



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANTİMİKROBİYAL ETKİYE SAHİP NANOFİBER
TASARIMLI YARA YANIK ÖRTÜ MATERYALİ ÜRETİMİ**

DOKTORA TEZİ

Serap ALTINDAĞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mesut ŞAM

AKSARAY, 2022

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 142325603 numaralı Doktora öğrencisi, Serap ALTINDAĞ tarafından hazırlanan “**ANTİMİKROBİYAL ETKİYE SAHİP NANOFİBER TASARIMLI YARA YANIK ÖRTÜ MATERYALİ ÜRETİMİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi. Mesut ŞAM

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. İbrahim ÖRÜN

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Ahmet ÇABUK

Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Doç. Dr. Fazilet Özlem ALBAYRAK

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Doç. Dr. Eylem GÜVEN

Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 28/06/2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduđum bu çalıřmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı dűőecek bir yol ve yardıma bařvurmaksızın yazdıđımı, yararlandıđım eserlerin kaynakçada gűsterilenlerden olduđuunu, çalıřmamda kullandıđım verilerin orijinalliđini ve her tűrlű intihalden uzak olduđuunu beyan ederim.

Enstitű tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tűm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Serap ALTINDAĞ

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu araştırmanın ders, laboratuvar analizleri, tez yazım ve tezin uluslararası kongrelerde sunulmaları aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve daima yanımda olan danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mesut ŞAM'a,

Yine ders aşamasında ve laboratuvar analizleri aşamasında bilgi ve birikimlerinden çok şeyler öğrendiğim Sayın Doç. Dr. Eylem GÜVEN'e,

Yine ders aşamasında ve laboratuvar analizleri aşamasında bilgi ve birikimlerinden çok şeyler öğrendiğim Sayın Prof. Dr. İbrahim ÖRÜN'e

Yine tez çalışmamın elektrosin üretimi aşamasında bana yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, çalışmanın ilerleyişini ilgiyle takip eden tüm TİK ve jüri üyelerime,

Yine çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen annem Emine UZ'a,

Ayrıca bu çalışmanın yapılması sürecinde manevi desteğini esirgemeyen eşim Murat ALTINDAĞ'a,

Son olarak, bana moral vererek destek olan, öğrenim hayatımın her evresinin bana kazandırdığı canım arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Serap ALTINDAĞ
AKSARAY, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	.vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	.vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler	2
1.1.1 Elektrospın üretim tekniği	2
1.1.2 Elektrospın pansumanların özellikleri	2
1.1.3 Elektrospinning çalışma parametreleri	5
1.1.4 Elektrospinningi etkileyen faktörler	5
1.1.4.1 Polimer çözeltinin özellikleri	5
1.1.4.1.1 Çözüm parametreleri	5
1.1.4.1.2 Bağlı moleküler kütle	6
1.1.4.1.3 Viskozite	6
1.1.4.1.4 Yüzey gerilimi	7
1.1.4.1.5 İletkenlik / yüzey yük yoğunluğu	7
1.1.4.1.6 Solventler özelliği	7
1.1.4.1.7 Polimer çözeltisinin sıcaklığı	8
1.1.4.2 İşlem parametreleri	8
1.1.4.2.1 Uygulanan gerilim	8
1.1.4.2.2 Çözelti akış hızı	9
1.1.4.2.3 Lif alma mesafesi	9
1.1.4.2.4 Alıcı cihaz	9
1.1.4.3 Çevresel parametreler	10
1.1.4.3.1 Sıcaklık	10
1.1.4.3.2 Nem	10
1.1.4.3.3 Hava basıncı	11
1.1.4.4 Taylor konisi	11
1.1.4.5 Elektrospın çözeltilerinin hazırlanması	12
1.1.4.6 Elektrospının kurulum ve esasları	13
1.1.4.7 Polimerikten kompozit ve seramik nanofiberlere	13
1.1.4.8 Katıdan gözenekli nanofiberlere	15
1.1.4.9 Katıdan oyuk/çukur nanofiberlere	16
1.1.4.10 Rastgeleden tek eksenli olarak hizalanan nanofiberlere	17
1.1.4.11 Nanofiberlerin yara örtü malzemesi olarak kullanımları	18
1.1.4.12 Doku mühendisliği uygulamaları	19
1.1.5 Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	19
1.1.5.1 Yara iyileşme fazları	21
1.1.6 Modern yara örtüleri	23
1.1.6.1 Modern yara örtülerinin sınıflandırılması	23
1.1.6.2 Biyouyumluluk	24

1.1.7 Yara sargı malzemeleri.....	24
1.1.7.1 Yara sargısında nanofiber.....	24
1.1.7.1.1 Yara pansuman olarak nanofiberlerin avantajları	25
1.1.7.1.2 Eksüdatların yaradan emilmesi	25
1.1.7.1.3 Nemli bir çevrenin ve geçirgenliğin muhafaza edilmesi.....	25
1.1.7.2 İlaç kontrollü salım.....	26
1.1.7.3 Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerik sistemler.....	26
1.1.7.3.1 Sargı bezinde esneklik	26
1.1.7.3.2 Scar-free	27
1.1.8 Nanofiber üretim teknikleri	27
1.1.8.1 Faz ayrımı.....	27
1.1.8.2 Elektrospinning	28
1.1.8.3 Doku onarımı.....	28
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
3.1 Materyal.....	33
3.1.1 Kimyasallar ve cihazlar	33
3.1.2 İpek fibroinlerinin serisinden uzaklaştırılması, İpek saflaştırma	33
3.1.3 Polimerik nanofibriler yapıların hazırlanması.....	33
3.1.4 Elde edilen ipek/naylon-6 nanofibriler membranların karakterizasyonu ..	34
3.1.5 Hazırlanan ipek/naylon-6 nanofibriler membranların modifikasyonu.....	34
3.1.6 Şişme davranışı.....	35
3.1.7 Şişme davranışı (Sonuç).....	35
3.1.8 Polimerik nanofibriler yapıların biyolojik uyumluluklarının incelenmesi	35
3.1.9 Antibiyotik duyarlılık testi	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	37
4.1 Nanofibriler Membranların Karakterizasyonu	37
4.2 Sentezlenen Membranın Antibakteriyel Aktivite Testleri.....	37
4.3 İn Vitro Biyodegradasyon Çalışmaları.....	43
4.4 Şişme Deneyler.....	45
4.5 MTT Test Sonuçları	46
4.6 BET Yüzey Analizi	47
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	63

DOKTORA TEZİ
ANTİMİKROBİYAL ETKİYE SAHİP NANOFİBER TASARIMLI YARA
YANIK ÖRTÜ MATERYALİ ÜRETİMİ

Serap ALTINDAĞ

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mesut ŞAM

ÖZET

Yapılan bu tez ile ipek kozasından elde edilecek saf ipek elektrospin tekniği ile nanofiber membranlara dönüştürülecek ve membranlara antibakteriyel etki kazandırmak amacı ile sipinlenecek polimer çözeltisine lizozim eklenerek lizozim ve ipek polimerinin beraber püskürtülmesi sağlanmıştır. Lizozim içeren ipek nanofibermembran üzerine selenyum çöktürülerek antimikrobiyal etkinin artırılması sağlanmıştır. Bu sayede Gram pozitif hücrelerin peptidoglikan yapısına etki ederek antimikrobiyal etkiye sahip olan fakat gram negatif hücrelerin hücre duvarındaki lipopolisakkarit tabaka nedeni ile lizozimin antimikrobiyal etki gösterememesinden dolayı lipopolisakkarit tabakaya zarar verdiği literatürde rapor edilmiş olan selenyum membran üzerine çöktürülerek hem gram negatif hem gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili bir yara yanık örtü materyali sentezi gerçekleştirilmiştir. Klasik yara yanık örtü materyallerinin antimikrobiyal etkiye sahip olmaması nedeniyle yara bölgesinde oluşan enfeksiyonlar yaralı dokunun iyileşme sürecini geciktirmektedir. Tez kapsamında yapılan çalışmalar ile sistem ile hem yaralı bölge sentezlenen membran ile bir sargı bezi gibi sarılarak yaralı bölgenin izole edilmesi sağlanmıştır. Ayrıca sargı bezi olarak kullanılacak materyalin anti bakteriyel özellikte olması sağlanarak iyileşme sürecinin hızlanması için yeni bir materyalin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nanoteknoloji, Polimer, Yara Yanık Örtü Materyali.

Haziran, 2022; 64 sayfa

M. Sc. THESIS

PRODUCTION OF NANOFIBER DESIGNED WOUND BURNS COVER MATERIAL WITH ANTIMICROBIAL EFFECT

Serap ALTINDAĞ

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology**

Supervisor: Asist. Prof. Dr. Mesut ŞAM

ABSTRACT

With this thesis, pure silk obtained from silk cocoon will be converted into nanofiber membranes by electrospinning technique, and lysozyme and silk polymer have been sprayed together by adding lysozyme to the polymer solution to be spun in order to give the membranes an antibacterial effect. The antimicrobial effect was increased by precipitation of selenium on the silk nanofiber membrane containing lysozyme. In this way, selenium, which has an antimicrobial effect by affecting the peptidoglycan structure of gram-positive cells, but has been reported in the literature to damage the lipopolysaccharide layer due to the lipopolysaccharide layer on the cell wall of gram-negative cells, has been reported to damage the lipopolysaccharide layer, thereby precipitating on the membrane and acting effectively against both gram-negative and gram-positive microorganisms. Wound burn dressing material synthesis was performed. Infections occurring in the wound area delay the healing process of the injured tissue, since conventional wound and burn dressing materials do not have an antimicrobial effect. With the studies carried out within the scope of the thesis, the injured area was isolated by wrapping the injured area with the synthesized membrane like a bandage. In addition, a new material was synthesized to accelerate the healing process by ensuring that the material to be used as a bandage has antibacterial properties.

Keywords: Nanotechnology, Polymer, Wound Dressing Material.

June, 2022; 64 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Elektrospin cihazının basit şematik gösterimi.....	2
Şekil 1.2. Elektro-eğirme sisteminin şematik gösterimi.....	3
Şekil 1.3. Elektrospinleme alma cihazları gösterimi.....	10
Şekil 1.4. İğne ucunda Taylor konisinin oluşumunu gösteren bir resim (a)Yarı küresi polimer yüzey şekli, (b) taylor konisi oluşumu, (c) stabil polimer çıkışı, (d) stabil olmayan polimer çıkışı.....	11
Şekil 1.5. Taylor konisinin oluşumuna etki eden kuvvetlerin şematik gösterimi.....	12
Şekil 1.6. Elektro spin işleminin çalışma prensibini gösteren bir resim.....	12
Şekil 1.7. A.B.C.D.E. Kompozit nanobantların tipik bir tarama (SEM) görüntüsü	14
Şekil 1.8. Elektrospin yöntemiyle nanofiber üretiminin şematik gösterimi.....	15
Şekil 1.9. (A) İplik memesinin şematik gösterimi. Koaksiyel elektrospinleme. (B) TiO ₂ oyuk nanofiber oyukların SEM görüntüsü.....	16
Şekil 1.10. (1.2.3.) Elektroeğirme yöntemiyle üretilmiş çok katmanlı tübüler grefte ait SEM görüntüleri.....	19
Şekil 1.11. Yara iyileşme fazları.....	22
Şekil 4.1. Nanofiberler membranların kopma uzama eğrisi.....	37
Şekil 4.2. Sentezlenen nanofiber membranın distile su ortamındaki % şişme dinamiği.....	37
Şekil 4.3. Nanofiber membranın ATR-FTIR Spektrumu.....	38
Şekil 4.4. İpek/naylon-6 blend nanofiber membranların XPS analiz grafiği.....	38
Şekil 4.5. Nanofiber membranların sem görüntüleri.....	39
Şekil 4.6. <i>E coli</i> antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları.....	40
Şekil 4.7. <i>Staphylococcus aureus</i> antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları.....	41
Şekil 4.8. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları.....	41
Şekil 4.9. <i>Candida albicans</i> antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları.....	42
Şekil 4.10. Metisiline dirençli bakterilerin % canlılıkları.....	42
Şekil 4.11. Vankomisine dirençli bakterilerin % canlılıkları.....	43
Şekil 4.12. Nanofiber yapıların in-vitro biyodegradasyon sonuçları.....	44
Şekil 4.13. Farklı pH'larda şişme deneyi.....	45
Şekil 4.14. Farklı sıcaklıklarda şişme deneyi.....	46
Şekil 4.15. MTT yüzde (%) canlılık sonuçları.....	46
Şekil 4.16. BET yüzey analizi sonuçları.....	47

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Elektrospin yöntemine etki eden parametreler.....	4
Çizelge 1.2. Parametrelerin fiber morfolojisine etkisini gösteren tablo.....	4
Çizelge 1.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	20
Çizelge 4.1. Antibakteriyel aktivite testleri zon çapları	45



SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Alternatif gerilim
ASTM	Amerikan tekstil standartları
ATCC	American type culture collection
ATR	Zayıflatılmış toplam yansıma
CHL	Siprofloksasin hidroklorür
DBC	Dibütirilkitin
DC	Doğru akım
ECM	Doğal ekstraselüler matriksler
ECSS	Elektrospun kollajen cilt ikameleri
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ES	Elektrospin
FCSS	Kollajen iskeleleri
FD	Dondurularak kurutulmuş
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
GM-CSF	Granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GSE	Üzüm çekirdeği ekstresi
HCL	Hidroklorik asit
hGH	İnsan büyüme hormonu
HF	İnsan dermal fibroblastları
HK	Epidermal keratinosit
HNO₃	Nitrik asit
H₂SO₄	Sülfürik asit
MOF	Metal-organik çerçeve malzemeleri
NCCLS	National committee for clinical laboratory standards
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PCL	Polikaprolakton
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PEO	Polietineloksit
PET	Polietilen tereftalat
PLA	Polilaktikasit
PVA	Polivinil alkol
PVB	Polivinil borat
PVP	Poli vinilpirolidon
PU	Poliüretan
RGC	Retina ganglion hücresi
rhG-CSF	Recombinant insan granulosit koloni uyarıcı faktör
SOD	Süperoksit dismutaz
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
TFA	Trifloroasetik asit
TG	Termogravimetrik
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
XPS	X-ışını fotoelektron spektroskopisi
ZnO	Çinko oksit

1. GİRİŞ

Geçmişten günümüze insanlar yara yanık tedavisinde çeşitli yara yanık örtü materyallerinden faydalanmışlardır. Geçmişte, bal macunları, hayvansal yağlar ve bitki lifleri gibi farklı yara pansuman malzemeleri kullanılmıştır. Günümüzde en basit pansumanlar (Örneğin, gazlı bezler) iyileşme için oksijen ve sıvı değişimine izin verirken, mekanik travma ve mikrobiyal enfeksiyon yaranması için yaygın olarak kullanılır. Bu nedenle, bunlar enfekte olmamış sayısız yüzeysel yaralar için veya daha gelişmiş pansumanlar için bir destek olarak uygulanabilir. Yara bandajlarının bir başka kategorisi (Örneğin, hidrokolloidler), yaranın iyileşmesi için gerekli olan uygun bir nemli ortamı temin etme yeteneğine sahiptir. Yakın zamanda, yeni geliştirilen biyopolimer materyalleri, işleme teknikleri ve biyoaktif materyalleri birleştirme yeteneği ile, yara pansuman teknolojisi, enfeksiyonları önleme ve yaranın daha hızlı iyileşmesini sağlamasıyla daha önemli hale gelmiştir (Abrigo vd., 2014). Araştırmacılar, biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen ve sağlıklı dokunun hızla depolanmasını aktif olarak destekleyip tamamlayabilen çeşitli sentetik ve doğal polimerlerin kullanımıyla duyulmamış özelliklere ve gelişmişliğe sahip yara bandajlarının geliştirilmesi için yeni zirveler hedefliyorlar (Mogoşanu vd., 2014). Dahası bu tür materyallerin ve polimerlerin nano ölçeğinde kullanılması, amaçlanan hedef için değerli olan yüksek yüzey alanı ve nanoporozite gibi benzeri görülmemiş özelliklere sahiptir (Abrigo vd., 2014). Bu amaç göz önüne alındığında araştırmacılar, lifleri büyüme faktörleri, vitaminler ve sağlıklı bir iyileşme sürecini teşvik ettiği bilinen diğer biyomoleküller ile birleştirerek farklı kompozisyonlar yaratmak için farklı teknikler kullanıyor ve geliştiriyor (Choi vd., 2011; Fan vd., 2012). Nanofiberler kendi kendine montaj veya faz ayrımı gibi farklı tekniklerle oluşturulabilir. Bununla birlikte, electrospinning, basitliği, maliyet etkinliği ve çok yönlülüğü nedeniyle en sık seçilir (Abrigo vd., 2014). Elektrospin paspasların hücre solunumunu stimüle ettiği, hücre göçünü ve proliferasyonunu, hemostazı, gaz geçirgenliğini, eksudatı absorbe ettiği kanıtlanmıştır (Kumbar vd., 2008; Zhong vd., 2010).

Yüzyılı aşkın bir süre önce, güçlü bir elektrik alanının etkisinde viskoelastik bir sıvıdan ultra ince liflerin çekilebileceği keşfedildi. Elektrospinning olarak bilinen bu teknik, birçok araştırmacı tarafından yeniden keşfedildi (Boys, 1887; Taylor, 1969).

Elektrospinning, elektrospinning sıvısını germek için elektrostatik bir kuvvet kullanarak mikro fiberleri veya nano fiberleri hazırlama yöntemidir. Elektrospinning, çeşitli polimerlerden ve kompozitlerden kesintisiz elyaf üretmeyi basit bir şekilde yapabilme kabiliyeti nedeniyle birçok alanda büyük ilgi görmüştür. Elektrospun nano elyaflar, çeşitli kimyasal kompozisyonlar, kolayca ayarlanabilir yapı, ayarlanabilir çap, yüksek yüzey alanı, yüksek gözeneklilik ve iyi gözenek bağlanabilirliği gibi birçok özelliğe sahiptir, bu da biyomedikal alanında geniş uygulama olanakları sağlar (Sun vd., 2019).

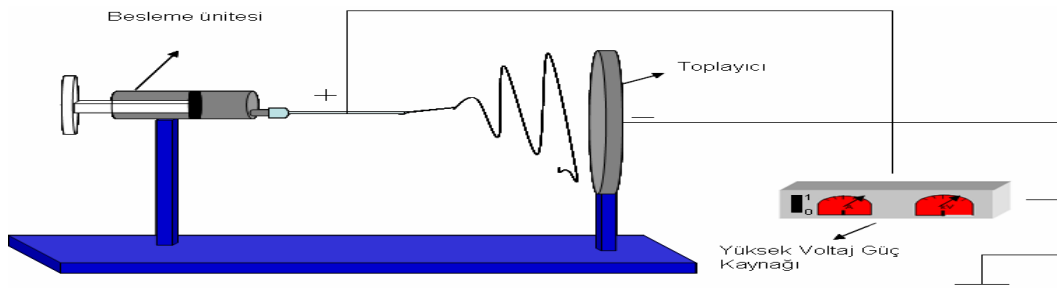
Yara iyileşmesi uygulamalarındaki elektrospun nano lifli yapı iskeleleri, çeşitli doğal, sentetik ve kompozit polimerler kullanılarak ve liflerin aktif maddeler ve bitkisel moleküller ile işlevselleştirilmesi kullanılarak iyi bir şekilde gösterilmiştir (Manoukian vd., 2016; Norouzi vd., 2015).

Elektrospun yapı iskelelerinin hücre göçünü ve çoğalmasını arttırdığı, böylece üç boyutlu doku oluşumlarını desteklemek için uygun yapılar olduğu gösterilmiştir (Murugan vd., 2006).

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Elektrospun üretim tekniği

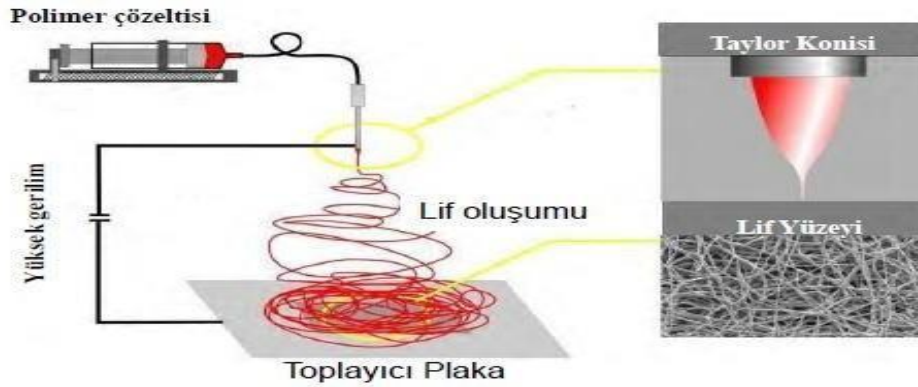
Polimer çözeltilerinden nanofiber üretimi için en sık kullanılan yöntem elektrospun (elektroegirme) yöntemidir. Elektrospun yöntemi, akışkanlar dinamiği, polimer kimyası, temel fizik, elektrik fizigi, makine ve tekstil mühendisliği disiplinlerini barındıran multi disiplinler bir yöntemdir. Elektrospun yöntemi için gerekli deney düzeneği Şekil 1.1 temel olarak önemli üç ana parçadan oluşmaktadır.



Şekil 1.1. Elektrospun cihazının basit şematik gösterimi.

Antimikrobiyal nanoliflerin üretim şekilleri iki yöntemle yapılabilir. İlk yöntem, genellikle polimerlerden ve antimikrobiyal maddelerden oluşan öncü çözeltileri veya süspansiyonları elektro eğirme yöntemiyle tek adımda antimikrobiyal nanolifler üretmektir. Antimikrobiyal bileşiklerle yüklü homojen öncü çözeltilerin veya süspansiyonların oluşumu sürekli ve pürüzsüz elektroegirilen nanolifler üretewbilmek için oldukça önemlidir. Antimikrobiyal ajanlar, öncü çözeltilerinin elektroegirilebilirliğinde hayati bir rol oynayan viskozite ve iletkenlik gibi elektroegirme çözeltilerinin özelliklerini etkileyebilir. İkinci yöntem iki basamaktan oluşur: ilki elektroegirme ile polimerik nanoliflerin üretilmesi ve sonrasında antimikrobiyal malzemelerle nanoliflerin işlevselleştirilmesi gerçekleştirilmiştir (Song vd., 2017).

Aşağıda Şekil 1.2’de Elektro-eğirme sisteminin şematik gösterimi mevcuttur. Her iki yöntem de kullanılarak başarılı bir şekilde nanofiber membranlar üretilebilir. Şekil 1.2’de elektrosin eğirme sistemini şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Elektro-eğirme sisteminin şematik gösterimi.

Elektrosin (elektroegirme) yöntemine etki eden 3 temel parametre vardır. Bunlar;

1. Çözelti özellikleri
2. Proses değişkenleri
3. Çevre koşulları

Çizelge 1.1’de Elektrospin yöntemine etki eden parametreler gösterilmiştir. Çizelge 1.2’de Parametrelerin fiber morfolojisine etki eden tablo gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Elektrospin yöntemine etki eden parametreler.

Çözelti Özellikleri	Proses Değişkenleri	Çevre Koşulları
Moleküler ağırlık ve vizkozite	Uygulanan voltaj	Sıcaklık
Yüzey gerilimi	Çözelti besleme hızı	Nem
Elektrik iletkenliği	Çözelti sıcaklığı	Basınç
Çözücünün dielektrik sabiti ↑	Toplayıcı iğne mesafesi	Atmosfer cinsi

Çizelge 1.2. Parametrelerin fiber morfolojisine etkisini gösteren tablo.

Parametre	Fiber Morfolojisine Etkisi
Uygulanan voltaj ↑	Fiber çapı başlangıçta ↑sonra ↓
Akış hızı ↑	Fiber çapı (çok fazla akış hızı varsa boncuk oluşumu gözlenir) ↑
Kapiller ve toplayıcı ↑ Arası uzaklık	Fiber çapı (belli aralıkta)
Polimer konsantrasyonu ↑	Fiber çapı ↑ (belli bir aralıkta)
Çözelti iletkenliği ↑	Fiber çapı ↓ (geniş çap dağılımı)
Çözücü uçuculuğu ↑	Yüzeyde gözenekler oluşur ve yüzey alanı genişler

Elektrospin membranlar son 20 yılda yara örtüsü uygulamaları için yoğun olarak araştırılan potansiyel bir ileri teknolojidir. Elektrospin membranların, onları yara iyileştirici cihazlar olarak kullanım için ideal kılan birçok avantajı vardır, çünkü

bakteriyel penetrasyon ve biyofilm oluşumuna karşı fiziksel bir bariyer sağlayan artan yüzey alanı bakımından büyük avantajlar sağlar, ancak yine de yara iyileşmesi için gerekli oksijen ve gaz transfer özelliklerini korurlar (Dart vd., 2019).

1.1.2 Elektrospin pansumanların özellikleri

Elektrospinleme, düşük maliyetli, basit ve ileriye dönük bir teknik olmasının yanı sıra, diğer özelliklere kıyasla erimiş halde şişirilmiş, faz ayrılması, kendinden montajlı veya şablon sentezi ile karşılaştırıldığında, bunları yara sargıları için uygun hale getiren, sürekli özelliklere sahip sürekli nano elyafların üretimine izin verir (Zhang vd., 2005b). Modern yara örtüleri, yaralı bölgeyi tekrarlanan travma ve enfeksiyondan koruma temel işlevinden ayrı olarak yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiştir (Abrigo vd., 2014; Lannutti vd., 2007; Liang vd., 2007) İdeal pansumanların hemostatik olmak, eksüdayı absorbe etmek, nem dengesini korumak, mikroorganizmalara karşı korumak, yaralı bölgeye uyum sağlamak, hiçbir acıya neden olmamak ve düşük maliyetli olmak üzere belirli özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir (Abrigo vd., 2014; Jones ve Grey, 2006). Üretim için kullanılan malzemeye bağlı olarak, elektrospinleşen nano elyaf paspaslar tüm bu taleplere cevap verebilirken yara iyileşmesinde avantaj sağlamaktadır (Felgueiras, 2017).

1.1.3 Elektrospinning çalışma parametreleri

Elektrospinning işlemi sırasında lif oluşumunu etkileyen birkaç kontrol edilebilir sentez parametresi vardır. Bunlar üç ana gruba ayrılabilir: çözüm, işleme ve çevre parametreleri. Bu parametrelerin kontrolü, istenen bir morfoloji ve çapa sahip nanofiberlerin imal edilmesine imkân verecektir (Kanani ve Bahrami, 2010).

1.1.4 Elektrospinningi etkileyen faktörler

1.1.4.1 Polimer çözeltinin özellikleri

1.1.4.1.1 Çözüm parametreleri

Konsantrasyon liflerin üretimi için, çözeltinin konsantrasyonu kritik nokta olarak adlandırılan minimum bir değerin üzerinde olmalıdır. Bu minimum noktanın üstünde boncuklar varlığında lifler de gözlemlenecektir. Çözeltinin konsantrasyonu arttıkça, boncuklar kaybolmaya başlar ve iğ benzeri elyaflar elde edilir. Konsantrasyon artışı iğ benzeri elyafların kaybolmasına ve düzgün elyafların oluşmasına neden olur; bu da

çözeltinin optimum konsantrasyonudur. Daha fazla konsantrasyon artışı, iğnenin ucundan çözelti ejeksiyon sürekliliğinin engellenmesine neden olur ve daha büyük elyaflar oluşur (Haghi ve Akbari, 2007; Sukigara vd., 2003).

1.1.4.1.2 Bağlı moleküler kütle

Polimerin nispi moleküler kütlesi, elektrospınleşmeyi etkileyen önemli bir parametredir. Çünkü elektrospinning çözeltisinin reolojik ve elektriksel özelliklerini doğrudan etkiler. Fiberler, yalnızca polimer bağlı moleküler kütlesi belirli bir değere ulaştığında elektrospınle hazırlanabilir. Düşük moleküler kütleli polimerler, elektrospınleme işlemi sırasında boncuklar oluşturma eğiliminde olurken, polimerlerin moleküler kütlesinin arttırılması, boncuk sayısını azaltabilir ve tekdüze çaplı fiberler oluşturabilir (Choi vd., 2019).

1.1.4.1.3 Viskozite

Viskozite, nanofiber morfolojisini etkileyen bir diğer faktördür ve çözeltinin konsantrasyonuna ve polimerin molekül ağırlığına bağlıdır. Düşük çözelti viskozitesi süreksiz fiberler verir ve viskoziteyi arttırmak, pürüzsüz ve sürekli elyaf optimum viskozitede elde edilinceye kadar lif morfolojisini arttıracaktır. Viskozitede daha fazla bir artış, iğnenin ucundan çözeltinin sert bir şekilde dışarı atılmasına neden olur (Bhardwaj ve Kundu, 2010; Pillay vd., 2013).

Polimer moleküler zincirlerinin çözelti içine dolanması, çözeltinin, elektrospınleme ile elyafların hazırlanması için gerekli bir koşul olan belirli bir viskoziteye ulaşmasına neden olur. Polimerin nispi moleküler kütlesi arttıkça, polimer moleküler zincirinin çözelti içine karışması için elverişli olan moleküler uzunluk da uzar ve çözeltinin viskozitesi artar. Polimerin nispi moleküler kütlesi belirlendiğinde, çözeltinin konsantrasyonu, polimer moleküler zincirinin çözeltideki dolaşmalarını etkileyen önemli bir faktör haline gelir. Polimer çözeltisinin konsantrasyonu arttıkça, çözeltinin viskozitesi artacaktır. Nano fiberler, polimer çözeltisinin viskozitesinin, elektrospınleme sırasında belirli bir optimum aralıkta kontrol edilmesiyle oluşturulabilir. Polimer çözeltisinin viskozitesi, elektrospun elyaflarının morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Fong ve Reneker, 1999).

1.1.4.1.4 Yüzey gerilimi

Solüsyonun yüzey gerilimi, elektrospinlemeyi etkileyen önemli bir faktördür. Elektrospinleme işleminde, yüklü polimer çözeltisinin veya jetin yüzeyindeki elektrostatik itici kuvvet, yüzey geriliminden daha büyük olmalıdır (Sun vd., 2019). Yüzey gerilimi, çözeltinin çözücü bileşimine bağlıdır ve farklı çözücüler farklı yüzey gerilimi ile sonuçlanır. Yüksek yüzey gerilimi, elektrospinning proseslerden ziyade jetlerin instabilitesine ve elektrosprey olarak damlacıkların oluşumuna neden olur. Bu nedenle boncuksuz elyaf elde etmek için çözeltinin yüzey gerilimini azaltmak gerekir. Daha düşük yüzey gerilimi, nanolif elde etmek için her zaman işe yaramazsa da nano fiberlerin elde edilebileceği elektrospinning penceresinin alt ve üst sınırlarının ayarlanması gerekmektedir (Haghi ve Akbari, 2007; Pham vd., 2006; Zhang vd., 2005a).

1.1.4.1.5 İletkenlik / yüzey yük yoğunluğu

Bir polimer çözeltisinin iletkenliği, polimer çözeltisinin elektrifikasyon kabiliyeti ile ilgilidir. Bir polimer çözeltisinin iletkenliği, taşınan elektrik miktarının artmasıyla artar ve iletkenlik, elektrospun liflerinin morfolojisini doğrudan etkiler (Sun vd., 2019). Çözelti iletkenliği, polimer ve çözücü türüne ve iyonize olabilen tuzlara göre düzenlenir. Elektrik iletkenliğinde bir artış ile nanofiberlerin çapı azalırken, elektriksel iletkenlikteki bir azalma boncuklara neden olur, çünkü elektriksel kuvvetler tekdüze lifleri oluşturmak için jetin uzamasına sebep olacak kadar yetersiz olacaktır. Çözeltinin iletkenliğinde bir artışın daha ince lifler oluşturduğu ve jet yarıçapının çözeltinin elektriksel iletkenliğinin küp köküyle ters orantılı olduğu belirlenmiştir (Bhardwaj ve Kundu, 2010; Haghi ve Akbari, 2007).

1.1.4.1.6 Solventler özelliği

İletkenlik, uçuculuk ve çözücünün polimerlere çözünürlüğü gibi çözücülerin özellikleri, elektrospinleme işleminin ve ayrıca elektrospun liflerinin morfolojisini etkiler. Elektrospinleme elyafının çapı, solventin iletkenliğinin artmasıyla azalır. Çözücü uçuculuğu çok hızlı olduğunda dönen memenin tıkanması kolaydır, hazırlanmış lifler çözücü uçuculuğu çok yavaş olduğunda yapışma eğilimindedir. Solventlerin uçuculuğu ayrıca yüzey pürüzlülüğü, gözenekli yapı, yassı çap gibi liflerin morfolojisini ve yapısını da etkiler. Çözücünün polimere çözünürlüğü, elektrospinleme çözeltisinin viskozitesini ve

yüzey gerilimini etkiler, böylece bükülebilirliklerini etkiler. Uygun elektrospinleme çözücüsü iyi uçuculuğa, uygun buhar basıncı ve kaynama noktasına polimerlere uygun çözünürlüğe sahip olmalıdır. Eğirme işleminde, elektrospin elyaf yapılarını ayarlamak için elektrospinleme çözeltilerinin özelliklerini ayarlamak için harmanlama çözücülerinin stratejisi her zaman benimsenmiştir (Sun vd., 2019).

1.1.4.1.7 Polimer çözeltisinin sıcaklığı

Polimer çözeltisinin sıcaklığı sadece elektrospinleme çözeltisinin viskozitesini ve yüzey gerilimini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda elektrospinleme işleminde çözücünün buharlaşmasını da etkiler. Elektrospinning çözeltisinin viskozitesi ve yüzey gerilimi, polimer çözeltisi sıcaklığının artmasıyla azalır. Uygulanan aynı elektrik alanı altında, çözücü hızlı bir şekilde buharlaşır ve homojen liflere katılır. Sıcaklığın, elde edilen elyaf çapı üzerinde iki zıt etkisi olabilir. Birincisi, hızlı çözücü uçucu hale getirme, elektrospinning damlasının gerilme mesafesini kısaltır. Bunun yanı sıra, daha büyük elyaf çaplarına neden olur, diğer taraftan, daha yüksek sıcaklıklarda viskozite ve yüzey gerilimi azalır, bu da daha ince liflerle sonuçlanır (De Vrieze vd., 2009).

1.1.4.2 İşlem parametreleri

1.1.4.2.1 Uygulanan gerilim

Elektrospinleme işleminde, polimer sıvısına uygulanan voltajın belirli bir kritik değeri aşması gerekirken, ortaya çıkan elektrostatik itme kuvveti, yüzey gerilimini aşmak için yeterlidir, bu da elyafları oluşturan bir mikrojet ile sonuçlanır. Elde edilen elyafların çapları daha yüksek voltajlarda daha küçüktür, buna karşılık elyaf zarındaki boncukların sayısı daha fazladır. Ek olarak, bir voltaj değişikliği, moleküler zincirin oryantasyonunu etkileyen ve bunun sonucunda fiberin kristallliğini etkileyen jetin gerilmesini doğrudan etkiler. Bu nedenle, voltajın büyüklüğü fiberin morfolojisi ve yapısı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Pillay vd., 2013). Gerilim tipi doğru akım (DC) veya alternatif gerilim (AC) ayrıca elektrospinnlenmeyi etkiler (Lauricella vd., 2017). Bir DC yüksek gerilim güç kaynağı kullanıldığında, yüklü jetin çalkalanmasının kararsız hale getirdiği ve elde edilen fiberin alıcı cihaz üzerine bırakılmasının zor olduğu bulundu. Elektrospinning işleminde bir AC elektrik alanı kullanıldığında, yüklü jetin sallanma dengesizliği azaltılır ve elde edilen liflerin çapı da azalır (Richard-Lacroix ve Pellerin, 2017).

1.1.4.2.2 Çözelti akış hızı

Elektrospinning çözeltisinin akış hızı, fiber şeklini büyük ölçüde etkilediği için önemli bir elektrospinning işlem parametresidir. Çözelti akış hızı, elektrospinning işleminde dönebilen çözelti miktarını belirler. Düşük bir akış hızı, maddenin transfer hızını hızlandıracak olan çözücünün buharlaşması için faydalıdır. Bununla birlikte, Taylor, elektrospinning çözeltisinin akış hızı, elyaf kılcal ucundan çıkarılan çözeltinin yerini almak için çok düşükse, Taylor koni şeklinin korunamayacağına işaret etti (Taylor, 1969). Voltaj sabit olduğunda, jetin çapı, çözelti akış hızının artmasıyla artacaktır ve elde edilen elyaf çapı da artacaktır (Tang vd., 2014). Elektrospinning çözeltisinin yoğunluğu büyük olduğunda, belirgin boncuk morfolojisine sahip olan elyaflar, kollektöre ulaşmadan önce elyafların tam olarak kurumaması nedeniyle elde edilir (Bhardwaj ve Kundu, 2010).

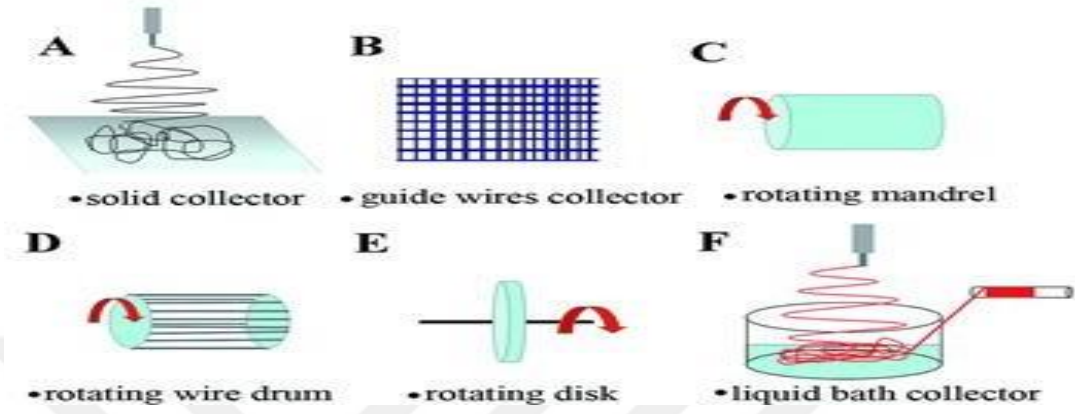
1.1.4.2.3 Lif alma mesafesi

Şırınga nozülü ile kolektör arasındaki mesafe, elektrospun elyaflarının boyutunu ve morfolojisini kontrol eden solventin uçuculaşma derecesini etkiler. Solvent, alma mesafesi bir dereceye kadar arttırıldığında yeterince uçucu hale getirilirken, daha küçük çaplı elektrospun elyaflar elde edilebilir. Öte yandan, elektrik alan kuvveti, artan bir alıcı mesafe ile azaltılacak ve bu daha düşük bir gerilme hareketi olan jet hızının düşmesine ve liflerin çapının artmasına neden olacaktır (Manea vd., 2016). Buchko, elektrospun liflerinin morfolojisinin, şırınga başlığı ile kolektör arasındaki mesafe 0,5 cm ile 2 cm arasında değiştiğinde düzden yuvarlak şekle değiştiğini keşfetti (Buchko vd., 1999).

1.1.4.2.4 Alıcı cihaz

Alıcı cihaz, elektrospinning nano elyafların dağılımını ve yapısını etkileyen elektrik alanın özelliklerine dair bir işaret göstermektedir (Sun vd., 2019). Rasgele düzenlenmiş lifler, desenli lifler, sıralı lifler ve üç boyutlu yapısal lifler farklı alıcı cihazlar kullanılarak elde edilebilir. Rasgele yönlendirilmiş lifler, genellikle alıcı cihaz olarak topraklanmış bir katı kolektör (Şekil 1.3.A) (Örneğin, alüminyum folyo) kullanıldığında oluşur (Zhang vd., 2013). Farklı topografya yapılarına sahip olan kılavuz teller, farklı desenlere sahip elektrospinning yapan nano lifleri oluşturmak için alıcı cihaz olarak seçilmiştir (Şekil 1.3. B) (Yu vd., 2016). Düzenleme yönünde sipariş edilen nano lifler, döner kolektörün dönme hızını (örneğin döner mandrel (Şekil 1.3.C), dönen teltamburu (Şekil 1.3.D), dönen disk (Şekil 1.3.E) jayarlayarak elde edilebilir (Krishnamoorthy vd., 2011).

Özel üç boyutlu elektrospun elyaf iplikleri, sıvı banyosunda katılaşıp ve daha sonra silindiriklerle toplanan elektrospun elyaflarını almak için su veya etanol pıhtılaşma banyosu kullanılarak elde edilebilir (Şekil 1.3.F). Alıcı cihazın seçimi ve geliştirilmesiyle, elektrospınleme liflerinin morfolojisi kontrol edilebilir (Sun vd., 2019).



Şekil 1.3. Elektrospınleme alma cihazları: (A) katı kolektör, (B) kılavuz tel toplayıcı, (C) dönen mandrel, (D) dönen tel tambur, (E) dönen disk, (F) sıvı banyo kolektör.

1.1.4.3 Çevresel parametreler

1.1.4.3.1 Sıcaklık

Sıcaklık artışı çözücünün buharlaşmasını hızlandırır. Aynı zamanda yüksek sıcaklık viskoziteyi düşürürken, çözünürlüğü arttırmaktadır. Polimer mobilitesinde de bir artış gözlenir. Böylece polimer jetinin uzaması kolaylaşır ve eş dağılımlı fiber elde edilirler (Çakmakçı, 2009). Çözelti moleküllerinin hareketi, ortam sıcaklığının artmasıyla hızlanır, bu da çözeltinin iletkenliğini artırır. Bazı proteinler ve iyonik polisakaritler, jel ve elektrolit özelliklerine sahiptir ve sıcaklık artışı, bu çözeltilerin viskozitesini düşürebilir. Ek olarak, çözücünün buharlaşma hızı, ortam sıcaklığının artmasıyla hızlanır. Tüm bu etkiler, elektrospın elyafının çapında bir azalmaya neden olur (Su vd., 2011).

1.1.4.3.2 Nem

Çevresel nem değişimi sadece çözücünün uçuculuğunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda fiber yüzey morfolojisinin değişmesine de neden olur. Hidrofobik polimerler organik çözücüler içinde çözündüğünde, yüksek bağıl nem gözenekli nano liflerin oluşumuna yol açar. Ayrıca, gözeneklerin sayısı ve büyüklüğü nem ile değişir (Medeiros vd., 2008).

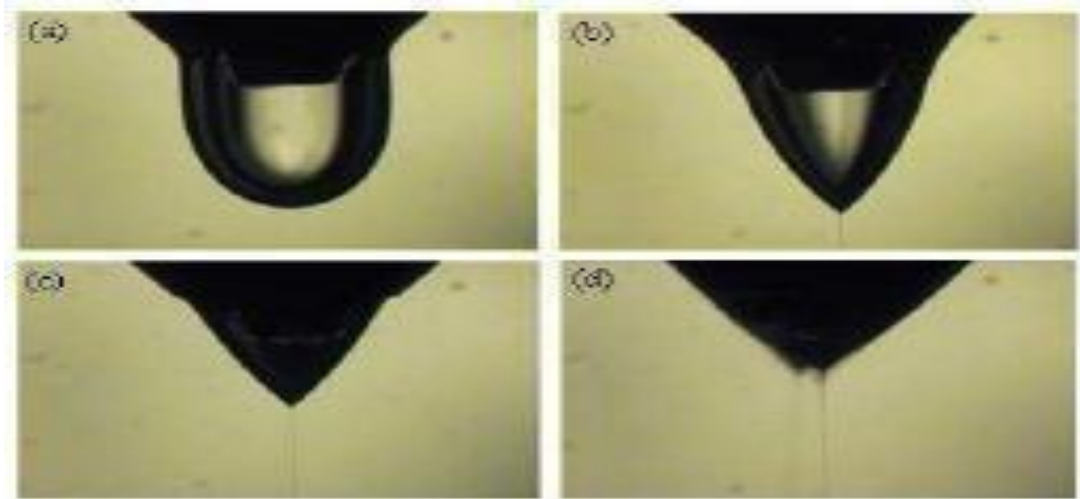
1.1.4.3.3 Hava basıncı

Elektrospinning işleminde, hava basıncı, elyafın çapını ve elyaf biriktirme hassasiyetini etkileyen çözücünün buharlaşmasını da etkileyecektir. İyi kıvamlı elyaflar, basınç altında kapalı bir ortamda elektrospinning ile elde edilebilir, ancak birçok elyaf tabakası biriktiğinde, motor tarafından üretilen ısı bir sorun haline gelecektir (Chanthakulchan vd., 2015). Ayrıca, hava basıncının kararsızlığı, jetin yukarı ve aşağı kayan kararsızlığına da yol açacaktır. Şu anda, elektrospinning işlemi temel olarak atmosferik basınç altında gerçekleştirilmektedir. Polimer çözelti özelliklerinin, işlem parametrelerinin ve çevresel parametrelerin, elektrospun liflerinin morfolojisi üzerindeki etkileri izolasyonda mevcut değildir. Elektrospinning sürecinde, çeşitli faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir (Sun vd., 2019).

1.1.4.4 Taylor konisi

Taylor 1969 yılında iğne ucunda elektrik alan nedeniyle koni şeklini alan polimer damlacığı ile ilgili çalışmalar yapmıştır. (Taylor, 1969). Daha sonra polimer damlacığının konik şekli araştırmacılar tarafından Taylor konisi olarak adlandırılmaya başlamıştır (Lyons ve Ko., 2005; Subbiah vd., 2005).

Şekil 1.4’de Taylor konisinin oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 1.4. İğne ucunda Taylor konisinin oluşumunu gösteren bir resim (a)Yarı küresel (d) Stabil olmayan polimer çıkışı (Mei vd., 2008).

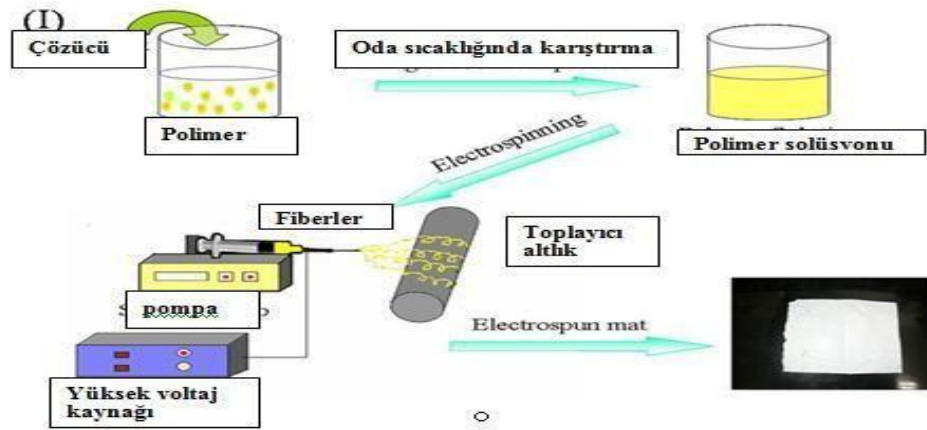
Elektrospın işlemi sırasında iğne ucundan çıkan polimer çözeltisi damlacığı üzerine etki eden kuvvetler; yerçekimi, yüzey gerilmesi ve elektriksel gerilme kuvvetleridir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Taylor konisinin oluşumuna etki eden kuvvetlerin şematik gösterimi.

1.1.4.5 Elektrospın çözeltilerinin hazırlanması

Elektrospın işleminde polimerin fiber olarak taşınması için sıvı halde olması ya da polimer solüsyonu şeklinde olması gerekmektedir. Polimer ve çözücüsü oda sıcaklığında karıştırılıp ve homojen bir polimer solüsyon hazırlandıktan sonra bu solüsyon şırıngaya enjekte edilir. Şırıngadan metal iğneye, pompa yardımıyla sabit bir hızla gönderilir. Metal iğnenin ucunda damlacık koni şeklini aldığı anda yüksek voltaj kaynağı açılır. (Şekil 1.6); (Süslü, 2009).



Şekil 1.6. Elektrospın işleminin çalışma prensibini gösteren bir resim.

1.1.4.6 Elektrospinningin kurulum ve esasları

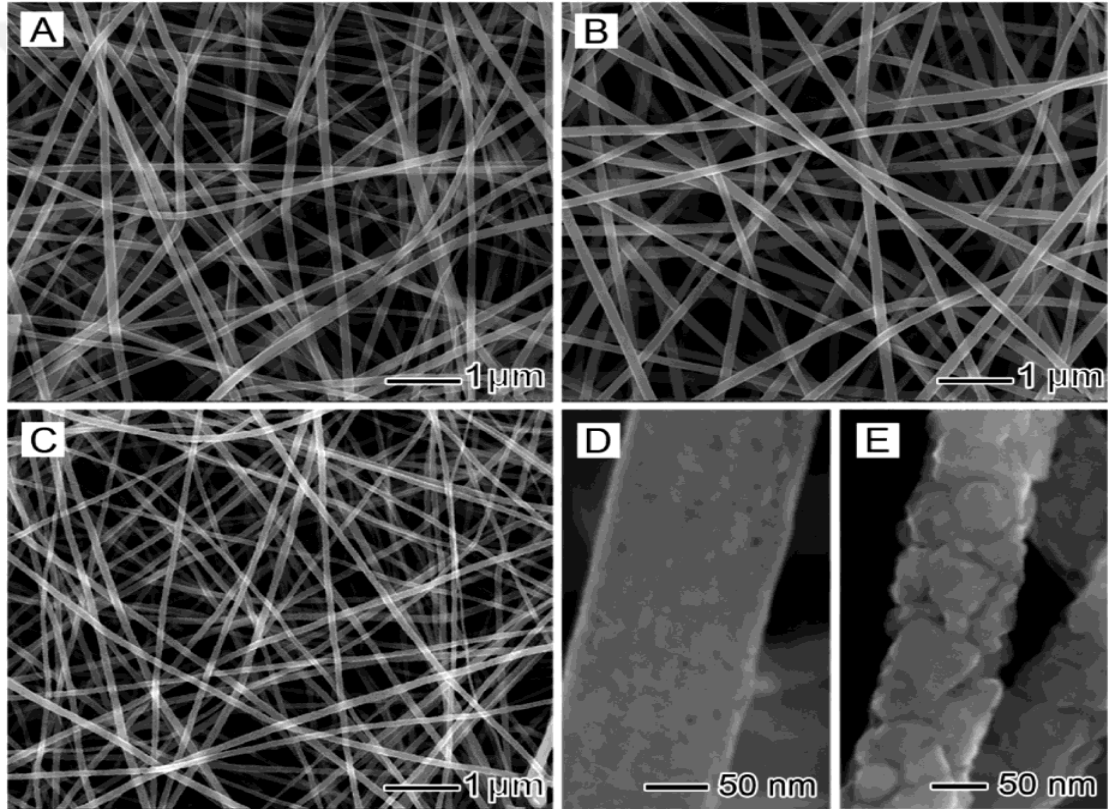
Elektrospinning için kurulum basit ve kolay erişilebilir olarak, tipik olarak dört ana bileşenden oluşur: yüksek voltajlı bir güç kaynağı, bir şırınga pompası, bir püskürtme memesi ve bir kolektör; (Reneker vd., 2008; Yarin vd., 2001). Az miktarda bir viskoelastik akışkan, iplik memesinden pompalandığında eğirme eğilimi gösterir ve yüzey geriliminin sağlanmasının bir sonucunda fiziksel damla şeklinde oluşabilir. Damlacık yüksek voltajlı bir güç kaynağına bağlandığından, yüzeyi aynı işaretin yükleri ile hızla kaplanacaktır. Bu yükler arasındaki itme, yüzey gerilimine karşı koyar ve küresel şekli dengesizleştirecektir. İtme, yüzey gerilimini aşacak kadar güçlü ise, damlacık konik bir şekle dönüşecek ve koninin tepesinden bir jet püskürtüyor olacaktır. Jetin atmanın başlangıcında, damla hemen "koni-jet" rejimi olarak bilinen bir işleme girer. Elektrik alanının ortak ekseni ve yüzey yükleri arasındaki iticinin bir sonucu olarak, jet bükülmeye başlayana kadar çap olarak azalmaya devam eder. Jet, daha sonra "sıçrayarak durgunluk" rejimine giriyor ve burada hızlanıyor ve bir "kamçı" hareketiyle hızla ilerliyor. Sonuç olarak, jetin çapı, çözücü buharlaşırken zamanla büyük ölçüde azalır. Nihayet, jet solüsyonu ultra ince çaplı fiberler üretir (Kowalewski, 2005; Reneker vd., 2008,).

1.1.4.7 Polimerikten kompozit ve seramik nanofiberlere

Elektrospinning aslen bir polimer çözeltisinden nanofiberler çizmek için bir teknik olarak geliştirildi (Burger vd., 2006). Sol-jelkemiyle kombine edildiğinde, kompozit ve seramik nanofiberler elde etmek için kapasitesi uzatılabilir (Li vd., 2006). Tipik bir proses üç ana aşamayı kapsamaktadır:

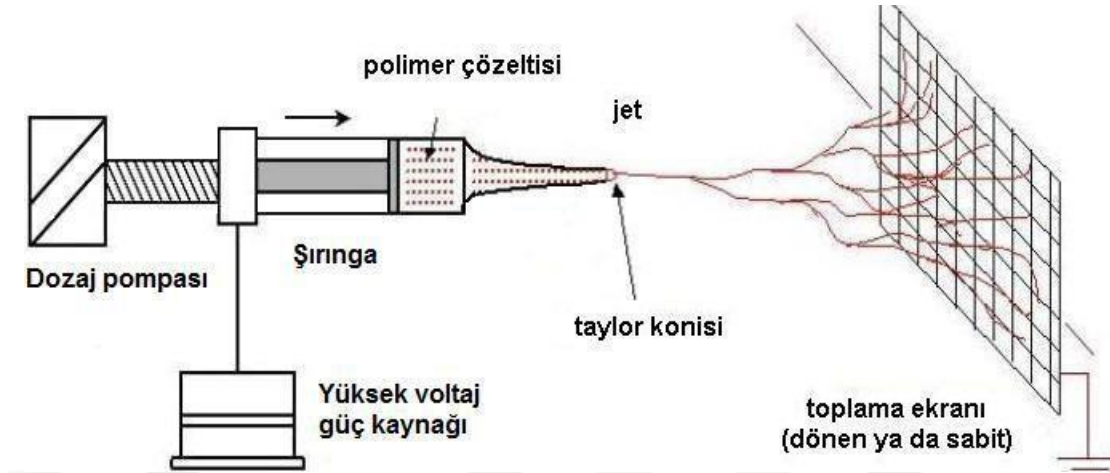
1. Asal koloidal süspansiyonun (desol), asol-jelprekursor, apolimer ve bir çözücüden hazırlanması;
2. Elektro-eğirme ile kompozit nano şeritlerin imalatı;
3. Kalsineasyon ya da çözücü ekstraksiyonu ile organik bileşen seçici olarak çıkarılmak suretiyle seramik nano yaprakların üretilmesi. Önceki bir çalışmada, poli vinilpirolidon (PVP) ve amorf titanyum dioksit (TiO_2) içeren kompozit nanofiberlerin, poli vinilpirolidon PVP ve titanium tetraizopropoksit içeren bir alkollü çözeltinin elektrospinning ile kolayca elde edilebileceği gösterildi (Li vd., 2003).

Havada kalsine edildiğinde organik bileşen, filoz morfolojisinden ödün vermeden uzaklaştırılabilir. Şekil 1.7 B-E'de gösterildiği gibi, amorf TiO_2 , sırasıyla 500 ve 1000° C'de havada kalsine edildikten sonra bir atoz ve rutil haline getirilir. Yüksek sıcaklıklarda sinterleme, parçacık boyutunu büyük ölçüde arttırarak farklı yüzey dokularına neden olur. Benzer bir yaklaşımla, SnO_2 , SiO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2 , CeO_2 , Fe_3O_4 , NiFe_2O_4 ve BaTiO_3 de dahil olmak üzere diğer birçok inorganik malzeme, nanofiberler olarak işlenmiştir (Li vd., 2003; Lu vd., 2015). Poli vinilpirolidon (PVP) ve amorf titanyum dioksit (TiO_2) içeren bileşik nanobiberlerin SEM görüntüsü, (B,C) Sırasıyla anataz ve rutilden yapılan seramik nano elyafların SEM görüntüleri, (D,E) Sırasıyla (B) ve (C) deki nanobiberlerin yüksek büyütme görünüşleridir.



Şekil 1.7. A.B.C.D.E. Kompozit nano bantların tipik bir tarama elektronmikroskopisi (SEM) görüntüsü.

Elektrospinning yöntemiyle Şekil 1.8’de nanofiber üretiminin şematik olarak gösterilmiştir.

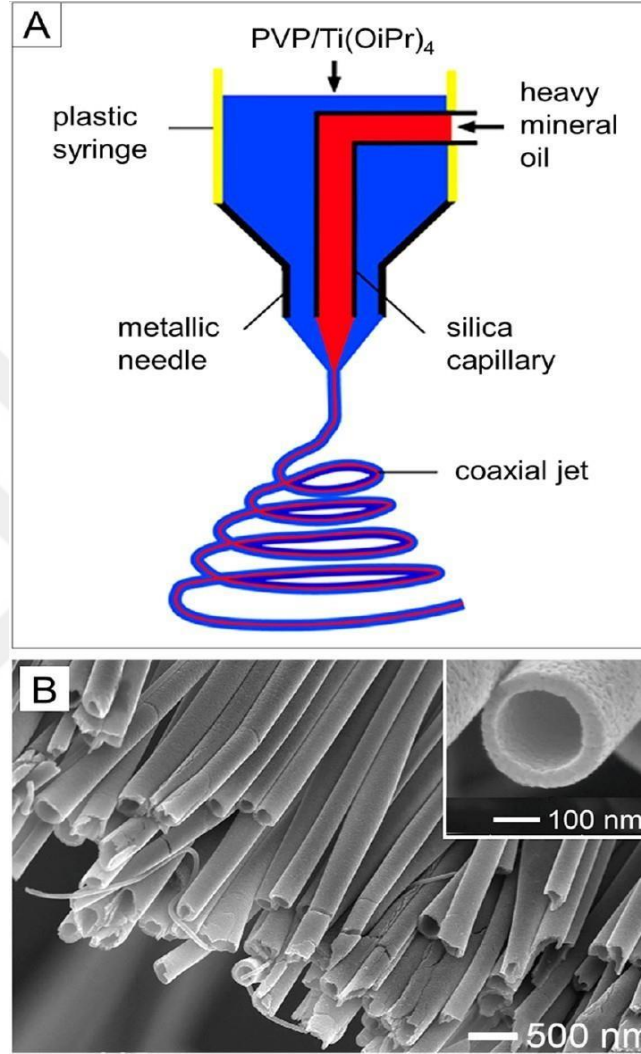


Şekil 1.8. Elektrospinning yöntemiyle nanofiber üretiminin şematik gösterimi.

1.1.4.8 Katıdan gözenekli nanofiberlere

Tipik olarak, elektrospinning kullanılarak üretilen nano fiberler sağlam bir yapıya sahiptir. Çoğu durumda, bir numunenin spesifik yüzey alanını büyük ölçüde artırabildiğinden, nano-fiberler içine gözeneklerin girmesi arzu edilir. Gözenek nano şeritler üretmek için araştırılan iki strateji araştırılmıştır: (1) elyafın çapraz kesiti boyunca selektif olarak. Çözücü ekstraksiyonu ile hazırlanan numunelerin aksine, kriyojenik sıvı kullanılarak toplanan münferit fiberler morfolojisi, imalat sırasında iyi korunmuştur (Bognitzki vd., 2001). Bu yaklaşım, çeşitli polimerlerden gözenekli nanofiberler elde etmek için genişletilebilir (Xue vd., 2017).

Şekil 1.9'da Ek, oyuk içi boş nanofiberin SEM görüntüsünü gösterir. Daha yüksek bir büyütme. Ref'den uyarlanmıştır. 26. Telif Hakkı 2004 American Chemical Society. Şekil 1.9. (A), bir çekirdek-kılıf yapısına sahip nano-fiberlerinin doğrudan üretilmesi için kullanılan düzeneğin bir şemasını göstermektedir.



Şekil 1.9. (A) İplik memesinin şematik gösterimi Koaksiyel elektrospinning. (B) titanyum dioksit (TiO₂) oyuk nanofiber oyukların SEM görüntüsü.

1.1.4.9 Katıdan gözenekli fiberlerden oyuk/çukur nano fiberlere

Elektrospinning düzeneği, atubüler yapıya sahip nano fiderlerin üretimini mümkün kılmak için modifiye edilebilir. Kontrol edilebilir boyutlara sahip çekirdek kılıfı ve içi boş nano şeritlerin, akoaksiyel püskürtme memesi yoluyla iki karışmaz solüsyonu elektro-püskürtmek suretiyle imal edilebileceğini göstermiştir (Li vd., 2004; McCann vd., 2005).

Püskürtme memesi, iki kapilerin konsantrik bir konfigürasyona hizalandırılmasıyla imal edildi. Bu içinden ağır madeni yağ iç akışının ve Ti (OiPr) 4'ü içeren PVP çözeltisinin dış akışının eşzamanlı olarak bir koaksiyal jet oluşturması için dışarı atıldı. Boş nano fibreler, sıvı çekirdeğin kalsinasyon veya çözücü ekstraksiyonu ile seçici olarak çıkarılmasıyla elde edildi. İçi boş nano fibrelerin iç çapı ve duvar kalınlığı, deney parametrelerini ayarlayarak on nanometreden birkaç yüz nanometreye ayarlanabilir. Şekil 1.9. (B), titanyum dioksit (TiO_2) içi boş nano şeritlerin tipik bir SEM görüntüsünü göstermektedir. Koloidal parçacıklar, işlevselleştirilmiş iç mekanlara sahip içi boş nano-fiberler üretmek için yağ fazına da sokulabilir (Li vd., 2005). Bundan başka, içi boş nano şeritlerin iç ve dış yüzeyleri, koaksiyal elektrospinning sırasında uygun bir silanın yağ fazına sokulması ve bunu takiben de başka bir silan türü ile dış yüzey üzerinde kendiliğinden birleştirilmiş mono tabakaların oluşturulması yoluyla işlevsel hale getirilebilir. Bu yaklaşım, Jiangandco çalışanları tarafından, çok akışkan sisteme dayanan bir koaksiyel elektrospinning kurulumunu kullanarak boru içi yapıların imalatına kadar genişletilmiştir (Chen vd., 2010).

1.1.4.10 Rastgeleden tek eksenli olarak hizalanan nanofiberlere

İletken bir substrat toplayıcı olarak kullanıldığında, elektrospunlanmış nanofiberler yönsüz düzensiz dokunmamış bir mat halinde toplanır. Bununla birlikte, birçok uygulamada, iyi tanımlanmış bir hizalama ile nanofiberler arzu edilmektedir. Gerekli hizalama, mekanik, manyetik veya elektrostatik yollarla sağlanabilir (Teo ve Ramakrishna, 2006; Yang vd., 2007). Mekanik yaklaşım, genellikle, dönme yönünde lifleri hizalayan bir dönen mandrel kullanımı içerir. Elektrospun nanofiberleri aynı zamanda manyetik kuvvetlerle hizalanabilir. Polimer çözeltisi, az miktarda manyetik nanopartiküllerin eklenmesiyle manyetize edilir ve daha sonra, bir manyetik alan varlığında nanoya elektrospunlanır. Manyetik alan, tek eksenli hizalanmış bir dizi oluşturmak için lifleri bir aralık boyunca uzatır (Yang vd., 2007).

1.1.4.11 Nanofiberlerin yara örtü malzemesi olarak kullanımları

Tüm dünyada yara tedavisi araştırmaları ve uygulamalarında yara örtüleri önemli bir yere sahiptir. Bu yara bakım ürünleri zarar görmüş dokuyu dış etkilere koruyarak, yara bölgesini örterek ve yapısı uygunsa hücre üretimini aktive ederek iyileşme sürecini kolaylaştırmaktadır (Valenta ve Auner, 2004). Geçmişte yara bakımı için değişik absorpsiyon kapasitesinde doğal ve sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtüleri kullanılmaktaydı. Bu örtülerin tahmin edilen öncelikli işlevi yara eksudasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak yara ortamında bakterilerin üremesini engellemektir (Zahedi vd., 2010).

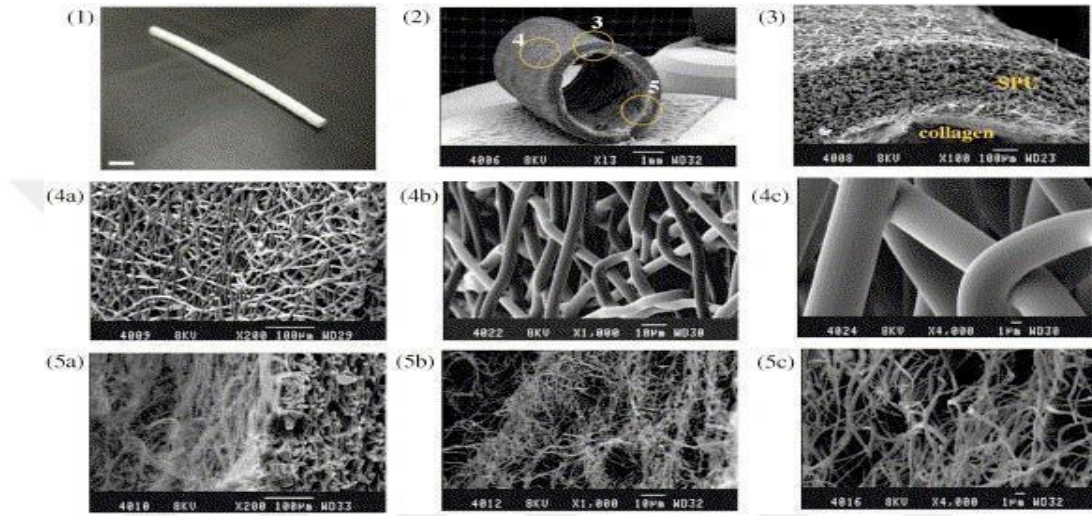
Günümüzde yara çevresindeki ılık ve nemli bir ortam yaranın iyileşmesini daha hızlı ve başarılı bir şekilde sağladığı ve bu modern anlayışın yara iyileşme sürecinde epitel hücrelerin hareketine izin verecek ideal ortam koşullarının oluşturulmasıyla, yara tedavisi için gerekli ideal koşullar, yara etrafında hücre ve dokuların rejenerasyonuna sağlandığı bilinmektedir. Yara çevresinde hücre ve doku rejenerasyonunu sağlayacak nemli bir ortam, etkin oksijen sirkülasyonu ve düşük bakteriyel kontaminasyon olarak özetlenmektedir. Bu ideal koşulları sağlamak için modern yara örtüleri geliştirilmektedir (Kurtoğlu ve Karataş, 2009).

Yaralar akut, kronik, eksudalı, kuru veya enfekte olabildiği gibi, bu özelliklerden birkaçını da taşıyabilir. Bu nedenle yaraların bakımı için tek tip bir yara örtüsü en iyi seçenek olamamaktadır. Buna ilave olarak, yara iyileşme süreci süreci birbirini izleyen farklı aşamalardan oluşmaktadır ve tüm bu aşamaların tedavi ihtiyacı tek tip yara örtüsü tarafından sağlanamayabilir (Mendez-Eastman, 2005).

Yara tedavisinin etkin bir şekilde sağlanabilmesinde hastanın genel durumu, çevre koşullarının yanı sıra yara örtüsünün fiziksel ve kimyasal özellikleri bir arada değerlendirilmelidir (Kurtoğlu ve Karataş, 2009).

1.1.4.12 Doku mühendisliği uygulamaları

Elektrospın tekniği doku mühendisliği uygulamalarında sentetik ve doğal liflerden yapılan biyomimetik doku iskeleleri için lider bir tekniktir. Kwon vd. (2005) yılında yayınlamış oldukları çalışmada, jelatin ve kollajen kullanılarak nanofiberler üretilmiş ve fiberler boncuksuz bir yapı oluşturarak 200-500 nm'lik ölçülere ulaşmıştır. Örnek olarak Şekil 1.10 (1.2.3)'de çok katmanlı tübüler grefte ait SEM görüntüleri görölmektedir (Çakmak, 2011).



Şekil 1.10. (1.2.3.) Elektroēirme yöntemiyle üretilmiş çok katmanlı tübüler grefte ait SEM görüntüleri (Çakmak 2011).

1.1.5 Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

Yara iyileşme süreci kompleks ve dinamik bir süreç olup yara çeşidine göre farklılık gösterir. Bazen bu süreç çeşitli faktörlerin etkisiyle uzayarak tedavi süreci gecikebilir (Ergin, 2009). Bazı durumlarda ise; yara iyileşmesi hiç gözlenmeyebilir. Yara iyileşmesine etki eden bu faktörler, sistemik ve lokal faktörler olarak iki kısımda incelenir (Anonim, 2012; Kılınç, 2013). Çizelge 1.3'de yara iyileşmesini etkileyen faktörler gösterilmiştir.

Çizelge 1.3. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler.

Yara İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler	Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler
Metabolik Faktörler Vitamin, mineral, enzim vb. yetersizliği ya da fazlalığı	Yetersiz Kanlanma Yetersiz kan akımı sonrası enfeksiyon ya da nekroz
Beslenme Yetersiz, dengesiz ya da aşırı beslenme	Travma Yara üzerinde meydana gelen travma sonucu geç iyileşme
İlaçlar Kortizon, kemoterapötik, antimetabolit vb. ilaçlar	Hasarlı Doku Türü Doku türüne bağlı olarak erken ve geç iyileşme
Hormonal Denge Kortizon, insülin vb. salgılar	Çevresel Faktörler Isı artışı-azalması, radyasyon vb. etmenler
Enfeksiyon Bakteriyel, viral enfeksiyonlar, parazitler, mantarlar vb.	Yabancı Cisim Gereksiz dikişler çelik, cam, kemik parçaları vb.
Kronik Hastalıklar Diyabet, karaciğer, yetmezliği vb. hastalıklar	Aşırı Granülasyon Dokusu Oluşumu Artan granülasyon dokusuyla birlikte yeniden epitelizeasyonun engellenmesi
Yaş, Cins, Irk, Vücut Tipi Yaşın ilerlemesiyle birlikte yara iyileşmesinde gecikme	Keloid Oluşumu Aşırı kollagen birikmesi sonucu oluşan tümöral yaralar
Diğer Faktörler Uygunsuz yara örtüleri ve sargılar, dolaşım bozuklukları vb.	Diğer Faktörler Uygun olmayan cerrahi teknikler, vasküler bozukluklar, doku iskemisi vb.

1.1.5.1 Yara iyileşme fazları

Organizmanın doğal tepkisi, vücutta oluşan yaraları mümkün olan en kısa sürede kapanmasını sağlayarak, yapı bütünlüğünün devamlılığını sağlamaktır. Bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Deriyi veya mukozayı oluşturan yapıların bütünlüğü çeşitli etmenlerle (fiziksel, kimyasal, mekanik travmalar vb.) bozulduğunda, organizma yara iyileşme sürecini başlatır. Yara iyileşme süreci, birbirine izleyen fazlardan oluşan dinamik ve kompleks bir süreçtir.

Bu fazlar, homeostasi, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olmak 4 farklı aşamaya ayrılır. Bunun yanı sıra homeostasi evresinin, enflamasyon evresine dâhil edildiği de görülür. Yarayı oluşturan etmenler ile yaranın özellikleri (yaranın türü, etiyolojisi, lokalizasyonu, doku kaybı miktarı, kontaminasyon durumu vb.) yara iyileşme sürecini etkilemektedir (Altay, 2010; Aygen, 2013; Karaçulha, 2010; Kılınç, 2003; Lippincott, 2011).

Homeostasi, Yaralanmanın ilk olarak orataya çıktığı birkaç dakika içerisinde ortaya çıkan homeostasi fazında kanamanın durdurulması sağlanır. Bu amaçla trombositlerin agregasyonu ile sitokinler, kemokinler ve bazı hormonların salımı bu fazda görülür. Yaralanmadan sonra kan damarlarının bütünlüğü bozularak bölgesel kanama meydana gelir. Yaralı dokudaki bu kan kaybı, trombosit agregasyonunun aktivasyonu sonucu trombositlerden epinefrin, norepinefrin, serotonin, prostaglandin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, trombosit aktivasyon faktörü vb. çeşitli vazoaktif araçların salınımı için pıhtılaşma mekanizması harekete geçtiği görülür. Fibrinojenin fibrin haline geçer ve yara üzerinde pıhtı oluşturularak yara kenarları birbirine yaklaştırılır. Kuruma sonrasında yaranın dış ortamla ilişkisi kesilir (Anonim, 2014a; Anonim, 2014b).

İnflamasyon, İnflamasyon evresi (alevlendirme), homeostasinin sağlanması ile başlar. Homeostasi evresini; immun sistem komponentlerinin göçü, mekanik, bakteriyel ve kimyasal etkilere karşı vasküler ve hücrel yanıt takip eder. Lezyon alanına ilk olarak lökosit ve nötrofillerin, ardından lenfosit ve makrofajların göçüyle proteazlar, vazoaktif peptidler, büyüme ve kemotaktik faktörler salınır. Vasküler girişkenliğin artmasıyla yüksek molekül ağırlığına sahip fibrinojen, albumin vb. maddeler hücre dışı boşluğa yayılır. Yara bölgesinde ısı artışı ve ödem olur. Nötrofil ve makrofajlar yardımıyla nekrotik doku ve bakteriler ortamdan uzaklaştırılır.

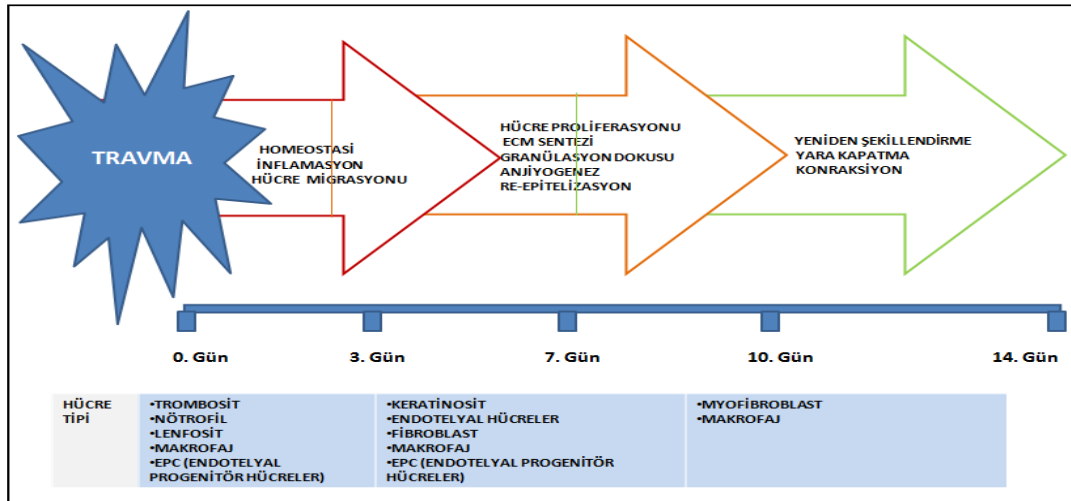
İnflamasyon evresi, homeostasi ile birlikte yaklaşık 72 saat içerisinde sonlanır (Anonim, 2014'a; Anonim, 2014b; Karaçulha 2010; Lippincott, 2011).

Proliferasyon, İnflamasyon evresinin sonuna doğru başlayan proliferasyon (tomurcuklanma veya tanelenme), ortalama 15-21 günlük bir süreyi kapsar. Fibroblast proliferasyonu ve anjiyogenez olmak üzere iki periyottan oluşur. Bu evrenin temel hücrelerini, fibroblastlar ve endotel hücreleri oluşturur.

Bu hücrelerin dışında lökositler, histositler, fibrositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, anjiyoblastlar, miyofibroblastlar da bu evrede çeşitli görevler üstlenirler (Anonim, 2014'a; Anonim, 2014b; Karaçulha 2010; Lippincott, 2011).

Fibroblastlar, makrofajlar tarafından salgılanan TGF-b ile yara alanına göç ederek, granülasyon dokusu ve kollajen liflerini üretir. Granülasyon dokusu yara yatağını doldurur, kollajen lifler ise yara kenarlarını yapıştırma görevini üstlenerek, yaraya dayanıklılık kazandırmaktadır. Ayrıca yine bu dönemde endotel hücrelerinden yeni kan damarları oluşumu (anjiyogenez) görülür (Anonim, 2014'a; Anonim, 2014b; Karaçulha 2010; Lippincott, 2011).

Şekil 1.11'de yara iyileşme fazları gösterilmiştir.



Şekil 1.11. Yara iyileşme fazları.

Maturasyon, yara iyileşme periyodunun son basamağı olan bu aşama yaralanmadan sonraki ikinci ile üçüncü hafta arasında başlar ve ortalama bir yıl sürer.

Bu evrede, mitotik aktivitenin düşmesi ile yara alanındaki hücre yoğunluğunun ve vaskülarizasyonun azaldığı, anjiyogenez ile fibroblasinin sonlandığı görülür. Yaralanmanın ilk haftasında yoğun bir şekilde sentezlenen kollajen, bu evrede yerini stabil örgü şeklindeki kollajene bırakır. Yara izi oluşmaya başlar. Maturasyon evresinde kollajen sentezi devam eder, ancak yıkımı da gerçekleştiği için, net kollajen miktarında değişiklik gözlenmez. Kollajen liflerin dizilimine bağlı olarak yaranın direnç kuvveti arttığı için, doku yaralanmadan önceki fonksiyonlarını büyük oranda yerine getirmeye başlar (Anonim, 2014'a; Anonim, 2014b; Karaçulha 2010; Lippincott, 2011).

1.1.6 Modern yara örtüleri

Yaralar çevre koşullarına bağlı olarak pek çok faktörden etkilenir. Her yaranın kendine özgü özellikleri vardır. Bir yara akut ya da kronik şeklinde bir sınıfta olsa bile kendi gidişatı ile karakterizedir. Çünkü hem hastanın koşulları hem de yaralar değişkendir (Kumar vd., 2004). Bu nedenle tek tip yara örtüsü kullanmak uygun olmayabilir. Eğer yara yoğun eksudalı ise drenajı emebilecek yara örtüsü kullanmak gerekir. Eğer yara kuruyorsa, ortamın nemli kalmasını sağlayacak bir yara örtüsü kullanmak gerekir (Schultz vd., 2003).

Modern yara bakımında asıl önemli olan, yaranın iyi değerlendirilerek nemli tutulmasıdır. Bununla birlikte yaranın bakterilerden ve yabancı maddelerden korunması, fazla sızıntının yaradan uzaklaştırılması, yara bölgesinde gaz alışverişinin sağlanması ve yara çevresindeki sağlıklı dokulara zarar verilmemesi de ideal yara bakım ürününden aranan özellikler arasındadır. Yaranın durumuna göre en uygun yara örtüsü seçilmesi gerekir (Hanna ve Giacomelli, 1997; Ruszczak ve Schwartz, 200).

1.1.6.1 Modern yara örtülerinin sınıflandırılması

Geçmişte yara bakımını sağlayabilmek için değişik absorpsiyon kapasitesinde doğal ve sentetik bandajlar, hidrofil pamuk, sargı bezi ve gazlı bez gibi geleneksel yara örtücüleri kullanılmaktaydı. Bu örtülerin öngörülen işlevi yara eksüdasının buharlaşmasına olanak verecek şekilde yarayı kurutarak bakterilerin yara ortamında üremesini engellemekti (Boateng vd., 2008).

Ancak günümüzde, yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin (Kapoor vd., 2006), sitokinlerin (Singer vd., 1999) ve ekstraselüler matriksin (Christgau vd., 2007) aktif rol oynadığı, iyileşmenin dinamik bir süreç olduğu ve geleneksel yara örtücülerinin, yaraların etkin olarak iyileşmesinde yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

1.1.6.2 Biyouyumluluk

Biyolojik uyumluluk, vücudun biyomalzemeyi kabul edebilirliğidir. Bu yüzden hem biyomalzeme hem biyomalzemenin takıldığı vücut ortamı incelenmelidir. Seramikler, metaller, polimerler ve kompozit biyomalzemeler biyomalzeme olarak kullanılabilmekte ve insan sağlığına uyum sağlamaktadırlar. Biyomalzemelerin istenilen mekanik özelliklerinin yanı sıra, bu malzemelerin biyouyumluluğu vücut uzuvları ve organlarının tedavisinde ve değiştirilmesinde oldukça önemlidir. (Gür ve Taşkın, 2004).

1.1.7 Yara sargı malzemeleri

1.1.7.1 Yara sargısında nanofiber

Nanofiber hasırlar, iyileşmekte olan dokunun doğal bir nanometre boyutunu taklit edebildikleri için, yara geliştirme gelişim alanındaki sayısız araştırmancanın dikkatini çekmiştir (Zhang vd., 2005b). Yapısı farklı benzersiz özelliklere sahip özellik gösterirler, bu sayede onları diğer geleneksel pansumanlarla karşılaştırıldığında yara iyileşmesini artırmak için oldukça doku uyumlu hale getirir. İdeal bir yara pansumanının, doğal cildin yapısına benzeyen bir yapıya sahip olması gerekir. Bu tür nanofiberler, fiziksel özelliklerinden dolayı deride bulunan sağlıklı hücre dışı matris ağını taklit edebilir (Bhattarai vd., 2005; Kanani ve Bahrami, 2010). Ayrıca nanofiber örtüler, yara-yanık örtülerinin de taşınması gereken biyouyumluluk, biyobozunurluk, antibakteriyel, antiviral, yüksek emicilik, mekanik dayanıklılık vb. özelliklerin de eklenmesi sayesinde bu fiberlerin yeni jenerasyon yara-yanık örtü malzemesi olarak kullanılması sonucunu ortaya çıkarmıştır.

Nanofiberlerin spesifik yüzey alanları bu yapılara kanamayı durdurucu özellik kazandırır, ayrıca nanoölçekli yapı göstermelerinden dolayı doğal ekstraselüler matriksi taklit edebilir (Doğan ve Başal, 2009).

Küçük gözenek çapları ve yüksek gözenekli yapıları sayesinde bakteriyel ve mikrobiyal enfeksiyonu ortaya çıkaran her türlü maddenin geçişini önlemekle birlikte, gaz geçirgenliğini de sağlamış olur. Nanofiberlerin kendiliğinden sahip olmadığı özellikler de kullanılacak polimerler, etken maddeler, biyoaktif moleküller vb. ile kazandırılabilir. Yara-yanık örtü malzemesi olarak üretilen nanofiberlerin üretiminde, genellikle biyobozunur, biyouyumlu vb. özellikler gösteren doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır (Mogoşanu ve Grumezescu, 2014). Daha önce belirtildiği gibi hücre ekleme ve çoğalma için yapısal destek sağlayan hücre dışı matris onarım işleminde önemlidir. Bu nedenle, nanofiber paspaslar proliferasyonu artırabilir ve hücre onarım mekanizmalarını geliştirebilir (Zhang vd, 2005b). Aslında, nanofiberlerin bir sonraki bölümde tartışılan yeni nesil yara bandajları olarak kullanılmasının birkaç avantajı vardır (Hassiba vd., 2016).

1.1.7.1.1 Yara pansuman olarak nanofiberlerin avantajları

Elektro- spinning ile üretilen hemostazlı nanofiberler küçük oyuklardan ve geniş yüzey alanı ile hacim oranından oluşur. Biyolojik olarak esinlenen özelliklerinden dolayı, bu fiziksel özellikler yaralanma yerinde iyileşen hemostazı sağlar ve bu nedenle bu hasır, vücutta olumsuz etkilere neden olacak hemostatik ajanların yerini alabilir (Zhang vd., 2005b).

1.1.7.1.2 Eksüdatların yaradan emilmesi

Eksüdaların emilmesi, ideal bir yara pansuman malzemesinin ana hedeflerinden biridir. Küçük boşluklara ve yüksek yüzey alan-hacim oranına sahip olan aynı fiziksel özelliklere bağlı olarak, nanofiberler aynı polimerlerden yapılmış filmlerden %18 ile %213 daha fazla su absorbe edebilir. Bu aynı zamanda yara kurutmayı önlemeye yardımcı olur (Zhang vd., 2005b).

1.1.7.1.3 Nemli bir çevrenin ve geçirgenliğin muhafaza edilmesi

Elektrospin hasırlar, bir ağa benzeyen ve hücre solunumu için ve sonunda hücre çoğalması ve canlılığı için nemli bir ortam sağlayan nanofiberlerden oluşur.

Bu hasırların gözenekli yapısı, küçük bir gözenek boyutundan dolayı bakteri enfeksiyonuna karşı etkili olmakla kalmaz aynı zamanda yüksek gaz geçirgenliğini de muhafaza eder ve doku dehidrasyonuna karşı koruma sağlar (Zhang vd., 2005b).

1.1.7.2 İlaç kontrollü salım

Etken maddeyi hemen salan geleneksel dozaj şekillerine karşın, salımı daha uzun sürede ve sürekli gerçekleştiren sistemlere kontrollü salım sistemleri denmektedir (Ağabeyoğlu, 2002). Nanofiber yapmak için farklı üretim teknikleri, topikal uygulamalar için salınacak ilaçların eklenmesine izin verir. Yüklenen ilaç tipi iyileştirilmiş iyileşmeyi sağlamak için yara ihtiyacına göre seçilebilir. Örnekler bir veya daha fazla antibakteriyel, antifungal, büyüme faktörü ve vitamin kullanmayı içerir (Zhang vd., 2005b).

1.1.7.3 Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerik sistemler

Pek çok modern yara örtüsü etken maddenin formüle edilmesi ve yara bölgesine salımı için taşıyıcı olarak kullanılan polimerlerden üretilmiştir. Kullanılan polimerlere örnek olarak poli(laktik-koglikolik asit) türevleri (Hrynyk vd., 2010), poli(vinilalkol) (Jannesari vd., 2011), poli(etilen glikol) türevleri (Lee vd., 2007), poli-ekaprolakton (Merrell vd., 2009), poliüretan (Yoo ve Kim, 2008) ve aljinat örtüler (Gu vd., 2004; Rabbany vd., 2010) verilebilir. Yeni nesil polimerik örtülerden bir kısmı patent almıştır (Burrell ve Morris, 1998; Smith vd., 1996). Hem sentetik hem doğal polimerlerin bir arada kullanılması ile elde edilen kompozit yara örtüleri de kontrollü etken madde salımı amacıyla hazırlanan modern yara örtülerindendir (Costache vd., 2010).

1.1.7.3.1 Sargı bezinde esneklik

Yara sargısı, uygulandıktan sonra hastalara esneklik sağlamalı ve yerleştirildikten sonra rahatlık sağlamalıdır ve bu nanofiber pansumanlar uyum ve uygunluk gereksinimini sağlayabilir (Zhang vd., 2005b).

1.1.7.3.2 Scar-free

Her ne kadar kolay olmadığı halde, araştırmacılar en az skarlaşmaya neden olacak şekilde nanofiber pansumanlar oluşturmak için çalışmalar yürütüyorlar. Martindale, (2000) biyolojik olarak parçalanabilen elyaflar doku iyileşmesi için uygun bir yol haritası sağladığı için normal cilt büyümesini hızla arttıran elektrospınar yara sargısı materyalleri hazırladı. Biyolojik olarak parçalanabilen elyaflar doku iyileşmesi için uygun bir yol haritası sağladığı için normal cilt büyümesini hızla arttıran elektrospin yara sargısı materyalleri hazırladı. Elektrospınan nanofiberlerin cildi taklit eden bir yapısı vardır. Bu nedenle, bu nano fiber soyunma paspasları kan ve sonunda yara onarımı ve doku rejenerasyonunu uyumluluğunu artırmayı sağlayabilir (Martindale, 2000).

1.1.8 Nanofiber üretim teknikleri

Nanofiberler, nanometre boyutunda bir çapa sahip olan ve belirli bir şekilde muamele edilen polimerlerden üretilen ipliklerdir. Büyük yüzey/hacim oranı ve yüzey özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, bu nanofiberlere süper ince yapılar oluşturma kabiliyetini verir. Bileşik yaratma ve antibiyotik yükleme yeteneği (Jannesari vd., 2011), vitaminler (Fan vd., 2012, Zahedi vd., 2010) ve hormonlar (Choi vd., 2011) nanofiberlere dönüştürülmesi, biyomedikal alanlarda daha ileri gelişim için kullanılma olasılığını genişletmektedir. Nanofiberlerin imalatı farklı tekniklerle yapılabilir, örneğin kendi kendine montaj, şablon sentezi, faz ayırma, kuvvet eğirme ve elektrospinning. Bununla birlikte, elektrospinning işlemi ile nanoliflerin yapılması en uygun maliyetli olduğu kanıtlanmıştır (Dicks vd., 2010).

Bu nedenle, son çalışmalar, elektrospinningi kullanarak nanofiber üretti ve dolayısıyla bu son çalışmaların odağının elektrospinning konusuna odaklandığını görülmektedir (Hassiba vd., 2015).

1.1.8.1 Faz ayrımı

Faz ayrımında, polimer, polimerin jel formunu oluşturmak için bir buzdolabında istenen konsantrasyonda homojen bir solüsyon olarak saklanır. Elde edilen jel formu, malzeme, daha sonra çözücü değişimini sağlamak için damıtılmış suya batırılır. Su çözeltisinden çıkarıldıktan sonra, jel bir filtre kâğıdı ile kurutulur ve bir nanofiber matrisi veren bir dondurma kurutucuya yerleştirilir. Faz ayrımı nispeten basit bir işlem

olarak düşünülür, ancak yalnızca laboratuvar ölçeğiyle sınırlandırılmıştır (Nayak vd., 2012).

1.1.8.2 Elektrospinning

Lif üretmek için kullanılabilen kuru spinning ve ıslak spinning gibi geleneksel yöntemlerin aksine, elektrospinning elektrostatik kuvvete bağlıdır ve çözeltiyi gerdirmek ve lifler oluşturmak için, mekanik kuvvetlerden ziyade iğne ucu ve toplayıcı arasında gerilim farklarına bağlıdır. Bununla birlikte, konvansiyonel yöntemlerin aksine, çözeltiyi elyaf haline getirmek, şırınganın beslenmesine yetecek kadar çözelti sağlamaya devam edecek ve bu da dağıtılan sürekli nanofiberlerden oluşan bir lifli paspasın oluşmasına yol açacaktır (Luo vd., 2012).

1.1.8.3 Doku onarımı

Elektrospinning, doğal ekstraselüler matrikslerin (ECM)'lere benzer çaplarda sürekli ultra ince liflerin hazırlanmasını sağlar. Electrospun nanofiber iskeleleri böylece doğal ekstraselüler matrikslerin (ECM)'lerin insandaki yapısını büyük ölçüde taklit edebilir. Elektrospun elyaf membranlar veya elyaf paspaslar, hücrelerin yapışması, farklılaşması ve çoğalmasına yardımcı olmak için hücre sağkalımı için iyi bir mikro-ortam sağlayan yüksek gözenekliliğe, iyi gözenek bağlanabilirliğine, geniş bir spesifik yüzey alanına ve biyouyumluluğa sahiptir. Elektrospun nanofiber iskelelerinin kalınlığı, üç boyutlu yapısı ve mekanik özellikleri, elektrospinning parametrelerinin ayarlanmasıyla düzenlenebilir. Dahası, elektrospun elyaf yapı iskelelerine elektrospinning işleminde çeşitli fonksiyonlar veren nano yapı iskelelerine biyoaktif moleküller (büyüme faktörleri, hücre düzenleyicileri ve hatta canlı hücreler) ve inorganik parçacıklar (hidroksiapatit gibi) eklenebilir. Elektrospun nanofiber malzemeler, trakea, sinirler, cilt, kırık, kemikler, kan damarları, tendonlar ve bağlar gibi doku onarımı alanında yaygın olarak kullanılır (Sun vd., 2019).

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Fong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Polietineloksit (PEO) çözeltisinin viskozitesinin, elektrospun nanoparçacıklarındaki mikrokürelerin morfolojisi üzerindeki etkisi, mikrosferlerin çapının arttığını ve mikrosferlerin yoğunluğunun, çözelti viskozitesinin artmasıyla azaldığını, yüksek viskozite koşulları altında, mikro kürelerin mil şeklinde olduğunu ve nano liflerin oluştuğunu göstermiştir. Solüsyonun viskozitesindeki bir artış, pürüzsüz nano fiberlerin oluşumu için yararlıdır (Fong vd., 1999).

T. Zhou vd. (2016) yılında yapmış olduğu bir çalışmada, tilapia cilt kollajen elektrospun nano lifleri hızlı ve etkili bir yara iyileşme özelliği göstermiştir. Tilapia kollajen nano liflerinin yara iyileşme etkinliği dorsal tam kalınlıkta deri defekti olan Sprague-Dawley (SD) sıçan modelleri kullanılarak incelenmiştir. Yara iyileşmesi çalışma sonuçları, tilapia kollajen nanofiberleri ile tedavi edilen hayvanlarda belirgin iyileşme oranının 7. günde kaybolmaya başladığını ve yara bölgesinin çoğunun tedavi edilmemiş kontrole kıyasla işlenmemiş kontrole sahip ve yaygın olarak kullanılan bir yara örtüsü olan kaltostat ile tedavi edilmiş hayvanlarda 14. günde sürekli bir epiderm ile kaplandığını göstermiştir (Zhou vd., 2016).

Hinderer vd. (2012) yaptığı çalışmada, proteoglikan, polikaprolakton (PCL), trakeal doku onarımı için jelatin hibrit matris elektrospun lifleri hazırladı. Çalışmalar, insan bronş hücrelerinin, fenotiplerini elektrospun hibrit matris liflerine bağlayabildiğini, geçirebileceğini ve koruyabildiğini göstermiştir (Hinderer vd., 2012). Farrugia vd. (2013) “elektrospinning” ile bir bilgisayar “programlanabilir x-y modu” ile bir araya geldi ve üç boyutlu gözenekli bir hücre istilacı polikaprolakton (PCL) fiber iskelesin %87 gözenekli bir şekilde hazırladı. Lif çapı 7.5 ± 1.6 wasm, lifler arası mesafeler 8-133 μm , ortalama 46 ± 22 werem idi. Fiber iskelenin gözenekli yapısı, hücre daldırma işlemini kolaylaştırabilir. İn vitro deneyler, hücrelerin 14 gün sonra elyaf iskelesine tam olarak girebileceğini gösterdi (Farrugia vd., 2013). Kador vd. (2013) retina ganglion hücresi (RGC) aksonlarının radyal büyümesini yönlendirmek için biyolojik olarak parçalanabilen bir polilaktikasit (PLA) elektrospun iskelesini üretti. Bu iskele ile retina ganglion hücresi (RGC) sağkalımında bir artış gözlenmiş ve RGC'nin elektrofizyolojik özelliklerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. RGC'lerin %81'i, iskele lifleri boyunca radyal olarak aksonları yansıtarak, glokom ve diğer retinal

dejeneratif hastalıklar için hücre nakli tedavisinin kullanılmasını kolaylaştırmıştır (Kador vd., 2013). Gustafsson ve arkadaşlarının, tek eksenli elektrospınleme ile polietilen tereftalat (PET) ve poliüretan (PU) nanofiber iskeleleri hazırladı ve biyouyumluluklarını inceledi. Sonuçlar, elektrospun PET veya PU elyaflarının boyutunun ECM elyaflarının boyutuyla eşleştiğini ve elektrospınleme elyaf iskelesinin spesifik yüzey alanının büyük olduğunu göstermiştir. Hazırlanan elektrospın fiber yapı iskeleleri, hücre bağlanması ve çoğalması için uygun olduğunu göstermiştir (Gustafsson vd., 2012). Vaquette vd. (2012) alveoler kemiğinde osteoblastları kültürlenmiş ve periodontal ligament hücreleri yetiştirmek için polikaprolakton (PCL) elektrospun fiber membranları hazırlamıştır. Elektrospun lifleri, hücreler için sabit bağlantı noktaları sağlamak ve hücre yapışmasını ve çoğalmasını teşvik etmek için hücrelerin etrafında bir destek ağı oluşturabilir (Vaquette vd., 2012).

Bugüne kadar, çeşitli doğal polimerlerden hazırlanan çok sayıda nano lifli yapı iskelesi, kollajen, jelatin, hyaluronik asit, kitosan ve ipek fibroini içeren gelişmiş yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini göstermiştir (Mele, 2016). Kollajen çözünmez bir lifli proteindir, hayvanlarda bol miktarda bulunur ve dokulara gerilme dayanımı ve yapısal bütünlük sağlayan doğal hücre dışı matris olan (ECM)'nin ana bileşenidir. Powell vd. (2008) dondurularak kurutulmuş kollajen deri sübstütientlerini hazırlamak için cerrahi atılan dokudan izole edilmiş insan dermal fibroblastları (HF) ve epidermal keratinositlerle (HK) doldurulmuş dondurularak kurutulmuş (FD) ve elektrospun (ES) kollajen iskeleleri (FCSS) ve elektrospun kollajen cilt ikameleri hazırladılar (ECSS) ve sonra yara iyileşmesindeki güçlerini inceledi. İn vitro çalışmalar hem FCSS hem de ECSS'nin hücre proliferasyonu, yüzey hidrasyonu veya hücresel organizasyonda herhangi bir önemli fark göstermediğini ve dermalepidermal birleşme noktasında bulunan sürekli bir bazal keratinosit tabakası ile mükemmel bir tabakalaşma sergilediğini göstermiştir. İnsülüsün için immün boyama, tüm hastalarda pozitif boyama gösterdiğini ortaya koymuştur.

Doku mühendisliği literatüründe cilt hücrelerinin, özellikle fibroblastların ve keratinositlerin, hücre canlılığı ve büyümesini değerlendirmek için kullanılan ayrıntılı in vitro çalışmalarla elektrospın ağları ile nasıl etkileşime girdiği ile ilgili önemli veriler bulunmaktadır (Bhardwaj ve Kundu, 2010, Sun vd., 2007). Sun vd., (2007) lif çapı, lifler arası mesafe ve insan dermal fibroblastlarının davranışının lif uyumu

üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hücre yapışması ve göçü ve hücre agregatı oluşumu için gerekli olan minimum lif çapı ve lifler arası boşluk değerlerini belirlediler. Fiber hizalamasının hücre rehberliğini sağladığı gösterilmiştir (Martins vd., 2007; Sun vd., 2007; Nisbet vd., 2009).

Farklı hücre tiplerinin elektrospun nano fiberlere nasıl tepki verdiğinin ayrıntılı bir incelemesini sağladı. Her ne kadar bu bilgi aktif olarak hücre davranışını harekete geçirebilen etkili iskeleler geliştirmek için çok faydalı olsa da hücre yanıtlarının incelenmesi, iyileşme sürecini kontrol edebilecek ve ele alabilen bir pansuman tasarlarken göz önünde bulundurulması gereken tek husus değildir. Aslında, iyileşme süreci sırasında, nano lifli ağlar kaçınılmaz olarak, bakteri ile bir arada bulunmayı içeren yara ortamı ile dinamik etkileşimler içinde yer almaktadır. Said vd. (2011), tüm yaralar bakterilerle kirlendiğinden, bakterilerin elektrospin ağları ile nasıl etkileşime girdiğinin anlaşılması, yalnızca hücrelerle iletişim kuramayacak, aynı zamanda yara yatağındaki mikrobiyal yükü en aza indirecek ve böylece enfeksiyon riskini azaltan cihazlar geliştirmek için gereklidir. Halen, az sayıda çalışma mikrobiyal yapışma ve büyümeye odaklanmaktadır. Bakterilerin farklı kimyasallara sahip düz yüzeylere yapışmasında kullandığı mekanizmalar biyofimlerin gelişmesinin ardından Mitik-Dineva vd. (2008) tarafından ayrıntılı incelenmiştir. Diğer çalışmalarda Mitik-Dineva vd. (2008) ve Anselme vd. (2010) nano yapılı düz yüzeylerle hücresel ve bakteri etkileşimlerini incelemiş ve yüzeylerin nano ölçekli topografyasının bakteri çoğalmasını sınırlamak için kullanılabileceğini göstermiştir. Farklı özelliklere sahip liflere yapışma ve bakteri üreme mekanizmalarını açıklayan sistematik bir çalışma henüz mevcut değildir. Bakterilerin liflerle etkileşime girdiği mekanizmaların bilgisi, ilacın salınması olmadan mikrobiyal büyümeyi kontrol edebilen ve bloke edebilen cihazların gelişmesine izin verebilir (Abrigo vd., 2014).

Schneider vd. (2009) tarafından, Bombyx mori ipek böceği kozasından ekstrakte edilen ipek fibroini, polietilen oksit ile karıştırılmış ve epidermal büyüme faktörü (EGF) içeren ve içermeyen çözeltilerden elektrostatik eğirme sonrası ipek nanofiber membranlar üretilmiştir. SEM analizleri sonuçları üretilen ipek nanofiberlerin rastgele düzenlendiğini ve ortalama fiber çaplarının yaklaşık 1 mikrometre (mm) olarak tespit etmiştir. İpek nanofiber membranlardaki epidermal büyüme faktörlerinin immunoreaktivitesi ELISA ile belirlenmiştir. Üretilen ipek nanofiber membranların,

insan deri eşdeğeri yara iyileşme modeli üzerinde yapılan çalışmalarda, yara kapanmasını yüksek oranda artırdığını ortaya koymuştur. Shalumon vd. (2011) tarafından, antibakteriyel yara örtüsü olarak farklı konsantrasyonlarda Çinko oksit (ZnO) nanopartikülleri içeren sodyum aljinat/polivinil alkol kompozit nanofiberler üretilmiştir. Yapılan sitotoksosite çalışmaları sonucunda, üretilen kompozit nanofiberlerin içerdiği Çinko oksit (ZnO) konsantrasyonuna bağlı olarak toksisite değerlerinin değiştiğini, yapıdaki Çinkooksit (ZnO) miktarı arttıkça toksik özelliğinin de arttığını göstermiştir. Aynı zamanda Çinko oksit (ZnO) nanopartikül içeren sodyum aljinat/polivinil alkol kompozit nanofiberlerin antibakteriyel aktivitesi *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* bakterileri ile incelendiğinde üretilen nanofiberlerin antibakteriyel özellik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kimyasallar ve cihazlar

Çalışmada kullanılan ipek kozaları KOZA firmasından temin edilmiştir. Naylon-6 polimeri ALDRICH firmasından, kalsiyum klorür (CaCl_2), amonyum hidrojenfosfat $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, sodyum karbonat (NaCO_3), nitrik asit (HNO_3), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum klorür (NaCl) MERK firmasından temin edilmiştir. Trifloroasetikasit (TFA) ve bakır (II) nitrat hemi(pentahidrat) ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$) ALFA AESAR firmasından, asetik asit (CH_3COOH) RIEDEL-DEHAEN firmasından, sodyum hipoklorür (NaOCl) BİRPA firmasından temin edilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan Tetrazolium tuzu (MTT) ise SERVA firmasından temin edilmiştir.

3.1.2 İpek fibroinlerinin serisinden uzaklaştırılması (ipek saflaştırma)

İpek kozaları (*Bombyx mori*) bir beherde 0.02 M Na_2CO_3 çözeltisi içerisinde kaynatılmıştır. Bu işlem çözelti değiştirilerek berrak bir sıvı elde edilinceye kadar tekrarlanmıştır. Daha sonra ipek yumağı distile su yıkanmıştır. Bu sayede ipek polimeri üzerindeki serisin proteinleri ayrıştırılmıştır. Yıkanan ipek 70°C vakumlu etüvde 24 saat süreyle kurumaya bırakılmıştır.

3.1.3 Polimerik nanofibriler yapıların hazırlanması

Hazırlanan membranlara mekanik destek sağlayabilecek ve biyolojik olarak bozunmayan polimerik yapılar (Örneğin; naylon, PAA, PES, PVC vb) nanofibriler membranların hazırlanmasında tercih edilmektedir. Bu bağlamda bu çalışmada naylon-6 tercih edilmiştir. Naylon-6 ile birlikte ağır metallere afinitesinin olduğu bilinen ipek ön çalışmalarda kullanılmıştır. Nanofibriler yapıların hazırlanmasında elektrospin tekniği kullanılmıştır. Tekniğe göre serisinden uzaklaştırılan ipek (%15) ve naylon-6 (%15) trifloroasetik asit’de çözölmüştür. Çalışmada ipek-naylon, %50 ipek (%15)-%50 naylon-6 (%15) polimer karışımı 20 kV voltaj uygulanarak döner bir başlıkta, 15 cm’lik bir uzaklıkta 0.1 ml/sn akış hızında spinlenmiştir (Li, 2004). Nanofibriler yapıların hazırlanmasında Spellman marka, CZE1000R model (0-30kV) yüksek voltaj kaynağı ve goldman marka dozaj pompasının yer aldığı elektrospin

düzenegi kullanılmıştır. Li vd. (2004) yılında yaptıkları çalışmada, ipek-nylon6 karışımı hazırlanmış ve tüm karışım yüzdeleri içinde en iyi karışımın %50: %50 oranında olduğu saptanmıştır (Li vd., 2004). Sentezlenen nanofiber membranlar 10 mM'lık, %1 oranında glutaraldehit içeren ph 7'lik sodyum fosfat tamponunda 1 saat bekletildikten sonra 5 g/L olarak önceden hazırlanmış lizozim stok solüsyonundan 1 ml eklenmiş ve membranlar bu solüsyon içerisinde 50 rpm hızında 2 saat oda sıcaklığında bırakılmıştır. Daha sonra membranlar reaksiyon ortamından alınarak kullanılmak üzere +4 0 C'de saklanmıştır. Selenyum bileşikleriyle modifiye edilmek istenilen ipek/naylon-6 nanofibriler membranlar önce 120 mM $\text{Na}_2\text{SeO}_3(\text{H}_2\text{O})_5$ çözeltisi içerisinde 1 saat süreyle, daha sonra da 60mM $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisi içerisinde 1 saat süre ile bekletilerek selenyumun membran üzerine kristaller oluşturarak çökmesi sağlanmıştır.

3.1.4 Elde edilen ipek/naylon-6 nanofibriler membranların karakterizasyonu

Elektrospın yöntemiyle elde edilen ipek/naylon-6 nanofibriler membranların yapısal özelliği ATR-FTIR kullanılarak tanımlanmıştır. Karşılaştırma yapabilmek için tek başına ipek nanofibriler yapısı, nylon-6 polimeri ve ipek/naylon6 blend nanofibriler yapılarının ATR-FTIR' ları ayrı ayrı analiz edilmiştir. Filtrasyonda kullanılmak üzere hazırlanan bu nanofibriler membranların morfolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskopundan SEM-EDXS (ZEISS EVO 50 EP ve ZEISS SUPRA 50 VP GERMANY) yararlanılmıştır. Filtrasyon amaçlı kullanılacak bu malzemenin iyi bir mekanik özellik kazanıp kazanmadığı ise Zwick Z10 mekanik ölçüm cihazıyla incelenmiştir. Sentezlenen nanofiber membranların yüzeylerinin kimyasal yapısı hakkında bilgi edinmek için XPS ve BET kullanılarak karakterize edilmiştir.

3.1.5 Hazırlanan ipek/naylon-6 nanofibriler membranların modifikasyonu

Çalışmanın bu basamağında ipek-naylon-6 nanofibriler membranlara lizozim bağlanmış ve lizozim'in gram (-) hücre duvarına etkisinin olmaması nedeni ile gram (-) hücre duvarına daha etkili olabilecek selenyum tercih edilmiştir. Bunun için selenyum bileşiklerinin nanofibriler membranlar üzerine çöktürülmüştür.

3.1.6 Şişme davranışı

Sentezlenen nanofiber membranların sıvı ortamlarda sergilediği şişme davranışları gravimetrik olarak ölçüldü. Bu yöntemle göre; sentezlenen nanofiber membranların ağırlıkları önceden tespit edildikten sonra 100 ml hacimdeki sıvı ortamlara konuldu. Eşit zaman aralıklarıyla, sıvı ortamdan alınan nanofiber membranların fazla suyu, emici kâğıtlar yardımıyla alınarak hassas terazide tartıldı. Tartım sonrası membranlar tekrar sıvı içeren ortamlara geri konuldu. Bu işleme belirli bir süre eşit zaman aralıklarıyla devam edilmiş ve elde edilen ölçüm değerleri, aşağıda verilen eşitlikte yerine konularak, polimerin zamana bağlı olarak gösterdiği şişme davranışı tespit edilmiştir. Hesaplamalar aşağıda belirtilen formüle göre yapılmıştır.

$W_t - w_0$ (t anındaki polimer kütlesi) - (başlangıç anındaki polimer kütlesi) /
 W_0 (başlangıç anındaki polimer kütlesi)

$$\text{Şişme davranışı} = \frac{W_t - w_0}{w_0} \quad (3.1)$$

Eşitlikte; S: şişme oranı (%), w_t : t anındaki polimer kütlesi ve w_0 : başlangıç anındaki polimer kütlesidir. (3.1).

3.1.7 Şişme davranışı (Sonuç)

Yöntemler kısmında belirtildiği şekilde yapılan çalışma sonucunda nanofiber membranlar ilk 60 dk sonrasında %469'luk bir şişme oranı sergilemiştir. Şişme 120. dakikaya kadar artmış ve bu dakikadan sonra membranın şişme davranışı birbirine yakın değerler çıkmaya başlamıştır.

3.1.8 Polimerik nanofibriler yapıların biyolojik uyumluluklarının incelenmesi

MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi sitotoksitenin belirlenmesinde kullanılan ilk basamak testlerden biridir. Bu çalışmada MTT testiyle hücrelerin metabolik aktivitesi tetrazolyum tuzu ile spektrofotometrik olarak ölçülerek LC50 dozları belirlenmiştir. MTT testini uygulamak için ilk olarak hücreler 96 kuyucuklu plaklara her bir kuyucukta 1×10^5 hücre sayısı olacak şekilde yerleştirilmiş, hücreler 24 saat bekletilerek tutunmaları sağlanmıştır. Daha sonra benzil-benzoat besiyeri konsantrasyonları hazırlanmış, daha önceki besiyeri uzaklaştırılarak

hazırlanan karışım 96 kuyucuklu plaklara yerleştirilmiştir. Ayrıca deney dizaynı yapılırken kör kuyu olarak sadece besiyeri içeren hücre kuyucukları da konulup, çalışmaya dahil edilmiştir. Uygulama 24 ve 48 saat inkübasyon sürelerinde yapılmıştır. Uygulama süresinin bitiminde 13 µl/kuyucuk olacak şekilde MTT çözeltisi kuyucuklara konulmuş ve prosedüre uygun olarak 3 saat inkübe edilmiştir. Bu sırada ışık almamasına özen gösterilmiş ve inkübasyon süresi bitiminde formazan kristallerini çözmek için 100 µl/kuyucuk olmak üzere izopropil alkol kullanılmıştır. Plakların optik dansite (OD) değeri 570 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak mikropalak okuyucuda ölçülmüştür.

$$\% \text{ Canlılık} = \frac{(\text{Uygulama dozu OD ortalaması} - \text{Kör kuyu}) \times 100}{(\text{Kontrol OD ortalaması} - \text{Kör kuyu})} \quad (3.2)$$

Verilerin ölçümü sonucunda hesaplama; % Canlılık oranı (3.2) denkleminde gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre LC50 değeri hesaplanmıştır.

3.1.9 Antibiyotik duyarlılık testi

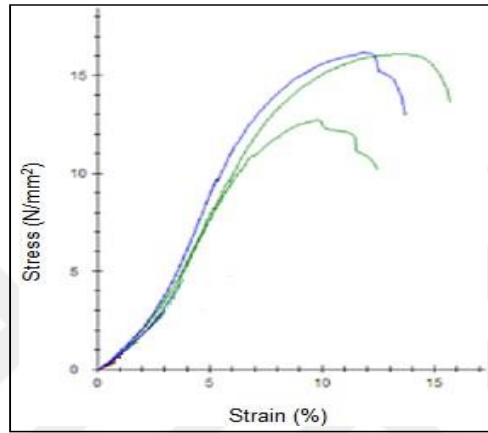
İnvitro antimikrobiyal duyarlılık testleri Müeller Hinton Agar besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır. Antibiyotik disklerinin etkisi R: dirençli, S: hassas olarak verilmiştir. Orta duyarlı sonuçlar ise duyarlı olarak kabul edilmiştir. İzolatlar EMB agarda 1 gün inkübasyonu yapıldıktan sonra plaklardan aynı kolonilerden alınarak içerisinde 3 ml serum fizyolojik bulunan steril tüplere, steril öze ile alınarak McFarland 0,50 standart bulanıklığına ayaralanmıştır. Daha sonra bu bakteri süspansiyonundan Müller Hinton Agar'a steril eküvyon çubuğu yardımıyla homojen bir şekilde bakterilerin plağa ekimi yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite testinde kullanılacak diskler ise sentezlenen nanofiber membranların 1 cm çapında kesilmesi ile hazırlanan disklerden kullanılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Nanofibriler Membranların Karakterizasyonu

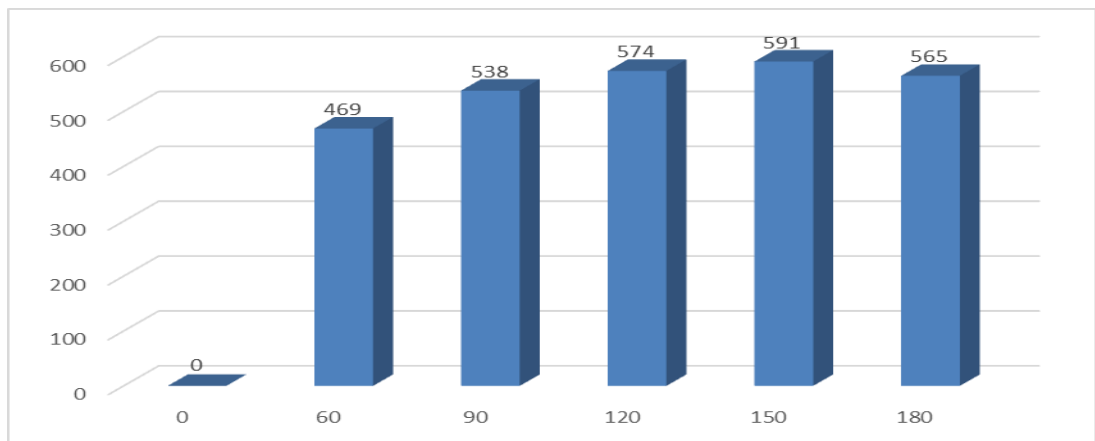
Yapılan incelemelere göre hazırlanan blend nanofibriler membranların çekme direnci 15.11 ± 1.08 N/mm², kopma uzaması $\%12.04 \pm 2.1$ ve elastisite modülü ise 181.48 ± 10.21 N/mm² olarak bulunmuştur.

Şekil 4.1’de Nanofiber membranların kopma uzama eğrisi gösterilmiştir.



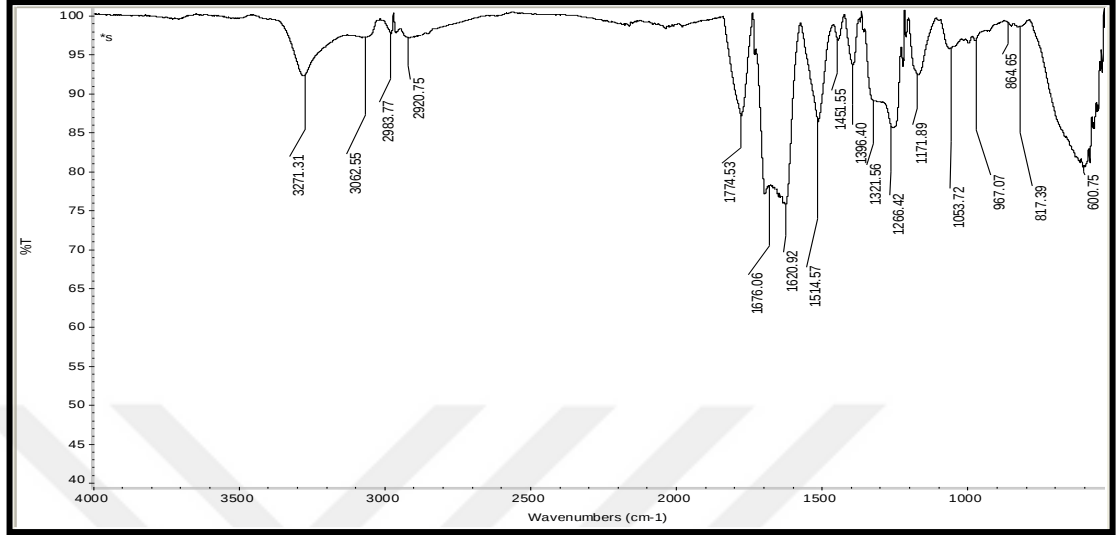
Şekil 4.1. Nanofiber membranların kopma uzama eğrisi.

Şekil 4.2’de Sentezlenen nanofiber membranın distile su ortamındaki % şişme dinamiği gösterilmiştir.



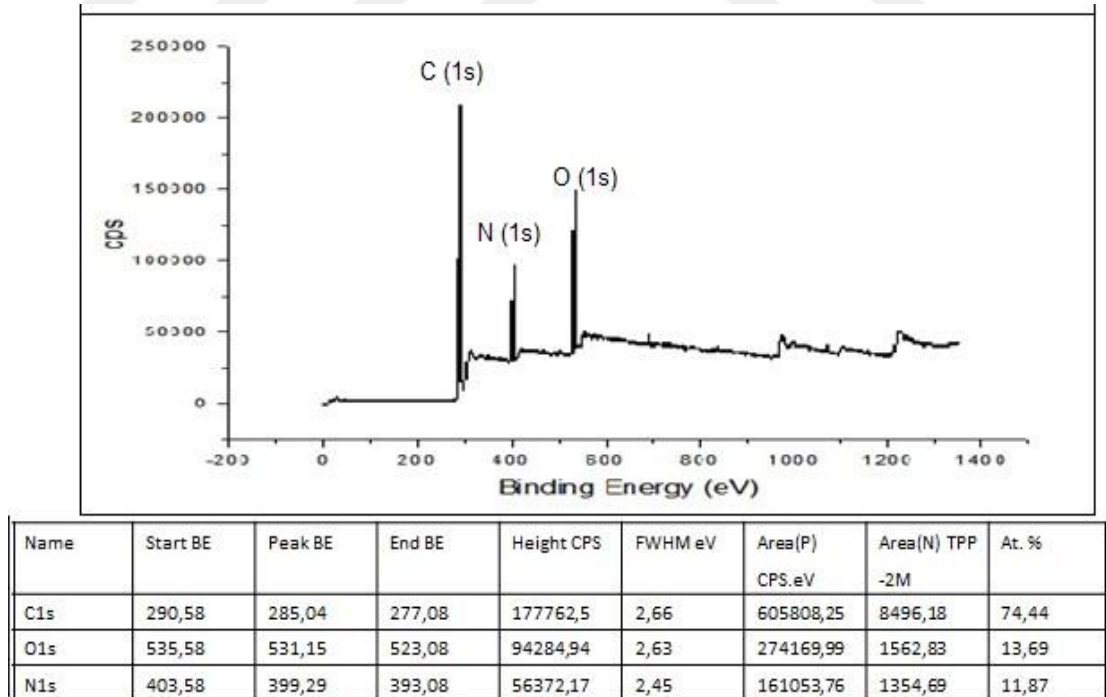
Şekil 4.2. Sentezlenen nanofiber membranın distile su ortamındaki % şişme dinamiği.

Nanofiber yapının ATR-FTIR spektrumuna bakıldığında karakteristik β tabakalanmaya ait 1620, 1266, 1053 cm^{-1} bantlarındaki pikler ve α heliks yapıya ait 1676, 600 cm^{-1} bantlarındaki pikleri görülmüştür (Şekil 4.3).



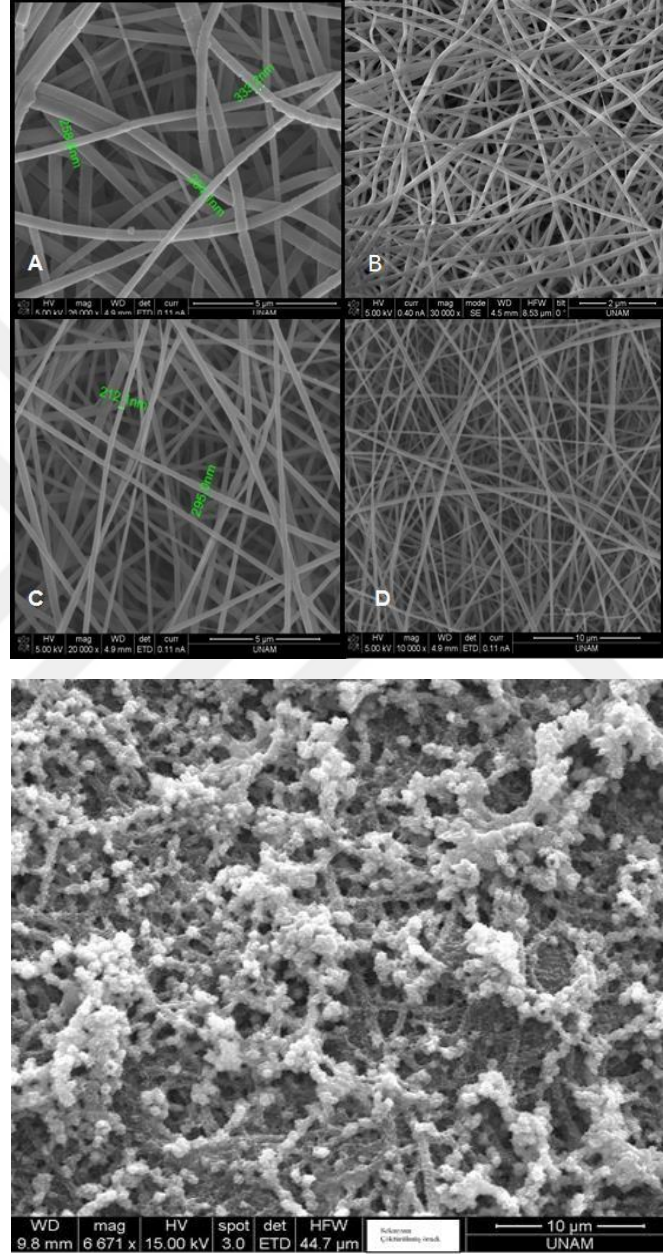
Şekil 4.3. Nanofiber membranının ATR-FTIR spektrumu.

Nanofibriler membranın yapısal analizleri XPS ile incelenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. İpek/naylon-6 blend nanofiber membranların XPS analiz grafiği.

Şekil 4.5’de nanofiber membranların SEM görüntüleri gösterilmiştir. N/C oranının 0.14, O/C oranın da 0.16 olduğu tespit edilmiştir. Ham ipek %15 (w/v) oranında TFA içerisinde çözülmüştür. Daha sonra elektrospın yöntemiyle nanofiber membranlar hazırlanmış ve SEM incelemeleri ile karakterize edilmiştir. İpek nanofiber membranda fiber çapları 200-300 nm olarak tespit edilmiştir.

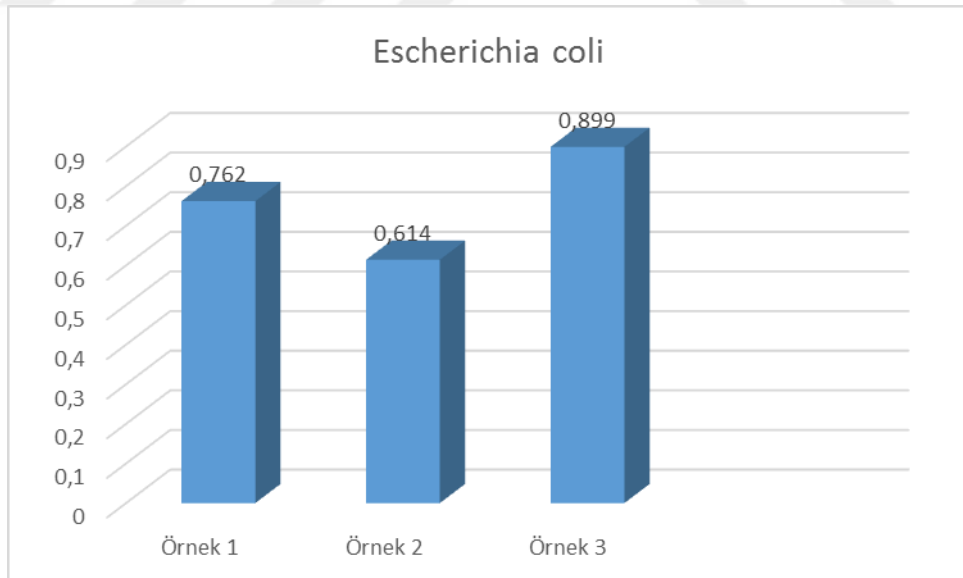


Şekil 4.5. Nanofiber membranların SEM görüntüleri.

4.2 Sentezlenen Membranın Antibakteriyel Aktivite Testleri

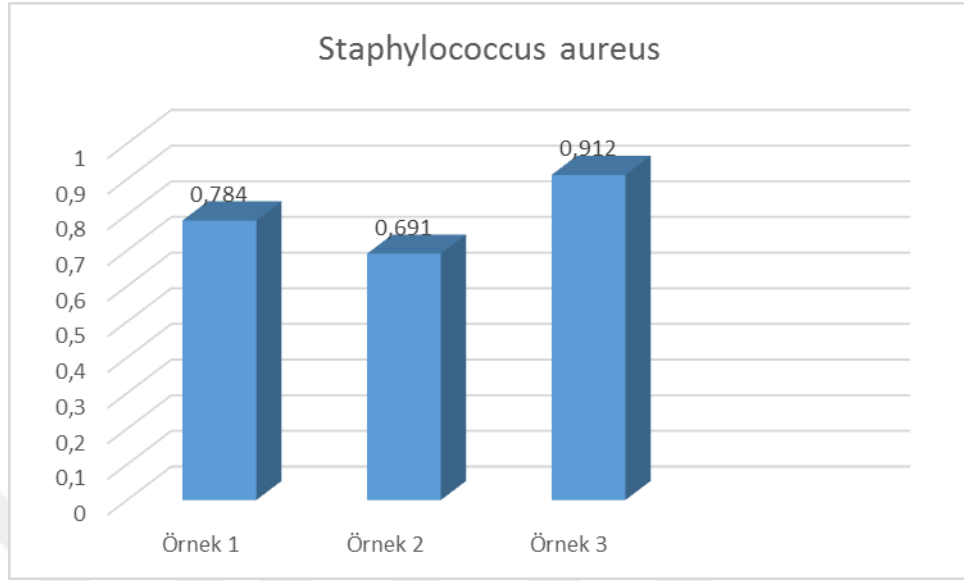
Antibakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla ATCC (American Type Culture Collection) standart bakteri suşları kullanılmıştır. Bunlar *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 (gram-pozitif kok), *Escherichia coli* ATTC-8739 (gram-negatif basil), *Pseudomonas aeruginosa* (gram-çubuk) bakterileridir. *Candida albicans* ise mayadır. Antibakteriyel aktivite tayini NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 1997 M7-A4’de tarif edilen mikrodilasyon yöntemi ile çalışılmıştır. Bu yönteme göre 50 µl besiyeri içerisinde dağıtılmış membranlar 8x12’lik mikropleytlere konularak mikropleytteki diğer kuyulara ikişer kat olacak şekilde seyreltilmiştir. Kuyulara 50’şer µl bakteri çözeltilisi ilave edildikten sonra bakteriler 0.5 Mac Farland (1x10⁶ cfu/ml)’a ayarlanmış ve 100 kat seyreltilerek (1x10⁶ cfu/ml) kullanılmıştır. Mikropleytteki son kuyu bakteri üremesinin kontrolü olarak bırakılacak ve bu son kuyuya örnek ilave edilmeyerek, yalnızca bakteri süspansiyonu konulmuştur. Mikropleytler 37°C’de 16-18 saat inkübe edilmiş spektrofotometrede absorbans değerleri ölçölmüştür.

şekil 4.6’da *E. coli* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları gösterilmiştir.



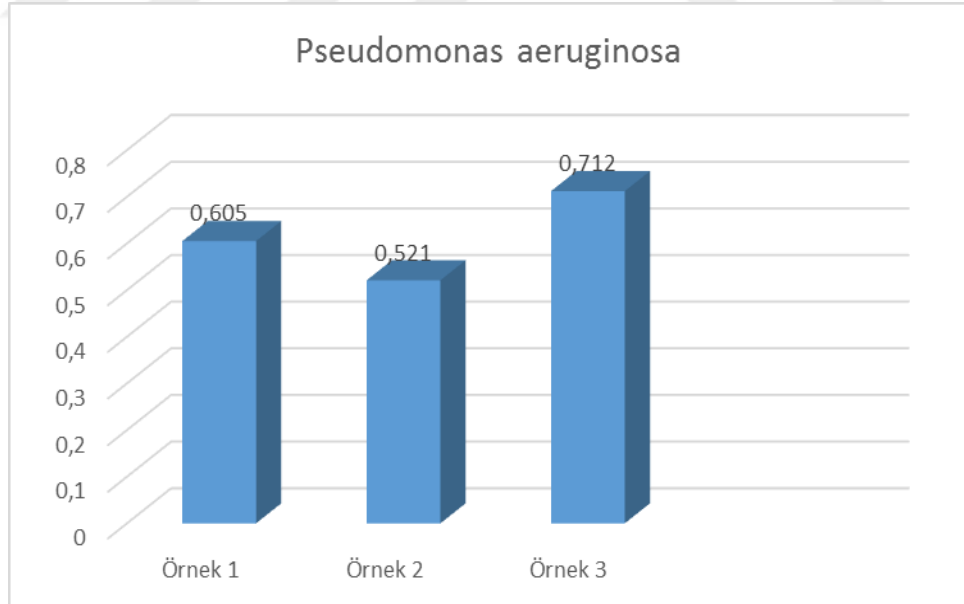
şekil 4.6. *E. coli* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları.

Şekil 4.7’de *Staphylococcus aureus* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları gösterilmiştir.



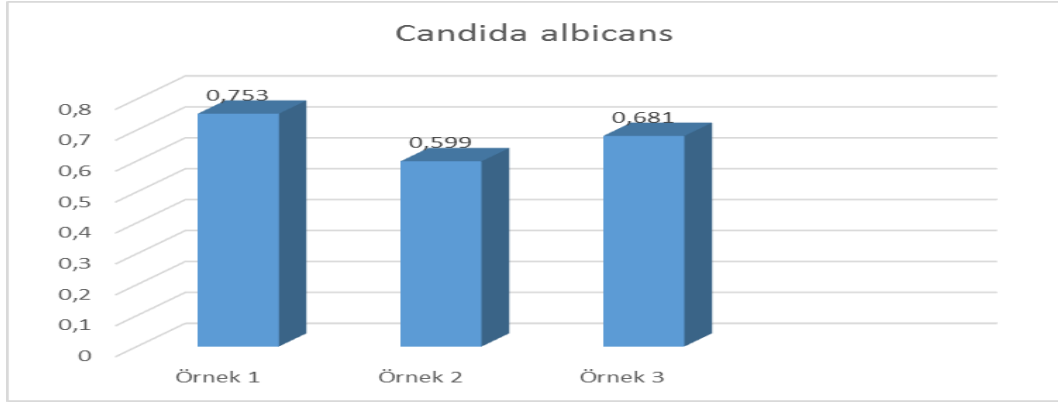
Şekil 4.7. *Staphylococcus aureus* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları.

Şekil 4.8’de *Pseudomonas aeruginosa* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları gösterilmiştir.



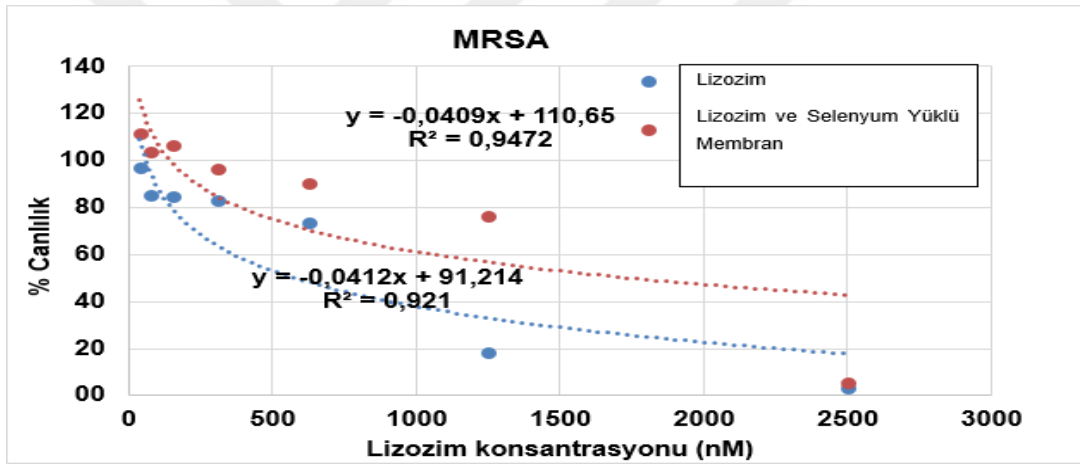
Şekil 4.8. *Pseudomonas aeruginosa* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları.

Şekil 4.9’da *Candida albicans* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları gösterilmiştir.



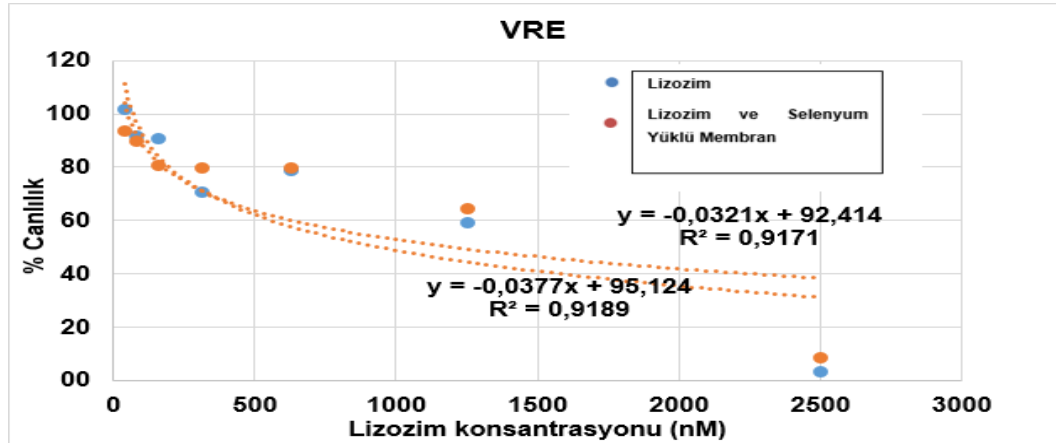
Şekil 4.9. *Candida albicans* antibakteriyel aktivite tayini sonuçları.

Şekil 4.10’da Metisiline dirençli bakterilerin % canlılıkları gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Metisiline dirençli bakterilerinin % canlılıkları.

Şekil 4.11.c’de Vankomisine dirençli bakterilerin % canlılıkları gösterilmiştir.



Şekil 4.11. Vankomisine dirençli bakterilerin % canlılıkları.

Lizozimin en yüksek konsantrasyon olan 2.50 μM 'da kullanılan kuyucuklarda %97 oranında hücreleri öldürmüştür, nanofiber membran kullanıldığında ise bakteri popülasyonunun %95'ine varan bir öldürme elde edilmiştir.

Lizozim tek başına 2500 nM konsantrasyonda kullanıldığında Vankomisine dirençli bakterilerin popülasyonunun %96'sına kadarını öldürdüğü, yüklü nanofiber membranların ise %91'ine kadarını öldürdüğü gözlemlenmiştir. Sonuç olarak antimikrobiyal aktivitesi yüklü nanofiber membranları, çoklu ilaca dirençli MRSA ve vankomisine dirençli suşlar ile mücadelede mükemmel bir aday yapmaktadır.

4.3 İn vitro Biyodegradasyon Çalışmaları

Biyodegradasyon hızı ASTM yöntemine (F-1635-95) göre simule edilmiş fizyolojik şartlarda zamana karşı biyopolimer ağırlığındaki değişimin ölçülmesiyle test edilmiştir. Örneğin ilk ağırlığı (kuru) (W_i) ve örnek 58,100 units/ml lizozim içeren 90 ml 0.1 M PBS içine 37°C sıcaklıkta atılmıştır. 0.1 M PBS in tamponlama kapasitesi biyolojik sıvılarınkine benzerdir ve 58,100 units/ml lizozim fizyolojik ortamı simule etmek için kullanılmıştır. Her gün bir örnek degradasyon ortamından alınmış, su ile yıkanıp dondurucuya transfer edilmiştir. Daha sonrada örnek liyofilizatorde 24 saat kurumaya bırakılmış ve örneğin son ağırlığı tespit edilmiştir. Aynı işlem 15 gün boyunca tekrar edilmiştir.

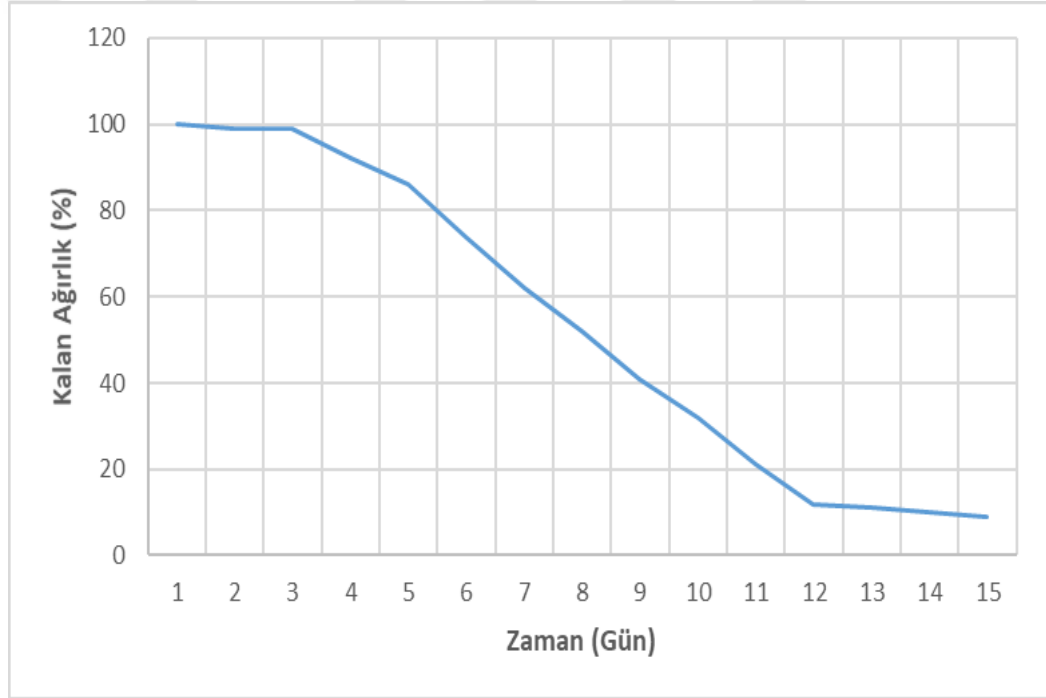
$$\%WL \text{ (Kalan ağırlık)} = \frac{(W_i - W_f)}{W_i \times 100} \quad (4.1)$$

W_i (degradasyon öncesi kuru ağırlığı)

W_f (degradasyon sonrası kuru ağırlığı)

Kalan ağırlık yüzdesi yukarıdaki denklem (4.1) kullanılarak hesaplanmıştır. Formülde W_i örneğin degradasyon öncesi kuru ağırlığı ve W_f degradasyon sonrası kuru ağırlığıdır. 15 günün sonunda lizozim ve selenyum yüklü nanofiber membranların biyodegradasyonunun 4. günden sonra başladığı ve 12. güne kadar devam ettiği gözlenmiştir.

Şekil 4.12’de Nano fiber yapıların in-vitro biyodegradasyon sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Nanofiber yapıların in-vitro biyodegradasyon sonuçları.

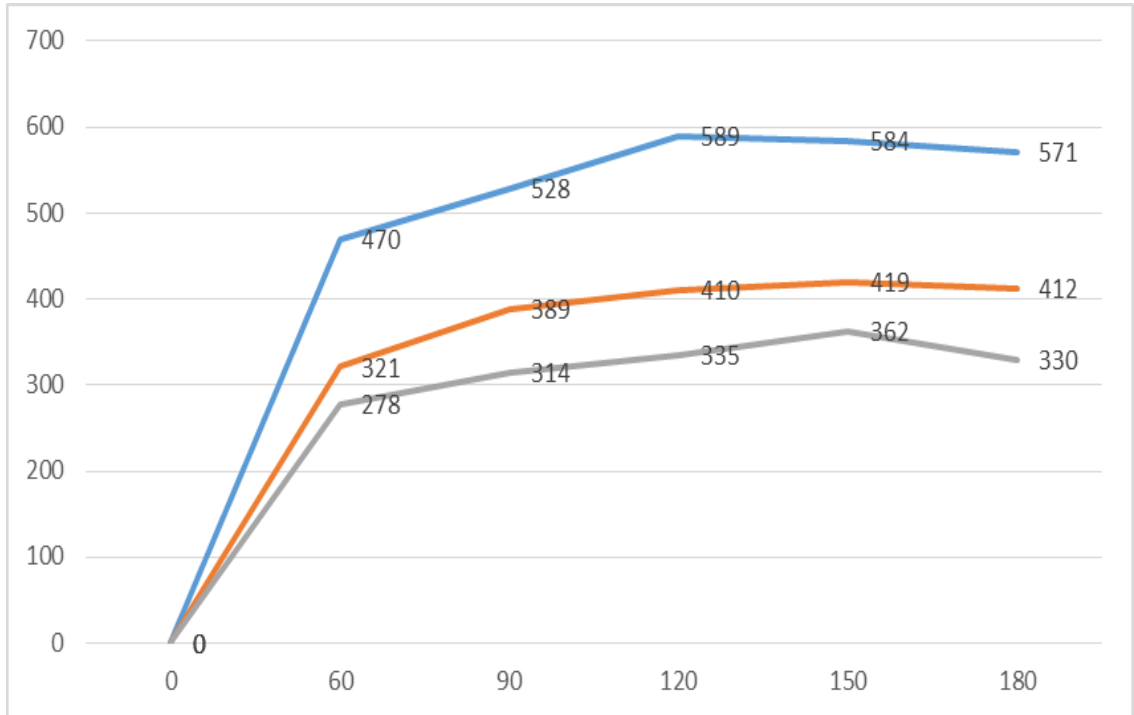
Çizelge 4.1’de Antibakteriyel aktivite testleri zon çapları gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Antibakteriyel aktivite testleri zon çapları.

Zon Çapları (mm)			
	37,50 mm	38,00 mm	40,50 mm
<i>Escherichia coli</i>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	45,50 mm	47,00 mm	49,50 mm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42,50 mm	44,00 mm	41,50 mm
<i>Candida albicans</i>	30,50 mm	32,00 mm	33,50 mm

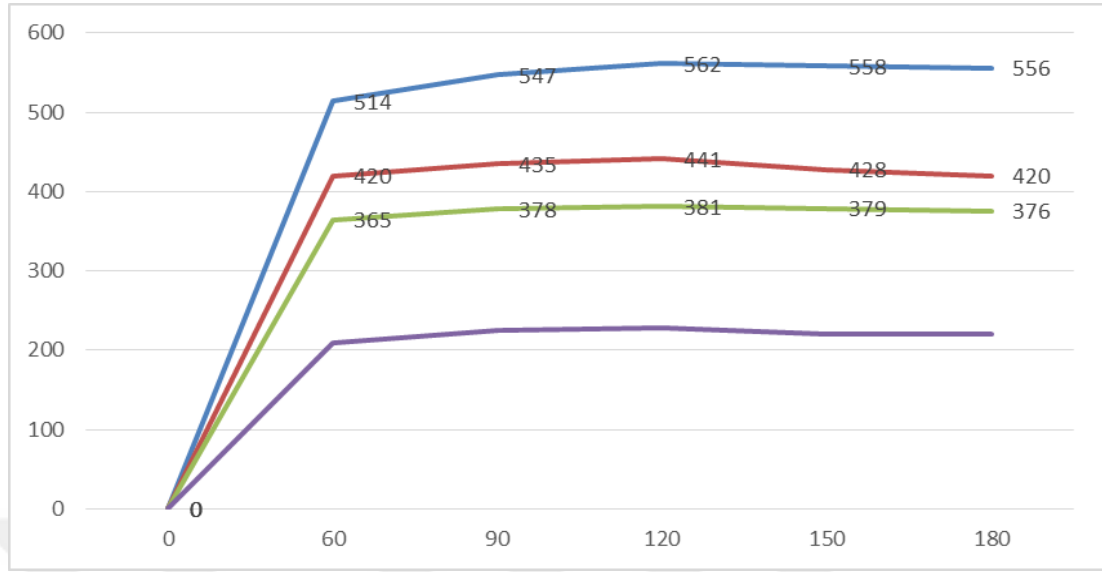
4.4 Şişme Deneyler

Şekil 4.13’de Farklı PH’larda şişme deneyi gösterilmiştir.



Şekil 4.13. Farklı pH’larda şişme deneyi.

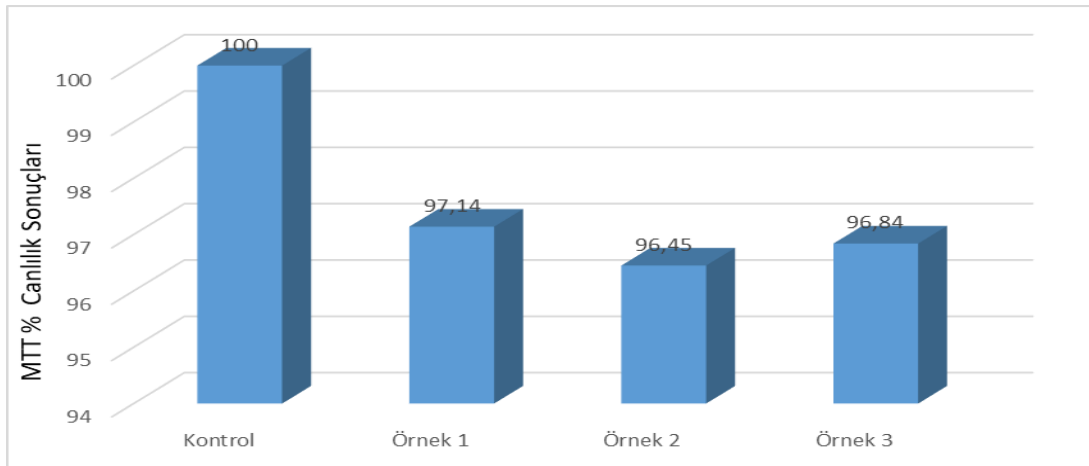
Şekil 4.14’de farklı sıcaklıklarda şişme deneyi gösterilmiştir.



Şekil 4.14. Farklı sıcaklıklarda şişme deneyi.

4.5. MTT Test Sonuçları

Benzil benzoatın hücre canlılığı üzerine etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. MTT testine dayanan LC50 değerini belirlemek amacıyla benzil benzoat L929 hücrelerinde daha önce belirtilen dozlarda denenmiştir. Kontrol grubu ile etanol grubu arasında herhangi önemli bir fark bulunmamıştır (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. MTT yüzde (%) canlılık sonuçları.

4.6 BET Yüzey Analizi

Yüzey alanlarını ölçmek için uygulanan standart metot, bir gazın katı yüzeyi üzerine adsorplanması esasına dayanır. Genellikle dengede (1 atm ve 0 °C) ve normal kaynama noktasında (-195.8 °C) yüzeye adsorplanan azot miktarı 1 atm'den düşük farklı azot basınçlarda ölçülür. Bu metot Brunauer-Emmett-Teller (BET) metodu olarak bilinir. Dengede adsorplanan azot miktarları cm³ cinsine çevrilir ve mm cinsinden basınç değerlerine karşılık gelen grafikleri çizilir. Elde edilen grafiğe adsorpsiyon izotermi adı verilir. BET analizleri (Quantachrome NOVA 1200 model) cihaz ile gerçekleştirilmiştir.

Şekil 4.16'da BET analizi, nanofiber membranların karakterizasyonu için de kullanılmıştır. Yüzey alanları hem tek nokta hem de altı nokta analizine göre ölçülmüştür. Nanofiber membranlarda altı nokta BET analizine göre, 41.24 m²/g özgül yüzey alanı verirken, tek nokta BET analizine göre 40.14 m²/g özgül yüzey sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, fiber çapının artmasının spesifik yüzey alanını ve yoğunluğunu azalttığını göstermiştir.

BET ANALİZ SONUCU		
Altı Nokta BET Analizi		
	İpek Nanofiber Membran	Yüklü Nanofiber Membran
Spesifik Yüzey Alanı (m ² /g)	41.24	37.16
Yüzey Alanı (m ²)	1.41	1.27
Tek Nokta BET Analizi		
Spesifik Yüzey Alanı (m ² /g)	40.14	35.22
Yüzey Alanı (m ²)	1.39	1.31

Şekil 4.16. BET yüzey analizi sonuçları.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Basit ve yaygın erişilebilir bir teknik olan elektrospinning, geniş bir malzeme yelpazesinden hızlı bir şekilde elyafı nanomalzemeler üretmek için kullanılabilir. Nanofiberlerin bileşimi, yapısı, porozitesi, yüzeyi ve hizalanması mühendisliği için birtakım stratejiler daha ileri düzeyde gösterilmiştir. Bu özellikler, bir dizi uygulama için nanofiber özelliklerini ayarlamayı mümkün kılar. Elektrospin nanofiberler heterojen katalizörden biyomedikal araştırmaya kadar geniş bir uygulama potansiyeline sahip olmasına rağmen hala birtakım zorluklarla karşı karşıyalar. Seramik nanofiberleri için, mekanik güçlerini ve esnekliklerini geliştirmeleri gereklidir. Böylece geniş alanlardaki ayakta duran yapılar olarak kullanılabilirler. Seramik nanofiberlerin mikroyapılarının hassas kontrolü yanında, yüzey işlevselleştirilmiş nanofiber sünger imalatı, esnek ve geri dönüştürülebilir katalitik sistemlerin geliştirilmesine etkili bir yol sağlayacaktır. Doku rejenerasyonu için iskele olarak kullanılan polimerik nanofiberler için, kompozisyon ve mimari de dahil olmak üzere tasarımları, in vivo uygulamalar için daha da optimize edilmelidir. Gelecekteki çalışmalar, hücrelerin infiltrasyonu ve yaşayabilirliğini artırmak için hücreler ve büyüme faktörleri ile entegre olan üç boyutlu iskele parçalarının imalatına yönlendirilmelidir. Doğal dokuların kompleks mekansal dağılımlarını yakından taklit ederek, üç boyutlu iskeleler işlevsel olarak kompozisyon, hizalama, gözeneklilik ve gözenek boyutu, doku rejenerasyonunda önemli gelişmelere yol açacaktır. Nihai hedef, elektrospin nanofiberleri laboratuardan alıp endüstri, biyomedikal gibi alanlarda kullanımını sağlamaktır (Jiajia vd., 2017).

Günümüzde insan sağlığına olumlu etkilerinin oldukça fazla olacağı düşünülen biyomateryallerin ve bunların kullanıldığı ilaç salım sistemlerinin güvenilirlik ve etkinliği, in vivo biyoyumluluklarına bağlıdır. Bu nedenle ihtiyaçlar doğrultusunda araştırmaların yeni biyomateryaller yaratılması konusunda farklı bilim dallarının biraraya getirmesi modern tıbbi olumlu yönde etkileyecek olup, farklı bakış açıları sayesinde problemlerin erken teşhisi biyomateryallerin ve salım sistemlerinin araştırma geliştirme işlemlerinde yeni tasarım kriterlerinin belirlenmesine olanak sağlayacaktır (Özalp ve Özdemir, 1996).

Elektrospun ağların sağlayabildiği aktif özelliklere sahip sensörler ve fiberlerin kombinasyonu geleceğin sargısına doğru güçlü bir başlangıç noktasıdır, ancak yine de sayısız zorluğun üstesinden gelinmesi gerekir. Pansuman içine entegre edilen biyosensör, düşük seviyelerde bakteri kontaminasyonunu tespit edebilmeli ve sonuç olarak enfeksiyon riskini gösteren tanınabilir bir çıktı verebilmelidir. Bu akıllı sensör, yaranın koşullarına göre uygun bir salım profiline sahip önceden yüklenmiş bir ilacı serbest bırakan bir malzeme tepkisini tetikleyecektir. Tetiklenen serbest bırakma, değiştirilebilir yüzeyler veya uyaranlara duyarlı materyallerin (Ravichandran vd., 2012), sargıya entegre edilmesiyle sağlanabilir (Abrigo vd., 2014).

Elektrospun ağları, etkili yara bakımı için gerekli tüm gereklilikleri sağlar, ancak imalat işleminin temel yönlerinden bazıları hala tam olarak anlaşılmamıştır. Gerekli tüm özelliklere sahip kafesler üretmek için, seçilen polimerlere ve yüklenecek olan bileşiklere bağlı olarak birçok parametrenin optimize edilmesi gerekir, bu da işlemin ampirik ve tahmin edilmesini zorlaştırır (Khadka ve Haynie, 2012). Gelişmiş elektrospinning kurulumları ve çeşitli malzemelerin kombinasyonunu içeren yenilikçi araştırmalar bu engellerin üstesinden gelmeye yardımcı olmaktadır. Sonunda, elektrospinning sırasında polimer davranışını tahmin etmek ve nihai elyaf özellikleri üzerinde kontrol sahibi olmak mümkün olacak, özellikle, çözelti davranışı viskozitesi, konsantrasyonu ve iletkenliği, yeni sentetik analoglarda deneysel olarak tahmin edilmesi ve belirlenmesi gerekir (Khadka ve Haynie, 2012).

Tonda-Turo vd. (2018) tarafından, yara iyileşme sürecinde enfeksiyon riskini önlemek için antibakteriyel özelliklere sahip elektrospun jelatin nano lifler üretildi. Rapor edilen veriler, hücre yapışması ve doku yenilenmesi için anahtar bir özellik olan nanoyapılı matrislerin ECM benzeri morfolojisini doğruladı. Ayrıca, nanofiber matrlara yüklenen antibakteriyel maddeler Gram-pozitif *S. aureus*, Gram-negatif *P. aeruginosa*, *E. coli* bakterilere karşı etkilidir. Sonuç olarak, geliştirilen matrisler, doku büyümesini ve antibakteriyel özellikleri bir araya getiren çift özellikler sayesinde, yara iyileşmesinde uygulama için ümit verici membranlardır.

Gelecekteki çalışmalar, çok ırklı bir antibakteriyel etki elde etmek için farklı antibakteriyel ajanları birleştiren önerilen yaklaşımın çok yönlülüğünü analiz etmek için ele alınacaktır.

Ajmal vd. (2019) tarafından, potansiyel antimikrobiyal ve antioksidan özelliğine sahip bir iskele, PCL nanofiberine siprofloksasin, HCl ve quersetin dahil edilerek başarıyla elektrospun haline getirilmiştir. Fabrikasyon membranı, hücresel infiltrasyon ve çoğalmayı destekleyebilen dar çaplı ve optimum gözenekliliğe sahip boncuksuz, sürekli nano elyaflara sahipti. Polikaprolakton (PCL)/Siprofloksasin hidroklorür (CHL)/Que-nanofiber, ilaçları iki fazlı bir şekilde serbest bırakarak yara bölgesindeki bakteri yükünü ve fazla serbest radikal aktivitesini inhibe etmede oldukça etkili olmuştur. Benzer şekilde, fibroblast canlılığını oksidatif hasara karşı koruyarak da korumuştur. Böylece, gelişmiş nanofiber hemo-uygunluğunu ve sito- uyumluluk aktivitesini kanıtlamıştır. Ayrıca, tam kalınlıktaki yaranın in vivo iyileşmesi, PCL / CHL / Que-nanofiberin önemli ölçüde iyi bir yara iyileşme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, iskelenin SOD, katalaz ve hidroksiprolin seviyesini etkili bir şekilde geri kazandığını gösteren granülasyon dokusunun biyokimyasal analizi ile daha da desteklendi. Sonuç olarak bu çalışma, siprofloksasin HCl ve quersetin ile yüklü PCL bazlı nano elyafın daha iyi yara iyileştirici pansuman malzemesi olarak kullanılmasını desteklemektedir.

Locilento vd. (2019) tarafından, elektrospinning tekniği ile GSE (Üzüm Çekirdeği Ekstresi) yüklü PLA (polilaktik asit) ve PLA/ PEO (polietilen oksit) 'nun biyoyumlu ve biyobozunur nano lifli membranları başarıyla hazırlanmıştır. FTIR (Fourier transform infrared) ve TG (termogravimetrik) analiz sonuçları, GSE'nin, antioksidan aktivitesi korunmuş olan zarlara başarıyla kaplandığını gösterdi. Polimer zarlardan gelen GSE salma profilinin, bir hidrofilik polimer ilavesinin GSE salım süresini uzattığı tipik bir Fickian difüzyon mekanizmasıyla nano elyaf bileşimine bağlı olduğu gösterilmiştir. Membranlarda fibroblastlarla yapılan hücre kültürü deneyleri, GSE yüklü numunelerin biyoyumlu olduğunu ve PEO ilavesinin daha iyi hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekleyebildiğini kanıtlamıştır. Bu nedenle, geliştirilen nano lifli membranlar, yeni nesil antioksidan yara örtüleri için uygun bir alternatif platform olabileceğini ortaya koymuştur.

Gerçekleştirilen bu tez kapsamında elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir; İpek-Naylon polimer karışımı kullanılarak elektrospin tekniği aracılığı ile nanofiber ağ örgülü bir malzeme sentezlenmiştir. Sentezlenen bu malzemeye lizozim ve selenyum eklenerek malzemenin antimikrobiyal olması sağlanmıştır.

Membran üzerinde yapılan karakterizasyon çalışmaları sonucunda membranın yapısı araştırılmış ve oldukça kararlı ve dayanıklı bir yapıda olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan MTT toksisite testi sonucunda sentezlenen bu membranın toksik olmadığı gözlemlenmiştir. BET yüzey analizi sonucunda sentezlenen malzenede yeterince por olduğu malzeme sentezi sırasında lizozim ve selenyum eklenmesinin malzemenin porlu yapısını azaltsada yapının yara yanık örtü materyali olarak kullanılabilme amacına zarar vermediği gözlemlenmiştir. Sentezlenen yara yanık örtü materyalimin etkinliği patojen mikroorganizmalar üzerinde test edilmiş ve %97'ye yakın değerlerde bakteriler üzerinde etkin olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle sentezlenen bu malzemenin yara yanık örtü materyali olarak kullanımına olanak bulunduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışma, elektrospinning teknolojisinin kullanılarak nanofiber tasarımı yara yanık örtü materyali tasarımını gözden geçirdi ve biyolojik pansumanlar ve doku onarımında kullanımına odaklandı. Elektrospinning teknolojisi ve ekipmanının sürekli gelişimi ile doğrudan yaralara püskürtülen bazı elektrospun ürünleri piyasada bulunmaktadır. Liflerin parti hazırlığı iğnesiz elektrospinning ekipmanı ile sağlanabilir. Elektrospun nano elyafların seri hazırlığı dikkate değer sonuçlar elde etse de, iğnesiz elektrospinning ekipmanının eğirme konisinin oluşum süreci üzerine teorik araştırmalar hala mükemmel değildir ve eğirme borusunun yapısal tasarımının daha da geliştirilmesi gerekmektedir. Günümüzde, ilaç yüklü elektrospun elyafları çeşitli ilaç dağıtım formlarında uygulanmıştır. Elektrospun nano elyafların morfolojisi ve yapıları ve kendi kendini oluşturan filmin avantajları göz önüne alındığında, transdermal ilaç dağıtımının gerçekleştirilmesi beklenmektedir. Çok işlevli kompozit malzemeler, biyomedikal alanındaki sıcak noktalardır.

Nano altın ve grafen, çok fonksiyonlu biyomalzemelerin hazırlanması için elektrospun elyaflarla birleştirilebilir. Metal-organik çerçeve malzemeleri (MOF) şu anda geniş bir şekilde incelenmiştir, çünkü yapıları ayarlanabilir ve yüksek bir spesifik yüzey alanına sahiptir ve bu nedenle elektrospinning ve MOF kombinasyonunun yeni biyo-kompozitler geliştirmesi beklenmektedir. Ek olarak, elektrospun liflerinin toksikolojik özellikleri göz önüne alındığında, polimerlerin ve çözücülerin seçilerek yeşil preparasyonun nasıl elde edileceği de elektrospinning teknolojisi için bir zorluktur (Sun vd., 2019).

Sonuç olarak tez çalışması ile elde edilen bu malzeme yara yanık örtü materyali olarak standart olarak kullanılan ve antimikrobiyal olmayan malzemelere göre ciddi derecede bir avantaja sahip olduğu ve bu alanda gelecekte yapılacak çalışmalara öncülük etmesi açısından ümit vaad etmektedir. Bu alanda kullanılan antimikrobiyal özellikli malzemelerde ise antibiyotik kullanılması nedeni ile bakteriyel direnci arttırılmasına olanak sağlanmaktadır. Tez kapsamında sentezlenen malzemede ise antibiyotik kullanılmadan antimikrobiyal özellikli bir membranın elde edilmesi sağlanmıştır.



KAYNAKLAR

- Abrigo, M., McArthur, S. L. ve Kingshott, P., 2014. Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects, *Macromolecular Bioscience*, 14,6, 772-792.
- Ağabeyoğlu, İ., 2002. Kontrollü salımın farmakokinetik temelleri, *Kontrollü Salım Sistemleri*, 7-10.
- Ajmal, G., Bonde, G. V., Thokala, S., Mittal, P., Khan, G., Singh, J. ve Mishra, B., 2019. Ciprofloxacin HCl and quercetin functionalized electrospun nanofiber membrane, Fabrication and its evaluation in full thickness wound healing, *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47, 1, 228-240.
- Altay, P. ve Başal, G., 2010. Yara örtüleri. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4, 1, 109-121.
- Anonim, 2012. Cerrahi Hemşireliğe Giriş, Millî Eğitim Bakanlığı, Ankara. URL Adres: <http://megep.meb.gov.tr>. Erişim Tarihi: 12.06.2022.
- Anonim, 2014a. Phases of Wound Healing, Şubat, Ankara. URL Adres: <http://emedicine.medscape.com/article/884594-overview>. Erişim tarihi: 12.06.2022.
- Anonim, 2014b. Stages of Wound Healing, Şubat, Ankara. URL Adres: <http://www.curad.com/firstaid/stages.asp>. Erişim tarihi: 12.06.2022.
- Anselme, K., Davidson, P., Popa, A. M., Giazson, M., Liley, M. ve Ploux, L., 2010. The interaction of cells and bacteria with surfaces structured at the nanometre scale, *Acta biomaterialia*, 6,10, 3824-3846.
- Aygen, E., 2013. Yara İyileşmesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı. URL Adres: <http://www.slideshare.net/mbolmez/yara-iyilesmesi> Erişim tarihi: 22.06.2022.
- Bhardwaj, N. ve Kundu., 2010. Electrospinning a fascinating fiber fabrication technique, *Biotechnol. Advances*. 28,3, 325–347.
- Bhattacharai, N., Edmondson, D., Veiseh, O., Matsen, F. A. ve Zhang, M., 2005. Electrospun chitosan-based nanofibers and their cellular compatibility, *Biomaterials*, 26, 31, 6176-6184.
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. ve Eccleston, G. M., 2008. Wound healing dressings and drug delivery systems, A review, *Journal of pharmaceutical sciences*, 97, 8, 2892-2923.
- Bognitzki, M., Frese, T., Steinhart, M., Greiner, A., Wendorff, J. H., Schaper, A. ve Hellwig, M., 2001. Preparation of Fibers with Nanoscaled Morphologies, *Electrospinning of Polymer Blends*. *Polyme Engineering and Science*, 41, 6, 982-989.

- Boys, C. V., 1887. On the Production, Properties, and Some Suggested Uses of the Finest Threads. *Proc. Phys. Soc. London*, 9, 8–19.
- Buchko, C. J., Chen, L. C., Shen, Y. ve Martin, D. C., 1999. Processing and microstructural characterization of porous biocompatible protein polymer thin films, *Polymer*, 40, 26, 7397-7407.
- Burger, C., Hsiao, B. S. ve Chu, B., 2006. Nanofibrous Materials and Their Applications, *Annu. Rev. Mater. Res*, 36, 333-368.
- Burrell, R. E. ve Morris, L. R., 1998. U.S. Patent No. 5,770,255, Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Chanthakulchan, A., Koomsap, P., Parkhi, A. A. ve Supaphol, P., 2015. Environmental effects in fibre fabrication using electrospinning-based rapid prototyping, *Virtual and Physical Prototyping*, 10, 4, 227-237.
- Chen, H., Wang, N., Di, J., Zhao, Y., Song, Y. ve Jiang, L., 2010. Nanowire-in-Microtube Structured Core-Shell Fibers via Multifluidic Coaxial Electrospinning, *Langmuir*, 26, 13, 11291-11296.
- Choi, J. S., Choi, S. H. ve Yoo, H. S., 2011. Coaxial electrospun nanofibers for treatment of diabetic ulcers with binary release of multiple growth factors, *Journal of Materials Chemistry*, 21,14, 5258-5267.
- Choi, S., Lee, H. M. ve Kim, H. S., 2019. Effect of molecular weight on humidity-sensitive characteristics of electrospun polyethylene oxide, *Sensors and Actuators A: Physical*, 294, 194-202.
- Christgau, M., Caffesse, R. G., Schmalz, G. ve D'Souza, R. N., 2007. Extracellular matrix expression and periodontal wound-healing dynamics following guided tissue regeneration therapy in canine furcation defects, *Journal of clinical periodontology*, 34, 8, 691-708.
- Costache, M. C., Qu, H., Ducheyne, P. ve Devore, D. I., 2010. Polymer-xerogel composites for controlled release wound dressings, *Biomaterials*, 31,24, 6336- 6343.
- Çakmakçı, E., 2009. Elektrosinning yöntemiyle yeni polimerik malzemelerin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- Çakmak, S., 2011. Nanobülten Aylık Nanoteknoloji ve Nanotıp Bilim Dergisi. 14,12-20.
- Dart, A., Bhawe, M. ve Kingshott, P., 2019. Antimicrobial Peptide-Based Electrospun Fibers for Wound Healing Applications, *Macromolecular bioscience*, 1800488.
- De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P. ve De Clerck, K., 2009. The effect of temperature and humidity on electrospinning, *Journal of materials science*, 44, 5, 1357-1362.

- Dicks, M., Button, C. ve Davids, K., 2010. Yerinde ve video simülasyonu görev kısıtlamaları altında bakış davranışlarının incelenmesi, algı ve eylem için bilgi toplamadaki farklılıkları ortaya koymaktadır. *Dikkat, Algı ve Psikofizik*, 72 (3), 706-720.
- Doğan, G. ve Başal, G., 2009. Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen biyopolimer nanoliflerin ilaç salınım sistemleri, yara örtüsü ve doku iskelesi olarak kullanımları, *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3,2, 58-70.
- Ergin, D.N., 2009. Farklı Giriş Materyallerinin Gingivada Oluşturduğu Doku Reaksiyonunun Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Fan, L., Wang, H., Zhang, K., Cai, Z., He, C., Sheng, X. ve Mo, X., 2012. Vitamin C-reinforcing silk fibroin nanofibrous matrices for skin care application. *Rsc Advances*, 2,10, 4110-4119.
- Farrugia, B. L., Brown, T. D., Upton, Z., Hutmacher, D. W., Dalton, P. D. ve Dargaville, T. R. 2013. Dermal fibroblast infiltration of poly (ϵ -caprolactone) scaffolds fabricated by melt electrospinning in a direct writing mode, *Biofabrication*, 5,2, 025001.
- Felgueiras, H. P. ve Amorim, M. T. P., 2017. Functionalization of electrospun polymeric wound dressings with antimicrobial peptides, *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, 156, 133-148.
- Fong, H., Chun, I. ve Reneker, D. H., 1999. Elektrospinning sırasında oluşan boncuklu nano elyaflar, *Polimer*, 40, 16, 4585-4592.
- Gustafsson, Y., Haag, J., Jungebluth, P., Lundin, V., Lim, M. L., Baiguera, S. ve Sjöqvist, S., 2012. Viability and proliferation of rat MSCs on adhesion protein- modified PET and PU scaffolds. *Biomaterials*, 33, 32, 8094-8103.
- Gür, A. K. ve Taşkın, M., 2004. Metalik biyomalzemeler ve biyoyum, *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, 2, 2, 106-113.
- Haghi, A. K. ve Akbari, M., 2007. Trends in electrospinning of natural nanofibers. *Physica Status Solidi A*, 204,6, 1830-1834.
- Hanna, J. R. ve Giacomelli, J. A., 1997. A review of wound healing and wound dressing products, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 36, 1, 2-14.
- Hassiba, B., 2015. Etude Numérique De La Conception Des Barrages En Terre. Université Mohamed Khider-Biskra.
- Hassiba, A. J., El Zowalaty, M. E., Nasrallah, G. K., Webster, T. J., Luyt, A. S., Abdullah, A. M. ve Elzatahry, A. A., 2016. Review of recent research on biomedical applications of electrospun polymer nanofibers for improved wound healing. *Nanomedicine*, 11, 6, 715-737.

- Hinderer, S., Schesny, M., Bayrak, A., Ibold, B., Hampel, M., Walles, T. ve Schenke-Layland, K., 2012. Engineering of fibrillar decorin matrices for a tissue-engineered trachea, *Biomaterials*, 33,21, 5259-5266.
- Hrynyk, M., Martins-Green, M., Barron, A. E. ve Neufeld, R. J., 2010. Sustained prolonged topical delivery of bioactive human insulin for potential treatment of cutaneous wounds, *International journal of pharmaceutics*, 398, 1-2, 146-154.
- Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M. ve Zamani, M., 2011. Composite poly-vinyl alcohol-poly vinyl acetate electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs, *International journal of nanomedicine*, 6, 993.
- Jayakumar, R., 2011. Sodium Alginate-Poly vinyl alcohol Nano-ZnO Composite Nanofibers for Antibacterial Wound Dressings, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 49, 3, 247-254.
- Jia, J., Qian, C., Dong, Y., Li, YF, Wang, H., Ghousoub, M. ve Ozin, G. A., 2017. Heterogeneous catalytic hydrogenation of CO₂ by metal oxides: defect engineering–perfecting imperfection. *Kimya Derneği İncelemeleri*, 46-15. 4631-4644.
- Jones, V., Grey, J. E. ve Harding, K. G., 2006. Wound dressings. *Bmj*, 332, 7544, 777-780.
- Kador, K. E., Montero, R. B., Venugopalan, P., Hertz, J., Zindell, A. N., Valenzuela, D. A. ve Goldberg, J. L., 2013. Tissue engineering the retinal ganglion cell nerve fiber layer. *Biomaterials*, 34,17, 4242-4250.
- Kanani, A. G. ve Bahrami, S. H., 2010. Review on electrospun nanofibers scaffold and biomedical applications. *Trends Biomater Artif Organs*, 24,2, 93-115.
- Kapoor, M., Nomiya, T., Bruemmer, D., Kojima, F. ve Crofford, L. J., 2006. Growth factors and cytokines, Emphasis on their role in wound healing and atherosclerosis, *Current Anaesthesia and Critical Care*, 17,1-2, 13-20.
- Karaçulha, A., 2010. Yeni Nesil Biyomalzemeler: Yara Örtüleri, ECF 527 Mezuniyet Projesi, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara.
- Khadka, D. B. ve Haynie, D. T., 2012. Protein-and peptide-based electrospun nanofibers in medical biomaterials. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 8,8, 1242-1262.
- Kılınç, Z., 2003. Yara iyileşmesi, Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Patoloji Birimi, İzmir.
- Kowalewski, T. A., Błoński, S. ve Barral, S., 2005. Experiments and modelling of electrospinning process, *Bulletin of the polish academy of sciences, Technical sciences*, 53, 385–394.

- Krishnamoorthy, T., Thavasi, V., Akshara, V., Kumar, A. S., Pliszka, D., Mhaisalkar, S. G. ve Ramakrishna, S., 2011. Direct deposition of micron-thick aligned ceramic Tio 2 nanofibrous film on FTOs by double-needle electrospinning using air-turbulence shielded disc collector, *Journal of Nanomaterials*.
- Kumar, S., Wong, P.V. ve Leaper, D. J., 2004a. What is new in wound healing? *Turk. J. Med. Sci*, 34, 147-160.
- Kumar, T. S., Bai, M. V. ve Krishnan, L. K., 2004b. A freeze-dried fibrin disc as a biodegradable drug release matrix, *Biologicals*, 32, 1, 49-55.
- Kumbar, S. G., James, R., Nukavarapu, S. P. ve Laurencin, C. T., 2008. Electrospun nanofiber scaffolds: engineering soft tissues, *Biomedical materials*, 3,3, 034002.
- Kurtoğlu, A. H. ve Karataş, A., 2009. Current approaches to wound therapy: modern wound dressings, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38, 3, 211- 232.
- Lannutti, J., Reneker, D., Ma, T., Tomasko, D. ve Farson, D., 2007. Electrospinning for tissue engineering scaffolds. *Materials Science and Engineering*, 27, 3, 504-509.
- Lauricella, M., Cipolletta, F., Pontrelli, G., Pisignano, D. ve Succi, S., 2017. Effects of orthogonal rotating electric fields on electrospinning process, *Physics of Fluids*, 29,8, 082003.
- Lee, P. Y., Cobain, E., Huard, J. ve Huang, L., 2007. Thermosensitive hydrogel PEG–PLGA–PEG enhances engraftment of muscle-derived stem cells and promotes healing in diabetic wound. *Molecular therapy*, 15, 6, 1189-1194.
- Liang, D., Hsiao, B. S. ve Chu, B., 2007. Functional electrospun nanofibrous scaffolds for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 59, 14, 1392-1412.
- Li, D. ve Xia, Y., 2003. Fabrication of Titania Nanofibers by Electrospinning, *Nano letters*, 3, 4, 555-560.
- Li, D. ve Xia, Y., 2004. Direction Fabrication of Composite and Ceramic Hollow Nanofibers by Electrospinning, *Nano letters*, 4,5, 933-938.
- Li, D., McCann, J. T. ve Xia, Y., 2005. Use of Electrospinning to Directly Fabricate Hollow Nanofibers with Functionalized Inner and Outer Surfaces, *Small*, 1,1, 83-86.
- Li, D., McCann, J. T., Xia, Y. ve Marquez, M., 2006. Electrospinning, A Simple and Versatile Technique for Producing Ceramic Nanofibers and Nanotubes, *Journal of the American Ceramic Society*, 89, 6, 1861-1869.
- Lippincott., 2011. W & W., *Wound Care Made Incredibly Visual 2nd Edition*, Wolters Kluwer Health, ISBN 978-1-60913-620-8, 202.

- Locilento, D. A., Mercante, L. A., Andre, R. S., Mattoso, L. H., Luna, G. L., Brassolatti, P. ve Correa, D. S., 2019. Biocompatible and Biodegradable Electrospun Nanofibrous Membranes Loaded with Grape Seed Extract for Wound Dressing Application, *Journal of Nanomaterials*.
- Lu, P., Qiao, B., Lu, N., Hyun, D. C., Wang, J., Kim, M. J. ve Xia, Y., 2015. Photochemical Deposition of Highly Dispersed Pt Nanoparticles on Porous CeO₂ Nanofibers for the Water Gas Shift Reaction, *Advanced Functional Materials*, 25,26, 4153-4162.
- Luo, Y., Kirker, K. R. ve Prestwich, G. D., 2000. Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films, new biomaterials for drug delivery, *Journal of controlled release*, 69, 1, 169-184.
- Lyons, J. ve Ko, F., 2005. Melt electrospinning of polymers, A review, *Polymer News*, 30, 1-9.
- Manea, L. R., Berteau, A., Nechita, E., Popescu, C. V. ve Sandu, I., 2016. Mathematical Model of the Electrospinning Process I, Effect of the distance between electrodes on the electrospun fibers diameter *Rev. Chim, Bucharest*, 67, 1284-1289.
- Manoukian, O. S., Ahmad, A., Marin, C., James, R., Mazzocca, A. D. ve Kumbar, S. G., 2016. Bioactive nanofiber dressings for wound healing, In *Wound healing biomaterials*,pp. Woodhead Publishing, 451-481.
- Martindale, D., 2000. Scar no more, *Scientific American*, 283, 134-36.
- Martins, A., Araujo, J. V., Reis, R. L. ve Neves, N. M., 2007. Electrospun nanostructured scaffolds for tissue engineering applications.
- McCann, J. T., Li, D. ve Xia, Y., 2005. Electrospinning of Nanofibers with Core- Sheath, Hollow, or Porous Structures, *Journal of Materials Chemistry*, 15, 7, 735-738.
- Medeiros, E. S., Mattoso, L. H., Ito, E. N., Gregorski, K. S., Robertson, G. H., Offeman, R. D. ve Imam, S. H., 2008. Electrospun nanofibers of poly (vinyl alcohol) reinforced with cellulose nanofibrils, *Journal of Biobased Materials and Bioenergy*, 2,3, 231-242.
- Mei, F. ve Chen, D. R., 2008. Operational modes of dual-capillary electrospraying and the formation of the stable compound cone-jet mod. *Aerosol Air Qual, Res*, 8,2, 218-232.
- Mele, E., 2016. Electrospinning of natural polymers for advanced wound care: towards responsive and adaptive dressings. *Journal of Materials Chemistry B*, 4,28, 4801-4812.
- Mendez-Eastman, S., 2005. Wound dressing categories, *Plastic Surgical Nursing*, 25, 2, 95-99.

- Merrell, J. G., McLaughlin, S. W., Tie, L., Laurencin, C. T., Chen, A. F. ve Nair, L. S., 2009. Curcumin-loaded poly (ϵ -caprolactone) nanofibres, Diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36, 12, 1149-1156.
- Mitik, Dineva, N., Wang, J., Mocanasu, R. C., Stoddart, P. R., Crawford, R. J. ve Ivanova, E. P., 2008. Impact of nanotopography on bacterial attachment, *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology*, 3,4, 536- 544.
- Mogoşanu, G. D. ve Grumezescu, A. M., 2014. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International journal of pharmaceutics*, 463,2, 127- 136.
- Murugan, R. ve Ramakrishna, S., 2006. Nano-featured scaffolds for tissue engineering, A review of spinning methodologies. *Tissue engineering*, 12, 3, 435-447.
- Nayak, L., Lee, EQ. ve Wen, PY., 2012. Beyin metastazlarının epidemiyolojisi. *Güncel onkoloji raporları*, 14,1, 48-54.
- Nisbet, D. R., Forsythe, J. S., Shen, W., Finkelstein, D. I. ve Horne, M. K., 2009. A review of the cellular response on electrospun nanofibers for tissue engineering. *Journal of biomaterials applications*, 24,1, 7-29.
- Norouzi, M., Boroujeni, S. M., Omidvarkordshouli, N. ve Soleimani, M., 2015. Advances in skin regeneration, Application of electrospun scaffolds, *Advanced healthcare materials*, 4,8, 1114-1133.
- Özalp, Y. ve Özdemir, N., 1996. Biyomateryaller ve biyouyumluluk. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 25,2, 57-72.
- Pham, QP, Sharma U, Mikos AG., 2006. Electrospun poly(epsiloncaprolactone) microfiber and multilayer nanofiber/microfiber scaffolds: characterization of scaffolds and measurement of cellular infiltration, *Biomacromolecules* 7(10), 2796–2805.
- Pillay, V., Dott, C., Choonara, Y. E., Tyagi, C., Tomar, L., Kumar, P. ve Ndesendo, V. M., 2013. A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications, *Journal of Nanomaterials*.
- Powell, H. M., Supp, D. M. ve Boyce, S. T., 2008. Influence of electrospun collagen on wound contraction of engineered skin substitutes. *Biomaterials*, 29,7, 834- 843.
- Rabbany, S. Y., Pastore, J., Yamamoto, M., Miller, T., Rafii, S., Aras, R. ve Penn, M., 2010. Continuous delivery of stromal cell-derived factor-1 from alginate scaffolds accelerates wound healing, *Cell transplantation*, 19, 4, 399-408.
- Ravichandran, R., Sundarrajan, S., Venugopal, J. R., Mukherjee, S. ve Ramakrishna, S., 2012. Advances in polymeric systems for tissue engineering and biomedical applications, *Macromolecular bioscience*, 12, 3, 286-311.

- Reneker, D. H. ve Yarin, A. L., 2008. Electrospinning Jets and Polymer Nanofibers. *Polymer*, 49,10, 2387-2425.
- Richard-Lacroix, M. ve Pellerin, C., 2017. Raman spectroscopy of individual poly (ethylene oxide) electrospun fibers, Effect of the collector on molecular orientation, *Vibrational Spectroscopy*, 91, 92-98.
- Ruszczak, Z. ve Schwartz, R. A., 2000. Modern aspects of wound healing. An Update, *Dermatologic surgery*, 26, 3, 219-229.
- Said, S. S., Aloufy, A. K., El-Halfawy, O. M., Boraei, N. A. ve El-Khordagui, L. K., 2011. Antimicrobial PLGA ultrafine fibers: Interaction with wound bacteria. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79,1, 108- 118.
- Schneider, A., Wang, X.Y., Kaplan, D.L., Garlick, J.A. ve Egles, C., 2009. Biofunctionalized Electrospun Silk Mats as a Topical Bioactive Dressing for Accelerated Wound Healing, *Acta Biomaterialia*, Volume 5, 7, 2570-2578.
- Schultz, G. S., Sibbald, R. G., Falanga, V., Ayello, E. A., Dowsett, C., Harding, K. ve Vanscheidt, W., 2003. Wound bed preparation, A systematic approach to wound management, *Wound repair and regeneration*, 11, S1-S28.
- Shalumon, K.T., Anulekha, K.H., Nair, S.V., Chennazhi, K.P. ve Singer, A. J. ve Clark, R. A., 1999. Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine*, 341, 10, 738-746.
- Smith, D. J., Pulfer, S. ve Shabani, M., 1996. Polymeric wound healing accelerators, US Patent 5519020.
- Song, K., Wu, Q., Qi, Y. ve Karki, T., 2017. Electrospun nanofibers with antimicrobial properties. *Electrospun Nanofibers*, Woodhead Publishing Series in Textiles, Elsevier, 551-569.
- Su, Y., Lu, B., Xie, Y., Ma, Z., Liu, L., Zhao, H., ve Xiong, Y., 2011. Temperature effect on electrospinning of nanobelts, The case of hafnium oxide, *Nanotechnology*, 22, 28, 285609.
- Subbiah, T., Bhat, G. S., Tock, R.W., Parameswaran, S. ve Ramkumar, S. S., 2005. Electrospinning of Nanofibers, *Journal of Applied Polymer Science*, 96, 557- 569.
- Sukigara, S., Gandhi, M., Ayutsede, J., Micklus, M. ve Ko, F., 2003. Regeneration of Bombyx mori silk by electrospinning–part 1: processing parameters and geometric properties, *Polymer, Guildf*, 44,19, 5721–5727.
- Sun, T., Norton, D., McKean, R. J., Haycock, J. W., Ryan, A. J. ve MacNeil, S., 2007. Development of a 3D cell culture system for investigating cell interactions with electrospun fibers. *Biotechnology and bioengineering*, 97,5, 1318-1328.

- Sun, Y., Cheng, S., Lu, W., Wang, Y., Zhang, P. ve Yao, Q., 2019. Electrospun fibers and their application in drug controlled release, biological dressings, tissue repair, and enzyme immobilization, RSC Advances, 9, 44, 25712-25729.
- Süslü, A., 2009. Elektro-eğirme yöntemi ile nanofiber ve nanotüp üretimi, Yüksek Lisans Tezi Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Tang, X. P., Si, N., Xu, L. ve Liu, H. Y., 2014. Effect of flow rate on diameter of electrospun nanoporous fibers, Therm. Sci, 18, 5, 1447-1449.
- Taylor G., 1969. Electrically driven jets, Proc. R. Soc. Londra, Ser. A, 313, 453-475.
- Teo, W. E. ve Ramakrishna, S., 2006. A Review on electrospinning design and nanofibre assemblies. Nanotechnology, 17, R89-R106.
- Tonda, T. C., Ruini, F., Ceresa, C., Gentile, P., Varela, P., Ferreira, A. M. ve Ciardelli, G., 2018. Nanostructured scaffold with biomimetic and antibacterial properties for wound healing produced by green electrospinning, Colloids and Surfaces B, Biointerfaces, 172, 233-243.
- Valenta, C. ve Auner, B. G., 2004. The use of polymers for dermal and transdermal delivery, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58, 2, 279-289.
- Vaquette, C., Fan, W., Xiao, Y., Hamlet, S., Hutmacher, DW. ve Ivanovski, S., 2012. Alveolar kemik periodontal ligament kompleksinin eşzamanlı rejenerasyonu için hücre levha teknolojisi ile birlikte bifazik bir iskele tasarımı. Biomaterials, 33,22, 5560-5573.
- Xue, J., Xie, J., Liu, W. ve Xia, Y., 2017. Electrospun nanofibers, New Concepts, Materials, and Applications, Accounts of Chemical Research, 50, 8, 1976- 1987.
- Yang, D., Lu, B., Zhao, Y. ve Jiang, X., 2007. Fabrication of Aligned Fibrous Arrays by Magnetic Electrospinning, Advanced materials, 19, 21, 3702-3706.
- Yarin, A. L., Koombhongse, S. ve Reneker, D. H., 2001. Bending Instability in Electrospinning of Nanofibers, Journal of Applied Physics, 89, 5, 3018-3026.
- Yoo, H. J. ve Kim, H. D., 2008. Characteristics of waterborne polyurethane/poly (N-vinylpyrrolidone) composite films for wound healing dressings. Journal of applied polymer science, 107, 1, 331-338.
- Yu, G. F., Yan, X., Yu, M., Jia, M. Y., Pan, W., He, X. X. ve Long, Y. Z., 2016. Patterned, highly stretchable and conductive nanofibrous PANI/PVDF strain sensors based on electrospinning and in situ polymerization. Nanoscale, 8, 5, 2944-2950.
- Zahedi, P., Rezaeian, I., Ranaei-Siadat, S.O., Jafari, S. H. ve Supaphol, P., 2010. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages, Polym. Adv. Technol, 21, 77-95.

- Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y. ve Sheng, J., 2005a. Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats, *European polymer journal*, 41, 3, 423- 432.
- Zhang, Y., Lim, C. T., Ramakrishna, S. ve Huang, Z. M., 2005b. Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications, *Journal of Materials Science, Materials in Medicine*, 16,10, 933- 946.
- Zhang, P., Jiao, X. ve Chen, D., 2013. Fabrication of electrospun Al_2O_3 fibers with CaO-SiO_2 additive, *Materials Letters*, 91, 23-26.
- Zhong, S. P., Zhang, Y. Z. ve Lim, C. T., 2010. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2,5, 510-525
- Zhou, T., Wang, N., Xue, Y., Ding, T., Liu, X., Mo, X. ve Sun, J., 2016. Electrospun tilapia collagen nanofibers accelerating wound healing via inducing keratinocytes proliferation and differentiation, *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, 143, 415-422.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Serap ALTINDAĞ

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Dicle Üniversitesi, Eğitim Fak. Biyoloji Öğretmenliği, 1997.

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı, 2012-2013.

Doktora : Aksaray Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı, 2014-2022

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Milli Eğitim Bakanlığı / Biyoloji Öğretmeni

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Altındağ, S., Örün, İ. 2021. The Effect Of Terebinth (*Pistacia Terebinthus L.*) Plant Extract On Hemetological And Some Serum Biochemical Parameters In Carp (*Cyprinus Carpio L.*). Fresenius Environmental Bulletin. 30. 06A-6360-6370.

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Kitaplarda Bölümler

1. Tan. G., İlk, S., Emül, E., Dogan A, M., Şam M., Altındag, S., Birhanli, E., Apohan, E., Yesilada, Ö., Kumar, V. S., Gürel, E. ve Sağlam N., 2019. Microbial Nanobionics 8-321. Seiten.1st ed. Springer International Publishing. 8-321.

2. Şam, M., Sağlam, S., Altındağ S., Kazım, K., Ezgi, E., Lokman, U., Sağlam N., 2021. Nanotechnology Applications in Health and Environmental Sciences, Springer International Publishing,.1,439. ISBN:978-3-030-64410-9, 319 -331.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. Altındağ, S. ve Örün, İ. 2013. Menengiç (*Pistacia terebinthus*) ve Kapari (*Caparis ovataDesf.*) Bitki Özütlerinin Sazan Balıklarında (*Cyprinus carpio L.*) Hematolojik Parametreleri Üzerine Etkisi Atatürk Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Faba Sempozyumu, Erzurum

2. Örün İ, Kandemir S, Erdoğan K, Polat H, Doğru A, Örün G. ve Altındag S., 2014. Effects of glyphosate on common carp (*Cyprinus carpio L.*) SERUM ACTH and cortisol; Teuropotic effects of propolis, '2nd Internatioanal Conference On Environmental Science and Technology.

3. Ör n, İ. ve Altındağ, S, 2018. The effect of terebinth (*Pistacia terebinthus* L.) Extracts on some biochemical parameters of carp (*Cyprinus carpio* L. 1758). Biological and chemical sciences. International Eurasian Conference on.

Patentler

1. Altındağ, Serap., 2014 Hayvan sıvı besleme sistemi. T rk Patent ve Marka Kurumu. Patent No. A01/K 7/02. Tarih. 28 Ocak 2014.

