

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK ŞİŞME KAPASİTESİNE SAHİP HİDROJEL VE
NANOLİF YARA ÖRTÜLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yağmur CAMCI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

ARALIK 2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK ŞİŞME KAPASİTESİNE SAHİP HİDROJEL VE
NANOLİF YARA ÖRTÜLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yağmur CAMCI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR

ARALIK 2024

Yağmur CAMCI tarafından hazırlanan “Yüksek Şişme Kapasitesine Sahip Hidrojel ve Nanolif Yara Örtülerinin Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 26.12.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı :

.....

Jüri Üyesi :

.....

Jüri Üyesi :

.....



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Yüksek Şişme Kapasitesine Sahip Hidrojel ve Nanolif Yara Örtülerinin Geliştirilmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin aboneliği olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(26/12/2024)

(imza)

Yağmur CAMCI





Değerli ailem Melek CAMCI ve Ayhan CAMCI'ya



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikimi, akademik tecrübesi ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Sakarya Üniversitesi BIOENAMS AR-GE Grubundaki saygıdeğer hocalarıma ve değerli arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez çalışmalarımı gerçekleştirirken imkanlarından yararlandığım Biyomedikal Malzemeler Laboratuvarının kapılarını açan değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin ALTUNDAĞ'a teşekkür ederim.

İlkokul sıralarından beri eğitimim için emek sarf eden sevgili annem Melek CAMCI ve en büyük destekçim, en iyi dostum babam Ayhan CAMCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pamukkale Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Lisans Programında tanışmış olduğum değerli mühendis dostlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım. Sakarya Üniversitesi Fizikokimya Laboratuvarında lisansüstü çalışmalarını tamamlamış ve çalışmalarını sürdürmekte olan tüm arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını destekleyen (Proje No: 2024-26-62-31) Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimine teşekkür ederim.

Yağmur CAMCI



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xv
ŞİMGELER	xvii
TABLO LİSTESİ	xix
ŞEKİL LİSTESİ	xxi
ÖZET	xxiii
SUMMARY	xxv
1. GİRİŞ	1
2. YARA VE YARA ÖRTÜLERİ	3
2.1. Deri	3
2.2. Yara ve Yanıklar	4
2.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	4
2.4. Yara İyileşmesi İçin Uygun Yara Örtüsü	5
2.5. Geleneksel Yara Örtüleri	6
2.6. Modern Yara Örtüleri	6
2.6.1. Aljinat yara örtüleri	7
2.6.2. Hidrokolloid yara örtüleri	7
2.6.3. Hidrojel yara örtüleri	7
2.6.4. Poliüretan köpük yara örtüleri	8
2.6.5. Nanolif yara örtüleri	8
2.7. Yapay Deri İkameleri	8
3. HİDROJEL VE NANOLİF ÜRETİM YÖNTEMLERİ	11
3.1. Hidrojel Üretim Yöntemleri	11
3.1.1. Fiziksel olarak çapraz bağlı jeller	11
3.1.2. Kristalizasyon yoluyla çapraz bağlı jeller	11
3.1.3. Protein etkileşimi ile çapraz bağlı jeller	12
3.1.4. Kimyasal olarak çapraz bağlı jeller	12
3.2. Nanolif Üretim Yöntemleri	12
3.2.1. Çekme tekniği	12
3.2.2. Kalıp sentezi tekniği	13
3.2.3. Faz ayrımı tekniği	13
3.2.4. Kendiliğinden üretim tekniği	13
3.2.5. Elektroçekim tekniği	14
3.3. Elektroçekim Yöntemi	14
3.3.1. Elektroçekim yönteminin tarihçesi	14
3.3.2. Tipik elektroçekim cihazının kurulumu	14
3.3.3. Elektroçekim prosesinin incelenmesi	15
3.3.4. Elektroçekim yöntemi ile nanolif üretimini etkileyen faktörler	16
3.3.4.1. Çözelti parametreleri	16

3.3.4.2. Proses parametreleri	16
3.3.5. Çevre parametreleri	17
4. DOKU MÜHENDİSLİĞİ	19
4.1. Biyomedikal ve Doku Mühendisliği Uygulamalarında Kullanılan Polimerler	19
4.1.1. Polivinil alkol	19
4.1.2. Polivinil pirolidon	20
4.1.3. Selüloz	21
4.1.4. Polietilenimin	21
4.1.5. Polimetil metakrilat	22
4.1.6. Sitrik asit	22
4.1.7. Tannik asit	22
4.1.8. Glutaraldehit	23
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	25
5.1. Kullanılan Malzemeler	25
5.2. Kullanılan Cihazlar	26
5.3. Farklı Gözenek Boyutlarına Sahip Sitrik Asit ile Çapraz Bağlanmış PVA/KMS Hidrojellerin Hazırlanması	26
5.3.1. Biyomimetik dermis tabakası için hidrojel üretimi	27
5.3.2. Biyomimetik epidermis tabakası için hidrojel üretimi	27
5.4. Elektroeğrilmiş Biyopolimer Lif Matların Optimizasyonu	28
5.4.1. PVA çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri	28
5.4.2. PVA/KMS çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri	29
5.4.3. PVP çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri	29
5.4.4. PVP/PEI çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri	29
5.4.5. PMMA çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri	29
5.5. Yumuşak Doku Mühendisliği İçin Liyofilize Hidrojel/Nanolif Kompozit İskelenin Geliştirilmesi	30
5.5.1. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin hazırlanması	30
5.6. FT-IR Analizi	31
5.7. Elektron Mikroskopisi	32
5.8. Hidrojellerin Şişme Kinetiğinin İncelenmesi	33
5.9. Su Tutma Testi	34
5.10. Jelleşme Derecesinin Belirlenmesi	35
5.11. Hidrojellerin Su Buharı Geçirgenlik Özelliklerinin Belirlenmesi	35
6. BULGULAR VE TARTIŞMA	37
6.1. FT-IR Analizi	37
6.1.1. Farklı gözenek boyutlarına sahip sitrik asit ile çapraz bağlanmış PVA/KMS hidrojellerin FT-IR analizi	37
6.1.2. Elektroeğrilmiş biyopolimer lif matların FT-IR analizi	37
6.1.3. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin FT-IR Analizi	39
6.2. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi	39
6.2.1. Farklı gözenek boyutlarına sahip sitrik asit ile çapraz bağlanmış PVA/KMS hidrojellerin SEM analizi	39
6.2.2. Elektroeğrilmiş biyopolimer lif matların SEM analizi	41
6.2.3. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin SEM analizi	43
6.3. Hidrojellerin Şişme Testi	44
6.4. Hidrojellerin Su Tutma Analizi	46
6.5. Hidrojellerin Jelleşme Derecelerinin Ölçülmesi	47
6.6. Hidrojellerin Su Buharı Geçirgenliklerinin Belirlenmesi	48
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	51

KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ.....	65





KISALTMALAR

ESM	: Ekstraselüler matriks
FEG	: Alan emisyon tabancası
FESEM	: Alan emisyon taramalı elektron mikroskobu
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi
GLU	: Glutaraldehit
KMS	: Karboksimetil selüloz
PBT	: Poli (bütilen tereftalat)
PCL	: Polikaprolakton
PDLA	: Poli D-laktik asit
PEG	: Polietilen glikol
PEI	: Polietilenimin
PGA	: Poliglikolid
PLA	: Polilaktik asit
PLGA	: Poli (laktid-ko-glikolid)
PLLA	: Poli L-laktik asit
PMMA	: Polimetil metakrilat
PVA	: Polivinil alkol
PVP	: Polivinilpirolidon
S1	: PVA/KMS (2:1) hidrojel
S2	: PVA/KMS (4:3) hidrojel
S3	: PVA/KMS (1:1) hidrojel
SA	: Sitrik asit
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
TA	: Tannik asit



SİMGELER

°C	: Santigrat derece
a/a	: Ağırlık/ağırlık
a/h	: Ağırlık/hacim
cm	: Santimetre
cm⁻¹	: Dalga sayısı
g	: Gram
g/mol	: Molar kütle
kV	: Kilovolt
mL	: Mililitre
mL/saat	: Mililitre/saat
nm	: Nanometre
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
V	: Volt
µm	: Mikrometre



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 5.1. Tez kapsamında kullanılan malzemelerin listesi.....	25
Tablo 6.1. Hücre infiltrasyonu için en uygun gözenek boyutları.	40
Tablo 6.2. Hidrojellerin jelleşme oranlarının gösterimi.	48





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Derinin katmanları ve bileşenleri.....	3
Şekil 2.2. Ticari aljinat yara örtüleri.	7
Şekil 2.3. Biyobaskı yöntemleri.	9
Şekil 3.1. Tipik elektroçekim kurulumu	15
Şekil 3.2. Nanoliz NL-ES 02 elektroçekim cihazı.	15
Şekil 3.3. Taylor konisi ve sıvı jet oluşumu.....	16
Şekil 3.4. Voltaj artışına bağlı olarak Taylor Konisi oluşumları.	17
Şekil 4.1. PVA kimyasal yapısı.	20
Şekil 4.2. PEI doğrusal kimyasal yapısı.	22
Şekil 5.1. Biyopolimer bazlı hidrojel.	27
Şekil 5.2. Şeffaf hidrojel yapay deri ikamesi.	28
Şekil 5.3. Alüminyum folyo üzerine kaplanmış polimerik nanolif mat.	30
Şekil 5.4. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin hazırlanmasının şematik aktarımı	31
Şekil 5.5. Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR cihazı ile liyofilize hidrojellerin karakterizasyonu.	32
Şekil 5.6. FESEM Quanta 450 FEG cihazı.....	33
Şekil 5.7. Hidrojellerin şişme testlerinin gerçekleştirilmesi.	34
Şekil 5.8. Hidrojel membran ile kapatılmış Falcon tüpü (solda) ve su buharı geçirgenliği testi için kurulan desikatör düzeneğine yukarıdan bakış (sağda).	35
Şekil 6.1. (a) PVA, (b) KMS, (c) SA, (d) S1 hidrojel, (E) S2 hidrojel, (f) S3 hidrojelinin FT-IR spektrumları.	38
Şekil 6.2. (a) PVA nanolif mat, (b) PVA/KMS nanolif mat, (c) PVP nanolif mat, (d) PVP/PEI nanolif mat, ve (e) PMMA nanolif matın FT-IR spektrumları. .	38
Şekil 6.3. (a) PVA, (b) KMS, (c) PVP, (d) TA, ve (E) İskelenin FT-IR spektrumları.	39
Şekil 6.4. (a), (b) ve (c) sırasıyla S1, S2 ve S3 hidrojellerinin farklı yakınlaştırma oranlarındaki SEM görüntüleri ve ImageJ ile gözeneklilik oranı tayinleri.	41
Şekil 6.5. (a.1) PVA nanolifi, (a.2) PVA/KMS nanolifi, (b.1) PVP nanolifi, (b.2) PVP/PEI nanolifi, (c.1) ve (c.2) PMMA nanolifinin farklı büyütme oranlarındaki SEM görüntüleri.	42
Şekil 6.6. (a), (b), (c), ve (d) sırasıyla PVA, PVA/KMS, PVP ve PMMA nanolif matların ImageJ yazılımları ile incelenmesi.	43
Şekil 6.7. Hidrojel/nanolif kompozit iskele (solda) ve PVP nanolif matın SEM görüntüleri (sağda).	44
Şekil 6.8. Hidrojellerin şişme oranları.	45
Şekil 6.9. Şişme testi gerçekleştirilen hidrojellerin mg cinsinden ağırlıkları.	45
Şekil 6.10. Hidrojellerin su tutma oranları.	46

Şekil 6.11. Su tutma testi gerçekleştirilen hidrojenlerin mg cinsinden ağırlıkları.....	47
Şekil 6.12. Su buharı geçirgenliği testi desikatör düzeneği.	49



YÜKSEK ŞİŞME KAPASİTESİNE SAHİP HİDROJEL VE NANOLİF YARA ÖRTÜLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Vücudun toplam kütlelerinin yaklaşık %20'sini oluşturan ve organizmayı sararak dış çevreden koruyan deri, vücudun homeostazını korumakla görevli organımızdır. Deri dıştan içeriye doğru stratum korneum, stratum lusidum, stratum granülozum, stratum spinozum, stratum bazal; dermis ve hipodermis tabaklarından oluşmaktadır. Kazalar, cerrahi operasyonlar, travmalar, elektrik, kimyasal maddeler, radyasyon gibi sebeplerden dolayı deri üzerinde yara ve yanıklar oluşabilir. Yara oluşumundan itibaren yaranın ilk üç ay içerisinde iyileşmesi durumunda yara akut olarak nitelendirilirken, daha uzun sürmesi durumunda kronik yara olarak adlandırılmaktadır. Yara iyileşme fizyoloji birbirine geçen dört aşamadan oluşur. Bu aşamalar hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenmedir. Hemostaz aşamasında trombositler yaralı dokuya hücum ederek kanamayı durdururlar. Enflamasyon aşamasında nötrofiller, yaralı dokuyu mikroorganizmalara karşı korur. Proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarında ise büyüme faktörleri etkilidir ve hücre dışı matriks yeniden bir bütünlüğe sahip olur.

Yaranın sebebine ve türüne bağlı olarak özelleştirilmiş yara örtüleri bulunmaktadır. Aljinat yara örtüleri yüksek emme kapasiteleri ile eksüdayı emerek hastayı rahatlatır. Hidrokolloid yara örtüleri yara ve yanıklar için uygun biyobozunur özellikleri bulunmaktadır. Hidrojel yara örtüleri gözenekli yapısı sayesinde gaz giriş çıkışına izin verir. Köpük yara örtüleri esnek yapıları ile yaralı dokuyu kolayca kavrar. Nanolif yara örtüleri hücre dışı matriks görevi görerek doku onarımını hızlandırırlar. Ayrıca doku mühendisliği uygulamalarından olan üç boyutlu doku onarımını hızlandıran hücre iskeleleri, doğal ve sentetik malzemelerin bir arada kullanılmasıyla hücre çoğalmasını hızlandırarak yaralı dokunun iyileşmesini destekler.

Bu tez çalışmasında polivinil alkol ve karboksimetil selüloz bazlı hidrojel farklı çapraz bağlanma oranlarıyla bir araya getirilmiştir. Sentetik polimer ve polisakkarit gruplarının bir arada kullanıldığı bu hidrojel derinin epidermis ve dermis tabakalarına eşlenik olarak tasarlanmıştır. Epidermis eşleniği olarak seçilen hidrojin gözeneklilik oranı %42,529 ve jelleşme oranı %45,33 olarak tespit edilmiştir. Dermis eşleniği hidrojin gözeneklilik oranı %63,722'dir ve hidrojel kuru ağırlığının yaklaşık 15 katı kadar şişme kapasitesi sergilemiştir.

Polivinil alkol, karboksimetil selüloz, polivinil pirolidon, polietilenimin ve polimetil metakrilat polimerlerinin çeşitli kombinasyonlarından oluşan nanolif matlar elektroçekim tekniği ile üretilmiştir. Polivinilalkol matının minimum nanolif çapı 43 nm ve maksimum nanolif çapı 318 nm'dir ve boncuklu nanolifler içermektedir. Polivinilalkol/karboksimetil selüloz kompozit matının nanolif çapları 93 nm ile 249 nm aralığındadır. Polivinilpirolidon nanolif matı, nano ve mikro boyutlarda lifler içermektedir. Polivinilpirolidon polimer çözeltisine polietilenimin ilavesi, literatüre benzer şekilde ıslak nanolifler ile sonuçlanmıştır. Polimetilmetakrilat nanolif matı ise mikro seviyelerde liflere sahiptir ve lifler gözenekli yapıya sahiptir. Ayrıca polivinil

pirolidon nanolifi, hidrojel solüsyonu içerisinde ilave edilmiş ve dondurma kurutma tekniği ile hücre iskelesi hazırlanmıştır. Hücre iskelesinin kimyasal yapısı FT-IR karakterizasyonu ile incelenmiş ve nanolif matın hücre iskelesine entegre olduğu sonucuna varılmıştır.



DEVELOPMENT OF HYDROGEL AND NANOFIBER WOUND DRESSINGS WITH HIGH SWELLING CAPACITY

SUMMARY

The skin, which makes up approximately 20% of the body's total mass and protects the organism from the external environment by covering it, is the organ responsible for maintaining the body's homeostasis. The skin consists of stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum basal; dermis, and hypodermis layers from the outside to the inside. Wounds and burns may occur on the skin for reasons such as accidents, surgical operations, traumas, electricity, chemicals, and radiation. If the wound heals within the first three months from the formation of the wound, the wound is considered acute, while if it lasts longer, it is called a chronic wound. Wound healing physiology consists of four intertwined stages. These stages are hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. During the hemostasis phase, platelets migrate to the injured tissue and stop bleeding. In the inflammation stage, neutrophils protect the injured tissue against microorganisms. In the proliferation and remodeling stages, growth factors are effective and the extracellular matrix regains its integrity.

There are customized wound dressings depending on the cause and type of wound. Alginate wound dressings absorb exudate with their high absorption capacity and comfort the patient. Hydrocolloid wound dressings have biodegradable properties suitable for wounds and burns. Hydrogel wound dressings allow gas inflow and outflow thanks to their porous structure. Foam wound dressings easily grasp the wounded tissue with their flexible structure. Nanofiber wound dressings accelerate tissue repair by acting as an extracellular matrix. In addition, cell scaffolds that accelerate three-dimensional tissue repair, which is one of the tissue engineering applications, support the healing of wounded tissue by accelerating cell proliferation with the combined use of natural and synthetic materials.

Hydrogels are cross-linked three-dimensional polymeric network structures and various methods can form cross-bonds in hydrogels. These generally include chemical bonding techniques based on the Schiff base formation technique. Chemical cross-linking is preferred when designing a polymeric matrix structure with high mechanical strength. However, most chemical cross-linking materials exhibit toxicity. In addition to chemical cross-linking techniques in biomedical applications, physical cross-linking methods come to the fore for hydrogels. Physical cross-linking for hydrogels is directly related to the molecular structure of the hydrogel polymer, while physical cross-linking can be supported by the crystallization method. The crystallization method involves the freezing and thawing cycles of the hydrogel and the ice crystals that form bring the polymer chains closer together.

Various techniques are used in nanofiber production, including drawing techniques, template synthesis methods, phase separation techniques, self-assembly, and electrospinning. Drawing techniques are usually used in laboratory settings, while

electrospinning is generally preferred because it allows continuous production and is compatible with a wider range of polymer types.

Electrospinning has various methods, such as mixture electrospinning (also known as conventional electrospinning), co-electrospinning, gas jet electrospinning, and centrifugal electrospinning. In general, the electrospinning setup consists of three main components: a power source, a syringe pump, and a collector. Approximately two kilovolts of power per centimeter are required for the distance between the syringe needle tip and the collector. The applied power transforms the polymer solution at the needle tip from a droplet to a triangular form, where surface charges are effective. The changed droplet form is called the Taylor cone. The formation of the Taylor cone is followed by the formation of a liquid jet and the transition to the spinning zone (Whipping instability region). The spinning movement is the process of removing the solvent from the polymer solution and the accumulation of dry homogeneous fibers in the collector.

The methodology used in this thesis involved blend electrospinning, resulting in the generation of fibers with a random configuration. The resulting irregular pore structure is considered suitable for various biomedical applications.

In this thesis, polyvinyl alcohol and carboxymethyl cellulose-based hydrogels were combined with different cross-linking ratios. These hydrogels, in which synthetic polymer and polysaccharide groups are used together, are designed to be equivalent to the epidermis and dermis layers of the skin. The hydrogel selected as the epidermis equivalent was prepared with polyvinyl alcohol: carboxymethyl cellulose 1:1 ratio and citric acid, a natural crosslinker, was added as 20% of the total polymer weight. The density of the crosslinks resulted in a tight polymeric network and the porosity ratio of the hydrogel was determined as 42.529%. In addition, the gelation ratio was determined as 45.33%. The water retention capacity of the epidermis equivalent hydrogel is higher than the other hydrogels prepared, due to the increase in cellulose. The dermis equivalent hydrogel was prepared with polyvinyl alcohol: carboxymethyl cellulose 4:3 ratio and the porosity ratio was 63.722%. The dermis equivalent hydrogel has pore sizes ranging from 2.244 to 73.539 μm . This hydrogel exhibited a swelling capacity of approximately 15 times its dry weight.

Nanofiber mats consisting of various combinations of polyvinyl alcohol, carboxymethyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, polyethyleneimine, and polymethyl methacrylate polymers were produced by electrospinning technique. The production process of these polymers was optimized by the electrospinning technique. In the optimization process, attention was paid to parameters such as molecular weight of polymers, viscosity of polymer solution, solvent volatility; syringe diameter, applied voltage, and distance between syringe tip and collector. The minimum nanofiber diameter of the polyvinyl alcohol mat was recorded as 43 nm and the maximum nanofiber diameter was 318 nm, and these are beaded nanofibers. The standard deviation of the nanofiber diameters of the polyvinyl alcohol mat was calculated as 53 nm. The nanofiber diameters of the polyvinyl alcohol/carboxymethyl cellulose composite mat were in the range of 93 nm and 249 nm. The nanofiber diameters of the polyvinylpyrrolidone mat were in the range of 499 nm and 2.447 μm . The addition of polyethyleneimine to the polyvinylpyrrolidone polymer solution resulted in wet nanofibers, similar to the literature. The polymethylmethacrylate nanofiber mat contained nanofibers with a minimum diameter of 1.777 μm and a maximum diameter of 3.107 μm , and the fibers had a porous structure.

In further studies, polyvinyl pyrrolidone nanofiber mat was cut to 1 cmx1 cm and added to the hydrogel solution. The cell scaffold was frozen at -58°C for 48 hours and then freeze-dried. The internal structure of the cell scaffold prepared by the freeze-drying technique attributes a rough structure suitable for the attachment of mammalian cells. The chemical structure of the cell scaffold was examined by FT-IR characterization and it was concluded that the nanofiber mat was integrated into the cell scaffold.

This thesis presents the development of hydrogels characterized by varying porosity rates, employing both chemical and physical cross-linking techniques. Additionally, nanofiber dressings derived from biopolymers and a composite cell scaffold integrating these two elements have been created. The products developed in this study exhibit considerable potential to enhance patient comfort throughout the processes of wound healing and tissue repair.





1. GİRİŞ

Vücudumuzu sararak dış çevreden koruyan, integumenter sistemi oluşturan, deri en büyük organlarımızdan biridir. Bununla birlikte deri, vücudumuzu dehidrasyondan korur, güneşten gelen ultraviyole ışıklara karşı bir bariyer görevi görürken D vitamini aktive eder, vücut sıcaklığını korur ve homeostazı sağlamada görevlidir [1] Derinin üst tabakası fetal ektodermden köken alır ve avaskülerdir, epidermis olarak adlandırılır. Epidermis tabakası yüzeyden dermis tabakasına doğru; stratum korneum, stratum lusidum, stratum granülozum, stratum spinozum ve stratum bazal olmak üzere beş katmandan oluşur. Epidermis, çok katlı yassı epitelden oluşur ve keratinosit hücreleri bakımından zengindir. Keratinositler, epidermal su bariyerini oluştururlar [2]. Keratinosit çoğalması ve olgunlaşması stratum bazalda başlar ve stratum korneumda sonlanır. Farklılaşan keratinositler, epiderminin üst katmanlarına göç eder. Stratum bazal, yaralı cilt bölgesine göç eden ve yara iyileşme sürecini destekleyen kök hücrelerden oluşur. Bununla birlikte, keratinositlerle etkileşim halinde olan melanosit hücreleri de bu tabakada bulunur. Melanositler, ultraviyole ışınların neden olduğu değişikliklere karşı deriyi koruyan melanin üretimini sağlarlar [3]. Epiderminin diğer hücre grupları ise Langerhans hücreleri cilde giren antijenleri işler ve Merkel hücreleri, parmak uçları gibi duyuşal alginın hemen gerçekleştiği bölgelerde yoğunlaşır. Dermis tabakası mezodermden köken alır. Kan damarları, lenf kanalları, duyuşal sinirler, hücre dışı matris bileşenleri, hücreler (fibroblastlar, plazma hücreleri, lenfositler, dendritik hücreler, histiyositler, mast hücreleri) ve cilt eklerinden (kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri) oluşur. Dermis tabakası, tip I ve tip III kolajen ve elastik fibrillerce zengin olan deri tabakasıdır ancak bu tabakadaki hücrelerin hepsi yeterli rejeneratif potansiyele sahip değildir ve bu da yara izi oluşumuna neden olur [4,5].

Yaralar, ev kazalarından cerrahi müdahalelere kadar birçok sebepten oluşabilir. Yaranın iyileşme aşamaları; hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenmedir. Yaraya karşı vücudun ilk tepkisi trombositleri aktive ederek yaralı bölgeye kan pıhtısı göçünü sağlayarak kan kaybının önüne geçilmesidir. Yaranın oluşmasıyla birlikte fibrin proteinleri, büyüme faktörleri ve nötrofillerin salınımı

tetiklenmiş olur [6]. Nötrofillerin yaralı dokuya göçü, enflamasyon aşaması olarak bilinir ve yaralı doku dış çevreden maruz kalınacak mikroorganizmalara karşı korunur. Granülasyon dokusu oluşmaya başladığında, yara çevresindeki keratinosit hücrelerin yeniden epitelizasyon, yeniden şekillenmeye, başlamasıyla yeni damarlar organizma içine doğru büyür [3]. Hücre dışı matriks bütünlüğü sağlanır. Dolaşımdaki yara onarım hücrelerinin yerini büyüme faktörleri alır.

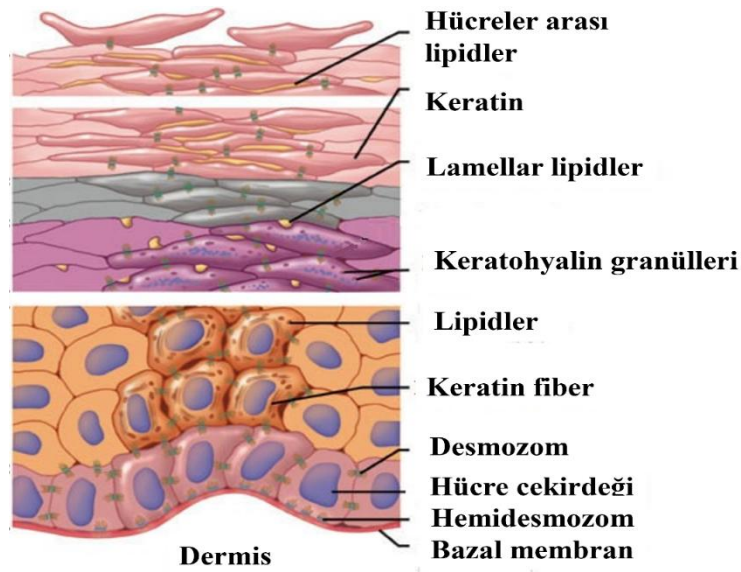
Pamuk, gazlı bez, flaster gibi geleneksel yara örtülerinin yara iyileşmesi sürecinde hastayı tamamen konforlu hissettirmemektedir. Bu nedenle polisakkarit, protein ve sentetik polimer temelli yara örtüleri, modern yara örtüleri, geliştirilmektedir [7]. Bu pansumanlar hücre büyümesini destekleyerek yaranın daha hızlı iyileşmesini sağlarlar. Ayrıca yaralı dokuyu yatıştırarak hasta konforunu artırır. Modern yara örtülerine örnek aljinat yara örtüleri, hidrokolloid ve hidrojel yara örtüleri, poliüretan köpük yara örtüleri ve nanolif yara örtüleri verilebilir.

Bu tez çalışması kapsamında hidrojel ve nanolif temelli yara örtüsü ve doku iskelesi geliştirilmiştir. Katmanlardan oluşan hidrojel, gözenek çapı ve gözeneklilik oranı özellikleri ile derinin epidermis ve dermis tabakası eşleniği olarak tasarlanmış bir yapay deri ikamesi ve yara örtüsü görevi görmektedir. Bunun yanı sıra, çeşitli biyopolimerden nanolif örtüler hazırlanmış ve gelecek uygulamalarda kullanılmak üzere üretim tekniği optimize edilmiştir. Hazırlanan bu hidrojel ve nanolif örtülerin bir arada dondurarak kurutulması ile hücrelerin daha hızlı çoğalmasına destek olan hücre iskelesi geliştirilerek biyomedikal ve doku mühendisliği uygulamalarına dikkat çekilmiştir.

2. YARA VE YARA ÖRTÜLERİ

2.1. Deri

Deri, vücudun en büyük organlarından biridir ve vücudun toplam kütesinin ~%20'sini oluşturur [8]. Deri vücut yüzeyinin farklı bölgelerinde kalınlığı 1-5 mm arasında değişmektedir. Deri temelde iki tabakadan oluşur; epidermis ve dermis. Dermis tabakasının altında ise hipodermis (subkütan doku) olarak adlandırılan gevşek bağ dokusu yer almaktadır (Şekil 2.1.). Derinin üst tabakası, epidermis, çok katlı yassı epitelden oluşur [2]. Epiderminin baskın hücre tipi, epidermal su bariyerini oluşturmada da rol oynayan keratinositlerdir. Dahası, melanositler melanin pigmentini üretir. Langerhans hücreleri cilde giren antijenleri işler ve Merkel hücreleri, parmak uçları gibi duyuşal algının hemen gerçekleştiği bölgelerde yoğunlaşır. Epidermis tabakası yüzeyden dermis tabakasına doğru; stratum korneum, stratum lusidum, stratum granülozum, stratum spinozum ve stratum bazal olmak üzere beş katmandan oluşur. Dermis tabakası, epidermise destek olur ve sıkı bir bağ dokusundan oluşmaktadır. Dermis, mezodermden köken almaktadır. Dermis tabakası, tip I ve tip III kolajen ve elastik fibrillerce zengin olan deri tabakasıdır. Ayrıca cilt, saç kökleri ve saç, yağ bezleri ve ter bezleri gibi cilt takviyeleri içerir [5].



Şekil 2.1. Derinin katmanları ve bileşenleri [9].

2.2. Yara ve Yanıklar

Yara; doku ya da organın anatomik bütünlüğünün, hücresel devamlılığının ve fonksiyonunun bozulmasıdır [10]. Yaralar, yapılarına göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılırlar. Yara oluşumu başlangıcında, yaralanmaya sebep olan durumdan bağımsız olarak tüm yaralar akut yara olarak kabul edilebilir. Kazalar, travma, yanıklar ve ameliyatlar akut yaraların oluşmasına sebep olabilir. Akut yaralarda, yara kapanması kabul edilebilir bir süre içinde gerçekleşmektedir [11]. Kronik yaralar ise kabaca yara oluşumdan itibaren geçen üç ayda iyileşmenin olmaması durumudur. Kronik yaralarda, iyileşmeyi engelleyen birçok etken vardır. Bu etkenler devamlı olduğunda yara yavaş iyileşir veya etkene bağlı olarak yaralı doku iyileşemeyebilir [12].

Yanıklar genellikle ev kazaları sonucunda oluşur. Ayrıca yanıklar elektrik, ışık, kimyasal maddeler, radyasyon gibi etkilere biri veya birkaçı nedeniyle de oluşabilir. Yanık hastasının yanık yaralanmasının iyileşme evreleri sırasında karşılaşacağı birçok sorunu olmasına rağmen, hayatta kalanlar için büyük ve devam eden sorunlar, hastaların büyük çoğunluğu, yara izi açısından iyileşme sorunları ve iyileşmenin nihai sonucu ile ilişkili sorunlardır [13]. Belki de yara yönetimi, tedavi ve iyileşme ile ilgili bu problemler, her zaman klinisyenlerin ve araştırmacıların karşılaştığı ana zorluk olmuştur. Bu nedenle, yara iyileşmesi süreci ve sorunlarının, yanık hastalarının tedavisinde ve yeni yara onarım malzemelerinin geliştirilmesinde ve kullanılmasında yer alan tüm uygulayıcılar ve araştırmacılar tarafından şiddetle ele alınması uygundur.

2.3. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinin ana ögesi hücre üremesidir. Çoğalan hücreler yarada ihtiyaç olan yerlere göç ederler. Vücuttaki sert dokuların (kemik, kıkırdak vb.) yapısında bulunan kolajen sentezi yara iyileşmesinde önemli bir role sahiptir. Sentezlenen kolajen lifler, çapraz bağlanarak doku sağlamlığını ve bütünlüğünü sağlarlar [14]. Yara oluşuktan hemen sonra iyileşme süreci başlar ve yara etrafındaki sağlam dokular salgıladıkları maddeler ile damar ve hücreler arası değişimleri başlatarak, kanamayı kontrol altına alır ve enfeksiyonu engeller. İyileşme süreci yaranın büyüklüğü, yaranın derinliği, yaranın oluşma sebebine göre farklılık gösterse de iyileşme aşamaları değişmez. Yaranın iyileşme aşamaları; hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenmedir. Hemostaz, vücudun kan damarlarını daraltarak kan kaybını azaltmak için bir yaraya verdiği ilk tepkidir. Enflamasyon aşamasında, nötrofiller yaralı bölgeye

göç eder ve yarayı dış mikroorganizmalara karşı korur. Proliferasyon aşaması, yara tabanından oluşmaya başlayan granülasyon dokusunu ve yeniden epitelizeasyonu içerir. Yeniden şekillenme aşamasında, tip 1 kolajen tip 3 kolajenle değiştirilir ve hücre dışı matris daha olgun ve daha büyük bir bütünlüğe sahip bir yapıya yeniden şekillenir [6]. Bu aşamalar sırayla değil, birbirine geçen dönemlerde gerçekleşir. Yara iyileşmesini etkileyen faktörleri, lokal faktörler ve sistemik faktörler olarak ikiye ayırabiliriz. Yara iyileşmesini etkileyen lokal faktörler yaralı bölgede istenmeyen partiküllerin varlığı veya yaralı dokunun enfeksiyonu, doku nekrozu ve hipoksi olarak özetlenebilir. Sistemik faktörler ise hastanın yaşı, diyabet gibi diğer kronik hastalıklarının bulunması, bağışıklık sistemi hastalıkları ve genetik yapısı olarak sıralanabilir [15]. Yara iyileşmesi aşamalarında bir sorunun olması ile birlikte kronik yaralarda, yaralı doku kapanmayabilir. Açık yaraların oluşması sistemik ve lokal faktörleri gözden geçirmeyi düşündürebilir. Kronik yaralara kıyasla akut yaralarda, yara kabul edilebilir bir sürede -bu yaklaşık üç ay olarak kabul edilir- iyileşmektedir [16].

2.4. Yara İyileşmesi İçin Uygun Yara Örtüsü

Pansumanlarda, optimal yara iyileşmesine yönelik olarak istenen özellikler listelenmiştir [17].

Biyouyumluluk: Yara örtüsü, cilt ile uyumlu olmalıdır. Cildi tahriş etmemelidir.

Yüksek emicilik: Yara örtüsü, fazla eksüdayı emmelidir.

Nemlendirici: Eksüdayı emen yara örtüsü, yara dokusunu tamamen kurutmamalıdır. Yara iyileşmesi nemli ortamda daha hızlı gerçekleşmektedir [18].

Yatıştırıcı: Yaralı dokuda, yangı oluşmaktadır. Optimum yara örtüsü; dokuyu soğutmalıdır (yatıştırmalıdır).

Gaz geçişi sağlayan: Yara dokusundan içeri ve dışarı gaz geçişine izin vermelidir.

İkincil travmaya sebep olmamalı: Yara örtüsü, dokudan ayrılırken dokuyu tekrar zedelememelidir, ikincil bir travmaya sebep olmamalıdır.

Darbe dayanımı: Yara örtüleri, dokuyu dışarıdan gelecek fiziksel kuvvetlere karşı korumalıdır.

Antibakteriyellik: Yaranın iltihap kapmaması için antibakteriyel yara örtüleri tercih edilmelidir.

Şeffaflık: Yara durumunun kolay takibi için şeffaf, ince ve elastik yara örtüleri kullanılmalıdır.

2.5. Geleneksel Yara Örtüleri

Gazlı bez, tiftik, flasterler, bandajlar (doğal veya sentetik) ve pamuk gibi geleneksel yara pansuman ürünleri kurudur ve yarayı kontaminasyonlardan korumak için birincil veya ikincil pansuman olarak kullanılır [19].

Pamuk, suni ipek, polyesterlerin dokuma ve dokuma olmayan liflerinden yapılan gazlı bez örtüler, bakteriyel enfeksiyona karşı bir tür koruma sağlar. Bu pansumanlarda lifler yardımıyla açık yaradaki eksüda ve sıvıyı emmek için bazı steril gazlı bezler kullanılır. Bu pansumanlar, sağlıklı dokuların maserasyonundan korunmak için sık sık değiştirilmesini gerektirir. Aşırı yara drenajı nedeniyle, pansumanlar nemlenir ve yaraya yapışarak çıkarırken ağrılı hale gelir.

Doğal pamuktan yapılan bandajlar ile selüloz veya poliamid malzemelerden üretilen sentetik bandajlar farklı işlevler görür. Örneğin, hafif pansumanların tutulması için pamuklu bandajlar kullanılır, yüksek kompresyon bandajları ve kısa streç kompresyon bandajları venöz ülser durumunda sürekli kompresyon sağlar [20].

Genellikle geleneksel pansumanlar, hafif eksüda seviyelerine sahip temiz ve kuru yaralar için endikedir veya ikincil pansuman olarak kullanılır. Sonuç olarak geleneksel pansumanlar, yaraya nemli ortam sağlayamadığı için yerini daha gelişmiş formülasyonlara sahip modern pansumanlara bırakmıştır.

2.6. Modern Yara Örtüleri

Modern yara örtüleri, yarayı sadece örtmek ile kalmaz yarayı dehidrasyondan korurlar, yaralı dokuyu yatıştırırlar ve yarayı dış etmenlerden korurlar. Bu sayede yara iyileşmesini hızlandırırlar ve yara iyileşmesini konforlu kılmaktadırlar. Yaranın sebebine ve türüne bağlı olarak özelleştirilmiş yara örtüleri bulunmaktadır. Modern pansumanların hazırlanmasında polisakkaritler ve proteinler kullanılabilir, ancak sıklıkla sentetik polimerlerden yararlanılmaktadır [7]. Her bir yara tipinin farklı etiyolojiler ve iyileşme patolojileri ile karakterize olması nedeniyle, yara tipine ve yara sürecinin aşamasına bağlı olarak çeşitli pansumanlar kullanılmaktadır [21]. Modern yara örtüleri; aljinat yara örtüleri, hidrokolloid yara örtüleri, hidrojel yara örtüleri, köpük yara örtüleri ve nanolif yara örtüleri olarak listelenebilir.

2.6.1. Aljinat yara örtüleri

Aljinat, biyouyumluluk ve toksik olmama gibi olumlu özelliklerinden dolayı çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılan bir biyopolimerdir. Özellikle yara iyileştirme uygulamalarında ilgi gören aljinat yara örtüleri, kahverengi deniz yosunundan elde edilen lifli bir üründür. Aljinat yara örtüleri, ağırlığının 20 katına kadar sıvı emme kapasitesine sahiptir [22]. Bu özelliği sayesinde fazla eksüdayı emer. Bu yara örtülerinin terapötik etkinliği, aljinat ile kombinasyon halinde kullanılan diğer polimerlerin oranından, kullanılan çapraz bağlayıcıların yapısından, çapraz bağlanma zamanından, kullanılan ekspiyanların yapısından, nanopartiküllerin dahil edilmesinden ve antibakteriyel ajanlardan etkilenir [23]. Şekil 2.2. ticari satışı gerçekleştirilen aljinat yara örtüleri verilmiştir.



Şekil 2.2. Ticari aljinat yara örtüleri [24–26].

2.6.2. Hidrokolloid yara örtüleri

Hidrokolloid yara örtüleri, hidrofil polimer taneciklerinden oluşmaktadır. Hidrokolloid yara örtüleri su, bakteri ve oksijenin içine girmesini önler. Yaraya direkt olarak yapıştığından farklı bir örtü kullanımı gerektirmezler [27]. Genellikle biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumludurlar. Bu yara örtüleri küçük yanıklar, şok yaralanmaları ve çürükler gibi yüzey ülserleri için uygundur [28].

2.6.3. Hidrojel yara örtüleri

Hidrojel yara örtülerinin uygulamasında hidrojel haricinde ikincil bir pansumana ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun haricinde hidrojel yara örtüleri, hidrojel film veya esnek yapılı membran olarak uygulanabilir. Hidrojellerin bu uygulamalarında ikincil bir pansumana gerek duyulmaksızın kullanılabilirler [29]. Hidrojel yara örtüleri yarayı nemli tutar, fazla eksüdayı emer ve gaz geçişine izin verir. Tüm bu özellikleri dikkate alındığında hidrojel yara örtüleri alternatifleri arasında avantajlıdır. Ayrıca hidrojel

yara örtüleri ile yara bölgesine kontrollü ilaç salınımı gerçekleştirilebilmektedir. Bu ilaç salınımı zaman ile olabileceği gibi dış uyaranlarla (ultrasonik ses, ışık vb.) gerçekleşebilir. Hidrojel yara örtüleri, yaradan ayrılırken ağrı oluşturmaz ve yaralı bölgedeki hücrelerin çoğalarak yarayı kapatması için uygun ortam sağlarlar. Çok ağır akıntılı ve enfekte yaralar haricinde, hidrojellerin yara iyileşme sürecinin her aşamasında kullanımının uygun olduğunu belirtmiştir [30].

2.6.4. Poliüretan köpük yara örtüleri

Poliüretan, yüksek biyouyumluluk gösterir, gaz giriş çıkışına izin verir, mükemmel mekanik dayanımı yaralı dokular için yeterlidir ve bununla birlikte esnek olmaları gibi özelliklerinden dolayı yara örtü malzemesi olarak oldukça yaygın kullanılmaktadır [31]. Poliüretan, hidrofobik veya hidrofilik monomerlerden elde edilebilir [32]. Poliüretan köpükler, esnek özellikleri sayesinde kullanımları kolaydır. Poliüretan köpük yara örtüleri yaranın fazla eksüdasını emerek hastayı rahatlatır ve yaranın daha çabuk iyileşmesine yardımcı olur.

2.6.5. Nanolif yara örtüleri

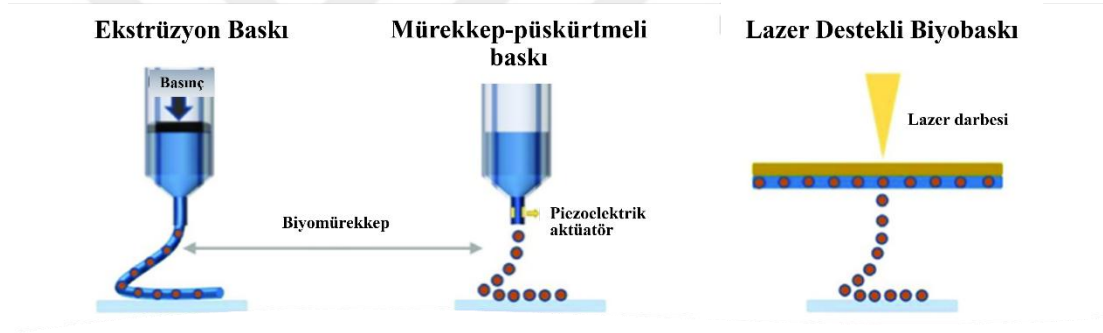
Nanolifler, normal liflerden daha küçük gözeneklere ve daha yüksek yüzey alanına sahiptir [33]. Yeni nesil medikal tekstiller olarak adlandırılan nanolifler, yara örtüsü çalışmalarında dikkat çekmektedir. Nanolifler yüksek yüzey alanları sayesinde yarayı örter ve kanamayı durdurur. Yapıları sayesinde doğal hücre dışı matris yapısını taklit eden nanolifler, hücrelerin tutunması, gelişmesi ve çoğalması için elverişli ortam sağlamaktadırlar [34]. Nanolif yara örtülerinin yüksek gözenekliliği sayesinde yara nefes alabilmektedir. Kullanılan polimerik malzeme ile yara örtüsüne biyouyumluluk, biyobozunurluk kazandırılabilmesinin yanı sıra, malzemenin mukavemeti gibi fiziksel özellikleri de kontrol edilebilmektedir [12].

2.7. Yapay Deri İkameleri

Yara pansumanlarının yanı sıra son yıllarda yapay deri ikameleri de ilgi çekmektedir. Bunları gözden geçirirsek, kalıcı bir epidermal deri ikamesi olan Epidex, 2004 yılında İsviçre'de ticari olarak satışa sunulmuş ve kronik yaraları tedavi etmek için üretilmiştir. MySkin, 2008 yılında yılın biyomedikal ürünü seçilmiş ve kronik ülserleri tedavi etmek için kullanılan kalıcı bir epidermal deri ikamesidir. Suprathel, ikinci ve üçüncü derece yanık tedavilerinde kullanılan hücresiz geçici bir epidermal deri ikamesidir.

Hücresiz dermal matrisin en yaygın kullanılan markası olan Alloderm, kalıcı bir dermal ikamedir. Dermagraft, kriyoprezervasyonlu insan fibroblastından türetilen kalıcı bir dermal deri ikamesidir. Biobrane, naylon ağdan ve ince bir silikon tabakasından oluşan hücresiz bir dermal deri ikamesidir ve yukarıda belirtilen ürünlere ek olarak daha fazla ticari ürün mevcuttur.

Deri ikameleri in vitro, in vivo ve ex vivo koşullarında geliştirilebilir [35]. En dikkat çekici deri ikamesi üretim yöntemleri biyopsi doku yöntemi ve biyobaskı yöntemidir. Biyopsi doku yöntemi; insan ya da hayvandan biyopsi yöntemi ile numune alınıp, bu numunenin yetiştirilmesi ile deri üretimi prosesini kapsar. Biyobaskı yöntemi ise çeşitli biyobaskı yöntemleri (lazer, bioink, mikro-ekstrüzyon) ile yapay deri üretimidir (Şekil 2.3.). Bu yöntemlerin avantajlarının yanı sıra etik sorunlar ve hücre canlılığının sürdürülmesinde zorluklar gibi dezavantajları da bulunmaktadır.



Şekil 2.3. Biyobaskı yöntemleri [36].



3. HİDROJEL VE NANOLİF ÜRETİM YÖNTEMLERİ

3.1. Hidrojel Üretim Yöntemleri

3.1.1. Fiziksel olarak çapraz bağlı jeller

Kimyasal çapraz bağlayıcıların çoğunun toksik olması [37], hidrojel üretiminde fiziksel çapraz bağlama tekniklerinin tercih edilmesine sebep olmuştur. Polietilen glikol (PEG), molekül yapısı gereği hidrojellerin fiziksel çapraz bağlanmasında sıklıkla kullanılır. Polilaktik asit (PLA), poliglikolid (PGA), poli (laktid-ko-glikolid) (PLGA), poli (bütilen tereftalat) (PBT), polikaprolakton (PCL) vd. PEG zincir yapılarına bağlanarak yeniden düzenlenmesi ile çapraz bağ yapıları kurarlar [38,39]. Bunun yanı sıra amfifilik hidrojeller hem hidrofilik hem de hidrofobik birimler içerir [40]. Sulu ortamda hidrofobik yapıların kendi kendine bir araya gelmesi ile çapraz bağlanmaktadır. Benzer şekilde hidrofobize polisakkaritler ile de çapraz bağlanmış hidrojeller üretmek mümkündür [38].

3.1.2. Kristalizasyon yoluyla çapraz bağlı jeller

Homopolimer hidrojel çözeltisi, polivinil alkol (PVA) kristalizasyon yönteminde sıklıkla kullanılır, bir donma-çözme döngüsüne tabi tutulur. Donma işlemi, -20° ve altındaki sıcaklarda yapılırken çözme işlemi oda şartlarında gerçekleştirilir. Hidrojel çözeltisi donma-çözme prosesine maruz kaldığında içerisinde oluşan buz kristalleri polimer moleküllerini yaklaştırır ve uzaklaştırarak fiziksel çapraz bağlanmasını sağlar. Ayrıca Poli L-laktik asit (PLLA) ve poli D-laktik asit (PDLA) stereoisomerleri arasındaki stereokompleks kristalizasyonu, hidrojen bağlı hidrofobik alanların oluşumunu kolaylaştırır, bu da daha güçlü bir ağ yapısı ve daha yüksek mekanik mukavemet sağlar [41,42]. Mekanik dayanımının yanı sıra, bozunma vd. özellikleri PDLA/PLLA stereokompleksini ilaç salınımı, rejeneratif tıp ve doku mühendisliğinde çekici hale getirmiştir [43]. Doku mühendisliği uygulamalarında bir diğer dikkat çekici hidrojel türü ise iyonik etkileşimler ile bağlanmış hidrojellerdir [44]. İnsan vücudu ve doğası gereği mineral iyonlara ihtiyaç duymaktadır. Mineral iyonlar organların düzenli işlemlerinden kemik gelişimine kadar vücudumuzun her biriminde görev almaktadırlar.

3.1.3. Protein etkileşimi ile çapraz bağlı jeller

Peptit-polimer etkileşimleri ekstrasellüler matrikse (ESM) benzer hidrojel yapısı oluşturabilmektedir [45]. Oluşan hidrojeller genellikle zayıf moleküller arası etkileşime sahiptir. Bu nedenle bu üretim tekniği proteinlerin çeşitli modifikasyonlarını [46] içermektedir.

3.1.4. Kimyasal olarak çapraz bağlı jeller

Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojeller mekanik dayanımı en yüksek olanlardır. Bunun aksine, birçok çapraz bağlayıcı molekülün toksik olması nedeniyle biyomedikal uygulamalarda kimyasal bağlayıcı ajanlar tercih edilmez. Aldehit ve amino grupları arasında Schiff bazı oluşturarak çapraz bağlama tekniği en sık kullanılan kimyasal çapraz bağlama örneğidir [47]. Bununla birlikte, bu yöntemin en bilinen çapraz bağlayıcı molekülü glutaraldehittir [48]. Bir diğeri, polimer zincirlerinin reaktif fonksiyonel gruplarını bir araya getirilmesi ile çapraz bağlı hidrojellerin üretilmesi tekniğidir[38]. Foto-duyarlı fonksiyonel gruplara sahip polimerler ise foto-çapraz bağlama işlemleri, Gama ışınları ve elektron demeti ile müdahale, ile polimer zincirleri bir araya getirilebilir[38]. Son olarak, trans glutaminaz, peroksidaz ve diğer enzimler polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlama reaksiyonlarını katalize ederek hızlı jelleşen toksik olmayan hidrojeller üretmek için kullanılabilir [48].

3.2. Nanolif Üretim Yöntemleri

Nanolif üretiminde çekme tekniği, kalıp sentezi yöntemi, faz ayrımı tekniği, nanolifler için kendiliğinden üretim ve elektroçekim (diğer adıyla elektroeğirme) tekniği kullanılmaktadır. Laboratuvar ortamında çekme tekniği kullanılırken; sürekli üretim, daha fazla polimer türünde uygun olması gibi sebeplerden dolayı elektroçekim tercih edilmektedir.

3.2.1. Çekme tekniği

Kuru eğirmeye benzeyen bu teknikte uzun ve tekli nanolifler elde edilir. Bu teknikte mikropipet kullanılmaktadır. Polimer çözeltisi hazırlanır ve bir yüzeye aktarılır. Ardından mikropipet vasıtasıyla çözelti çekilir ve bırakılır. Çözeltideki çözücü gaz halinde uzaklaştığında katı lifler oluşur. Her bir lif için bu işlemin tekrarlanması gerekmektedir. Bu teknik ile elde edilen nanolifler çözeltinin vizkozitesi, çözücünün uçuculuğu, çekme hızı gibi parametrelere bağlıdır. Kolay ve ucuz bir yöntem olmasına karşılık zaman alıcı bir yöntem olması dolayısıyla tercih edilmemektedir.

3.2.2. Kalıp sentezi tekniği

Bu yöntemde, kimyasal veya elektrokimyasal oksidatif polimerizasyon yoluyla 5 ila 50 mm kalınlığında çok sayıda silindirik gözenek içeren gözeneksiz bir membran kullanılarak polimerlerden, metallere, yarı iletkenlerden veya seramiklerden yapılmış nanolifler üretilir. İstenen malzeme veya yapıyı elde etmek ve nanolifler üretmek için bir şablon veya kalıbın kullanımını ifade eder. Şablon, bir metal oksit zarına atıfta bulunur [49]. Bu teknikte, polimer çözeltisinin, polimerin ekstrüzyonuna neden olan su basıncı uygulanarak nano ölçekli çaptaki gözeneklerden geçirilmesi ve katılaştırıcı çözelti ile temas ettiğinde liflerin verilmesiyle nanolifler oluşturulur. Bu yöntemle uzun lif uzunluğunda nanolifler üretilmez, sadece birkaç mikrometre uzunluğunda elde edilir ve bu liflerin çapı membranın gözenek boyutu ile belirlenir.

3.2.3. Faz ayrımı tekniği

Bu teknikte, uygun bir Teflon kaba az miktarda homojen polimer çözeltisi dökülür. Polimerin çözeltideki konsantrasyonuna bağlı olarak optimum jelleşme sıcaklığı sağlanır. Jel oluşur ve kaptan alınarak dondurarak kurutma işlemi kullanılarak kurutulur. Polimer konsantrasyonu ve jelleşme sıcaklığı çoğunlukla jelleşme süresini etkiler. Düşük ve yüksek jelleşme sıcaklığı, nano ölçekli fiber ağların ve trombosit benzeri yapının oluşumuna yol açar. Üretilen nanolifler 50-500 nm çapında, gözenekli bir yapıya sahip ve "sonsuz" filamentlerden oluşan bir ağıdır [50]. Polimerlerin türü, çözücülerin türü, jelleşme sıcaklığı, jelleşme süresi ve ısı işlem de nanolif morfolojisini etkiler. Bu teknik basit, ucuz ve nanoliflerin imalatında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tek tek sürekli nanolif yapar ve bu teknikle seri üretim de mümkündür. Bununla birlikte, zaman alıcı süreç, laboratuvar ölçekli üretim, yapısal stabilite eksikliği, gözenekliliği sürdürmenin zor olması ve tüm polimerler için uygulanamaması gibi bazı önemli sınırlamalara sahiptir.

3.2.4. Kendiliğinden üretim tekniği

Kendi kendine bir araya gelme, küçük moleküllerin bir araya gelerek nanolifleri oluşturan temel yapı taşları olarak kullanıldığı bir üretim yöntemidir. Küçük moleküller, normal bir düzlemde uzama üzerine nanoliflerin uzunlamasına eksenlerini oluşturacak şekilde eş merkezli bir şekilde düzenlenir. Kendi kendine bir araya gelme, "aşağıdan yukarıya" üretim tekniğidir. Kendi kendine bir araya gelmek için moleküllerin sentezi genellikle yakınsak sentez adı verilen kimyasal bir süreci içerir.

Bu yöntemde nanoliflerin şekli ve özellikleri, moleküllere ve molekülleri bir araya getiren moleküller arası kuvvetlere bağlıdır [51].

3.2.5. Elektroçekim tekniği

Elektroçekim, polimerler ve kompozitler gibi çeşitli malzemelerden nano boyutlarda lifler oluşturmak için kullanılan bir tekniktir [52]. Geleneksel elektroçekim düzeneği şırınga, şırınga pompası, güç kaynağı, toplayıcı ve toprak kablosundan oluşur. Geleneksel elektroçekim dışında eriyik elektroçekim, çekirdek-kabuk elektroçekim, emülsiyon elektroçekim ve gaz jeti elektroçekim olmak üzere çeşitleri bulunmaktadır.

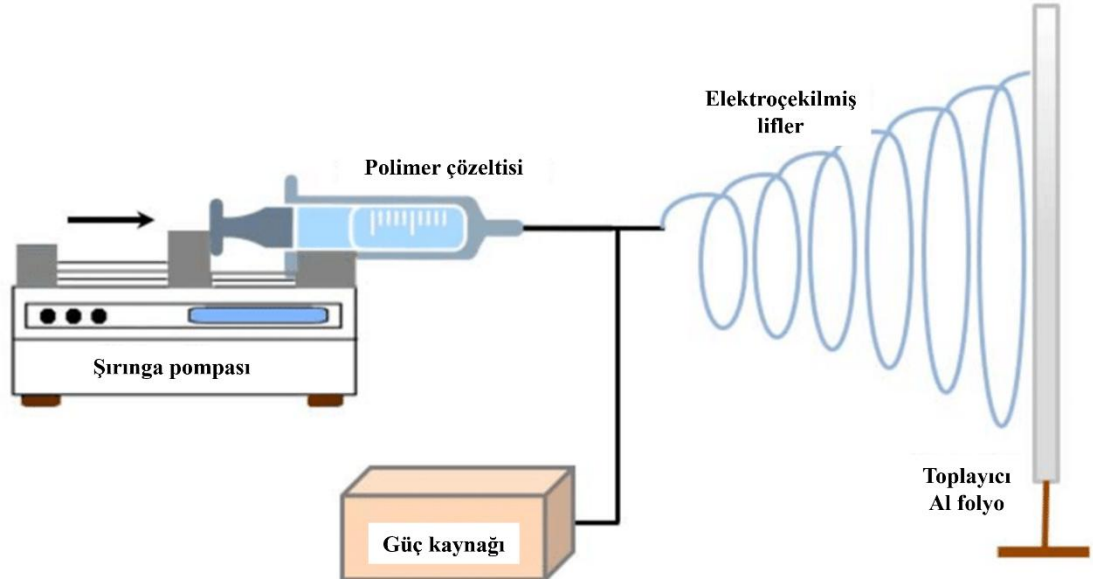
3.3. Elektroçekim Yöntemi

3.3.1. Elektroçekim yönteminin tarihçesi

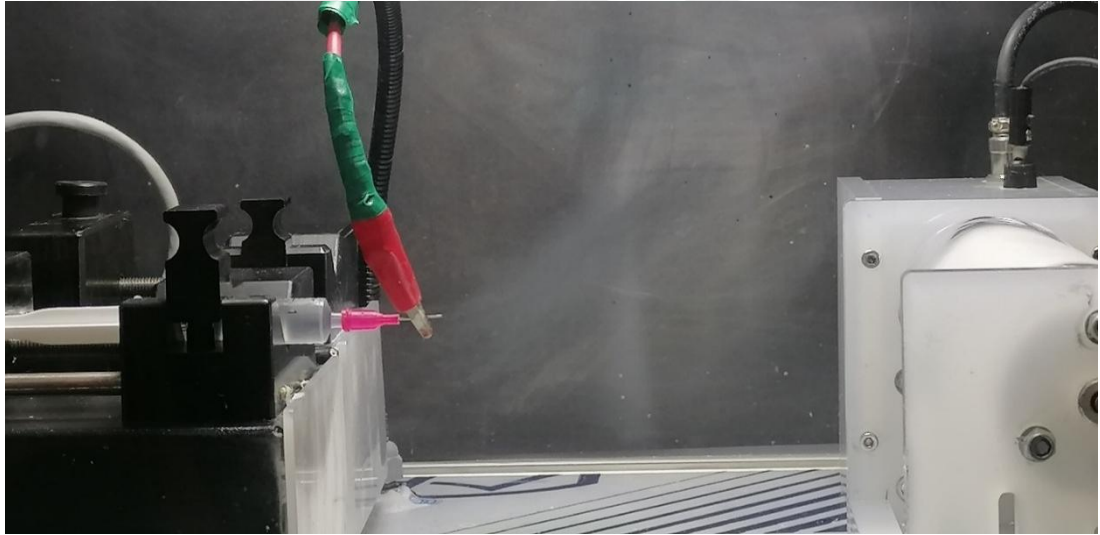
Elektroçekim, bir elektrostatik alan uygulaması yoluyla bir sıvının hareketiyle sonuçlanan elektrohidrokinamik bir işlemdir. Sıvıların elektrostatik kuvvetle bu hareketi ilk olarak İngiltere Kraliçesi I. Elizabeth'in kişisel doktoru ve Kraliyet Hekimler Koleji başkanı William Gilbert tarafından gözlemlendi [53]. Sıvıları elektriksel olarak dağıtmak için 1902'de J.F. Cooley aparatı tanımladı ve ilk olarak elektroçekimin patentini aldı [54]. Sir Geoffrey Ingram Taylor, elektroçekimin teorik genel görünümü üzerinde çalıştı ve şu anda literatürde “Taylor konisi” olarak bilinen karakteristik damlacık şeklini tanımladı [55]. Erken dönemden sonra 1993 yılında elektroçekim yöntemi ve nanolif matların kullanım alanları hakkında konferans bildirisi yayınlandı. Bunu takiben 1995 yılında Journal of Electrostatics'te nanolifler için elektroçekimin yaygınlaştırılması için bir makale yayınladılar. Bu yıldan beri, çeşitli araştırma grupları tarafından elektroçekim ile ilgili yayınların sayısı yıldan yıla artmaktadır [54].

3.3.2. Tipik elektroçekim cihazının kurulumu

Lifin çekileceği polimer çözeltisi şırıngada yer almaktadır. Akış hızının belirlenmesi/kontrol altında olması için şırınga, perfüzyon pompasına (şırınga pompasına) bağlıdır (Şekil 3.1.). Şırınganın ucundaki metal kısım ise yüksek enerji kaynağına bir diğer adıyla güç kaynağına bağlıdır. Liflerin birikeceği toplayıcı ise genellikle alüminyum ile kaplanır. Toplayıcı düz levha, silindir, saç levha vb. çeşitli yapılarda olabilmektedir. Toplayıcı yüzeye toprak kablosu bağlanır. Bazı çalışmalarda şırınganın ucuna da toprak kablosu bağlanmaktadır. Şekil 3.2.'de bu tez çalışması kapsamında kullanılan elektroçekim cihazı yer almaktadır.



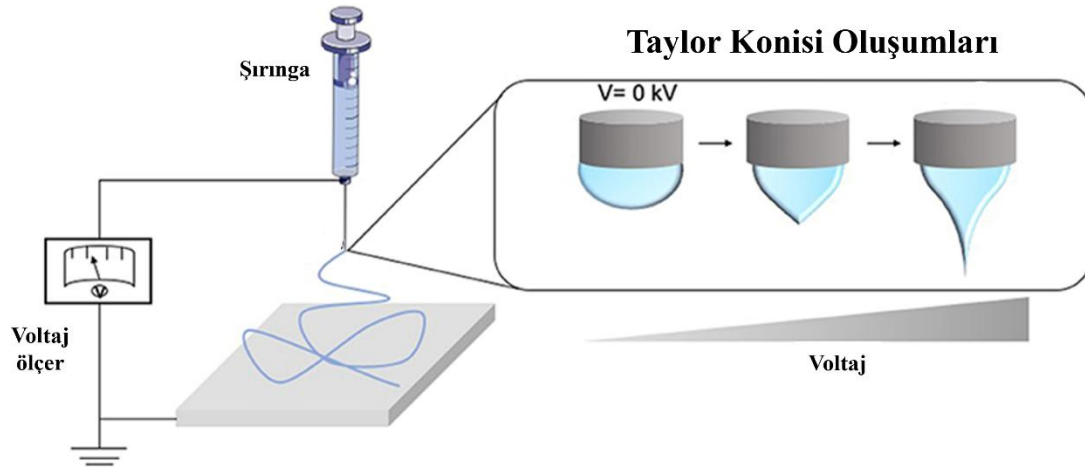
Şekil 3.1. Tipik elektroçekim kurulumu [56].



Şekil 3.2. Nanoliz NL-ES 02 elektroçekim cihazı.

3.3.3. Elektroçekim prosesinin incelenmesi

Elektroçekim, bir sıvının elektrostatik bir alanın etkisi altında hareket etmesini içeren bir elektrohidrodinamik işlemdir. Elektroçekim sırasında, voltajdaki bir artış, şırınga ucundaki damlanın Taylor Konisi olarak bilinen üçgen bir yapı oluşturmaya neden olur ve güç arttıkça lif dışarı çekilir (Şekil 3.3.). Lif, polimer çözeltisinden çekilir ve Whipping kararsızlığına geçer. Burada, lif bir dönme hareketi içindedir. Dönme hareketi nedeniyle, çözeltideki çözücü buharlaşır ve kuru nanolifler toplayıcıya yapışır.



Şekil 3.3. Taylor konisi ve sıvı jet oluşumu [57].

3.3.4. Elektroçekim yöntemi ile nanolif üretimini etkileyen faktörler

3.3.4.1. Çözelti parametreleri

Polimerin molekül ağırlığı, polimerin zincir uzunluğunu ve polimer zincirlerinin karmaşıklığını ifade eder. Polimerin molekül ağırlığı, polimer çözeltisinin viskozitesini belirleyen faktörlerdendir [58]. Molekül ağırlığı yüksek polimerler ile daha homojen nanolifler elde edilebilir [52].

Çözücü uçuculuğu, elektroçekim tekniği ile elde edilen nanolifleri etkileyen bir faktördür. Uçuculuğu düşük olan çözücüler kullanıldığında toplayıcıda biriken lifler ıslak ve boncukludur.

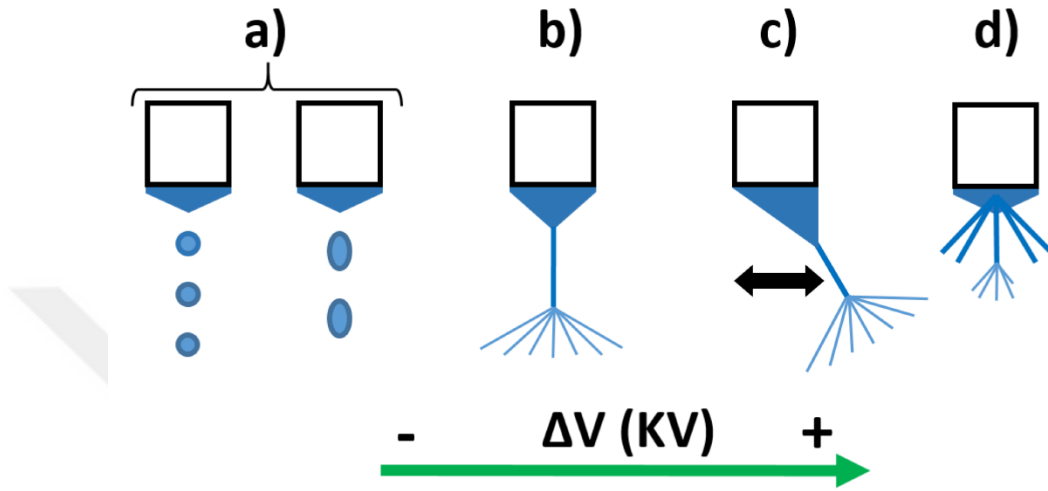
Yüzey gerilimlerinin belirli bir seviyeden fazla olması oluşan nanoliflerin homojenliğini bozar. Bu durumu ortadan kaldırmak için çözelti hazırlanırken düşük yüzey gerilimine sahip çözücüler eklenebilir [59] ve/veya çözeltiye yüzey aktif maddeler eklenebilir.

Çözeltinin elektriği iletecek özelliklere sahip olması gerekir aksi halde nanolif üretimi gerçekleştirilemez. Bu sorunu ortadan kaldırmak için elektrik iletkenliği bulunan polimerler tercih edilebilir.

3.3.4.2. Proses parametreleri

Toplayıcı ile şırınga ucunun arasındaki mesafe, lifin oluştuğu bölgedir. Mesafe sayesinde çözücü uzaklaşır. Lifin kuru bir şekilde toplayıcıya ulaşması, toplayıcı ile şırınga ucu arasında mesafeye bağlıdır.

Elektroçekim prosesini etkileyen bir diğer faktör ise güç kaynağıdır. Yapılan çalışmalar her 1 cm başına $2\text{kV} \pm 0,2$ [60,61] gerektiğini göstermektedir. Voltaj az uygulanırsa lifler oluşamaz veya oluşan lifler homojen bir şekilde toplayıcıda birikemez. Voltaj çok uygulanırsa toplayıcıda biriken liflerde boncuklu (ıslak yapılar) gözlemlenir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Voltaj artışına bağlı olarak Taylor Konisi oluşumları [62].

Akış hızı, şırınga pompası ile belirlenir. Akış hızı, elektroçekim için kullanılabilir çözelti miktarını tanımlar. Taylor konisini stabil tutmak için belirli bir voltaj ve akış hızı gerekmektedir [52].

Polimer çözeltisinin çıkacağı düze, iğne, pipet gibi kılcal boruların iç çapı, elektroçekim prosesi üzerinde etkiye sahiptir. İğne çapının küçük olması daha ince lifler oluşmasında etkilidir. İğne çapının doğru seçilmesi gerekmektedir çünkü çok küçük iğne çapları çözeltinin püskürtülmesini zorlaştırarak tıkanmalara neden olur.

3.3.5. Çevre parametreleri

Elektroçekim işlemi sırasında bulunduğu çevre, nanolif üretimini etkiler. Elektroçekim üniteleri kapalı veya açık ünite şeklinde olabilir. Elektroçekim ünitesi kapalı da olsa açık da olsa çevreden etkilenir. Çevrenin nemi, atmosfer tipi ve basıncı elde edilen liflerin yapısı üzerinde etkili faktörlerdir.



4. DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olan doku mühendisliği; anatomi ve fizyoloji, biyoloji, malzeme bilimi ve mühendislik bilimlerini kapsayan multidisipliner bir alandır [63]. Her yıl milyonlarca insan kazak, kırık, travma ve cerrahi operasyonlar nedeniyle doku hasarı ve/veya doku kaybı yaşamaktadır. Doku hasarı ve kaybını tedavi etmek için doğal/sentetik doku ikameleri ve doku iskeleleri tasarlamak doku mühendisliğinin temel çalışma alanlarından [64]. Doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan polimer kompozitler, nanokompozitler, hidrojel, biyoseramikler vb. materyaller için istenen özellikler [65]; üç boyutlu hücre büyümesi için birbirine bağlı gözenekli bir matriks yapısına sahip olmalıdır, hücre çeşitliliğini uyarmak/hücre çoğaltımını hızlandırmak için proteinleri ve büyüme faktörlerinin geçişine ve dağılımına izin vermelidir ve benzer şekilde gaz giriş-çıkışına izin vermelidir, yeni doku oluşumuna bağlı olarak uygun biyobozunurluk hızı sergilemelidir, yeni doku oluşumunu destekleyecek mekanik özelliklere ve hücre yapışmasını sağlayacak yüzeysel özelliklere uygun olması gerekmektedir.

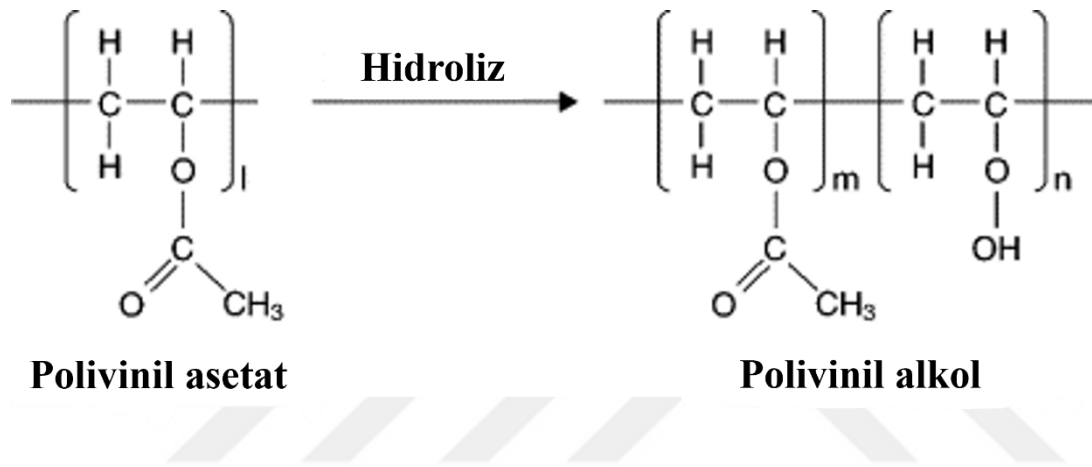
4.1. Biyomedikal ve Doku Mühendisliği Uygulamalarında Kullanılan Polimerler

Biyomedikal ve doku mühendisliği uygulamalarında çok sayıda polimer ve bu polimerler arasındaki etkileşimleri arttırmak için çeşitli çapraz bağlayıcılar kullanılmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında kullanılan polimerler ve çapraz bağlayıcılar aşağıda listelenmiştir.

4.1.1. Polivinil alkol

Polivinil alkol (PVA), ilk olarak 1924'te Hermann ve Haehnel tarafından etanol içinde polivinil asetatın potasyum hidroksitle hidrolize edilmesiyle hazırlandı. PVA, yüksek yağ ve kimyasal direnç dahil olmak üzere mükemmel karakterizasyonlara sahip yaygın bir biyoplastiktir ve neredeyse tüm organik çözücülerde kararludur [66]. PVA'nın fizikokimyasal ve mekanik özellikleri, PVA polimerinde bulunan hidroksil gruplarının sayısı tarafından yönetilir. Hidroliz (%) ve moleküler kütleye dayalı olarak, piyasada erime noktası, viskozite, pH, kırılma indisi ve bant aralığı gibi farklı özelliklere sahip

farklı derecelerde PVA mevcuttur (Şekil 4.1.). Asidik veya alkali koşullar altında vinil asetat uzunluğundaki ve hidroliz derecesindeki değişimin etkisi, farklı esnekliğe, gerilme mukavemetine, dağıtma gücüne, emülsifikasyon indeksine, yapışkanlığa ve çözünürlüğe sahip çeşitli PVA türdeşleri ile sonuçlanır [67]. Endüstriyel, ticari, tıbbi ve gıda sektörlerinde uygulanmış ve laklar, reçineler, cerrahi iplikler ve genellikle gıda ile temas halinde olan gıda ambalaj malzemeleri gibi birçok nihai ürünün üretilmesinde kullanılmıştır [68]. PVA, canlı dokular için uyumlu, zararsız ve toksik olmayan bir polimer olduğundan son yıllarda sıklıkla sağlık sektörü ve biyomedikal teknolojiler alanlarında kullanılmaktadır.



Şekil 4.1. PVA kimyasal yapısı [69].

4.1.2. Polivinil pirolidon

Polivinilpirolidon (PVP), povidon, ilk olarak 1938'de BASF'den Walter Reppe adlı bir kimyager tarafından keşfedildi. II. Dünya Savaşı sırasında, PVP kan plazma genişletici olarak kullanılmıştır [70]. Günümüzde fizikokimyasal özellikleri; kararlılık, higroskopiklik, yüzey aktivitesi ve özellikle hidrofilik ve hidrofobik fonksiyonel gruplarının sağladığı çeşitli çözücülerde mükemmel çözünürlük nedeniyle [70], PVP sıklıkla bağlayıcı, koyulaştırıcı madde ve kaplama maddesi olarak kullanılır. İlaç üretiminde yaygın olarak kullanılan bu polimer her türlü tablet, granül, yumuşak jelatin kapsül, oral veya enjekte edilebilir solüsyonlar yanı sıra jel, hidrojel, film ve kaplama, nanolif membran, tıbbi cihazlar için kaplamalar, kontakt lensler ve daha birçok üründe kullanım alanına sahiptir [71]. Doğrusal 1-vinil-2-pirolidon gruplarından oluşan sentetik bir polimer olan PVP, yan ikame edicisinde bir amid grubu içeren ve bir poli-N-vinilamid yapısına sahip bir karbon zinciri vardır [71]. PVP

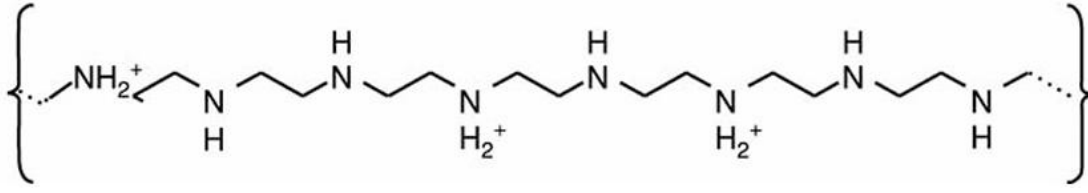
kimyasal olarak inertsir, sıcaklığa dayanıklıdır, pH-stabildir ve kuru formda seffaf-beyaz renktedir. PVP, yüksek şişme kapasitesi ile dikkat çekmektedir.

4.1.3. Selüloz

Doğada en bol bulunan doğal polimer olan selülozdur [72]. Selüloz, bitkinin hücre duvarında bulunur ve birçok mikroorganizmanın (mantar, bakteri ve alg gibi) ana yapısal bileşenidir. Bitkisel selülozu, Anselm Payen 1838'de ilk bildiren kişi olmuştur [73]. Selüloz, β -(1-4) glikozidik bağlarla bağlanan β -D-glukopiranoz ünitelerinden oluşur [72]. Selüloz asetat, yaygın olarak kullanılan kimyasal olarak modifiye edilmiş doğal bir polimerdir [74]. Selüloz asetat, endüstride kullanılan önemli selüloz ester türevlerinden biridir [73]. Selüloz asetat lifi, önemli ölçüde daha yüksek bir modüle, çekme mukavemetine ve yeterli esnekliğe sahiptir. Bu nedenle sıklıkla membran üretimde kullanılmaktadır [75]. Hemiselüloz, selülozdan sonra lignoselülozik biyokütlenin en bol bulunan ikinci yenilenebilir bileşenidir [76]. Bu sürdürülebilir polisakkarit, neredeyse sınırsız tedarige sahiptir. Selülozun aksine hemiselüloz, çeşitli miktarlarda veya eser miktarda glikoz, ksiloz, mannoz, galaktoz, arabinoz, füköz, glukuronik asit ve galakturonik asit gibi farklı monosakkarit üniteleri içerir [77]. Etil selüloz, tekrarlayan anhidroglikoz ünitelerinden oluşan bir yapıya sahiptir ve her anhidroglikoz ünitesi (halka) üç reaktif-OH (hidroksil) bölgesine sahiptir [78]. Etil selüloz hidrofobiktir buna karşın karboksimetil selüloz oldukça emicidir. Karboksimetil selüloz, 20. yy.ın başlarında keşfedilmiş selülozun suda çözünür bir formülasyonudur [79]. Karboksimetil selüloz; mekanik dayanıklılık, şekillendirilebilirlik, ayarlanabilir hidrofilite, viskozite ve reolojik özellikleri açısından tercih edilen bir selüloz türevidir [79,80].

4.1.4. Polietilenimin

Polietilenimin (PEI), oldukça bazik ve pozitif yüklü alifatik polimerlerdir. Polimer, etilaminin tekrarlayan birimlerini içerdiğinden oldukça suda çözünürdür (Şekil 4.2.) [81]. PEI hem doğrusal hem de dallanmış formda bulunabilir [82]. PEI, geçen yüzyılın sonlarından beri gen tedavilerinde çalışmaktadır [81,82]. Bununla birlikte küçük ilaç moleküllerinin taşınmasında ve antimikrobiyal kaplamalar gibi birçok sağlık ve biyomedikal alanında araştırılan malzemeler arasındadır.



Şekil 4.2. PEI doğrusal kimyasal yapısı [82].

4.1.5. Polimetil metakrilat

Polimetil metakrilat (PMMA); biyoyumlu, hidrofobik ve amorf bir polimerdir [83]. PMMA, metil metakrilat monomerinden elde edilen sentetik bir polimerdir. R. Hill ve J. Crawford tarafından keşfedilen PMMA, O. Rohm adlı kimyagerin uygulamaları ile PMMA ile ilgili çalışmalar devam ettirildi [84]. 20. yy.ın ortalarına gelindiğinde ise ortopedi, özellikle vertebroplasti ve kifoplasti işlemlerinde kullanıldı [85,86]. Kemik cerrahisinin yanı sıra diş hekimliğinde, kontakt lenslerde ve çeşitli biyomedikal uygulamalarda yer sahibi olmuştur [87]. PMMA düşük toksisite, kolay işlenebilirlik ve mükemmel biyoyumluluk özellikleri ile polimer elektrolitler, elektro-difüzyon veya elektro-ozmotik akış kullanılarak ilaç taşınması uygulamalarına sahiptir [84]. Nanoteknolojinin ilerlemesinde etkisi olan bu polimerin; optik, pnömatik tahrik, sensör, analitik ayırma ve iletken cihazlardaki uygulamalar açısından umut vadettiğini söylemek mümkündür.

4.1.6. Sitrik asit

Sitrik asit (SA), Gıda ve İlaç Dairesi tarafından "genel olarak güvenli olarak kabul edilir" olarak sınıflandırılan sitrik asit, çevre dostu, biyolojik olarak parçalanabilir özellikleriyle bilinen bir alifatik organik asittir [88]. Hızlı bir şekilde metabolize edilebilir ve vücuttan atılabilir. Sitrik asit hem fiziksel hem de kimyasal çapraz bağlantılar oluşturabilir. Oda sıcaklığında iyonik etkileşimler veya hidrojen bağları yoluyla polimer zincirleriyle çapraz bağlantılar oluşturur, yüksek sıcaklıklarda çapraz bağlantılar oluşturmak için yakındaki polimer zincirlerindeki hidroksil gruplarını esterleştirir [89,90].

4.1.7. Tannik asit

Tannik asit (TA), biyomedikal uygulamalarda ve tıpta yaygın olarak kullanılan doğal bir polifenoldür. TA hidroksil gruplarca zengindir ve çoklu hidrojen bağları kurabilir. Anti-inflamatuar, antibakteriyel ve toksisite göstermemesi gibi dikkat çekici özelliklere sahiptir [91]. Geçmişte mürekkep üretiminde kullanılan tannik asit,

günümüzde mukavemet artıcı ve derinin bitkisel tabaklanmasında kullanılmaktadır [92,93].

4.1.8. Glutaraldehit

Glutaraldehit (GLU) homobifonksiyonel bir reaktiftir ve lizin ϵ -amino ve N-terminal grupları sayesinde proteinlerle spesifik olmayan bağlar kurar [94]. GLU'nun özellikle hidroksil ve amino gruplarıyla oldukça aktif çapraz bağlanabilme kapasitesi sayesinde hidrojellerin çapraz bağlanmasında sıklıkla tercih edilmektedir [95].





5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. Kullanılan Malzemeler

Bu tez çalışması kapsamında kullanılan kimyasallar Tablo 5.1.'de listelenmiştir

Tablo 5.1. Tez kapsamında kullanılan malzemelerin listesi.

Kimyasalın Adı	Kimyasalın Temin Edildiği Firma	Kimyasalın Molar Kütlesi (g/mol)	Kimyasal Formül
Dimetilformamid	Merck	73,09 g/mol	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$
Etanol	Interlab	46,07 g/mol	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$
Glutaraldehit çözeltisi	Sigma-Aldrich	100,12 g/mol	$\text{OHC}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$
Karboksimetil selüloz	ThermoFisher	262,19 g/mol	$(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_9\text{R}_6)_n$
Polietilenimin	Sigma-Aldrich	25.000 g/mol	$\text{H}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$
Polimetil metakrilat	Acros Organics	35.000 g/mol	$(\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_8)_n$
Polivinil alkol	Merck	60.000 g/mol	$(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x$
Polivinilpirolidon	Sigma-Aldrich	360.000 g/mol	$(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$
Sitrik asit monohidrat	Merck	210,14 g/mol	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Tannik asit	Merck	1.701,19 g/mol	$(\text{C}_{76}\text{H}_{52}\text{O}_{46})$

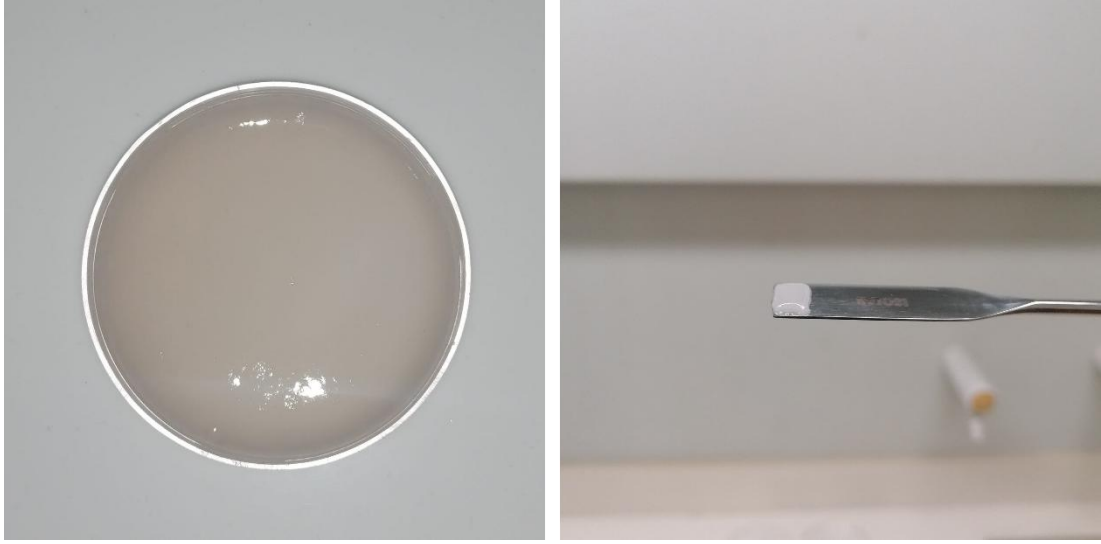
5.2. Kullanılan Cihazlar

Tez çalışmasında yaraörtülerinin hazırlanması ve karakterizasyonu için kullanılan cihazlar aşağıda listelenmiştir.

- Buzdolabı (Beko no frost buzdolabı)
- Desikatör (ISOLAB vakumlu desikatör)
- Distile su cihazı (Milli-Q su arıtma sistemi)
- Elektroçekim cihazı (Nanoliz NL-ES 02)
- Etüv (Binder APT.line E2)
- FESEM cihazı (Quanta 450 FEG)
- FT-IR cihazı (PerkinElmer spectrum two)
- Hassas terazi (AND GR-200)
- Liyofilizatör (Biobase laboratuvar tipi dondurarak kurutucu)
- Manyetik karıştırıcı (IKA, C Mag HS 7)
- SEM cihazı (JEOL, JMS 6060 ve Philips XL30 SFEG)

5.3. Farklı Gözenek Boyutlarına Sahip Sitrik Asit ile Çapraz Bağlanmış PVA/KMS Hidrojellerin Hazırlanması

Polivinil alkol (PVA)/karboksimetil selüloz (KMS) hidrojelleri, değişen KMS konsantrasyonlarıyla üretildi (Şekil 5.1.). Hidrojeller, donma-çözülme tekniğiyle birlikte toksik olmayan ve biyouyumlu SA kullanılarak çapraz bağlandı. Hidrojellerin değişen çapraz bağlanma miktarları ile gözeneklilik oranlarının kontrol edilmesi planlandı. Bu biyopolimer bazlı hidrojeller, epidermis ve dermisin özelliklerini etkili bir şekilde taklit ederek yara pansumanları ve biyomimetik yapay deri dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için umut vaat etmektedir.



Şekil 5.1. Biyopolimer bazlı hidrojel.

5.3.1. Biyomimetik dermis tabakası için hidrojel üretimi

PVA %10 (a/a) çözeltisi ve KMS %1,66 (a/a), manyetik karıştırıcıda ayrı kaplarda damıtılmış suda çözüldü. PVA çözeltisi berraklaşana kadar karıştırılmaya devam edildi ve ardından KMS çözeltisi, PVA çözeltisine yavaşça eklendi. Karışım bir süre karıştırıldıktan sonra, toplam polimer ağırlığının %20'si olan SA çözeltiye eklendi. Hazırlanan hidrojel karışımı Petri kaplarına döküldü ve hava kabarcıklarını gidermek için oda koşullarında 1 gece bekletildi. Hava kabarcıklarından arındırılmış homojen bir hidrojel çözeltisi içeren Petri kapları, dondurulmak üzere $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dondurucuya yerleştirildi. Ve hidrojele (S1) 2 donma-çözülme döngüsü uygulandı. Çözme işlemi oda koşullarında gerçekleştirildi.

Benzer şekilde, daha sonra dermal cilt ikamesi olarak seçilen hidrojel, S2 polimerlerinin ağırlık oranı PVA:KMS 4:3 idi. Aynı şekilde, toplam polimerin ağırlığının %20'si kadar SA eklendi ve Petri kapları hava kabarcıklarını gidermek için 1 gece oda koşullarında tutuldu. 2 donma-çözülme döngüsünden sonra hidrojellerin hazırlanması tamamlandı.

5.3.2. Biyomimetik epidermis tabakası için hidrojel üretimi

Epidermal katman ikamesi, dermal katman ikameleri olarak hazırlanan hidrojellere benzer üretim basamakları ile hazırlandı. Hidrojel içeriğindeki KMS'yi ve dolayısıyla SA oranını artırmanın amacı, dermal ikameden daha küçük bir gözenek çapı ve daha fazla çapraz bağlama sağlamaktır. Bu hidrojel (S3), epidermal cilt ikamesi olarak seçildi ve PVA:KMS 1:1 ağırlık oranına sahipti (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Şeffaf hidrojel yapay deri ikamesi.

5.4. Elektroğrılmış Biyopolimer Lif Matların Optimizasyonu

Bölüm 3'te bahsedildiği gibi elektroçekim tekniği ile nanolif üretimini etkileyen faktörler şu şekilde özetlenmiştir: molekül ağırlığı ve viskozitesi, çözücünün uçuculuğu, yüzey gerilimi, çözeltinin elektriksel iletkenliği; toplayıcı ile şırınga arasındaki mesafe, güç kaynağı, akış hızı ve şırınga çapı. Türkiye'den satın alınan Nanoliz NL-ES 02 adlı kapalı sistem tezgah üstü elektroçekim cihazı ile çeşitli biyopolimerlerin: PVA, PVA/KMS, PVP, PVP/PEI ve PMMA nanolif üretiminin optimizasyonu gerçekleştirildi.

5.4.1. PVA çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri

PVA %10 (a/h) polimer çözeltisi, 1 g PVA'nın damıtılmış suda çözülmesiyle hazırlandı. Çözelti, 2 saat boyunca 90 °C'de manyetik bir karıştırıcıda sürekli olarak karıştırıldı. Hazırlanan PVA polimer çözeltisi, 22 gauge metal iğne ucu olan 10 mL hacimli bir şırıngaya dolduruldu. Elektroçekim işlemi, metal iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe 12 cm, uygulanan volt 20 kV, besleme hızı 0,5 mL/saat ve toplayıcının dönüş hızı 250 rpm olacak şekilde gerçekleştirildi.

5.4.2. PVA/KMS çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri

PVA %5 (a/a) çözeltisi ve KMS %2 (a/a) çözeltisi, damıtılmış suda çözünene kadar ayrı kaplarda karıştırıldı. Daha sonra, PVA çözeltisi ve KMS çözeltisi sırasıyla ağırlıkça 10:1 olacak şekilde karıştırıldı. Homojen şekilde karıştırılmış polimer çözeltisine 1 mL GLU, çapraz bağlayıcı, eklendi. Elektroçekim işlemi, polimer çözeltisinin 21 gauge metal iğne ucu olan bir şırıngaya doldurulmasıyla, metal iğne ile toplayıcı arasındaki mesafenin 10 cm, uygulanan voltun 23 kV, besleme hızının 1,2 mL/saat ve toplayıcının dönüş hızının 250 rpm olmasıyla gerçekleştirildi.

5.4.3. PVP çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri

PVP, oda koşullarında bir gece boyunca etanolde çözüldü. 22 gauge metal iğne ucu olan bir şırıngaya doldurulan polimer çözeltisi, 16 kV güç uygulanarak 2 mL/saat, 2,2 mL/saat, 2,5 mL/saat farklı besleme hızlarında nanolifler üretti, metal iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe 15 cm idi. Şekil 5.3.'de alüminyum folyo üzerine kaplanmış PVP nanolif mat yer almaktadır.

5.4.4. PVP/PEI çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri

10 mL etanol çözücüsüne ilk olarak 0,9 g PVP ve ardından 0,3 g PEI eklendi. Hazırlanan PVP/PEI polimer çözeltisi 21 gauge metal iğne ucu olan bir şırıngaya dolduruldu. Elektroçekim işlemi metal iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe 15 cm, uygulanan volt 16 kV, besleme hızı 2,2 mL/saat olacak şekilde gerçekleştirildi.

5.4.5. PMMA çözeltisinin hazırlanması ve elektroçekim parametreleri

PMMA çözeltisi >%22 ağırlık konsantrasyonuna ulaştığında nanolifler oluşturmaya başlar. Optimum elektroçekim mat işlemi %35 ağırlık PMMA çözeltisi dimetilformamidde çözülerek elde edildi. Elektroçekim işlemi, polimer çözeltisinin 22 gauge metal iğne uçlu bir şırıngaya doldurulmasıyla, metal iğne ile toplayıcı arasındaki mesafenin 18 cm, uygulanan voltun 15 kV, besleme hızının 4 mL/saat ve diğer tüm işlemlerde olduğu gibi toplayıcının dönüş hızının 250 rpm olmasıyla gerçekleştirildi.



Şekil 5.3. Alüminyum folyo üzerine kaplanmış polimerik nanolif mat.

5.5. Yumuşak Doku Mühendisliği İçin Liyofilize Hidrojel/Nanolif Kompozit İskelenin Geliştirilmesi

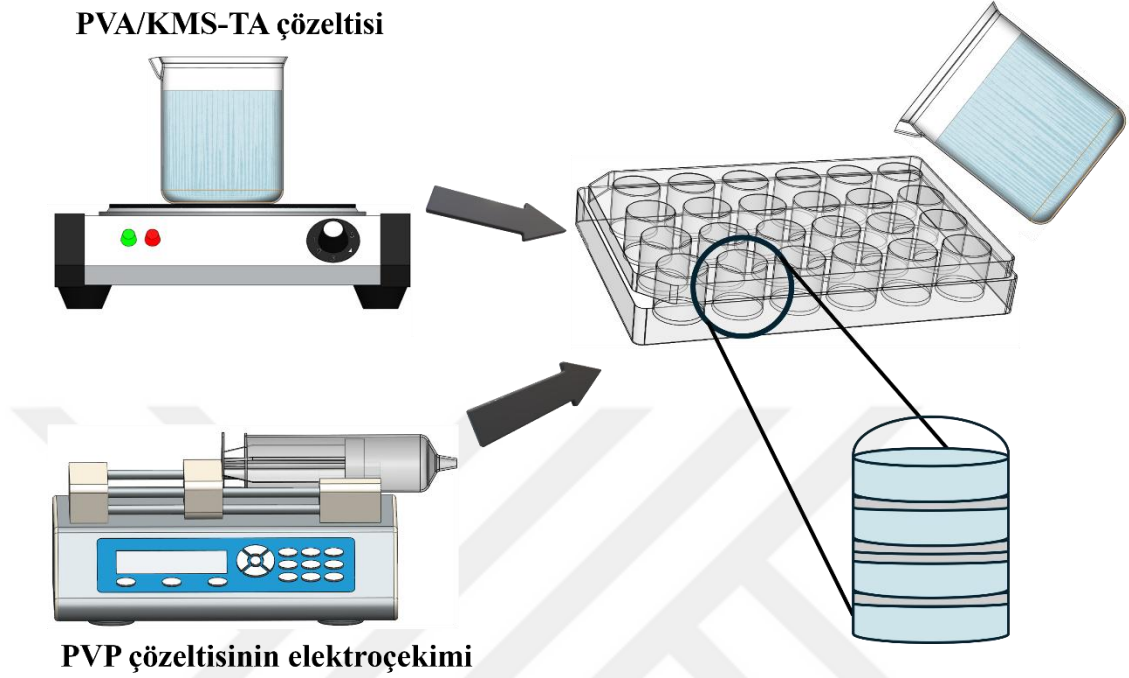
Liyofilizasyon tekniği kullanılarak hazırlanan kompozit iskeleler, hem hidrojellerin hem de elektroeğrilmiş matların mükemmel gözeneklilik ve pürüzlülük özelliklerinin birleşimiyle ESM benzeri özellikler sergilemesi amacıyla geliştirilmiştir.

5.5.1. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin hazırlanması

PVA %10 (a/a) ve KMS %1,6 (a/a), şeffaf bir çözelti elde edilene kadar farklı kaplarda damıtılmış suda karıştırıldı. Daha sonra polimer çözeltileri karıştırıldı ve bir süre sonra toplam polimerin %0,5'i olan toksik olmayan bir çapraz bağlayıcı olan TA eklendi.

PVP %12 (a/a), 1 gece boyunca oda koşullarında etanolde çözüldü. PVP polimer çözeltisi şırıngaya dolduruldu ve 16 kV güç uygulandı. Şırınganın iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe 15 cm ve besleme hızı 2 mL/saatti.

Her katman için, $0,3 \pm 0,1$ mL PVA/KMS-TA hidrojel ve 1 cmx1 cm PVP nanolif matları kuyu plakasına döküldü. Kompozit, -58°C 'de 48 saat donduruldu ve ardından liyofilize edildi (Şekil 5.4.).

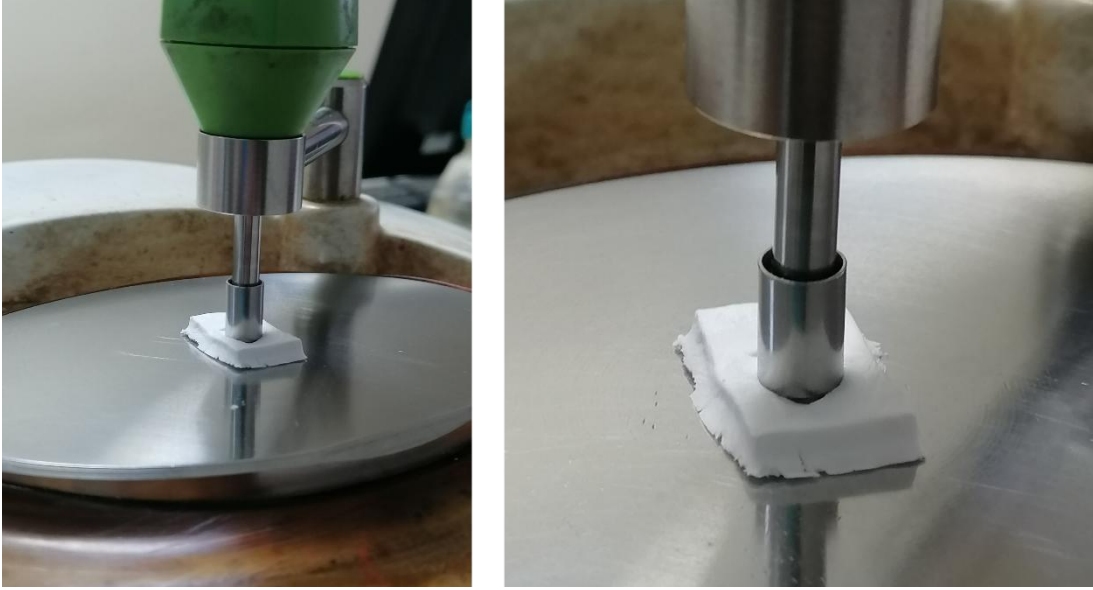


Şekil 5.4. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin hazırlanmasının şematik aktarımı [96].

5.6. FT-IR Analizi

Fourier Dönüştürümlü Kızılötesi Spektrometresi (FT-IR), polimerlerin kimyasal parmak izlerini belirlemek için kullanılan emilim tabanlı bir enstrümantal karakterizasyon cihazıdır. Kızılötesi radyasyona maruz kaldığında, numune molekülleri dipol momentinin değişmesine neden olan belirli dalga boylarındaki radyasyonu seçici olarak emer. Bunun sonucunda ortaya çıkan spektrumlardan kaynaklanan benzersiz bantlar polimerlerin kimyasal yapısı hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

Hazırlanmış hidrojel örnekleri ve doku iskelesi örnekleri dondurarak kurutuldu, elektroğrılmış nanolif matlar etüvde kurutuldu. Tüm örnekler Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Laboratuvarında bulunan Spectrum Two FT-IR (PerkinElmer, ABD) ile karakterize edildi (Şekil 5.5.). Numuneler $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında tarandı (4 cm^{-1} çözünürlükte 20 tarama).



Şekil 5.5. Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR cihazı ile liyofilize hidrojellerin karakterizasyonu.

5.7. Elektron Mikroskopisi

Taramalı elektron mikroskobu (SEM, scanning electron microscopy) temel olarak; vakum ortamında, manyetik alan etkisi ile elektron demetlerinin, incelenecek malzeme üzerine odaklanarak malzeme üzerinden geri yansıyan elektronların dedektörler ile algılanması ve bu sayede yüzeyin nanometre seviyelerinde görüntüsünün alınması işlemidir. Bu yöntem ile ikincil elektronlar ve geri saçılan elektronlar algılanarak polimerin yüzey morfolojisini incelenir. Alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FESEM, field emission scanning electron microscopy), geleneksel SEM'e kıyasla birim alanda daha dar problama ışınları sağlar [97]. FESEM'in elektron kaynağı, alan emisyon tabancasıdır (FEG, field emission gun) [98] ve bu elektron kaynağı ile görüntü alındığında incelenen numunenin yüzeyi daha az kontamine olmaktadır.

Bu tez çalışmasında, örneklerin morfolojileri SEM (JEOL, JMS 6060), SEM (Philips XL30 SFEG) ve FESEM (Quanta 450 FEG) ile karakterize edilmiştir (Şekil 5.6.). Mikroskop görüntüleri, ImageJ yazılımı ile incelenmiştir.



Şekil 5.6. FESEM Quanta 450 FEG cihazı.

5.8. Hidrojellerin Şişme Kinetiğinin İncelenmesi

Hidrojeller liyofilize edildi ve oda sıcaklığında 15 mL hacimli Falcon santrifüj tüplerine yerleştirildi ve Falcon santrifüj tüpleri 10 mL damıtılmış su ile dolduruldu. Hidrojellerin başlangıç ağırlıkları (W_0) belirlendi ve hidrojellerin ağırlıkları düzenli aralıklarla ölçülmeye devam edildi. Hidrojellerin ilk ölçümdeki yüksek şişme miktarları birincil bağlı suya atıfta bulunur. Birincil bağlı su, kuru bir hidrojel sulu bir ortamda şişmeye başladığında, en polar hidrofilik gruplar ilk önce hidratlanmaya başlamasına denir. Polar gruplar hidratlanıp şiştikçe, hidrofobik gruplar kalan su molekülleriyle etkileşime girer ve suya bağlanır, buna ikincil bağlı su denir [99]. Yaklaşık 90 dakika sonunca hidrojeller maksimum şişme kapasitelerine sahiptiler

(Şekil 5.7.). Hidrojellerin damıtılmış sudaki şişme oranları (%) aşağıdaki denklem (5.1) kullanılarak belirlendi:

$$\text{Şişme Oranı}\% = ((W_t - W_0)/W_0) \times 100\% \quad (5.1)$$

W_0 , hidrojellerin başlangıç ağırlığı iken, W_t , zaman (t) boyunca uygulamaya maruz kalan hidrojellerin ağırlığıdır.



Şekil 5.7. Hidrojellerin şişme testlerinin gerçekleştirilmesi.

5.9. Su Tutma Testi

Liyofilize hidrojeller, damıtılmış suyla dolu Falcon santrifüj tüplerinde 24 saat şişirildi. Hidrojel yüzeyindeki, polimer matriksin dışında kalan, fazla su (yığın su) filtre kağıdı ile uzaklaştırıldı. Ardından hidrojin ağırlığı (W_I) belirlendi. Hidrojeller, üstü açık petri kaplarında etüve yerleştirildi. Vücut sıcaklığına benzer bir ortam şartı oluşturmak için etüv 37°C 'e ayarlandı. Hidrojellerin su tutma kapasitesi (%) denklem 5.2 ile hesaplandı:

$$\text{Su Tutma Oranı}\% = ((W_I - W_K)/W_I) \times 100\% \quad (5.2)$$

W_I , hidrojellerin başlangıçtaki şişmiş (ıslak) ağırlığıdır. W_K , zamanla su kaybeden (kuru) hidrojellerin ağırlığıdır.

5.10. Jelleşme Derecesinin Belirlenmesi

Hidrojeller liyofilize edildi ve kare şekillere (0,8 mm × 0,8 mm) kesildi. Hidrojellerin başlangıç ağırlığı $15 \pm 0,3$ mg (W_0) olarak tartıldı. Bir gün boyunca, hidrojeller şişme testinde olduğu gibi 15 mL Falcon tüplerinde şişirildi. Fazla su, filtre kağıdı kullanılarak hidrojel yüzeyinden uzaklaştırıldı ve hidrojellerin ağırlıkları dengeye ulaşana kadar yaklaşık 1 gün boyunca $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de bir fırında kurutuldu ve ağırlıkları tartıldı (W_k). Hidrojellerin jel fraksiyonu (%), denklem 5.3 kullanılarak belirlenir:

$$\text{Jelleşme Derecesi (\%)} = ((W_0 - W_k)/W_0) \times 100\% \quad (5.3)$$

W_0 , hidrojellerin başlangıç ağırlığıdır, W_k ise hidrojellerin ulaşılan denge ağırlığıdır.

5.11. Hidrojellerin Su Buharı Geçirgenlik Özelliklerinin Belirlenmesi

Hidrojellerin su buharı iletimi karakterizasyonu, bir desikatör düzeneğinde oda koşulları altında gerçekleştirildi. Ağzı açık dikdörtgen bir kap (10,5 cm x 17 cm) 500 mL su ile dolduruldu. Su ile doldurulan kap desikatörün alt bölümüne yerleştirildi. Desikatör diskinin üstünde susuz kalsiyum klorür ile doldurulmuş 50 mL'lik bir Falcon tüpü vardı. Kalsiyum klorür higroskopik bir malzemedir. Higroskopik malzemeler, sıvılara karşı afinite içeren katılardır. CaCl_2 tüpe doldurulmadan önce fırında kurutuldu ve tartıldı. CaCl_2 ile doldurulmuş Falcon tüpünün kapak kısmı hidrojel ile kapatıldı. Düzenekte CaCl_2 dışında higroskopik bir madde yoktur. Son olarak su buharı iletim düzeneğinde 1 gece bekletilen CaCl_2 tartıldı. Desikatörün altında yer alan ağzı açık kap içerisindeki su, ortam şartlarında buharlaşmıştır. Buharlaşan su yükselir, hidrojel membranı aşar ve CaCl_2 tarafından tutulur (Şekil 5.8.). CaCl_2 'nin ağırlığının artması jelden su buharı geçmesinin bir sonucudur.



Şekil 5.8. Hidrojel membran ile kapatılmış Falcon tüpü (solda) ve su buharı geçirgenliği testi için kurulan desikatör düzeneğine yukarıdan bakış (sağda).



6. BULGULAR VE TARTIŞMA

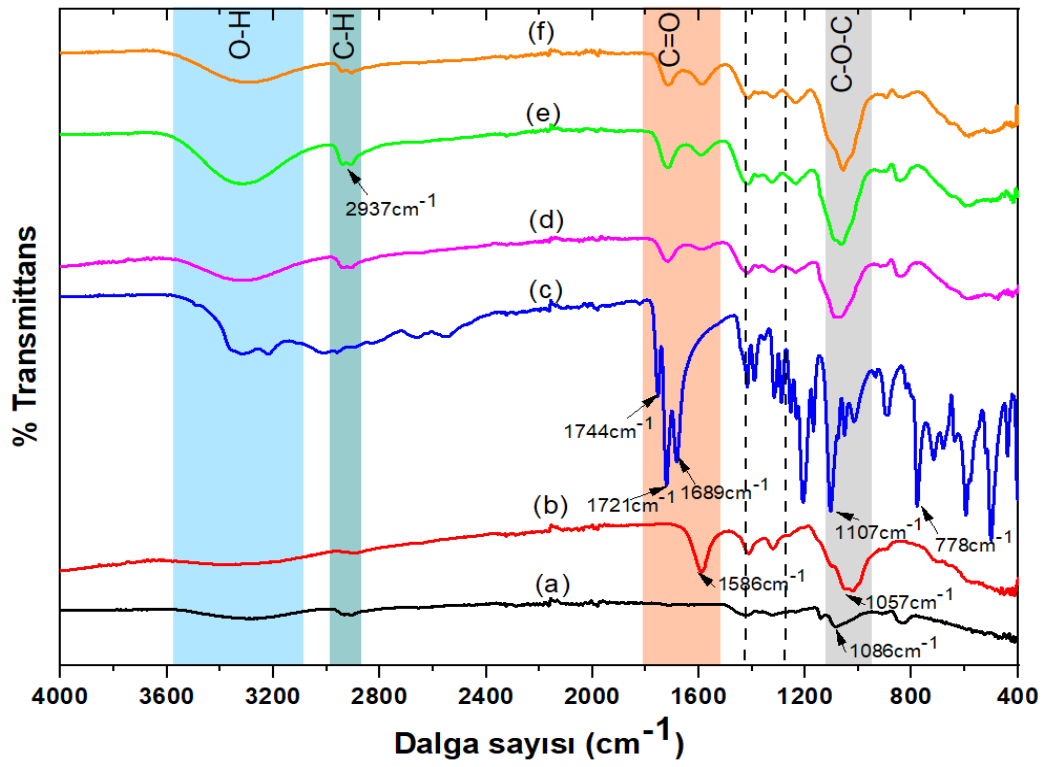
6.1. FT-IR Analizi

6.1.1. Farklı gözenek boyutlarına sahip sitrik asit ile çapraz bağlanmış PVA/KMS hidrojellerin FT-IR analizi

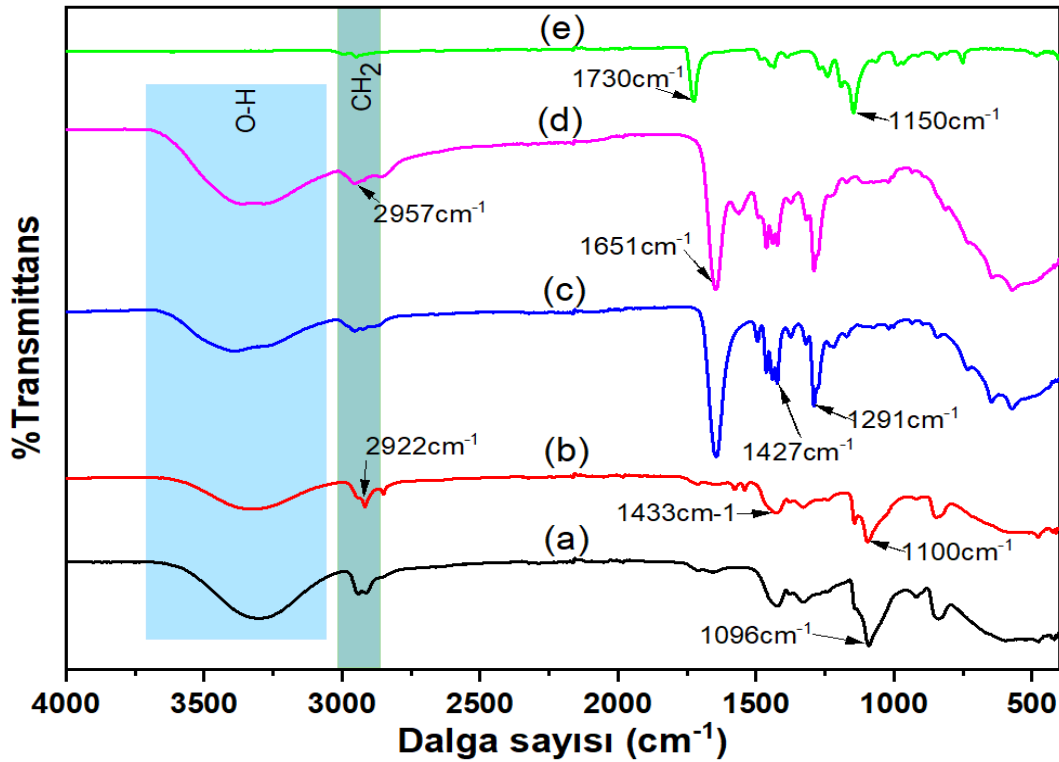
Geniş bir O-H gerilme bandı yaklaşık 3400 cm^{-1} 'de meydana gelir. 1086 cm^{-1} 'deki pik, PVA'nın C-O grubu için karakteristiktir [100]. 1586 cm^{-1} 'deki pik, KMS karboksilat grubunun C=O gerilmesine karşılık gelir. $1428 - 1282\text{ cm}^{-1}$ dalga boyları arasındaki bant, CH gruplarının düzlemsel deformasyonu ile ilişkilidir. 1057 cm^{-1} civarındaki bant, selüloz, hemiselüloz ve alifatik birincil ve ikincil alkollerin C-O gerilmesini temsil eder. 1744 cm^{-1} , 1721 cm^{-1} ve 1689 cm^{-1} 'deki pikler, karboksilik asit ve ester bağlarını ifade eder [101]. Ek olarak, 1107 cm^{-1} ve 778 cm^{-1} 'deki pikler, sırasıyla C-O ve C-C gerilmeleri için CA'nın karakteristik pikleridir. Selüloz zincirindeki doymuş alifatik C-H grubuna karşılık gelen 2937 cm^{-1} 'deki bir pik noktasının varlığı ve hidrojellerin C-O-C bandının 1078 cm^{-1} pik noktasına kadar uzanması, CA'nın hidrojel matrisinde çapraz bağlayıcı olarak yapıya katıldığına dair daha fazla kanıt sağlar. Farklı gözenek boyutlarına sahip sitrik asit ile çapraz bağlanmış PVA/KMS hidrojellerin FT-IR analizi grafiği Şekil 6.1.'de yer almaktadır.

6.1.2. Elektroeğrilmiş biyopolimer lif matların FT-IR analizi

PVA'nın karakteristik pik noktaları, 2945 cm^{-1} ve 1421 cm^{-1} 'de $-\text{CH}_2$ için ve 1096 cm^{-1} 'de C-O gerilme titreşimleri için kaydedilmiştir [102]. KMS'nin alifatik C-H bandı 2922 cm^{-1} 'de bulunmuştur. Çapraz bağlanan PVA/KMS, 1421 cm^{-1} 'deki pik noktasını 1433 cm^{-1} 'e atamıştır (Şekil 6.2.). 1100 cm^{-1} 'deki KMS piki ise C-O-C bandına işaret etmektedir [102]. PVP'nin C-H₂ bükülme titreşim pikleri 1427 cm^{-1} ve 1291 cm^{-1} 'de işaretlenmiştir. PVP/PEI kompozit nanolifinde 2957 cm^{-1} 'deki CH₂ grubunun gerilme ve bükülme titreşimleridir ve 1651 cm^{-1} 'deki emilim bandı, PEI'deki N-H gruplarının bükülme titreşiminden kaynaklanmaktadır [103]. PMMA, karbonil grubu C=O nedeniyle 1730 cm^{-1} 'de keskin bir titreşim bandı ortaya koymaktadır. 1150 cm^{-1} 'de ise PMMA, karakteristik ester bağlarına ek olarak CH₃ titreşimleri gösterir [104,105].



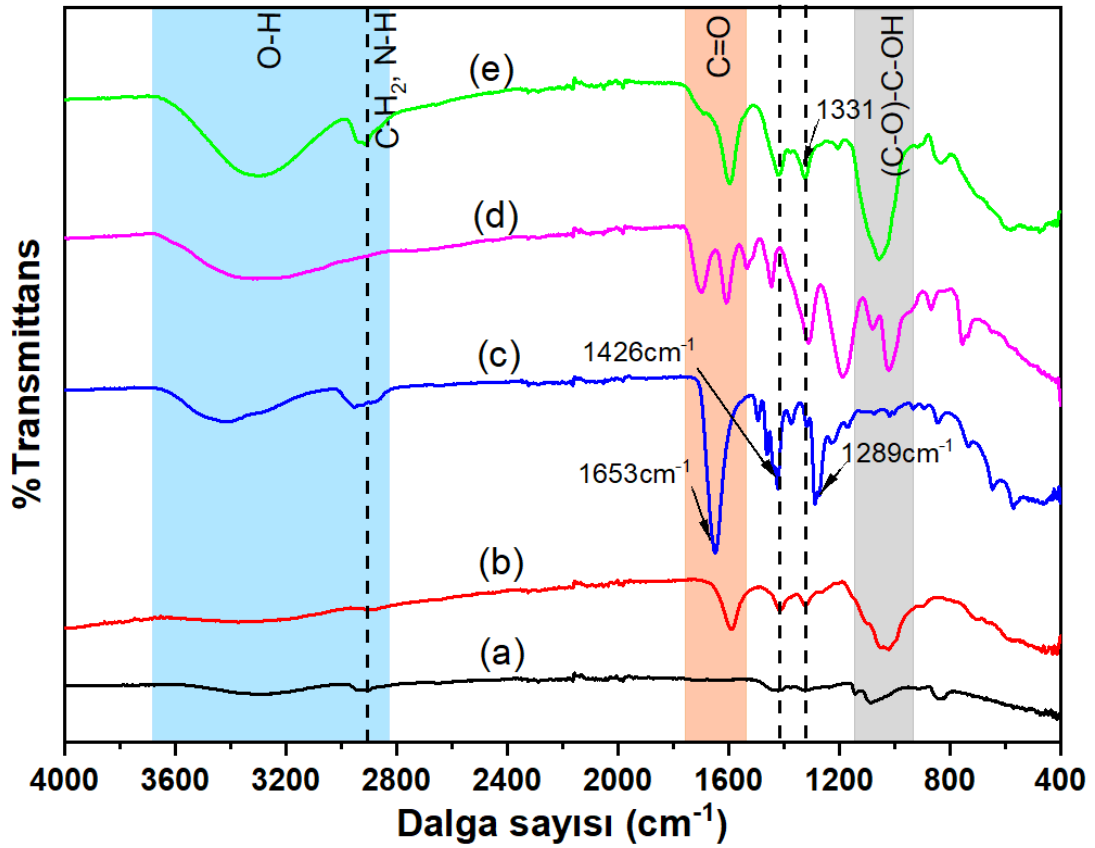
Şekil 6.1. (a) PVA, (b) KMS, (c) SA, (d) S1 hidrojel, (E) S2 hidrojel, (f) S3 hidrojelinin FT-IR spektrumları.



Şekil 6.2. (a) PVA nanolif mat, (b) PVA/KMS nanolif mat, (c) PVP nanolif mat, (d) PVP/PEI nanolif mat, ve (e) PMMA nanolif matın FT-IR spektrumları.

6.1.3. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin FT-IR Analizi

3200–3600 cm^{-1} arasındaki geniş pikler N-H ve O-H gerilmesine karşılık gelir. 2900 cm^{-1} 'de başka bir bant bulunur ve CH_2 'nin asimetrik ve simetrik değerlik titreşimlerine karşılık gelir. İskele, amid I ($\text{C}=\text{O}$) genişleme titreşimini doğrulayan 1604 cm^{-1} 'de bir pik gösterdi. PVP'nin C-H₂ bükülme titreşim pikleri 1426 cm^{-1} ve 1289 cm^{-1} 'de gösterilmiştir, ve bu pikler iskelede hafifçe kaymıştır (1289 cm^{-1} ila 1331 cm^{-1}). Spektrumlarda 1048 cm^{-1} civarındaki (C–O)–C–OH bandı işaretlenmiştir. Özetle, IR spektrumu PVP nanolif matının iskeleye başarıyla eklendiğini göstermektedir. Yumuşak doku mühendisliği için liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelenin FT-IR analizi Şekil 6.3.'de belirtilmiştir.



Şekil 6.3. (a) PVA, (b) KMS, (c) PVP, (d) TA, ve (E) İskelenin FT-IR spektrumları.

6.2. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi

6.2.1. Farklı gözenek boyutlarına sahip sitrik asit ile çapraz bağlanmış PVA/KMS hidrojellerin SEM analizi

İnsan deri hücrelerinin ortalama çapı 40 μm 'dir [106]. Yetişkin memelilerde deri hücresi yenilenmesi için gereken optimum gözenek boyutu 20-125 μm 'dir [107]. Epidermin baskın hücre tipi keratinositlerdir [2]. Keratinositler çapı 11 μm 'den

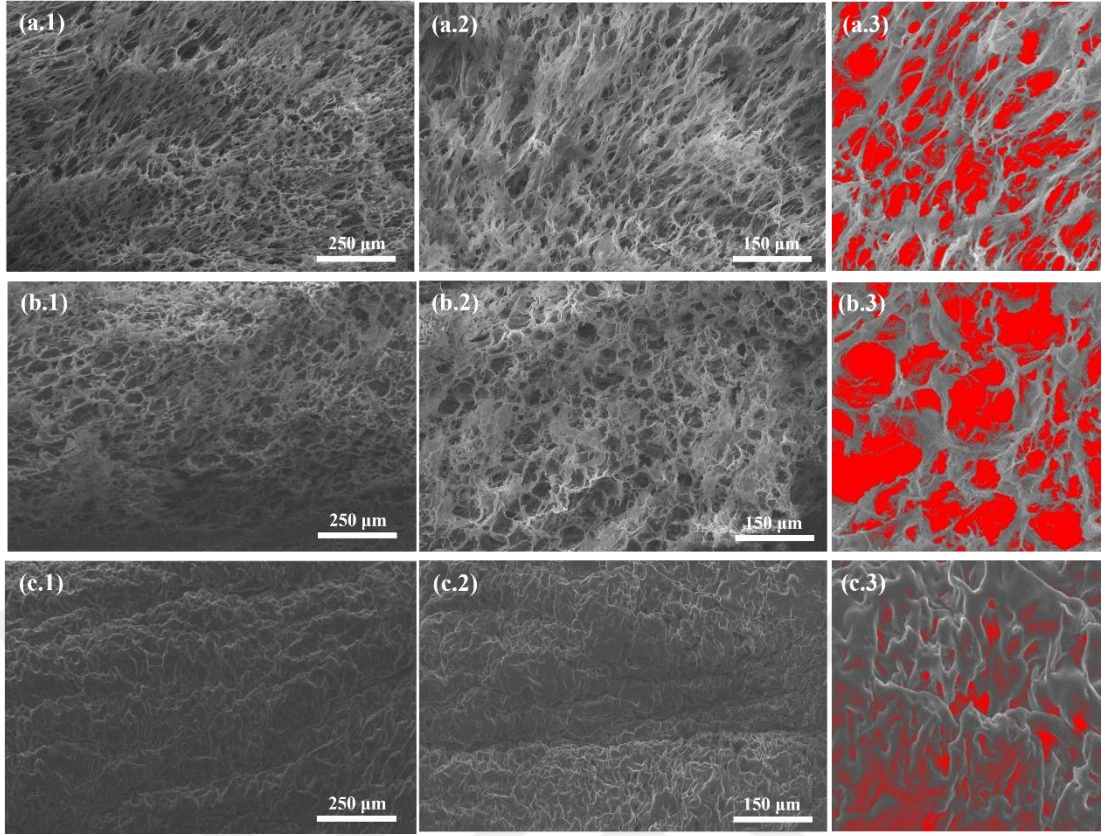
küçükse çoğalabilir (bu 20 µm'ye kadar olabilir), ancak keratinositler çapı 20 µm'den büyükse çoğalamazlar [108], büyürler. Çoğalamayan keratinositler çapı 30 µm'ye kadar büyüyebilir [109]. Epidermin hemen altında bulunan papiller tabaka, kolajen (esas olarak tip 1 kolajen) ve elastik fibriller açısından zengindir [2]. Mizukoshi ve diğerleri, [110,111] çalışmalarının sonucunda dermal papiller yapının çapının yaklaşık 20 µm olduğunu varsaymışlardır.

S1, %45,479 gözenekliliğe ve 2,714 ila 69,158 µm arasında değişen gözenek boyutlarına sahiptir. Dermal tabaka ikamesi olarak seçilen S2, %63,722 gözenekliliğe ve 2,244 ila 73,539 µm arasında değişen gözenek boyutlarına sahiptir. Epidermal deri ikamesi olarak seçilen S3, %42,529 gözenekliliğe ve 3,429-32,620 µm arasında değişen gözenek boyutlarına sahiptir. Mikro gözenek boyutlarına sahip hidrojel yapay deri ikameleri, literatürde desteklendiği gibi, dermis ve epidermis hücrelerinin yenilenmesi için uygun bir gözenek boyutuna ve hücrelerin büyümesi için yeterli bir gözenek boyutuna sahiptir. Ortalama çapı 40 µm olan gözenekler yeni hücre oluşumunu desteklerken, <40 µm gözenekler hücre iskelesi görevi görür. Dahası, hidrojel yapay deri ikameleri hücrelerin yapışmasını engellemeyecek bir aralıktadır (hücreler, >150 µm gözeneklere tutunamaz [112,113]). Literatürde [108,114], hücre infiltrasyonu için en uygun gözenek boyutları rapor edilmiştir (Tablo 6.1.)

FE-SEM görüntüleri ve ImageJ yazılımıyla elde edilen bu sonuçlar, amaçlandığı gibi katmanların farklı yüzey gözeneklilik oranlarına sahip olduğunu belirtmektedir (Şekil 6.4.)

Tablo 6.1. Hücre infiltrasyonu için en uygun gözenek boyutları.

Kültürlenmiş hücre türleri	Optimum gözenek boyutu (µm)
Hepatositler	20
Keratinosit	<30
Fibroblast	5-15
Endotel hücreleri	<80
Yetişkin memeli cilt hücreleri	20-125
Düz kas hücreleri	50-200
Osteojenik hücreler	100-150



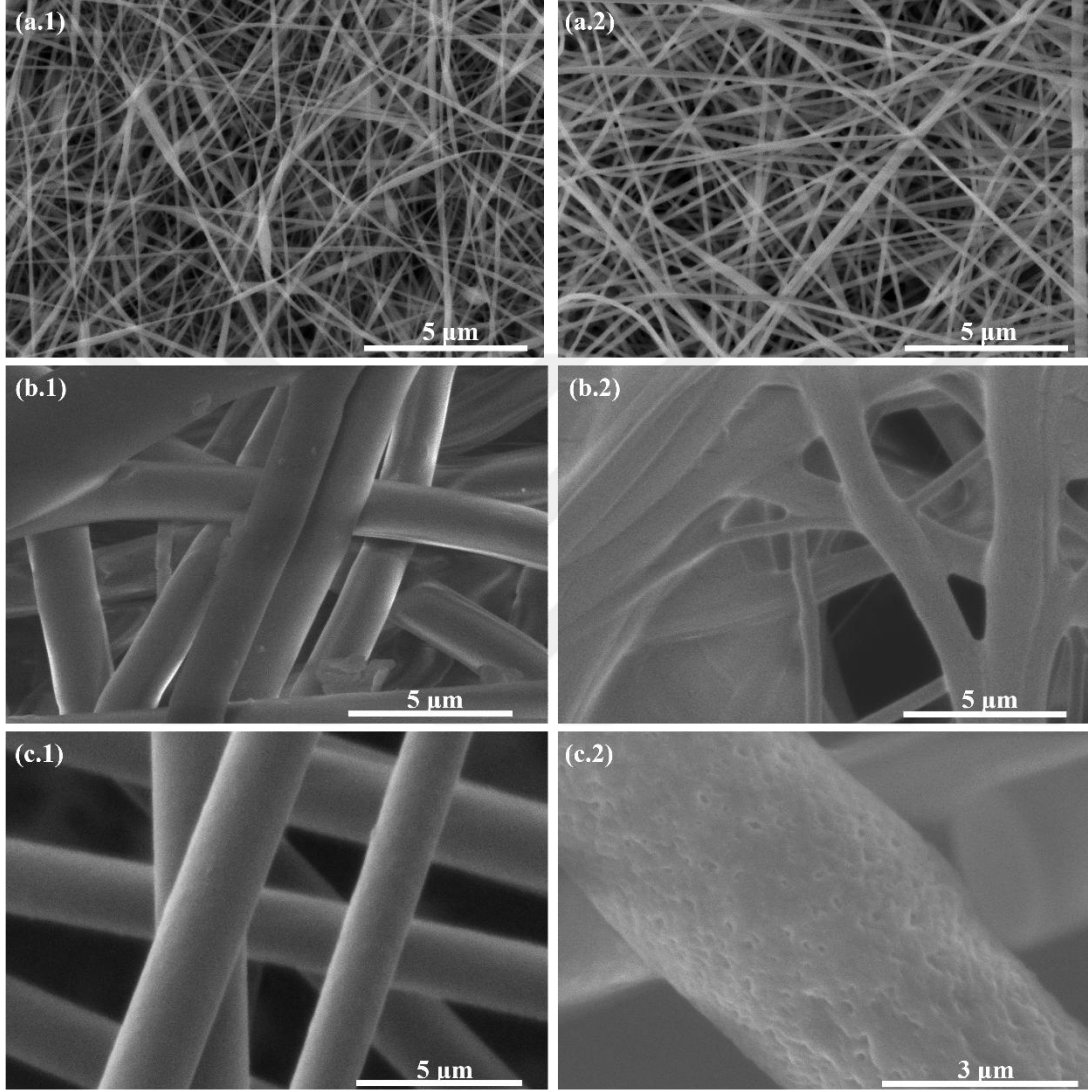
Şekil 6.4. (a), (b) ve (c) sırasıyla S1, S2 ve S3 hidrojenlerinin farklı yakınlaştırma oranlarındaki SEM görüntüleri ve ImageJ ile gözeneklilik oranı tayinleri.

6.2.2. Elektroeğrilmiş biyopolimer lif matların SEM analizi

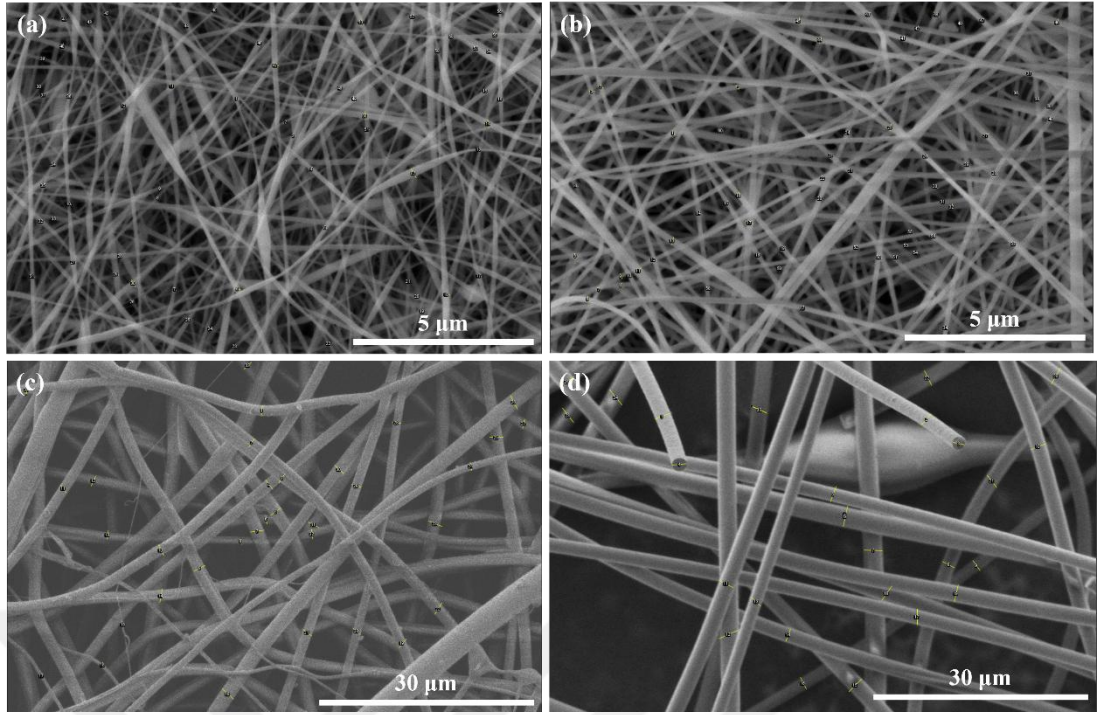
Elektroçekim tekniği ile üretilen tüm biyopolimer nanolifler SEM (Philips XL30 SFEG) ile görüntülenmiştir. Rastgele seçilen nanoliflerin çapları ImageJ yazılımı ile ölçülmüştür (Şekil 6.6.). PVA matının minimum nanolif çapı 43 nm ve maksimum nanolif çapı 318 nm olduğu kaydedilmiştir. PVA matının nanolif çaplarının standart sapması ise 53 nm olarak hesaplanmıştır. PVA/KMS kompozit matının nanolif çapları 93 nm ile 249 nm aralığındadır. PVA matının boncuklu nanolifleri PVA/KMS nanolifinde gözlemlenmemiştir. Ayrıca PVA/KMS nanoliflerinin çaplarının standart sapması 30 nm'dir. Böylece PVA/KMS nanolif matının, PVA nanolifine göre daha homojen nanolif üretimi ile sonuçlandığı söylenebilir.

PVP matının nanolif çapları 499 nm ile 2,447 µm aralığındadır. PVP matının nano ve mikro seviyelerde lifleri birlikte içermesi ilerleyen çalışmalarda doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmak üzere değerlendirilmiştir (Şekil 6.7.). PVP/PEI nanolifinde PEI ilavesinin ıslak nanolifler ile sonuçlandığı kaydedilmiştir. PEI içeren nanolif mat literatürdeki örneklerine benzer şekilde sonuçlanmıştır [115,116].

PMMA nanolif matının 25.000 yakınlaştırma (c.1) ve 50.000 yakınlaştırma (c.2) görüntülerine yer verilmiştir. PMMA matı nanolif çapları minimum 1,777 μm ve maksimum 3,107 μm olarak tespit edilmiştir. Çapları oldukça büyük olması ile birlikte PMMA nanoliflerinin gözenekli yapısı ilgi çekicidir (şekil 6.5.).



şekil 6.5. (a.1) PVA nanolifi, (a.2) PVA/KMS nanolifi, (b.1) PVP nanolifi, (b.2) PVP/PEI nanolifi, (c.1) ve (c.2) PMMA nanolifinin farklı bytmelerdeki SEM görüntüleri.

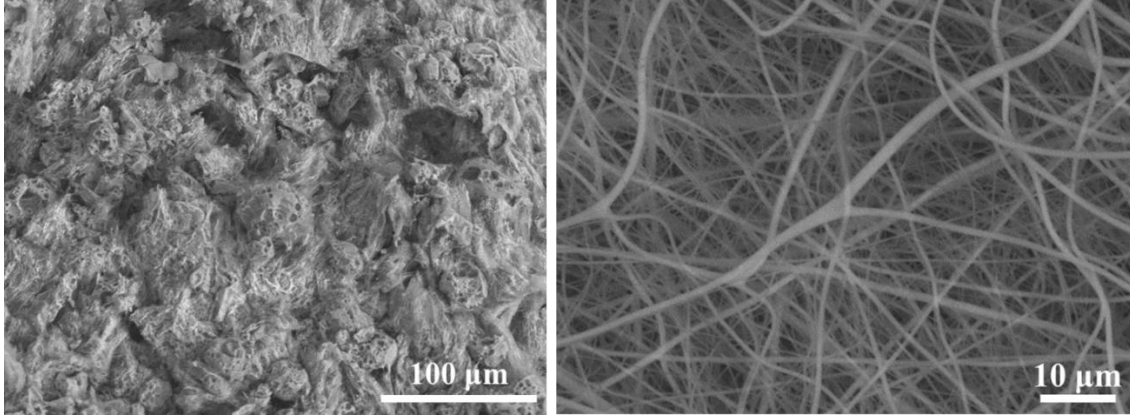


Şekil 6.6. (a), (b), (c), ve (d) sırasıyla PVA, PVA/KMS, PVP ve PMMA nanolif matların ImageJ yazılımları ile incelenmesi.

6.2.3. Liyofilize hidrojel/nanolif kompozit iskelesinin SEM analizi

Kompozit hücre iskelesi için hazırlanmış PVP nanolif matın SEM görüntüsü ImageJ yazılımı ile incelenmiş rastgele seçilmiş 75 nanolifin çapları ölçülmüştür. Ölçüm sonucunda nanolif çaplarının standart sapması 450 nm, minimum nanolif çapı 202 nm ve maksimum nanolif çapı 2,36 µm olarak kaydedilmiştir.

Memeli hücreleri negatif yüklüdür bu nedenle hücre iskelesi pozitif yüklü olmalıdır. Bununla birlikte hücre yapışması/tutunması için hücre iskelesi; hidrofilik, gözenekli ve pürüzlü olmalıdır [117,118]. SEM ile hücre iskelesinin kesit görüntüsü alınmıştır (Şekil 6.7.). Tıpkı implantlarda olduğu gibi [119,120], hücre iskelesinin pürüzlü yapısı hücre tutunması için gereklidir. Ayrıca Wenzel durumunun, Wenzel denkleminin, açıkladığı gibi hidrofilik malzemelerde pürüzlülük arttıkça hidrofilite artmaktadır [121].



Şekil 6.7. Hidrojel/nanolif kompozit iskele (solda) ve PVP nanolif matın SEM görüntüleri (sağda).

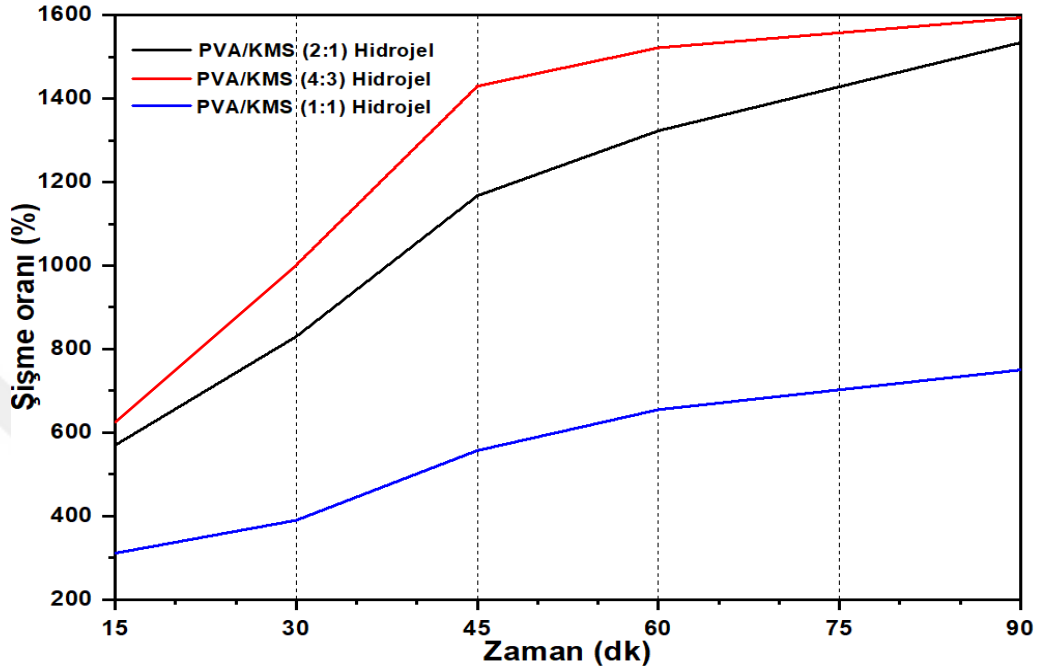
6.3. Hidrojellerin Şişme Testi

Kuru bir hidrojel sulu bir ortamda şişmeye başladığında, en polar hidrofilik gruplar ilk önce hidratlanmaya başlar; polar gruplar hidratlanıp şiştikçe, kalan su molekülleriyle etkileşime giren hidrofobik gruplar suya bağlanır ve hidrojel matriksi su ile şişer. Şişme kinetiği açısından incelendiğinde hidrojeller, ilk olarak hidrojeli oluşturan polimerler su molekülleri ile bağlanarak hızlıca şişerler. Bu kısa süreli ilk şişme etkisi aniden hidrojinin ağırlığının artması ile sonuçlanır.

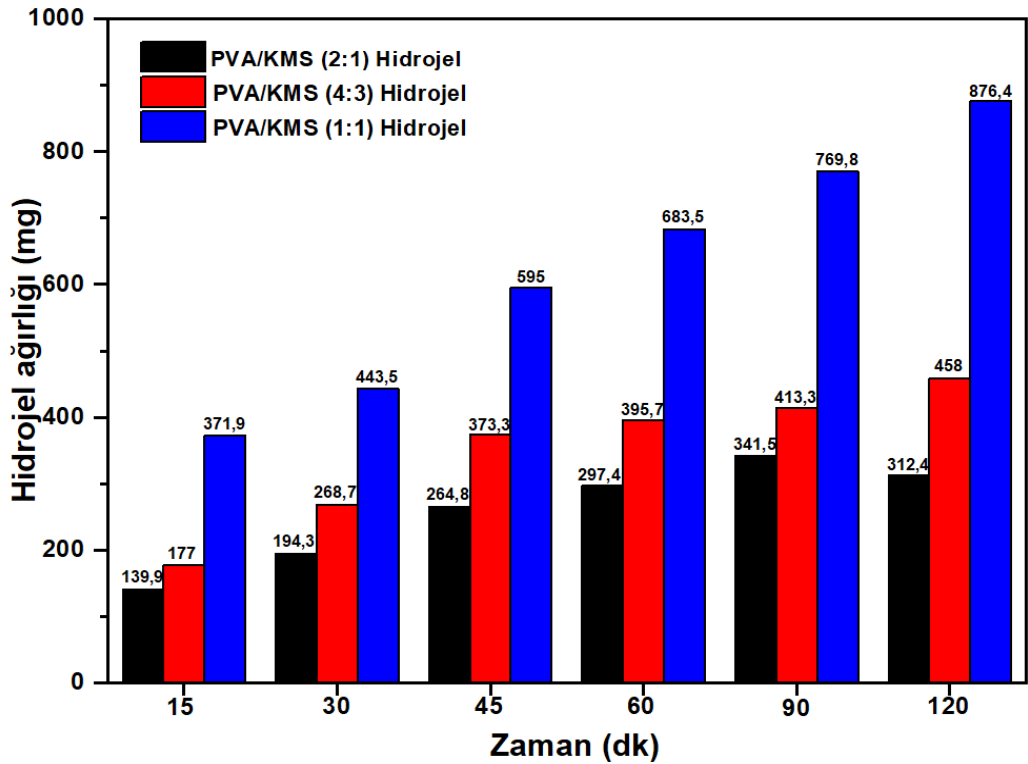
Hidrojinin gözenekli yapısı nedeniyle, ilk şişmeden sonra hidrojeller bir miktar su kaybı yaşar. Ardından hidrojel tekrar şişer ve tekrar hidrojel matriksi bir miktar su salınımı yapar ve tekrar şişer. Bu şişme-salınım özellikleri dikkate alındığında hidrojellerin gözenekli yapısı ilaç moleküllerini hapsedmek ve kontrollü salınımını gerçekleştirmek için uygun bir yapıya sahiptir [122,123] Hidrojellerin ilk şişmede ulaştıkları ağırlık maksimum ağırlıklarıdır ve tekrarlanan şişme davranışlarında hidrojellerin şişme kapasitelerinde azalma söz konusudur.

Biyomimik hidrojellerin ağırlıkları 90 dakikada dengeye ulaşmıştır. Bununla birlikte, hidrojellerin ilk şişmesiyle birlikte kuru ağırlıklarının sırasıyla 5,7 (S1), 6,25 (S2) ve 3,1 (S3) kat arttığını kaydedildi (Şekil 6.9.). Bucak ve ark. [124] tarafından bildirildiği gibi, sonuçlar hidrojinin şişme kapasitesinin KMS miktarı ve çapraz bağlayıcı etkisiyle değiştiğini göstermektedir. Hidrojellerdeki KMS miktarına ve toplam polimere bağlı olarak, şişme kapasitesi ilk önce SA miktarındaki artışla artmıştır. S1 ve S2 hidrojelleri kuru ağırlıklarının yaklaşık 15 katına kadar şişme kapasitesine sahiptirler (Şekil 6.8.). Şişmeyen hidrojeller veya şişmeye dirençli hidrojeller olarak adlandırılan ve şişme davranışları neredeyse bir denge durumunda olan hidrojellerin üretilmesinde en sık

kullanılan yöntemler arasında olan çapraz bağlanma yoğunluğunu artırma stratejisine benzer şekilde, S3'ün sıkı bir polimerik ağ yapısına sahip olması nedeniyle S3, daha düşük şişme kapasitesi davranışı ile karakterizedir. S3'ün epidermis ikamesi olarak seçilmesinde, epidermisin su bariyeri görevi özelliği ile de eşleşmektedir.



Şekil 6.8. Hidrojellerin şişme oranları.

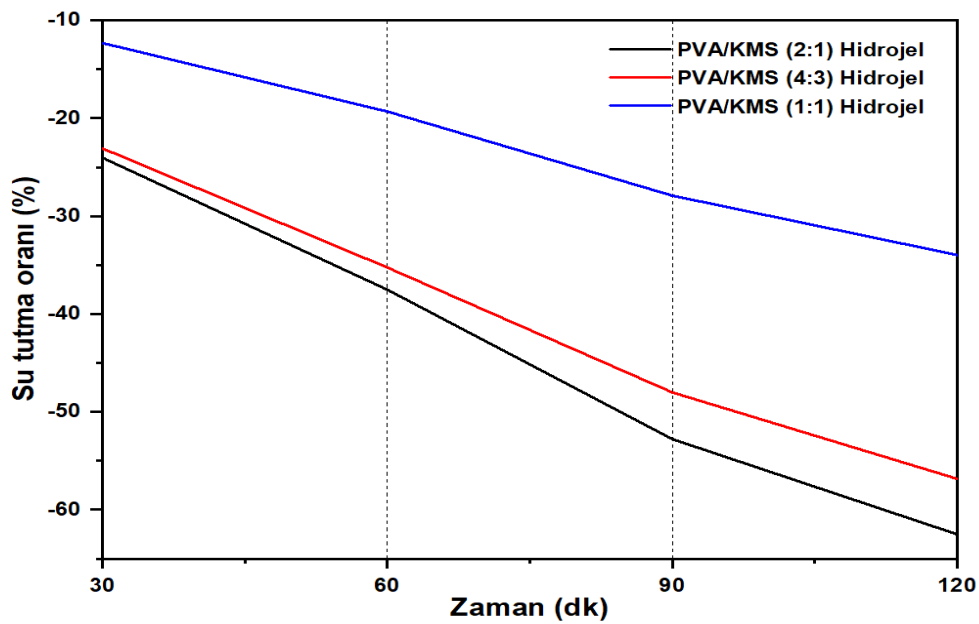


Şekil 6.9. Şişme testi gerçekleştirilen hidrojellerin mg cinsinden ağırlıkları.

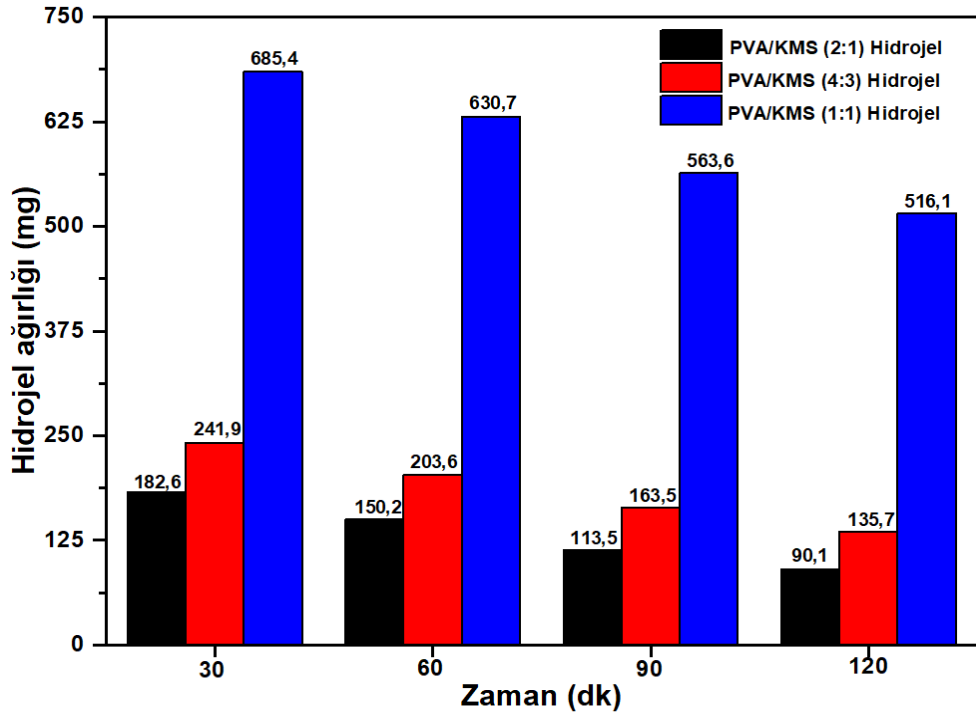
6.4. Hidrojellerin Su Tutma Analizi

Hidrojeller 24 saat şişirildi ve hidrojellerden filtre kağıdıyla fazla su uzaklaştırıldı. İnsan vücut sıcaklığını temsil eden 37 °C'de tutulan hidrojellerin su tutma kapasiteleri denklem 5.2 ile belirlendi. 4 kez ölçülen hidrojeller, ilk yarım saatte sırasıyla ıslak ağırlıklarında %24,04, %23,08 ve %12,31'lik azalma meydana geldi. Hidrojellerin şişme kinetiğinde incelendiği gibi; yüksek gözenekliliğe sahip hidrojeller, hidrojel dermal ikamesinde (S2) olduğu gibi, beraberinde yüksek şişme kapasitesi ve düşük su tutma kapasitesi ile sonuçlanır. Tıpkı şişme analizine olduğu gibi S1 ve S2 benzer su tutma kapasitesi sonuçları sergilemiştir. Dahası, iki saat sonra hidrojeller ağırlıklarının sırasıyla %62,52, %56,85 ve %34'ünü kaybettiği kaydedildi (Şekil 6.10.; Şekil 6.11.).

Literatür tarafından desteklendiği gibi [124,125], daha fazla KMS içeren hidrojelin daha yüksek su tutma kapasitesine sahip olduğunu söylemek mümkündür. KMS ve diğer selüloz türevleri, doğada birçok kaynaktan elde edilebildiği için tercih sebebidir. Bununla birlikte KMS-bazlı polimerik hidrojeller bitki köklerinde su tutmayı sağlarken kimyasal ilaçların ve gübrelerin kontrollü salınımını gerçekleştirebilirler [126]. Şişme testinde açıklandığı gibi, epidermis baskın hücre tipi olan keratinositler sayesinde su bariyeri özelliği göstermektedir. S3 hidrojeli içeriğinde KMS oranının fazlalığı nedeniyle yüksek su tutma kapasitesi ve daha düşük şişme kapasitesine sahip olarak epidermal su bariyerine en yakın özellikleri sağladı. S3'ü epidermal cilt ikamesi olarak seçmemizin bir diğer nedeni de gözenek boyutudur (Şekil 6.4.).



Şekil 6.10. Hidrojellerin su tutma oranları.



Şekil 6.11. Su tutma testi gerçekleştirilen hidrojellerin mg cinsinden ağırlıkları.

6.5. Hidrojellerin Jelleşme Derecelerinin Ölçülmesi

Hidrojel matrislerinin çapraz bağlama kapasitesi hakkında bilgi edinmek için jel fraksiyonu analizi yapıldı. Jelleştirici maddeler, malzemenin viskoz veya başka bir deyişle tiksotropik olmasını sağlayan doğal ve sentetik gruplara ayrılır [127]. Doğal jelleştirici maddelere örnek olarak Arap sakızı, karaya sakızı, çeşitli tohumlar; gellan, dekstran ve pullulan gibi mikrobiyal polisakkaritler ve aljinat, nişasta, pektin gibi ekstratlar verilebilir [128]. Yarı-sentetik jelleştiriciler selüloz türevleri ve modifiye edilmiş polisakkarit grubudur. Sentetik jelleştiriciler ise başta vinil grubu polimerler olmak üzere çok çeşitlidir [128]. Yarı-sentetik bir jelleştirici/koyulaştırıcı malzeme olan KMS, literatürde de yer aldığı gibi hidrojeller için %40'lık bir jelleşme derecesi sunar [129].

Bu tez çalışması kapsamında hazırlanan PVA/KMS bazlı hidrojellerin jelleşme derecelerini belirlemek için hidrojeller liyofilize edildi, şişirildi ve ağırlıkları ölçüldü. Daha sonra hidrojeller denge ağırlıklarına ulaşana kadar kurutuldu ve ağırlıkları tekrar ölçüldü. Denklem 5.3 ile PVA/KMS bazlı hidrojellerin jelleşme oranı tespit edildi. Literatüre benzer şekilde, jel fraksiyonu analizi sonucunda S1'in (2:1) jelleşme derecesi %38,73, S2'nin (4:3) jelleşme derecesi %48,61 ve S3'ün (1:1) jelleşme

derecesi %45,33 olarak ölçüldü. Hidrojellerin jelleşme oranları Tablo 6.2.'de listelenmiştir. Güncel yayınlar incelendiğinde %90 ve üzeri jelleşme derecesine sahip hidrojeller üretilmektedir [130,131]. Bu bağlamda, literatür; gelecekteki çalışmalarımızı aydınlatmaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, çapraz bağlayıcı oranının (SA oranı) arttırılması ve/veya jel hazırlanmasında farklı çapraz bağlama yöntemlerinden yararlanılması planlanmaktadır.

Tablo 6.2. Hidrojellerin jelleşme oranlarının gösterimi.

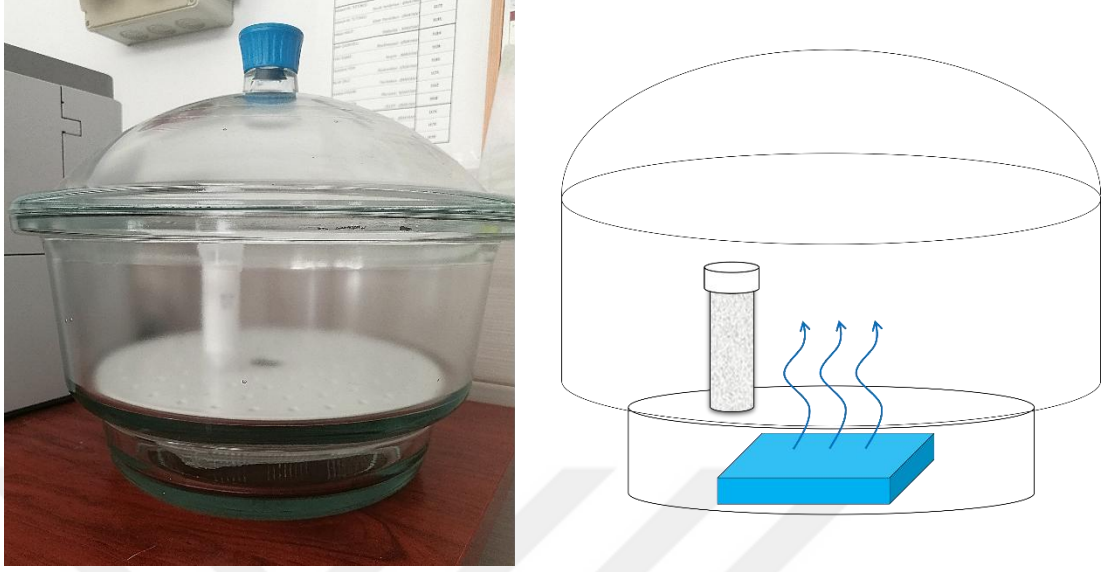
	S1	S2	S3
Liyofilize hidrojeller			
Şişmiş hidrojeller			
Denge ağırlığına ulaşmış hidrojeller			
	%38,73	%48,61	%45,33

6.6. Hidrojellerin Su Buharı Geçirgenliklerinin Belirlenmesi

Yara pansumanları yarayı oksijenden tamamen mahrum bırakmamalıdır. Gaz giriş ve çıkışına izin vermelidir [132]. Ancak, su buharının ani boşalması yarayı kurutur ve pansumanın yaraya yapışmasına ve ikincil travmaya neden olabilir. Hidrojel pansumanın hava geçirgenliği, en yüksek gözenek hacmi ile karakterize edilen ve en yüksek jel fraksiyonu değerine sahip dermis eşdeğeri olarak tanımlanan S2'nin su buharı geçirgenliğinin incelenmesiyle değerlendirildi.

Hidrojellerin su buharı geçirgenliği 5.11.'de anlatıldığı gibi, oda koşullarında bir desikatör düzeneği ile saptandı. Ağzı açık dikdörtgen bir kap (10,5 cm x 17 cm) tamamen su ile dolduruldu (500 mL). Su ile doldurulan kap desikatörün alt bölümüne yerleştirildi. Desikatör diskinin üstünde ise CaCl₂ ile doldurulmuş Falcon tüpü vardı ve tüpün kapak kısmı hidrojel ile kapatıldı. Buharlaşan su hidrojel membrandan geçerek susuz CaCl₂ tarafından hapsedildi. Su buharın tutulması ile birlikte Falcon tüpünde higroskopik malzemenin ağırlığında artış meydana geldi. Desikatör bir gece boyunca kapatıldı ve başlangıçta 49,38 g fırında kurutulmuş ağırlığa sahip olan CaCl₂, %3,36 artarak 51,04 g'a ulaştı. Normal oda koşullarında düzenek kullanılarak

gerçekleştirilen test, hidrojel pansumanın gazın yaralı bölgeye girmesine izin verdiğini doğruladı (Şekil 6.12.).



Şekil 6.12. Su buharı geçirgenliği testi desikatör düzeneği.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında artan değişimlerde KMS içeren PVA bazlı hidrojeller hazırlanmıştır. Hazırlanan hidrojellerin gözeneklilik oranı ve gözenek çapları SEM mikroskobu ile görüntülendikten sonra ImageJ yazılımı ile analiz edilmiştir. Gözeneklilik oranlarına göre hidrojeller, epidermis ve dermiş tabakalarına eşlenik olarak ve yara örtüsü olarak kullanımına dikkat çekilmiştir. Dermal deri ikamesi olarak seçilen hidrojel PVA:KMS oranı 4:3'tür ve toplam polimerin %20'si kadar hem fiziksel hem de kimyasal çapraz bağlanma sağlayan SA eklenmiştir. Epidermal deri ikamesi de benzer şekilde üretilmiştir ve polimer bileşenleri oranı 1:1'dir. Her iki hidrojele de kristalizasyon işlemi uygulanmıştır. S2, %63,72 gözenekliliğe ve 2,244 ila 73,54 µm arasında değişen gözenek boyutlarına sahiptir. S3, %42,53 gözenekliliğe ve 3,429-32,62 µm arasında değişen gözenek boyutlarına sahiptir. Polimer derişimi ve çapraz bağlanma miktarı artan S3 hidrojelinin sıkı polimerik ağ yapısı, hidrojel matriksin içerisine hapsolacak suyun -şişme oranının- azalmasına sebep olmuştur. S1 ve S2 hidrojelleri, kuru ağırlıklarının 15 katına kadar şişme kapasitesi davranışı sergilemişken S3 hidrojeli için bu oran daha düşüktür. Bununla birlikte S3 hidrojelindeki artan KMS derişimi hidrojin su tutma kapasitesini arttırmaktadır. Gözeneklilik oranı, şişme ve su tutma davranışları göz önüne alındığında S3 hidrojeli epidermis tabakasının ana hücresi olan keratinositlere ve yassı epitel dokuya benzer özellikler sergilemiştir. Hidrojellerin jelleşme dereceleri de ilgili denklem ile hesaplanmıştır. S1 hidrojelinin jelleşme derecesi %38,73, S2 hidrojelinin jelleşme derecesi %48,61 ve S3 hidrojelinin jelleşme derecesi %45,33 olarak tespit edilmiştir. Literatürdeki KMS bazlı hidrojellere benzer şekilde ortaya çıkan jelleşme derecelerini arttırmak için ilerleyen çalışmalarda çapraz bağlayıcı miktarı ve çapraz bağlama tekniği değiştirilmesi planlanmaktadır. Yara örtülerinin gaz giriş çıkışına izin vermesi önem arz etmektedir. Dermis eşleniği hidrojel membranın, laboratuvar ortamında kurulan bir desikatör düzeneği ile su buharına karşı geçirgen olduğu kanıtlanmıştır.

Sürekli üretim ve farklı polimerler ile çalışma imkânı sağlayan elektroçekim tekniği ile nanolif matlar üretilmiştir. PVA nanolifi üretiminde uygulanan volt 20 kV, iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe 12 cm ve besleme hızı 0,5 mL/saat olarak üretim

gerçekleştirilmiştir. PVA nanolifi boncuklu lifler oluştururken PVA/KMS kompozit nanolifi bunun üstesinden gelmiştir. PVA/KMS nanolifi 23 kV güç, 10 cm mesafe ve 1,2 mL/saat besleme hızı ile üretilmiştir. PVP nanolifi farklı besleme hızlarında 16 kV güç ve 15 cm mesafe ile üretilmiş, ilerleyen çalışmalarda doku iskelesi içerisinde ESM benzeri yapı olarak kullanılmıştır. PVP/PEI ıslak nanolifler oluşturmuştur ve üretim parametreleri; iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe 15 cm, uygulanan volt 16 kV, besleme hızı 2,2 mL/saat olarak optimize edilmiştir. Hidrofobik PMMA nanolifleri gözeneklidir ve üretim sırasında uygulanan güç 15 kV, mesafe 18 cm ve besleme hızı 4 mL/saat olarak kaydedilmiştir. Nanolif çapı en küçük olan, 43 nm minimum nanolif çapı ile PVA nanolif matı olurken maksimum nanolif çapına sahip olan 3,107 μm ile PMMA matı olmuştur.

Tez çalışmasında yara örtüleri ve yapay deri ikamelerinin yanı sıra, yumuşak doku mühendisliği uygulamaları için hazırlanmış liyofilize hücre iskelesi de yer almaktadır. Dondurarak kurutma tekniği ile hazırlanan bu hücre iskelesi nanolif mat ve hidrojel solüsyonlarının katman katman kuyucuklu plakaya eklenmesi ve ardından -58°C 'de 48 saat dondurulması ile hazırlanmıştır. Hücre iskelesinin kesit görüntüsü SEM ve ImageJ yazılımları ile incelenmiş, gözenekli ve pürüzlü yapısının hücre tutunması için uygun olduğu tespit edilmiştir. PVP nanolif matın, hücre iskelesine başarı bir şekilde eklendiği FT-IR karakterizasyonu ile kanıtlanmıştır.

Çeşitli tekniklerle üretilen hidrojel pansumanlar, nanolif pansumanlar ve hücre iskeleleri gibi biyomedikal uygulamalar, yara iyileşmesi sırasında hasta konforunu artırmada umut vericidir. Bu tez çalışmasındaki bulgulara dayanarak, PVA/KMS hidrojellerin yara örtüsü ve yapay deri ikamesi olarak kullanımı uygun bulunmuştur.

- PVA/KMS hidrojellerin, jelleşme derecelerinin arttırılması için çapraz bağlayıcı oranı artırabilir ve hidrojeller için farklı çapraz bağlanma tekniklerinden yararlanılabilir.
- Epidermal yapay deri ikamesi olarak, epitel dokunun su bariyerini özelliğini karşılaması için hidrofobik biyomalzemelerden yararlanılabilir.
- İlerleyen çalışmalarda hidrojellerdeki hücre canlılığının belirlenmesi için L929 hücre hattı uygulaması ile hidrojellerin fonksiyonelliği test edilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Y. Wu, J. Fuh, I.T. Ozbolat. (2023). Bioprinting of skin. 3D Bioprinting in Tissue and Organ Regeneration (119–172).
- [2] M. Ross, W. Pawlina. (2006). Histology: A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology (5th ed.).
- [3] F.M. Wood. (2019). Therapeutic Applications: Tissue Engineering of Skin. Principles of Regenerative Medicine (3rd ed., pp. 1281–1295).
- [4] A. Liubaviciute, T. Ivaskiene, G. Biziuleviciene. (2020). Modulated mesenchymal stromal cells improve skin wound healing. *Biologicals*, 67, 1–8.
- [5] D.H. Chu, C.A. Loomis. (2017). Structure and Development of the Skin and Cutaneous Appendages. *Fetal and Neonatal Physiology* (5th ed., pp. 490-498.e1.).
- [6] S. Singh, A. Young, C.E. McNaught. (2017). The physiology of wound healing, *Surgery* (Oxford,) 35, 473–477. <https://doi.org/10.1016/J.MPSUR.2017.06.004>
- [7] G.D. Mogoşanu, A.M. Grumezescu. (2014). Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 463(2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2013.12.015>
- [8] M. Halem, C. Karimkhani. (2012). Dermatology of the Head and Neck: Skin Cancer and Benign Skin Lesions. *Dental Clinics of North America*, 56(4), 771–790.
- [9] Derinin Yapısı ve Yaşlanması. <https://hakanbuzoglu.com.tr/derinin-yapisi-ve-yaslanmasi> adresinden 16 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
- [10] P.J. Pollock, J. Schumacher. (2012). Principles of wound management. *Equine Medicine, Surgery and Reproduction*, (2nd ed., pp. 469–487).
- [11] J.A.D. Whitney. (2005). Overview: Acute and chronic wounds. *Nursing Clinics of North America*, 40(2), 191–205. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2004.09.002>
- [12] Koyutürk, A., & Demiray Soyaslan, D. (2016). Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılan Örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(Özel (Special) 1), 58-65.
- [13] P. Shakespeare. (2001). Burn wound healing and skin substitutes. *Burns*, 27(5) 517-522. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(01\)00017-1](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(01)00017-1)
- [14] D.I. Zeugolis, G.R. Paul, G. Attenburrow. (2009)ç Cross-linking of extruded collagen fibers—A biomimetic three-dimensional scaffold for tissue engineering applications. *J Biomed Mater Res*, 89A(4), 895–908. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.32031>

- [15] S. Guo, L.A. DiPietro. (2010). Factors Affecting Wound Healing, *J Dent Res*, 89, 219. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- [16] A.H. Kurtoğlu, A. Karataş. (2009). Yara Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Modern Yara Örtüleri. *J. Fac. Pharm*, (3) 211-232. http://dx.doi.org/10.1501/Eczfak_0000000562
- [17] H.M. Nguyen, T.T. Ngoc Le, A.T. Nguyen, H.N. Thien Le, T.T. Pham. (2023). Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. *RSC Adv.*, 2023,13, 5509-5528. <https://doi.org/10.1039/D2RA07673J>
- [18] H.C. Korting, C. Schöllmann, R.J. White. (2011). Management of minor acute cutaneous wounds: importance of wound healing in a moist environment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, 130–137. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2010.03775.X>.
- [19] J.S. Boateng, K.H. Matthews, H.N.E. Stevens, G.M. Eccleston. (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *J Pharm Sci*, 97, 2892–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
- [20] S. Dhivya, V.V. Padma, E. Santhini. (2015). Wound dressings - A review. *BioMedicine (Netherlands)*, 5, 24–28. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
- [21] V. Brumberg, T. Astrelina, T. Malivanova, A. Samoilov. (2021). Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines*, 9, 1235. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9091235>.
- [22] D.J. Kent, Introducing...alginate dressings. (2009). *Nursing Made Incredibly Easy*, 7, 26–27. <https://doi.org/10.1097/01.NME.0000350936.42530.FC>
- [23] B.A. Aderibigbe, B. Buyana. (2018). Alginate in wound dressings. *Pharmaceutics*, 10(2), 42. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020042>
- [24] Walmart.com (n.d.). Silver Calcium Alginate 4x4 Wound Dressing. <https://www.walmart.com/ip/Silver-Calcium-Alginate-Wound-Dressing-4-x-Patches-Highly-Absorbent-Dressing-Gauze-Non-Stick-Pads-Wounds-Soft-Comfortable-Care-5-Packs/5534164114> adresinden 15 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
- [25] Woundsource.com (n.d.). ALGISITE* M Calcium Alginate Dressing. <https://www.woundsource.com/product/algisite-m-calcium-alginate-dressing> adresinden 15 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
- [26] Amazon.com (n.d.). Conkote Calcium Alginate Wound Dressing Pads. <https://www.amazon.com/Conkote-Alginate-Non-Stick-Absorbent-Comfortable/dp/B08ZCBXZ95> adresinden 15 Kasım 2024 tarihinde alınmıştır.
- [27] S. Mutlu, E. Yılmaz. (2019). Yara Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(4), 481 – 494. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/913370>
- [28] E. Rezvani Ghomi, S. Khalili, S. Nouri Khorasani, R. Esmaeely Neisiany, S. Ramakrishna. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *J Appl Polym Sci*, 136. <https://doi.org/10.1002/app.47738>

- [29] Gürkan Polat, T. (2018), Kontrollü İlaç Salımı Gösteren Montmorillonit İçerikli Agar / K-Karagenan Hidrojel Yara Örtüsü Hazırlanması ve Karakterizasyonu [Doktora tezi]. Akdeniz Üniversitesi.
- [30] S.T. Tan, N. Winarto, R. Dosan, P.B. Aisyah. (2019). The Benefits Of Occlusive Dressings In Wound Healing. *Open Dermatol J*, 13, 27–33. <https://doi.org/10.2174/1874372201913010027>
- [31] İ.K. Açari, B. Ates. (2019). Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemeleri. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/351736697>
- [32] Üner Bahar, D. (2021). Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 157–181. <https://doi.org/10.38079/igusabder.857250>
- [33] T. Subbiah, G.S. Bhat, R.W. Tock, S. Parameswaran, S.S. Ramkumar. (2005). Electrospinning of nanofibers. *J Appl Polym Sci*, 96, 557–569. <https://doi.org/10.1002/app.21481>
- [34] J. Venugopal, S. Low, A.T. Choon, S. Ramakrishna. (2008). Interaction of cells and nanofiber scaffolds in tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 84B, 34–48. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.30841>.
- [35] E. Sutterby, P. Thurgood, S. Baratchi, K. Khoshmanesh, E. Pirogova, E. Sutterby, P. Thurgood, K. Khoshmanesh, E. Pirogova, S. Baratchi. (2020). Microfluidic Skin-on-a-Chip Models: Toward Biomimetic Artificial Skin. *Small*, 16(39), 2002515. <https://doi.org/10.1002/SMLL.202002515>
- [36] N. Liu, X. Zhang, Q. Guo, T. Wu, Y. Wang. (2022). 3D Bioprinted Scaffolds for Tissue Repair and Regeneration. *Front Mater*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMATS.2022.925321>
- [37] D. Duquette, M.J. Dumont. (2018). Comparative studies of chemical crosslinking reactions and applications of bio-based hydrogels. *Polymer Bulletin*, 76(5), 2683–2710. <https://doi.org/10.1007/S00289-018-2516-6>
- [38] M.F. Akhtar, M. Hanif, N.M. Ranjha. (2016). Methods of synthesis of hydrogels ... A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24, 554–559. <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2015.03.022>
- [39] M.R. Dethe, P. A, H. Ahmed, M. Agrawal, U. Roy, A. Alexander. (2022). PCL-PEG copolymer based injectable thermosensitive hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 343, 217–236. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2022.01.035>
- [40] H. Chang, C. Li, R. Huang, R. Su, W. Qi, Z. He. (2019). Amphiphilic hydrogels for biomedical applications. *J Mater Chem B*, 7, 2899–2910. <https://doi.org/10.1039/C9TB00073A>
- [41] K. Liu, H. Cao, W. Yuan, Y. Bao, G. Shan, Z.L. Wu, P. Pan. (2020). Stereocomplexed and homocrystalline thermo-responsive physical hydrogels with a tunable network structure and thermo-responsiveness. *J Mater Chem B*, 8, 7947–7955. <https://doi.org/10.1039/D0TB01484B>
- [42] Y. Ohya, Y. Yoshida, T. Kumagae, A. Kuzuya. (2024). Gelation upon the Mixing of Amphiphilic Graft and Triblock Copolymers Containing Enantiomeric Polylactide Segments through Stereocomplex Formation. *Gels*, 10, 139. <https://doi.org/10.3390/GELS10020139>

- [43] H. Wang, E. Wang, Y. Huang, X. Li. (2020). Hybrid hydrogel based on stereocomplex PDLA/PLLA and gelatin for bone regeneration. *J Appl Polym Sci*, 137, 49571. <https://doi.org/10.1002/APP.49571>
- [44] X. Xue, Y. Hu, S. Wang, X. Chen, Y. Jiang, J. Su. (2022). Fabrication of physical and chemical crosslinked hydrogels for bone tissue engineering. *Bioact Mater*, 12, 327–339. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2021.10.029>
- [45] Y. Tang, X. Zhang, X. Li, C. Ma, X. Chu, L. Wang, W. Xu. (2022). A review on recent advances of Protein-Polymer hydrogels. *Eur Polym J*, 162, 110881. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110881>
- [46] L. Chafran, A. Carfagno, A. Altalhi, B. Bishop. (2022). Green Hydrogel Synthesis: Emphasis on Proteomics and Polymer Particle-Protein Interaction. *Polymers*, 14, 475. <https://doi.org/10.3390/POLYM14214755>
- [47] I.T. Ozbolat. (2017). The Bioink. *3D Bioprinting*, 41–92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803010-3.00003-2>
- [48] J. George, C.C. Hsu, L.T.B. Nguyen, H. Ye, Z. Cui. (2020). Neural tissue engineering with structured hydrogels in CNS models and therapies. *Biotechnol Adv.*, 42. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2019.03.009>
- [49] I. Alghoraibi, S. Alomari. (2018). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication, in: *Handbook of Nanofibers*. Springer International Publishing, 1–46. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42789-8_11-2
- [50] T. Garg, G. Rath, A.K. Goyal. (215). Biomaterials-based nanofiber scaffold: Targeted and controlled carrier for cell and drug delivery. *J Drug Target*, 23, 202–221. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2014.992899>
- [51] R. Nayak, R. Padhye, I.L. Kyratzis, Y.B. Truong, L. Arnold. (2012). Recent advances in nanofibre fabrication techniques. *Textile Research Journal*, 82, 129–147. <https://doi.org/10.1177/0040517511424524>
- [52] S. Suresh, A. Becker, B. Glasmacher. (2020). Impact of Apparatus Orientation and Gravity in Electrospinning—A Review of Empirical Evidence. *Polymers*, 12, 2448. <https://doi.org/10.3390/POLYM12112448>
- [53] K. Ghosal, C. Agatemor, N. Tucker, E. Kny, S. Thomas. (2018). Electrical Spinning to Electrospinning: a Brief History. *RSC Soft Matter*, 1–23. <https://doi.org/10.1039/9781788012942-00001>
- [54] A. Kantürk Figen. (2020). History, Basics, and Parameters of Electrospinning Technique. *ResearchGate*. <http://dx.doi.org/10.1002/9781119655039.ch2>
- [55] G.I.Taylor (1964). Disintegration of water drops in an electric field. *Proc R Soc Lond A*, 280(1382), 383–397. <https://doi.org/10.1098/RSPA.1964.0151>
- [56] A. R. Alharbi, I. M. Alarifi, W. S. Khan, R. Asmatulu. (2016). Highly Hydrophilic Electrospun Polyacrylonitrile/ Polyvinylpyrrolidone Nanofibers Incorporated with Gentamicin as Filter Medium for Dam Water and Wastewater Treatment. *Journal of Membrane and Separation Technology*, 5, 38–56. <https://doi.org/10.6000/1929-6037.2016.05.02.1>

- [57] E.J. Mulholland. (2020). Electrospun Biomaterials in the Treatment and Prevention of Scars in Skin Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*, 8. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00481>
- [58] V. Tirtaatmadja, H.G. McKinley, J.J. Cooper-White. (2006). Drop formation and breakup of low viscosity elastic fluids: Effects of molecular weight and concentration. *Physics of Fluids*, 18. <https://doi.org/10.1063/1.2190469/915425>
- [59] J. Kim, S.B.Q. Tran, B. Seong, H. Lee, G. Kang, J.H. Ko, D. Byun. (2020). Experimental study on fluid selection for a stable Taylor cone formation via micro-PIV measurement. *J Vis (Tokyo)*, 23, 449–457. <https://doi.org/10.1007/S12650-020-00631-4/FIGURES/6>
- [60] S. Verma, S. Sinha-Ray, S. Sinha-Ray. (2020). Electrospun CNF Supported Ceramics as Electrochemical Catalysts for Water Splitting and Fuel Cell: A Review. *Polymers*, 12, 238. <https://doi.org/10.3390/POLYM12010238>
- [61] H.İ. İçoğlu, Ş. Ceylan, B. Yıldırım, M. Topalbekiroğlu, A. Kılıç. (2021). Production of aligned electrospun polyvinyl alcohol nanofibers via parallel electrode method. *The Journal of The Textile Institute*, 112, 1–10. <https://doi.org/10.1080/00405000.2020.1789274>
- [62] A. Vicente, P.J. Rivero, P. García, J. Mora, F. Carreño, J.F. Palacio, R. Rodríguez. (2021). Icephobic and Anticorrosion Coatings Deposited by Electrospinning on Aluminum Alloys for Aerospace Applications. *Polymers*, 13, 4164. <https://doi.org/10.3390/POLYM13234164>
- [63] M.C. Socci, G. Rodríguez, E. Oliva, S. Fushimi, K. Takabatake, H. Nagatsuka, C.J. Felice, A.P. Rodríguez. (2023). Polymeric Materials, Advances and Applications in Tissue Engineering: A Review. *Bioengineering*, 10, 218. <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING10020218>
- [64] M.S.B. Reddy, D. Ponnammam, R. Choudhary, K.K. Sadasivuni. (2021). A Comparative Review of Natural and Synthetic Biopolymer Composite Scaffolds. *Polymers*, 13, 1105. <https://doi.org/10.3390/POLYM13071105>
- [65] T. Biswal. (2021). Biopolymers for tissue engineering applications: A review. *Mater Today Proc*, 41, 397–402. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2020.09.628>
- [66] H. Abrial, A. Atmajaya, M. Mahardika, F. Hafizulhaq, Kadriadi, D. Handayani, S.M. Sapuan, R.A. Ilyas. (2020). Effect of ultrasonication duration of polyvinyl alcohol (PVA) gel on characterizations of PVA film. *Journal of Materials Research and Technology*, 9, 2477–2486. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.12.078>
- [67] M. Aslam, M.A. Kalyar, Z.A. Raza. (2018). Polyvinyl alcohol: A review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites. *Polym Eng Sci*, 58, 2119–2132. <https://doi.org/10.1002/pen.24855>
- [68] R. Nagarkar, J. Patel. (2019). Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 34–44. <https://actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-03-0230.pdf>

- [69] T.A. Cooper. (2013). Developments in bioplastic materials for packaging food, beverages and other fast-moving consumer goods. *Trends in Packaging of Food, Beverages and Other Fast-Moving Consumer Goods (FMCG)*, 108–152. <https://doi.org/10.1533/9780857098979.108>
- [70] Y. Luo, Y. Hong, L. Shen, F. Wu, X. Lin. (2021). Multifunctional Role of Polyvinylpyrrolidone in Pharmaceutical Formulations. *AAPS PharmSciTech*, 22(1), 1–16. <https://doi.org/10.1208/S12249-020-01909-4>
- [71] M. Teodorescu, M. Bercea. (2015). Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. *Polym Plast Technol Eng*, 54, 923–943. <https://doi.org/10.1080/03602559.2014.979506>.
- [72] W. Liu, K. Liu, H. Du, T. Zheng, N. Zhang, T. Xu, B. Pang, X. Zhang, C. Si, K. Zhang. (2022). Cellulose Nanopaper: Fabrication, Functionalization, and Applications. *Nano-Micro Letters*, 14(1), 1–27. <https://doi.org/10.1007/S40820-022-00849-X>
- [73] V. Vatanpour, M.E. Pasaoglu, H. Barzegar, O.O. Teber, R. Kaya, M. Bastug, A. Khataee, I. Koyuncu. (2022). Cellulose acetate in fabrication of polymeric membranes: A review. *Chemosphere*, 295, 133914. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.133914>
- [74] N. Yadav, M. Hakkarainen. (2021). Degradable or not? Cellulose acetate as a model for complicated interplay between structure, environment and degradation. *Chemosphere*, 265, 128731. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2020.128731>
- [75] W. Cheng, Y. Zhu, G. Jiang, K. Cao, S. Zeng, W. Chen, D. Zhao, H. Yu. (2023). Sustainable cellulose and its derivatives for promising biomedical applications. *Prog Mater Sci*, 138, 101152. <https://doi.org/10.1016/J.PMATSCI.2023.101152>
- [76] J. Rao, Z. Lv, G. Chen, F. Peng. (2023). Hemicellulose: Structure, chemical modification, and application *Prog Polym Sci*, 140, 101675. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2023.101675>
- [77] L. Hu, X. Fang, M. Du, F. Luo, S. Guo, L. Hu, X. Fang, M. Du, F. Luo, S. Guo. (2020). Hemicellulose-Based Polymers Processing and Application. *Am J Plant Sci*, 11, 2066–2079. <https://doi.org/10.4236/AJPS.2020.1112146>
- [78] T. Mahnaj, S.U. Ahmed, F.M. Plakogiannis. (2013). Characterization of ethyl cellulose polymer. *Pharm Dev Technol*, 18, 982–989. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.604781>
- [79] M.S. Rahman, M.S. Hasan, A.S. Nitai, S. Nam, A.K. Karmakar, M.S. Ahsan, M.J.A. Shiddiky, M.B. Ahmed. (2021). Recent developments of carboxymethyl cellulose. *Polymers*, 13, 1345. <https://doi.org/10.3390/POLYM13081345/S1>
- [80] M. Yildirim-Yalcin, F. Tornuk, O.S. Toker. (2022). Recent advances in the improvement of carboxymethyl cellulose-based edible films. *Trends Food Sci Technol*, 129, 179–193. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2022.09.022>
- [81] P. Vicennati, A. Giuliano, G. Ortaggi, A. Masotti. (2008). Polyethylenimine In Medicinal Chemistry. *Curr Med Chem*, 15, 2826–2839. <https://doi.org/10.2174/092986708786242778>

- [82] B. Demeneix, J.P. Behr. (2005). Polyethylenimine (PEI). *Adv Genet*, 53, 215–230. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(05\)53008-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(05)53008-6).
- [83] J.N. Shen, C.C. Yu, H.M. Ruan, C.J. Gao, B. Van der Bruggen. (2013). Preparation and characterization of thin-film nanocomposite membranes embedded with poly(methyl methacrylate) hydrophobic modified multiwalled carbon nanotubes by interfacial polymerization. *J Memb Sci*, 442, 18–26. <https://doi.org/10.1016/J.MEMSCI.2013.04.018>
- [84] U. Ali, K.J.B.A. Karim, N.A. Buang. (2015). A Review of the Properties and Applications of Poly (Methyl Methacrylate) (PMMA). *Polymer Reviews*, 55, 678–705. <https://doi.org/10.1080/15583724.2015.1031377>
- [85] T. Jaeblo. (2010). Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*, 18, 297–305. <https://doi.org/10.5435/00124635-201005000-00006>
- [86] J.C.J. Webb, R.F. Spencer. (2007). The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 89, 851–857. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B7.19148/LETTERTOEDITOR>
- [87] T.G. Tihan, M.D. Ionita, R.G. Popescu, D. Iordachescu. (2009). Effect of hydrophilic–hydrophobic balance on biocompatibility of poly(methyl methacrylate) (PMMA)–hydroxyapatite (HA) composites. *Mater Chem Phys*, 118, 265–269. <https://doi.org/10.1016/J.MATCHEMPHYS.2009.03.019>
- [88] R. Salihu, S.I. Abd Razak, N. Ahmad Zawawi, M. Rafiq Abdul Kadir, N. Izzah Ismail, N. Jusoh, M. Riduan Mohamad, N. Hasraf Mat Nayan. (2021). Citric acid: A green cross-linker of biomaterials for biomedical applications. *Eur Polym J*, 146. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110271>
- [89] P. Kaur, H.B. Bohidar, D.R. Nisbet, F.M. Pfeffer, A. Rifai, R. Williams, R. Agrawal. (2023). Waste to high-value products: The performance and potential of carboxymethylcellulose hydrogels via the circular economy. *Cellulose*, 30, 2713–2730. <https://doi.org/10.1007/S10570-023-05068-0/FIGURES/6>
- [90] W. Zhang, S. Roy, E. Assadpour, X. Cong, S.M. Jafari. (2023). Cross-linked biopolymeric films by citric acid for food packaging and preservation. *Adv Colloid Interface Sci*, 314. <https://doi.org/10.1016/J.CIS.2023.102886>
- [91] Balcı, Y. Camcı, S. Türk, I. Altınsoy, G.Ç. Efe, M. Ipek, M. Özacar, C. Bindal. (2023). Ultrasound Sensitive Smart Polyvinyl Alcohol/Melamine/Tannic Acid Hydrogel. *Arab J Sci Eng*, 1–13. <https://doi.org/10.1007/S13369-023-08544-8/TABLES/1>
- [92] A. Baldwin, B.W. Booth. (2022). Biomedical applications of tannic acid. *J Biomater Appl*, 36, 1503–1523. <https://doi.org/10.1177/08853282211058099>
- [93] W. Yan, M. Shi, C. Dong, L. Liu, C. Gao. (2020). Applications of tannic acid in membrane technologies: A review. *Adv Colloid Interface Sci*, 284, 102267. <https://doi.org/10.1016/J.CIS.2020.102267>
- [94] J.P. Gosling. (1996). Enzyme Immunoassay. *Immunoassay*, 287–308. <https://doi.org/10.1016/B978-012214730-2/50014-5>

- [95] K. Pal, A.T. Paulson, D. Rousseau. (2013). Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications*, 329–363. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2834-3.00014-8>
- [96] Camcı, Y., Özacar, M. (2024). Development of Lyophilized Hydrogel/Nanofiber Composite Scaffold for Soft Tissue Engineering [Sözlü sunum]. 6th International Conference on Nanomaterials Science and Mechanical Engineering, Aveiro, Portugal.
- [97] Field Emission Scanning Electron Microscopy (FESEM) – PhotoMetrics, <https://photometrics.net/field-emission-scanning-electron-microscopy-fesem/> adresinden 18 Mayıs 2024 tarihinde alınmıştır.
- [98] K. Akhtar, S.A. Khan, S.B. Khan, A.M. Asiri. (2018). Scanning electron microscopy: Principle and applications in nanomaterials characterization. *Handbook of Materials Characterization*, 113–145. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2_4
- [99] I. Ćorković, A. Pichler, J. Šimunović, M. Kopjar. (2021). Hydrogels: Characteristics and Application as Delivery Systems of Phenolic and Aroma Compounds. *Foods*, 10. <https://doi.org/10.3390/FOODS10061252>
- [100] V.S. Ghorpade, R.J. Dias, K.K. Mali, S.I. Mulla. (2019). Citric acid crosslinked carboxymethylcellulose-polyvinyl alcohol hydrogel films for extended release of water soluble basic drugs. *J Drug Deliv Sci Technol*, 52, 421–430. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2019.05.013>
- [101] F. Siregar, D. Nasution, ... Y.M.-R.J. (2019). Preparation and characterization of antibacterial film based on carboxymethylcellulose from gebang leaf (Coryphautan), polyvinyl alcohol and citric acid. *Rasayanjournal.Co.In*, 12, 554–564. <https://doi.org/10.31788/RJC.2019.1225126>
- [102] E. Farid, E.A. Kamoun, T.H. Taha, A. El-Dissouky, T.E. Khalil. (2022). PVA/CMC/Attapulgit Clay Composite Hydrogel Membranes for Biomedical Applications: Factors Affecting Hydrogel Membranes Crosslinking and Bio-evaluation Tests. *J Polym Environ*, 30, 4675–4689. <https://doi.org/10.1007/S10924-022-02538-7/TABLES/4>
- [103] R. Xu, C. Su, L. Cui, K. Zhang, J. Li. (2019). Preparing Sodium Alginate/Polyethyleneimine Spheres for Potential Application of Killing Tumor Cells by Reducing the Concentration of Copper Ions in the Lesions of Colon Cancer. *Materials*, 12, 1570. <https://doi.org/10.3390/MA12091570>
- [104] U.Y. Karatepe, T. Ozdemir. (2020). Improving mechanical and antibacterial properties of PMMA via polyblend electrospinning with silk fibroin and polyethyleneimine towards dental applications. *Bioact Mater*, 5, 510–515. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2020.04.005>
- [105] S.A. Salim, E.A. Kamoun, S. Evans, T.H. Taha, E.M. El-Fakharany, M.M. Elmazar, A.F. Abdel-Aziz, R.H. Abou-Saleh, T.A. Salaheldin. (2021). Novel oxygen-generation from electrospun nanofibrous scaffolds with anticancer properties: synthesis of PMMA-conjugate PVP-H₂O₂ nanofibers, characterization, and in vitro bio-evaluation tests. *RSC Adv*, 11, 19978–19991. <https://doi.org/10.1039/D1RA02575A>

- [106] M. M. Ismail, M. N. Shah Zainudin, R. A. Rahim, M. Alice and N. Mohd Kassim. (2011). An investigation of electromagnetic field effect on a human skin cell using numerical method approaches. IEEE International RF & Microwave Conference, Seremban, Malaysia.
- [107] Z. Zhang, Y. Feng, L. Wang, D. Liu, C. Qin, Y. Shi. (2022). A review of preparation methods of porous skin tissue engineering scaffolds. Mater Today Commun, 32, 104109. <https://doi.org/10.1016/J.MTCOMM.2022.104109>
- [108] Y. Barrandon, H. Green. (1985). Cell size as a determinant of the clone-forming ability of human keratinocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 82, 5390–5394. <https://doi.org/10.1073/PNAS.82.16.5390>
- [109] T.T. Sun, H. Green. (1976). Differentiation of the epidermal keratinocyte in cell culture: Formation of the cornified envelope. Cell, 9, 511–521. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(76\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(76)90033-7)
- [110] K. Mizukoshi, K. Yonekura, M. Futagawa, T. Nakamura, K. Hirayama, K. Takahashi. (2015). Changes in dermal papilla structures due to aging in the facial cheek region. Skin Research and Technology, 21, 224–231. <https://doi.org/10.1111/SRT.12180>
- [111] K. Mizukoshi, T. Nakamura, A. Oba. (2016). The relationship between dermal papillary structure and skin surface properties, color, and elasticity. Skin Research and Technology, 22, 295–304. <https://doi.org/10.1111/SRT.12260>
- [112] B.K.H.L. Boekema, M. Vlig, L. Olde Damink, E. Middelkoop, L. Eummelen, A. V. Bühren, M.M.W. Ulrich. (2014). Effect of pore size and cross-linking of a novel collagen-elastin dermal substitute on wound healing. J Mater Sci Mater Med, 25, 423–433. <https://doi.org/10.1007/S10856-013-5075-2>
- [113] I. Bružauskaitė, D. Bironaitė, E. Bagdonas, E. Bernotienė. (2015). Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes—different cell effects. Cytotechnology, 68(3), 355–369. <https://doi.org/10.1007/S10616-015-9895-4>
- [114] T.M.S. Udenni Gunathilake, Y.C. Ching, K.Y. Ching, C.H. Chuah, L.C. Abdullah. (2017). Biomedical and Microbiological Applications of Bio-Based Porous Materials: A Review. Polymers, 9, 160. <https://doi.org/10.3390/POLYM9050160>
- [115] B. Xie, Z. Zhang, Y. Lu, L. Cui, C. Xu, W. Shi, S. Wu. (2024). Fabrication of Sustainable Sodium Alginate/Polyethyleneimine/Polyvinyl Alcohol Multilayer Composite Electrospun Nanofiber Membrane for Efficient Cu²⁺ Removal. Sustainability, 16, 5993. <https://doi.org/10.3390/SU16145993>
- [116] J. Zhao, Q. Li, X. Zhang, M. Xiao, W. Zhang, C. Lu. (2017). Grafting of polyethylenimine onto cellulose nanofibers for interfacial enhancement in their epoxy nanocomposites. Carbohydr Polym, 157, 1419–1425. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2016.11.025>
- [117] A.A. Khalili, M.R. Ahmad. (2015). A Review of Cell Adhesion Studies for Biomedical and Biological Applications. International Journal of Molecular Sciences, 16, 18149–18184. <https://doi.org/10.3390/IJMS160818149>

- [118] D. Poddar, P. Jain. (2022). Surface modification of three-dimensional porous polymeric scaffolds in tissue engineering applications: A focus review on physical modifications methods. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 61, 1308–1333. <https://doi.org/10.1080/25740881.2022.2061863>
- [119] D.B.-J. of O.& M. Implants. (1988). The effects of implant surface topography on the behavior of cells. *Search.Ebscohost.Com* adresinden 15 Kasım 2024 tarihinde alındı.
- [120] D. Cochran, J. Simpson, H.W.-... M. Implants. (1994). Attachment and growth of periodontal cells on smooth and rough titanium. *Search.Ebscohost.Com* adresinden 15 Kasım 2024 tarihinde alındı.
- [121] A. Li, P. Zhang, E. Kan, J. Gong. (2024). Wettability adjustment to enhance mass transfer for heterogeneous electrocatalysis and photocatalysis. *EScience*, 4, 100157. <https://doi.org/10.1016/J.ESCI.2023.100157>
- [122] Balcı, Y. Camcı, S. Türk, Altınsoy, G.Ç. Efe, M. Ipek, M. Özacar, C. Bindal. (2024). Ultrasound Sensitive Smart Polyvinyl Alcohol/Melamine/Tannic Acid Hydrogel. *Arab J Sci Eng*, 49, 9221–9233. <https://doi.org/10.1007/S13369-023-08544-8/TABLES/1>
- [123] N.H. Thang, T.B. Chien, D.X. Cuong. (2023). Polymer-Based Hydrogels Applied in Drug Delivery: An Overview. *Gels*, 9, 523. <https://doi.org/10.3390/GELS9070523>
- [124] C.D. Bucak, M.O. Sahin. (2023). Super-flexible, moldable, injectable, self-healing PVA/B/CMC hydrogels synthesis and characterization, as potential water-retaining agent in agriculture. *Polymer Bulletin*, 80, 6591–6608. <https://doi.org/10.1007/S00289-022-04379-9/TABLES/4>
- [125] A.A.P. Mansur, M.A. Rodrigues, N.S.V. Capanema, S.M. Carvalho, D.A. Gomes, H.S. Mansur. (2023). Functionalized bioadhesion-enhanced carboxymethyl cellulose/polyvinyl alcohol hybrid hydrogels for chronic wound dressing applications. *RSC Adv.*, 13156–13168. <https://doi.org/10.1039/D3RA01519J>
- [126] Y. Maksimova, V.S.-S. (2023). Polymer hydrogels in agriculture, *Agrobiology.Ru*. <http://www.agrobiology.ru/articles/1-2023maksimova-eng.pdf> adresinden 7 Kasım 2024 tarihinde alındı.
- [127] Ajazuddin, A. Alexander, A. Khichariya, S. Gupta, R.J. Patel, T.K. Giri, D.K. Tripathi. (2013). Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *Journal of Controlled Release*, 171, 122–132. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2013.06.030>
- [128] L. Cong, B. Zou, A. Palacios, M.E. Navarro, G. Qiao, Y. Ding. (2022). Thickening and gelling agents for formulation of thermal energy storage materials – A critical review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 155, 111906. <https://doi.org/10.1016/J.RSER.2021.111906>
- [129] P. Liu, M. Zhai, J. Li, J. Peng, J. Wu. (2002). Radiation preparation and swelling behavior of sodium carboxymethyl cellulose hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry*, 63(3-6), 525–528. [https://doi.org/10.1016/S0969-806X\(01\)00649-1](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(01)00649-1)

- [130] N.P. Esfahani, N. Koupaei, H. Bahreini. (2023). Fabrication and characterization of a novel hydrogel network composed of polyvinyl alcohol/polyvinylpyrrolidone/nano-rGO as wound dressing application. *Journal of Polymer Research*, 30. <https://doi.org/10.1007/s10965-022-03434-3>
- [131] C. Greene, H.T. Beaman, D. Stinfort, M. Ramezani, M.B.B. Monroe. (2023). Antimicrobial PVA Hydrogels with Tunable Mechanical Properties and Antimicrobial Release Profiles. *Journal of Functional Biomaterials*, 14, 234. <https://doi.org/10.3390/JFB14040234>
- [132] A. Sood, M.S. Granick, N.L. Tomaselli. (2014). Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 3, 511. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2012.0401>





ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Yağmur CAMCI

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2022, Pamukkale Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği
- **Yükseklisans** : Devam ediyor, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Camcı, Y. ve Özacar, M. (2024, December 26-30). Optimization and Characterization of Electrospun Biopolymer Mats. *Ege 12th International Conference on Applied Sciences*, İzmir, Türkiye.
- Camcı, Y. ve Özacar, M. (2024, July 9-12). Development of Lyophilized Hydrogel/Nanofiber Composite Scaffold for Soft Tissue Engineering. *6th International Conference on Nanomaterials Science and Mechanical Engineering*, Aveiro, Portugal.

DİĞER ESERLER:

- Camcı, Y. (2024). Kalıcı / Geçici Yapay Deri İkameleri. *Biyomedikal Gündem*, 2(4). 23-24, <https://biyomedikalgundem.com/4-sayı>.
- Camcı, Y. (2024). Electrospinning (Elektroçekim): Bir Nanolif Üretim Tekniği. *Biyomedikal Gündem*, 1(2). 44-45, 2023, biyomedikalgundem.com/2-sayı.