafe bulunmalıdır. Aksi takdirde birbirlerine yakın olan mikro iğneler bir çivi batması etkisi yaratabilmektedir ve ilaç (sıvı) gönderildiğinde deri altında şişmeye neden olabilmektedir. İğnelerin bir sıra halinde dizilmesi, tek bir iğne veya tek bir sıra iğneye göre daha geniş bir yana dağıtılmış olarak enjeksiyon yapılmasına izin verir. Bu nedenle iğne boyunca akış için düşük akış direnci ve doku tarafından daha iyi bir sıvı emilimi için iğne dizisi kullanılır. Ayrıca çok sayıda iğne ile ilaç verme dozu daha iyi ayarlanabilir ve cilde yerleştirme sırasında bir iğnede oluşabilecek tıkanmalara bağlı olarak oluşabilecek akış problemlerinin üstesinden gelinebilir (Stoeber, 2005:472-479).

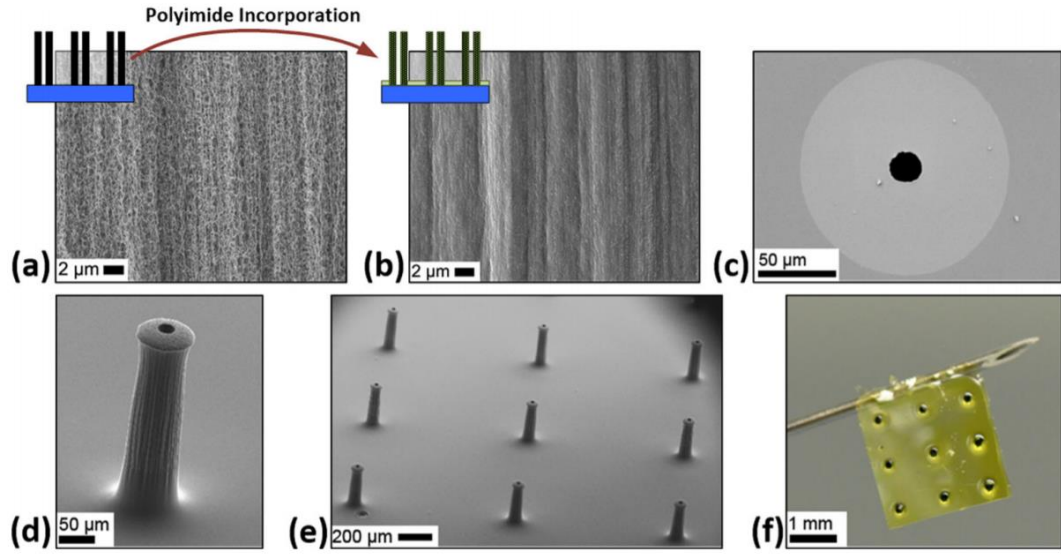
Mikro iğneler yapıları gereği iki ana gruba ayrılmaktadır;

Düzlem içi iğneler: Alt tabaka düzlemine paraleldir.

Düzlem dışı iğneler: Yüzeye diktir. Böylece iki boyutlu dizilerde çok sayıda iğne imal edilebilir. Mikro iğnelerin en yaygın amaçları, bir mikro sistem ile insan vücudu gibi bir organizasyon arasında bir ara yüz görevi görmektedir. Mikro iğneler, ciltte küçük veya büyük ilaç moleküllerinin daha fazla taşınmasına izin vere mikro kanallar oluşturarak cilt geçirgenliğini arttırmak için geliştirilmiştir. Ayrıca biyouyumlu polimerlerden yapılan mikro iğneler, iğne matrisinde ilaç yüklenmesine ve polimerin çözünmesini ve deriye nüfuz ettikten sonra ilaç salınımının ardından fizyolojik olarak ortamdan atılımı da mümkündür (Gao, 2019:7515-7524).

KNT'ler üzerinden büyütülerek oluşturulan Mİ'ler için basit ve daha ölçeklenebilir alternatif yöntemlerin sağlanması amaçlanmaktadır. Dikey olarak büyütülen KNT Mİ'ler için katalizör modelleme teknikleri kullanılarak birçok geometri modelleri oluşturulabilmektedir. KNT'ler ilk olarak mikro iğnelerin şeklini oluşturmak için iskelet görevi görmesi amacı ile kullanılmıştır (Lyon, 2014:879-886.). Lyon ve ark. dikey olarak büyütülen KNT'ler ve poliimid polimeri ile kompozit bir yapı oluşturarak transdermal ilaç iletimi için içi boş KNT Mİ dizi geliştirmişlerdir (Lyon, 2014:879-886.). Geliştirdikleri çalışmalarında katalizör modelleme yöntemi ile 150 µm dış çapa, 40 µm iç çapa sahip KNT Mİ dizisini iskelet yapısının bozulmaması için poliimid polimeri ile destekleyerek başarılı şekilde oluşturmuşlardır. Geliştirdikleri KNT Mİ dizilerini diğer mikro iğneler ile kıyasladıklarında KNT-Poliimid Mİ dizileri daha basit bir yöntem ile ve geometri en üst düzeyde korunarak hazırlanabilmiştir.

Cilde nüfuz ettiklerinde kırılmalara veya eğilmelere karşı- oldukça kararlı olduklarını ve bu Mİ'lerin cilde nüfuz etmesi sonucu herhangi bir eğilme veya kırılmaların gözlenmediğini kanıtlamışlardır (Lyon, 2014:879-886).



Görsel 2.9. Karbon nanotüp-poliimid mikro iğne görüntüleri a) Dikey büyütülen KNT'lerin gözenekli yapısı b) KNT-PI gözeneksiz yapısının görüntüsü c) Mikro iğnenin iç kanalının görüntüsü d) Tek bir mikro iğnenin görüntüsü e) 3x3 dizilimindeki mikro iğne dizisi görüntüsü f) Poliimid polimeri ile desteklenmiş mikro iğnelerin görüntüsü (Lyon, 2014:879-886)



3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Pİ destekli KNT Mİ'lerin fabrikasyonu ve test edilmesinde kullanılan cihazlar aşağıda verilmiştir.

- Maske Hizalayıcı, (EVG620)
- Maske Yazıcı, (Heidelberg DWL66FS)
- Elektron Işını Buharlaştırma Cihazı (E-beam Evaporator), (Vaksis)
- Alttaş Kesici (Dicing Saw), (DAD341)
- Ultrasonik Banyo, (IsoLab)
- Masaüstü Bilgisayar, (Acer)
- Bilgisayar Kontrollü Kimyasal Buhar Çökeltme (KBÇ) Sistemi, (YKY Scientific Instrument)
- Döndürmeli Kaplama Cihazı, (WS-650MZ-23NPPB)
- Isıtıcı Tabla, (WiseStir, MSH-20D)
- Stereo Mikroskop, (Olympus SZ51)
- Kül Fırın, (Prothem)
- Metalurjik Mikroskop, (Bscope)
- Floresans Mikroskop, (Zeiss LSM 51)
- 3 Boyutlu Yazıcı, (Ender, Shenzhen Creality Technology)
- Dijital Kuvvet Ölçer, (Geratech, SH-500)
- Şırınga Pompası, (Shenchen, SPLab01)
- Mikrotom, (Leica RM2245)
- Taramalı Elektron Mikroskobu, (NanoSEM)
- ATR-FTIR Spektrometre, (Thermo Fisher Nicolet is50)

3.2. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasallar

Pİ destekli KNT Mİ'lerin fabrikasyonu ve test edilmesinde kullanılan malzeme ve kimyasallar aşağıda verilmiştir.

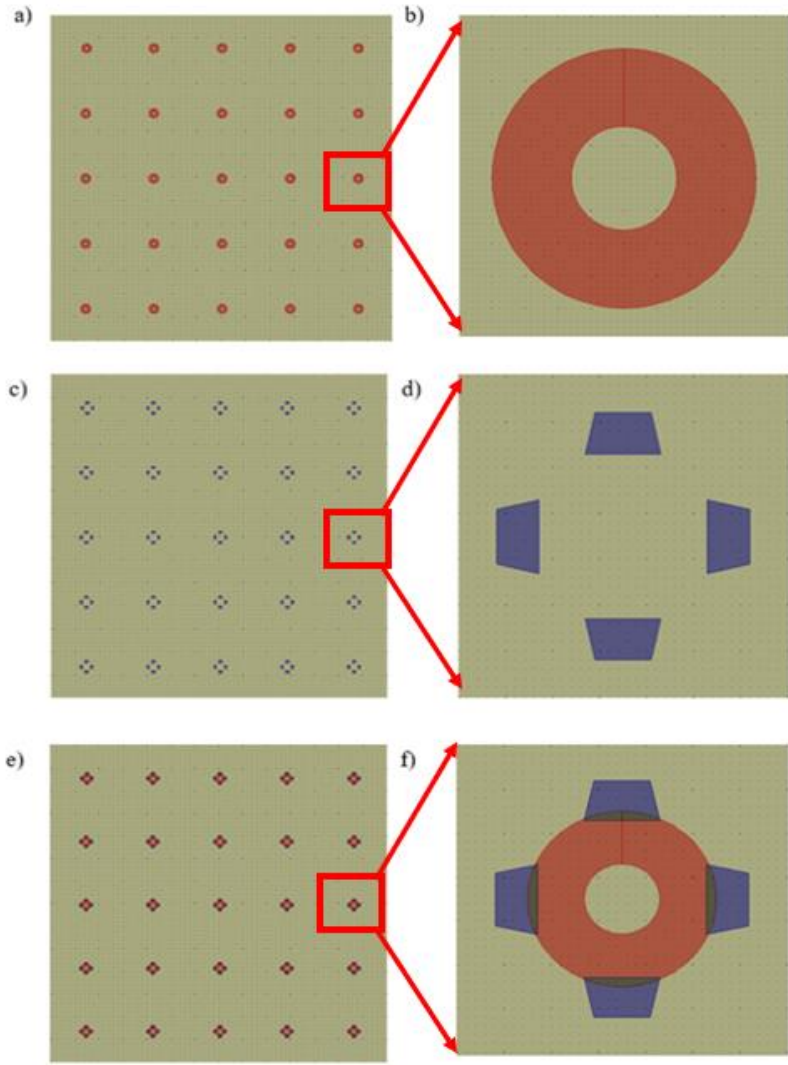
- 4" (100) Si+SiO₂ alttaş, (University Wafer)
- Krom Maske Camı (HTA Photomask)
- AZ1505 Foto-Rezist, (MicroChemicals)
- AZ400K Developer, (MicroChemicals)
- AZ100 Remover (Krom Çözültisi)
- Aseton, (Isolab)
- İzopropanol Alkol (IPA), (Isolab)
- Demir (Fe) Pelet, (Kurt J. Lesker)
- Alumina (Al₂O₃) Pelet, (Kurt J. Lesker)
- FabMate Kroze, (Kurt J. Lesker)
- Argon Gazı (%99,9 saflıkta), (Ankara Gaz)
- Hidrojen Gazı (%99,9 saflıkta), (Linde Gaz)
- Etilen Gazı (%99,9 saflıkta), (Ankara Gaz)
- Oksijen Gazı (%99,9 saflıkta), (Linde Gaz)
- Azot Gazı (%99,9 saflıkta), (Ankara Gaz)
- Dimetil Sülfoksit (DMSO), (Sigma-Aldrich)
- Foto Başlatıcı (Irgacure 2959), (Sigma-Aldrich)
- (Poli (piromellitik dianhidrit-ko-4,4'-oksidianilin), amik asit), (Sigma-Aldrich)
- Mavi Boya (Metilen Mavisi), (Sigma-Aldrich)
- Epoksi Reçine, (Sigma-Aldrich)
- Polilaktik Asit (PLA) filament, (Porima)
- Agaro Jel, (Sigma-Aldrich)

- Sıçan Derisi
- Şırınga İğnesi (Ayset, 1mL)

3.3. Katalizör Parçacıklarının Desenlenmesi

3.3.1. Foto Maske Hazırlanması:

KNT sentezine öncülük ve aracılık eden demir katalizörlerin silika yüzeyine desenlenmiş olarak depozisyonunun gerçekleştirilmesi için fotolitografi öncesinde foto-maske hazırlanmıştır. İlk olarak LayoutEditör programı kullanılarak bilgisayarda istenilen desenlerin çizimi yapılmıştır. Çizimler birbirlerini tamamlayan iki farklı desenden oluşmaktadır. Desen 1, mikro iğnenin (Mİ) silindirik yapısını oluşturacak şekilde içi boş bir daireden, Desen 2, Mİ'nin başlığını oluşturacak dört adet yamuktan oluşmaktadır. LayoutEditör ile hazırlanan daha sonra foto-maske (FM) üzerine aktarılan desenler Şekil 3.1' de verilmektedir. LayoutEditör ile hazırlanan çizimler Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)'nde maske yazıcı cihazı kullanılarak krom kaplı bir cam üzerine yazdırılmıştır. Cam üzerindeki krom tabakada, maske yazıcıda bulunan 405 nm dalga boylu bir lazerin yakma işlemi sonucunda istenilen desen oluşturulmuştur. Maske yazıcıda oluşturulan FM'nin üzerinde bulunan yanmış krom artıkları AZ100 Remover çözeltisinde gün aşırı bekletilerek uzaklaştırılmıştır.



Şekil 3.1. LayoutEditör ile hazırlanan birbirlerinin tamamlayıcısı olan desenler; a) Desen 1 dizisinin görüntüsü, b) Desen 1 dizisinde tek bir içi boş dairenin büyütülmüş görüntüsü, c) Desen 2 dizisinin görüntüsü, d) Desen 2 dizisinin tek bir içi boş dairenin büyütülmüş görüntüsü, e) Bir araya getirilmiş Desen 1 ve Desen 2 dizilerinin birlikte görüntüsü, f) Bir araya getirilmiş Desen 1 ve Desen 2 dizilerinin büyütülmüş görüntüsü

3.3.2. Fotolitografi:

Fotolitografi, bir maske hizalayıcı yardımı ile silika alttaş yüzeyinde bulunan foto-rezisti (FR) yüzeyden ayırarak desen oluşturulma işlemidir. Fotolitografi gerçekleştirilirken bir litografi kusuruna sebebiyet vermemek için yüzeyin ve ortamın yeterince temiz olması gerekmektedir. Bu nedenle bu işlem Bilkent Üniversitesi UNAM’da bulunan temiz odada gerçekleştirilmiştir. 4 inç çapında, (100) kristal yönelimine sahip, 500 µm Si ve 300 nm silisyum dioksit (SiO₂) kalınlığına sahip silika alttaş satın alınmıştır. Fotolitografi uygulanacak silika alttaş öncelikle aseton, IPA ve saf su ile yıkanmış ardından 150°C sıcaklığa sahip bir fırın içerisine konularak üzerinde bulunan olası toz parçacıklarının giderilmesi sağlanmıştır. Temizleme işleminin ardından silika döndürmeli kaplama cihazına konularak üzerine AZ1505 FR polimeri dökülmüştür.

Döndürmeli kaplama cihazı dakikada 4000 devir yapacak şekilde 1 dakika boyunca döndürülmüş ve silika yüzeyinde 500 nm kalınlığında ince bir FR film oluşturulmuştur. Fotolitografi uygulanmadan önce silika alttaş 110°C’lik bir fırın içerisinde 45 sn bekletilmiştir. Böylece yüzeydeki FR filme ısı işlem uygulanarak seramik benzeri bir yapı haline gelmesi sağlanmıştır. Desen 1’i içeren FM ve FR kaplı silika alttaş maske hizalayıcı cihazına yerleştirilerek hizalama gerçekleştirilmiştir.

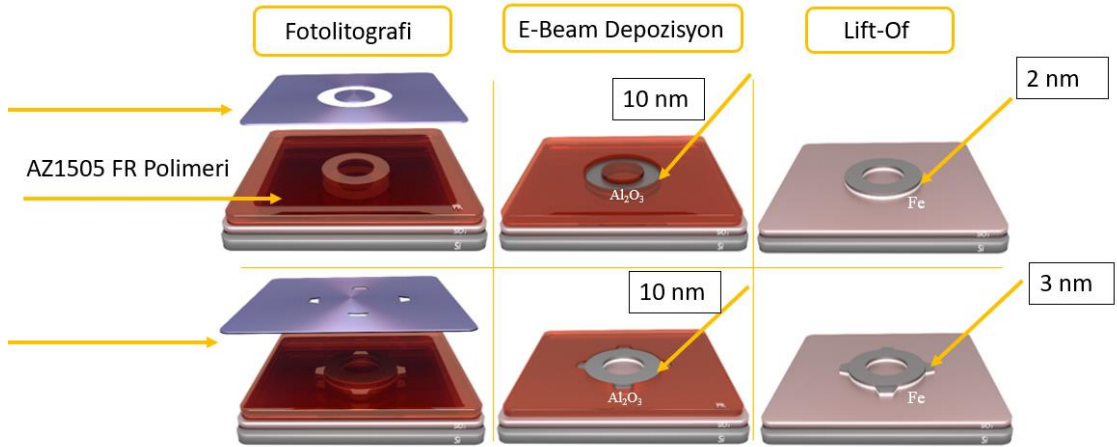
Hizalama işleminin tamamlanması ile FM ve FR kaplı silika alttaş aralarında 10 µm mesafe olacak şekilde birbirlerine yaklaştırılmış ve FM üzerinden 5 sn boyunca UV uygulanmıştır. FM’deki desenli bölgelerden geçen UV ışınları FR’e değdiği yerleri yakarak yüzeyde istenilen bölgeleri bozunmaya uğratmıştır. UV uygulama işleminin ardından FR kaplı silika alttaş, AZ400K developer sıvısı içerisinde 40 sn boyunca bekletilerek bozulan FR’lerin yüzeyden kaldırılması sağlanmıştır. AZ400K developer bozulan FR’leri yüzeyden kaldırırken bozunmamış FR tabakasına 40 sn içerisinde zarar vermemektedir. Fotolitografi işleminin tamamlanması ile silika yüzeyinde istenilen desenler elde edilmiş olur.

3.3.3. Elektron Demeti Buharlaştırma Yöntemi:

Elektron demeti buharlaştırma yöntemi, elektron ışını ile hedef alınan malzemenin yüksek vakum altında bombardımana tutulması yöntemidir. Bombardımana maruz bırakılan hedef malzeme ısınarak buharlaşır ve istenilen yüzeyi kaplaması sağlanır. Fotolitografi sonucunda elde edilen desenli silika alttaşı ve içerisine alümina (Al_2O_3) ve demir (Fe) pelletler konulan krozelere, elektron ışını buharlaştırma cihazına yerleştirilip, reaksiyon bölgesi 10^{-6} Torr basınca kadar vakumlanmıştır. Desenli silika yüzeyi önce 10 nm kalınlığında Al_2O_3 ardından 2 nm kalınlığında Fe tabakası ile kaplanmıştır.

Kaplama işleminin ardından silika alttaşı yüzeyinden FR'nin tamamen kaldırılması aseton, IPA ve saf su ile sağlanmıştır. Desen 1'in şeklini alan birinci kaplama işleminin ardından Desen 2'yi içeren ikinci kaplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu kaplama işleminde de fotolitografi ile başlanarak bütün işlem basamakları tekrar edilmiştir.

İki işlem arasında kullanılan FM (Desen 2'den oluşan) ve Fe kaplama kalınlığı dışında bir farklılık bulunmamaktadır. İkinci desen için Fe tabakası 3 nm olacak şekilde kaplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

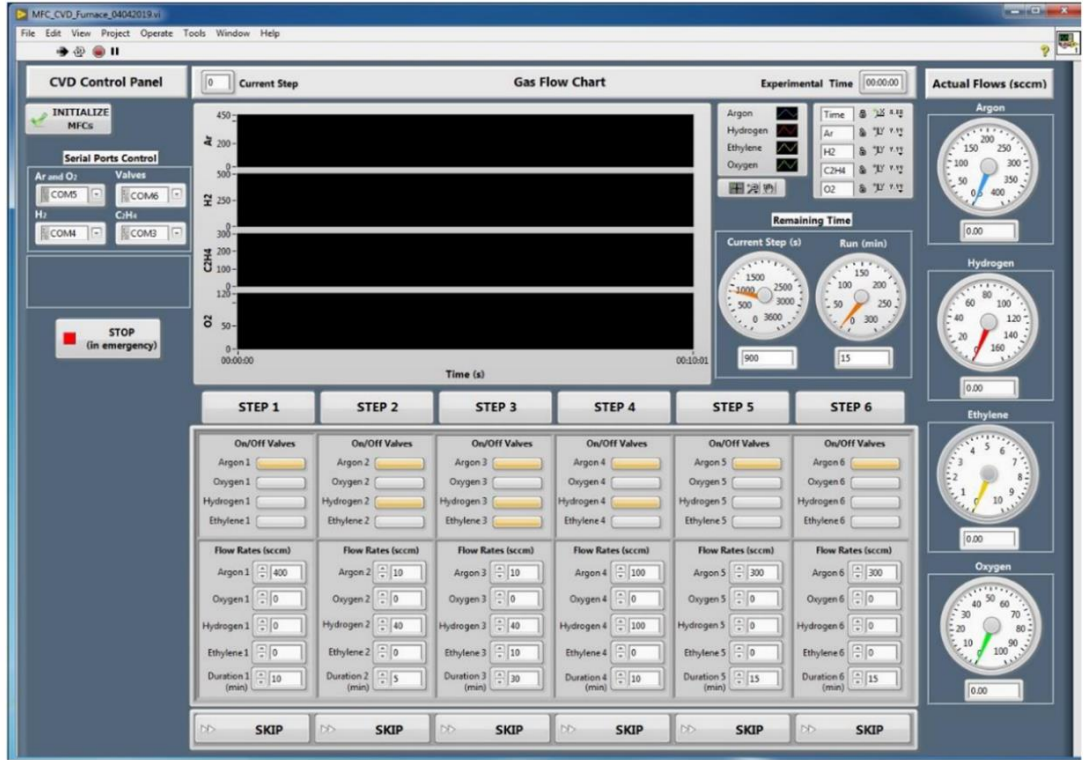


Şekil 3.2. Katalizör parçacıklarının desenlenmesinde fotomaske hazırlanması, fotolitografi ve Elektron demeti buharlaştırma yönteminin şematik gösterimi

3.4. Kimyasal Buhar Çökertme Yöntemi ile Karbon Nanotüp Mikro İğnelerin Sentezlenmesi:

KBÇ yöntemi ile KNT sentezi laboratuvarımızda bulunan KBÇ sistemi ile gerçekleştirilmiştir. KBÇ sistemi, KBÇ fırını, gaz kontrol ünitesi ve sistemi kontrol eden bilgisayardan oluşmaktadır. KBÇ fırını, 1 inç çapa ve 80 cm uzunluğa sahip bir kuvars tüp ve onu çevreleyen bir ısıtıcı fırından oluşmaktadır (Görsel 3.2). Kuvars tüpün bir ucu gaz kontrol ünitesinden gelen gazları fırın içerisine veren gaz giriş hattına, diğer ucu ise işle gören gazların sistem dışına gönderilmesini sağlayan gaz çıkış hattına bağlıdır.

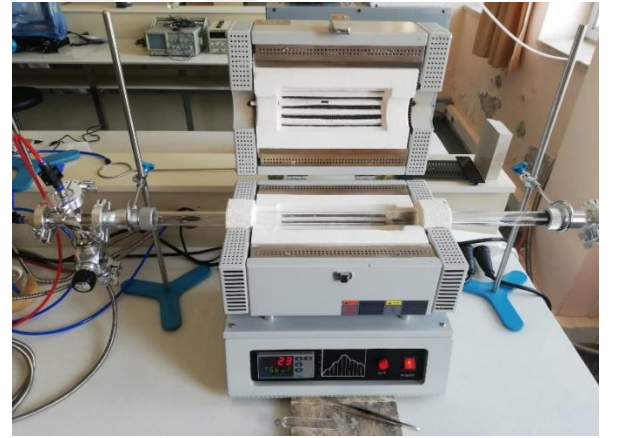
KNT sentezi gerçekleştirilecek silika alttaşı bir kuvars kayıkçık içerisine konularak kuvars tüp içerisine yerleştirilir ve kuvars tüpün açık olan ucu kelepçe yardımı ile kapatılır. Gaz kontrol ünitesi, Ar₂, H₂, C₂H₄ gazlarının miktarlarını belirleyen akış kontrol cihazları, gazların geçiş açıp kapatmaya yarayan solenoid valfler ve bu birimlerin bilgisayar ile kontrolünü sağlayan mikro denetleyicilerden oluşmaktadır. Gaz kontrol ünitesi bilgisayara kurulan LabVIEW tabanlı bir KBÇ Kontrol Programı ile kontrol edilmektedir. Bu program tarafımızca dizayn edilmiş olup sistemin tam olarak otomasyonunu sağlamaktadır. Bu program yardımı ile kullanıcı sisteme gönderilmek istenen gaz seçimi, gaz miktarları ve gaz gönderim süreleri gibi parametreler sonsuz basamaklar halinde ayarlayabilmektedir.



Görsel 3.1. KBÇ sistemini yöneten LabVIEW programının kullanıcı arayüzü



a)



b)

Görsel 3.2. a) KBÇ yöntemi ile KNT'lerin büyüme işleminin gerçekleştirildiği KBÇ sistemi b) KBÇ fırını

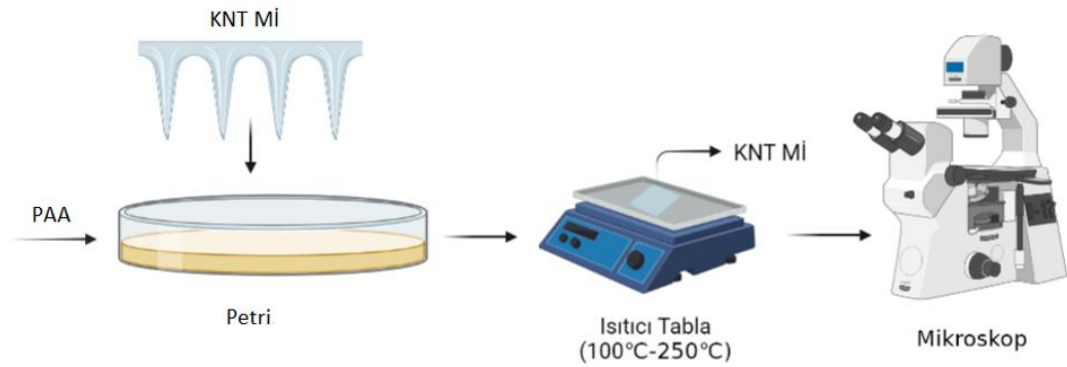
Parametrelerin ayarlanması ardından programın çalıştırılması ile sentez bitene kadar kullanıcının yapması gereken ek işlem bulunmamaktadır. Sıradan bir KNT sentezi için seçilen parametreler Tablo 3.1’de verilmektedir. 5 basamaktan oluşan KNT sentez programının 1. Basamağında 400 standart santimetre küp/dk (sccm) Ar₂ gazı kuvars tüp içerisine reaktif gazlardan arındırmak için 6 dk boyunca verilmiştir. Bu esnada fırın sıcaklığı 25 °C’den 500 °C’ye çıkarılır. 2. Basamakta Ar₂ ve H₂ gazları verilerek katalizör parçacıklarının indirgemesi gerçekleştirilmiştir. 3. Basamakta Ar₂ gazı eşliğinde fırının sıcaklığı KNT sentez sıcaklığı olan 800 °C’ye çıkarılır. 4. Basamakta Ar₂, H₂ ve C₂H₄ gazlarının birlikte verilmesi ile KNT sentezi gerçekleştirilmiştir. Ardından ısınan KBC fırının soğutulması işlemi için 5. Basamak olan soğutma basamağında fırın içerisine Ar₂ gazı gönderilerek soğutma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.1. KNT sentezi için belirlenen parametreler

Adımlar	Gazlar (sccm)	Süre (dk)	Sıcaklık (°C)
1.Adım	Ar: 400	6	25-500
2.Adım	Ar: 10 H ₂ :40	5	500
3.Adım	Ar: 50	3	500-800
4.Adım	Ar: 10 H ₂ :40 C ₂ H ₄ : 15	15	800
5.Adım	Ar: 300	15	800-25

3.5. KNT Mİ'lerin Pİ Polimeri ile Desteklenmeleri

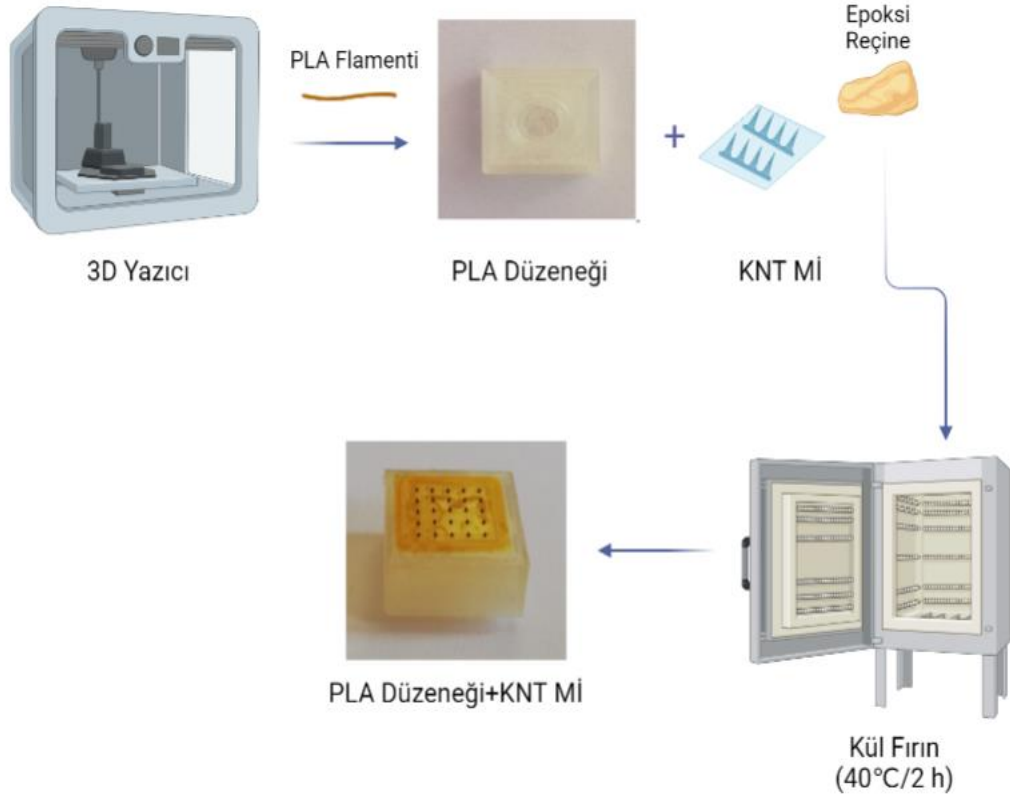
KNT Mİ'lerin yeterli mekanik dayanıklılığa ulaşması için Poli (piromellitik dianhidrit -ko-4,4'-oksidianilin), amik asit (PAA) polimeri kullanılarak desteklenmiştir. Destekleme işlemi KNT Mİ'lerin PAA çözeltisi içeren bir kaba daldırılıp çıkarılması ve ardından ısıtma işlemi uygulanması ile sağlanmıştır. İlk olarak küçük bir petri kabı içerisine belirli bir miktarda PAA çözeltisi konulmuş ardından KNT Mİ'leri içeren silika altta ters çevrilerek PAA çözeltisi içerisine daldırılmıştır. PAA çözeltisi KNT Mİ'lerin içerisine nüfuz ettikten sonra silika altta ısıtma işlemi için 100 °C'deki ısıtıcı tabla üzerine konulmuştur. İmide bağlarının oluşumu için ısıtıcı tablanın sıcaklığı her 30 dk'da 50 °C artırılarak 250 °C'ye kadar kademeli olarak çıkarılmıştır. Isıtma işlemi süresince KNT Mİ'lerde meydana gelen fiziksel değişim ve PAA çözeltisinin durumu stereo mikroskop ile gözlenmiştir.



Şekil 3.3. KNT Mİ'lerin PAA polimeri ile desteklenmelerinin şematik gösterimi (BioRender.com)

3.6. Sıvı Haznesinin Oluşturulması

Pİ destekli KNT Mİ dizisinin üzerine sabitlendiği bir sıvı haznesi 3-boyutlu yazıcı kullanılarak üretilmiştir. Öncelikle oluşturulmak istenilen sıvı haznesinin çizimi Blender programı ile tasarlanmıştır. Ardından 3 boyutlu yazıcıya aktarılarak yazdırılmıştır. Blender programında çizilen kalıp, hem KNT Mİ'lerin yerleştirilebileceği, sıvı gönderiminin sağlanacağı hem de şırınga iğnesinin yerleştirilebileceği bir kalıp olarak hazırlanmıştır. Polilaktik asit (PLA) filament kullanılarak üretilen sıvı haznesi 2 cm × 2cm × 0,5 cm boyutlarına sahiptir. 3 boyutlu yazıcıda oluşturulan PLA düzeneği üzerine yerleştirilecek olan KNT Mİ'ler, epoksi reçinesi ile yapıştırılmıştır. Epoksi reçinesin sertleşmesi için ısıtım işlemi uygulanmıştır. KNT Mİ'lerin PLA düzeneği üzerine sabitlenmesi için kullanılan epoksi reçinesi, kül fırında 40°C'lik etüv içerisinde 2 saat ısıtım işlemi tabi tutulmuştur. Oluşturulan düzeneğin üst kısmı, şırınganın ucunun gireceği bir açıklığa alt kısmı ise KNT Mİ'lere sıvı geçişini sağlayan 4 adet küçük deliğe sahiptir. Yapıştırma işleminin başarılı olup olmadığı sıvı gönderimi ile test edilmiştir.



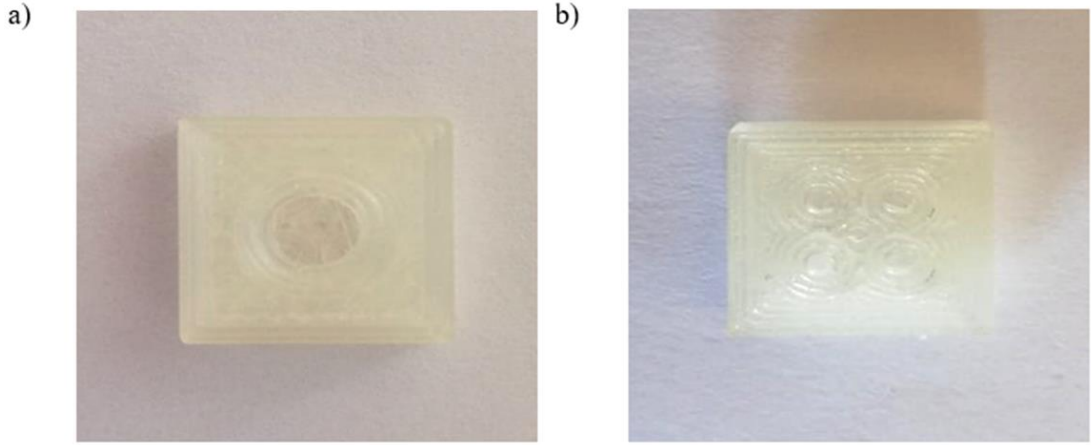
Şekil 3.4. KNT Mİ'lerin PLA düzeneğine yerleştirilmesinin şematik gösterimi (BioRender.com)

3.7. PLA Düzeneğin Test Edilmesi

3 boyutlu yazıcıda, KNT Mİ dizisinin sabit bir şekilde yerleştirilmesini ve deri içerisine sıvı gönderiminin gerçekleştirmesi için PLA düzeneği oluşturulmuştur. Blender programında çizilen kalıp, hem KNT Mİ'lerin yerleştirilebileceği, sıvı gönderiminin sağlanacağı hem de şırınga iğnesinin yerleştirilebileceği bir kalıp olarak 3 boyutlu yazıcıda oluşturulmuştur. Kalıp içerisine yerleştirilecek olan şırınga iğnesinin amacı sıvının iğneler üzerine gönderimine aracılık etmesi amaçlanarak KNT Mİ'lere sıvı gönderimleri başarılı bir şekilde gönderimi gerçekleştirilmiştir. 3 boyutlu yazıcıda oluşturulan PLA düzeneği üzerine yerleştirilecek olan KNT Mİ'ler, epoksi reçinesi ile yapıştırılarak yerleştirilmiştir. Epoksi reçinesin sertleşmesi için ısıtıl işlem uygulanmalıdır. Bu ısıtıl işlem içerisinde epoksi reçinesi 80°C'de sertleşmektedir (Prausnitz, 2004:581-587).

KNT Mİ'lerin PLA düzeneği üzerine sabitlenmesi için kullanılan epoksi reçinesi, kül fırında 80°C'de 1 saat ısıtıl işleme tabi tutulmuştur. Yapılan deney sonucunda epoksi reçinesi aracılığı ile KNT Mİ'lerin PLA düzeneğine iyi yapıştığı fakat PLA düzeneğinin yapısında bozulmalar olduğu görülmüştür. PLA yapısı gereği camsı geçiş sıcaklığı 60°-65°C aralığında olduğundan ötürü yapının 80°C'de bozulmaktadır (Henry, 1998:494-498). Bunun üzerine 80°C sıcaklıkta çalışmaktan vazgeçilip kademeli ısıtıl işlem uygulanmıştır.

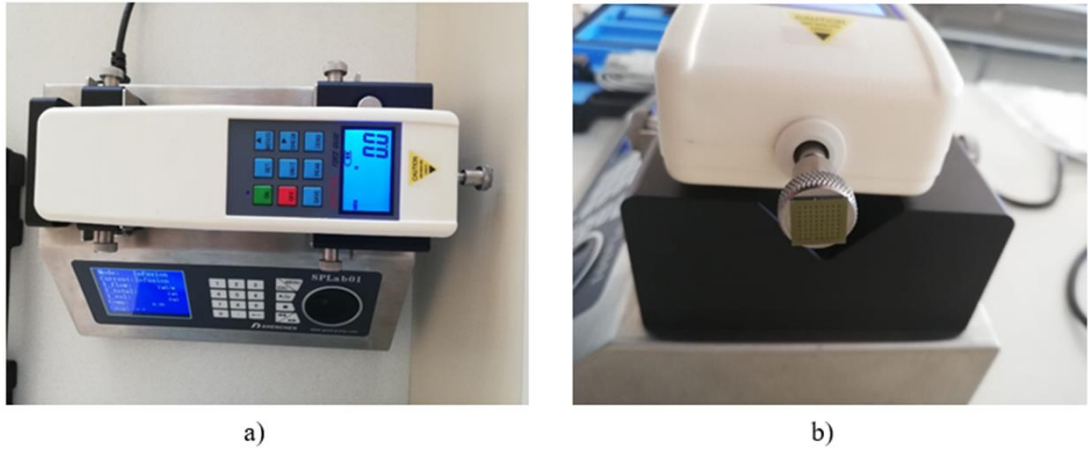
İlk önce 40°C' de 2 saat kül fırın içerisinde ısıtıl işlem uygulandıktan sonra KNT Mİ'lerin kenarlarından herhangi bir sızıntı söz konusu olmaması için tekrar epoksi reçinesi sürülerek kül fırın içerisinde tekrarda 40°C'de 2 saat bekletilmiştir. İstenilen PLA düzeneği üzerine yerleştirilmiş KNT Mİ'ler elde edilerek, sıvı gönderim testleri gerçekleştirilmiştir. Şırınga pompası üzerinde uygulanan basınç ile gerçekleştirilen havaya akış testlerinde dakikada 10 ml sıvı gönderiminin sağlandığı test edilerek 10 ml'den daha fazla gönderimde PLA düzeneği üzerine epoksi reçinesi ile yapıştırılmış ve polimer ile desteklenmiş KNT Mİ'lerden sıvı gönderimleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.



Görsel 3.3. Sıvı haznesinin görüntüsü a) Şırınga iğnesinin gireceği üst kısım. b) KNT Mİ'lere sıvı akışını sağlayacak deliklerin bulunduğu alt kısım

3.8. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Dijital Kuvvet Ölçer ile Dayanıklılık Testi

Pİ ile desteklenmiş KNT Mİ'ler, dijital kuvvetölçer cihazının ucundaki çelik platforma yerleştirilmiştir. Şırınga pompası üzerine yerleştirilen kuvvetölçer, pompanın hareketli düzeneği aracılığı ile hareket ettirilmiş ve KNT Mİ'ler düz, sert bir yüzeye bastırılmıştır (Görsel 3.4). Elde edilen kuvvet-yer değiştirme grafiği analiz edilerek KNT Mİ'lerin kırılma noktası tayin edilmiştir.

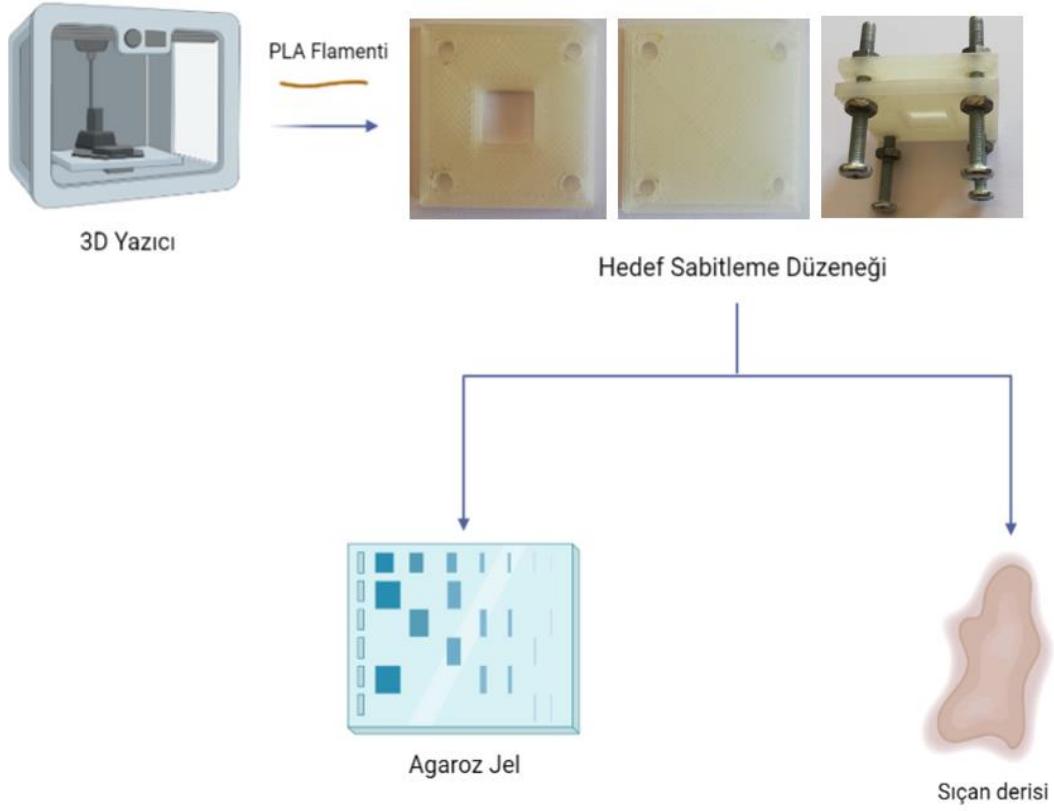


Görsel 3.4. a) Şırınga pompası üzerine yerleştirilmiş kuvvetölçer cihazı, b) Dijital kuvvetölçerin uç bölümündeki çelik platforma yerleştirilmiş KNT Mİ'lerin görüntüsü

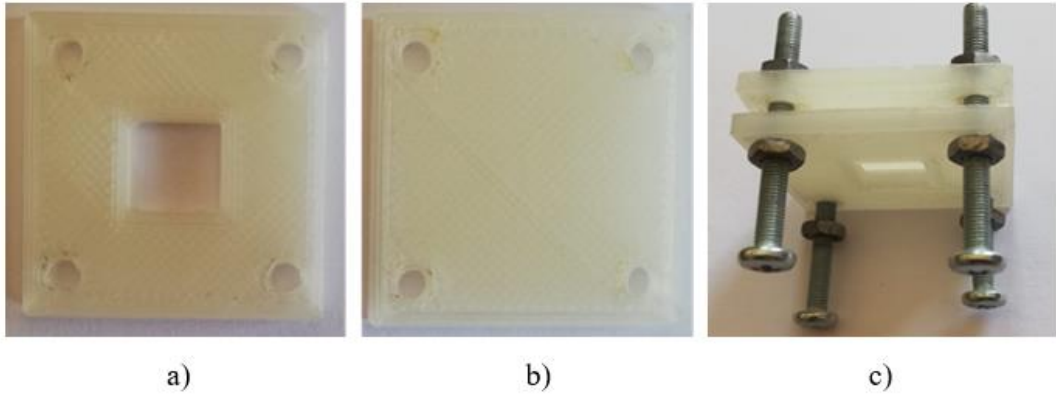
3.9. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Agaroz Hidrojel ve Sıçan Derisine Uygulanması

Pİ ile desteklenmiş KNT Mİ'lerin agaroz hidrojel ve sıçan derisi üzerine kuvvetölçer aracılığı ile bastırılması ile KNT Mİ'lerin hedefi delebileceği minimum kuvvet tayin edilmiştir. 3 boyutlu yazıcı ile oluşturulan hedef sabitleme düzeneğine yerleştirilen örnekler KNT Mİ'ler artan kuvvetler uygulanarak bastırıldı ve her defasında hedefin yapısında delinme olup olmadığı optik mikroskop ile gözlemlenmiştir. Böylece hedefleri delmek için gerekli minimum kuvvetler tespit edilmiştir. Ayrıca KNT Mİ'lerin yapısında bozulma olup olmadığı da optik mikroskop kullanılarak incelenmiştir. Sabitleme düzeneğine yerleştirilen örnekler KNT Mİ'ler artan kuvvet uygulanarak bastırıldı ve optik mikroskop altında gözlemleri sağlandı. Öncelikli olarak bu işlemler agaroz jel için gerçekleştirildi. Agaroz hidrojel, çok esnek bir yapıya sahiptir. Bu esnek yapısı KNT Mİ'lerin jel içerisine kolayca girebilecek seviyededir. Pİ ile desteklenmiş KNT Mİ'ler şırınga pompası yardımı ile PLA düzeneğine sabitlendi ve agaroz hidrojel üzerinden uygulanan kuvvet sonucu KNT Mİ'lerin yapısında değişiklik olmadığı görülmüştür.

Ardından sıçan derisi üzerinde hedefi delebileceği minimum kuvvet tayin edilmiştir. Ölü sıçan derileri üzerindeki kıllar deriye zarar vermeyecek şekilde tıraşlandı, küçük parçalara bölünüp plastik poşetlere konularak -4 °C'de saklanmıştır. Deney yapılacağı zaman dondurucudan çıkartılıp poşetli bir şekilde oda sıcaklığına sahip su dolu bir kap içerisine konularak çözülme sağlandı. Çözülen deriler sabitleme üzerine gerilerek yerleştirilmiş ve Pİ destekli KNT Mİ'ler deri üzerine uygulanmıştır.



Şekil 3.5. Pİ destekli KNT Mİ'lerin agaroz ve sıçan derisi üzerine uygulanmasının şematik gösterimi (BioRender.com)



Görsel 3.5. Hedef sabitleme düzeneği a) üst parça. b) alt parça, c) birleştirilmiş düzenek

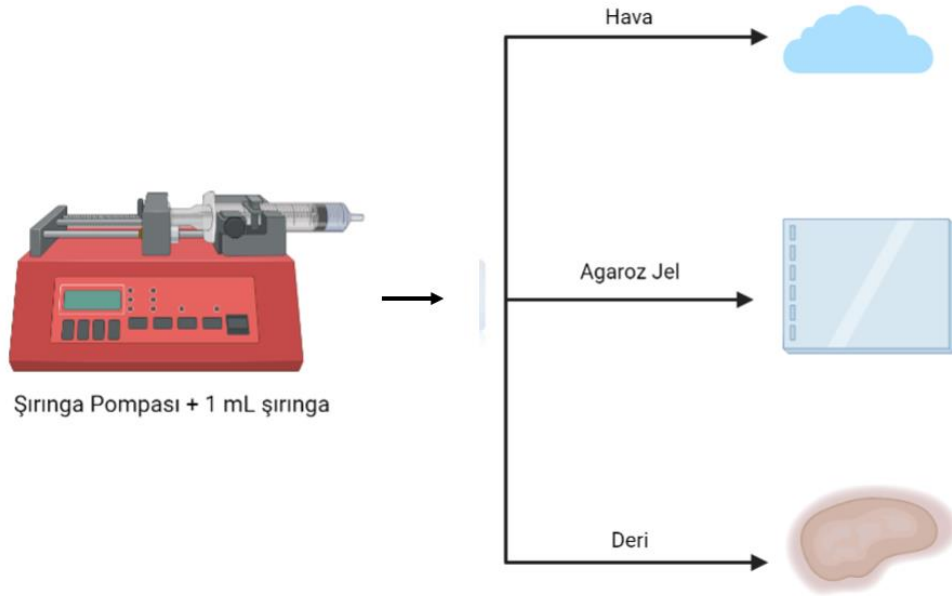
3.10. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Havaya, Agaroz Jele ve Sıçan Derisine Sıvı Gönderim Testleri

Pİ destekli KNT Mİ'lerin sıvı gönderim testlerini gerçekleştirmek için şırınganın ucuna 3 boyutlu yazıcıda üretilen sıvı haznesi takılmıştır. KNT Mİ'leri üzerinde bulunduran sıvı haznesi ve sıvının gönderileceği hedef malzeme sabitleme düzeneğine Görsel 3.6'da görüldüğü gibi yerleştirilmiştir.



Görsel 3.6. Şırınga iğnesi-PLA sıvı haznesi

Hedeflere gönderilen sıvının kolayca gözlemlenmesi için renkli bir sıvı olan metilen mavisi çözeltisi kullanılmıştır. 1 mL'lik şırınga içerisine konulan metilen mavisi çözeltisi şırınga pompası aracılığı ile istenilen akış hızı ayarlanarak hedef malzemeler içerisine gönderilmiştir (Şekil 3.6). Sıvı gönderimi sırasında hedef malzeme dışarısına sıvı sızıntısı olup olmadığı dikkatli bir şekilde takip edilmiştir. Hedef malzeme dışına sıvı sızıntısı olmadan maksimum sıvı gönderim hızları farklı Mİ sayısına sahip KNT Mİ dizilimleri için tayin edilmiştir.



Şekil 3.6. Şırınga iğnesi ve PLA sıvı haznesi aracılığı ile havaya, agaroz jele ve sıçan derisine sıvı gönderimlerinin şematik gösterimi (BioRender.com)

3.11. Pİ Destekli KNT-Mİ'lerin Penetrasyon Derinlik Analizi

İğne penetrasyon derinliğini saptamak için standart hematoksilen ve eozin boyaması yapılmıştır. Deri dokuları ilk önce %10 doğal formalin ile sabitlenip, kademeli olarak etanol içinde kurutulmuş ve ksilen içerisinde yıkanmıştır. Daha sonra numuneler 55 °C'de parafin mumuna daldırılmıştır. Parafin bloklardan 10 µm kalınlığında seri kesitler elde edilmiş ve kesitler boyama öncesi bir cam lam üzerine yerleştirilmiştir. Görüntüleme, yarı otomatik ışık mikroskobu kullanılarak yapılmıştır.

3.12. Pİ Katkılı KNT Mİ'lerin Sitotoksisite Belirlenmesi

Pİ polimeri ile desteklenmiş KNT Mİ'lerin biyoyumluluklarını belirlemek ve sitotoksik etkilerini ortaya koymak amacıyla sitotoksite testi uygulanmıştır. Bu test, hücrenin metabolik aktivitesini değerlendirmek için kullanılan kolorimetrik analiz yöntemi olan MTT testi ile gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ISO10993 in-vitro sitotoksite değerlendirilmesinde önerilen L929 fare fibroblast hücreleri kullanılmıştır. Tüm malzemeler, hücreler %10 fetal sığır serumu (FBS), antibiyotik (Pen/Strep.) içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium/Ham's F12(DMEM/F12) besi ortamında 37 °C'de, %5 CO₂'li ortamda kültüre edilmişlerdir.

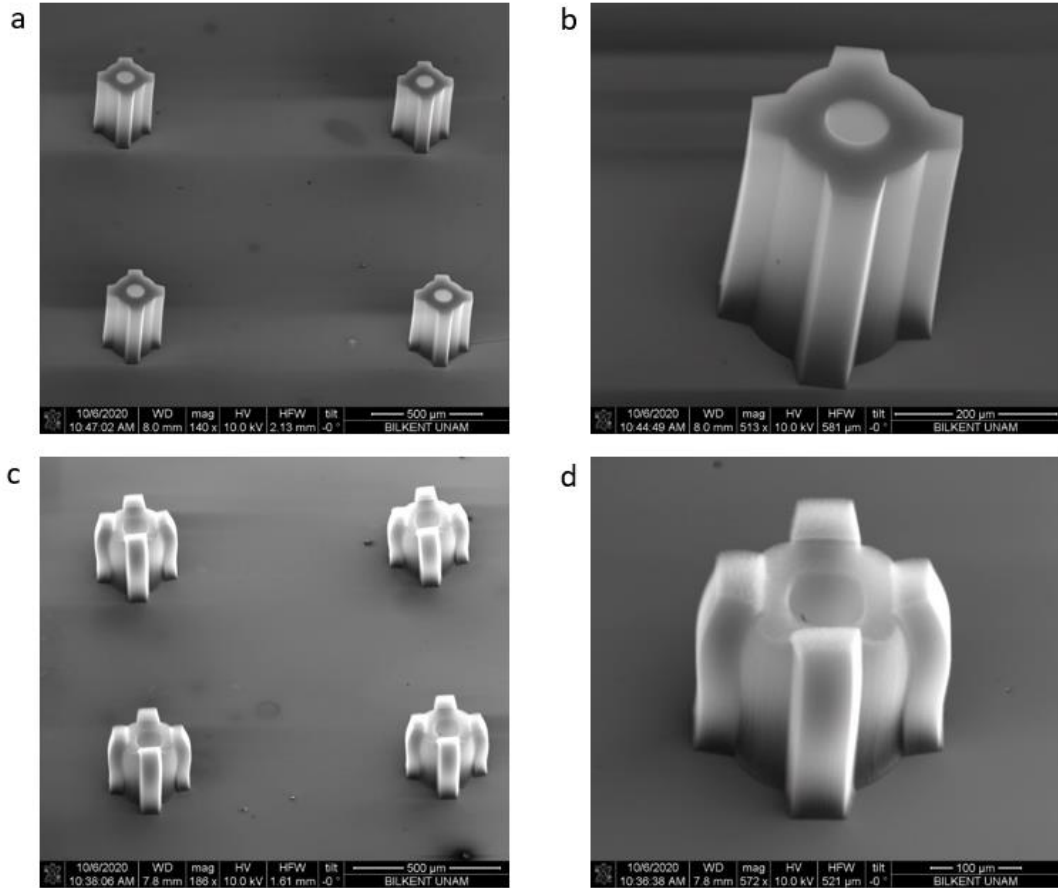
İndirekt, MTT testi (elüsyon temelli) için 1×10^4 hücre kuyucuklara (96 kuyucuk) ekilmiştir. Malzemeler ile 24 saat inkübe edilen besi ortamı hücreler ile etkileştirilmiştir. Sonuçlar kontrol L929 hücrelerine göre normalize edilmiştir. Kontrol hücre canlılığı %100 olarak kabul edilmiştir. Malzemelerin hücrelere olan olası sitotoksik etkileri için ayrıca indirekt MTT için kültür kaplarında kültüre edilen hücrelere Canlı/Ölü (kalsein/ethidium homodimer-1 (ethd-1) boyası uygulanmıştır. İnkübasyon sonrası besi ortamı uzaklaştırılmış ve boyama yapılarak 37 °C'de 30 dk. inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası hücrelerin floresans mikroskobu ile görüntüleri alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1.KNT Mİ'lerin Sentez Sonuçları

Bu tez çalışmasında KNT'lerin büyümesi için KBÇ yöntemi seçilmiştir. KBÇ yönteminin dışındaki diğer yöntemler Mİ şeklinde KNT mikro-yapıları üretmede uygun değildir. KBÇ yöntemi ile büyütülmek istenen KNT'ler, LabVIEW programı aracılığı ile gönderilen Ar₂, H₂ ve C₂H₄ gazları kullanılarak 800°C'de KBÇ fırını içerisinde deneysel kısımda anlatıldığı gibi, KNT'lerin büyümesi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen KNT Mİ'lerin iskeletinin oluşması ile Mİ'leri oluşturan bütün bileşenler tek bir sentezle gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında amaçlanan deri baskısını engelleyecek bir başlığa sahip olan KNT Mİ'ler ile oluşturulmuştur. Oluşturulan KNT Mİ'lerin cilde nüfus etmesi için iğnelerin uzunlukları, deri yapısı çok esnek olduğundan 100 µm'den uzun olmalıdır (Lyon, 2014:879-886). Bu nedenle bu tez çalışmasında KNT Mİ'ler, 350 µm uzunluğunda elde edilmiştir. Büyütülen maske-hizalama yöntemi ile oluşturulan, başlığa sahip KNT Mİ'ler, SEM görüntüleri ile desteklenmiştir. Burada KNT Mİ'lerin başlığa sahip olmasının asıl amacı, düz uçlu iğnelerde derinin iğne ucuna uygulanan baskının en aza indirmeyi sağlamak ve bu baskıdan ötürü iğneden ortama sıvı çıkışını engellemektir. İğnenin ucuna uygulanan deri basıncı ürettiğimiz iğnelerin başlığı sayesinde- sıvı çıkış hızı da artmış olacaktır. KNT Mİ'lerde deri yolu ile ilaç iletimi yöntemlerinde en büyük engel stratum korneum tabakasının bariyer etkisi oluşturmaktadır. Bu nedenle epidermal ilaç iletimi için Mİ'ler, stratum korneum tabakasını kolayca geçebilecek kadar keskin olmalıdır (Lyon, 2014:879-886). Ancak insan derisinin mekanik özellikleri hem yeterince bilinmediğinden hem de esnek bir yapısı olduğundan iğnelerin keskinlik ölçüsü hakkında bir şey söylenemeyip, insan derisine göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmaların birçoğunda Mİ'ler, sivri uçlu veya küt uçludur. Bu tez çalışmasının literatürden farklı hazırladığımız Mİ'lerin bir başlık yapısına sahip olmasıdır. Bu başlık sistemi Mİ'lerin deri altına girmesinde derinin altından Mİ'lere uygulanacak olan basıncın azaltılması ve Mİ'lerin olası bir durumda kırılmasının önüne geçilmesi amacıyla tasarlanmıştır.

Görsel 4.1.a'da 4x4 dizilimindeki ve b'de tek bir KNT Mİ'yi görürken, c'de de SEM görüntüsü incelendiğinde başlıkları görülmektedir. SEM görüntülerinde ölçümler KNT Mİ'lerin silindir iç çapından dış çapına doğru sırasıyla 40-50 μm ve 150 μm olarak ölçülmüştür. KNT için iç uzunluğu 200 μm , dış uzunluğu ise 250 μm olarak hesaplanmıştır.

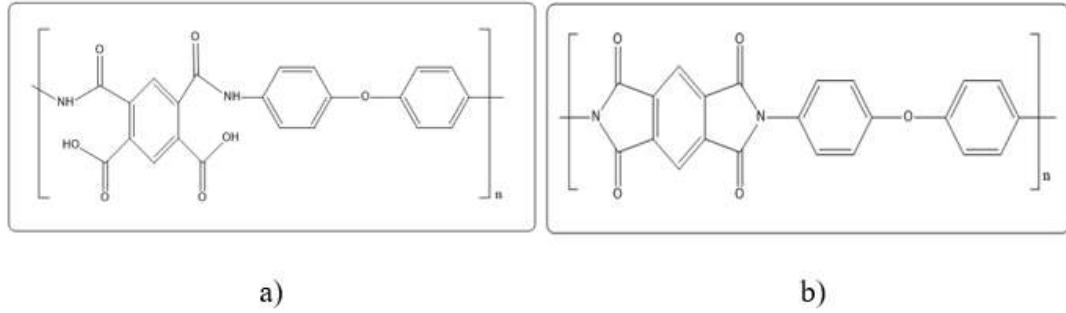


Görsel 4.1. KNT mikro yapıları için, a) 4x4 diziliminde KNT Mİ'den oluşan dizisi, b) SiO₂ üzerinde modellenen katalizör üzerinde büyüyen tek bir KNT, c) 4x4 dizilimindeki KNT Mİ'lerin SiO₂ üzerinde başlıklarının oluşmuş ve d) Tek bir KNT Mİ'nin başlık oluşmuş görüntüsü

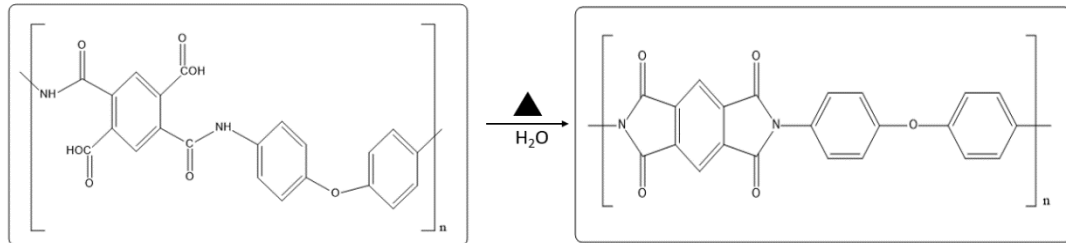
4.2. KNT Mİ'lerin Pİ ile Desteklenmesi ve Karakterizasyonu

Poliimid polimeri, termal olarak yapısındaki imid bağları ile yüksek sıcaklıklara dayanabilen, elastisite modülü yüksek olan bir polimerdir (Kinyanjui, 2009:2511891). Termal olarak sertleşebilen poliimid türeği olan Poli (piromellitik dianhidrit-ko- 4'4'-oksidianilin) amik asit (PAA) polimeri kullanılmıştır. Poliamik asidin poliimide termal olarak imidizasyonu için literatürde 250°-300°C'lik bir sıcaklıkta gerçekleştiği rapor edilmiştir (Zhai, 2008: 338-344). Bu araştırmalardan yola çıkarak KNT Mİ'ler poliimid polimeri ile kaplanmıştır. Kaplama işleminin ardından 250°C'ye kadar kademeli olarak ısıtıl işlem uygulanmıştır. Termal kürlenme, mikro iğnelerin yapısına daha fazla sertlikte kazandırmaktadır (Prausnitz, 2004:581-587).

Termal kürlenme de uygulanan kademeli ısıtıl işlem poliimidin uygun şekilde kürlenmesini sağlanarak, poliimidin kırılğan hale gelmesini önlemektedir. Bu nedenle kademeli ısıtıl işlem uygulanmaktadır.



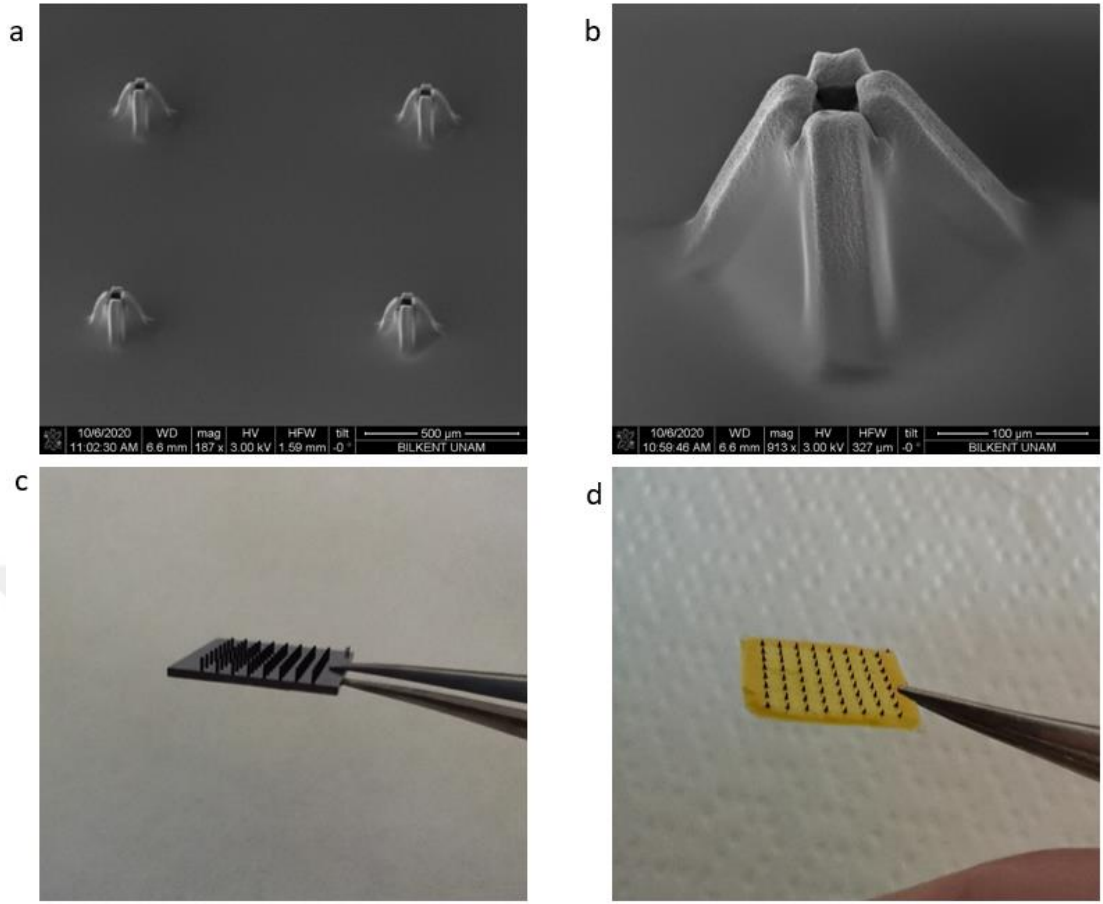
Şekil 4.1. a) PAA polimerinin ve b) Pİ polimerlerinin molekül yapılarının şematik gösterimi



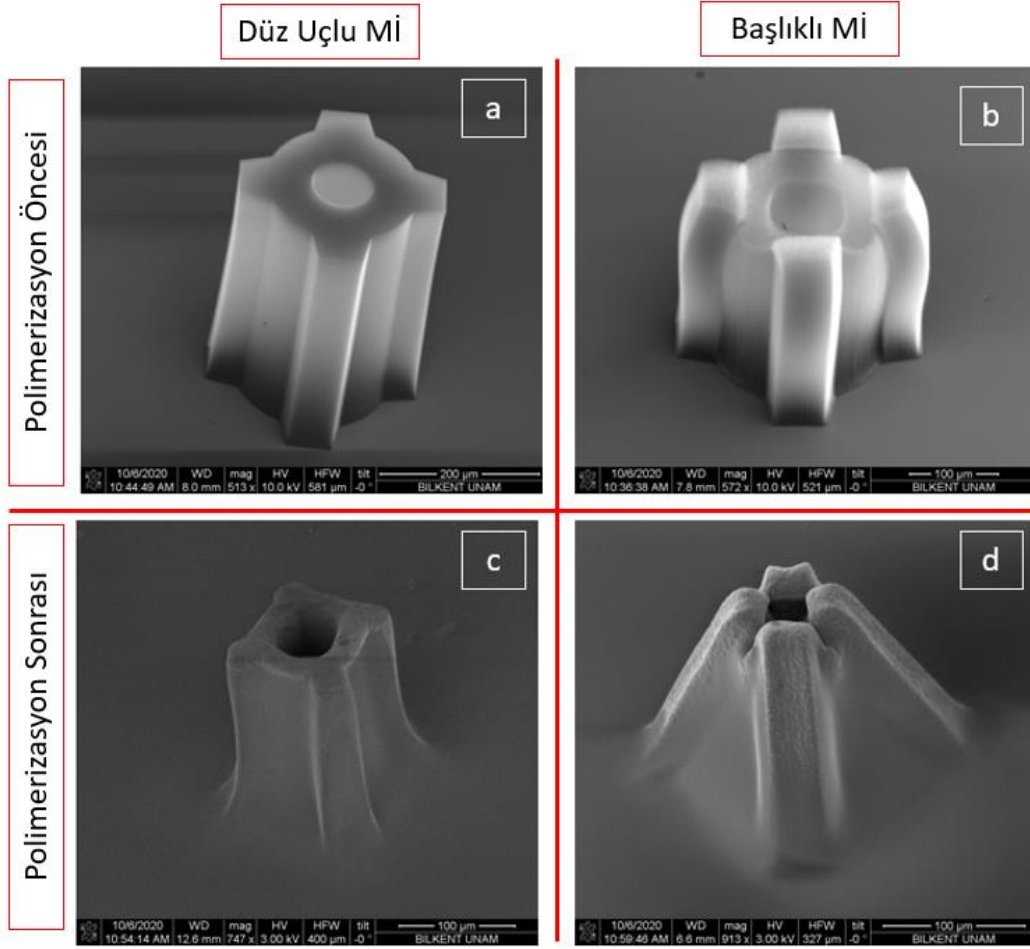
Şekil 4.2. PAA polimerinin Pİ türü polimere termal işlem ile dönüşümünün mekanizmasının şematik gösterimi

Deriye sıvı gönderimi gerçekleştirecek Mİ'ler için cilde nüfuz etmesinde yapısının sertliği için kullanılan polimerin oldukça önemli olduğu görülmüştür. Seçilen polimerin yanlış seçilmesinden ötürü iğnelerde eğilmeler ve kırılmalara sebep olmaktadır. Doğru polimer seçiminde mikro iğnelerin cilde nüfuz etmesinde zorlanmaya karşı dayanacak güçlü bir yapıya sahip olması, deri altına gönderilecek sıvının iyi iletimini sağlayabilmesi ve herhangi bir enfeksiyonel soruna sebebiyet vermeyerek biyouyumlu olması gibi birçok parametreler doğru polimer seçiminde önemli bir noktaya sahip olmaktadır. Doğru polimer seçimi ile mikro iğneler üzerinde kullanılan Pİ polimeri ile istenilen sertlikte, yapıda, kalınlıkta ve yüzeyden kolayca ayrılabilen, poliimid polimeri ile desteklenmiş KNT Mİ'leri elde edilmiştir. İstenilen yapıda oluşturulan KNT Mİ'lerin görüntüleri, Görsel 4.2'de gösterilerek desteklenmiştir.

Kullanılan Pİ polimerinin Pİ ve PAA polimerinin ısıtma işlemi uygulanması sonucunda % geçirgenliğe karşı dalga sayısı için FTIR spektrumları Şekil 4.3'te gösterilerek yorumlanmıştır.



Görsel 4.2. a) 4x4 dizilime sahip KNT Mİ'lerin ve b) Tek bir KNT Mİ'nin SEM görüntüsü, c) Pİ polimeri öncesi SiO₂ üzerindeki CNT mikro yapılarının görüntüsü ve d) yüzeyden ayrılmış, istenilen sertlikte ve kalınlıkta elde edilen Pİ polimeri ile desteklenmiş KNT Mİ yapısının görüntüsü

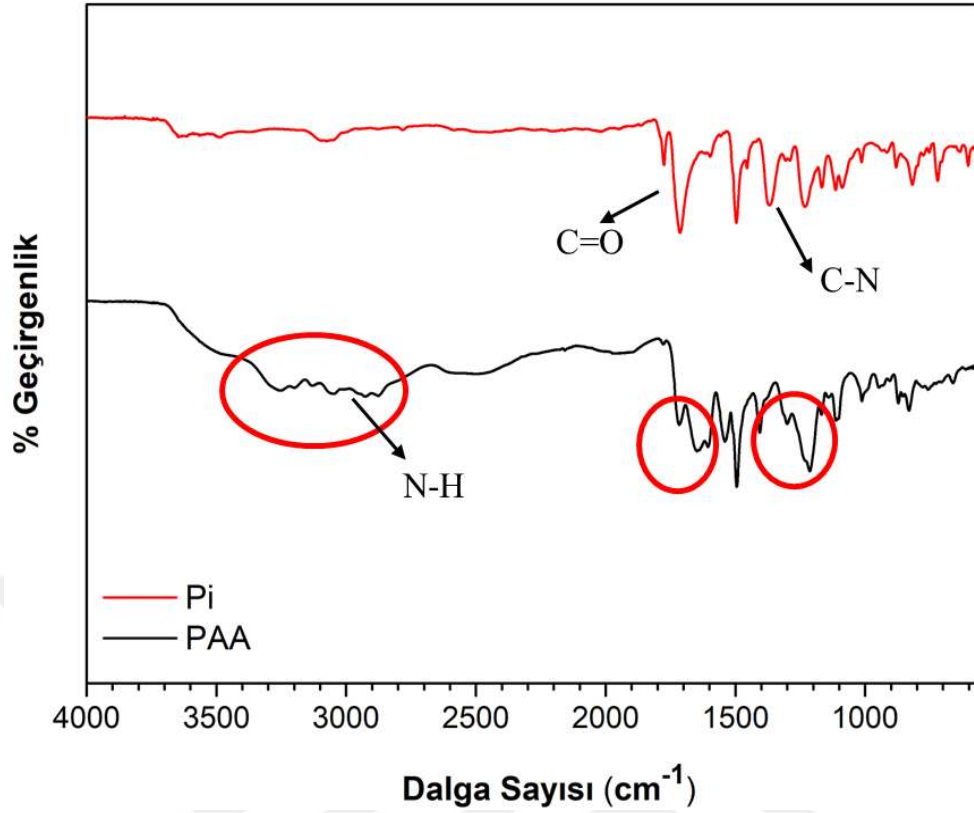


Görsel 4.3. KNT Mİ'lerin polimerizasyon ve ısıt işlem öncesi / sonrası SEM görüntüleri a) Düz uçlu KNT-Mİ (KNT Sentezinden sonra polimerizasyon öncesi) b) Eğri uçlu KNT-Mİ (KNT sentezinden sonra polimerizasyon öncesi) c) Düz uçlu KNT-Mİ (Polimerizasyon ve ısıt işleminden sonra) d) Eğri uçlu KNT-Mİ (Polimerizasyondan ve ısıt işleminden sonra)

KNT Mİ'lerin polimerizasyon öncesi görüntüsü Görsel 4.3.a'da görülmektedir. Büyüme aşamasından sonra yanda oluşmuş olan başlık kısmının polimerizasyon öncesi SEM görüntüsü b'de verilmiştir. Görsel 4.3'te görüldüğü gibi başlıksız mikro iğnelerin başlıklarının oluşmasının burada önemi, ısı işlem sonucunda polimer ile birlikte yapının konik şeklinin almasının sağlanmasıdır. Polimer ile desteklenmiş KNT Mİ'lerin başlık kısmının ortaya çıkmasından sonra oluşan Van der Waals kuvvetleri ve ısı işlemle birlikte yapıda ortaya doğru konik şeklinde bir büzülme meydana gelmektedir. Bu konik yapı farklı demir tabakalarının üzerinde büyüyen KNT'lerin seviye farkından ötürü gerçekleşmektedir.

Polimerizasyon ile birlikte bu seviye farkından dolayı KNT'ler orta yüzeye doğru çekme veya büzülme meydana gelmektedir. Bunun sonucunda başlıklar konik bir yapı oluşmasını sağlamaktadır. Konik yapıda ortadaki silindirik kısım ile kenarda başlıkları oluşturan kısım arasında seviye farkından oluşan boşluklar, KNT Mİ'lerin deriye girmesinde deri baskını engellemeye ve deri altına sıvı gönderimine yardımcı olmaktadır. Deriye KNT Mİ'lerin daha kolay girmesi için istenilen konik yapı böylece oluşturulmuştur.

Ardından kullanılan polimerlerin kimyasal karakterizasyonları ATR-FTIR spektrumları ile incelenmiştir. Şekil 4.3'te Pİ ve PAA polimerinin ATR-FTIR spektrumlarını incelediğimizde, Şekil 4.3'te baktığımızda PAA polimeri için, amid (-NH) ve asit gerilmesine karşılık gelen $3400-2900\text{ cm}^{-1}$ 'de absorpsiyon bantlarını görmekteyiz. Buna karşılık gelen 1720 cm^{-1} 'de karboksilik asidin C=O gerilmesine, 1780 cm^{-1} 'de amitin C=O gerilmesine ve 1540 cm^{-1} 'de amitin C-N gerilmesine karşılık gelmektedir. Pİ polimeri için ise ısı işlem sonrası oluşan karakteristik imid bantlarında karşılık gelen 1500 cm^{-1} 'de üzerinde yani 1780 cm^{-1} 'de C=O asimetrik gerilme, 1720 cm^{-1} 'de C=O simetrik gerilme, 1370 cm^{-1} 'de C-N gerilmesi ve 720 cm^{-1} 'de C=O eğilmesi absorpsiyon bantları görülmektedir. İmid bağı C-N ve C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelen 1370 cm^{-1} 'de ve 1780 cm^{-1} 'deki bantlar, 250°C 'de termal kürlenmeden sonra ortaya çıkmaktadır (Chen, 2017:205-215).

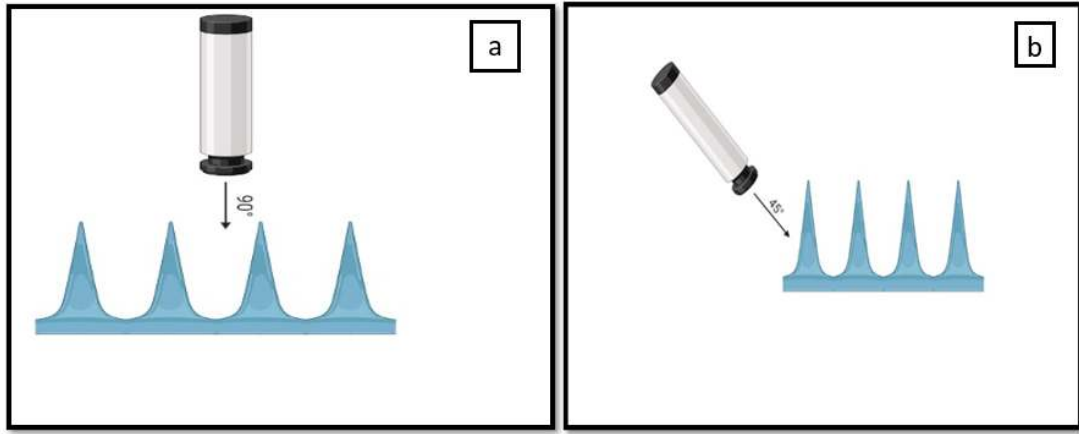


Şekil 4.3. Pi ve PAA polimerinin FTIR spektrumları

4.4. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Dayanıklılık Test Sonuçları

Pİ polimeri ile sertleştirilmiş KNT Mİ'lerin yapılarının kaplama işleminden sonra mukavemetlerini ölçmek için dayanıklılık testleri gerçekleştirilmiştir. Dijital kuvvet ölçer cihazı kullanımı ile gerçekleştirilen hem agaroz hidrojelde hem de sıçan derisi üzerinde denemeler yapılan KNT Mİ'lerin dayanıklılık testleri sonuçları kaydedilip, mikroskop görüntüleri alınmıştır. Pİ destekli KNT Mİ'lerin dayanıklılığı birkaç şekilde incelenmiştir. İlk olarak Pİ destekli KNT Mİ'lerin silikadan ayrılmadan uygulanan paralel ve paralel olmayan kuvvetlere karşı koyma dirençleri incelenmiştir (Şekil 4.4). Paralel doğrultuda 90°C 'lik açı ile Pİ destekli KNT Mİ'lere kuvvet uygulanırken paralel olmayan doğrultuda 45°C 'lik açı ile KNT Mİ'nin ucuna kuvvet uygulanmıştır. KNT Mİ'nin paralel doğrultuya dayanabildiği maksimum kuvvet 600 mN olarak ölçülmüştür. 600 mN'un üzerinde uygulanan kuvvetin Mİ'de oluşturduğu deformasyon Görsel 4.4.a'da görülmektedir.

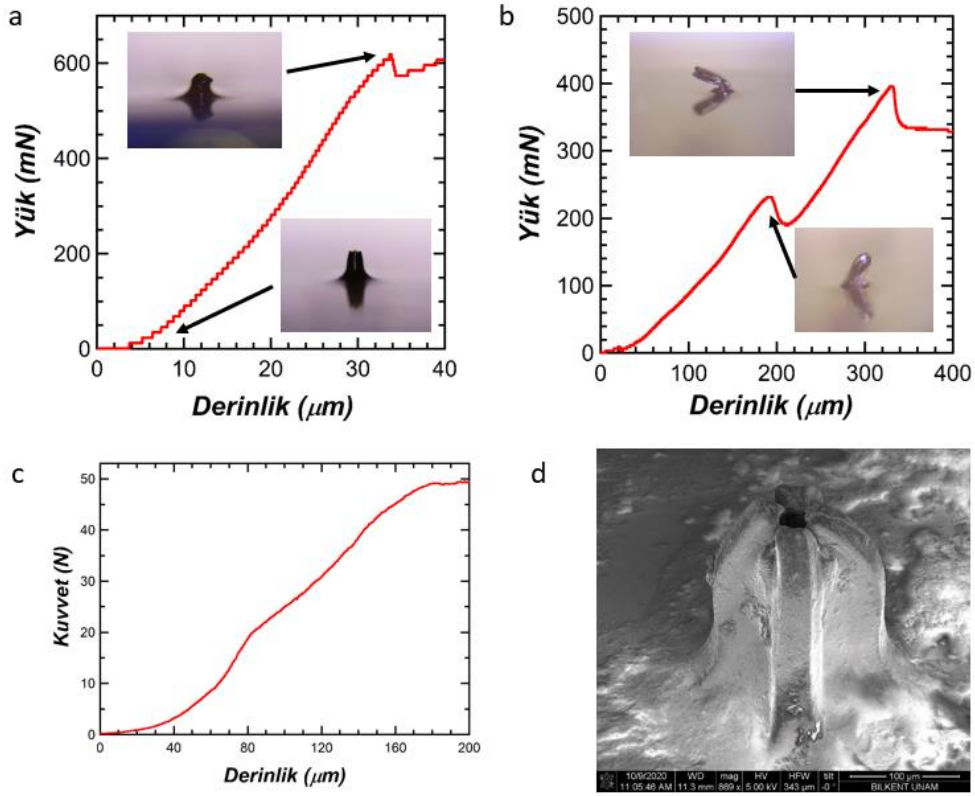
Paralel olmayan doğrultuda KNT Mİ'nin yapısında yana yatma şeklinde bir deformasyona sebep olmuş ve bu durum 240 mN civarında gerçekleşmiştir. Devam eden uygulama ile 400 mN'da Mİ alt kısmından geri dönüşsüz olarak eğilmiştir (Görsel 4.4.b). Her iki uygulamada da Mİ yapısının bir kopma gözlenmemiştir. Uygulanan kuvvetler ile Pİ destekli KNT Mİ'lerde meydana gelen fiziksel değişim yük-derinlik grafiklerindeki derinlik değişiminden anlaşılabilir. Paralel doğrultuda uygulama ile yapıda meydana gelen sıkışma deformasyon oluşumuna kadar 35 μm iken paralel olmayan kuvvete karşı oluşan yapıdaki kayma KNT Mİ'nin yana doğru yatması ile birlikte ilk aşamada 190 μm , ikinci aşamada ise 300 μm gibi büyük bir değerdir.



Şekil 4.4. Pİ destekli KNT Mİ'lerin dayanıklılıklarının a) paralel doğrultuya (90°C) ve b) paralel olmayan doğrultuya (45°C) karşılık uygulanan kuvvete göre incelenmesinin şematik gösterimi (BioRender.com)

Dayanıklılık testinin diğ er bir aşaması sıçan derisi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Pİ destekli KNT Mİ'lerin deriye uygulanması ve uygulanan kuvvete karşı derinlik grafiğı incelenmiştir. Dijital kuvvetölçer yardımı ile Mİ'ler deriye bastırılmış ve aynı zamanda ölçüm yapılmıştır. Dayanıklılık testinde 8x8 dizilimine sahip bir Mİ dizisi kullanılmıştır. Elde edilen grafikten Pİ destekli KNT Mİ'lerin yapısında bozulma olmadığı kuvvet-derinlik eğrisinde pozitif doğrultuda bir kuvvet değişimi olmadığından anlaşılmaktadır (Görsel 4.4.c). Ayrıca deriye uygulama sonrası Pİ destekli KNT Mİ'nin SEM görüntüsü Görsel 4.4.d'de verilmiş olup yapısında bir bozulma olmadığı görülmektedir. Kuvvetin pozitif doğrultuya dönmesi Görsel 4.4. a ve b'de görüldüğü gibi yapıda bozulmaları işaret etmektedir. Mİ'lerin deriye uygulanması ile kuvvet 80 µm derinliğe kadar parabolik bir artış gösterirken bu noktadan 180 µm'ye kadar doğrusal olarak artmıştır. Bu noktadan sonra uygulanan kuvvet sabit tutulmuştur. 80 µm derinlikte oluşan kuvvet karakteristiğindeki değişim Mİ'lerin deriye girme anına denk gelmektedir. Mİ'ler deriye 20 N'da girdikten sonra uygulanan kuvvet ile derinlik doğrusal olarak artmaktadır. Doğrusal artış Mİ'lerin deriye girişinden sonra deri içerisinde ilerlemesine karşılık gelmektedir. 50 N'a kadar kuvvet uygulanmıştır ve 50 N'dan sonra kuvvet kesilmiştir.

Böylece 50 N'a kadar dayanıklı olduğu KNT Mİ'lerin yapısında herhangi bir bozulma olmadığı kanıtlanmıştır. Deriyi delme kapasitesi yaklaşık olarak Mİ başına minimum 0,31 N olacak şekilde ölçüldü.



Görsel 4.4. a) 600 mN'un üzerinde uygulanan kuvvetin KNT Mİ'de oluşturulan deformasyon b) 400 mN'da KNT Mİ alt kısmından geri dönüşümsüz olarak görülen eğilme, c) kuvvet-derinlik eğrisinde pozitif doğrultuda bir kuvvet değişimi ve d) deriye uygulama sonrası deforme olmamış Pİ destekli KNT Mİ'nin SEM görüntüsü

Polimer Destekli KNT Mİ'lerin Sıçan Derisi Üzerinde Dayanıklılık Testi Sonuçları

İnsan derisi ile eş olabilecek deriye sahip olan domuz derisi KNT Mİ'lerin deri içerisine girilmesinde tercih edilen bir deri olup, literatürde daha çok domuz derisi üzerinde çalışmalar söz konusudur. Domuz derisi üzerinde gerçekleştirilen çalışmaların birçoğunun temelinde insan yapısı ile uyumluluk içermesi yatmaktadır. Fakat bizim çalışmamızda deri altına sıvı gönderim deneyleri daha kolay elde edilebildiği için sıçan derisi (Gazi Üniversitesi GÜDAM'dan temin edilmiştir.) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sıçan derisinin bu esnek yapısından ötürü KNT Mİ'lerin deri altında hem delikler açabilmesi hem de mikroskop altında düzgün bir görüntünün sağlanabilmesi için sabitlenmesi gerekmektedir.

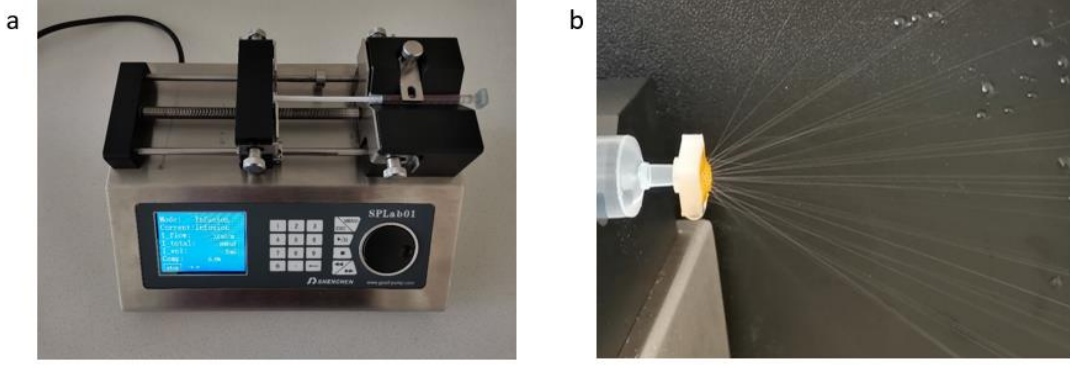
Bunun için 3 boyutlu yazıcıda oluşturulan düzeneğe KNT Mİ'ler sıçan derisi üzerine sabitlenmiştir. Oluşturulan sıçan derisi düzeneği deneysel kısımda gösterilmiştir. Düzeneğe sabitlenmiş sıçan derisinin mikroskop altında net görüntüsünün sağlanabilmesi için tıraş edilmiştir. Şırınga pompası üzerine yerleştirilen kuvvet ölçer cihazı yardımıyla, sert bir zemin üzerine sabitlenen KNT Mİ'li sıçan derisi düzeneği üzerinde dayanıklılık testleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Sıçan derisi üzerinde yapılan dayanıklılık testlerinde 8x8 dizilimindeki KNT Mİ'lerin 50 newton (N) basınca kadar dayanıklı olduğu, KNT Mİ'lerin yapılarında herhangi bir bozulma olmadığı kanıtlanmıştır.

4.5. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Sıvı Gönderim Sonuçları

Pİ destekli KNT Mİ'lerin sıvı gönderimi hava ortamında, agaroz jelde, sıçan derisinde test edilmiştir. Pİ destekli KNT Mİ'leri üzerinde bulunduran PLA sıvı haznesi ile 1 mL'lik şırıngaların ucuna takılmış ve şırınga pompası üzerine Görsel 4.5.a'da olduğu gibi yerleştirilmiştir.

4.5.1. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Hava Ortamı Sıvı Gönderimi

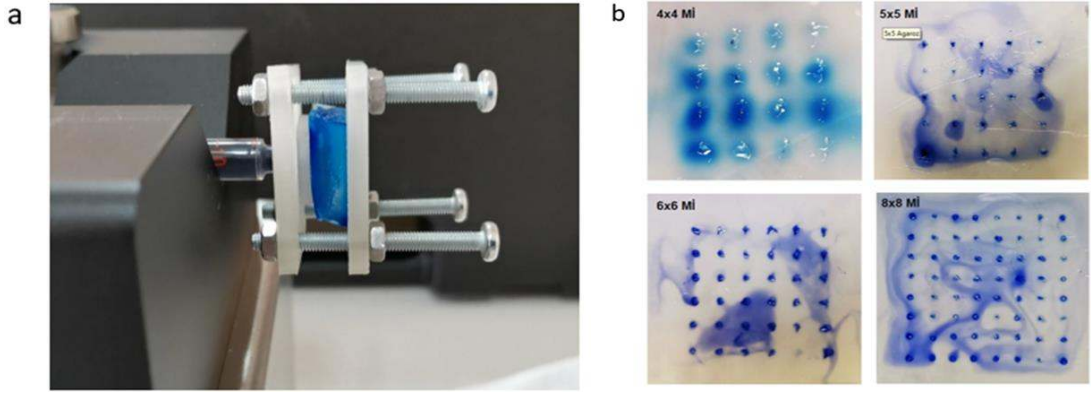
Şırınga pompası yardımı ile Pİ destekli KNT Mİ'lerden sıvı akış hızları farklı ortamlar üzerinde test edilmiş ve her bir ortam için ulaşılan maksimum sıvı akış hızları tespit edilmiştir. Pİ destekli KNT Mİ'lerin sıvı gönderimi ilk olarak bir ortam olmadan doğrudan havaya sıvı çıkışı olarak test edilmiştir. Su dolu şırıngaya yerleştirilen 4x4 Mİ dizisi ile 40 ml/dk aralığında çeşitli akış hızları denenmiştir. Testler sonucunda 4x4 Mİ dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerin 40 ml/dk 'ya kadar suyu yapılarında bir deformasyon oluşmadan havaya verebilmiştir. Bu hız literatürdeki diğer KNT Mİ çalışmalarındaki sıvı gönderim hızından 31 kat daha fazladır (Lyon, 2014:879-886). 40 ml/dk akış hızında defalarca yapılan sıvı gönderim testlerinde Pİ destekli KNT Mİ'lerin yapısında bozulma gözlenmemiştir. 4x4 dizilime sahip Mİ'lerden sonra havaya sıvı gönderim hızları farklı Mİ sayısına sahip Pİ destekli KNT Mİ'ler ile gerçekleştirilmiştir. Örneğin Görsel 4.5.b'de 6x6 dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerden 90 ml/dk hızında su çıkışı görülmektedir. Yapılan sıvı gönderim testleri sonucunda 8x8 Mİ dizilimi için 160-180 ml/dk maksimum sıvı gönderim hızına ulaşılmıştır.



Görsel 4.5. a) Pİ destekli KNT Mİ'leri şırınga pompası düzeneği ve b) 6x6 dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerden dakika da havaya sıvı çıkışı görseli

4.5.2. Pİ Destekli KNT Mİ'lerden Agaroz Hidrojele Sıvı Gönderimi

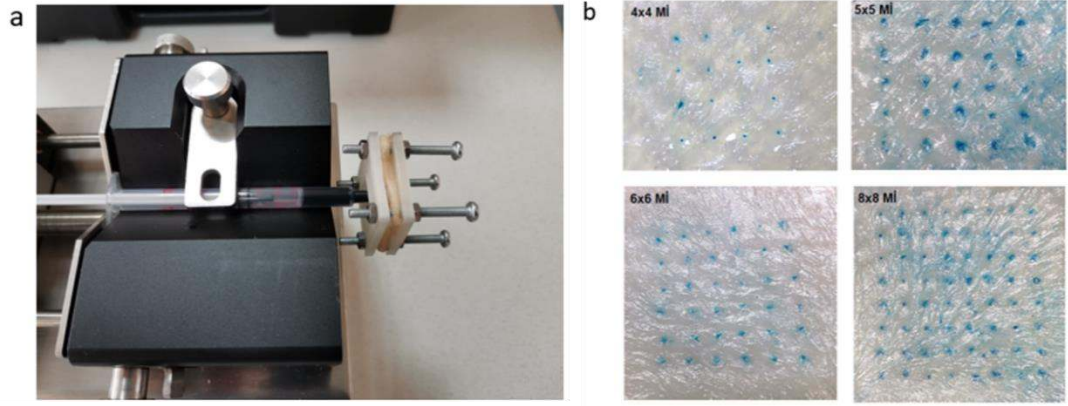
Havaya akış hızının test edilmesinin ardından Pİ destekli KNT Mİ'ler agaroz jel üzerinde test edilmiştir. Pİ destekli KNT Mİ'lerin agaroz jele uygulanmasında deneysel kısımda anlatılan düzenek kullanılmıştır. Pİ destekli KNT Mİ'lere belirli büyüklüklerde kesilmiş agaroz jeller bastırılmış ve düzenek yardımı ile sabitlenmiştir. Belirleyici olması açısından Pİ destekli KNT Mİ'lerden agaroz jele metilen mavisi çözeltisi gönderimi gerçekleştirilmiştir (Görsel 4.6.a). Farklı dizilimlere sahip KNT Mİ'ler ile yapılan metilen mavisi çözeltisi gönderimi sonucunda agaroz jellerden alınan görüntüler Görsel 4.6.b'de verilmiştir. Ulaşılan bu güvenli sıvı gönderim hızı agaroz jele zarar vermeden gönderilebilen en yüksek hızdır. Bunun dışında Mİ başına 3,75 $\mu\text{L}/\text{dk}$ üzeri hızlar test edilmiş fakat bu hızlarda agaroz jelde çatlama ve sızmalar meydana gelmiştir. Ancak görselde görülen sızmalar yüzeydeki sızmalar olmayıp, jelin kendi içerisinde gerçekleşen difüzyondan kaynaklı olan sızmalardır. Agaroz jelde ulaşılan Mİ başına maksimum güvenli sıvı gönderim hızı rapor edilen KNT Mİ çalışmasındaki gönderim hızının 2,5 katından fazladır (Lyon, 2014:879-886).



Görsel 4.6. Pİ destekli KNT Mİ'lerden agaroz jel, a) düzeneği, b) 4x4, 5x5, 6x6 ve 8x8 dizilimli KNT Mİ'lerin metilen mavisi çözeltisi ile sıvı gönderim görüntüleri

4.5.3. Pİ Destekli KNT Mİ'lerden Sıçan Derisi Sıvı Gönderimi

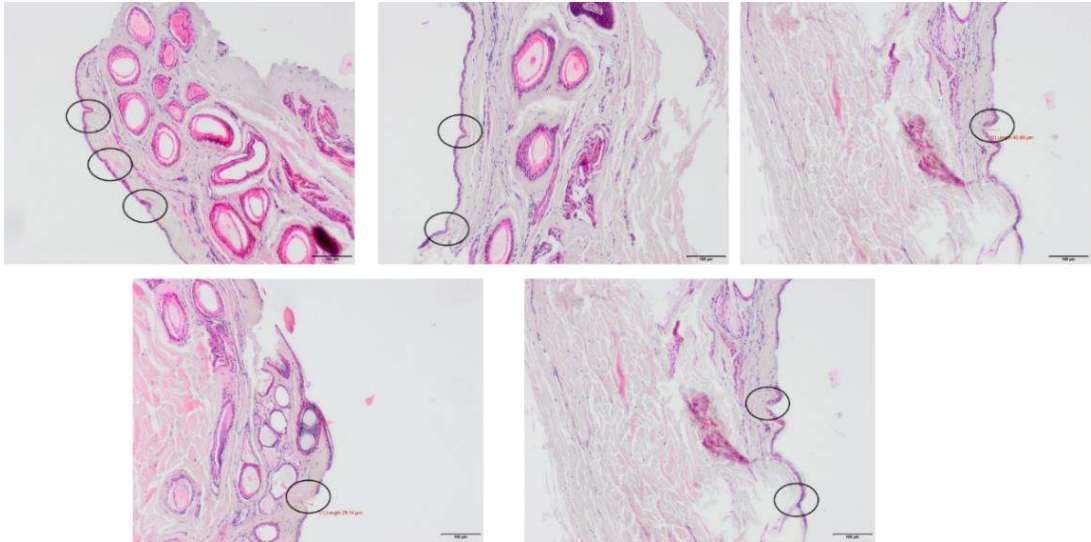
Pİ destekli KNT Mİ'lerin sıvı gönderim performansı son olarak sıçan derisi üzerinde test edilmiştir. Sıçan derisine sıvı gönderimi yapabilmek için derinin gergin olması gerekmektedir aksi halde Mİ'lerin oluşturduğu etki tam olarak incelenememektedir. Uygulama için gereken şartları sağlayan, deneysel kısımda anlatılan düzenek kullanılmıştır. Düzeneğin bileşenlerinin birleştirilmesi ile Pİ destekli KNT Mİ'ler deriye nüfuz etmiş ve sıvı gönderimi gerçekleştirmeye hazır hale gelmiştir. Şırınga pompası aracılığı ile çeşitli hızlarda sıvı gönderimi gerçekleştirilmiştir. Çeşitli Mİ dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerin sıvı gönderimi sonucunda deriden alınan görüntüleri Görsel 4.7'de verilmiştir. Agaroz jele olduğu gibi deride de her bir Mİ'den sıvı akışı gerçekleştiği görülmektedir. Derinin sıkı yapısından ötürü sıvı gönderimi esnasında Mİ'lerin ucuna uyguladığı baskı agaroz jeldekinden oldukça fazladır. Bu nedenle havaya ve agaroz jele sıvı gönderim hızına kıyasla deride çok daha düşük hızlara ulaşılabilir. Denemeler sonucunda ulaşılan maksimum güvenli sıvı gönderim hızı Mİ başına 0,31 $\mu\text{L}/\text{dk}$ olarak belirlenmiştir. Mİ diziliminden bağımsız olarak Görsel 4.7'de verilen bütün Mİ dizilimleri için bu hıza ulaşılabilir. Dolayısı ile 4x4 Mİ dizilimi için deriye toplam sıvı gönderim hızı 5 $\mu\text{L}/\text{dk}$ iken 8x8 Mİ dizilimi için 20 $\mu\text{L}/\text{dk}$ olarak ölçülmüştür. Gönderim hızı rapor edilen KNT Mİ çalışması ile kıyaslandığında, 8x8 Mİ dizilimi için 64 Mİ'den toplam sıvı gönderim hızımızın 62 kat daha iyi olduğu görülmektedir (Lyon, 2014:879-886).



Görsel 4.7. Pİ destekli KNT Mİ'lerden sıçan derisi, a) düzeneği, b) 4x4, 5x5, 6x6 ve 8x8 dizilimli KNT Mİ'lerin metilen mavisini çözeltisi ile sıvı gönderim görüntüleri

4.6. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Penetrasyon Sonuçları

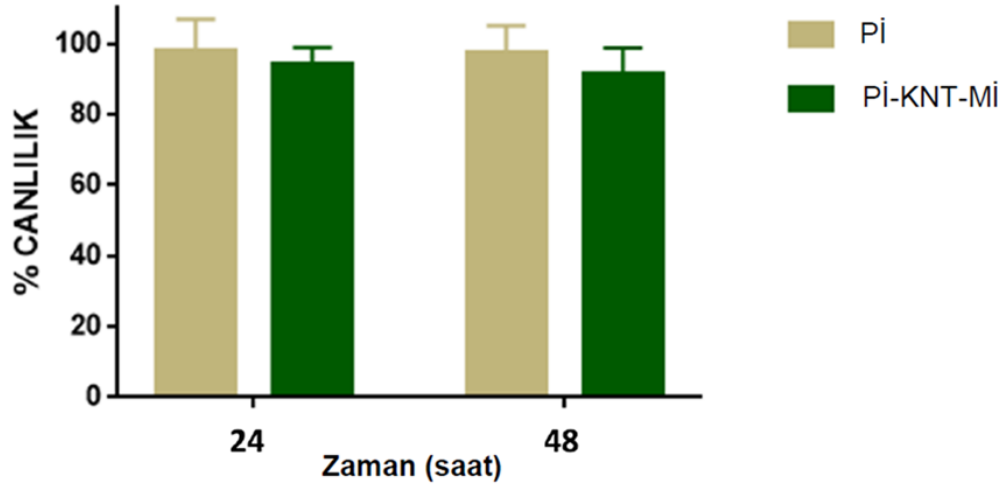
Pİ destekli KNT Mİ dizilerinin sıçan derisini delmesi ve içine (in vitro) nüfuz ettiğini göstermek amacıyla penetrasyon analiz testi gerçekleştirilmiştir. Penetrasyon derinlik analizi testi eozin boyası ve hematoksilin kullanılmıştır. Görsel 4.8'de Pİ destekli KNT Mİ dizisinin deriye yerleştirilmesi sonucu başarılı bir şekilde deriyi deldiği gösterilmiştir. Deriyi delmiş olabileceği düşünülen yerler ilgili resimlerde işaretlenmiştir.



Görsel 4.8. Farklı deri kesitlerinden alınan ve penetrasyonu gerçekleştirilen Mİ dizisi görüntüleri

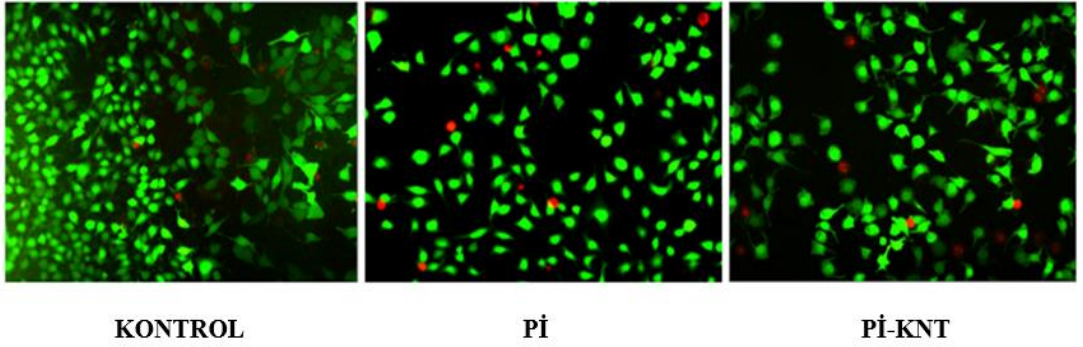
4.7. Pİ Destekli KNT Mİ'lerin Sitotoksosite Sonuçları

Hazırlanan Mİ dizilerinin sitotoksosite deneyleri L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde incelenmiştir. Mİ'lerin hücreler ile inkübasyonu sonrası 24 ve 48. Saatte MTT testi uygulanarak elde edilen absorbans değerleri 480 nm'de okunmuştur. Şekil 4.5'de sitotoksosite sonuçları verilmiştir. Hem Pİ ile etkileşen hücreler hem de Pİ-KNT ile etkileşen hücreler 48 saat sonunda canlılıklarını önemli ölçüde korumuşlardır. 48 saatlik sonuçlara göre Pİ örneklerinde $97,39 \pm 7,84$ ve Pİ-KNT örneklerinde $91,36 \pm 7,41$ değerlerinde hücre yaşayabilirliği gözlenmiştir. Bu açıdan malzemelerin sitotoksik olmadığı değerlendirilmiştir.



Şekil 4.5. Pİ ve Pİ-KNT-Mİ için hücre canlılık oranlarının grafiksel gösterimi

Ayrıca hücreler ile etkileşen malzemelerin sitotoksik etkileri canlı/ölü boyaması ile de incelenmiştir. Bu boyamada canlı hücrelerde kalsein hücre iskeletini yeşil olarak, ölü hücreler ise nükleik asitlerde interkales yapan etidyum bromür ile kırmızı boyanmaktadır. Görsel 4.9'daki floresans görüntüler incelendiğinde hem Pİ hem de Pİ-KNT örnekleri kontrol hücre grubu ile benzer şekilde yüksek oranda canlılık göstermektedir. Bu sonuçlar aynı zamanda önceki MTT sonuçları ile de uyumludur.



Görsel 4.9. Canlı/Ölü Boyaması ile boyanmış Hücre-Malzeme etkileşiminin Flüoresans mikroskobu görüntüleri

Sonuç olarak, tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlara göre çalışmada hedeflendiği deri baskısını azaltan iki seviyeli başlığa sahip, yüksek sıvı gönderimi gerçekleştirebilen, toksik özellik göstermeyen Pİ polimeri ile desteklenmiş KNT Mİ'ler başarılı bir şekilde üretilmiştir.



5. SONUÇ

- ❖ KNT sentezine öncülük ve aracılık eden demir katalizörlerin silika alt taş yüzeyine desenlenmiş olarak depozisyonunun gerçekleştirilmesi için fotolitografi basamağından önce foto-maske hizalanması işlemi yapılarak, LayoutEditör programı yardımı ile desenlerin çizimi gerçekleştirilmiştir.
- ❖ Foto-maske üzerine desenlerin aktarılması işlemi, Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)'da bulunan maske yazıcı cihazı kullanılarak krom kaplı bir cam üzerinde yazdırılarak gerçekleştirilmiştir.
- ❖ Foto-maske hizalanması işleminin ardından fotolitografi uygulaması gerçekleştirilmiştir. Fotolitografi işleminde 4 inç boyutunda, kristal yönelime sahip, 500 μm Si ve 300 nm SiO_2 kalınlığına sahip silika alttaş satın alınmıştır.
- ❖ Fotolitografi uygulanacak olan silika alttaş üzerine katalizör parçacıklarının desenlenmesi bölümünde anlatılan işlemler sırasıyla gerçekleştirilerek silika yüzeyine de istenilen desenler elde edilmiştir.
- ❖ Fotolitografi işleminin ardından elde edilen desenli silika alttaş, elektron ışını buharlaştırma cihazına yerleştirilerek, Al_2O_3 ve Fe pelletler konuldukları krozeler üzerinden sırasıyla 10 nm ve 2 nm kalınlığında olacak şekilde kaplama işlemi gerçekleştirilmiştir.
- ❖ Katalizör parçacıklarının desenleme işleminin ardından KBÇ yöntemi ile Ar_2 , H_2 ve C_2H_4 gazları kullanılarak KNT Mİ'lerin büyütme işlemi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.
- ❖ KBÇ yöntemi ile büyütülen KNT Mİ'ler 350 mikron uzunluğunda büyütülüp, SEM görüntüleri ile desteklenmiştir.
- ❖ SEM görüntülerinde ölçümler KNT Mİ'lerin iç çapından dış çapına doğru sırasıyla $70 \pm 5 \mu\text{m}$ ve $45 \pm 7 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür.
- ❖ KBÇ yöntemi ile büyütülen KNT Mİ'ler için net yükseklik 250 mikron olarak ölçülmüştür.
- ❖ Sentezlenen KNT Mİ'lere sertlik kazandırılması amacı ile Pİ polimeri kullanılmıştır ve yapısı FTIR analizi ile aydınlatılmıştır.

- ❖ İstenilen sertlikte ve yapıda elde edilen Pİ ile kaplanmış KNT Mİ'ler için dayanıklılık testleri gerçekleştirilmiştir.
- ❖ Dayanıklılık testlerinde sıçan derisi ve agaroz jel için ayrı testler denenmiştir.
- ❖ Sıçan derisi üzerinde gerçekleştirilen dayanıklılık testlerinde KNT Mİ'lerin 50 N basınca kadar dayandığı görülmüştür.
- ❖ İstenilen sertlikte ve yapıda elde edilen KNT Mİ'lerden sıvı gönderim testlerinin gerçekleştirilmesi için PLA düzeneği oluşturulmuştur.
- ❖ PLA düzeneği 3 boyutlu yazıcıda, Blender programında çizilerek istenilen şekilde oluşturulması sağlanmıştır.
- ❖ Oluşturulan PLA düzeneği üzerinde KNT Mİ'lerin yapışmasını sağlamak amacı ile Ecoflex reçinesi kullanılmıştır.
- ❖ Kullanılan Ecoflex reçinesinin iyi yapışma özelliği göstermesi için 80°C'lik ısıtıl işlem uygulanmıştır ancak PLA yapısında eğilmeler olduğu görülmüştür.
- ❖ Oluşturulan PLA düzeneğine KNT Mİ'ler Ecoflex reçinesi yardımı ile kademeli ısıtıl işlem uygulanarak sabitlenmiştir.
- ❖ PLA düzeneği üzerine Epoksi reçinesi sürüldükten sonra üzerine KNT Mİ'ler yerleştirilmiştir. Ardından kademeli ısıtıl işleme uygulamasına geçilmiştir.
- ❖ Kademeli ısıtıl işlem uygulamasında önce 40°C'de 2 saat fırın içerisinde bekletildikten sonra Ecoflex reçinesi, KNT Mİ'lerin kenarından sürülerek tekrar 40°C'de 2 saat fırın içerisinde bekletilerek yapıştırılma işlemi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.
- ❖ PLA düzeneği üzerine sabitleştirilen KNT Mİ'lerden sıvı gönderim testleri şırınga yardımı ile gönderimi sağlanmıştır.
- ❖ Şırınga PLA düzeneği üzerinde oluşturulan şırınga bölgesine yerleştirilerek sıvı gönderiminde net görüntüsünün sağlanabilmesi için metilen mavisi boyası ile boyanmış sıvı şırınga yardımı ile sıçan derisinde, havada ve agaroz hidrojel üzerinde sıvı gönderimi sağlanmıştır.
- ❖ Denemeler sonucunda ulaşılan maksimum güvenli sıvı gönderim hızı sıçan derisinde Mİ başına 0,31 µL/dk olarak belirlenmiştir.
- ❖ 4x4 Mİ dizilimi için deriye toplam sıvı gönderim hızı 5 µL/dk iken 8x8 Mİ dizilimi için 20 µL/dk olarak ölçülmüştür.
- ❖ Havaya akış testlerinde su dolu şırıngaya yerleştirilen 4x4 Mİ dizisi ile 40 ml'dk aralığında çeşitli akış hızları denenmiştir.

- ❖ Testler sonucunda 4x4 Mİ dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerin 40 ml/dk'ya kadar suyu yapılarında bir deformasyon oluşmadan havaya verebilmiştir.
- ❖ 6x6 dizilimine sahip Pİ destekli KNT Mİ'lerden 90 ml/dk hızında su çıkışı görülmüştür.
- ❖ Yapılan sıvı gönderim testleri sonucunda havaya akış testlerinde 8x8 Mİ dizilimi için 160-180 ml/dk maksimum sıvı gönderim hızına ulaşılmıştır.
- ❖ Agaroz hidrojel üzerinde gerçekleştirilen sıvı gönderim testlerinde dakika da 3,75 µL sıvı gönderimi sağlanmıştır.
- ❖ Pİ ile desteklenmiş KNT Mİ'lerin biyoyumluluğu ve toksik özellik içerip içermediğini test etmek için stotoksisite testi gerçekleştirilmiştir.
- ❖ Gerçekleştirilen stotoksisite testi sonuçlarına göre hem PA ile etkileşen hücreler için hem de PA-KNT ile etkileşen hücrelerin 48 saat sonunda canlılıklarını önemli ölçüde korudukları belirlenmiştir.
- ❖ 48 saat sonunda ölçülen MTT test sonuçlarına göre PA örneklerinde $97,39 \pm 7,84$ ve PA-KNT örneklerinde $91,36 \pm 7,41$ değerinde hücre yaşayabilirliği gözlenmiştir.
- ❖ Hücreler ile etkileşen malzemelerin sitotoksik etkileri canlı-ölü boyaması ile incelenmiştir. Mİ dizilerin hücreler üzerinde sitotoksik etki göstermedikleri kanıtlanmıştır.
- ❖ Bu sonuçlar ile hazırlanan Pi polimeri ile desteklenmiş KNT Mİ dizisi deri içerisine sıvı gönderimini gerçekleştirebilmek için başarılı bir şekilde hazırlanmıştır. KNT Mİ dizisi fabrikasyonu deriye ilaç gönderimi yapacak, dikey KNT yığınlarından oluşan, polimer ile desteklenmiş, uçları deri baskısını engelleyen bir başlığa sahip, içi boş kanallı Mİ dizisi fabrikasyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirilerek, istenilen hedefe ulaşılmıştır.



KAYNAKÇA

- Agache, P. G., Monneur, C., Leveque, J. L., & De Rigal, J. (1980). Mechanical properties and Young's modulus of human skin in vivo. *Archives of Dermatological Research*, 269(3), 221–232. <https://doi.org/10.1007/bf00406415>
- Ahmad, S., Copic, D., George, C., & De Volder, M. (2016). Hierarchical Assemblies of Carbon Nanotubes for Ultraflexible Li-Ion Batteries. *Advanced Materials*, 28(31), 6705–6710. <https://doi.org/10.1002/adma.201600914>
- Aria, A. I., & Gharib, M. (2013). Dry Oxidation and Vacuum Annealing Treatments for Tuning the Wetting Properties of Carbon Nanotube Arrays. *Journal of Visualized Experiments*, (74). <https://doi.org/10.3791/50378>
- Aria, A. I., Lyon, B. J., & Gharib, M. (2015). Morphology engineering of hollow carbon nanotube pillars by oxygen plasma treatment. *Carbon*, 81, 376–387. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2014.09.070>
- Bae, Y.-S., & Snurr, R. Q. (2011). Development and Evaluation of Porous Materials for Carbon Dioxide Separation and Capture. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(49), 11586–11596. <https://doi.org/10.1002/anie.201101891>
- Beard, J. D., Rouholamin, D., Farmer, B. L., Evans, K. E., & Ghita, O. R. (2015). Control and modelling of capillary flow of epoxy resin in aligned carbon nanotube forests. *RSC Advances*, 5(49), 39433–39441. <https://doi.org/10.1039/c5ra03393d>
- Bharti, A., & Cheruvally, G. (2018). Surfactant assisted synthesis of Pt-Pd/MWCNT and evaluation as cathode catalyst for proton exchange membrane fuel cell. *International Journal of Hydrogen Energy*, 43(31), 14729–14741. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2018.06.009>
- Cao, Q., Tersoff, J., Farmer, D. B., Zhu, Y., & Han, S. (2017). Carbon nanotube transistors scaled to a 40-nanometer footprint. *Science*, 356(6345), 1369–1372. doi:10.1126/science.aan2476
- Chen, J., Huang, W., Huang, Z., Liu, S., Ye, Y., Li, Q., & Huang, M. (2017). Fabrication of tip-dissolving microneedles for Transdermal drug delivery of meloxicam. *AAPS PharmSciTech*, 19(3), 1141–1151. doi:10.1208/s12249-017-0926-7
- Chen, M.-C., Ling, M.-H., Wang, K.-W., Lin, Z.-W., Lai, B.-H., & Chen, D.-H. (2015). Near-Infrared Light-Responsive Composite Microneedles for On-Demand Transdermal Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 16(5), 1598–1607. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00185>
- Chen, W., Chen, W., Zhang, B., Yang, S., & Liu, C.-Y. (2017). Thermal imidization process of polyimide film: Interplay between solvent evaporation and imidization. *Polymer*, 109, 205–215. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.12.037>
- Chung, J. H., Nur Hasyimah, & Hussein, N. (2021). Application of Carbon Nanotubes (CNTs) for Remediation of Emerging Pollutants - A Review. *Tropical Aquatic and Soil Pollution*, 2(1), 13–26. <https://doi.org/10.53623/tasp.v2i1.27>
- Ci, L., Suhr, J., Pushparaj, V., Zhang, X., & Ajayan, P. M. (2008). Continuous Carbon Nanotube Reinforced Composites. *Nano Letters*, 8(9), 2762–2766. <https://doi.org/10.1021/nl8012715>
- Coleman, J. N., Khan, U., Blau, W. J., & Gun'ko, Y. K. (2006). Small but strong: A review of the mechanical properties of carbon nanotube–polymer composites. *Carbon*, 44(9), 1624–1652. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2006.02.038>

- Collins, P. G., Arnold, M. S., & Avouris, P. (2001). Engineering Carbon Nanotubes and Nanotube Circuits Using Electrical Breakdown. *Science*, 292(5517), 706–709. <https://doi.org/10.1126/science.1058782>
- Copic, D., Park, S. J., Tawfick, S., De Volder, M., & Hart, A. J. (2012). Fabrication, Densification, and Replica Molding of 3D Carbon Nanotube Microstructures. *Journal of Visualized Experiments*, (65). <https://doi.org/10.3791/3980>
- Copic, D., Park, S. J., Tawfick, S., De Volder, M. F. L., & Hart, A. J. (2011). Fabrication of high-aspect-ratio polymer microstructures and hierarchical textures using carbon nanotube composite master molds. *Lab on a Chip*, 11(10), 1831. <https://doi.org/10.1039/c0lc00724b>
- Dagdeviren, C., Javid, F., Joe, P., von Erlach, T., Bense, T., Wei, Z., ... Traverso, G. (2017). Flexible piezoelectric devices for gastrointestinal motility sensing. *Nature Biomedical Engineering*, 1(10), 807–817. <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0140-7>
- De Volder, M. F. L., Tawfick, S., Park, S. J., & Hart, A. J. (2011). Corrugated Carbon Nanotube Microstructures with Geometrically Tunable Compliance. *ACS Nano*, 5(9), 7310–7317. <https://doi.org/10.1021/nn202156q>
- De Volder, M., Park, S., Tawfick, S., & Hart, A. J. (2014). Strain-engineered manufacturing of freeform carbon nanotube microstructures. *Nature Communications*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms5512>
- Diridollou, S., Patat, F., Gens, F., Vaillant, L., Black, D., Lagarde, J. M., ... Berson, M. (2000). In vivo model of the mechanical properties of the human skin under suction. *Skin Research and Technology*, 6(4), 214–221. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0846.2000.006004214.x>
- Doğan, H., Sözen, H. (2016). Sağlık Çalışanlarında Kesici Delici Alet Yaralanmalarının Değerlendirilmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 32(2), 35-43.
- Riichiro Saito, Dresselhaus, G., & Dresselhaus, M. (1998). Physical properties of carbon nanotubes. London: Imperial College Press, (Imp).
- Dyatlova, O. A., Gomis-Bresco, J., Malic, E., Telg, H., Maultzsch, J., Zhong, G., ... Woggon, U. (2012). Dielectric screening effects on transition energies in aligned carbon nanotubes. *Physical Review B*, 85(24). <https://doi.org/10.1103/physrevb.85.245449>
- Gürel E., Ulupınar S. (2013). Enjektörün Hatalı Kullanımı ve Güvenli Enjektörler. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 17(1):13-20
- Endo, M., Hayashi, T., Kim, Y. A., & Muramatsu, H. (2006). Development and Application of Carbon Nanotubes. *Japanese Journal of Applied Physics*, 45(6A), 4883–4892. <https://doi.org/10.1143/jjap.45.4883>
- Fakhri, N., Wessel, A. D., Willms, C., Pasquali, M., Klopfenstein, D. R., MacKintosh, F. C., & Schmidt, C. F. (2014). High-resolution mapping of intracellular fluctuations using carbon nanotubes. *Science*, 344(6187), 1031–1035. <https://doi.org/10.1126/science.1250170>
- Fuller, E. J., Pan, D., Corso, B. L., Gul, O. T., & Collins, P. G. (2014). Mean free paths in single-walled carbon nanotubes measured by Kelvin probe force microscopy. *Physical Review B*, 89(24). <https://doi.org/10.1103/physrevb.89.245450>

- Gao, Y., Hou, M., Yang, R., Zhang, L., Xu, Z., Kang, Y., & Xue, P. (2019). Transdermal delivery of therapeutics through dissolvable gelatin/sucrose films coated on PEGDA microneedle arrays with improved skin permeability. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(47), 7515–7524. <https://doi.org/10.1039/c9tb01994d>
- Gao, Y., Hou, M., Yang, R., Zhang, L., Xu, Z., Kang, Y., & Xue, P. (2019). Highly Porous Silk Fibroin Scaffold Packed in PEGDA/Sucrose Microneedles for Controllable Transdermal Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 20(3), 1334–1345. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01715>
- Hamilton, J. G. (1995). Needle phobia: a neglected diagnosis. *Journal of Family Practice*, 41(2), 169–182.
- Hansu, T. A., Caglar, A., Sahin, O., & Kivrak, H. (2020). Hydrolysis and electrooxidation of sodium borohydride on novel CNT supported CoBi fuel cell catalyst. *Materials Chemistry and Physics*, 239, 122031. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122031>
- De Volder, M., & Hart, A. J. (2013). ChemInform Abstract: Engineering Hierarchical Nanostructures by Elastocapillary Self-Assembly. *ChemInform*, 44(27), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.201327234>
- Harvey, D. (2011). The enigma of capital and the crisis this time. In *Business as Usual* (pp. 89–112). <https://doi.org/10.18574/9780814723555-006>
- Hayward, A. S., Sano, N., Przyborski, S. A., & Cameron, N. R. (2013). Acrylic-Acid-Functionalized PolyHIPE Scaffolds for Use in 3D Cell Culture. *Macromolecular Rapid Communications*, 34(23–24), 1844–1849. <https://doi.org/10.1002/marc.201300709>
- He, H., Li, W., Lamson, M., Zhong, M., Konkolewicz, D., Hui, C. M., ... Matyjaszewski, K. (2014). Porous polymers prepared via high internal phase emulsion polymerization for reversible CO₂ capture. *Polymer*, 55(1), 385–394. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.08.002>
- Hendriks, F. M., Brokken, D., van Eemeren, J. T. W. M., Oomens, C. W. J., Baaijens, F. P. T., & Horsten, J. B. A. M. (2003). A numerical-experimental method to characterize the non-linear mechanical behaviour of human skin. *Skin Research and Technology*, 9(3), 274–283. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0846.2003.00019.x>
- Henry, S., McAllister, D. V., Allen, M. G., & Prausnitz, M. R. (1998). Micromachined needles for the transdermal delivery of drugs. In *Proceedings MEMS 98. IEEE. Eleventh Annual International Workshop on Micro Electro Mechanical Systems. An Investigation of Micro Structures, Sensors, Actuators, Machines and Systems* (Cat. No. 98CH36176 (pp. 494–498).
- Henry, S., McAllister, D. V., Allen, M. G., & Prausnitz, M. R. (1998). Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(8), 922–925. <https://doi.org/10.1021/js980042+>
- Hsu, C., Chen, Y., Tsai, C., & Kang, S. (2007). Fabrication of microneedles. 2007 2nd IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems. doi:10.1109/nems.2007.352099
- Ita, K. (2015). Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles—Potential and Challenges. *Pharmaceutics*, 7(3), 90–105. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7030090>

- İnternet: <https://app.biorender.com/> Erişim Tarihi: 26.05.2022
- İnternet: <https://microbiologyinfo.com/> Erişim Tarihi: 02.08.2022
- İnternet: <https://www.blender.org/> Erişim Tarihi: 02.08.2022
- Jeon, I., Yoon, J., Kim, U., Lee, C., Xiang, R., Shawky, A., ... Matsuo, Y. (2019). High-Performance Solution-Processed Double-Walled Carbon Nanotube Transparent Electrode for Perovskite Solar Cells. *Advanced Energy Materials*, 9(27), 1901204. <https://doi.org/10.1002/aenm.201901204>
- Jiang, X., Bin, Y., & Matsuo, M. (2005). Electrical and mechanical properties of polyimide–carbon nanotubes composites fabricated by in situ polymerization. *Polymer*, 46(18), 7418–7424. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.05.127>
- Kaushik, B. K., & Majumder, M. K. (2014). Carbon nanotube: Properties and applications. *Carbon Nanotube Based VLSI Interconnects*, 17-37. doi:10.1007/978-81-322-2047-3_2
- Zia, T. ul H., Khan, A. N., Hussain, M., Hassan, I., & Gul, I. H. (2016). Enhancing dielectric and mechanical behaviors of hybrid polymer nanocomposites based on polystyrene, polyaniline and carbon nanotubes coated with polyaniline. *Chinese Journal of Polymer Science*, 34(12), 1500–1509. <https://doi.org/10.1007/s10118-016-1867-4>
- Kim, D. H., Shin, H.-J., Lee, H. S., Lee, J., Lee, B.-L., Lee, W. H., ... Kim, J. M. (2011). Design of a Polymer–Carbon Nanohybrid Junction by Interface Modeling for Efficient Printed Transistors. *ACS Nano*, 6(1), 662–670. <https://doi.org/10.1021/nn2041472>
- Kim, S., & Kim, W.-J. (2022). Gel Chromatography for Separation of Single-Walled Carbon Nanotubes. *Gels*, 8(2), 76. <https://doi.org/10.3390/gels8020076>
- Kim, Y.-C., Park, J.-H., & Prausnitz, M. R. (2012). Microneedles for drug and vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(14), 1547–1568. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.005>
- Kinyanjui, J. M. (2009). The synthesis and systematic evaluation of modified polymeric foams and electrically conductive polyimide/carbon/metal films. UNLV Theses, Dissertations, Professional Papers, and Capstones. 1136. <http://dx.doi.org/10.34917/2511891>
- Kuche, K., Maheshwari, R., Tambe, V., Mak, K.-K., Jogi, H., Raval, N., ... Kumar Tekade, R. (2018). Carbon nanotubes (CNTs) based advanced dermal therapeutics: current trends and future potential. *Nanoscale*, 10(19), 8911–8937. <https://doi.org/10.1039/c8nr01383g>
- Kwon, T., Lee, G., Choi, H., Strano, M. S., & Kim, W.-J. (2013). Highly efficient exfoliation of individual single-walled carbon nanotubes by biocompatible phenoxylated dextran. *Nanoscale*, 5(15), 6773. <https://doi.org/10.1039/c3nr01352a>
- Lee, S. H., An, J. H., Kim, Y. J., & Lee, S. J. (2022). Electrically conductive foams via high internal phase emulsions with polypyrrole-modified carbon nanotubes: Morphology, properties, and rheology. *Polymer*, 242, 124600. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.124600>
- Liang, L., Zhao, Z. Q., Chen, Y., Ren, G. Y., Li, J. Y., & Guo, X. D. (2022). Some attempts to increase the amount of drug coated onto the microneedles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67, 102986. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102986>

- Liu, J., Jiang, D., Fu, Y., & Wang, T. (2013). Carbon nanotubes for electronics manufacturing and packaging: from growth to integration. *Advances in Manufacturing*, 1(1), 13–27. <https://doi.org/10.1007/s40436-013-0007-4>
- Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N., & Dai, H. (2007). Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*, 1(1), 50–56. <https://doi.org/10.1021/nn700040t>
- Lyon, B. J., Aria, A. I., & Gharib, M. (2014). Fabrication of carbon nanotube—polyimide composite hollow microneedles for transdermal drug delivery. *Biomedical Microdevices*, 16(6), 879–886. <https://doi.org/10.1007/s10544-014-9892-y>
- Markose, K. K., Jasna, M., Subha, P. P., Antony, A., & Jayaraj, M. K. (2020). Performance enhancement of organic/Si solar cell using CNT embedded hole selective layer. *Solar Energy*, 211, 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.solener.2020.09.024>
- Maschmann, M. R., Ehlert, G. J., Tawfick, S., Hart, A. J., & Baur, J. W. (2014). Continuum analysis of carbon nanotube array buckling enabled by anisotropic elastic measurements and modeling. *Carbon*, 66, 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2013.09.013>
- McLenon, J., & Rogers, M. A. M. (2019). The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 75(1), 30–42. <https://doi.org/10.1111/jan.13818>
- Melo, G. B., Cruz, N. F. S. da, Emerson, G. G., Rezende, F. A., Meyer, C. H., Uchiyama, S., ... Rodrigues, E. B. (2021). Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Progress in Retinal and Eye Research*, 80, 100862. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100862>
- Merum, S., Veluru, J. B., & Seeram, R. (2017). Functionalized carbon nanotubes in bio-world: Applications, limitations and future directions. *Materials Science and Engineering: B*, 223, 43–63. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2017.06.002>
- Mi, W., Lin, Y. S., & Li, Y. (2007). Vertically aligned carbon nanotube membranes on macroporous alumina supports. *Journal of Membrane Science*, 304(1-2), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2007.07.021>
- Mir, M., Permana, A. D., Tekko, I. A., McCarthy, H. O., Ahmed, N., Rehman, Asim. ur., & Donnelly, R. F. (2020). Microneedle liquid injection system assisted delivery of infection responsive nanoparticles: A promising approach for enhanced site-specific delivery of carvacrol against polymicrobial biofilms-infected wounds. *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119643. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119643>
- Mishra, R., Maiti, T. K., & Bhattacharyya, T. K. (2018). Development of SU-8 hollow microneedles on a silicon substrate with microfluidic interconnects for transdermal drug delivery. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 28(10), 105017. <https://doi.org/10.1088/1361-6439/aad301>
- Nasibulin, A. G., Anisimov, A. S., Pikhitsa, P. V., Jiang, H., Brown, D. P., Choi, M., & Kauppinen, E. I. (2007). Investigations of NanoBud formation. *Chemical Physics Letters*, 446(1-3), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.08.050>

- Niyogi, S., Hamon, M. A., Hu, H., Zhao, B., Bhowmik, P., Sen, R., ... Haddon, R. C. (2002). Chemistry of Single-Walled Carbon Nanotubes. *Accounts of Chemical Research*, 35(12), 1105–1113. <https://doi.org/10.1021/ar010155r>
- Odom, T. W., Huang, J.-L., Kim, P., & Lieber, C. M. (1998). Atomic structure and electronic properties of single-walled carbon nanotubes. *Nature*, 391(6662), 62–64. <https://doi.org/10.1038/34145>
- Pailler-Mattei, C., Bec, S., & Zahouani, H. (2008). In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests. *Medical Engineering & Physics*, 30(5), 599–606. doi:10.1016/j.medengphy.2007.06.011
- Handbook of polymer synthesis. (2005). *Choice Reviews Online*, 42(11), 42–649942–6499. <https://doi.org/10.5860/choice.42-6499>
- Prausnitz, M. R. (2004). Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), 581–587. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.023>
- Purohit, R., Purohit, K., Rana, S., Rana, R. S., & Patel, V. (2014). Carbon Nanotubes and Their Growth Methods. *Procedia Materials Science*, 6, 716–728. <https://doi.org/10.1016/j.mspro.2014.07.088>
- Purohit, R., Purohit, K., Rana, S., Rana, R. S., & Patel, V. (2014). Carbon Nanotubes and Their Growth Methods. *Procedia Materials Science*, 6, 716–728. <https://doi.org/10.1016/j.mspro.2014.07.088>
- Kuche, K., Maheshwari, R., Tambe, V., Mak, K.-K., Jogi, H., Raval, N., ... Kumar Tekade, R. (2018). Carbon nanotubes (CNTs) based advanced dermal therapeutics: current trends and future potential. *Nanoscale*, 10(19), 8911–8937. <https://doi.org/10.1039/c8nr01383g>
- Ramadi, K. B., Dagdeviren, C., Spencer, K. C., Joe, P., Cotler, M., Rousseau, E., ... Cima, M. J. (2018). Focal, remote-controlled, chronic chemical modulation of brain microstructures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(28), 7254–7259. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804372115>
- Sadeqi, A., Kiaee, G., Zeng, W., Rezaei Nejad, H., & Sonkusale, S. (2022). Hard polymeric porous microneedles on stretchable substrate for transdermal drug delivery. *Scientific Reports*, 12(1), 1853. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05912-6>
- Sam, E. D., Kucukayan-Dogu, G., Baykal, B., Dalkilic, Z., Rana, K., & Bengu, E. (2012). Simultaneous growth of self-patterned carbon nanotube forests with dual height scales. *Nanoscale*, 4(12), 3746. <https://doi.org/10.1039/c2nr30258f>
- Shen, K., Ran, F., Tan, Y., Niu, X., Fan, H., Yan, K., ... Kang, L. (2015). Toward interconnected hierarchical porous structure via chemical depositing organic nano-polyaniline on inorganic carbon scaffold for supercapacitor. *Synthetic Metals*, 199, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2014.11.034>
- Shirshova, N., Johansson, P., Marczewski, M. J., Kot, E., Ensling, D., Bismarck, A., & Steinke, J. H. G. (2013). Polymerised high internal phase ionic liquid-in-oil emulsions as potential separators for lithium ion batteries. *Journal of Materials Chemistry A*, 1(34), 9612. <https://doi.org/10.1039/c3ta10856b>
- Snyder, R. W., Thomson, B., Bartges, B., Czerniawski, D., & Painter, P. C. (1989). FTIR studies of polyimides: thermal curing. *Macromolecules*, 22(11), 4166–4172. <https://doi.org/10.1021/ma00201a006>
- Sonetha, V., Majumdar, S., & Shah, S. (2022). Step-wise micro-fabrication techniques of microneedle arrays with applications in transdermal drug delivery – A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 103119. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103119>

- Spadaccini, C. M., Mukerjee, E. V., Letts, S. A., Maiti, A., & O'Brien, K. C. (2011). Ultrathin polymer membranes for high throughput CO₂ capture. *Energy Procedia*, 4, 731–736. <https://doi.org/10.1016/j.egypro.2011.01.112>
- Stanca, M., Gaidau, C., Alexe, C.-A., Stanculescu, I., Vasilca, S., Matei, A., ... Constantinescu, R.-R. (2021). Multifunctional Leather Surface Design by Using Carbon Nanotube-Based Composites. *Materials*, 14(11), 3003. <https://doi.org/10.3390/ma14113003>
- Stoeber, B., & Liepmann, D. (2005). Arrays of hollow out-of-plane microneedles for drug delivery. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 14(3), 472–479. <https://doi.org/10.1109/jmems.2005.844843>
- Sully, R. E., Moore, C. J., Garelick, H., Loizidou, E., Podoleanu, A. G., & Gubala, V. (2021). Nanomedicines and microneedles: a guide to their analysis and application. *Analytical Methods*, 13(30), 3326–3347. <https://doi.org/10.1039/d1ay00954k>
- Tawfick, S., De Volder, M., Copic, D., Park, S. J., Oliver, C. R., Polsen, E. S., ... Hart, A. J. (2012). Engineering of Micro- and Nanostructured Surfaces with Anisotropic Geometries and Properties. *Advanced Materials*, 24(13), 1628–1674. <https://doi.org/10.1002/adma.201103796>
- Thirumal, V., Pandurangan, A., Jayavel, R., Krishnamoorthi, S. R., & Ilangoan, R. (2016). Synthesis of nitrogen doped coiled double walled carbon nanotubes by chemical vapor deposition method for supercapacitor applications. *Current Applied Physics*, 16(8), 816–825. <https://doi.org/10.1016/j.cap.2016.04.018>
- Wang, T., Jiang, D., Chen, S., Jeppson, K., Ye, L., & Liu, J. (2012). Formation of three-dimensional carbon nanotube structures by controllable vapor densification. *Materials Letters*, 78, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.03.059>
- Wang, T., Jiang, D., Chen, S., Jeppson, K., Ye, L., & Liu, J. (2012). Formation of three-dimensional carbon nanotube structures by controllable vapor densification. *Materials Letters*, 78, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.03.059>
- Xiang, L., Xia, F., Jin, W., Zeng, X., Liu, F., Liang, X., & Hu, Y. (2020). Carbon nanotube dual-material gate devices for flexible configurable multifunctional electronics. *Carbon*, 161, 656–664. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2020.01.084>
- Xie, S., Li, W., Pan, Z., Chang, B., & Sun, L. (2000). Mechanical and physical properties on carbon nanotube. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 61(7), 1153–1158. [https://doi.org/10.1016/s0022-3697\(99\)00376-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3697(99)00376-5)
- Yang, G., Chen, Q., Wen, D., Chen, Z., Wang, J., Chen, G., ... Gu, Z. (2019). A Therapeutic Microneedle Patch Made from Hair-Derived Keratin for Promoting Hair Regrowth. *ACS Nano*, 13(4), 4354–4360. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b09573>
- Yu, W. (1999). The mechanical properties of leather in relation to softness. University of Leicester. 203.
- Zhai, Y., Yang, Q., Zhu, R., & Gu, Y. (2007). The study on imidization degree of polyamic acid in solution and ordering degree of its polyimide film. *Journal of Materials Science*, 43(1), 338–344. <https://doi.org/10.1007/s10853-007-1697-4>

- Zhang, D., Ryu, K., Liu, X., Polikarpov, E., Ly, J., Tompson, M. E., & Zhou, C. (2006). Transparent, Conductive, and Flexible Carbon Nanotube Films and Their Application in Organic Light-Emitting Diodes. *Nano Letters*, 6(9), 1880–1886. <https://doi.org/10.1021/nl0608543>
- Zhang, Y., & Riduan, S. N. (2012). Functional porous organic polymers for heterogeneous catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, 41(6), 2083–2094. <https://doi.org/10.1039/c1cs15227k>
- Zhao, X., Wu, H., Yang, L., Wu, Y., Sun, Y., Shang, Y., & Cao, A. (2019). High efficiency CNT-Si heterojunction solar cells by dry gas doping. *Carbon*, 147, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.02.078>
- Zhu, D. D., Wang, Q. L., Liu, X. B., & Guo, X. D. (2016). Rapidly separating microneedles for transdermal drug delivery. *Acta Biomaterialia*, 41, 312–319. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.06.005>
- Zhu, Y., Li, N., Lv, T., Yao, Y., Peng, H., Shi, J., ... Chen, T. (2018). Ag-Doped PEDOT:PSS/CNT composites for thin-film all-solid-state supercapacitors with a stretchability of 480%. *Journal of Materials Chemistry A*, 6(3), 941–947. <https://doi.org/10.1039/c7ta09154k>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Nur ÜNVER

Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi/Kimya	2022
Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya	2019
Lise	Yavuz Sultan Selim Anadolu Lisesi	2014

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2021-Devam ediyor	Kalyon PV	Kalite Kontrol Uzman Yardımcısı
2018-2019	Gazi Üniversitesi	Öğrenci Asistanlığı

Yabancı Dil

İngilizce, Almanca

Yayınlar

Unver N., Odabas S., Demirel Birlik G., Gul O.T., "Hollow Microneedle Array Fabrication with Rational Design to Prevent Skin Clogging in Transdermal Drug Delivery", ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-zwssl (2022)

Hobiler

Kitap okumak, karikatür çizimi, yoga yapmak.



