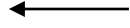


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra eğer basılacak ise yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak

Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

YARA VE YANIK TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE GÜMÜŞ
SÜLFADİAZİN VE LİDOKAİN İÇEREN NANOLİF İLAÇ TAŞIYICI
SİSTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ

SEWAR ABUASSI

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ EMİNE KAHRAMAN

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI/
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

SEWAR ABUASSI



İTHAF

Bu tezi, sevgili babam Talal ABUASSI'nın aziz hatırasına, her zaman yanımda olan sevgili annem Aida ABUASSI'ya ve tüm aileme, destekleri ve sevgileri için ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında akademik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emine KAHRAMAN'a

Tez çalışmamın gerçekleşmesine imkan sunan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yıldız ÖZSOY ve Prof. Dr. Sevgi GÜNGÖR'e,

İstanbul Üniversitesi'nde bana ilham veren ve destekleyen tüm öğretim üyeleri ve laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi'nde Doç. Dr. Murat TOPUZOĞULLARI ve ekibine, bana laboratuvarlarında bazı deneylerimi yapma fırsatı sundukları ve Altınbaş Üniversitesi'nde Dr. Öğr. Üyesi Genada SİNANİ'ye, bazı deneylerimi laboratuvarlarında yapmama cömertçe izin verdikleri için teşekkür ederim.

Bu çalışmayı her aşamada ilham kaynağım olan rahmetli babama ithaf ediyorum. Sevgi dolu hatıraları, bu süreçte bana güç verdi. Ayrıca, maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim canım anneme sonsuz teşekkür ederim.

Ailemin diğer üyelerine, özellikle abim Ömer ASİOĞLU ve yengem Asena KURT ASİOĞLU'na da destekleri için minnettarım. Arkadaşlarım Elaf AFTAN, Noor ALHAIDAR ve Noor ALAKRAMI'ya da bu süreçte yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan ve beni destekleyen herkese, bu tezi tamamlamamdaki katkılarından dolayı içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 39572

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET	xvi
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara ve Yanık Olguları.....	3
2.2. Yara ve Yanıkta Üreyen Mikroorganizmalar	4
2.3. İdeal Yara Örtüsünün Özellikleri.....	5
2.4. Topikal İlaç Salım Sistemleri.....	5
2.4. Nanolifler	6
2.4.1. Nanolif Türleri	7
2.4.2. Nanolif Hazırlama Yöntemleri.....	8
2.5. Elektroeğirme (Electrospinning).....	12
2.5.1. Eriyik elektroeğirme	13
2.5.2. Çözelti elektroeğirme (solution electrospinning).....	14
2.5.3. Koaksiyel Elektroeğirme.....	14
2.5.4. Üç Eksenli Elektroeğirme	14
2.5.5. Yan Yana Elektroeğirme.....	15
2.5.6. Çok İğneli Elektroeğirme.....	15
2.5.7. Elektropüskürtme	16
2.6. Üretilen Nanoliflerin Morfolojisini Etkileyen Faktörler.....	16
2.6.1. Polimer Çözeltisi ile İlgili Faktörler	17
2.6.2. İşleme İlgili Faktörler	19
2.6.3. Çevresel Faktörler	21

2.7. Nanolif Sentezinde Kullanılan Polimerler	22
2.7.1. Poliüretan (PU)	22
2.7.2. Polivinil Alkol (PVA)	23
2.8. Yara İyileşmesinde Kullanılan Antibiyotikler	24
2.8.1. Gümüş Sülfadiazin (GS)	25
2.10. Yara Tedavisinde Kullanılan Topikal Ağrı Kesiciler ve Analjezikler.....	28
2.10.1. Lidokain	29
2.11. Konu ile İlgili Güncel Çalışmalar	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Malzemeler:	35
3.2. Gereçler:.....	35
3.3. Bilgisayar Programları:	36
3.4. Yöntemler	36
3.4.1. Lidokain Hidroklorür'ün Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemi	36
3.4.2. Lidokain Hidroklorür'ün HPLC ile Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu ..	37
3.4.3. Gümüş Sülfadiazin'in Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemi	40
3.4.4. Gümüş sülfadiazin'in HPLC Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	41
3.4.5. Elektro-Eğirme Çalışması Tasarımı.....	42
4. BULGULAR.....	54
4.1. Lidokain Hidroklorür'ün Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemine Ait Bulgular	54
4.2. Lidokain Hidroklorür'ün HPLC ile Miktar Tayini Yönteminin Validasyonuna Ait Bulgular.....	54
4.2.1. Doğrusallık.....	54
4.2.2. Doğruluk	55
4.2.3. Kesinlik	56
4.2.4. Stabilitate.....	57
4.2.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)	57
4.3. Gümüş Sülfadiazin'in Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemine Ait Bulgular	58

4.4. Gümüş sülfadiazin'in HPLC Miktar Tayini Analiz Yönteminin Validasyonuna Ait Bulgular.....	58
4.4.1. Doğrusallık.....	58
4.4.2. Doğruluk	59
4.4.3. Kesinlik	60
4.4.4. Stabilite	60
4.4.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)	61
4.5. Elektro-Eğirme Çalışmasına Ait Bulgular	61
4.5.1. Nanoliflerin Hazırlanmasına Ait Bulgular	61
4.6. Optimal Nanolif Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	72
4.6.1. Optimal Nanolif Formülasyonlarının Kalınlık Ölçümü Çalışmasına Ait Bulgular.....	72
4.6.2. Nanoliflerin SEM ile Karakterizasyonuna Ait Bulgular	73
4.6.3. Nanoliflerin Mekanik Özelliklerin İncelenmesine Ait Bulgular.....	78
4.6.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Analizine Ait Bulgular.....	78
4.6.5. Etken Maddelerin Çözünme Ortamı Belirlenmesine Ait Bulgular.....	87
4.6.6. Lidokain ve Gümüş Sülfadiazin'in Maksimum Çözünürlüğünü Belirleme	88
4.6.7. <i>In vitro</i> Salım çalışmalarına Ait Bulgular	88
4.6.8. Salım Kinetiklerinin Hesaplanması	92
5. TARTIŞMA	95
KAYNAKLAR	103
HAM VERİLER	111
FORMLAR	112
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	113

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Yara Çeşitleri	3
Tablo 2-2: GS'nin Mevcut Formülasyonu ve Duyarlı Bakteriler Çeşitleri	26
Tablo 2-3: GS'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	26
Tablo 2-4: LD'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	31
Tablo 3-1: PVA'nın %5 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	43
Tablo 3-2: PVA'nın %8 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	43
Tablo 3-3: PVA'nın %10 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	44
Tablo 3-4: PVA'nın %12 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	44
Tablo 3-5: PVA'nın %13 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	44
Tablo 3-6: PVA'nın %14 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	44
Tablo 3-7: PVA'nın %15 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	45
Tablo 3-8: : PU'nın %5 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	46
Tablo 3-9: PU'nın %7,5 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	46
Tablo 3-10: : PU'nın %10 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri	46
Tablo 3-11: Lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazinin olası reseptör ortam çözeltileri	51
Tablo 4-1: Lidokain hidroklorürün HPLC yöntemine ait doğrusallık çalışmasından elde edilen bulgular	54
Tablo 4-2: Lidokain hidroklorürün HPLC yöntemine ait doğruluk çalışmasından elde edilen bulgular	55
Tablo 4-3: Lidokain hidroklorürün HPLC yöntemine ait gün-içi kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular	56

Tablo 4-4: Lidokain hidroklorürün HPLC yöntemine ait günler arası kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular	56
Tablo 4-5: Lidokain hidroklorürün HPLC yöntemine stabilite çalışmasından elde edilen bulgular	57
Tablo 4-6: Gümüş sülfadiazinin HPLC yöntemine ait doğrusallık çalışmasından elde edilen bulgular	58
Tablo 4-7: Gümüş sülfadiazinin HPLC yöntemine ait doğruluk çalışmasından elde edilen bulgular	59
Tablo 4-8: Gümüş sülfadiazinin HPLC yöntemine ait gün-içi kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular	60
Tablo 4-9: Gümüş sülfadiazinin HPLC yöntemine ait günler arası kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular	60
Tablo 4-10: Gümüş sülfadiazinin HPLC yöntemine stabilite çalışmasından elde edilen bulgular	61
Tablo 4-11: PVA nanoliflerinin hazırlanması için optimum elektro-eğirme yöntem parametreleri ve çözelti konsantrasyonu	62
Tablo 4-12: PU nanoliflerinin hazırlanması için optimum elektro-eğirme yöntem parametreleri ve çözelti konsantrasyonu	68
Tablo 4-13: Optimize edilmiş nanoliflerin ortalama kalınlığı	72
Tablo 4-14: Nanolif örneklerin ortalama çap değerleri	78
Tablo 4-15: Nanolif örneklerin ortalama mekanik özellikleri	78
Tablo 4-16: Lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazin'in farklı solventler ve solvent sistemlerinde çözünürlük durumu	87
Tablo 4-17: Lidokainin salınan kümülatif miktarı (n=3).	89
Tablo 4-18: Gümüş sülfadiazin'in salınan kümülatif miktarı (n=3).	91

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Basınçlı dönme sürecinin şematik gösterimi	9
Şekil 2-2: Döner jet eğirmenin şemaları	10
Şekil 2-4: (a – c) Elle eğirme yoluyla nanolif üretim sürecinin şematik çizimleri ve ilgili fotoğrafları	11
Şekil 2-5: Eriyik Üfleme tekniğinin şematik gösterimi	12
Şekil 2-6: (a) Aşağıya doğru elektroegirme düzeneğinin şematik görünümü. (b) Yukarı doğru elektroegirme kurulumu. (c) Yatay elektroegirme kurulum	13
Şekil 2-7: Koaksiyel elektrospinning prensibi	14
Şekil 2-8: Üç eksenli elektrospinning kurulumunun şematik gösterimi	15
Şekil 2-9: Yan yana elektrospinning şematik diyagramı	15
Şekil 2-10: Çok İğneli Elektroegirme	16
Şekil2-11: (a) Temel elektropüskürtme kurulumu ve (b) Elektropüskürtme mekanizması	16
Şekil 3-1: SEM Cihazı (Versa 3D™ DualBeam™, ABD)	48
Şekil 3-2: FTIR spektroskopisi (IRAffinity-1S Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectrophotometer/ Shimadzu, Japonya)	49
Şekil 3-3: Tekstür Analizi Cihazı (TA.XT plusC/Stable Micro Systems Cihazı, İngiltere)	50
Şekil 3-4: Franz Difüzyon Hücreleri (PermeGear, ABD)	52
Şekil 4-1: Lidokain hidroklorür'ün doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisine ait grafik	55
Şekil 4-2: Gümüş sülfadiazin'in doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisine ait grafik	59

Şekil 4-3: Işık mikroskobu altında %5 PVA numunesi	62
Şekil 4-4: Işık mikroskobu altında %8 PVA numunesi	63
Şekil 4-5: Işık mikroskobu altında %10 PVA numunesi	63
Şekil 4-6: Işık mikroskobu altında %12 PVA numunesi	64
Şekil 4-7: Işık mikroskobu altında %14 PVA numunesi	64
Şekil 4-8: Işık mikroskobu altında %13 PVA nanolifleri	65
Şekil 4-9: PVA nanolifleri	65
Şekil 4-10: Işık mikroskobu altında PVA/LD nanolifleri	66
Şekil 4-11: PVA/LD nanolifleri	67
Şekil 4-12: PVA/LD Hazırlama Çalışması sırasında oluşan Taylor konisi	67
Şekil 4-13: Işık mikroskobu altında %5 PU numunesi	68
Şekil 4-14: Işık mikroskobu altında %7 PU nanolifleri numunesi	68
Şekil 4-15: Işık mikroskobu altında %10 PU nanolifleri	69
Şekil 4-16: PU nanolifleri	69
Şekil 4-17: Işık mikroskobu altında PU/GS nanolifleri	70
Şekil 4-18: PU/GS nanolifleri	70
Şekil 4-19: PU/GS Hazırlama Çalışması sırasında oluşan Taylor konisi	71
Şekil 4-20: PVA/LD katmanı	71
Şekil 4-21: PU/GS katmanı	72
Şekil 4-22: PVA nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)	73
Şekil 4-23: PVA nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği	73

Şekil 4-24: PVA/LD nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)	74
Şekil 4-25: PVA/LD nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği	74
Şekil 4-26: PU nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)	75
Şekil 4-27: PU nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği	75
Şekil 4-28: PU/GS nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)	76
Şekil 4-29: PU/GS nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği	76
Şekil 4-30: PVA/LD/PU/GS nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)	77
Şekil 4-31: PVA/LD/PU/GS nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği	77
Şekil 4-32: Lidokain hidroklorür'e ait FTIR spektrumu	79
Şekil 4-33: PVA'ya ait FTIR spektrumu	79
Şekil 4-34: LD ve PVA'nın fiziksel karışımına ait FTIR spektrumu	80
Şekil 4-35: PVA'nın nanoliflerine ait FTIR spektrumu	80
Şekil 4-36: LD ve PVA'nın nanoliflerine ait FTIR spektrumu	81
Şekil 4-37: LD, PVA nanolifleri ve LD içeren PVA nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma	81
Şekil 4-38: Gümüş sülfadiazin'e ait FTIR spektrumu	82
Şekil 4-39: PU'ya ait FTIR spektrumu	82
Şekil 4-40: PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu	83
Şekil 4-41: GS ve PU'nun fiziksel karışımına ait FTIR spektrumu	83
Şekil 4-42: GS ve PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu	84
Şekil 4-43: GS, PU nanolifleri ve GS içeren PU nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma	84
Şekil 4-44: LD/PVA/GS/PU'nun fiziksel karışımına ait FTIR spektrumu	85
Şekil 4-45: LD/PVA/GS/PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu	85

Şekil 4-46: GS içeren PU nanolifleri, LD içeren PVA nanolifleri ve LD/PVA/GS/PU nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma	86
Şekil 4-47: LD/PVA/GS/PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu	86
Şekil 4-48: GS içeren PU nanolifleri, LD içeren PVA nanolifleri ve LD/PVA/GS/PU nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma	87
Şekil 4-47: a) Lidokain Hidroklörür'e, b) LD, PVA, GS ve PVA'nın fiziksel karışımına, c) LD/PVA/GS/PU nanoliflerine, d) PVA'ya, e) LD/PVA nanoliflerine, ve g) PVA nanoliflerine ait FTIR spektrumları	87
Şekil 4-48: a) Gümüş Sülfadiazin'e, b) GS ve PVA'nın fiziksel karışımına, c) GS/PU nanoliflerine, d) PU'ya, e) LD/PVA/GS/PU nanoliflerine ve g) PU nanoliflerine ait FTIR spektrumları	88
Şekil 4-49: Silverdin'den salınan lidokain hidroklorür'ün kümülatif miktarı	90
Şekil 4-50: LD/PVA tabakasından salınan lidokain hidroklorür'ün kümülatif miktarı	90
Şekil 4-51: LD/PVA/GS/PU tabakasından salınan lidokain hidroklorür'ün kümülatif miktarı	90
Şekil 4-52: Silverdin'den salınan gümüş sülfadiazin'in kümülatif miktarı	92
Şekil 4-53: GS/PU tabakasından salınan gümüş sülfadiazin'in kümülatif miktarı	92
Şekil 4-54: LD/PVA/GS/PU tabakasından salınan gümüş sülfadiazin'in kümülatif miktarı	92

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- a/a: Ağırlık/ağırlık
- a/h: Ağırlık/hacim
- ACN: Asetonitril
- AUC: Eğri altında kalan alan
- DMF: Dimetil formamit
- FA: Fosforik Asit
- FTIR: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
- GS: Gümüş Sülfadiazin
- HPLC: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
- ICH: Uluslararası Uyum Konseyi
- IR: İnfrared
- LD: Lidokain
- logP: Yağ su partiyon katsayısı
- MA: Molekül ağırlığı
- MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon
- MTL: Miktar tayini limiti
- Na₂HPO₄: Disodyum hidrojen fosfat
- PBS: Fosfat tamponu
- PG: Propilen Glikol
- pKa: Asitlik sabiti
- PTFE: Politetrafloroetilen
- PU: Poliüretan
- PVA: Polivinil alkol
- R²: Determinasyon katsayısı
- rpm: Dakikadaki dönüş sayısı
- RSD: Relatif standart sapma
- SD: Standart sapma

- SEM: Taramalı elektron mikroskobu
- THF: Tetrahidrofuran
- TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
- TL: Teşhis limiti
- UV: Ultraviyole



ÖZET

ABUASSI, S. (2024). Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılmak Üzere Gümüş Sülfadiazin ve Lidokain İçeren Nanolif İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans. İstanbul.

Yara iyileşmesi, birbirini izleyen aşamalardan oluşan dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Akut yaralarda doku iyileşme süreci genellikle düzenli ve zamanında gerçekleşir. Ancak, kronik yaralarda iyileşme süresi daha uzun olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, elektroegirme yöntemiyle nanolif yapısındaki yara örtülerinin üretimi önem kazanmıştır. Bu yöntem, geleneksel tekniklere kıyasla birçok avantaj sunar. Nanolifler, geniş bir yüzey alanına ve üç boyutlu mikroporöz bir yapıya sahiptir. Nanometre boyutları ve rastgele yerleşimleri sayesinde ekstraselüler matris yapısını taklit edebilirler. Nanoliflerin yüksek yüzey alanı/hacim oranı, yüksek absorpsiyon kapasitelerine yol açar. Ayrıca, yaraları bakteriyel geçiş ve dehidrasyondan etkili bir şekilde korur. Nanoliflerin esnekliği ve şekillendirilebilirliği, bölgesel uygulamalar için avantaj sağlar. Bu lifler, yara örtüsü için uygun olan dokunmamış formda üretilir ve yara koruma ile terapötik ajanların lokal uygulanmasını sağlar.

Bu çalışmanın amacı, antibiyotik olan gümüş sülfadiazin (GS) ve lokal anesteziye olan lidokain HCl (LD) içeren ve kontrollü salım profillerine sahip elektrospun nanolif formülasyonları geliştirmek ve bu formülasyonları topikal ilaç taşıyıcı sistemler olarak değerlendirmektir.

Bu çalışmada, gümüş sülfadiazin ve lidokain HCl içeren nanolifler, poli(vinil alkol) (PVA) ve poliüretan (PU) polimerleri ile elektro-eğirme yöntemiyle üretildi. Her iki maddenin in vitro salım profilleri Franz difüzyon hücresi kullanılarak test edildi. Ayrıca, nanoliflerin karakterizasyonu (Tekstüre profili, SEM ve FTIR analizleri) yapıldı.

Sonuçlar, gümüş sülfadiazin ve lidokain içeren nanoliflerin mevcut dozaj formlarına kıyasla daha kontrollü ilaç salım profilleri sunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, geliştirilen formülasyon mevcut seçeneklere kıyasla daha iyi bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Elektoreğirme, Nanolifler, Lidokain, Gümüş sülfadiazin, Yara ve Yanık örtüsü

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 39572

ABSTRACT

Abuassi, S. (2024). Development of Nanofiber Drug Delivery Systems Containing Silver Sulfadiazine and Lidocaine for Use in Wound and Burn Treatment. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology. Master's Thesis. İstanbul.

Wound healing is a dynamic and complex process consisting of sequential phases. In acute wounds, the tissue healing process is typically regular and timely. Conversely, chronic wounds exhibit prolonged healing times. Recent studies have emphasized the significance of using the electrospinning method to produce nanofiber-based wound dressings. This method offers several advantages over traditional techniques. Nanofibers, due to their formation, possess a large surface area and a three-dimensional microporous structure. Their nanometer size and random arrangement enable them to mimic the extracellular matrix. The high surface area-to-volume ratio of nanofibers results in superior absorption capabilities. They effectively protect wounds from bacterial infiltration and dehydration. Additionally, the flexibility and shapeability of the nanofibers provide benefits for site-specific applications. These fibers are produced in a non-woven form, suitable for wound dressings, allowing for both wound protection and localized application of therapeutic agents.

The aim of this study is to develop electrospun nanofiber formulations containing silver sulfadiazine (GS), an antibiotic, and lidocaine HCl (LD), a local anesthetic, with controlled release profiles, and to evaluate these formulations as topical drug delivery systems. In this study, nanofibers incorporating silver sulfadiazine and lidocaine HCl were created using electrospinning of poly(vinyl alcohol) (PVA) and polyurethane (PU) polymer blends. The *in vitro* release profiles of these substances were assessed using a Franz diffusion cell apparatus. Additionally, the nanofibers were characterized through Texture, SEM and FTIR analyses.

The results demonstrated that the nanofibers containing silver sulfadiazine and lidocaine offer more controlled drug release profiles compared to existing dosage forms, suggesting that the developed formulation could be a superior alternative to current options.

Key Words: Electrospinning, Nanofibers, Lidocaine, Silver sulfadiazine, Wound and burn dressing

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 39572

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdeal yara örtüsü, yaranın iltihap veya iz bırakmadan iyileşmesini sağlayan pansumandır. Bu, yalnızca yara ortamının nemli olması ile sağlanabilir. İdeal örtüsünün özellikleri şunlardır: 1) yaranın etrafındaki nemi kontrol eder (A. Agarwal et al. 2011), 2) yara ile çevre arasında gaz değişimini sağlar (Rezvani Ghomi et al. 2019), 3) fazla eksüdatları emer, 4) çevresindeki mikroorganizmalardan koruma sağlar, 5) doku nekrozunu azaltır, 6) makul bir mekanik dayanıklılığa sahiptir (A. Agarwal et al. 2011), 7) kolayca değiştirilebilir ve çıkarılabilir, 8) biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir, elastik ve toksik olmayan, 9) ağrıyı hafifletir ve 10) makul bir fiyat aralığında olmalıdır (Rezvani Ghomi et al. 2019; Domb and Khan 2014; Kokabi, Sirousazar, and Hassan 2007).

Deri, geniş yüzey alanı nedeniyle yerel ilaç uygulaması için avantajlı bir yol olarak kabul edilir. Topikal ilaç uygulamasının temel amacı, genellikle yerel bir etki sağlamaktır. Bu, (a) sistemik olarak uygulanması gereken ilaçların gereksinimini potansiyel olarak ortadan kaldırabilir, (b) hedef bölgeye (deri) ulaşmak için gereken toplam dozu minimize edebilir ve (c) hedef dışı yan etkileri azaltabilir. Topikal dermatolojik ürünler arasında cilt antibakteriyel tedavileri, güneş kremleri, keratolitik ajanlar, lokal anestezikler, antiseptikler ve cilt hastalıkları için anti-inflamatuar ajanlar bulunmaktadır (Goyal et al. 2016).

Gümüş sülfadiazin (GS), sülfonamid antibakteriyel sınıfına ait, deri bakteriyel enfeksiyonları ve dış kontaminasyona karşı etkili koruma sağlayan bir antimikrobiyal ajandır ve gümüş nitrat ile sodyum sülfadiazin'in bir kombinasyonudur (Cho et al. 2002; Church et al. 2006).

Lidokain, bir amino amid lokal anestezik olup hem analjezik hem de antihiperaljezik etkiler göstermiştir. Lidokain, ağrıyı yönetmek için yaralarda sıkça kullanılan bir lokal anestezik maddedir (Shah, Votta-Velis, and Borgeat 2018). Topikal olarak uygulandığında, etkilenen bölgede sinir sinyallerini geçici olarak blok ederek rahatsızlığı hafifletir ve yara bakım sürecini kolaylaştırır (Gerding, D. N., & Maki, D. G. 2005). Hafif travmalarda veya ameliyat sırasında lokal anestezik olarak yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (Baek et al. 2020). Hızlı başlangıç, sürekli etki ve minimal sistemik toksisite ile karakterizedir (Pathak and Nagarsenker 2009).

Bu çalışma, lidokain ve gümüş sülfadiazin içeren nanoliflerin geliştirilmesi, optimize edilmesi ve piyasada bulunan Silverdin Plus ile karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Çalışmanın nihai hedefi, lidokainin hızlı salımını ve gümüş sülfadiazin'in uzatılmış salımını sağlamaktır. Nanoliflerin geliştirilmesi ve optimize edilmesi, aktif bileşenlerin nanolifler üzerindeki etkilerini, çekme dayanımını ve in vitro ilaç salım profillerini değerlendirmek amacıyla elektroegirme tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara ve Yanık Olguları

Yara, cildin savunma işlevlerindeki bir bozulmadır. Epidermisin yapısındaki bütünlüğün kaybı, temel bağ dokusunun kaybıyla birlikte veya olmaksızın, cilde verilen termal veya fiziksel hasarın doğrudan bir sonucudur (Rezvani Ghomi et al. 2019; Dhivya, Padma, and Santhini 2015). Bu nedenle cilt hasarı, bakterilerin girip yerel (yara enfeksiyonu) veya sistemik (sepsis) inflamasyon ve enfeksiyona neden olabileceği bir açıklık oluşturur. Vücut yüzeyinin %10'undan daha büyük yaralar, potansiyel olarak hayatı tehdit edici ekstraselüler sıvı kaybına yol açabilir (Church et al. 2006). Cilt yaralanmaları, yara türü, zamanı ve derinliğine göre Tablo 2-1'de gibi sınıflandırılabilir (Percival 2002):

Tablo 2-1: Yara Çeşitleri

Yara türü	Zamanlama	Yara derinliği
Kesme	Akut < 6sa	Yüzeysel
Yanık	Erken < 24sa	Derin
Avülzyon	Geç > 24sa	Tam kalınlık
Ezilme		
Kirlenmiş		

Yaranın şiddetinden bağımsız olarak, profesyonel yara bakım önerilerine göre derhal ilgilenmek hayati öneme sahiptir (Rezvani Ghomi et al. 2019). Yara örtülerinin yara yönetimindeki rolü, kontaminasyon ve enfeksiyonu önlemek için fiziksel bir bariyer oluşturmak ve yara iyileşmesini destekleyen ve hızlandıran bir yara ortamı sağlamaktır. İyi bir yara örtüsü yara ile yapışmaz, gaz alışverişine izin verir ve yara içindeki nemi korur (Milne and Penn-Barwell 2020). Değişken kalınlık ve şiddetteki yaraların onarımı, insan yaşamı boyunca meydana gelen en hayati, etkileşimli ve zorlu süreçlerden biridir. İnsan vücudunun farklı kısımları (örneğin, hücre dışı matris molekülleri, aracı maddeler, fibroblast ve keratinositler ile infiltre edici lökosit alt tipleri), hasarlı dokunun bütünlüğünü onarmak ve kaybolan dokuyu yeniden oluşturmak için karmaşık bir etkileşim içindedir. Bu amaçla yara iyileşimi, inflamasyon,

proliferasyon ve olgunlaşma olmak üzere üç sürekli evreden oluşur. Yara iyileşme süreci yerel ve sistemik faktörlerden etkilenir. Bir yandan radyasyon, hipotermi, enfeksiyon, doku oksijen gerilimi ve ağrı dahil olmak üzere yerel faktörler yara üzerinde doğrudan etkilidir. Öte yandan sistemik faktörler, bireyin yara iyileştirme kapasitesini etkileyen sağlık durumunun genişliğini ifade eder. Ayrıca, kötü beslenme, protein vitamin mineral eksikliği ve yaş, iyileşme sürecini uzatabilecek diğer faktörlerdir (Rezvani Ghomi et al. 2019).

Bir yanık, epitel dokusunun fonksiyonunu bozarak oluşan bir travmatik yara türüdür. Bu durum, sadece akut şiddeti nedeniyle değil, aynı zamanda hastada uzun vadede yaratabileceği önemli etkiler nedeniyle de ciddi bir problemdir. Yanıklar, yüksek bakteri kolonizasyonu riski, önemli miktarda ölü doku bulunması, su ve kan kaybı, iyileşme tamamlanana kadar uzun süre açık kalma potansiyeli ve yarayı kapatmak için sıklıkla doku hareketliliği gerektirmesi gibi nedenlerle özellikle sorunludur (Hissae Yassue-Cordeiro et al. 2019). Yanık yaraları, derinlik, neden ve etkilenen vücut yüzeyinin yüzdesi gibi faktörlere göre sınıflandırılır ve bu faktörler yanığın ciddiyetini belirler. Yanıklar, genellikle "yarı kalınlık" veya "tam kalınlık" olarak kategorize edilir. Yarı kalınlık yanıkları, epidermis ve dış dermis tabakalarına zarar verirken, çoğu appendaj yapısı sağlam kalır, bu da hızlı bir iyileşme (10–14 gün) ve minimum iz riski ile sonuçlanır. Buna karşılık, tam kalınlık yanıkları, tüm deri katmanlarını yok eder ve genellikle uygun iyileşme için cerrahi müdahale gerektirir. Bu tür yanıklar genellikle geniş doku hasarı ve daha uzun bir iyileşme süresi (3–6 hafta) ile ilişkilidir ve hipertrofik iz oluşma olasılığı daha yüksektir (Żwierzeł et al. 2023).

2.2. Yara ve Yanıkta Üreyen Mikroorganizmalar

Yara iyileşme sürecinin hızını ve etkinliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri yara enfeksiyonunun türüdür. Tüm yaralar, cildin saprofit mikroflorasının bir parçası olan mikroorganizmalarla kontamine olmuştur ve bu mikroorganizmaların türü ve miktarı yaradan diğerine değişiklik gösterebilir (Tanriseven 2018). Yara yönetiminde, yaranın kökeni, vücut bölgesi, büyüklüğü ve süresi gibi bazı önemli faktörlerin dikkate alınması gerekir, çünkü bunlar yara enfeksiyonu üzerinde etkilidir. Yara enfeksiyonu, mikroorganizmaların patojenitesi ve virülansı ile konakçının bağışıklık yeterliliğine bağlıdır ve enfeksiyonun klinik belirtileri, erytema, ağrı, hassasiyet, sıcaklık, ödem, selülit ve apseler/pus gibi durumlarla belirlenir. Bu nedenle,

yara enfeksiyonu aktif bir hastalığa yol açar ve yara iyileşme sürecini geciktirme olasılığı taşır (Bessa et al. 2015).

Yara ve yanık dokusunda mikroflora değişimleri incelendiğinde, ilk 48 saat içinde Gram (+) mikroorganizmaların kolonize olduğu görülmektedir. Bunu takiben, 20 günlük bir dönemde Gram (+) mikroorganizmaların yerini Gram (-) mikroorganizmalar almaya başlar ve bu mikroorganizmalar yara dokusuna hızla invazyon yaparak kolonizasyonu artırır. Özellikle, bakteri yoğunluğu doku başına 10^5 CFU'yu geçtiğinde enfeksiyon subkutan dokulara yayılabilir ve derinleşebilir. Stafilocoklar, insan ve diğer memelilerin deri ve mukoz membranlarında yaygın olarak bulunan kolonizörlerdir. Staphylococcus epidermidis, daha önce insan derisinde kommensal olarak kabul edilirken, son yıllarda önemli fırsatçı patojenler arasında yer almaktadır.

Lucinda J. Bessa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 217 enfekte yaradan toplamda 28 farklı tür izole edilmiştir. En sık tespit edilen bakteriyel tür Staphylococcus aureus (%37) olup, bunu Pseudomonas aeruginosa (%17), Proteus mirabilis (%10), Escherichia coli (%6) ve Corynebacterium spp. (%5) takip etmektedir. 59 (%27,1) örnekte polimikrobiyal enfeksiyon bulunmuş ve bu enfeksiyon genellikle iki türden oluşmuştur. En yaygın kombinasyon S. aureus/P. aeruginosa'dır (Bessa et al. 2015).

2.3. İdeal Yara Örtüsünün Özellikleri

İdeal yara örtüsü, yaranın iltihap veya iz bırakmadan iyileşmesini sağlayan pansumandır. Bu, yalnızca yara ortamı nemli olduğunda başarılabilir. İdeal pansumanın özellikleri şunlardır: 1) yaranın etrafındaki nemi kontrol eder (A. Agarwal et al. 2011), 2) yara ile çevre arasında gaz değişimini sağlar (Rezvani Ghomi et al. 2019), 3) fazla eksüdatları emer, 4) çevresindeki mikroorganizmalardan koruma sağlar, 5) doku nekrozunu azaltır, 6) makul bir mekanik dayanıklılığa sahiptir (A. Agarwal et al. 2011), 7) kolayca değiştirilebilir ve çıkarılabilir, 8) biyoyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir, elastik ve toksik olmayan, 9) ağrıyı hafifletir ve 10) makul bir fiyat aralığında olmalıdır (Rezvani Ghomi et al. 2019; Domb and Khan 2014; Kokabi, Sirousazar, and Hassan 2007).

2.4. Topikal İlaç Salım Sistemleri

Deri, geniş yüzey alanı nedeniyle ilaç uygulaması için avantajlı bir yol olarak kabul edilir. Topikal ilaç uygulamasının temel amacı, genellikle lokal bir etki

sağlamaktır. Bu, (a) sistemik olarak uygulanması gereken ilaçların gereksinimini potansiyel olarak ortadan kaldırabilir, (b) hedef bölgeye (deri) ulaşmak için gereken toplam dozu minimize edebilir ve (c) hedef dışı yan etkileri azaltabilir. Topikal dermatolojik ürünler arasında cilt antibakteriyel tedavileri, güneş kremleri, keratolitik ajanlar, lokal anestezipler, antiseptikler ve cilt hastalıkları için anti-inflamatuar ajanlar bulunmaktadır (Goyal et al. 2016).

2.4. Nanolifler

Nanolifler, çapları 50-1000 nm arasında değişen, yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve poroziteye sahip yapılardır (Panthi et al. 2015). Son yıllarda, bu özelliklerinden dolayı yara örtü materyali ve kontrollü ilaç salım sistemi olarak yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Abdul Hameed et al. 2023). Yara örtüsü olarak kullanılan nanoliflerin gözenek boyutları 500 nm ile 1 µm arasında değişmektedir (Panthi et al. 2015). Nanolifler, yüksek esneklikleri sayesinde birden fazla etken maddeyi aynı anda taşıyabilme kapasitesine sahiptir (S. Agarwal, Wendorff, and Greiner 2008; Abdul Hameed et al. 2023).

Günümüzde nanolif iskeletleri, doku yenilenmesi ve kontrollü ilaç veya büyüme faktörü salımı için gerekli olan yüksek porozite, geniş yüzey alanı, biyouyumluluk ve uygun mekanik özellikler gibi birçok avantajlı özellik sunmaktadır (Rasouli et al. 2019; Panthi et al. 2015). Nanolifler, biyobozunur veya biyobozunmayan malzemeler seçimi ile ilaç salım kinetiği üzerinde hassas kontrol sağlama olanağı tanır, bu da onların ilaç taşıma uygulamalarındaki faydasını artırır (Rasouli et al. 2019). Ayrıca, nanolifler, enzimlerin, antimikrobiyal peptidlerin, antibiyotikler ve büyüme hormonlarının immobilize edilmesi veya yüklenmesi için kullanılabilir (Rasouli et al. 2019).

Nanolifler, yüksek derecede bağlı porozite (yüzde 60-90), mükemmel emicilik, dengeli nem seviyeleri ve gaz geçirgenliği ile doğal ekstraselüler matrisi taklit eden bir yapı sunar ve yaraları dışsal enfeksiyonlardan koruyacak uygun bir ortam sağlar (Unnithan et al. 2012). Bioaktif bileşenlerin nanoliflere yüklenmesi, enfeksiyonları tedavi etmeyi, bakteriyel biyofilm oluşumunu önlemeyi, ilaç salımını uzatmayı ve yara iyileşme süresini kısaltmayı destekler (Rasouli et al. 2019). Nanolifler, yara iyileşmesini teşvik etmek, hemostaz sağlamak, cilt yenilenmesini desteklemek ve diyabetik ülserlerin tedavisinde kullanılır (Kumar et al. 2023). Nanolifler, yapılarında daha fazla

nem tutar ve iyileşme sürecinde yaranın yüzeyini ıslak tutarak nanoliflerin yaranın yüzeyine yapışmasını önler (Rasouli et al. 2019). Ayrıca, gözenekli nanolif ağı, oksijenin yara yüzeyine daha kolay diffüzyonuna olanak tanır (S. Agarwal, Wendorff, and Greiner 2008).

2.4.1. Nanolif Türleri

Elektroeğirme, çeşitli nanoliflerin üretilmesinde dikkate değer bir esneklik sunar. Bu lifler, bileşimlerine göre genel olarak üç kategoriye ayrılabilir:

1. **İnorganik Nanolifler:** Temel olarak inorganik malzemelerden (metaller, seramikler, metal oksitler) oluşan bu lifler, olağanüstü termal kararlılık, iletkenlik ve mekanik dayanıklılık özelliklerine sahiptir (Lei et al. 2020; Sun et al. 2019).
2. **Organik Nanolifler:** Doğal veya sentetik polimerlerden yapılan lifler, biyoyumlulukları, ayarlanabilir bozunma oranları ve işlevsel çok yönlülükleri nedeniyle biyomedikal alanda yüksek değere sahiptir (Ghanbari et al. 2022; Sun et al. 2019). Elektroeğirme, her biri özel biyomedikal uygulamalar için benzersiz özellikler sunan kollajen, kitosan, selüloz ve hiyaluronik asit gibi çeşitli doğal polimerlerden yararlanır. Doğal polimerler yenilenebilir, çevre dostu ve genellikle biyolojik olarak parçalanabilir niteliktedir. Bununla birlikte, sentetik polimerler çok yönlülükleri ve onları çözebilecek geniş bir çözücü yelpazesi nedeniyle daha yaygın olarak kullanılır. Bu polimerler, özelleştirilmiş özelliklere sahip çeşitli nanolifler ve kompozit malzemeler oluşturulmasına olanak tanır. PVP/PLA ve polianilin/PS gibi çok bileşenli nanolifler, belirli mekanik ve biyolojik işlevler için tasarlanabilir. Doğal ve sentetik polimerlerin birleştirilmesi, bireysel polimerlerle ilişkili zorlukların üstesinden gelerek lif özelliklerini artırabilir. Örnekler arasında kitosan/PLA ve kollajen/PLA kompozitleri yer alır. Bu ileri düzey lifler, biyomedikal ve biyoaktif moleküllerin kontrollü salım uygulamaları için uygundur (Sun et al. 2019).
3. **İnorganik/Organik Nanolifler:** Bu kompozit lifler, hem inorganik hem de organik malzemelerin avantajlarını birleştirerek araştırmacıların çeşitli amaçlar için belirli işlevselliklere sahip lifler tasarlamalarını sağlar (Sun et al. 2019).

Eczacılık ve biyomedikal alanlarında, organik ve inorganik/organik nanolifler, benzersiz özellikleri nedeniyle büyük bir potansiyele sahiptir:

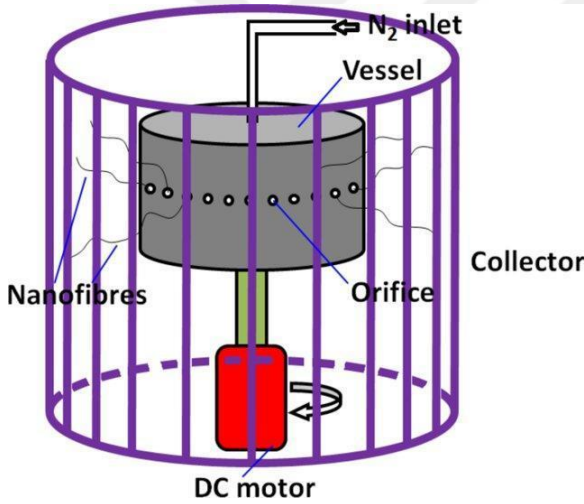
- Kontrollü İlaç Salımı: İlaçların bu lifler içinde kapsüllenmesi, tedavi etkinliğini artırarak sürekli salım sağlar (Bhardwaj and Kundu 2010).
- Biyolojik Örtüler: Hücre dışı matrisi taklit eden bu nanolifli yapılar, hücre büyümesini ve doku yenilenmesini teşvik ederek yaraların iyileşmesinde değerli hale gelir (Aderibigbe 2022).
- Doku Onarımı: Belirli hücreler veya biyoaktif moleküller eklenerek, bu lifler doku onarımı ve yenilenmesini kolaylaştıracak şekilde tasarlanabilir (Smith et al. 2020).
- Enzim İmmobilizasyonu: Nanolifler içinde immobilize edilen enzimler, yeniden kullanılabilirlik ve artırılmış stabilite sunarak çeşitli biyokatalitik süreçler için değerli hale gelir (Sun et al. 2019; Smith et al. 2020).

2.4.2. Nanolif Hazırlama Yöntemleri

Nanoteknoloji, küçültme alanında en hızlı büyüyen alanlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Bu teknoloji, nanometre ölçeğinde materyallerin benzersiz özelliklerinden yararlanır; bu özellikler arasında yüksek yüzey alanı, belirli yüzey kimyası, ayarlanabilir yüzey enerjisi (ıslatılabilirlik ve serbest enerji) ve iyi tanımlanmış yüzey fiziği (topografi ve pürüzlülük) bulunmaktadır (Parham et al. 2022). Bu özellikler, nanoteknolojiyi ilaç salımı, kemik doku mühendisliği, cilt yenilenmesi, biyoadhesifler ve antibakteriyel/antimikrobiyal tedaviler gibi biyomedikal uygulamalar için son derece cazip kılmaktadır (Aderibigbe 2022). Araştırmacılar, özellikle deride doku mühendisliği alanında ilaç yüklü nanolif iskelelere büyük ilgi göstermektedir. Bu iskeleler, özel ihtiyaçlara göre uyarlanabilme, etkin ilaç salımı ve hasarlı doku onarımını destekleyen biyoyumumluluk gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır (Aderibigbe 2022). Bu ilaç yüklü nanoliflerin üretilmesi için birkaç yöntem geliştirilmiştir; bunlar arasında basınçlı döndürme, rotatif jet üfleme, el ile eğirme, eriyik püskürtme ve elektro-eğirme yer almaktadır (Aderibigbe 2022).

2.4.2.1. Basınçlı Döndürme (BP)

Basınçlı döndürme (BP), basitlik ve çok yönlülük arasında denge sağlayan, nanolif üretimi için umut verici bir teknik olarak ortaya çıkmaktadır. Elektro eğirme yöntemi aksine, PG yüksek voltajlı bir kurulum gerektirmez. Bunun yerine, santrifüj kuvveti ve basınçlı gaz akışının bir kombinasyonunu kullanır. Polimer çözeltisi (veya bazen ergisi), küçük gözeneklere sahip dönen bir kap içerisine yüklenir. Kap yüksek hızda dönerken, çözelti basınçlı gaz ile gözeneklerden dışarı itilir. Basınçlı gaz akışı aynı zamanda polimer çözeltisini gererek kurutur ve gözeneklerden çıkarken nanolifler oluşturur. PG, yüksek üretim oranları potansiyeli ve diğer bazı tekniklere kıyasla daha geniş bir malzeme yelpazesini işleme kapasitesi dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunar. Ek olarak, araştırmacılar lif çapı, morfoloji ve hizalamasını kontrol etmek için basınç, dönüş hızı ve çözelti özellikleri gibi parametreleri manipüle edebilirler. Bu kontrol seviyesi, ilaç taşıma, filtrasyon ve doku mühendisliği gibi alanlarda uygulamalar için PG'yi çekici kılmaktadır (Mahalingam et al. 2020).

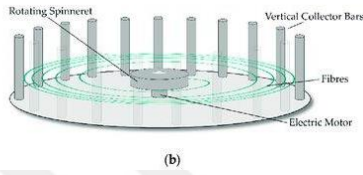


Şekil 2-1: (Basınçlı dönme sürecinin şematik gösterimi, (Amir 2019))

2.4.2.2. Dönüslü jet eğirme (RJS)

Dönüslü jet eğirme (RJS), nanolif sentezi için çok yönlü ve yüksek verimli bir tekniktir. Elektro eğirmenin elektrik alanına dayalı olmasının aksine, RJS santrifüj kuvvetini kullanır. Bir polimer çözeltisi bir hazneye beslenir ve ardından basınçlı gazla küçük bir orificiye itilir. Polimer çözeltisi orificiye çıkışında, yüksek hızlı dönen bir başlık tarafından oluşturulan santrifüj kuvveti çözelti jeti ince nanoliflere dönüştürür. Bir çözücü buharlaşma süreci nanolifleri katılaştırır ve bunlar daha sonra bir toplayıcı

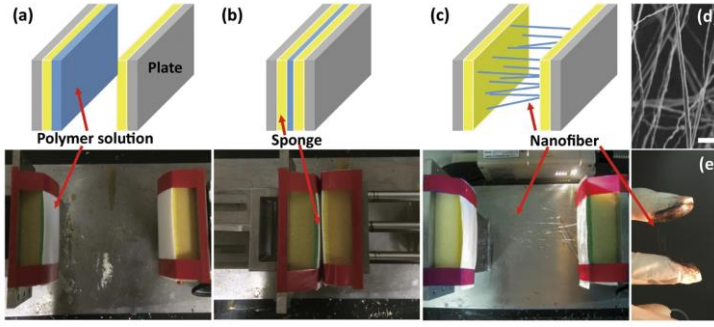
üzerine biriktirilir. RJS, elektriksel döndürme yöntemine kıyasla daha geniş bir polimer çözeltisi yelpazesini (düşük iletkenliğe sahip olanlar dahil) işleme kapasitesi gibi çeşitli avantajlar sunar. Ek olarak, RJS, lif çapı ve morfolojisi üzerinde dönüş hızı, çözelti özellikleri ve toplayıcıya olan mesafe gibi parametreleri ayarlayarak iyi bir kontrol sağlar. Bu teknik, filtrasyon, yara pansumanları ve doku mühendisliği gibi alanlarda nanoliflerin büyük ölçekli üretimi için özellikle umut vericidir (Rogalski, Bastiaansen, and Peijs 2017).



Şekil 2-2: Döner jet eğirmenin şemaları (b); Nanoliflerin üretimindeki tekniğin temel bileşenlerini belirlemektedir, (Rogalski, Bastiaansen, and Peijs 2017)

2.4.2.3. El iplik çekme (handspinning)

El iplik çekme, nanolif üretimi için temel bir teknik olup basit ve düşük maliyetli bir yaklaşım sunmaktadır. Bu teknik karmaşık ekipman gerektirmez ve temel akışkanlık prensiplerine dayanır. Bir iğne ile donatılmış bir şırınga içerisine polimer çözeltisi yüklenir. Şırınganın pistonuna manuel olarak uygulanan basınç ile polimer çözeltisi iğneden dışarı itilir. Çözelti iğneden çıkarken yüzey gerilimi ve hava direnci nedeniyle incelerek, çözelti özellikleri ve işlem parametreleri optimize edildiğinde potansiyel olarak nanolifler oluşturur. El iplik çekme basitlik ve uygun fiyatlılık açısından avantajlar sunmasına rağmen sınırlamaları vardır. Diğer tekniklere kıyasla lif çapı ve morfolojisi daha az hassas şekilde kontrol edilir ve üretim hızı önemli ölçüde düşüktür. Bununla birlikte, el iplik çekme, yeni malzemelerin ilk keşfi veya eğitim amaçları için değerli bir araç olmaya devam etmektedir (H. Lee et al. 2016).

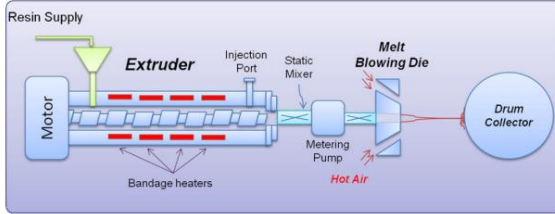


Şekil 2-4: (a – c) Elle eğirme yoluyla nanolif üretim sürecinin şematik çizimleri ve ilgili fotoğrafları; (d) elle dokunmuş bir nanolifin temsili SEM görüntüsü (ölçek çubuğu = 10 μ m); (e) iki parmak kullanılarak el yapımı, CNT ile güçlendirilmiş nanolifleri gösteren fotoğraf, (H. Lee et al. 2016)

2.4.2.4. Eriyik üfleme (Melt Blowing (MB)) Yöntemi

Eriyik üfleme, yüksek miktarda nanolif üretmek için iyi yerleşmiş ve verimli bir tekniktir. Bir kalıptan ekstrüde edilmiş eriyik bir polimeri gerdirmek (uzatmak ve inceltmek) için sıcak, yüksek hızlı bir hava akımı kullanır. Hava akımı, polimer jeti hızla soğutur ve gererek, hareketli bir ekran üzerinde toplanan kesintisiz bir örme olmayan nanolif ağı oluşturur. Bu teknik, basitliği, yüksek üretim hızı ve geniş bir ticari termoplastik polimer yelpazesıyla uyumluluğu sayesinde büyük ölçekli nanolif üretimi için çeşitli avantajlar sunar. Bununla birlikte, eriyik üfleme ile elde edilebilen lif çapı ve morfolojisi, elektrodüzenleme gibi tekniklere kıyasla daha az hassas bir şekilde kontrol edilebilmektedir. Eriyik üfleme ile üretilen nanolif matlar, verimli üretim ve değerli özellikler bakımından benzersiz bir kombinasyon sunar. Diğer nanolif imalat yöntemlerinin aksine, eriyik üfleme özel katkı maddeleri veya bağlayıcılar gerektirmez ve lifler kendiliğinden bağlanmış bir örme olmayan mat oluşturarak ek termal bağlama adımlarına ihtiyaç duyulmasını ortadan kaldırır. Diğer ekstrüzyon işlemlerine benzer şekilde, temel polimere çeşitli katkı maddeleri dahil edilerek belirli işlevler uyarlanabilir. Ortaya çıkan eriyik üfleme matları, orta derecede sertlik ve ayarlanabilir geçirgenlik ile birlikte yüksek yüzey alanı/ağırlık oranına sahiptir. Bu özellikler, cerrahi örtüler, önlükler ve koruyucu giysiler gibi yüksek kaliteli filtrasyon gerektiren uygulamalar için ideal hale getirir. Filtrasyonun ötesinde, eriyik üfleme ile üretilen örme olmayan kumaşlar, ilaç taşıma, membran ayırma, batarya bileşenleri, cilt ve yara pansumanları ile güçlendirilmiş kompozitler gibi çeşitli alanlarda faydalı

bulunmaktadır. Özellikle, eriyik üfleme teknolojisi, yüz maskelerinde birincil filtrasyon ortamı olarak görev alarak COVID-19 pandemisine karşı mücadelede kritik bir rol oynamıştır (Kara and Molnár 2022; Gereffi 2020).



Şekil 2-5: Eriyik Üfleme tekniğinin şematik gösterimi, (Hassan et al. 2013)

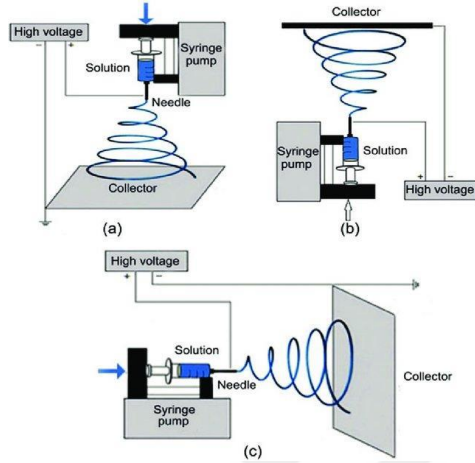
2.5. Elektroğirme (Electrospinning)

Elektroğirme, nanolif üretmek için basit, kullanıcı dostu ve düşük maliyetli bir süreçtir. İlk olarak 1900 yılında Cooley tarafından patentlenen elektroğirme, son 20 yılda nanolif ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği iskeleleri, filtrasyon membranları, biyosensörler ve enzim immobilizatörleri dahil olmak üzere tıbbi uygulamalarda kullanılmak üzere popülerlik kazanmıştır (Goyal et al. 2016; Patel and Gundloori 2023).

Elektroğirmede, sıvı içerisine yükler indüklenmesi için polimer sıvısına yüksek voltaj uygulanır. Sıvı içerisindeki yükler kritik bir miktara ulaştığında, iğne ucu üzerindeki damlacıktan bir sıvı jeti patlayarak Taylor koni oluşumuna neden olur (Haider, Haider, and Kang 2018; Ramakrishna et al. 2005). Üretilen liflerin çapı 2 nm ile 5 µm'den büyüktür, ancak literatürde en yaygın olarak yaklaşık 10 ila birkaç yüz nanometre arasında lif çapları bildirilmektedir (Verreck et al. 2003).

Elektroğirme işlemi, hem doğal polimerler (örneğin kitosan, fibronektin, jelatin, kollajen, ipek, etil selüloz) hem de sentetik polimerler (örneğin PLA, PGA, PLGA, tirozin türevi polikarbonatlar, polikaprolakton, poliüretan, poli(vinil pirolidon), poli(vinil alkol)) olmak üzere geniş bir çözelti yelpazesinden nanolif üretmek için kullanılabilir. Bu polimerlerin kombinasyonları da süreçte dahil edilebilir (Goyal et al. 2016). Elektroğirme ile üretilen lif matlar, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların verimli olarak teslim edilmesini sağlayan yüksek yüzey alanı-hacim oranlarına sahiptir (Bhardwaj and Kundu 2010). İlaç salım profilinin, ilaç-polimer oranı, lif çapı, morfoloji ve/veya gözeneklilik gibi çeşitli parametrelerin modüle edilmesiyle spesifik klinik uygulamaya uygun hale getirilmesi mümkündür (Verreck et al. 2003).

Elektroeğirme ile üretilen lif matlar, süregelen salım sağlamakta olup bu sayede topikal uygulama sıklığı azaltılarak hasta uyumu artırılmaktadır. Nanolif ağlar, şekillendirilebilir olmaları sayesinde topikal ilaç taşıma uygulamaları için uygundur. Lif matlar, ilaç salan yara tedavisi teknolojisinin bir parçası olarak yara pansumanlarına dahil edilebilmektedir (Goyal et al. 2016).



Şekil 2-6: (a) Aşağıya doğru elektroeğirme düzeneğinin şematik görünümü. (b) Yukarı doğru elektroeğirme kurulumu. (c) Yatay elektroeğirme kurulumu, (Alghoraibi 2018).

Elektroeğirme, kullanılan sıvıya göre çözelti elektroeğirme ve eriyik elektroeğirme olmak üzere iki ana türe ayrılır (Patel and Gundloori 2023).

2.5.1. Eriyik elektroeğirme

Genellikle daha yüksek üretim hızları sunar ve çözücü kullanılmadığı için çevre dostu ve ucuz bir yöntem sayılır. Ancak, eriyik elektroeğirme, işlenebilen polimerlerin sayısı bakımından daha sınırlıdır (Nayak, Padhye, and Arnold 2017; Bhattarai et al. 2018). Genellikle eritilmiş elektroeğirme birimi kullanılarak elde edilen nanoliflerin ortalama çapı 10 ila 50 μm arasında değişmektedir. Polietilen tereftalat (PET), polipropilen ve polietilen (PE) gibi polimerler, eriyik elektroeğirme teknikleri kullanılarak incelenmektedir (S. Lee and Obendorf 2006). Eriyik elektroeğirmenin çözelti elektroeğirmeye göre belirgin avantajları olmasına rağmen, polimerle ilgili düşük elektrik iletkenliği ve yüksek viskozite gibi içsel zorluklar nedeniyle ekipmanda

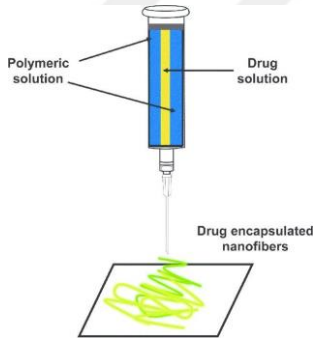
elektriksel deşarj problemi gibi sınırlamalarından dolayı çok az çalışma yapılmıştır (Patel and Gundloori 2023; Nayak, Padhye, and Arnold 2017).

2.5.2. Çözelti elektroğirme (solution electrospinning)

Elektroğirmenin diğer bir tipidir (Patel and Gundloori 2023). Çözeltiler, geniş çeşitlilikte polimerik malzeme kullanma, daha düşük enerji tüketimi ve hazırlanan liflerin üstün mekanik, optik ve elektriksel özellikleri avantajlarına sahiptir (Bhattarai et al. 2018). Çözelti elektroğirme yöntemi, termal olarak kararlı olmayan ve erime işlemi sırasında bozulan polimerler için nanolif üretmek amacıyla tercih edilmektedir (Patel and Gundloori 2023). Elektroğirme prosesinde kullanılan iğne ve nozüllerin tipine ve sayısına bağlı olarak üç tipe de ayrılabilir:

2.5.3. Koaksiyel Elektroğirme

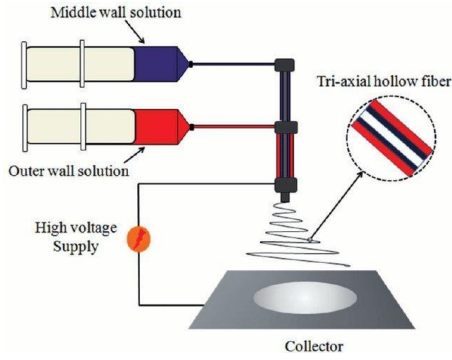
Kontrollü ilaç salım uygulamaları için ideal olan, fonksiyonel malzemelerin (örn. ilaçlar) destekleyici bir kabuk içinde kapsüllenmesini sağlayan iki iğneli bir sistem kullanır.



Şekil 2-7: Koaksiyel elektrospinleme prensibi, (Alghoraibi 2018)

2.5.4. Üç Eksenli Elektroğirme

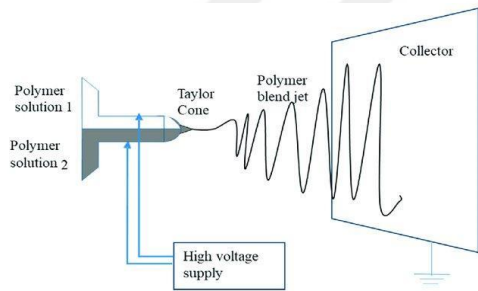
Üç iğneyi birleştirerek koaksiyel konsepti genişletir, iki farklı çekirdek malzemenin tek bir nanolif içinde birlikte kapsüllenmesine olanak tanır ve işlevler üzerinde daha fazla kontrol sunar.



Şekil 2-8: Üç eksenli elektrospinning kurulumunun şematik gösterimi, (Seyyed Monfared Zanjani et al. 2015)

2.5.5. Yan Yana Elektroğirme

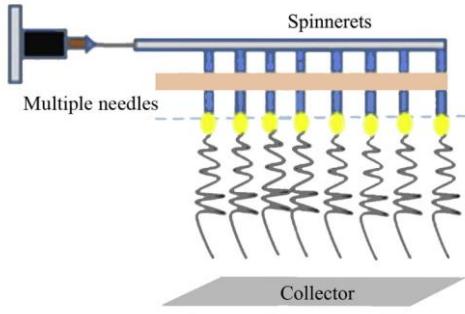
Farklı polimer çözeltilerini aynı anda elektrospinlemek için yan yana konumlandırılmış birden fazla nozülü kullanır. Bu, seçilen malzemelere dayalı olarak benzersiz özelliklere sahip kompozit nanolifler oluşturulabilir.



Şekil 2-9: Yan yana elektrospinning şematik diyagramı: Polimer çözeltileri 1 ve 2, aynı yüksek voltaj kaynağına bağlı ayrı kapillerlerden geçer; bu geçiş aynı veya farklı hızlarda olabilir. Tek bir Taylor konisi oluşur, bu koni her iki polimer çözeltisinin düzensiz bir karışımını püskürtür ve kuruduktan sonra toplama alanına birikir, (Bhattacharai et al. 2018)

2.5.6. Çok İğneli Elektroğirme

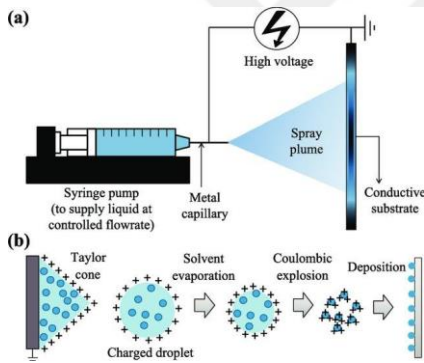
Tek iğneli kurulumlara kıyasla üretim oranlarını önemli ölçüde artırmak için bir dizi iğne kullanır.



Şekil 2-10: Çok İğneli Elektroeğirme, (He and Zhou 2019)

2.5.7. Elektropüskürtme

Kesinlikle elektroeğirme olmasa da, bu teknik benzer bir düzen kullanır ancak nanolifler yerine damlacıklar üretir. İlaç salımı veya hassas malzemelerin kapsüllenmesi için mikropartiküllerin oluşturulmasında uygulamalar bulur (Sun et al. 2019).



Şekil 2-11: (a) Temel elektropüskürtme kurulumu ve (b) Elektropüskürtme mekanizması, (Saallah and Lenggoro 2018)

Bir elektro-eğirme tekniğinin seçimi, istenen nanolif özelliklerine, seçilen malzemelere ve hedeflenen uygulamaya bağlıdır (Azari et al. 2021).

2.6. Üretilen Nanoliflerin Morfolojisini Etkileyen Faktörler

Lif oluşumu çeşitli çözelti ve proses parametrelerine bağlıdır. Bunlar arasında polimer konsantrasyonu, polimer molekül ağırlığı, çözelti viskozitesi, yüzey gerilimi, polimerin iletkenliği, çözücü, alan kuvveti/voltajı, beslemenin akış hızı, toplayıcı tipi ve iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe yer alır. Bu parametrelerin ve atmosferik koşulların (örn. nem ve sıcaklık) optimizasyonu yoluyla, elektroeğirme, hedeflenen

linik uygulamalar için istenen çap ve morfolojiye sahip nanolifler üretmek için kullanılabilir (Sun et al. 2019).

2.6.1. Polimer Çözeltisi ile İlgili Faktörler

Çözelti özellikleri, elektroğirme prosesinde önemli bir rol oynar ve elde edilen nanoliflerin morfolojisini (şekli ve boyutunu) ve işlevselliğini doğrudan etkiler.

a. Bağıl Moleküler Kütle (Mw): Polimer çözeltisinin göreceli moleküler kütlesi, elektroğirme sürecini etkileyen kritik bir parametredir. Bu parametre, çözeltinin reolojik (akış) ve elektriksel özelliklerini doğrudan etkiler ve sonuç olarak lif morfolojisini belirler. Elektroğirme genellikle yalnızca polimerin Mw'si belirli bir minimum eşiği aştığında başarılı olur. Daha düşük Mw'ye sahip polimerler, yeterli zincir dolanması olmadığı için işlem sırasında boncuklar oluşturma eğilimindedir ve bu da lif oluşumunu engeller. Buna karşılık, Mw'nin artırılması, tutarlı çaplara sahip, düzgün ve boncuksuz liflerin oluşumunu teşvik edebilir. Bu durum, daha yüksek Mw'ye sahip polimerlerin daha fazla zincir dolanması sergilemesi, çözeltinin viskozitesini artırması ve elektrospinning sırasında jet kararlılığını iyileştirmesi nedeniyle meydana gelir (Sun et al. 2019).

b. Çözelti Viskozitesi: Elektroğirme çözeltisindeki polimer zincirlerinin dolanması, başarılı lif oluşumu için kritik bir rol oynar. Bu dolanma, elektroğirme için önemli bir parametre olan çözeltinin viskozitesine katkıda bulunur. Polimerin daha yüksek göreceli moleküler kütlesi (Mw), daha uzun polimer zincirlerine dönüşür, dolanmayı teşvik eder ve dolayısıyla çözeltinin viskozitesini artırır. Polimerin Mw'si belirlendikten sonra, çözeltinin konsantrasyonu dolanmayı etkileyen bir diğer önemli faktör haline gelir. Konsantrasyon arttıkça çözeltinin viskozitesi de artar. Elektroğirme sırasında viskozitenin belirli bir optimal aralıkta dikkatlice kontrol edilmesiyle, düzgün nanoliflerin oluşumu sağlanır. Ayrıca, çözeltinin viskozitesi elektroğirilmiş liflerin nihai morfolojisini (şekil ve boyut) önemli ölçüde etkiler (Sun et al. 2019; Azari et al. 2021).

c. Yüzey Gerilimi: elektroğirme sürecini etkileyen kritik bir faktördür. Başarılı lif oluşumu için, yüklü polimer çözelti damlacığı üzerindeki elektrostatik itici kuvvet, yüzey geriliminin karşıt kuvvetini aşmalıdır. Bhardwaj vd., yüzey geriliminin

nanolif morfolojisi üzerindeki etkisini göstermiştir (Bhardwaj ve Kundu 2010). Bulgularına göre, elektroegirme çözeltisi konsantrasyonunun artırılması, yüzey gerilimini hafifçe azaltarak sürekli ve homojen liflerin oluşumunu teşvik edebilir. Alternatif olarak, sabit bir çözelti konsantrasyonunda, yüzey gerilimini manipüle etmek için çözücü bileşimi ayarlanabilir veya yüzey aktif maddeler dahil edilebilir.

d. İletkenlik: Bir polimer çözeltisinin elektriksel iletkenliği, elektroegirme sırasında yüklü hale gelme yeteneği ile doğrudan bağlantılıdır. Daha yüksek iletkenliğe sahip çözeltiler daha fazla elektrik yükü taşır ve bu iletkenlik, elde edilen nanoliflerin morfolojisini (şekil ve boyut) önemli ölçüde etkiler. Chi-wang ve arkadaşları, polistiren (PS), poliakrilonitril (PAN), polihidroksibutirat (PHB), poli(D, L-laktik asit) (PDLA) ve naylon 6 kullanarak çözeltinin elektroegirilmiş lifler üzerindeki etkisini araştırmıştır (Bhardwaj and Kundu 2010). Çalışmaları, çözeltinin iletkenliğinin elektroegirme sürecinde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. İletkenlik, tuzlar ve polielektrolitler eklenerek veya çözücü bileşimini değiştirerek manipüle edilebilir. Bu ayarlamalar, elektroegirilmiş liflerin nihai morfolojisini etkiler (Sun et al. 2019).

e. Çözücü Özellikleri: Bu özellikler, iletkenlik, uçuculuk ve polimer çözünürlüğü dahil olmak üzere, elektroegirme sürecini önemli ölçüde etkiler ve sonuçta elde edilen nanoliflerin morfolojisini belirler.

- **İletkenlik:** Daha yüksek çözücü iletkenliği, elektroegirilmiş liflerin çapında azalmaya yol açabilir. Ancak, aşırı yüksek iletkenlik, jet kararsızlığına ve lif morfolojisini kontrol etmede zorluklara neden olabilir.

- **Uçuculuk:** Optimum çözücü uçuculuğu kritik öneme sahiptir. Çok hızlı buharlaşan çözücüler, nozulun tıkanmasına ve jetin erken kurummasına yol açarak lif oluşumunu engelleyebilir. Buna karşılık, yavaş buharlaşan çözücüler, liflerin yapışmasına ve çözücünün tamamen çıkarılmamasına neden olarak lif morfolojisini etkileyebilir ve daha kalın liflere yol açabilir. Çözücü uçuculuğu ayrıca nihai liflerin yüzey özelliklerini (pürüzlülük) ve yapısını (gözeneklilik) de etkiler.

- **Polimer Çözünürlüğü:** Çözücünün polimeri çözme yeteneği, çözeltinin viskozitesini ve yüzey gerilimini doğrudan etkiler. Bu faktörler, çözeltinin egirilebilirliğini (liflere elektroegirilebilme yeteneği) belirler. Elektroegirme için

optimal çözücünün seçilmesi dikkatli bir değerlendirme gerektirir. İdeal çözücüler şu özelliklere sahip olmalıdır:

- İyi uçuculuk: Elektroeğirme sırasında jetin düzgün kurumasını sağlar.
- Uygun polimer çözünürlüğü: İstenen viskozite ve yüzey gerilimine sahip homojen bir çözeltinin oluşmasını sağlar.
- Uygun buhar basıncı ve kaynama noktası: Lif toplama öncesinde çözücünün tamamen uzaklaştırılmasını sağlamak için çözücü buharlaşma hızını dengeler (Sun et al. 2019).

f. Polimer Solvent Sıcaklığı: hem solüsyonun reolojik (akış) özelliklerini hem de solvent buharlaşma dinamiklerini etkilediği için elektrospinnemeyi etkileyen bir diğer önemli parametredir (De Vrieze et al. 2009). Çözeltinin sıcaklığı arttıkça, elektroeğirme çözeltisinin viskozitesi ve yüzey gerilimi genellikle azalır. Bu durum, jet oluşumunu kolaylaştırdığı ve aynı uygulanan elektrik alan altında daha ince liflerin oluşumuna yol açabileceği için faydalı olabilir (Ambekar and Kandasubramanian 2019; Chen et al. 2020). Yüksek sıcaklıklar, elektroeğirme sırasında çözücünün buharlaşmasını da hızlandırır. Bu, daha hızlı lif katılaşmasını teşvik edebilir ve daha düzgün lifler oluşturabilirken, aynı zamanda karşıt bir etkiye de sahip olabilir. Hızlı çözücü buharlaşması, jetin elektrik alanı tarafından gerilme süresini kısaltarak, potansiyel olarak daha kalın lif çaplarına yol açabilir (Sun et al. 2019).

Sonuç olarak, sıcaklığın lif çapı üzerindeki etkisinin iki zıt etkisi vardır. Daha düşük viskozite ve yüzey gerilimi daha ince lifleri tercih ederken çözücünün daha hızlı buharlaşması daha kalın liflere yol açabilir.

2.6.2. İşlemle İlgili Faktörler

1. Uygulanan Gerilim: Elektroeğirme'de başarılı jet oluşumu için uygulanan gerilimin büyüklüğü kritik öneme sahiptir. Gerilim, polimer çözeltisi içindeki yüzey gerilimini aşmak için yeterli elektrostatik itici kuvvet oluşturmak üzere minimum bir eşik değeri aşmalıdır. Bu, kararlı bir mikro jetin oluşumuna ve bunun nanoliflere gerilerek katılaşmasına yol açar. Daha yüksek gerilimler tipik olarak daha ince lifler oluşturur, ancak jet kararsızlığı nedeniyle boncuk oluşumunu da artırabilir.

Gerilim ayrıca polimer zincirlerinin gerilmesi ve hizalanmasını etkileyerek lif kristallikliğini etkiler. Doğrudan akım (DC) veya alternatif akım (AC) olsun, gerilim tipi süreci ve lif morfolojisini etkiler. DC yüksek gerilim kaynakları jet kararsızlığına ve eşit olmayan lif birikimine neden olabilir. AC elektrik alanları jet kararsızlığını azaltarak daha küçük lif çaplarına ve birikim süreci üzerinde daha iyi kontrol sağlar (Sun et al. 2019).

2. Çözelti Akış Hızı: Elektroğirme sürecinde çözelti akış hızı, lif morfolojisini önemli ölçüde etkileyen kritik bir parametredir. Jet oluşumu için mevcut çözelti miktarını belirler ve nihayetinde lif çapı ve şeklini etkiler. Düşük akış hızı, çözücü buharlaşması için faydalı olabilir ve potansiyel olarak jetten toplayıcıya malzeme transfer hızını artırabilir. Bu, daha ince ve daha üniform liflerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, aşırı düşük akış hızları, jet oluşumunu başlatan iğne ucu üzerindeki koni şeklindeki yapı olan Taylor konisinin oluşumu ve kararlılığını bozabilir. Bu kararsızlık, jet uzama için çözelti tedarikini engelleyebilir ve potansiyel olarak süreç başarısızlığına yol açabilir. Sabit bir gerilimde, akış hızındaki artış genellikle daha büyük bir jet çapına yol açar. Sonuç olarak, elde edilen elektroğirilmiş lifler de daha büyük çapa sahip olacaktır. Yüksek çözelti konsantrasyonları, yüksek akış hızlarında eksik kuruma sorununu daha da kötüleştirebilir. Bu, elektroğirilmiş liflerde istenmeyen belirgin boncuk oluşumuna yol açabilir (Sun et al. 2019).

3. İğne/nozül ucu (elektroğirme çözeltisinin çıktığı yer) ile Toplayıcı Arasındaki Uzaklık: Çözücü buharlaşmasını etkileyerek elektroğirme sürecini önemli ölçüde etkiler ve nihayetinde lif morfolojisini etkiler. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafeyi artırmak, jet toplayıcıya ulaşmadan önce çözücü buharlaşması için daha fazla zaman sağlar. Bu gelişmiş buharlaşma, daha ince ve daha düzgün morfolojiye sahip liflerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Ancak, bir değiş tokuş vardır. Daha büyük bir mesafe daha iyi çözücü uzaklaştırma sağlar ancak aynı zamanda iğne ile toplayıcı arasındaki elektrik alan gücünü zayıflatır. Bu daha zayıf elektrik alanı, jet hızında azalmaya ve jete etki eden germe kuvvetinde zayıflamaya yol açabilir. Sonuç olarak, daha büyük çaplı lifler üretilebilir. Bu nedenle uygun bir mesafe seçmek çok önemlidir. Doğru lif oluşumu için yeterli çözücü buharlaşmasını sağlamak ancak etkili jet germe ve kontrolü için güçlü bir elektrik alanı korumak için çok uzun olmamalıdır. Bu denge, elde edilen liflerde boncuk oluşumunu en aza indirmeye yardımcı olur (Sun et al. 2019).

4. Toplayıcı Tipi: Toplayıcı olarak da bilinen kollektör seçimi, elektroğirme sürecinde önemli bir rol oynar. Toplayıcı, jet tarafından deneyimlenen elektrik alanının özelliklerini etkiler ve nihayetinde elde edilen nanoliflerin dağılımı, yönelimi ve yapısını etkiler.

Toplayıcı Çeşitleri ve Lif Morfolojisi: Rastgele yönlü lifler, genellikle alüminyum folyo gibi topraklanmış katı toplayıcılar kullanılarak elde edilir. Toplayıcının topraklanmış yapısı, jeti etkili bir şekilde boşaltarak lif birikimini kolaylaştırır ancak lif yönünü etkilemez. Yönelimli lifler ise belirli bir yönelimde lifler oluşturmak için dönen toplayıcılar kullanılarak üretilir; dönen mandallar, tel tamburlar veya diskler bu tür toplayıcılara örnek olarak verilebilir. Toplayıcının dönüş hızını ayarlayarak, elektroğirme jeti belirli bir yönde hizalanabilir ve böylece özel özelliklere sahip düzenli nanolifler elde edilebilir. Daha gelişmiş toplayıcılar ise belirli desenlerde veya hatta 3 boyutlu yapılarda elektroğirilmiş lifler oluşturmak için kullanılır; bu toplayıcılar genellikle elektrik alanını değiştiren veya lif birikimini yönlendiren karmaşık tasarımlar veya ek elemanlar içerir (Sun et al. 2019).

2.6.3. Çevresel Faktörler

1. Sıcaklık: Ortam sıcaklığı, çözelti özellikleri ve çözücü buharlaşmasını etkileyerek elektroğirme sürecini önemli ölçüde etkiler. Sıcaklık yükseldikçe, çözelti moleküllerinin hareketi hızlanır ve genellikle çözelti iletkenliği artar. Bu durum, düşük sıcaklıklarda jel benzeri veya elektrolit davranışı gösteren proteinler ve iyonik polisakaritler gibi bazı polimerler için özellikle faydalıdır. Daha yüksek sıcaklıklar ayrıca bu çözeltilerin viskozitesini düşürerek elektroğirme işlemini kolaylaştırır. Ortam sıcaklığındaki artış, elektroğirme jetinden çözücü buharlaşma hızını yükseltir. Bu faktörlerin birleşik etkileri genellikle elde edilen elektroğirilmiş lif çapında bir azalmaya yol açar (Sun et al. 2019).

2. Nem: Çevresel nem, çözücü uçuculuğunu ve lif yüzey morfolojisini etkileyen kritik bir rol oynar. Organik çözücülerle hidrofobik polimerler elektroğirilirken, yüksek bağıl nem gözenekli nanoliflerin oluşumunu teşvik edebilir. Bu gözeneklerin sayısı ve boyutu da belirli nem seviyesinden etkilenir. Nem ayrıca jetten çözücü buharlaşma hızını etkileyerek potansiyel olarak lif morfolojisi ve çapını etkileyebilir (Sun et al. 2019).

3. Hava basıncı: Elektroeğirme ortamındaki hava basıncı, süreci çeşitli şekillerde etkileyebilir; nem ile benzer şekilde, hava basıncı, jetten çözücü buharlaşma hızını etkileyerek potansiyel olarak lif çapı ve birikim hassasiyetini etkiler. Kontrollü basınç altında kapalı bir ortamda gerçekleştirilen elektroeğirme, daha iyi tutarlılığa sahip lifler üretme potansiyeline sahiptir. Ancak, bu yaklaşım, özellikle birden fazla lif tabakası birikimi sırasında motorun ısı üretmesi nedeniyle ısı yönetimi ile ilgili zorluklar ortaya çıkarabilir. Hava basıncındaki kararsızlık, elektroeğirme jetinde dalgalanmalara neden olarak düzensiz hareket etmesine ve lif birikimini etkilemesine yol açabilir (Sun et al. 2019).

Polimer çözeltisi özellikleri, işlem parametreleri ve çevresel parametreler (sıcaklık, nem ve hava basıncı dahil) etkilerinin izole olmadığının bilinmesi önemlidir. Elektroeğirme sırasında, istenen lif morfolojisi ve işlevselliğini elde etmek için tüm bu faktörlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektiren bütüncül bir yaklaşım kritik öneme sahiptir.

2.7. Nanolif Sentezinde Kullanılan Polimerler

2.7.1. Poliüretan (PU)

$P \text{ — } (D(CD)_n P)_n$,

Burada P, poliöl (diğer adıyla yumuşak segment), D, diizosiyanat ve C ise zincir uzatıcıdır (birlikte sert segmenti oluştururlar). Yumuşak segment, düşük cam geçiş sıcaklığına sahip (genellikle 25°C'nin altında) bir zincirden oluşan ve hidroksil (–OH) grupları ile sonlanan bir oligomerik makromonomerdir. Zincir uzatıcı genellikle hidroksil veya amin uç gruplarına sahip küçük bir molekülden oluşur. Düşük moleküler ağırlıklı bir bileşik olan diizosiyanat, poliöl veya zincir uzatıcı ile reaksiyona girer. Tipik polioller genellikle hidroksil grupları ile sonlanan polieterler (–R–O–R'– yapısına sahip) veya poliesterlerdir (–R–CO–O–R'– yapısına sahip) (Santerre et al. 2005).

PU, organosoluble polimerler grubuna aittir (Zhuo et al. 2008). Poliüretan (PU), üstün mekanik özellikleri ve suya karşı direnci ile bilinen bir termoplastik polimerdir. Poliüretanlar (PUR'ler) ilk olarak 1930'larda endüstriyel uygulamalar için tanıtılmışken, biyomedikal kalitedeki PUR'ler 1960'lara kadar ortaya çıkmamıştır (Guelcher 2008;

Khil et al. 2003). Son zamanlarda, PU nanolifler biyosensörler, koruyucu giysiler ve epitel büyümesini teşvik etme gibi geniş kapsamlı uygulamalarıyla dikkat çekmektedir. Poliüretanın bariyer ve oksijen geçirgenliği özellikleri, onu yara örtüleri için tercih edilen bir malzeme yapmaktadır (Sheikh et al. 2011). Yarı geçirgen örtülerde poliüretanın kullanımı, iyileşmiş yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, poliüretan örtüler sıvı birikimini önleyerek ve kuruma riskini en aza indirerek yara sıvısının yönetimini kolaylaştırır (Khil et al. 2003; Unnithan et al. 2012). Çeşitli çalışmalar, antimikrobiyal lif uygulamaları için PU'yu modifiye etmek amacıyla elektrosinning tekniklerini araştırmıştır (Jeong, Yang, and Youk 2007; Unnithan et al. 2012).

2.7.2. Polivinil Alkol (PVA)

Polivinil Alkol (PVA), suda çözünebilen, hidrofilik ve yarı kristalin bir polimer olup, çeşitli biyomedikal uygulamalar için implant malzemesi olarak geniş çapta incelenmiştir. Bu uygulamalar arasında cerrahi onarımlar, yara örtüleri, membranlar, yapay deri ve ilaç salım sistemleri bulunmaktadır. Biyouyumluluğu, biyobozunurluğu, lif oluşturma yeteneği, kimyasal direnci, nem emme ve şişme özellikleri ile bilinen PVA, yara iyileşme uygulamaları için ideal bir malzemedir (Moydeen et al. 2018; Varshosaz et al. 2011; Gu et al. 2011). PVA'nın biyouyumluluğu, hem doku hem de kan (plazma proteinleri) ile uyumluluğuna bağlanmıştır ve bu özellik geniş çapta rapor edilmiştir (Varshosaz et al. 2011). PVA nanolifler, toksik olmamaları, biyouyumlulukları ve oksijen geçirgenlik özellikleri sayesinde yara sıvısını emebilir ve doku yenilenmesini destekleyebilir (Jatoi et al. 2019).

Sulu ortamda esnekliği ve şişme kabiliyeti nedeniyle, PVA yara örtüsü malzemesi olarak geniş çapta incelenmiştir. Ancak, suda düşük stabilitesi, özellikle ilaç salım uygulamaları için sulu sistemlerde kullanımını sınırlamıştır. Bu sorunu çözmek için, PVA'ya aşılama, kopolimerizasyon ve çapraz bağlama gibi işlemler uygulanarak çözünmez hale getirilmiştir, ancak bu süreçler karmaşık ve zaman alıcı olabilir (Varshosaz et al. 2011). Yara örtüsü uygulamalarında, PVA'nın özelliklerini geliştirmek amacıyla polivinil pirolidon, sodyum aljinat ve poliüretan ile çapraz bağlanmıştır (Varshosaz et al. 2011). Bu nedenle, biyobozunur hidrofobik ve hidrofilik polimerlerin karıştırılması, bireysel malzemelerin eksikliklerinin üstesinden gelecektir.

2.8. Yara İyileşmesinde Kullanılan Antibiyotikler

Yara yönetiminde kullanılan aktif bileşenler, ilaçlar ve teslimat için tasarlanmış örtülerle birlikte gelişmiştir. Çözeltiler, kremler ve merhemler dahil olmak üzere topikal farmasötik ajanlar yara tedavisinde kullanılmıştır (Church et al. 2006). Örneğin, timol ve hidrojen peroksit gibi çözeltiler sıklıkla temizlik ve debridman için kullanılır ve aynı zamanda antiseptik ve antibakteriyel özellikler sergilerler (Boateng et al. 2008).

Antibiyotikler ve diğer antibakteriyel ajanların uygulanmasının temel amacı, enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmektir. Topikal antimikrobiyal tedavi seçimi oldukça önemlidir ve yara izleme kültürlerinde tanımlanan mikroorganizmalara karşı ajanın etkinliği ile yara biriminde edinilen hastane enfeksiyonlarının izlenmesi ile yönlendirilmelidir. Ayrıca, reçete, topikal ajanın bireysel hazırlığını (örneğin, merhem, krem, çözelti veya örtü) ve farmakokinetik özelliklerini dikkate almalıdır (Church et al. 2006). Etkili teslimat için yara örtülerinde kullanılan yaygın antibiyotikler arasında Cutisorb adlı yüksek emici pamuk yünü örtüsünde bulunan dialkylkarbamoylklorür; kumaş örtülerle kullanılan povidon-iyot; ve çoğu modern örtüye dahil edilen gümüş bulunmaktadır (Church et al. 2006; Boateng et al. 2008).

Antibiyotiklerin doğrudan yerel yara bölgelerine uygulanması, çeşitli nedenlerle sistemik uygulamaya tercih edilebilir. Yeterli sistemik etkinliği sağlamak genellikle yüksek antibiyotik dozları gerektirir ve bu durum, aminoglikozidlerin kulaklar ve böbreklerde gözlenen kümülatif hücresel ve organ toksisitesi gibi toksik reaksiyonlara yol açabilir.

Yara bölgelerine antibiyotiklerin yara örtüleri aracılığıyla uygulanması, doku uyumluluğu, düşük bakteriyel direnç oranı ve yara iyileşmesine minimal müdahale gibi faydalar sunar. Ayrıca, yara örtülerinde daha düşük antibiyotik dozlarının kullanılması, sistemik toksisite riskini önemli ölçüde azaltır. Bunun yanı sıra, yara örtülerinden lokal uygulama, diyabetik ayak ülserlerinde görülen zayıf kan dolaşımı nedeniyle etkisiz sistemik antibiyotik tedavisi sorununu da ele alır (Boateng et al. 2008). Ultra ince lifler formundaki antimikrobiyallerin, daha yüksek yüzey alanı/hacim oranı nedeniyle geleneksel mikro liflere kıyasla önemli ölçüde daha güçlü antimikrobiyal aktivite sergilemesi beklenmektedir (Son et al. 2004).

Elemental gümüş (Ag^0) antibakteriyel etki veya iyonik yüke sahip değildir, oysa katyonu (Ag^+) özellikle 5 ila 40 mg/L konsantrasyonlarında son derece reaktiftir. Bu düşük konsantrasyon, seyreltildiğinde bile etkinliğini sağlar. Antibiyotiklerin aksine, gümüş bakteriyel hücre metabolizmasının birden fazla bileşenine toksiktir. Bu, bakteriyel hücre duvarına zarar vermeyi, membran geçirgenliğini değiştirmeyi, önemli yapısal değişikliklere yol açmayı, taşıma ve solunum sitokromları gibi enzim sistemlerini engellemeyi ve proteinleri modifiye etmeyi içerir (Leaper 2006; Church et al. 2006). İyonik gümüş, anti-enflamatuar ve geniş spektrumlu antimikrobiyal özellikleri ile bilinir ve düşük direnç insidansı ile yara yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Y.-C. Wang et al. 2021). Organizmalar gümüşe karşı değişen duyarlılıklar gösterse de, gümüşün kronik yara bakımında sıkça karşılaşılan yaygın patojenler olan *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas* türlerine karşı etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (Leaper 2006). Giderek artan çeşitlilikte gümüş içerikli yara örtüleri artık mevcuttur ve bunlar arasında kremler, köpükler, hidrojel, hidrokolloidler ve polimerik filmler ve ağlar bulunmaktadır. Her formülasyon benzersiz avantajlar sunarken, hepsi gümüşün antibakteriyel etkisinin ortak faydasını paylaşır (Leaper 2006).

Literatür, gümüşün antimikrobiyal etkisinin, bakteriyel hücre duvarına bağlanması, enzimatik replikasyonu inhibe etmesi ve reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oluşturması ile bağlantılı olduğunu ve bunun antiseptik bir etki yarattığını göstermektedir. Enfekte yaralardaki mikrobiyal yükü azaltma yeteneği nedeniyle, birçok modern sentetik örtü gümüş iyonlarını içerecek şekilde tasarlanmıştır. Büyük miktarda gümüşün hızlı salımı ile birlikte sürekli salımının, bakteri öldürme hızını artırdığı ve geniş bir etki spektrumu sağladığına inanılmaktadır. Gümüş salımını sürdüren örtüler, daha az sıklıkta değişim gerektirir, bu da hemşirelik için zaman yönetimi avantajı sunar. Daha az örtü değişimi, özellikle yanık tedavisinde, hastaların yaşam kalitesini de artırabilir (Leaper 2006). Sürekli salımlı gümüş içerikli örtülerin, alt ekstremitelerde ülseri olan hastalarda, gümüş içermeyen örtülere kıyasla ülser boyutunu önemli ölçüde azalttığı ve iyileşme hızını artırdığı gösterilmiştir (Y.-C. Wang et al. 2021).

2.8.1. Gümüş Sülfadiazin (GS)

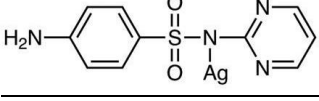
Gümüş sülfadiazin (GS), deri bakteriyel enfeksiyonlarına ve dış kontaminasyona karşı koruma sağlayan etkili bir antimikrobiyal ajandır (Cho et al. 2002). Gümüş nitrat ve sodyum sülfadiazin karışımıdır (Church et al. 2006). Gümüş sülfadiazin (GS), sülfonamid antibakteriyel sınıfına ait bir ilaçtır (National Center for Biotechnology Information, 2024) GS'nin ayrıca Candida albicans'a karşı bazı aktiviteleri olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, nistatin ile birlikte kullanılması, antifungal etkinliğini artırabilir (Heggers et al. 1989). Gümüş sülfadiazin, bir karbonik anhidraz inhibitörü değildir, bu da onu bu tür ajanların kontrendike olduğu durumlarda uygun bir seçenek haline getirir. Özellikle sulfa ilaçlarına veya sülfonamidlere alerjisi olan bireyler ve şiddetli böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalar için uygundur (National Center for Biotechnology Information, 2024).

Tablo 2-2: GS'nin Mevcut Formülasyonu ve Duyarlı Bakteriler Çeşitleri

Aktif Bileşen	Formülasyon	Duyarlı Bakteriler
Gümüş sülfadiazin (Silverdin, Silverdin Plus)	%1 su ile karışabilen krem	Gram pozitif ve gram negatif bakteriler

2.8.1.1. Gümüş Sülfadiazin'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Tablo 2-3: GS'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal Formül	C ₁₀ H ₉ AgN ₄ O ₂ S	(Fox and Modak 1974)
Kimyasal Yapı		
IUPAC Adı	silver;(4-aminophenyl)sulfonylpyrimidin-2-ylazanide	
Moleküler Ağırlık	357.14 g/mol	
Erime Noktası	285°C	
Suda Çözünürlüğü	Zayıf çözünür	

LogS	-1.7	
LogP	0.39	
Pka	6.99	
İyonlaşma Sabiti	10	
Farmakolojik Sınıf	sulfonamides	

2.8.1.2. GS'nin Farmakodinamik Özellikleri

Gümüş sülfadiazin geniş antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Birçok gram-negatif ve gram-pozitif bakteri için bakterisidaldir ve bazı maya türlerine karşı etkilidir. Gümüş sülfadiazin, bir karbonik anhidraz inhibitörü değildir ve bu tür ajanların kontrendike olduğu durumlarda faydalı olabilir (National Center for Biotechnology Information, 2024).

2.8.1.3. GS'nin Farmakokinetik Özellikleri

GS cilt üzerinden minimal penetrasyon gösterir. Kan dolaşımına emilim, genellikle yalnızca geniş yanık yaralarına uygulandığında endişe vericidir. Sülfonamidler iki ana yol üzerinden parçalanır:

N-asetilasyon yolu: Bu genetik olarak belirlenen yol, sülfonamid molekülünün N4 pozisyonuna bir asetil grubunun eklenmesini içerir. Bu yolun kapasitesi sınırlıdır ve sülfonamidleri etkisiz hale getirme yeteneği dolup taşabilir.

Sitokrom P450 yolu: Bu yol, sülfonamidleri metabolize etmek için sitokrom P450 enzim sistemini kullanır. Ancak, bu süreç potansiyel olarak toksik hidroksilamin metabolitleri üretir. Bu metabolitler, vücudun başlıca glutasyonu içeren antioksidan sistemi tarafından "detoksifiye" edilir (National Center for Biotechnology Information, 2024).

2.8.1.4. GS'nin Etki Mekanizması

GS'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, şu şekilde düşünülebilir: Pozitif yüklü gümüş iyonları, elektronegatif bakteriyel hücrelere çekilir ve sülfhidril grupları aracılığıyla onların zarlarına veya bakteriyel DNA'larına bağlanır.

Bu etkileşim, bakteriyel çoğalmayı engeller ve biyofilm üretimini bloke eder (Son et al. 2004; Church et al. 2006).

Sülfadiazin, bakteriyel para-aminobenzoik asidi (PABA) rekabetçi olarak inhibe ederek antibakteriyel etkisini gösterir. PABA, bakteriyel folik asit sentezinde yer alan önemli bir enzim olan dihidropteroat sentetaz için kritik bir substrattır. Folik asit (folat), DNA, RNA ve belirli amino asitlerin sentezi gibi birkaç önemli metabolik yolda koenzim olarak işlev gördüğü için bakteriler için hayati öneme sahiptir. Bakteriler folik asidi yeni baştan sentezleyemez ve onu çevrelerinden veya geri kazanım yolları aracılığıyla elde etmek zorundadır. Folat sentezinin inhibisyonu, bakteriyel büyüme ve üremeyi bozar ve bu da folik asidi bakteriyel hayatta kalma ve çoğalma için önemli bir besin haline getirir. Bu folik asit sentezi yollarına olan bağımlılık, sülfadiazin gibi sulfonamidlerin, SSD'nin üyesi olduğu antimikrobiyal ajanlar için bir hedef haline getirir (National Center for Biotechnology Information, 2024).

2.8.1.5. GS'nin Terapötik Dozu

Mevcut dozaj formlarına göre her 1 gram kremde 10 mg SSD bulunmaktadır.

2.8.1.6. GS'nin Olası Yan Etkileri

Gümüşe karşı hassasiyeti olan kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterebilir.

2.9.1.7. GS'nin Mevcut Dozaj Formları

Sadece krem (yağ-su emülsiyonu) olarak mevcuttur çünkü sadece topikal kullanım için tasarlanmıştır.

2.9.1.8. GS'nin Mevcut Ürünleri

Marka adı Silvadene'dir (orijinal: Pfizer). Diğer jenerik ilaçlar şunlardır: Flamazine, Thermazine, Burnazine (Church et al. 2006). Türkiye'de de Silverdin ve Silverdin Plus adlı iki jeneriği bulunmaktadır (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [TİTCK], 2021).

2.10. Yara Tedavisinde Kullanılan Topikal Ağrı Kesiciler ve Analjezikler

Yaraların en acil ve önemli sonuçlarından birinin ağrı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu durum, kağıt kesikleri gibi küçük kazalardan cerrahi işlemler gibi daha karmaşık durumlara kadar çeşitli yaralanmalar için geçerlidir. Ciddiyetine bakılmaksızın, tüm yaralar ağrıya neden olur ve bu nedenle rahatsızlığı hafifletmek için hızlı müdahale gerektirir. Bu noktada analjeziklerin rolü devreye girer. Etkili yara yönetimi, bir hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir ve iştahın düzelmesi ve uykunun iyileşmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla dolaylı olarak iyileşmeyi teşvik edebilir (Boateng et al. 2008).

Yara iyileşmesi, yaralanmadan saatler sonra akut inflamatuvar bir faz ile başlar ve protein açısından zengin eksüda salımı ile belirginleşir. Bu durum, histamin ve serotonin salımı yoluyla vazodilatasyonu tetikler ve fagositlerin yaraya girip ölü hücreleri yutmasını sağlar. Sonuç olarak, kanamayı durdurmak ve yaralı dokuya güç ve destek sağlamak için bir yara pıhtısı oluşur. Ancak, bu faz aynı zamanda şişme ve ağrı ile ilişkilidir ve bazı yara türlerinde bu ağrı şiddetli olabilir (Boateng et al. 2008). Yara enfeksiyonunun başarılı bir şekilde tedavi edilmesi, bakteriyel yükün azaltılması ve dolayısıyla sinir sistemine olan inflamatuvar uyarının azaltılması ile ağrının azalmasına yol açmalıdır. Ancak, antimikrobiyal ilaçlardan kaynaklanan belirgin ağrı kesilmesinin başlaması birkaç gün sürebilir, bu nedenle yaranın neden olduğu ağrıdan hastayı hızla rahatlatmak için daha hızlı bir müdahaleye ihtiyaç vardır.

Bazı ilaçlar doğrudan cilde uygulanır ancak esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olur. Bu formülasyonlar, fentanyl transdermal bant gibi cildi bir uygulama aracı olarak kullanır. Amaçları, ilaçların kan dolaşımına yavaş ve kademeli bir şekilde salınmasını sağlayarak zaman içinde nispeten sabit kan seviyelerini korumaktır. Buna karşılık, topikal olarak uygulanan ilaçlar uygulama bölgesinin yakınında periferik etkiler üretir. Tanım gereği, topikal formülasyonlar, etkilenen bölgenin yakınında analjezik etki göstermek üzere tasarlanmıştır, bu da hedef dokuda daha yüksek konsantrasyonlar ve serumda düşük konsantrasyonlar ile sonuçlanır (Flores, Castro, and Nascimento 2012).

2.10.1. Lidokain

Topikal olarak uygulanan lokal anestezikler, lokalize ağrı bölgelerindeki yüzeysel somatik sinirlerdeki ektopik deşarjları azaltarak nöropatik ağrıyı hafifletebilir (Peng et

al. 2022). Bunu, hasarlı periferel sinirlerde yukarı regüle edilen anormal sodyum kanallarına bağlanarak başarılar ve böylece nöropatik ağrıyı başlatabilen veya sürdürebilen anormal spontan aktiviteyi baskılarlar (Flores, Castro, and Nascimento 2012; Shah, Votta-Velis, and Borgeat 2018).

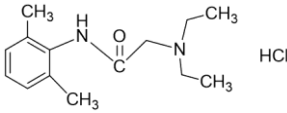
Lokal anestezikler, %5 lidokain içeren bir yama şeklinde ve %2.5 prilokain ve %2.5 lidokain içeren Eutekik Karışım Lokal Anestezikler (EMLA) kremi olarak mevcuttur (Flores, Castro, and Nascimento 2012; Goldman 2004). Bu grubun topikal uygulamasının güvenli olduğu ve önemli yan etkilerden uzak olduğu kanıtlanmıştır (Heyneman, Lawless-Liday, and Wall 2000).

Lidokain, bir amino amid lokal anestezik olup hem analjezik hem de antihiperalezik etkiler göstermiştir. Günümüzde, lidokain, ameliyat sonrası ağrının yönetiminde sistemik olarak kullanılan tek lokal anesteziktir (Shah, Votta-Velis, and Borgeat 2018). Hafif travmalarda veya ameliyat sırasında lokal anestezik olarak yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (Baek et al. 2020). Hızlı başlangıç, sürekli etki ve minimal sistemik toksisite ile karakterizedir (Pathak and Nagarsenker 2009).

Nanoteknoloji yaklaşımları, lidokainin ciltte kalış süresini artırarak, stratum korneuma penetrasyonunu kolaylaştırarak ve ağrı reseptörlerini desensitize ederek performansını artırma potansiyeline sahiptir. Nanoskala ilaç taşıma sistemleri (DDS), ilaçları belirli bölgelere teslim edebilen ve salım kinetiği üzerinde hassas kontrol sağlayabilen inert taşıyıcılar olarak tasarlanmıştır. Lidokainin etkinliğini artırmak için niosomlar, lipozomlar, transferozomlar ve katı lipid nanopartiküller gibi çeşitli DDS'ler kullanılmıştır. Bu sistemler, ilaç geçirgenliğini artırarak cilt penetrasyon artırıcıları olarak işlev görür ve böylece hedef bölgede ilaç birikimini artırarak analjezik etkileri iyileştirir (Romeo et al. 2022).

2.10.1.1. Lidokain Hidroklorür'ün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Tablo 2-4: LD'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal Formül	C ₁₄ H ₂₃ ClN ₂ O	(Flores, Castro, and Nascimento 2012)
Kimyasal Yapı		
IUPAC Adı	2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide; hydrochloride	
Moleküler Ağırlığı	270.80 Da	
Erime Noktası	80-82°C	
Kaynama Noktası	350.8°C at 760 mmH	
Suda Çözünürlüğü	0.593 mg/mL	
LogS	-1.7	
LogP	1.81	
Pka	7.7	
Farmakolojik Sınıf	local anesthetics	

2.10.1.2. LD'nin Farmakodinamiği

Lidokain, bir amid tipi lokal anestezik olup, analjezik etkisini nöronal membranları stabilize ederek ve sinir uyarılarının yayılmasını engelleyerek gösterir. Bu mekanizma, sinir hücrelerindeki sodyum iyon kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyellerinin oluşumunu ve iletimini engellemeyi içerir. Periferik sinir blokajında etkili olmasına rağmen, lidokain aynı zamanda merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler

sistemi de etkileyebilir, bu sistemlerde önce uyarılma ardından depresyona yol açabilir (Flores, Castro, and Nascimento 2012).

2.10.1.3. LD'nin Farmakokinetiği

Emilim: Lidokain, mukozal yüzeyler ve hasarlı deri üzerinden hızlı emilim gösterir, ancak sağlam deri üzerinden penetrasyonu sınırlıdır. İlaç, solunum yolundan sistemik dolaşıma kolayca emilir. Lidokain, gastrointestinal kanaldan iyi emilmesine rağmen, oral biyoyararlanımı, ilk geçiş metabolizması nedeniyle önemli ölçüde azalır. Enjeksiyon sonrası, lidokain dokulara hızla emilir ve emilim hızı, dokuların vaskülaritesi ve lipid içeriği tarafından etkilenir.

Metabolizma: Lidokain, öncelikle oksidatif süreçler yoluyla kapsamlı bir karaciğer metabolizmasına uğrar. Bu metabolik yollar, N-dealkilasyon, halka hidroksilasyonu ve amid parçalanmasını içerir. Ortaya çıkan metabolitler ve az bir miktar değişmemiş ilaç, öncelikle böbrekler tarafından atılır. N-dealkilasyon, monoetilglisinexilidid ve glisinexilidid gibi birincil metabolitlerin üretildiği baskın metabolik yoldur.

Atılım ve eliminasyon: Lidokain, kapsamlı bir karaciğer metabolizmasına uğrar ve uygulanan dozun yaklaşık %90'ı metabolitlere dönüştürülür. Ebeveyn ilacın %10'undan azı değişmeden atılır. Lidokain ve metabolitlerinin birincil atılım yolu böbreklerdir ve idrarda çok az miktarda değişmemiş ilaç (<%5) bulunur. Lidokainin böbreklerden atılımı, protein bağlanması ve idrar pH'ı gibi faktörlerden etkilenir, bu da iyonik olmayan difüzyonun birincil atılım mekanizması olduğunu düşündürür (National Center for Biotechnology Information, 2024).

2.10.1.4. LD'nin Terapötik Dozu

Genellikle önerilen maksimum doz, vücut ağırlığının kg'ı başına 4,5 mg veya toplam 300 mg'lık dozdan hangisi daha düşükse odur (Beecham GB et al., 2024).

2.10.1.5. LD'nin Olası Yan Etkileri

Topikal lidokain hidroklorür genellikle iyi tolere edilse de bazı yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler genellikle hafif olup uygulama bölgesinde lokalizedir.

Uygulama bölgesinde kızarıklık, kaşıntı veya yanma hissi. Nadir durumlarda, döküntü, kurdeşen veya nefes almada zorluk gibi ciddi alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir (National Center for Biotechnology Information, 2024).

2.10.1.6. LD'nin Mevcut Dozaj Formları

Lidokain çeşitli topikal formülasyonlarda mevcuttur; bunlar arasında enjeksiyon çözeltisi (Xylocaine), jel (Topicaine), krem (EMLA), losyon (Xylocaine), merhem (Xylocaine), implant (Lidoderm), fitil (Topicaine 5), jel (Anestacon) ve sprej (Solarcaine) bulunmaktadır. Bu formülasyonlar genellikle %1 ila %5 ağırlık/ağırlık (w/w) konsantrasyonlarında lidokain hidroklorür (HCl) içerir (Pathak and Nagarsenker 2009). Ayrıca, lidokain diğer aktif bileşenlerle, örneğin antibiyotiklerle, birleştirilebilir; örneğin, gümüş sülfadiazin (Silverdin Plus).

2.11. Konu ile İlgili Güncel Çalışmalar

GU ve arkadaşları, çift jet elektrospinning kullanarak PVA/PU karışım nanolif matlarının üretimini araştırdılar. İstenilen lif çaplarını ve dağılımını elde etmek için işlem parametrelerini optimize ettiler. Elde edilen karışım nanolifler, saf PVA veya PU liflerine kıyasla geliştirilmiş termal stabilite, mekanik özellikler ve hidrofiliklik sergiledi. Bu gelişmiş özellikler, PVA/PU nanolif matlarını çeşitli uygulamalar için umut verici adaylar haline getirmektedir.

Abid ve arkadaşları, yanık ağrısı yönetimi için lidokain yüklü nanolifler geliştirdi. Bu nanolifler, kontrollü lidokain salımı sunarak hem anında hem de uzun süreli ağrı kesici etkisi sağlar. Yüksek emilim kapasiteleri, onları yara akıntısı yönetimi için uygun hale getirir. Çalışma, bu nanoliflerin sistemik analjeziklere olan bağımlılığı azaltma ve hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyelini vurgulamaktadır (Abid et al. 2018).

Singh ve arkadaşları, gümüş sülfadiazin yüklü polikaprolakton ve polietilen oksitten yapılmış çekirdek-kabuk nanolifler kullanarak yenilikçi bir yanık yarası tedavisi tanıtmaktadır. Verimli bir hava fırçalama tekniği ile oluşturulan bu nanolifler, sürdürülebilir ilaç salımı, güçlü antibakteriyel aktivite ve biyouyumluluk sergiler. Doku yenilenmesini teşvik etme ve enfeksiyonları önleme yetenekleri hem in vitro hem de in

vivo olarak gösterilmiştir. Bu araştırma, hızlandırılmış yanık yarası iyileşmesi için umut verici, kolayca uygulanabilir bir çözüm sunmaktadır (Singh et al. 2022).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Malzemeler:

- Lidokain hidroklorür (Neuland Labs, Hindistan)
- Gümüş sülfadiazin (Hetero Chemicals, Hindistan)
- Poliüretan (PU) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Polivinil alkol (PVA) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Propilen glikol (PG) (Doğa İlaç, Türkiye)
- Potasyum dihidrojen fosfat (Sigma-Aldrich, ABD)
- Disodyum hidrojen fosfat heptahidrat (Merck, Almanya)
- Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat (Merck, Almanya)
- Fosforik asit (Sigma-Aldrich, ABD)
- Etanol (Merck, Almanya)
- Asetonitril (Merck, Almanya)
- Dimetilformamid (DMF) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Tetrahidrofuran (THF) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Metanol (Merck, Almanya)

3.2. Gereçler:

- Elektro-eğirme cihazı (Inovenso NanoSpinner 24, ABD)
- Optik mikroskop (Wild, İsviçre)
- Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (Versa 3D™ DualBeam™, ABD)
- FTIR spektroskopisi (IRAffinity-1S Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectrophotometer/ Shimadzu, Japonya)
- Tekstür Profili Cihazı (TA.XT plusC/ Stable Micro Systems, İngiltere)
- Franz Difüzyon Hücre Aparatı (PermeGear, ABD)
- Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Cihazı (HPLC) (SPD M20A/ Shimadzu, Japonya).
- Mikro Terazı (Sartorius AG, CPA2P serisi, Almanya)
- Elektronik Terazı (Denver Instrument, TB serisi, ABD)
- Ultrasonik Banyo (RK 510 H 9.7 Litre/ Bendelin, Almanya)
- Orbital karıştırıcı (Thermo Electron Corporation Model 420, ABD)

- Vorteks (IKA® Vortex Genius 3, Almanya)
- Isıtmalı Manyetik Karıştırıcı (IKA RT 15 Power, Almanya)
- pH-Meter (Hanna HI 2020 Edge, ABD)
- Ultra Saf Su Cihazı (Millipore, MiliQ, Almanya)
- PTFE Hidrofilik Şırınga Filtreleri, 0,45 µm gözenek boyutuna sahip (Sartorius AG, Almanya)
- PTFE Hidrofobik Şırınga Filtreleri, 0,45 µm gözenek boyutuna sahip (Sartorius A, Almanya)
- Selüloz Nitrat Membran Filtre (0,45 µm) (Aisimo, Almanya)
- Dijital Kumpas (INSIZE Co. Ltd., Çin)
- Mikropipet (Eppendorf, Almanya)

3.3. Bilgisayar Programları:

- Microsoft Office Word 2019
- Microsoft Office Excel 2019
- Microsoft Office Powerpoint 2019
- Zotero
- Image J programı

3.4. Yöntemler

3.4.1. Lidokain Hidroklorür'ün Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemi

Literatürde belirtilen miktar tayini yöntemi (Babaei et al. 2016) modifiye edilerek bu çalışmada kullanılan lidokain hidroklorür'ün HPLC analiz yöntemi geliştirilmiştir.

Kromatografik koşullar: Analizlerde, UV dedektörlü HPLC cihazı ve normal faz Kromasil C₁₈ kolon (250 x 4,6 mm; partikül boyutu: 5 µm) kullanıldı. UV dalga boyu 210 nm ve mobil fazın akış hızı 1,00 ml/dk olarak ayarlandı. İzokritik program uygulanarak, örnekler sisteme 10 µL enjeksiyon hacminde verildi ve analiz boyunca kolon oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) sabit tutuldu. Lidokain hidroklorür'ün bu koşullardaki alıkonma süresi 8 dakika olarak belirlendi.

Mobil fazın hazırlaması: Mobil faz olarak fosfat tamponu ve asetonitril (65:35, h/h) karışımı kullanıldı. Yarım litre fosfat tamponu hazırlamak için, yaklaşık 0,92 g sodyum fosfat dibazik heptahidrat tartılıp 400 ml ultra saf suya eklenerek tamamen çözünene kadar karıştırıldı. Ardından 3,00 g sodyum fosfat monobazik monohidrat çözeltiye eklenip tamamen çözünene kadar karıştırıldı. Çözeltinin pH'si o-fosforik asit kullanılarak 6'ya ayarlandı. Son olarak hacim 500 ml'ye tamamlandı. Tampon çözeltisi, asetonitril eklemenden önce hidrofilik 45 µm PTFE filtre (Sartorius AG, Almanya) kullanılarak süzüldü. Mobil faz, HPLC sistemine verilmeden önce yaklaşık 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı, ultrasonik banyoda 15 dakika degaze edildi.

Standart numunelerin hazırlanması: Standart çözelti örneklerinin hazırlanması için önce stok çözelti (5 mg/ml) hazırlandı. 10,0 mL'lik balon jojeye 50,0 mg Lidokain hidroklorür konularak fosfat tamponu çözeltisi ile çözülde ve hacmine tamamlandı. Çözelti 5 dakika boyunca vortekste karıştırıldı. Son olarak, hidrofilik 0,45 µm PTFE enjektör ucu filtreden (Sartorius AG, Almanya) süzüldü. Stok çözeltisinden 1-150 mikrogram/mL aralığında 8 farklı konsantrasyonda seyreltmeler yapılarak çözeltiler hazırlandı. Seyreltmeler için PBS (pH= 5,5) kullanıldı.

3.4.2. Lidokain Hidroklorür'ün HPLC ile Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Analitik yöntem validasyonu, bir ölçüm veya karakterizasyon tekniğinin bilimsel güvenilirliğini doğrulamak amacıyla gerçekleştirilir. Bu süreç, analitik yöntemin hedeflenen maddeyi doğru miktarda ve analiz edilen belirli numuneler için uygun aralıkta etkili bir şekilde ölçtüğünü doğrular (Plenis et al. 2013). Yöntem validasyonunun parametreleri arasında doğrusalılık, doğruluk, kesinlik, seçicilik, stabilite, teşhis limiti (TL) ve miktar tayini limiti (MTL) yer alır (International Council for Harmonisation (ICH), 2022).

3.4.2.1. Doğrusallık

Analitik yöntemin doğrusalılığı, belirli bir aralık dahilinde numunede mevcut analitin konsantrasyonuyla doğrudan ilişkili test sonuçlarını üretme yeteneğini belirtir (ICH, 2022). Doğrusallığın gösterilebilmesi için stok çözeltisinden 1-150 mikrogram/mL aralığında konsantrasyonda 7 nokta hazırlanıp lidokain hidroklorür konsantrasyonları tayin edildi.

Lidokain hidroklorür'ün HPLC analitik yönteminin doğrusallığını göstermek için 50 mg lidokain hidroklorür hassas terazide tartıldı ve balon jode PBS (pH= 5,5) ile 10 mL'ye seyreltildi. 20 dk boyunca manyetik karıştırıcıda çözüldürüldükten sonra, 1,5 dk boyunca vorteks yardımıyla karıştırıldı. Elde edilen 5 mg/mL'lik stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler PBS (pH= 5,5) kullanılarak yapıldı. Sırasıyla 250; 150; 100; 75; 50; 25; ve 10 µg/mL'lik konsantrasyonlarda 7 adet standart çözeltisi hazırlandı. Çözeltilerin homojen olması için her seyreltme solidonrasında vorteks ile karıştırıldı. Hazırlanan standart çözeltileri HPLC viyallerine konmadan önce 0,45 µm'lik şırınga ucu filtreden (PTFE) (Sartorius AG, Almanya) süzüldü. Yöntem 3.4.1'te anlatıldığı şekilde HPLC analizi gerçekleştirilerek her bir konsantrasyona karşılık elde edilen eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplandı. Her standart örneği için 3 ayrı enjeksiyon yapıldı, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. Elde edilen AUC değerlerinin ortalaması alınarak standart eğrisi çizildi, doğru denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplandı.

Doğrusallık, ICH kılavuzu doğrultusunda kabul kriteri olarak R^2 değerinin 0,999'dan büyük olması, % RSD değerinin %2'den küçük olması gerekliliğine göre değerlendirildi (ICH, 2022).

3.4.2.2. Doğruluk

ICH kılavuzlarına göre, bir analitik yöntemin doğruluğu, elde edilen sonuçların bilinen doğru değerlere veya referans değerlere ne kadar yakın olduğunu gösteren bir ölçüdür. Bu çalışmada, lidokain için geliştirilen HPLC yönteminin doğruluğu, farklı konsantrasyonlardaki standart çözeltilerin analiz sonuçları ile teorik değerler karşılaştırılarak belirlendi. Hazırlanan standart çözeltiler, 0,45 µm PTFE membran filtrelerden (Sartorius AG, Almanya) süzülerek partikül maddelerden arındırıldı ve her bir çözeltiden üç tekrarlı enjeksiyon yapıldı. Elde edilen pik alanları kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi yardımıyla örneklerdeki lidokain hidroklorür konsantrasyonları hesaplandı ve % kazanım değerleri belirlendi.

3.4.2.3. Kesinlik

Analitik yöntemin kesinliği, belirli koşullar altında aynı tekdüze numunenin çeşitli numunelerinin alınması yoluyla elde edilen bir dizi ölçüm arasındaki uyumun derecesini yansıtır. Analizin aynı gün içinde tekrarlanması ile "gün içi kesinlik", farklı günlerde

tekrarlanması ile “günler arası kesinlik” değerlendirildi. Eğri altında kalan alan değerlerinin (AUC) standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. Yöntemin kesinliği için %RSD değeri %2’den küçük olmalıdır (ICH, 2022).

Lidokain hidroklorür’ün HPLC yönteminin kesinliğini göstermek için hazırlanan 5 mg/mL’lik stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak 5 µg/mL, 50 µg/mL ve 100 µg/mL’lik konsantrasyonlarda üç farklı örnek hazırlandı. Gün içi kesinliği değerlendirmek amacıyla bu üç örnek üç ayrı seri olarak hazırlandı ve her biri için üç enjeksiyon yapıldı. HPLC analizi sonucu elde edilen pik alanlarının ortalaması alındı, SD ve %RSD değerleri hesaplandı. Günler arası kesinliği değerlendirmek amacıyla bir gün içinde yapılan kesinlik çalışması 48 saat ve 72 saatten sonra tekrarlandı. Üç gün boyunca elde edilen pik alanlarının ortalamaları alındı, SD ve %RSD değerleri hesaplandı.

3.4.2.4. Stabilité

Lidokain hidroklorür HPLC numunelerinin analiz boyunca stabil kaldığını göstermek amacıyla bir stabilite çalışması yapıldı. 5 mg/mL’lik stok çözeltisinden 50 µg/mL konsantrasyonda üç farklı örnek hazırlandı ve 0., 2., 4., 6., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde HPLC cihazında ölçüm yapıldı. Bekleme sürelerinin sonunda elde edilen pik alanlarının %RSD değeri hesaplandı ve %1’in altında olduğu tespit edildi.

3.4.2.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)

Teşhis limiti (TL), analiz edilen maddenin pikinin belirlediği ancak kantitatif analizinin yapılamadığı en düşük konsantrasyonudur. Miktar tayini limiti (MTL) ise, analiz edilen maddenin kabul edilebilir seviyedeki kesinlik ve doğrulukla miktar tayini yapılabilecek doğrusallık sınırları içerisine giren ve doğrusallığın en alt düzeyini oluşturan en düşük konsantrasyondur (ICH, 2022).

Lidokain hidroklorür’ün TL ve MTL konsantrasyonlarını belirleyebilmek için üç tane kalibrasyon doğrusunun eğimleri ve bu eğimlerin standart sapma (SD) değerleri kullanıldı. Kalibrasyon doğrularının eğimlerinin standart sapması ortalama kalibrasyon doğrusunun eğimine bölündü. Bu değer 3,3 ile çarpılarak TL, 10 ile çarpılarak da MTL hesaplandı. TL ve MTL hesaplamada kullanılan denklemler aşağıdaki gibidir:

$$TL = 3,3 (\sigma / S) \dots\dots\dots (3-1)$$

$$MTL = 10 (\sigma / S) \dots\dots\dots (3-2)$$

σ = Kalibrasyon doğrularının eğimlerine ait standart sapma değeri

S = Ortalama kalibrasyon doğrusu eğimi

3.4.3. Gümüş Sülfadiazin'in Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemi

Literatürde belirtilen miktar tayini yöntemi (Sandri et al. 2013) modifiye edilerek bu çalışmada kullanılan gümüş sülfadiazin'in HPLC analiz yöntemi geliştirilmiştir.

Kromatografik koşullar: Analizlerde UV dedektörlü bir HPLC cihazı ve normal faz Kromasil C₁₈ kolon (250 x 4,6 mm; partikül boyutu: 5 µm) kullanıldı. UV dalga boyu 270 nm ve mobil fazın akış hızı 1,00 ml/dk olarak ayarlandı. İzokritik programı uygulanarak örnekler sisteme 20 µL enjeksiyon hacminde uygulandı ve analiz boyunca kolon oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) sabit tutuldu. Gümüş sülfadiazin'in bu koşullardaki alıkonma zamanı 3,5 dk olarak saptandı.

Mobil fazın hazırlaması: Mobil faz olarak fosfat tamponu ve asetonitril (65:35, h/h) karışımı kullanıldı. Yarım litre fosfat tamponu hazırlamak için, yaklaşık 0,92 g sodyum fosfat dibazik heptahidrat tartılıp 400 ml ultra saf suya eklenerek tamamen çözünene kadar karıştırıldı. Ardından, 3,00 g sodyum fosfat monobazik monohidrat çözeltiye eklenip tamamen çözünene kadar karıştırıldı. Çözeltinin pH'si o-fosforik asit kullanılarak 6'ya ayarlandı. Son olarak, hacim 500 ml'ye tamamlandı. Tampon çözeltisi, asetonitril eklemenden önce 0,45 µm gözenek boyutuna sahip PTFE hidrofilik membran filtre (Sartorius AG, Almanya) kullanılarak süzüldü. Mobil faz, HPLC sistemine verilmeden önce yaklaşık 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı, ultrasonik banyoda 15 dakika degaze edildi.

Standart numunelerin hazırlanması: Standart çözelti örneklerinin hazırlanması için; önce stok çözelti (0,5 mg/mL) hazırlandı. 10,0 mL'lik balon jojeye 5,0 mg gümüş sülfadiazin bir miktar su: propilen glikol: fosforik asit (82: 16: 2, h/h/h) karışımında çözüldü ve hacmine tamamlandı. 15 dk manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Son olarak PTFE filtreden (Sartorius AG, Almanya) süzüldü.

Stok çözeltisinden 0,2-25 mikrogram/mL arasında 8 konsantrasyonda seyreltmeler yapılarak kalibrasyon eğrisini çizebilmek için çözeltiler hazırlandı. Seyreltmeler için su: proplin glikol: fosforik asit (82: 16: 2, h/h/h) karışımı kullanıldı.

3.4.4. Gümüş sülfadiazin'in HPLC Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

3.4.4.1. Doğrusallık

Gümüş sülfadiazin için HPLC yönteminin doğrusallığını göstermek için 5,0 mg Gümüş sülfadiazin hassas terazide tartıldı ve 10,0 ml'lik balon jode bir miktar su: propilen glikol: fosforik asit (82: 16: 2, h/h/h) karışımında çözüldü ve 10 mL'ye hacmine tamamlandı. Elde edilen 0,5 mg/mL'lik stok çözeltisi seyreltmeler yapılarak 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 35 µg/mL'lik konsantrasyonlarda 8 adet standart çözeltisi hazırlandı. Çözeltilerin homojen olması için her seyreltme sonrasında vorteks ile karıştırıldı. Hazırlanan standart çözeltileri 0,45 µm'lik şırınga ucu hidrofobik filtreden (Sartorius AG, Almanya) (PTFE) süzüldü. Yöntem 3.4.3'te anlatıldığı şekilde HPLC analizi gerçekleştirilerek her bir konsantrasyona karşılık elde edilen eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplandı. Her standart örneği için 3 ayrı enjeksiyon yapıldı, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. Elde edilen AUC değerlerinin ortalaması alınarak standart eğrisi çizildi, doğru denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplandı.

3.4.4.2. Doğruluk

Gümüş sülfadiazin'in HPLC yönteminin doğruluğunu göstermek için 0,5 mg/mL'lik stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak 20 µg/mL, 25 µg/mL ve 35 µg/mL'lik konsantrasyonlarda üç farklı örnek hazırlandı. Örnekler en yüksek konsantrasyonda olacak şekilde formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerden ilave edildi. Hazırlanan örnekler 0,45 µm'lik şırınga ucu hidrofobik filtreden (Sartorius AG, Almanya) (PTFE) süzüldü ve her birinden üç kez enjeksiyon yapıldı. Analiz sonucunda pik alanlarından elde edilen doğru denklemi kullanılarak örneklerdeki gümüş sülfadiazin konsantrasyonları hesaplandı. Analiz yönteminin doğruluğu gümüş sülfadiazin'in % kazanma değerleri olarak belirlendi.

3.4.4.3 Kesinlik

Gümüş sülfadiazin'in HPLC yönteminin kesinliğini göstermek için hazırlanan 0,5 mg/mL'lik stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak 20 µg/mL, 25 µg/mL ve 35 µg/mL'lik konsantrasyonlarda üç farklı örnek hazırlandı. Gün içi kesinliği değerlendirmek amacıyla bu üç örnek üç ayrı seri olarak hazırlandı ve her biri için üç enjeksiyon yapıldı. HPLC analizi sonucu elde edilen pik alanlarının ortalaması alındı,

SD ve %RSD değerleri hesaplandı. Günler arası kesinliği değerlendirmek amacıyla bir gün içinde yapılan kesinlik çalışması 48 saat ve 72 saatten sonra tekrarlandı.  gün boyunca elde edilen pik alanlarının ortalamaları alındı, SD ve %RSD değerleri hesaplandı.

3.4.4.4. Stabilit 

Gümüş sülfadiazin'ın numunelerinin analiz boyunca stabil kaldığını göstermek amacıyla bir stabilit  çalışması yapıldı. 0,5 mg/mL'lik stok çözeltisinden 20  g/mL konsantrasyonda üç farklı örnek hazırlandı ve 0., 2., 4., 6., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde HPLC cihazında ölçüm yapıldı. Bekleme sürelerinin sonunda elde edilen pik alanlarının %RSD değeri hesaplandı ve %1'in altında olduğu tespit edildi.

3.4.4.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)

Gümüş sülfadiazin'ın TL ve MTL konsantrasyonlarını belirleyebilmek için üç tane kalibrasyon doğrusunun eğimleri ve bu eğimlerin standart sapma (SD) değerleri kullanıldı. Kalibrasyon doğrularının eğimlerinin standart sapması ortalama kalibrasyon doğrusunun eğimine bölündü. Bu değer 3,3 ile çarpılarak TL, 10 ile çarpılarak da MTL hesaplandı. TL ve MTL hesaplamada kullanılan denklemler 3.4.2.5.'teki gibidir.

3.4.5. Elektro-Eğirme alışması Tasarımı

Bu çalışmada, çift katmanlı bir nanolif ilaç taşıyıcı sistem tasarlandı ve ilaç salım sonuçları piyasada bulunan krem formuyla (Silverdin Plus Krem) karşılaştırıldı.

Bu yara örtüsünün deri ile doğrudan teması edecek olan tabakası hidrofilik bir polimer olan polivinil alkol (PVA)'den oluşan nanolif ve bu nanoliflerde gömülü lidokain hidroklorür içermektedir. Hidrofilik bir polimer kullanımı ile ağrının en kısa sürede azaltılarak hızlı ilaç salımı amaçlandı. İkinci katman ise hidrofobik polimer olan poliüretandan (PU)'dan oluşan nanolif ve bu nanoliflerde gömülü gümüş sülfadiazin içermektedir. Bu tabakanın ise yara örtüsünün mekanik dayanıklılığını ve gümüş sülfadiazin'ın sürekli salımını sağlayacağı düşünülmüştür. Bu amaçlarla çalışma kapsamında nanoliflerin atım yöntemleri ve polimer çözeltisi konsantrasyonu optimize edilmiş, nanolifler karakterize edilmiş ve hazırlanan nanoliflerden ilaç salımı piyasada bulunan krem formuyla (Silverdin Plus Krem) karşılaştırılmıştır.

3.4.5.1. PVA Nanoliflerin Hazırlanması için Elektro-Eğirme Yönteminin ve Polimer  zeltisi Konsantrasyonunun Optimizasyonu

İlk olarak, PVA'nın %5, %8, %10, %12, %13, %14, %15 ve %16 (a/h) konsantrasyonlarında sulu çözeltiler hazırlandı. Çözeltiler, 120°C'de 350 rpm hızda 1-2 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak homojen ve berrak çözeltiler elde edildi. Ardından ısıtıcı kapatılıp çözeltiler, oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılmaya bırakıldı.

Elektro-eğirme işlemini etkileyen proses parametreleri (elektriksel potansiyel gücü, polimer çözeltisinin akış hızı ve enjektör ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe) ve polimer konsantrasyonu değiştirilerek, lif atılabilmek için uygun olan optimum koşullar ve polimer konsantrasyonu belirlendi. Bu amaçla, %5, %8, %10, %12, %13, %14, ve %15 (a/h) konsantrasyonlarında hazırlanan PVA çözeltilerinden 10 mL'lik miktarlar plastik enjektörlere dolduruldu. Farklı elektro-eğirme proses koşullarında (voltaj 15-26 kV, polimer çözeltisi akış hızı 0,1-1,2 mL/saat ve toplayıcı ile şırınga ucu arasındaki mesafe 8-18 cm) elektro-eğirme işlemi gerçekleştirildi ve her bir konsantrasyon için ortalama 6 tane farklı deneme yapıldı. PVA nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri ve polimer çözeltisi konsantrasyonunun optimizasyonu Tablo 3-1-Tablo 3-7'de verilmektedir.

Tablo 3-1: PVA'nın %5 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaj	20, 22, 24, 26, ve 28 kV
Akış hızı	0,2, 0,4, ve 0,6 ml/saat
Mesafe	14, 16, ve 18 cm

Tablo 3-2: PVA'nın %8 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaj	20, 22, 24, ve 26 kV
Akış hızı	0,2 ml/saat
Mesafe	14 ve 16 cm

Tablo 3-3: PVA'nın %10 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaaj	15, 20, 24, ve 26 kV
Akış hızı	0,1, 0,2, 0,5 0,8 ve 1,00 ml/saat
Mesafe	14 ve 16 cm

Tablo 3-4: PVA'nın %12 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaaj	20, 22, 24, ve 28 kV
Akış hızı	0,1, 0,2 ve 0,5 ml/saat
Mesafe	14 cm

Tablo 3-5: PVA'nın %13 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaaj	22, 23, 24, ve 26 kV
Akış hızı	0,5, 0,6, ve 0,8 ml/saat
Mesafe	14 cm

Tablo 3-6: PVA'nın %14 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaaj	24 kV
Akış hızı	0,2, 0,6, ve 0,8 ml/saat
Mesafe	14 cm

Tablo 3-7: PVA'nın %15 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaaj	22, 24, ve 26 kV
Akış hızı	0,2, 0,8, ve 1,00 ml/saat
Mesafe	14 cm

Elektro-eğirme işlemi boyunca oda sıcaklığında ve %40-%55 bağıl nem koşullarında çalışılmış olup PVA nanoliflerinin oluşup oluşmadığına, toplayıcıya yapıştırılmış bir lam üzerine atılan liflere ışık mikroskobunda (Wild, İsviçre, büyütme gücü= x40) bakılarak karar verilmiştir. Boncuk (bead) ve damlacık oluşumu olmaksızın, düzgün yüzeyli, homojen liflerin oluşması ile nanolif oluşumu sağlandığı kabul edildi.

3.4.5.2. Lidokain Hidroklorür (LD) İçeren Polivinil Alkol (PVA) Nanoliflerinin Hazırlanması

Lidokain hidroklorür içeren nanolif formülasyonlarını hazırlamak için öncelikle Yöntem 3.4.5.1'deki polimer konsantrasyonunun optimizasyonu çalışmasından PVA çözeltisinin konsantrasyonu tespit edilerek etken madde içermeyen (boş) PVA nanolif formülasyonları geliştirildi. Ardından, etkin madde içeren PVA nanolifleri hazırlamak için Yöntem 3.4.5.1'de anlatıldığı şekilde, 5 mL optimize PVA çözeltisi (%13, a/h) hazırlandı. Hazırlanan polimer çözeltisine 17 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde lidokain hidroklorür eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcıda farklı sürelerde (0,5, 1, 2, 4 ve 24 saat) karıştırıldı ve belirtilen karıştırma sürelerinin sonunda bu karışımdan alınıp lif atımı yapılarak nanolif oluşup oluşmadığını test edildi.

3.4.5.3 Poliüretan (PU) Nanoliflerin Hazırlanması için Elektro-Eğirme Yönteminin ve Polimer Çözeltisi Konsantrasyonunun Optimizasyonu

Öncelikle, Dimetilformamid (DMF):Tetrahidrofuran (THF) (50:50) (h/h) karışımı kullanarak %5, %7,5 ve %10 (a/h) PU çözeltileri hazırlandı ve 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırmaya bırakıldı.

Elektro-eğirme işlemi ve polimer çözeltisi konsantrasyonlarını optimize etmek için belirtilen konsantrasyonlarda hazırlanan PU çözeltilerinden 10 mL'lik plastik

enjektöre dolduruldu. PVA nanoliflerin hazırlanmasında yapılan optimizasyon çalışmasında olduğu gibi farklı elektro-eğirme proses koşullarında (voltaj 20-24 kV, polimer çözeltisi akış hızı 0,5 mL/saat ve toplayıcı ile şırınga ucu arasındaki mesafe 14 cm) elektro-eğirme işlemi gerçekleştirildi ve her bir konsantrasyon için ortalama 6 tane farklı deneme yapıldı. PU nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri ve polimer çözeltisi konsantrasyonunun optimizasyonu Tablo 3-8-Tablo 3-9’da verilmektedir.

Tablo 3-8: PU’nın %5 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaj	20, 22, ve 24 kV
Akış hızı	0,5 ml/saat
Mesafe	14 cm

Tablo 3-9: PU’nın %7.5 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaj	22, ve 24 kV
Akış hızı	0,5 ml/saat
Mesafe	14 cm

Tablo 3-10: PU’nın %10 çözeltisinden nanoliflerinin hazırlanması için kullanılan elektro-eğirme yöntem parametreleri

Parametreler	Test Aralıkları
Voltaj	22, 23, ve 24 kV
Akış hızı	0,5 ml/saat
Mesafe	14 cm

Optimizasyon verilerinin değerlendirilmesi Yöntem 3.4.5.1’de anlatıldığı şekilde yapıldı.

3.4.5.4. Gümüş Sülfadiazin (GS) İçeren Poliüretan (PU) Nanoliflerinin Hazırlanması

Gümüş sülfadiazin içeren nanolif formülasyonlarını hazırlamak için öncelikle Yöntem 3.4.5.3'teki polimer konsantrasyonunun optimizasyonu çalışmasından PU çözeltisinin konsantrasyonu tespit edilerek etken madde içermeyen (boş) PU nanolif formülasyonları geliştirildi. Ardından, etkin madde içeren PU nanolifleri hazırlamak için Yöntem 3.4.5.3'te anlatıldığı şekilde, 5 mL optimize PU çözeltisi (%10, a/h) hazırlandı. Hazırlanan polimer çözeltisine 20 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde gümüş sülfadiazin eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcıda farklı sürelerde (0,5, 1, 2, 4 ve 24 saat) karıştırıldı ve belirtilen karıştırma sürelerinin sonunda bu karışımdan alınıp lif atımı yapılarak nanolif oluşup oluşmadığını test edildi.

3.4.5.5. Lidokain Hidroklorür İçeren PVA Nanolifleri ve Gümüş Sülfadiazin İçeren PU Nanoliflerinden Oluşan Çift Katmanlı İlaç Taşıyıcı Sistemin Hazırlanması

Yöntem 3.4.5.2'de anlatıldığı gibi lidokain hidroklorür içeren PVA nanolif tabakası optimize edilen elektro-eğirme yöntemi kullanarak hazırlandı ve elde edilen tabaka 24 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. 24 saatin ardından ilgili tabaka elektro-eğirme cihazının toplayıcı bölmesine yerleştirilip üzerine optimize edilen elektro-eğirme yöntemi kullanarak Yöntem 3.4.5.2'de anlatıldığı gibi gümüş sülfadiazin içeren PU nanolif tabakası oluşturuldu.

3.4.5.6. Nanoliflerin Karakterizasyon Çalışmaları

Hazırlanan nanoliflerin karakterizasyon çalışmaları kapsamında, lidokain hidroklorür içeren PVA nanolifleri ve gümüş sülfadiazin içeren PU nanoliflerinden oluşan çift katmanlı nanoliflerin yanı sıra ilaç içeren ve içermeyen hem PVA hem de PU nanoliflerin; Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR), Taramalı Elektrom Mikroskopu (SEM) ve mekanik dayanıklılık analizleri yapıldı.

3.4.5.6.1. Kalınlık Ölçümü

Nanofiber örneklerinin kalınlığı, dijital kumpas (INSIZE Co. Ltd., Çin) kullanılarak ölçüldü. Her örnek için üç farklı noktadan ölçüm alındı. Sonuçlar, ortalama kalınlık ve standart sapma olarak sunulmuştur.

3.4.5.6.2. SEM Analizi

İlaç içeren ve içermeyen nanolif tabakalarının yüzey morfolojileri, taramalı elektron mikroskobu Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (Versa 3D™ DualBeam™, ABD) (Şekil 3-1) kullanılarak incelendi. Her bir nanolif örneğinden 0,3 cm x0,3 cm kesit alınarak çift taraflı bant üzerine yapıştırıldı ve daha sonra analiz için numune tutucuya yerleştirildi. 20000 büyütme oranında inceleme yapıldı. Ardından, nanoliflerin ortalama çap boyutlarını belirlemek için ImageJ programı kullanılarak her bir formülasyon için rastgele seçilen 30 lifin çapı ölçüldü ve ortalama çap dağılımını gösteren histogram grafikleri oluşturuldu.



Şekil 3-1: SEM Cihazı (Versa 3D™ DualBeam™, ABD)

3.4.5.6.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektrumu

ATR-kristali taşıyan bir Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer, Shelton, CT, ABD) cihazı kullanılarak yapıldı. İlaç içeren nanolif tabakaları, ilaç içermeyen nanolifler tabakaları ve ilgili fiziksel karışımların spektrumları, 4000-650 cm^{-1} aralığında 4 cm^{-1} çözünürlükte kaydedildi. Elde edilen spektrumlar, ilaç-polimer arasındaki olası kimyasal ve fiziksel bağların varlığını ve derecesini belirlemek için kullanıldı. Ayrıca spektrumların değerlendirilmesi ile ilaç moleküllerinin polimerik nanolifler içindeki konumu hakkında da bilgi sağlandı.



Şekil 3-2: FTIR spektroskopisi (IRAffinity-1S Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectrophotometer/ Shimadzu, Japonya)

3.4.5.6.4. Mekanik Özelliklerin Analizi

İlaç içeren ve içermeyen nanoliflerin mekanik özellikleri (gerilme dayanımı, kopma noktasındaki uzama ve Young modülü ile temsil edilen elastikiyet) bir Texture Profile Analyzer (TA.XT plus C, Stable Micro Systems, İngiltere, Şekil 3-2) kullanılarak değerlendirildi. Nanolifler ve yara örtüsü 1x5 cm² boyutlarında parçalara kesildi. Ardından, numuneler her iki ucundan bantla sabitlendi ve cihazın kısıkaçları arasına yerleştirildi. Test hızı, 1 mm/sn olarak ayarlandı. Cihaz çalışmaya başladığında, üst kısıkaç yukarı doğru hareket ederek kopma noktasına ulaşana kadar numune gerildi (Alhaidar 2023). Gerilme dayanımı ile uzama arasındaki eğrileri çizmiştir.

Gerilme dayanımı, deformasyon başlatmak için gereken birim alan başına kuvveti MPa (Megapascal) cinsinden temsil eder. Kopma noktasındaki uzama (gerilme), üst kısıkaç tarafından kat edilen mesafeyi, örneğin başlangıç noktasına göre ölçer. Elastikiyeti temsil eden Young modülü, gerilme dayanımının uzamaya oranı olarak hesaplanır ve özellikle gerilme dayanımı-uzama eğrisinin ilk kısmındaki eğimi temsil eder (Alhaidar 2023; Bülbül, 2018)

Texture Profile Analyzer yazılımı (Texture Exponent 6.0.7.0) nanoliflerin gerilme dayanımını, kopma noktasındaki uzamayı (gerilme) ve elastikiyeti (Young's modülü (E)) aşağıdaki denklemlerle hesaplamıştır (Alhaidar 2023):

- **Gerilme dayanımı (MPa) =** Kopma anındaki kuvvet / Örneğin alanı..... (3-3)
- **Kopma noktası uzama (%) =** (Örneğin uzaması / Başlangıç uzunluğu) x 100 (3-4)
- **E = Gerilme (σ) / Deformasyon (ϵ)..... (3-5)**



Şekil 3-3: Tekstür Analizi Cihazı (TA.XT plusC/Stable Micro Systems Cihazı, İngiltere)

3.4.5.7. Etken Maddelerin Çözünme Ortamlarının Belirlenmesi ve Sink Koşul Hesaplamalarının Yapılması

In vitro salım çalışmalarının yapılabilmesi için reseptör ortam olarak kullanılabilecek çözeltilerde lidokain hidroklorür'ün ve gümüş sülfadiazin'in doygün çözünürlükleri tespit edildi ve sink koşul hesaplamaları yapıldı. Çalışılan olası reseptör ortam çözeltileri Tablo 3-11'de sunulmaktadır.

Tablo 3-11: Lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazin'in olası reseptör ortam çözeltileri

Olası reseptör ortamlar
Saf su
Sodyum Fosfat Tamponu (PBS) (pH= 5,5)
PBS (pH=5.5): Propilen Glikol (PG) (99:1, h/h)
PBS (pH=5.5): %1 (a/h) SLS
PBS (pH=5.5): %1(a/h) Tween-80
Saf Su: PG: FA (82:16:2, h/h/h)

Her ilacın çözünme ortamındaki maksimum çözünürlüğünü belirlemek amacıyla; her bir ilacın her ortamda çözünme şartlarını belirlemek için, ilacın aşırı doymuş bir çözeltisi elde edilene kadar farklı miktarlarda ilacın her ortama kademeli olarak eklenmesi sağlandı. Bu noktada, her ilacın toplam eklenen miktarı toplandı ve toplam çözücü hacmine bölünerek her ilacın maksimum çözünürlüğü hesaplandı.

3.4.5.8. Etken Maddelerin Nanoliflerden *In vitro* Salım Çalışmaları

Lidokain hidroklorür içeren PVA nanolifleri ve gümüş sülfadiazin içeren PU nanoliflerinden ve ilgili nanoliflerden oluşan çift tabakalı nanolif sisteminden etken maddelerin *in vitro* salımı hızları ve kinetikleri tespit edebilmek için 1,77 cm² difüzyon alanı ve 12 mL reseptör hacmine sahip Franz difüzyon hücreleri (PermeGear, ABD, Şekil 3-4) kullanıldı. Reseptör faz olarak lidokain hidroklorür için fosfat tamponu (pH 5,5), gümüş sülfadiazin için saf su: fosforik asit: propilen glikol (82:16:2, h/h/h) çözeltisi kullanıldı. 0,45 µm gözenek boyutunda selüloz nitrat membran filtre (Aisimo, Almanya) her bir difüzyon hücresinin donör ve alıcı fazları arasına yerleştirildi ve bir klips yardımıyla sıkıca sabitlendi. Membran ile reseptör faz arasında hava kabarcığı kalmadığından emin olduktan sonra sistemin sıcaklığı, hücrelerin reseptör bölümlerini çevreleyen su ceketı yardımıyla 32 ± 0.5 °C'de sabit tutuldu. Nanolif numuneleri 1,77 cm² alanda eşit daireler halinde kesildi ve daha sonra donör bölmedeki selüloz nitrat membranların üzerine yerleştirildi. Çift katmanlı nanolif sisteminde PVA tabakasının selüloz membranla doğrudan temas etmesine dikkat edildi. Donör faz sonra parafilm ile kapatıldı. Reseptör faz, manyetik balıklar kullanılarak 300 (devir/dakika) hızında karıştırıldı. Lidokain hidroklorür içeren nanolifler ile yapılan çalışmalarda 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300. ve 360. dakikalarda, reseptör fazdan 1 mL mikro iğne yardımıyla alındı ve eşit hacimde taze reseptör ortam (PBS pH= 5,5) ile tamamlandı.

Gümüş sülfadiazin içeren nanolifler ile yapılan çalışmalarda ise 1, 2, 3, 4, 5. ve 6. saatlerde, reseptör fazdan 1 mL mikro iğne yardımıyla alındı ve eşit hacimde taze reseptör ortam (saf su: fosforik asit: propilen glikol (82:16:2, h/h/h) çözeltisi) ile tamamlandı. Ardından, alınan numuneler 0,45 µm gözenek boyutunda PTFE hidrofilik enjektör ucu filtre (Sartorius AG, Almanya) kullanılarak süzüldü ve ilaç salım miktarını belirlemek için HPLC ile analiz edildi.



Şekil 3-4: Franz Difüzyon Hücreleri (PermeGear, ABD)

Nanoliflerden lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazin'in salım davranışı, her bir hücrede 250 mg ticari ürün Silverdin Plus krem (%5 lidokain hidroklorür, %1 gümüş sülfadiazin) ile kıyaslandı.

3.4.5.9. Salım Kinetiklerinin Hesaplanması

İlaç salım kinetiğini hesaplamak için, elektrospun nanolif numunelerden ilaç salım mekanizması, aşağıda açıklanan sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi matris, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine göre hesaplanmıştır (Gencturk et al. 2017).

Sıfırıncı mertebeden kinetik model:

$$C = K_0 t + C_0 \dots\dots\dots (3-6)$$

Birinci Dereceden Kinetik Model:

$$\ln C = \ln C_0 + k_1 t \dots\dots\dots (3-7)$$

Higuchi Karekök Kinetik Modeli:

$$C = k_3 t^{1/2} \dots\dots\dots (3-8)$$

Burada, C , t anında salınan ilaç konsantrasyonu, C_0 başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu, k_0 , k_1 ve k_3 sırasıyla sıfır, birinci dereceden ve Higuchi salım hızı sabitleridir.

Korsmeyer-Peppas kinetik modeli:

$$M_t/M_\infty = k_{KP} t^n \dots\dots\dots (3-9)$$

Burada, M_t , t zamanında salınan ilaç konsantrasyonudur, M_∞ , salım ortamındaki ilacın denge konsantrasyonudur, M_t/M_∞ , t zamanında salım çözeltisindeki ilacın kesridir, k_{KP} , salım hızı sabitidir, n , difüzyonel üs'tür



4. BULGULAR

4.1. Lidokain Hidroklorür'ün Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.1.'de anlatılan gibi analizi edildi ve alıkonma süresi 8 dakika olarak tespit edildi.

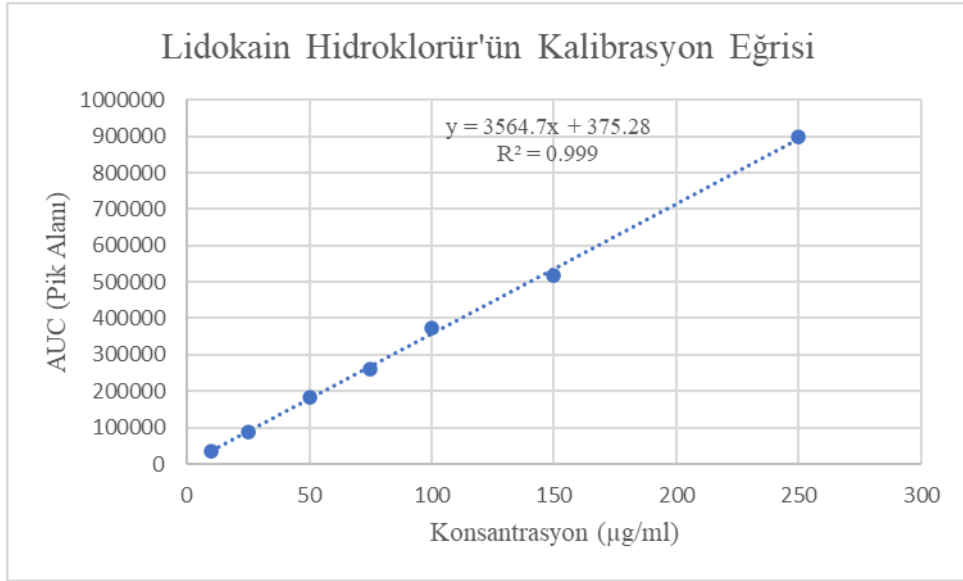
4.2. Lidokain Hidroklorür'ün HPLC ile Miktar Tayini Yönteminin Validasyonuna Ait Bulgular

4.2.1. Doğrusallık

Doğrusallık çalışması 3.4.2.1 bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen doğrusal regresyon denklemi $y=3565x+375$ olup, eğimin 3565 olduğu ve R^2 değerinin 0,999 olduğu görülmektedir. Detaylı sonuçlar Tablo 4-1'de özetlenirken, doğrusallık grafiği Şekil 4-1'de görsel olarak sunulmaktadır.

Tablo 4-1: Lidokain hidroklorür'ün HPLC yöntemine ait doğrusallık çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Ortalama Pik Alanı (mean AUC)	SD (±)	% RSD
10	36305.67	341	0.94
25	89572	1384	1.55
50	181631	3084	1.7
75	260100	462.6	0.18
100	371910.67	3719.3	1.00
150	518927	9399	1.8
250	896878.33	2606.7	0.29



Şekil 4-1: Lidokain hidroklorür'ün doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisine ait grafik

4.2.2. Doğruluk

Doğruluk çalışması 3.4.2.2. bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen pik alanları kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi yardımıyla örneklerdeki lidokain miktarları hesaplanmış ve % kazanım değerleri belirlendi. LD'nin HPLC yöntemine ait doğruluk çalışmasından elde edilen bulgular Tablo 4-2'de verildi.

Tablo 4-2: Lidokain hidroklorür'ün HPLC yöntemine ait doğruluk çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Geri Kazanma (µg/ml)	Ortalama Geri Kazanma	(%) Geri Kazanma
5	4.96		99
5	4.92	4.95	98.36
5	4.98		99.5
50	50.5		101
50	51.45	50.75	102
50	50.31		100

100	100.7		100
100	101.13	99.97	101
100	98.00		98

4.2.3. Kesinlik

Kesinlik çalışması 3.4.2.3. bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen eğri altında kalan alan değerlerini kullanarak analizin aynı gün içinde tekrarlanması ile “gün içi kesinlik”, farklı günlerde tekrarlanması ile “günler arası kesinlik” değerlendirildi. Ayrıca, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. Lidokain hidroklorür’ün HPLC yöntemine ait kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular Tablo 4-3 ve Tablo 4-3’te verildi.

Tablo 4-3: Lidokain hidroklorür’ün HPLC yöntemine ait gün-ichi kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Gün-ichi Kesinlik			Ortalama Pik Alanı	SD (±)	%RSD
	AUC1	AUC2	AUC3			
5	15884.8	15698.8	15854.6	15812.7	99.8	0.6
50	160635.8	163323.4	162156.8	162038.7	1347.7	0.8
100	337527.2	331516.8	339930.0	336324.7	4333.6	1.3

Tablo 4-4: Lidokain hidroklorür’ün HPLC yöntemine ait günler arası kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Günler arası Kesinlik			Ortalama Pik Alanı	SD (±)	%RSD
	1. Günün AUC'si	2. Günün AUC'si	3. Günün AUC'si			
5	16037.3	15905.0	16003.0	15981.8	68.7	0.4
50	157545.0	161179.3	160018.3	159580.9	1856.2	1.2
100.0	336606.0	326417.0	333620.0	332214.3	5237.9	1.6

4.2.4. Stabilité

Stabilité çalışması 3.4.2.4. bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Bekleme sürelerinin sonunda elde edilen pik alanları ile başlangıçta cihaza enjekte edilen örneklerin pik alanları arasında fark olup olmadığı ve farklı bir pikin oluşup oluşmadığı tespit edildi. Ayrıca, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. LD'nin HPLC yöntemine ait stabilité çalışmasından elde edilen bulgular Tablo 4-5'te verildi.

Tablo 4-5: Lidokain hidroklorür'ün HPLC yöntemine stabilité çalışmasından elde edilen bulgular

Stabilité					
Konsantrasyon (µg/ml)	Zaman (sa)	AUC	Ortalama Pik Alanı	SD (±)	%RSD
50	0	160436	160839.6	690.7	0.43
	2	161371			
	4	160851			
	6	160418			
	8	160103			
	24	161939			
	48	161493			
	72	160106			

4.2.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)

Yöntem 3.4.2.5'te açıklanan Denklem (3.1) ve Denklem (3.2) kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, HPLC analiz yönteminin lidokain hidroklorür'ün için tespit sınırı (TL) 2,8 µg/mL ve miktar tayini sınırı (MTL) 8,4 µg/mL olarak bulundu. Bu sonuçlar, yöntemin düşük seviyelerdeki lidokain hidroklorürü güvenilir bir şekilde tespit edebileceğini ve miktarını belirlenebileceğini göstermektedir.

4.3. Gümüş Sülfadiazin'in Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini Yöntemine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.3.'te anlatılan gibi analizi edildi ve alıkonma süresi 3,5 dakika olarak tespit edildi.

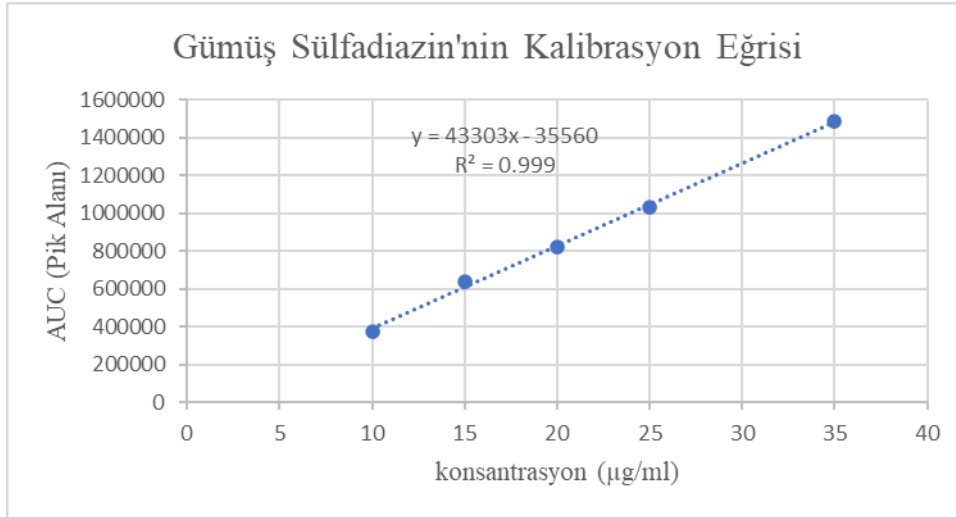
4.4. Gümüş sülfadiazin'in HPLC Miktar Tayini Analiz Yönteminin Validasyonuna Ait Bulgular

4.4.1. Doğrusallık

Doğrusallık çalışması 3.4.4.1 bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen doğrusal regresyon denklemi $x=(y+35560)/43303$ olup, eğimin 43303 olduğu ve R^2 değerinin 0,999 olduğu görülmektedir. Detaylı sonuçlar Tablo 4-6'de özetlenirken, doğrusallık grafiği Şekil 4-2'de görsel olarak sunulmaktadır.

Tablo 4-6: Gümüş sülfadiazin'in HPLC yöntemine ait doğrusallık çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Ortalama Pik Alanı (mean AUC)	SD (±)	% RSD
10	375036.67	3787.93	1.24
15	642863	2005.5	0.31
20	825321	15188.0	1.8
25	1067515.33	7511.87	0.70
35	1485809.33	4034.35	0.27



Şekil 4-2: Gümüş sülfadiazin'in doğrusallık çalışmasından elde edilen standart eğrisine ait grafik

4.4.2. Doğruluk

Doğruluk çalışması 3.4.4.2. bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen pik alanları kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi yardımıyla örneklerdeki lidokain miktarları hesaplanmış ve % kazanım değerleri belirlendi. GS'nin HPLC yöntemine ait doğruluk çalışmasından elde edilen bulgular Tablo 4-7'de verildi.

Tablo 4-7: Gümüş sülfadiazin'in HPLC yöntemine ait doğruluk çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	AUC	Geri Kazanma (µg/ml)	Ortalama Geri Kazanma	(%) Geri Kazanma
20	827598	19.7		98.35
20	819788	19.5	19.6	97.45
20	826062	19.6		98.17
25	1051013	24.8		99.37
25	1049320	24.8	24.9	99.22
25	1060731	25.0		100.27
35	1484415	34.8	34.9	99.65

35	1490704	35.0	100.0
35	1485834	34.9	99.74

4.4.3. Kesinlik

Kesinlik çalışması 3.4.4.3. bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen eğri altında kalan alan değerlerini kullanarak analizin aynı gün içinde tekrarlanması ile “gün-içi kesinlik”, farklı günlerde tekrarlanması ile “günler arası kesinlik” değerlendirildi. Ayrıca, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. GS’nin HPLC yöntemine ait kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular Tablo 4-8 ve Tablo 4-9’de verildi.

Tablo 4-8: Gümüş sülfadiazin’in HPLC yöntemine ait gün-içi kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Gün-içi Kesinlik					
	AUC1	AUC2	AUC3	Ortalama Pik Alanı	SD (±)	%RSD
20	794438.8	808718.4	795495.2	799550.8	7956.9	1.0
25	979954	973874.8	972261.4	975363.4	4056.6	0.42
35	1313200.2	1316457	1322572.4	1317409.9	4758.2	0.36

Tablo 4-9: Gümüş sülfadiazin’in HPLC yöntemine ait günler arası kesinlik çalışmasından elde edilen bulgular

Konsantrasyon (µg/ml)	Günler arası Kesinlik					
	1. Günün AUC'si	2. Günün AUC'si	3. Günün AUC'si	Ortalama Pik Alanı	SD (±)	%RSD
20	791238.33	802798.67	794637.00	796224.67	5941.45	0.75
25	943741.00	937945.00	931238.67	937641.56	6256.69	0.67
35	1277507.67	1267748.00	1271905.33	1317409.87	4897.63	0.38

4.4.4. Stabilité

Stabilite çalışması 3.4.4.4. bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Bekleme sürelerinin sonunda elde edilen pik alanları ile başlangıçta cihaza enjekte

edilen örneklerin pik alanları arasında fark olup olmadığı ve farklı bir pikin oluşup oluşmadığı tespit edildi. Ayrıca, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı. Gümüş sülfadiazin'in HPLC yöntemine ait stabilite çalışmasından elde edilen bulgular Tablo 4-10'de verildi.

Tablo 4-10: Gümüş sülfadiazin'in HPLC yöntemine stabilite çalışmasından elde edilen bulgular

Stabilite					
Konsantrasyon (µg/ml)	Zaman (sa)	AUC	Ortalama Pik Alanı	SD (±)	%RSD
20	0	813788	806498.5	5281.4	0.65
	2	806103			
	4	805882			
	6	809138			
	8	808681			
	24	803698			
	48	808966			
	72	795732			

4.4.5. Teşhis Limiti (TL) ve Miktar Tayini Limiti (MTL)

Yöntem 3.4.4.5'te açıklanan Denklem (3.1) ve Denklem (3.2) kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, HPLC analiz yönteminin Gümüş Sülfadiazin için tespit sınırı (TL) 1,9 µg/mL ve miktar tayini sınırı (MTL) 5,7 µg/mL olarak bulundu. Bu sonuçlar, yöntemin düşük seviyelerdeki lidokaini güvenilir bir şekilde tespit edebileceğini ve miktarını belirlenebileceğini göstermektedir

4.5. Elektro-Eğirme Çalışmasına Ait Bulgular

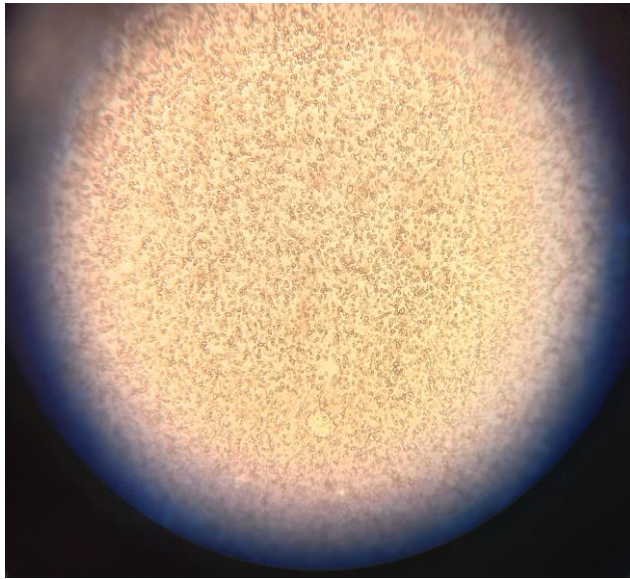
4.5.1. Nanoliflerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

4.5.1.1. PVA Nanoliflerin Hazırlanması için Elektro-Eğirme Yönteminin ve Polimer Çözeltileri Konsantrasyonunun Optimizasyonuna Ait Bulgular

PVA nanoliflerinin optimizasyonu çalışmaları kapsamında, %5-15 aralığında PVA çözeltileri kullanılarak, 15-28 kV voltaj, 8-18 cm enjektör ucu-kollektör mesafesi ve 0,1-1,00 mL/saat akış hızı gibi farklı elektro-eğirme parametreleri altında nanolif oluşumu incelendi. Sonuç olarak, homojen boncuksuz PVA nanolifleri üreten optimum polimer oranı %13 PVA olup, optimum çalışma koşulları Tablo 4-11'de verildi. Elde edilen optimize PVA nanolifleri şekil 4-3 ve 4-3'te gösterildi.

Tablo 4-11: PVA nanoliflerinin hazırlanması için optimum elektro-eğirme yöntem parametreleri ve çözelti konsantrasyonu

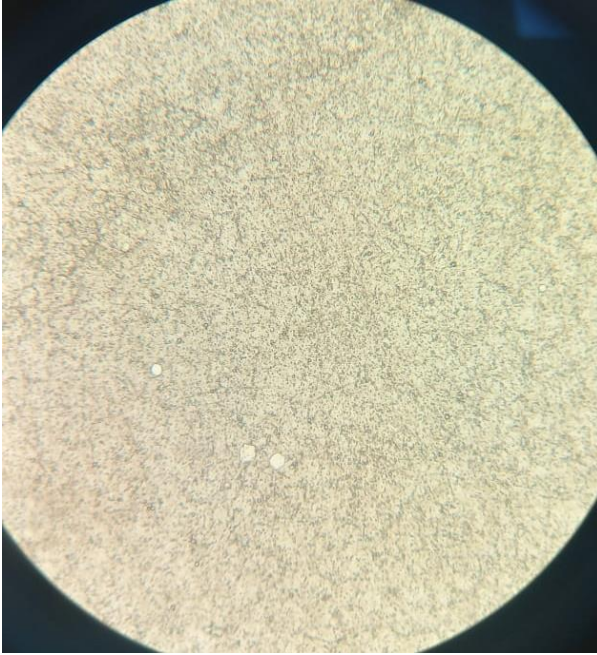
Parametreler	Test Değer
Polimer konsantrasyonu	%13 (a/h)
Voltaj	23 kV
Akış hızı	0,8 ml/saat
Mesafe	14 cm



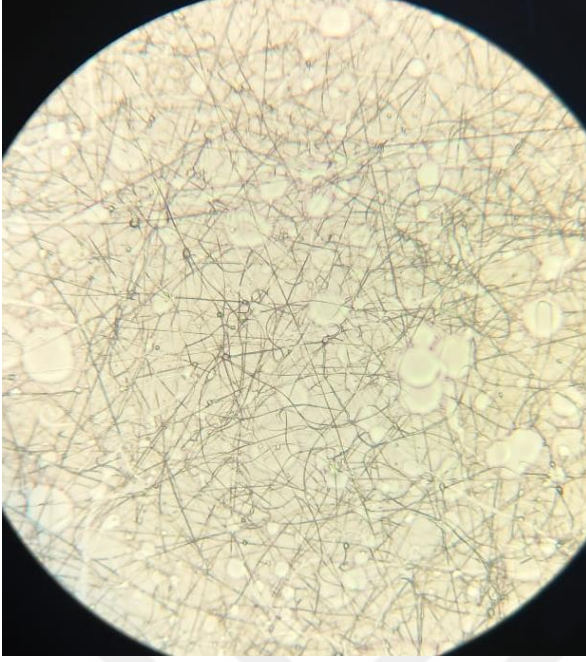
Şekil 4-3: Işık mikroskobu altında %5 PVA numunesi



Şekil 4-4: Işık mikroskobu altında %8 PVA numunesi



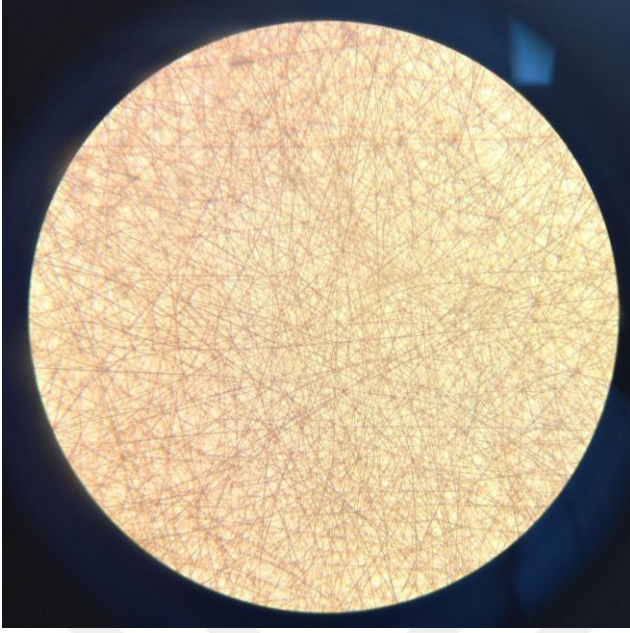
Şekil 4-5: Işık mikroskobu altında %10 PVA numunesi



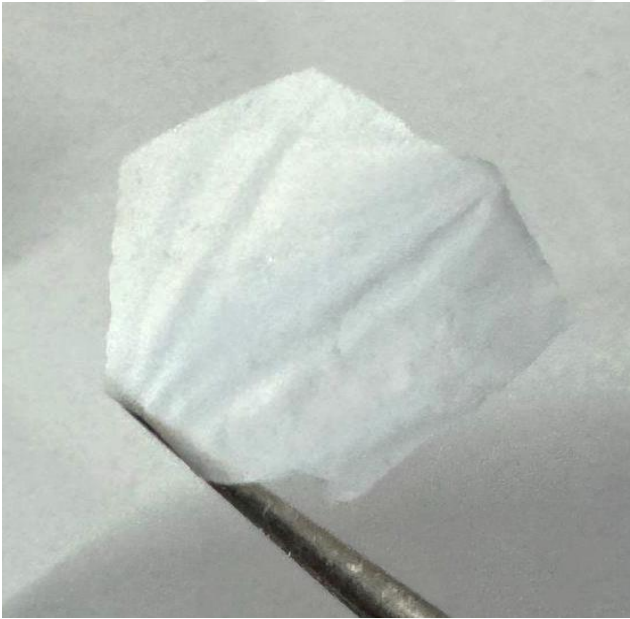
Şekil 4-6: Işık mikroskobu altında %12 PVA numunesi



Şekil 4-7: Işık mikroskobu altında %14 PVA numunesi



Şekil 4-8: Işık mikroskobu altında %13 PVA nanolifleri



Şekil 4-9: PVA nanolifleri

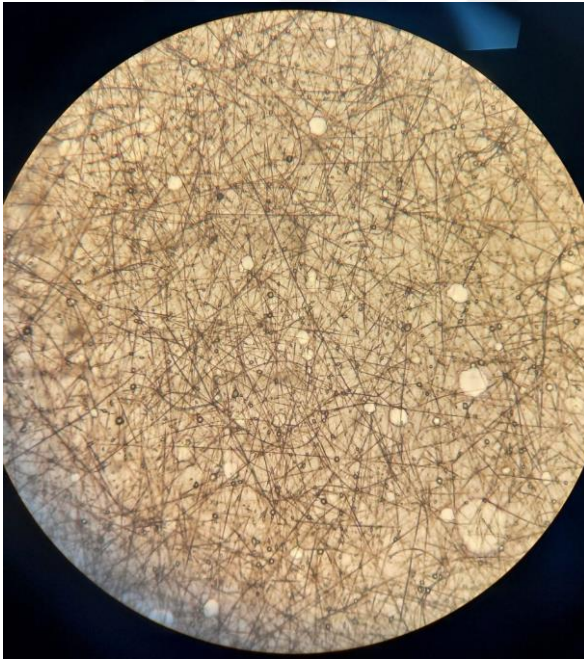
4.5.1.2. Polivinil Alkol (PVA) / Lidokain Hidroklorür (LD) Nanoliflerinin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Bulgular 4.5.1.1 bölümünde detaylandırıldığı ve Tablo 4.12'de sunulduğu üzere, boş PVA nanoliflerinin başarılı bir şekilde elde edilebilmesi için optimum elektroegirme parametreleri olarak 23 kV voltaj, 14 cm enjektör ucu-kolektör mesafesi

ve 0,8 mL/saat akış hızı belirlendi. Bu bulgular doğrultusunda, PVA/lidokain (LD) karışım nanoliflerinin optimizasyon çalışmaları, belirtilen bu parametreler sabit tutularak gerçekleştirildi.

Homojen PVA/LD karışım nanoliflerin üretimi için, 3.4.5.1. bölümünde açıklanan yöntem takip edildi. Çalışmalar sonucunda, %13 PVA çözeltisi içerisinde 17 mg/ml lidokain hidroklorür içeren karışımın, hem homojen nanoliflerin elde edilmesini sağlayan hem de lidokain hidroklorür'ün maksimum düzeyde yüklenebildiği optimum karışım oranı olduğu belirlendi. Lidokain hidroklorür, polimer çözeltisine eklendikten sonra en az 1 saat karıştırılarak homojen bir dağılım elde edildi.

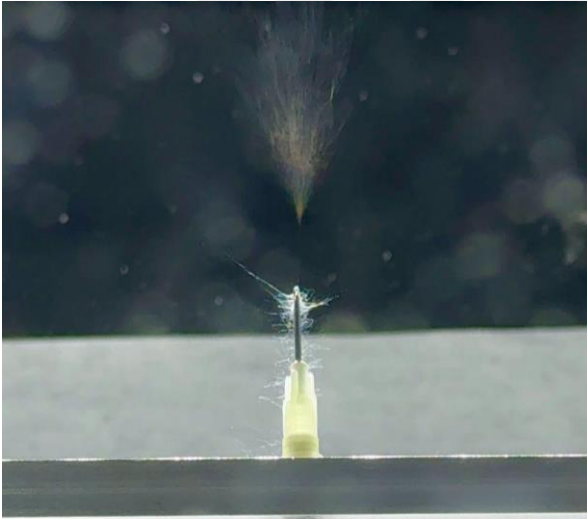
Elde edilen PVA/LD nanolifleri şekil 4-10 ve 4-11'de gösterildi. Ayrıca, çalışma sırasında oluşan Taylor konisi şekil 4-12'de sunulur.



Şekil 4-10: Işık mikroskobu altında PVA/LD nanolifleri



Şekil 4-11: PVA/LD nanolifleri



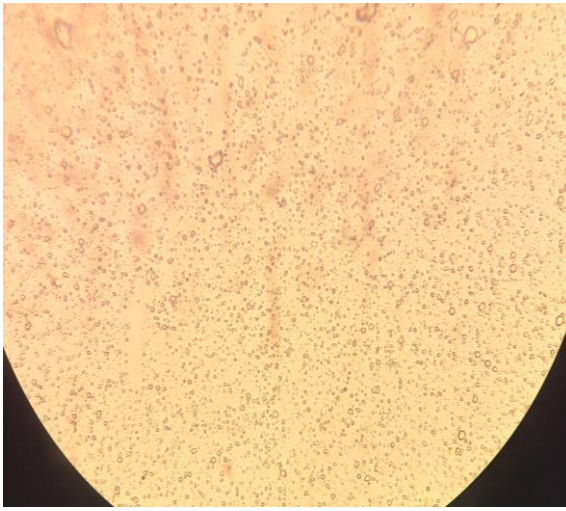
Şekil 4-12: PVA/LD Hazırlama Çalışması sırasında oluşan Taylor konisi

4.5.2.1. Poliüreten Nanoliflerin Hazırlanmasına Ait Bulgular

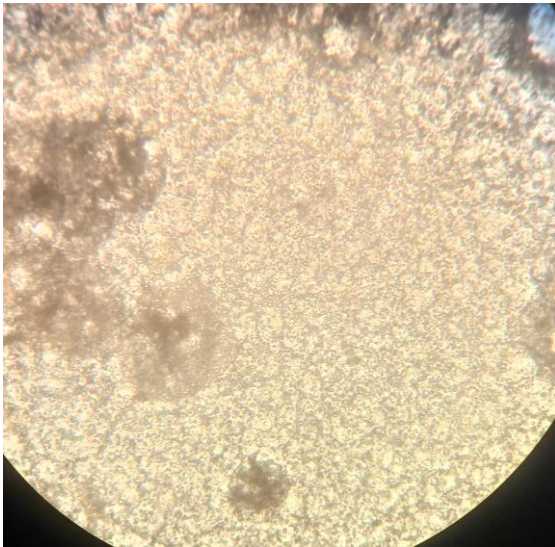
Poliüreten nanoliflerinin optimizasyonu çalışmaları kapsamında, %5, %7,5, ve %10 PU çözeltileri kullanılarak, 18-25 kV voltaj, 10-18 cm nozul ucu-kollektör mesafesi ve 0,2-1,0 mL/saat akış hızı gibi farklı elektroegirme parametreleri altında nanolif oluşumu incelendi. Homojen boncuksuz PÜ nanolifleri üreten optimum polimer oranı %10 PÜ olup, optimum çalışma koşulları Tablo 4-12'de verildi. Elde edilen PU nanolifleri şekil 4-6, 4-7, ve 4-8'de gösterildi.

Tablo 4-12: PU nanoliflerinin hazırlanması için optimum elektro-eğirme yöntem parametreleri ve çözelti konsantrasyonu

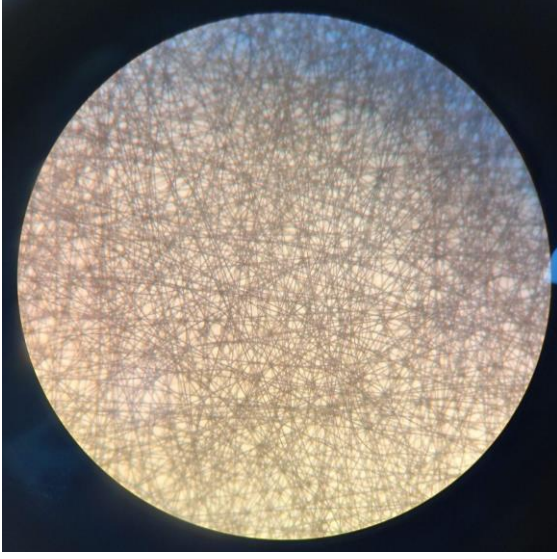
Parametreler	Test Değeri
Polimer Konsantrasyonu	%10 (a/h)
Akış hızı	0,5 ml/saat
Voltaj	23 kV
Mesafe	14 cm



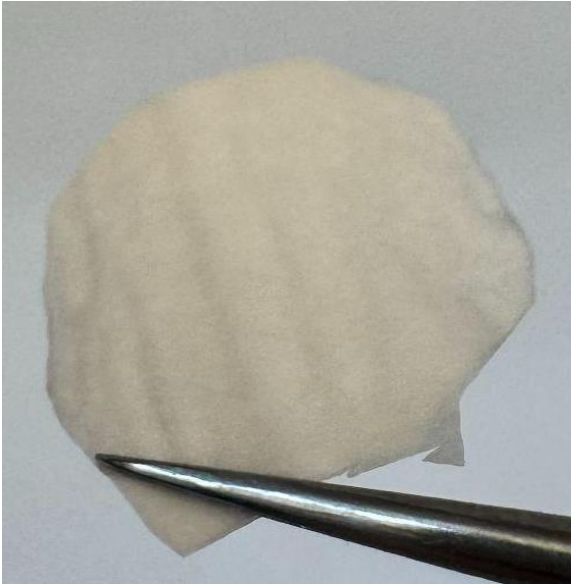
Şekil 4-13: Işık mikroskobu altında %5 PU numunesi



Şekil 4-14: Işık mikroskobu altında %7 PU numunesi



Şekil 4-15: Işık mikroskobu altında %10 PU nanolifleri



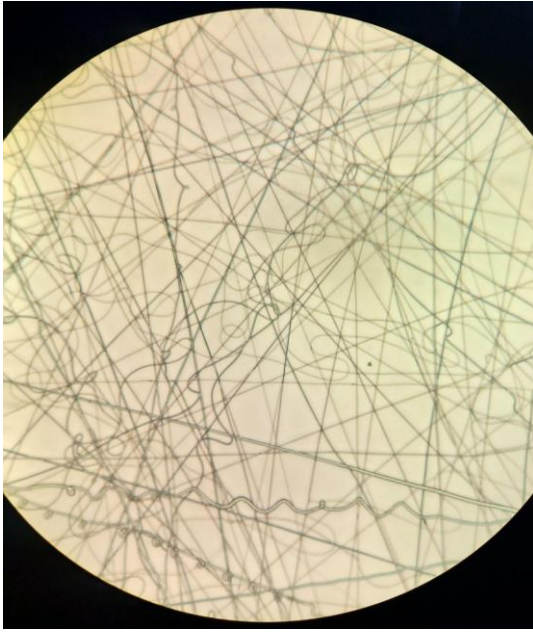
Şekil 4-16: PU nanolifleri

4.5.2.2. PU/GS Nanoliflerinin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Bulgular 4.5.2.1. bölümünde detaylandırıldığı ve Tablo 4.12'de sunulduğu üzere, boş PU nanoliflerinin başarılı bir şekilde elde edilebilmesi için optimum elektroegirme parametreleri olarak 23 kV voltaj, 14 cm nozul ucu-kollektör mesafesi ve 0,5 mL/saat akış hızı belirlendi. Bu bulgular doğrultusunda, PU/ GS karışım nanoliflerinin optimizasyon çalışmaları, belirtilen bu parametreler sabit tutularak gerçekleştirildi.

Homojen PU/GS karışım nanoliflerin üretimi için, 3.4.5.3. bölümünde açıklanan yöntem takip edildi. Elde edilen deneysel sonuçlar Tablo 4.15'te sunuldu. Çalışmalar sonucunda, %10 PU çözeltisi içerisinde 4 mg/ml gümüş sülfadiazin içeren karışımın, hem homojen nanoliflerin elde edilmesini sağlayan hem de gümüş sülfadiazin'in maksimum düzeyde yüklenebildiği optimum karışım oranı olduğu belirlendi.

Elde edilen PU/GS nanolifleri şekil 4-17 ve 4-19'da gösterildi. Ayrıca, çalışma sırasında oluşan Taylor konisi şekil 4-11'de sunulur.



Şekil 4-17: Işık mikroskobu altında PU/GS nanolifleri



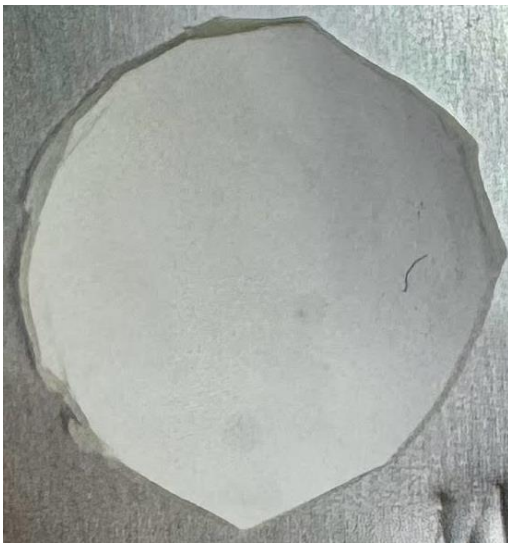
Şekil 4-18: PU/GS nanolifleri



Şekil 4-19: PU/GS Hazırlama Çalışması sırasında oluşan Taylor konisi

4.5.2.3. Lidokain Hidroklorür İçeren PVA Nanolifleri ve Gümüş Sülfadiazin İçeren PU Nanoliflerinden Oluşan Çift Katmanlı İlaç Taşıyıcı Sistemin Hazırlanmasına Ait Bulgular

Yöntem 3.4.5.5'te belirtildiği gibi, iki katman üst üste hazırlandı. Şekil 4-20 PVA/LD katmanını ve şekil 4-21 PU/GS katmanını gösterir.



Şekil 4-20: PVA/LD katmanı



Şekil 4-21: PU/GS katmanı

4.6. Optimal Nanolif Formülasyonlarının Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

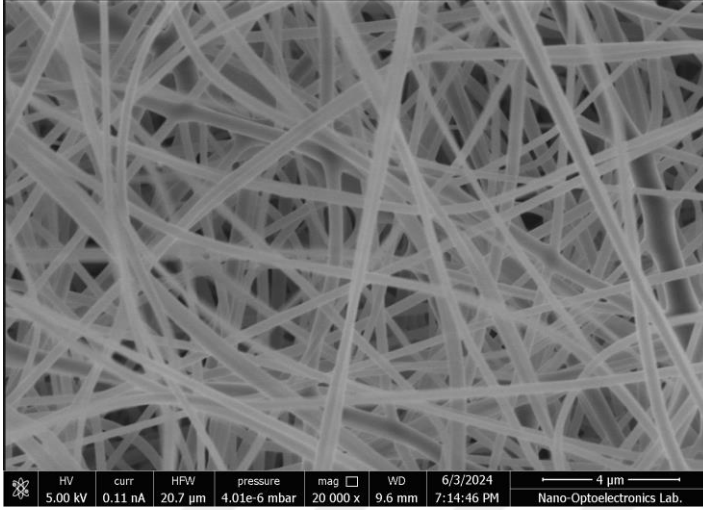
4.6.1. Optimal Nanolif Formülasyonlarının Kalınlık Ölçümü Çalışmasına Ait Bulgular

Tablo 4-13: Optimize edilmiş nanoliflerin ortalama kalınlığı

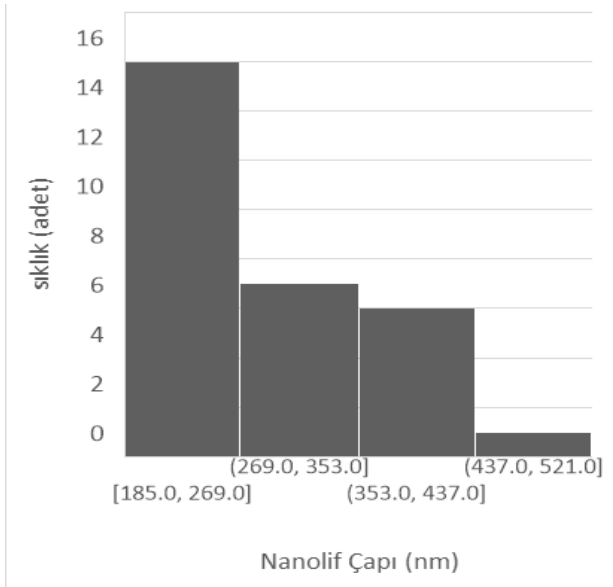
Nanolif Formülasyonu	Ortalama (mm)	SD ($\pm$)
LD/PVA	0.048	0.002
PVA	0.028	0.002
PU	0.034	0.002
GS/PU	0.077	0.002
LD/PVA/GS/PU	0.124	0.001

4.6.2. Nanoliflerin SEM ile Karakterizasyonuna Ait Bulgular

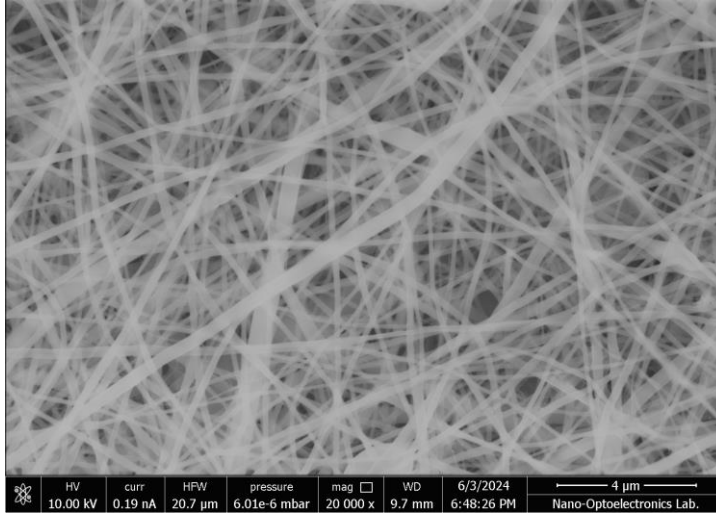
Yöntem 3.4.5.6.2.'de anlatıldığı gibi üretilen nanoliflerin yüzey morfolojileri SEM (Versa 3D™ DualBeam™, ABD) ile incelenmiş ve elde edilen görüntüler Şekil (4-22- 4-31) arasında sunulur. Nanolif çap dağılımları histogram grafikleri ile gösterilmiş ve ortalama çap değerleri Tablo 4-16'da verildi.



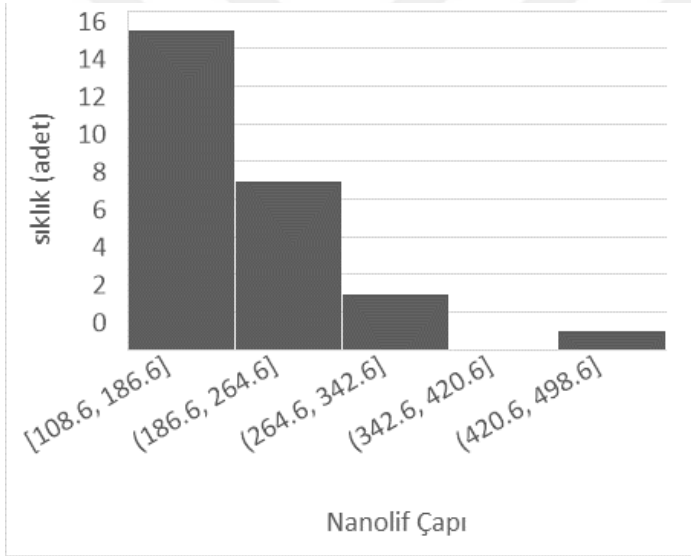
Şekil 4-22: PVA nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)



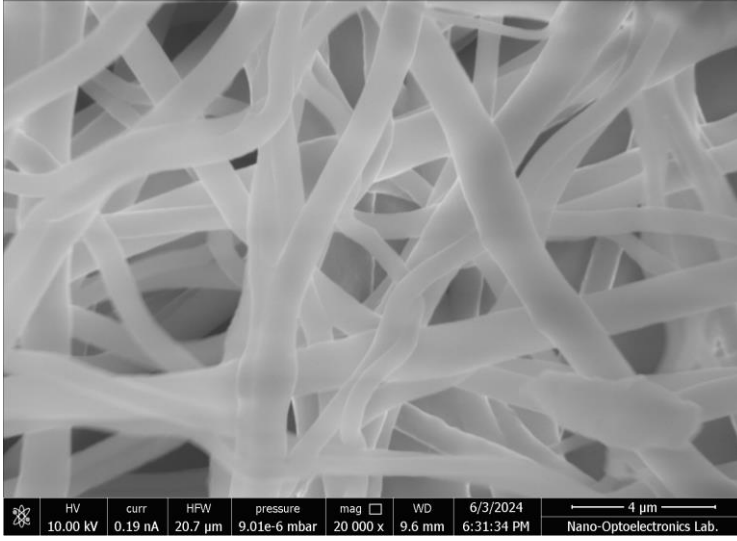
Şekil 4-23: PVA nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği



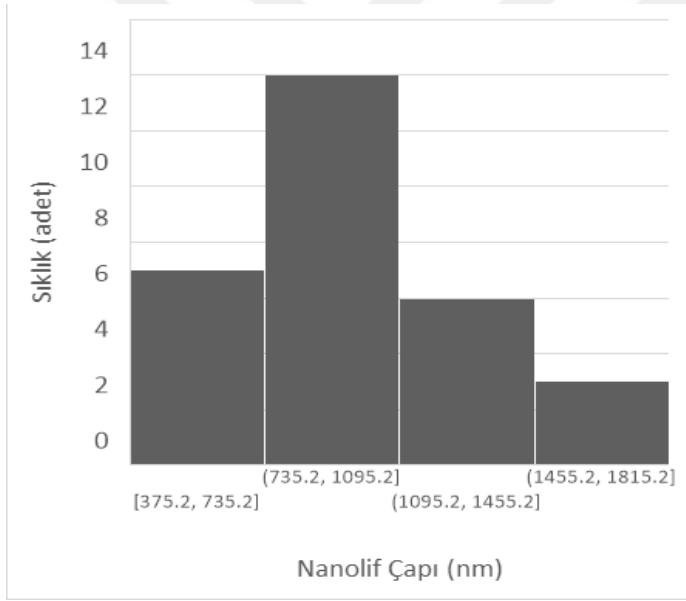
Şekil 4-24: PVA/LD nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)



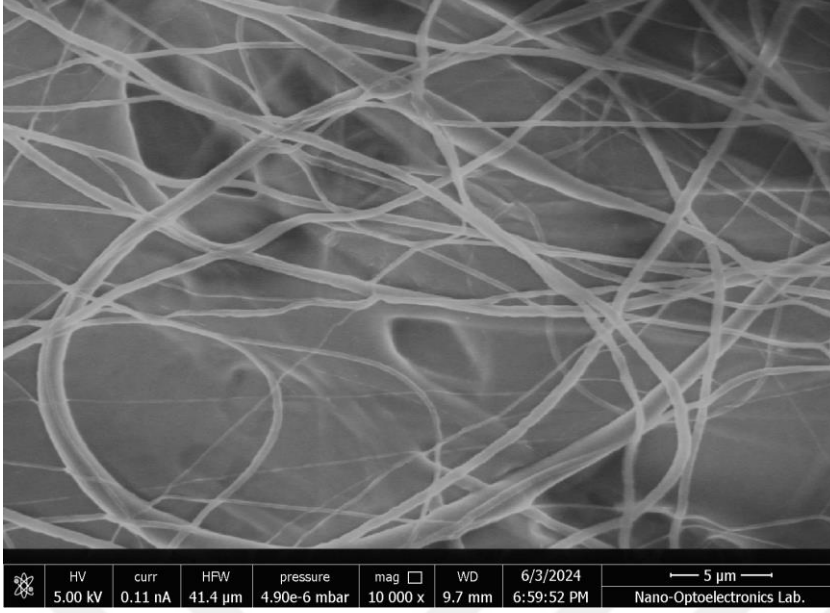
Şekil 4-25: PVA/LD nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği



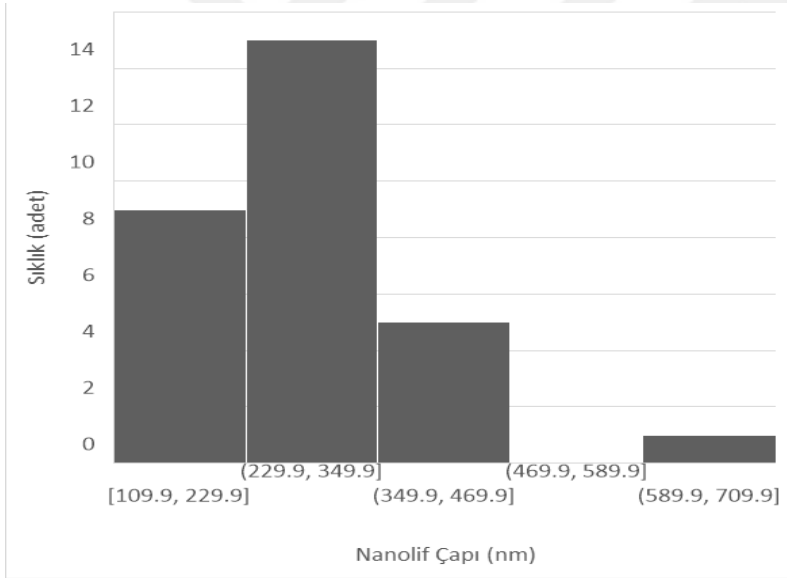
Şekil 4-26: PU nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)



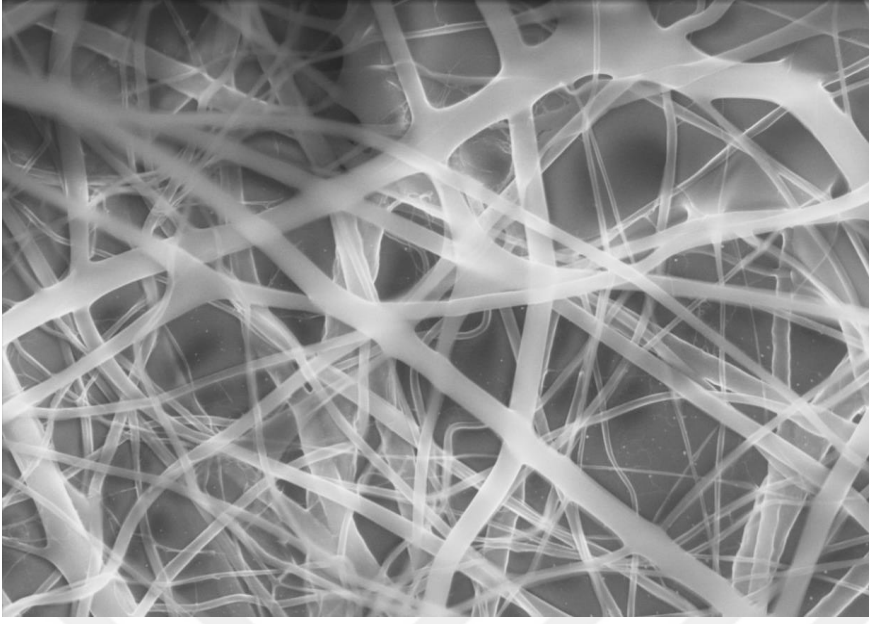
Şekil 4-27: PU nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği



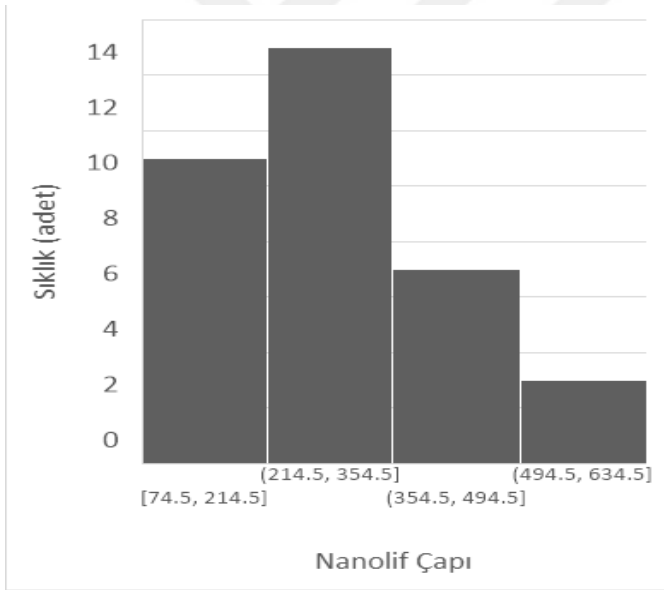
Şekil 4-28: PU/GS nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)



Şekil 4-29: PU/GS nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği



Şekil 4-30: PVA/LD/PU/GS nanoliflerinin SEM görüntüsü (20000x büyütme)



Şekil 4-31: PVA/LD/PU/GS nanoliflerinin çap dağılımını gösteren histogram grafiği

Tablo 4-14: Nanolif örneklerin ortalama çap değerleri

Nanolif Formülasyonu	Ortalama Lif Çapı (nm)	SD ($\pm$)
Boş PVA Nanolifleri	291.6	74.3
PVA/LD Nanolifleri	197.5	69.6
Boş PÜ Nanolifleri	962.4	316.2
PÜ/GS Nanolifleri	293.2	104.4
PVA/LD/PÜ/GS Nanolifleri	281.9	131.2

4.6.3. Nanoliflerin Mekanik Özelliklerin İncelenmesine Ait Bulgular

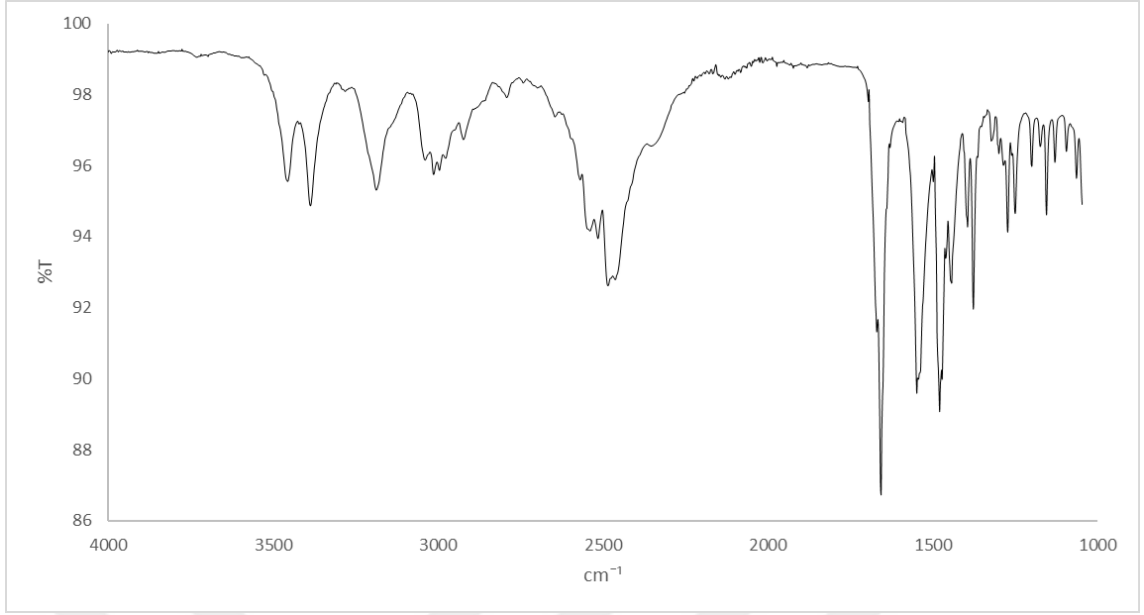
Yöntem 3.4.5.6.3'te açıklandığı şekilde gerçekleştirilen mekanik özelliklerin değerlendirilmesinin sonuçları Tablo 4-15'te verildi.

Tablo 4-15: Nanolif örneklerin ortalama mekanik özellikleri

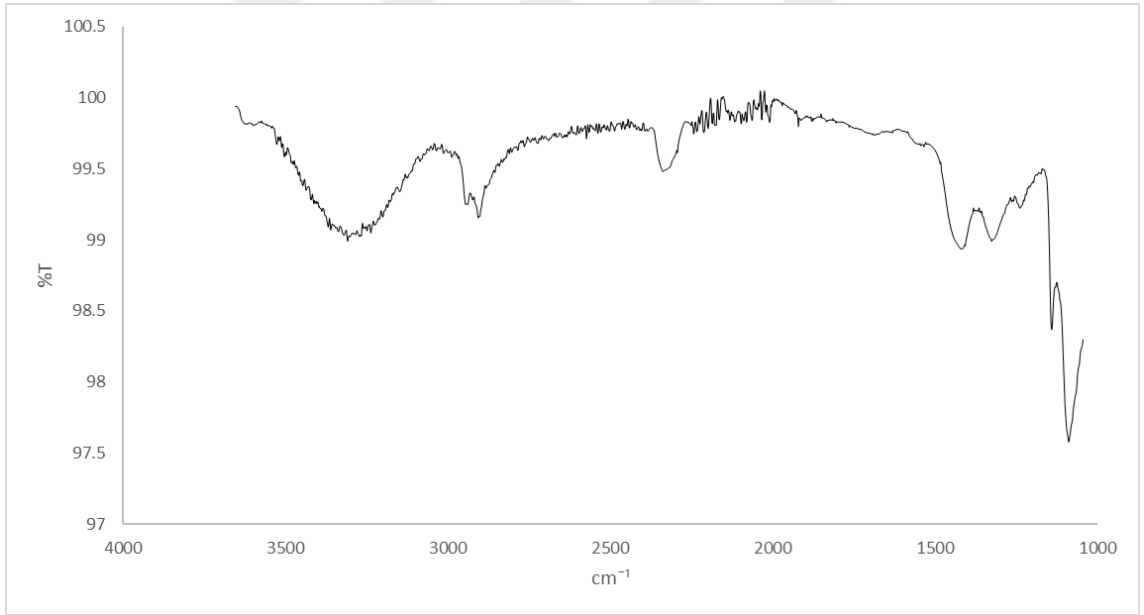
	Ortalama Gerilme Dayanımı (MPa) $\pm$ SD	Ortalama Kopma Noktası Uzama (%) $\pm$ SD	Ortalma Young's Modülü (MPa) $\pm$ SD
PU	7.38 $\pm$ 0.27	97.91 $\pm$ 0.06	0.075 $\pm$ 0.002
PU/GS	8.26 $\pm$ 0.11	97.36 $\pm$ 0.2	0.084 $\pm$ 0.001
PVA/LD/PU/GS	4.56 $\pm$ 0.09	55.97 $\pm$ 36	0.1 $\pm$ 0.047

4.6.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Analizine Ait Bulgular

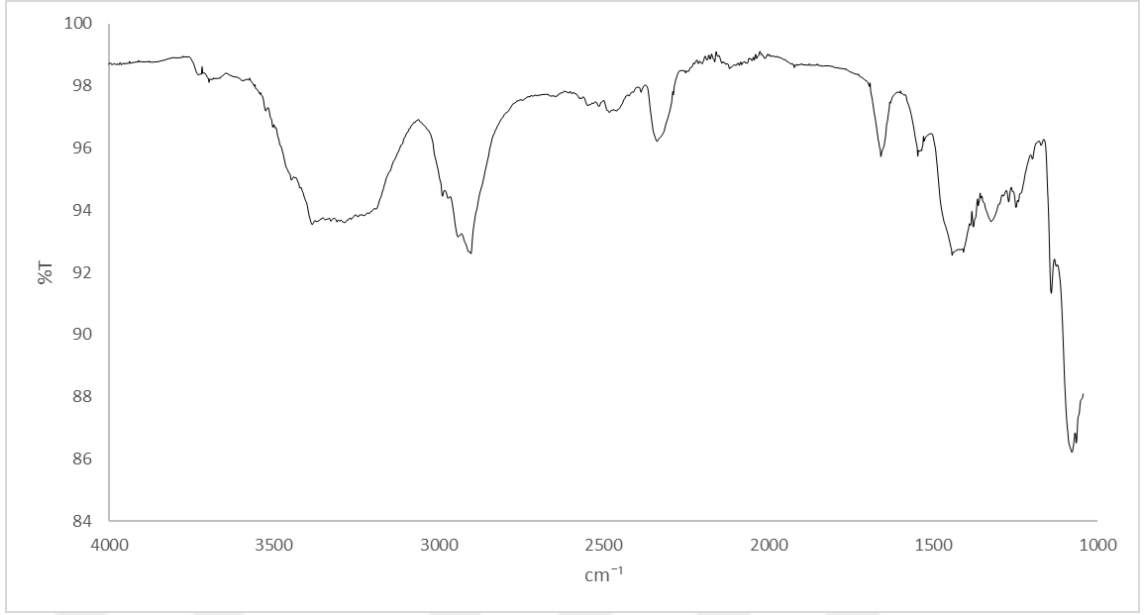
Yöntem 3.4.5.6.3.'te anlatıldığı şekilde FTIR spektrumları alınan lidokain hidroklörü ve gümüş sülfadiazin etken maddelerinin, polivinil alkol, polyüretan polimerlerinin, bunların fiziksel karışımlarının ve nanolif formülasyonlarına ait spektrum bulguları Şekil 4-32 ve Şekil 4-48 arasında verilmiştir.



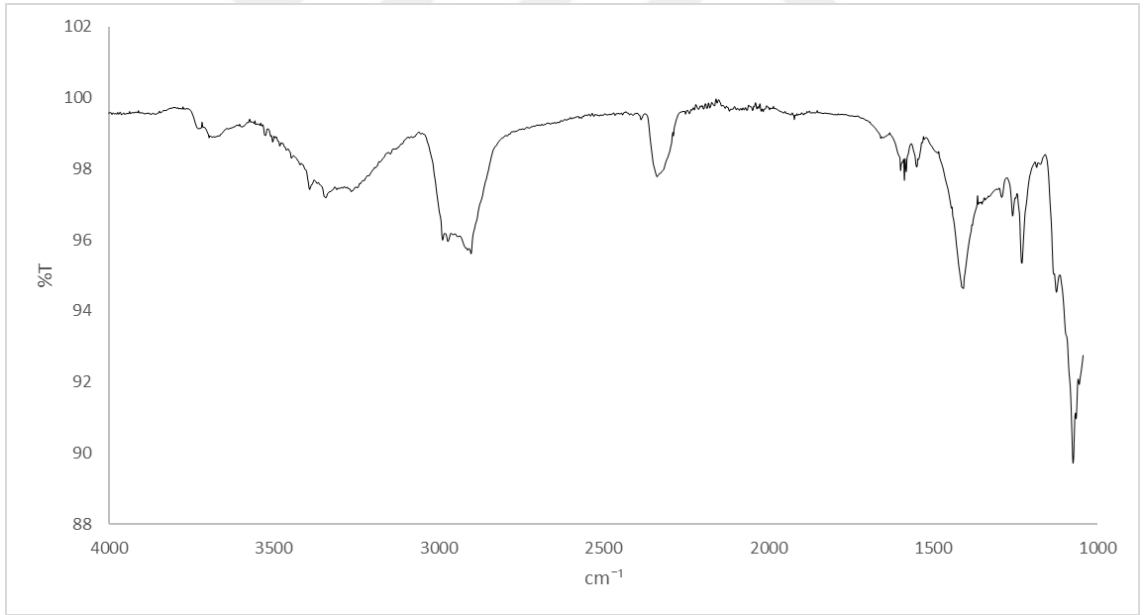
Şekil 4-32: Lidokain hidroklorür'e ait FTIR spektrumu



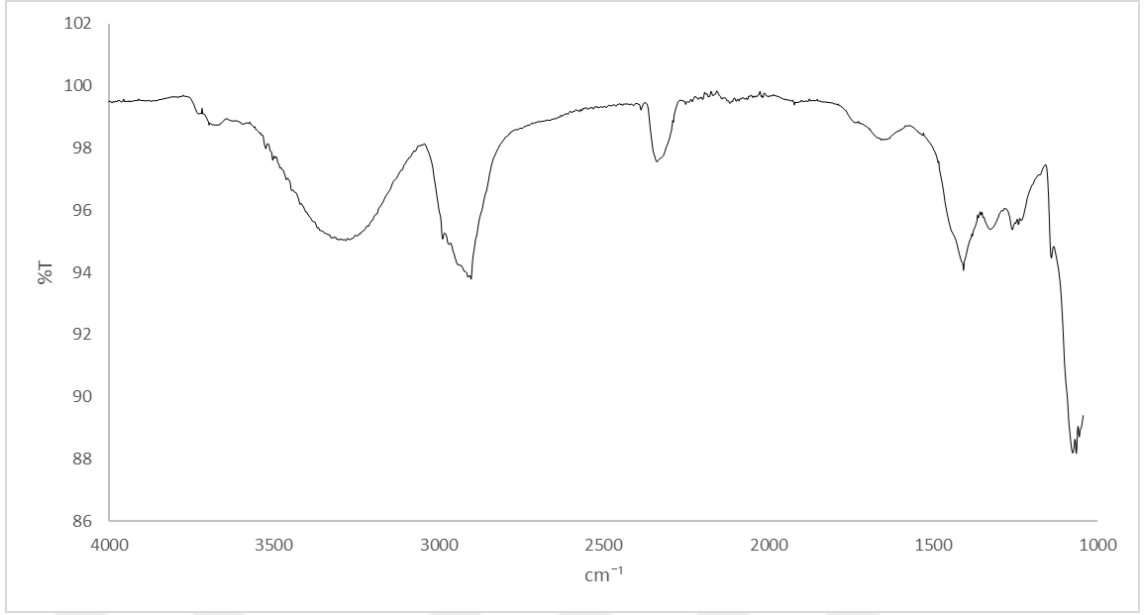
Şekil 4-33: PVA'ya ait FTIR spektrumu



Şekil 4-34: LD ve PVA'nın fiziksel karışımına ait FTIR spektrumu

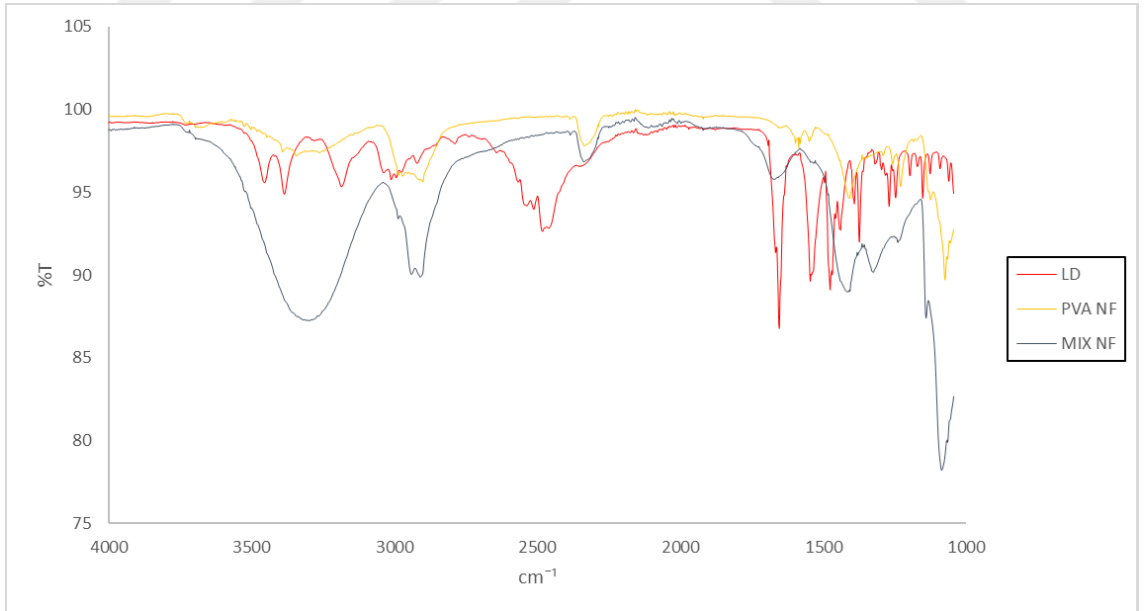


Şekil 4-35: PVA'nin nanoliflerine ait FTIR spektrumu

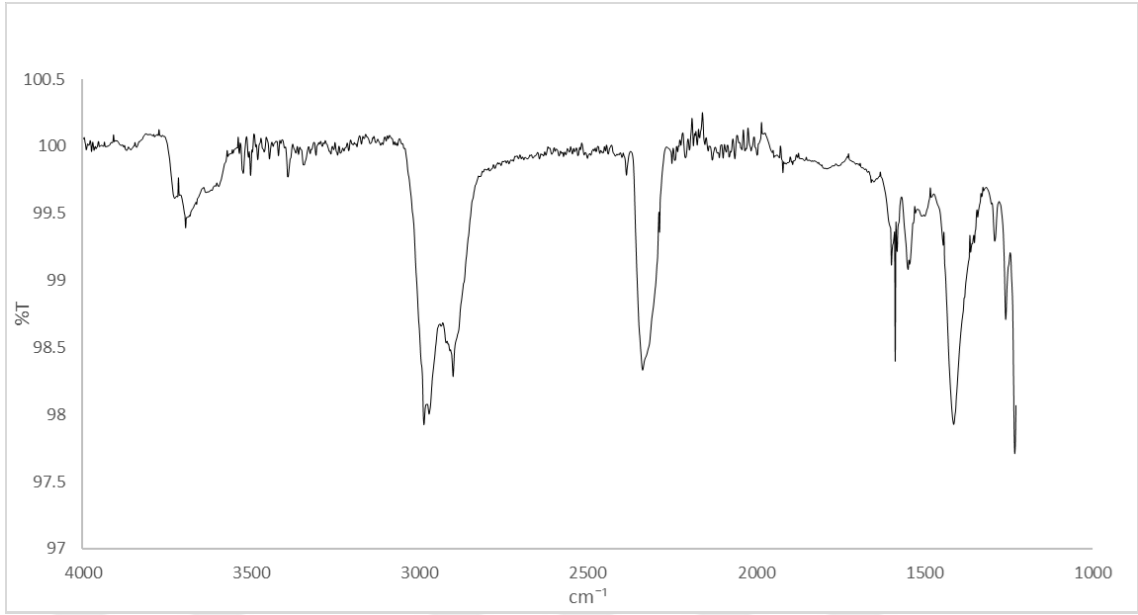


Şekil 4-36: LD ve PVA'nın nanoliflerine ait FTIR spektrumu

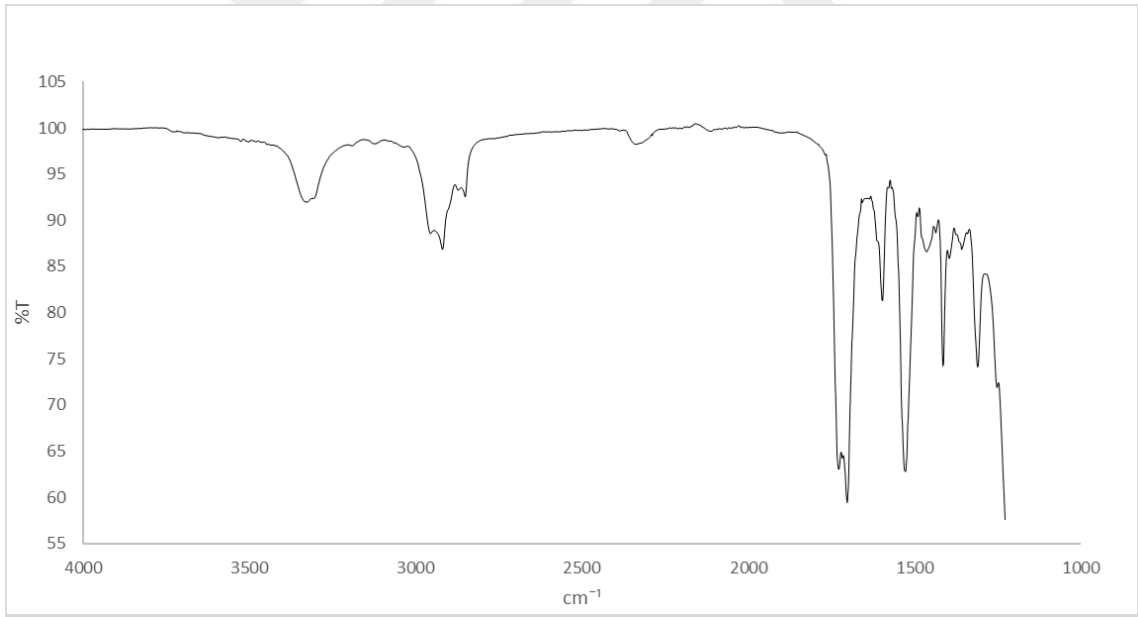
Lidokain hidroklorür ile PVA polimeri arasındaki moleküler etkileşimler Şekil 4-37'de verilmiştir.



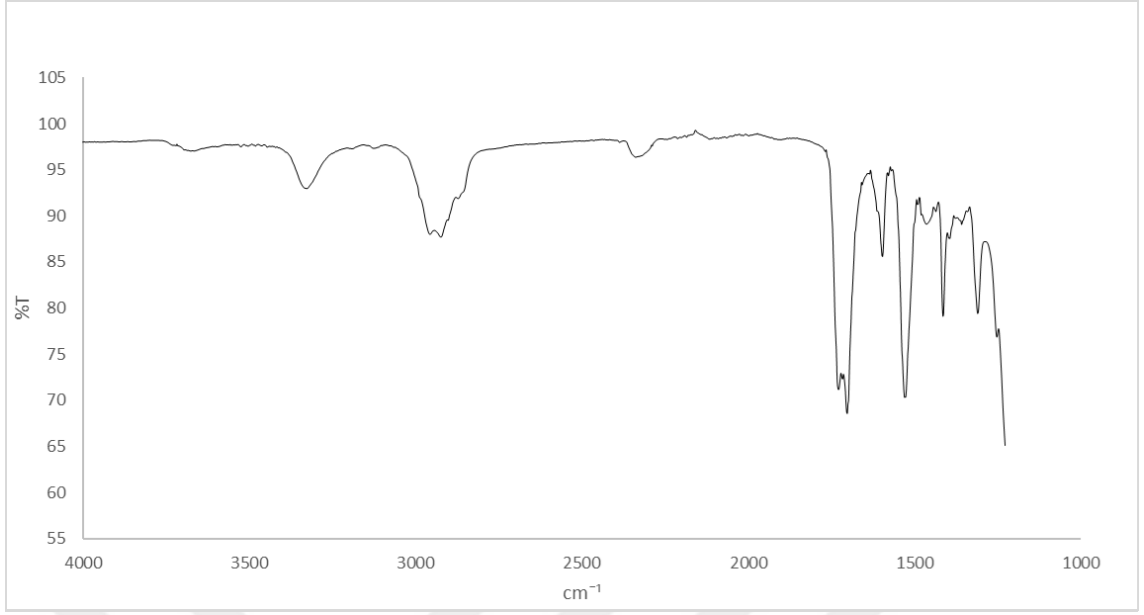
Şekil 4-37: LD, PVA nanolifleri ve LD içeren PVA nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma



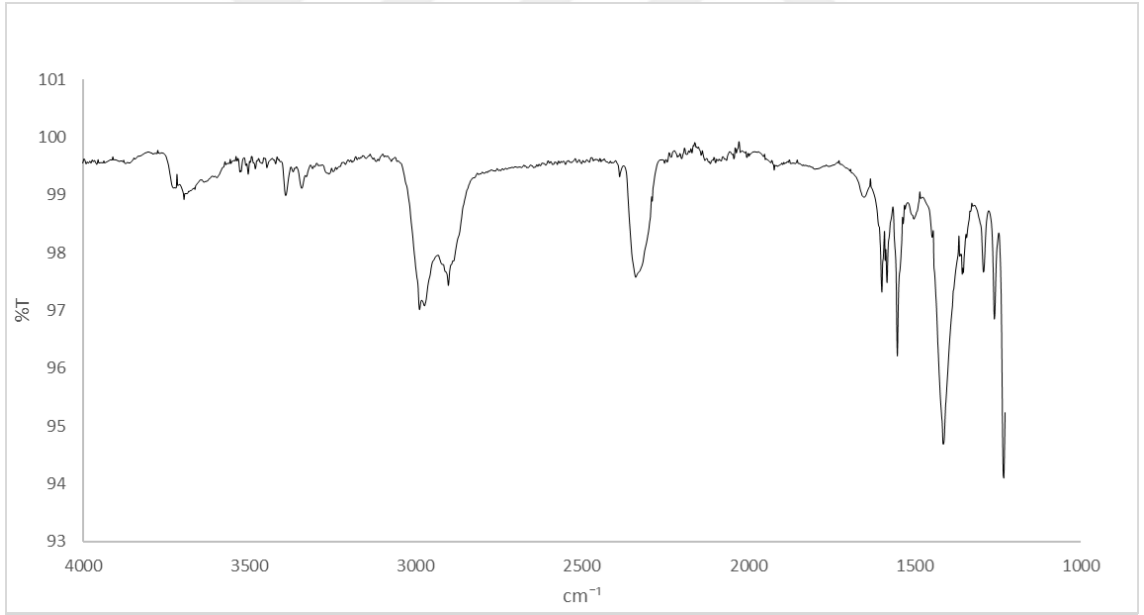
Şekil 4-38: Gümüş sülfadiazin'e ait FTIR spektrumu



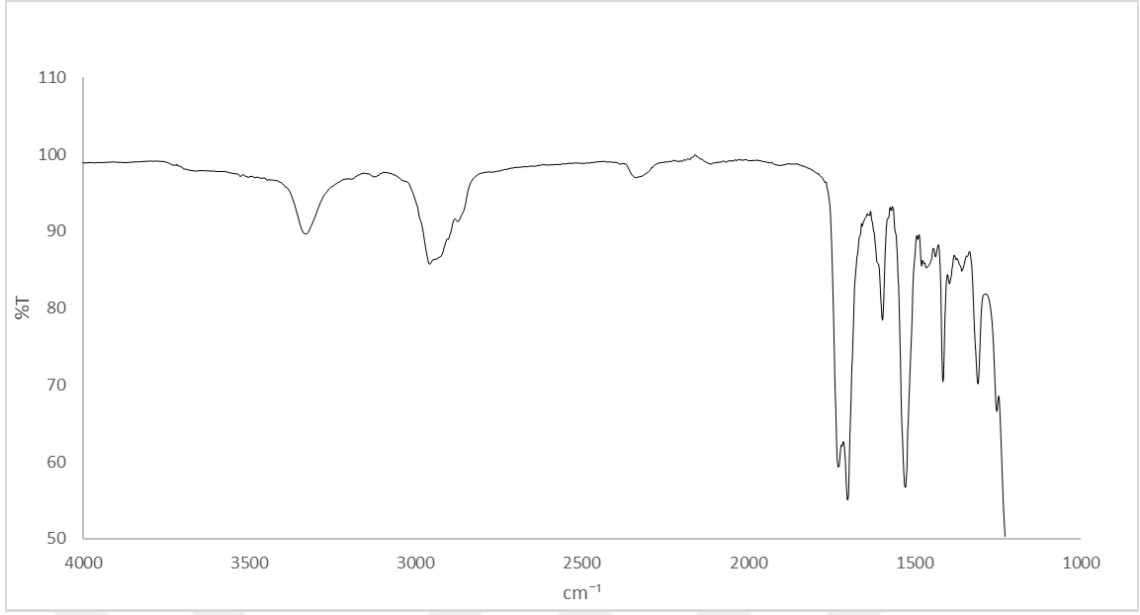
Şekil 4-39: PU'ya ait FTIR spektrumu



Şekil 4-40: PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu

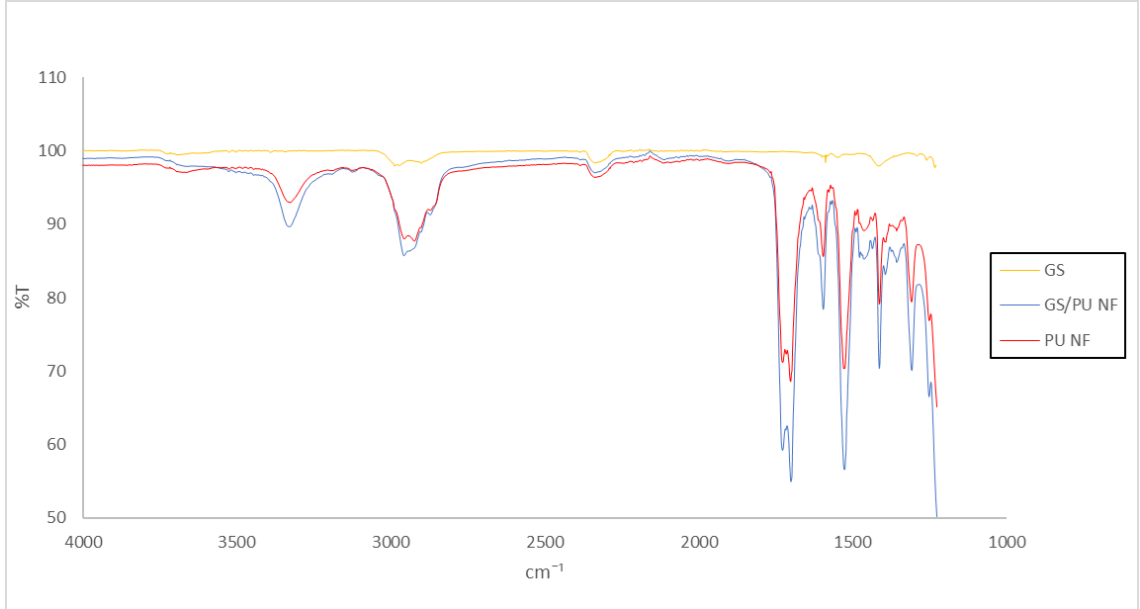


Şekil 4-41: GS ve PU'nun fiziksel karışımına ait FTIR spektrumu

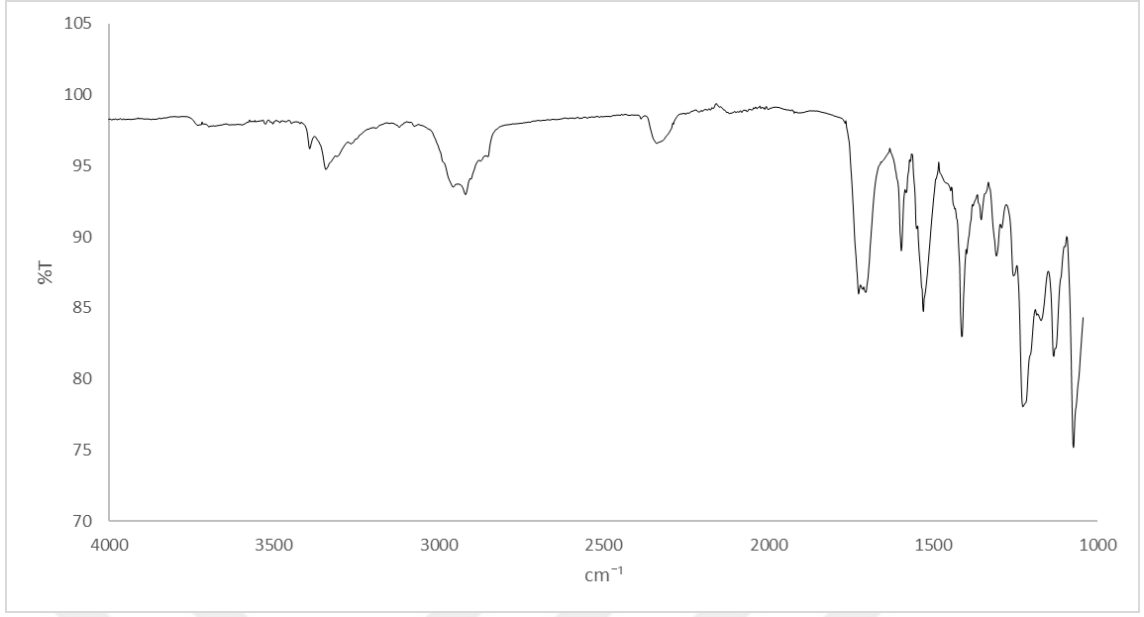


Şekil 4-42: GS ve PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu

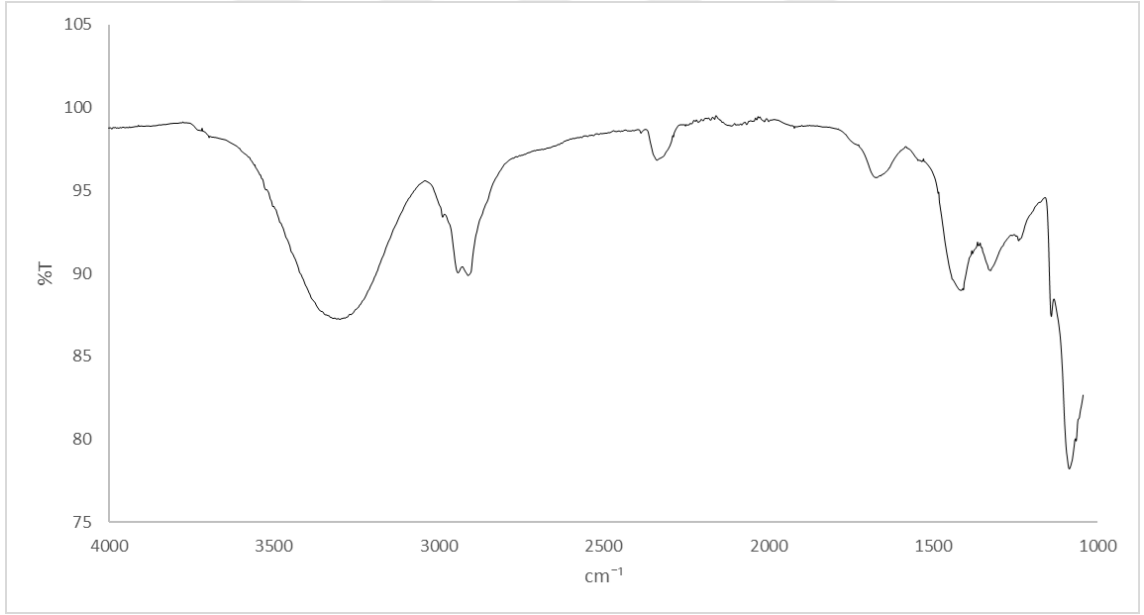
Gümüş sülfadiazin ile PU polimeri arasındaki moleküler etkileşimler Şekil 4-43'te verilmiştir.



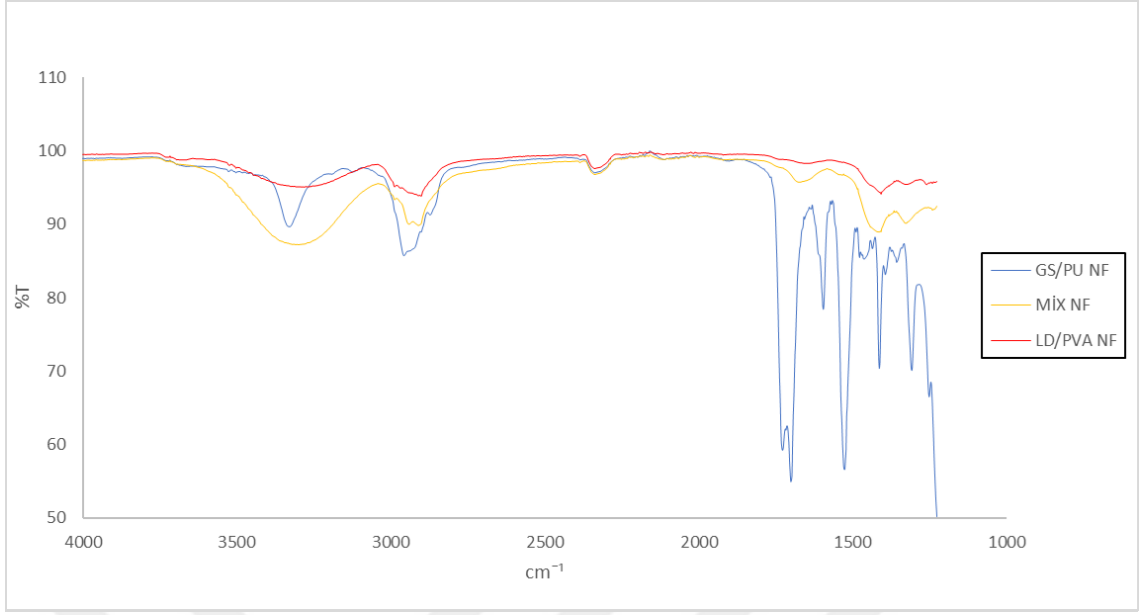
Şekil 4-43: GS, PU nanolifleri ve GS içeren PU nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma



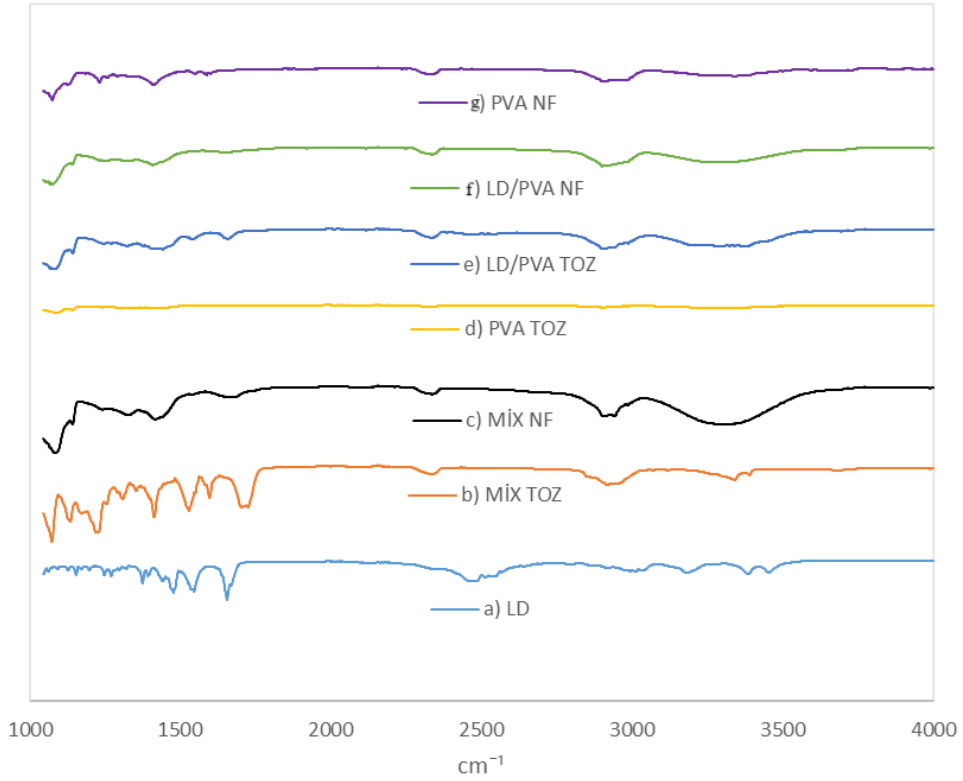
Şekil 4-44: LD/PVA/GS/PU'nun fiziksel karışımına ait FTIR spektrumu



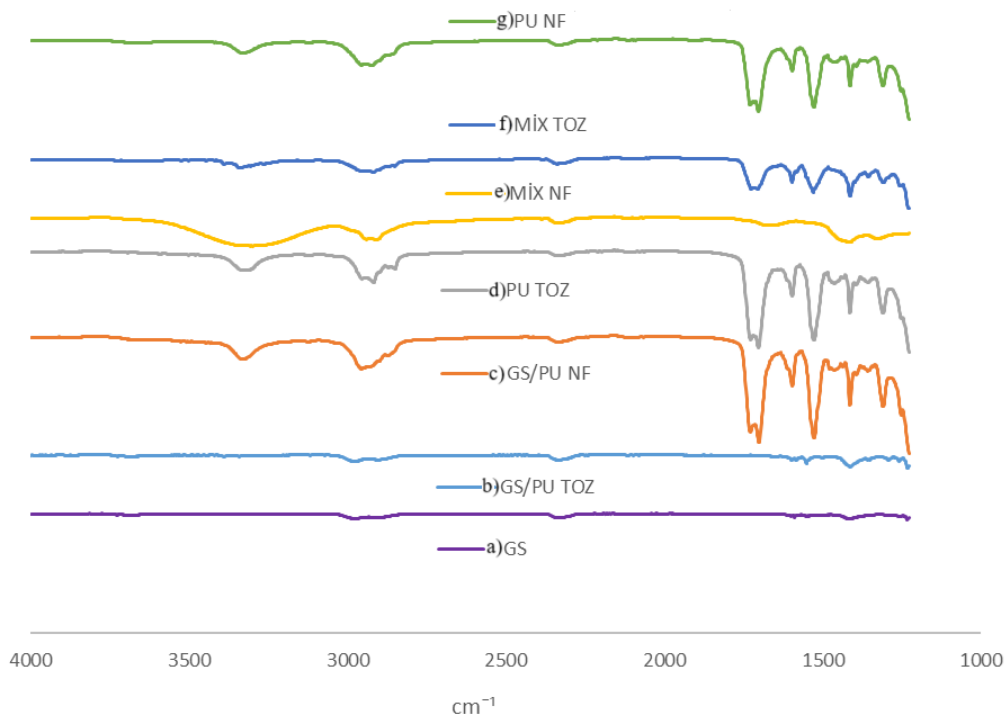
Şekil 4-45: LD/PVA/GS/PU'nun nanoliflerine ait FTIR spektrumu



Şekil 4-46: GS içeren PU nanolifleri, LD içeren PVA nanolifleri ve LD/PVA/GS/PU nanoliflerinin FTIR spektrumları arasında bir karşılaştırma



Şekil 4-47: a) Lidokain Hidroklörür'e, b) LD, PVA, GS ve PVA'nın fiziksel karışımına, c) LD/PVA/GS/PU nanoliflerine, d) PVA'ya, e) LD/PVA nanoliflerine, ve g) PVA nanoliflerine ait FTIR spektrumları



Şekil 4-48: a) Gümüş Sülfadiazin'e, b) GS ve PVA'nın fiziksel karışımına, c) GS/PU nanoliflerine, d) PU'ya, e) LD/PVA/GS/PU nanoliflerine ve g) PU nanoliflerine ait FTIR spektrumları

4.6.5. Etken Maddelerin Çözünme Ortamı Belirlenmesine Ait Bulgular

Lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazin her biri toz halinde, farklı çözücüler ve çözücü sistemlerinde çözülmek üzere test edildi. Tablo 4-16'da gösterildiği gibi, çoğu çözücü, aktif maddelerden birini veya her ikisini birden çözmede başarısız olduğunu gösterir.

Tablo 4-16: Lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazin'in farklı solventler ve solvent sistemlerinde çözünürlük durumu

Çözücü/ Çözücü Sistemi	LD	GS	LD ve GS
Saf su	<u>Çözüldü</u>	Çözünmedi	Çözünmedi
Sodyum Fosfat Tamponu (PBS) (pH= 5,5)	<u>Çözüldü</u>	Çözünmedi	Çözünmedi

PBS: Propilen Glikol (PG) (99:1, pH= 5,5)	Çözünmedi	Çözünmedi	Çözünmedi
PBS: SLS (99:1, pH= 5,5)	Çözünmedi	Çözünmedi	Çözünmedi
PBS: Tween-80 (99:1, pH= 5,5)	<u>Çözüldü</u>	Çözünmedi	Çözünmedi
PBS: T-80: FA (80:15:5)	Çözünmedi	Çözünmedi	Çözünmedi
Su: PG: FA (86:16:2)	Çözünmedi	<u>Çözüldü</u>	Çözünmedi

Lidokain hidroklorür ve GS'nin çözünme ortamları birbirinden farklı olduğundan ve her ikisini de aynı anda çözen ortak bir ortam bulmak için birçok solvent ve solvent sistemi denedikten sonra hiçbirisi olumlu bir sonuç vermediği için, her bir aktif bileşen üzerinde ayrı ayrı çalışmaya karar verildi. Sonuç olarak, lidokain hidroklorür için çözücü olarak PBS (pH= 5,5), gümüş sülfadiazin için ise su: PG: FA (86: 16: 2, h/h/h) sistemini kullanmaya ve iki aktif bileşen üzerinde ayrı ayrı çalışmaya karar verildi.

4.6.6. Lidokain ve Gümüş Sülfadiazin'in Maksimum Çözünürlüğünü Belirleme

Yöntem 3.4.5.5.'te açıklanan yöntemle, lidokain hidroklorür ve gümüş sülfadiazin bileşiklerinin maksimum çözünürlük değerleri hesaplandı. Buna göre, lidokainin fosfat tamponlu salin çözeltisi (PBS) içindeki maksimum çözünürlüğü 161 mg/mL, gümüş sülfadiazin'in ise su, propilen glikol (PG) ve fosforik asit (FA) içeren bir sistemdeki maksimum çözünürlüğü 750 µg/mL olarak bulundu.

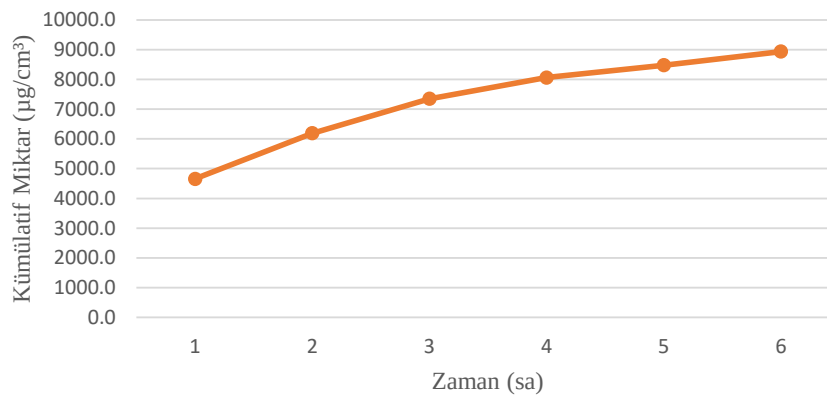
4.6.7. *In vitro* Salım çalışmalarına Ait Bulgular

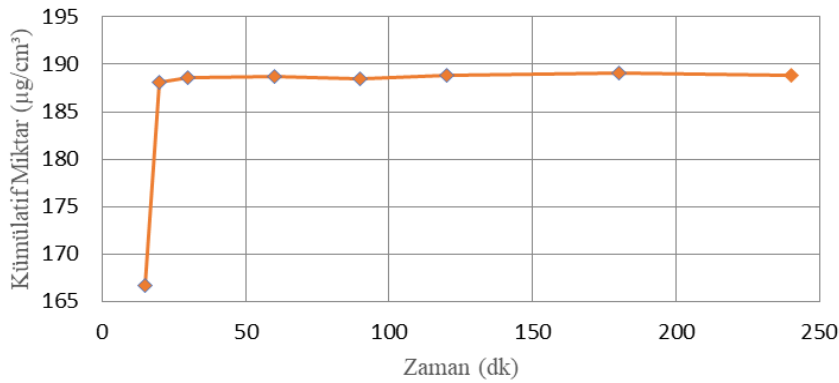
4.6.7.1. Lidokain Hidroklorür'ün *In vitro* Salım Çalışmalarına Ait Sonuçlar

Yöntem 3.4.3.5.1.'de anlatıldığı şekilde LD'nin krem (LK) formülasyonu, PVA/LD (L) tabakası ve PVA/LD/GS/PU (LM) tabkasından salımı test edildi. Tablo 4-15'teki sonuçlar, kümülatif olarak salınan lidokain miktarını göstermektedir. Şekiller 4-49- 4-51 arasında, kümülatif olarak salınan lidokain miktarını göstermektedir.

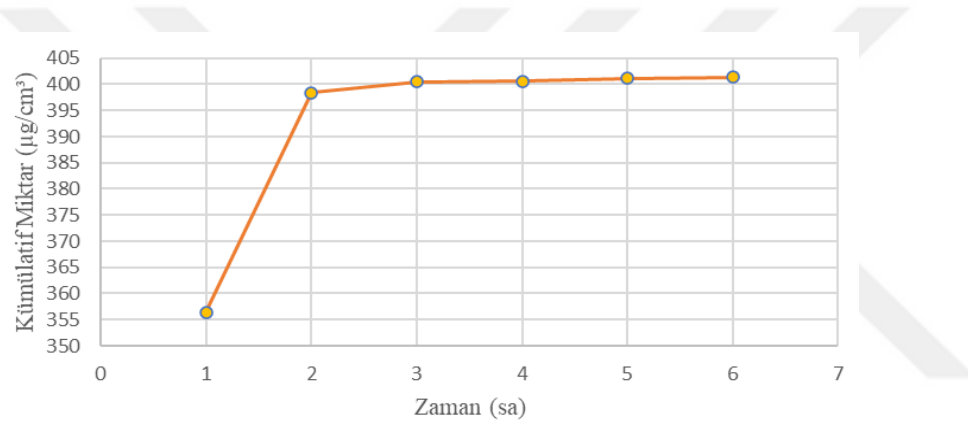
Tablo 4-17: Lidokainin salınan kümülatif miktarı (n=3).

	Zaman (dk)	Kümülatif Salınan Miktar ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)	SD ($\pm$)
LK	60	4654.6	200.5
	120	6189.2	328.7
	180	7348.1	832.3
	240	8062.7	971.0
	300	8480.4	1251.3
	360	8937.7	1569.2
L	15	166.7	10.1
	20	188.1	15.9
	30	187.6	14.5
	60	188.7	14.9
	90	186.5	15.0
	120	188.9	15.0
	180	189.1	14.6
	240	187.9	15.0
LM	60	356.4	21.9
	120	398.4	7.5
	180	400.5	8.9
	240	400.6	8.8
	300	401.1	6.9
	360	401.3	6.6

**Şekil 4-49: Silverdin'den salınan lidokain hidroklorür'ün kümülatif miktarı**



Şekil 4-50: LD/PVA tabakasından salınan lidokain hidroklorür'ün kümülatif miktarı



Şekil 4-51: LD/PVA/GS/PU tabakasından salınan lidokain hidroklorür'ün kümülatif miktarı

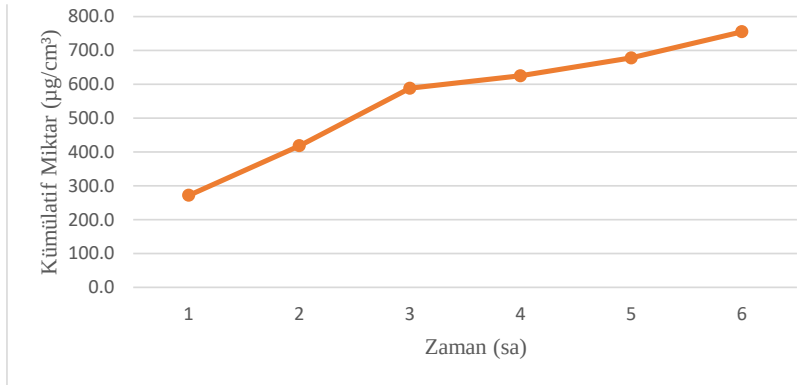
4.6.7.2. Gümüş Sülfadiazin'in *In vitro* Salım Çalışmaları

Yöntem 3.4.3.5.1.'de anlatıldığı şekilde GS'nin krem (GK) formülasyonu, PU/GS (GS) tabakası ve PVA/LD/GS/PU (GM) tabakasından salımı test edildi. Tablo 4-18'deki sonuçlar, kümülatif olarak salınan gümüş sülfadiazin miktarını göstermektedir. Şekiller 4-52- 4-53 arasında, kümülatif olarak salınan lidokain miktarını göstermektedir.

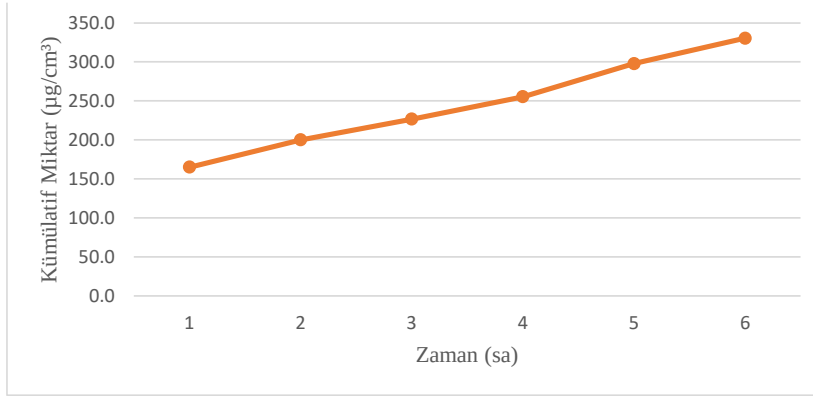
Tablo 4-18: Gümüş sülfadiazin'in salınan kümülatif miktarı (n=3).

	Zaman (sa)	Kümülatif Miktar (µg/cm³)	SD (±)
GK	1.0	271.9	19.8
	2.0	418.2	58.6

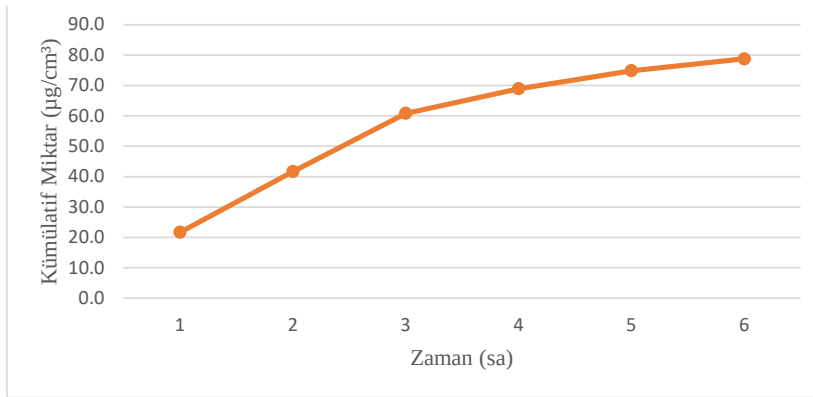
	3.0	588.0	36.0
	4.0	624.7	55.4
	5.0	677.4	75.3
	6.0	754.5	107.2
GS	1.0	165.1	38.7
	2.0	200.1	9.8
	3.0	226.6	19.0
	4.0	255.3	10.9
	5.0	297.7	9.3
	6.0	330.4	20.5
GM	1.0	21.7	2.9
	2.0	41.6	8.3
	3.0	60.8	6.2
	4.0	68.9	7.3
	5.0	74.8	5
	6.0	78.8	3.5



Şekil 4-52: Silverdin'den salınan gümüş sülfadiazin'in kümülatif miktarı



Şekil 4-53: GS/PU tabakasından salınan gümüş sülfadiazin'in kümülatif miktarı



Şekil 4-54: LD/PVA/GS/PU tabakasından salınan gümüş sülfadiazin'in kümülatif miktarı

4.6.8. Salım Kinetiklerinin Hesaplanması

4.6.8.1. Lidokain Hidroklorür'ün Salım Kinetiklerinin Hesaplanması

4-17 tabloya dayanarak, lidokainin krem formülasyonundan (LK) salım profili için her bir kinetik modelin R-kare (R^2) değerleri şu şekildedir:

- Sıfırıncı derece: 0.9324
- Birinci derece: 0.8882
- Higuchi: 0.8596

- Korsmeyer-Peppas: 0.9890

En yüksek R-kare değeri (0.9890) Korsmeyer-Peppas modeline ait olduğundan, en iyi uyum bu modelle sağlanmıştır. Korsmeyer-Peppas modeline ait parametreler $k_{kp}=1139.78$ ve $n=0.353$ olarak hesaplanmıştır.

L ve LM örnekleri için ise, yüklenen ilacın tamamı sırasıyla 20. dakikada ve 120. dakikada salındığı için salım modelini belirlemek mümkün olmamıştır.

4.6.8.2 Gümüş Sülfadiazin'in Salım Kinetiklerinin Hesaplanması

GS için ise 4-18 tabloya dayanarak, gümüş sülfadiazinin krem formülasyonundan (GK) salım profili için her bir kinetik modelin R-kare (R^2) değerleri şu şekildedir:

- Sıfıncı derece: 0.9227
- Birinci derece: 0.8589
- Higuchi: 0.9578
- Korsmeyer-Peppas: 0.9621

En yüksek R-kare değeri (0.9621) Korsmeyer-Peppas modeline ait olduğundan, en iyi uyum bu modelle sağlanmıştır. Korsmeyer-Peppas modeline ait parametreler $k_{kp}=294.70$ ve $n=0.54$ olarak hesaplanmıştır.

Gümüş sülfadiazinin GS/PU tabakasından (GK) salım profili için her bir kinetik modelin R-kare (R^2) değerleri şu şekildedir:

- Sıfıncı derece: 0.9956
- Birinci derece: 0.9944
- Higuchi: 0.9327
- Korsmeyer-Peppas: 0.9640

En yüksek R-kare değeri (0.9956) Sıfırıncı derece modeline ait olduğundan, en iyi uyum bu modelle sağlanmıştır. Sıfırıncı derece modeline ait parametreler $k_0=32.8$ ve $M_0=131.07$ olarak hesaplanmıştır.

Gümüş sülfadiazinin mix nanofiber formülasyonundan (GM) salım profili için her bir kinetik modelin R-kare (R^2) değerleri şu şekildedir:

- Sıfırıncı derece: 0.9097
- Birinci derece: 0.9440
- Higuchi: 0.9274
- Korsmeyer-Peppas: 0.9533

En yüksek R-kare değeri (0.9533) Korsmeyer-Peppas modeline ait olduğundan, en iyi uyum bu modelle sağlanmıştır. Korsmeyer-Peppas modeline ait parametreler $k_{kp}=27.7$ ve $n=0.616$ olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Nanofiber bazlı ilaç salım sistemleri geliştirilmiş ve hazırlama yöntemlerinin kolaylığı ve basitliği nedeniyle nanoteknoloji alanında araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Abdul Hameed et al. 2023). Ayrıca, elektro-eğirme ile hazırlanan nanoliflere yönelik artan ilgi, bu liflerin yara örtüsü olarak sağladığı önemli avantajlardan kaynaklanmaktadır (Rasouli et al. 2019). Nanolifler, yüksek porozite ve geniş spesifik yüzey alanına sahip olup, yara iyileşmesinin karmaşık ve dinamik süreci için ideal bir ortam sunar ve yara iyileştirici faktörlerin iletilmesi için çok sayıda alan sağlar (S. Agarwal, Wendorff, and Greiner 2008; Abdul Hameed et al. 2023; Rasouli et al. 2019). Özellikle, nanolifler deriye uygulanan ilaçların etkili bir şekilde iletilmesi için mükemmel bir sistem sunar. Bu lifler, derinin üst tabakalarına iyi bir uyum sağlayarak ilaçların hedef bölgelere etkili bir şekilde ulaşmasını sağlar (Abdul Hameed et al. 2023). Ek olarak, nanoliflerin yapısal tasarımı, insan dermisinin mimarisini taklit edebilir ve doğal hücre dışı matrisi andırarak hemostazı artırır, iltihabı azaltır ve yara iyileşmesini hızlandırır (Kumar et al. 2023; Rasouli et al. 2019).

Yaralar, cilt dokusunun hasar görmesi sonucu oluşabilir ve günlük kazalar kolaylıkla bu tür yaralanmalara neden olabilir (Rezvani Ghomi et al. 2019). Travmayı takiben, cilt iyileşme süreci dinamik ve karmaşıktır ve dört aşamadan oluşur: hemostaz, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve yeniden şekillenme (Percival 2002). Ayrıca, diyabet gibi belirli durumlar, yara mikroçevresini etkileyebilir ve iyileşme süresini uzatabilir (Kumar et al. 2023). Bazen, yaranın daha hızlı iyileşmesi, bakteriyel enfeksiyonu önlemek veya tedavi etmek ve ağrıyı en kısa sürede azaltmak için bir müdahaleye ihtiyaç duyulabilir.

Bu temele dayanarak, bu çalışma, lidokain ve gümüş sülfadiazin içeren elektro-eğirme yöntemi ile hazırlanan nanolifleri geliştirmeyi ve bunu ilaç salım profili açısından piyasadaki Silverdin Plus ürünüyle karşılaştırmayı hedeflemiştir. Nihai hedef, geliştirilmiş yara örtüsünden lidokainin hızlı salımını ve gümüş sülfadiazin'in uzatılmış salımını sağlamaktır. Ayrıca, geliştirilmiş yara örtüsünün, ilaç salımı ve nanoliflerin fiziksel özellikleri (şekli ve çapı gibi) gibi kritik parametreler üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

Validasyon çalışmalarının sonuçları, Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) kabul kriterlerine göre değerlendirildi (ICH, 2022). LD için, Tablo 4-1'deki tüm konsantrasyon noktalarında RSD değerlerinin %2'nin altında olması ve Şekil 4-1'de gösterilen kalibrasyon eğrisinden elde edilen yüksek belirleme katsayısı ($R^2 = 0.999$), uygulanan analitik yöntemin 10 µg/mL ile 250 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusallığını doğrulamaktadır.

Üç kalibrasyon eğrisinin eğimlerini kullanarak, lidokain hidroklorür'ün tespit sınırı (LOD) 2.8 µg/mL ve miktar tayin sınırı (LOQ) 8.4 µg/mL olarak belirlenmiştir. Doğruluk değerlendirmesi bulguları (Tablo 4-2), lidokain hidroklorür'ün tüm örneklerinin % geri kazanımının %98 ile %101 arasında olduğunu ve tüm konsantrasyonlar için RSD değerlerinin %2'nin altında olduğunu göstermiştir; bu da analitik prosedürün doğruluğu için kabul kriterlerini karşılamaktadır.

Analitik yöntemin kesinliği, gün-içi ve günler arası kesinlik değerlendirilerek incelenmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçları, Tablo 4-3 ve Tablo 4-4'te belirtildiği gibi, lidokain hidroklorür'ün için RSD değerlerinin %2'nin altında olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, analitik yöntemin kesinliğinin kabul edilebilir olduğunu topluca ifade etmektedir.

50 µg/mL lidokain hidroklorür'ün çözeltisi üzerinde yapılan stabilite çalışmasının sonucu, Tablo 4-5'te belirtildiği gibi, farklı zaman noktalarındaki konsantrasyon okumalarının RSD değerinin %1'in altında olduğunu göstermiştir; bu da lidokain hidroklorür'ün çözeltilerinin analiz süresi boyunca oda sıcaklığında stabil olduğunu kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak, gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, lidokain hidroklorür'ün miktar tayininde kullanılan HPLC analitik yönteminin geçerliliğini doğrulamaktadır.

Gümüş sülfadiazin (GS) için ise Tablo 4-6'da gösterilen tüm konsantrasyon noktalarında RSD değerlerinin sabit olarak %2'nin altında olması ve Şekil 4-2'de gösterilen kalibrasyon eğrisinden elde edilen yüksek belirleme katsayısı ($R^2 = 0.999$), uygulanan analitik yöntemin 10 µg/mL ile 35 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusallığını doğrulamaktadır.

Üç kalibrasyon eğrisinin eğimlerini kullanarak, gümüş sülfadiazin'in tespit sınırı (LOD) 1.9 µg/mL ve miktar tayin sınırı (LOQ) 4.5 µg/mL olarak belirlenmiştir. Doğruluk değerlendirmesi bulguları (Tablo 4-7), gümüş sülfadiazin'in tüm örneklerinin % geri kazanımının %97.5 ile %100.3 arasında olduğunu ve tüm konsantrasyonlar için RSD değerlerinin %2'nin altında olduğunu göstermiştir; bu da analitik prosedürün doğruluğu için kabul kriterlerini karşılamaktadır.

Analitik yöntemin kesinliği, gün-içi ve günler arası kesinlik değerlendirilerek incelenmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçları, Tablo 4-8 ve Tablo 4-9'da belirtildiği gibi, gümüş sülfadiazin için RSD değerlerinin %2'nin altında olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, analitik yöntemin kesinliğinin kabul edilebilir olduğunu topluca ifade etmektedir. 20 µg/mL gümüş sülfadiazin çözeltisi üzerinde yapılan stabilite çalışmasının sonucu, Tablo 4-10'da belirtildiği gibi, farklı zaman noktalarındaki konsantrasyon okumalarının RSD değerinin %1'in altında olduğunu göstermiştir; bu da gümüş sülfadiazin çözeltilerinin analiz süresi boyunca oda sıcaklığında stabil olduğunu kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak, gerçekleştirilen validasyon çalışmalarının sonuçları, gümüş sülfadiazin miktar tayininde kullanılan HPLC analitik yönteminin geçerliliğini doğrulamaktadır.

Önformülasyon çalışmaları kapsamında, her bir etkin madde için uygun çözücünün ve uygun oranlarının belirlenmesi amacıyla farklı türler ve karışım oranları test edilmiştir. Her bir etkin maddenin farklı kimyasal yapısı nedeniyle her ikisini aynı anda çözebilecek uygun bir çözücü bulmak zor olmuştur. Bu nedenle, Tablo 4-16'da açıklandığı gibi birçok çözücü test edilmiş ve yalnızca üç çözücü sistemi lidokain hidroklorürü çözebilmeyi başarmış ancak gümüş sülfadiazini çözmede başarısız olmuştur, ve yalnızca bir çözücü sistemi gümüş sülfadiazini çözmeyi başarmış ancak lidokain hidroklorürü çözmede başarısız olmuştur. Bu sebeple, iki etkin madde ayrı ayrı incelenmiştir. GS'yi çözmek için kullanılan çözücü sistemi, Barbak ve arkadaşlarının (2020) çalışmasından alınmıştır; çözücü karışımı sırasıyla su, propilen glikol ve fosforik asit oranında 82:16:2 (h/h/h)'den oluşmaktadır (Barbak et al. 2020).

PVA nanoliflerinin optimizasyonu çalışmaları çerçevesinde, %5-15 aralığında PVA çözeltileri kullanılarak, 15-28 kV voltaj, 8-18 cm enjektör ucu-kollektör mesafesi

ve 0,1-1,00 mL/saat akış hızı gibi çeşitli elektroegirme parametreleri altında nanolif oluşumu incelenmiştir. %14 ve %15 gibi yüksek konsantrasyonlarda, çözelti viskozitesindeki artış nanolif oluşumunu engellemiştir. Benzer şekilde, %13'ün altındaki düşük konsantrasyonlarda, viskozitenin yetersiz olması nedeniyle nanolif yerine sıvı damlacıklar (sprey) oluşmuştur. Enjektör ucu ve kollektör arasındaki mesafenin 14 cm'den kısa olduğu durumlarda, çözücünün buharlaşması için yeterli zaman olmadığından boncuk veya kalın lifler meydana gelmiştir. 14 cm'den uzun mesafelerde ise Taylor konisinin kararsızlaşması sonucu boncuklar ve kısa lifler oluşmuştur. 23 kV'ın altındaki voltajlar, polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aşmadığından sadece boncuk oluşmuştur. 23 kV'ın üzerindeki yüksek voltajlar ise iğne ucunda çözelti donmasına veya Taylor konisi kararsızlığına yol açmıştır. 0,8 mL/saat'in üzerindeki akış hızlarında, aşırı çözelti beslemesi Taylor konisinin kararsızlaşmasına ve düzensiz lifler veya boncuklar oluşmasına neden olmuştur. 0,8 mL/saat'in altındaki akış hızlarında ise stabil bir Taylor konisi oluşturulamamış ve lif çaplarında farklılıklar gözlemlenmiştir.

Benzer şekilde, poliüretan nanoliflerinin optimizasyonu çalışmaları kapsamında, %5, %7,5 ve %10 PU çözeltileri kullanılarak, 18-25 kV voltaj, 10-18 cm nozul ucu-kollektör mesafesi ve 0,2-1 mL/saat akış hızı gibi çeşitli elektroegirme parametreleri altında nanolif oluşumu incelenmiştir. %5 ve %7,5 konsantrasyonlarındaki çözeltilerin viskozitesinin yetersizliği nedeniyle nanolif yerine sıvı damlacıklar (sprey) oluşmuştur. 14 cm'den kısa mesafelerde, çözücünün buharlaşması için yeterli zaman olmadığından boncuk veya kalın lifler meydana gelmiştir. 14 cm'den uzun mesafelerde ise Taylor konisinin kararsızlaşması sonucu boncuklar ve kısa lifler oluşmuştur. 23 kV'ın altındaki voltajlar, polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aşmadığından yalnızca boncuk oluşmuştur. 23 kV'ın üzerindeki yüksek voltajlar ise iğne ucunda çözelti donmasına veya Taylor konisi kararsızlığına neden olmuştur. 0,5 mL/saat'in üzerindeki akış hızlarında, aşırı çözelti beslemesi nedeniyle Taylor konisi kararsızlaşmış ve düzensiz lifler veya boncuklar oluşmuştur. 0,5 mL/saat'in altındaki akış hızlarında ise stabil bir Taylor konisi oluşturulamamış ve lif çaplarında farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki bulgular ile uyumlu bulunmuştur (Sun et al. 2019; Azari et al. 2021).

Nanolif karakterizasyonu çalışmaları kapsamında, her bir aktif bileşenin eklenmesinden önce ve sonra nanoliflerin ortalama çapını ve SEM görüntülerini

incelediğimizde (Tablo 4-14), lidokain hidroklorür'ün PVA'ya ve gümüş sülfadiazin'in PU'ya eklenmesinin, oluşan nanoliflerin çapını önemli ölçüde azalttığını ve bu durumun nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanılma özelliklerini geliştirdiği söylenebilir.

Lidokain hidroklorür eklendikten sonra PVA nanoliflerinin ortalama çapı $291.6 \text{ (nm)} \pm 74.3$ 'ten $197.5 \text{ (nm)} \pm 69.6$ 'ya düşmüştür. Bu sonuç, Wang ve arkadaşlarının lidokain yüklü elektroğirilmiş nanoliflerini geliştirdiği çalışmadaki bulgularla uyumludur; o çalışmada lidokain eklendikten sonra ortalama nanolif çapı $505.51 \text{ (nm)} \pm 93.29 \text{ nm}$ 'den $418.025 \text{ (nm)} \pm 140.11 \text{ nm}$ 'ye düşmüştür (H. Wang et al. 2024). Ayrıca, bu sonuç Abid ve arkadaşlarının (2018) çalışmasıyla da uyumludur; o çalışmada lidokain eklendikten sonra sodyum alginat ve PEO nanoliflerinin ortalama çapının azaldığı bulunmuştur (Abid et al. 2018). Bu bulgu, lidokain hidroklorür eklendiğinde polimer çözeltisinin viskozitesindeki azalmaya atfedilebilir, çünkü daha düşük viskozite daha ince nanoliflerin oluşumuna yol açar (Sun et al. 2019).

Gümüş sülfadiazin eklendikten sonra PU nanoliflerin ortalama çapı $962.4 \text{ (nm)} \pm 316.2$ 'den $293.2 \text{ (nm)} \pm 104.4$ 'e düşmüştür. Bu bulgu, Bardak ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur; bu çalışmada, Gümüş sülfadiazin'in polimer çözeltisine eklenmesinden sonra geliştirilen polikaprolakton/ polietilen oksit kompozit nanoliflerinin ortalama çapının azaldığı bulunmuştur (Barbak et al. 2020). Ayrıca, Ahmadian ve arkadaşlarının çalışmasıyla da uyumludur; bu çalışmada, gümüş sülfadiazin yüklü elektroğirilmiş etil selüloz/polilaktik asit/kollajen nanolif matları geliştirilmiş ve gümüş sülfadiazin eklendikten sonra ortalama nanolif çapının azaldığı bulunmuştur (Ahmadian, Ghorbani, and Mahmoodzadeh 2020). Bu bulgu, gümüş sülfadiazin eklendiğinde çözeltinin iletkenliğinin arttığını ve bunun sonucunda nanolif çapının küçüldüğünü açıklayabilir.

PU, PU/GS ve PVA/LD/PU/GS'nin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi sonuçları, ortalama gerilme dayanımlarının sırasıyla $7,38 \pm 0,27$, $8,26 \pm 0,11$ ve $4,56 \pm 0,09 \text{ MPa}$ olduğunu göstermiştir. Gümüş sülfadiazin 'in PU'ya eklenmesi, liflerin ortalama gerilme dayanımında bir artışa yol açmıştır. Bu sonuç, Alipour ve ark.'nın çalışmasıyla paralellik göstermektedir, zira onlar da gümüş nanoparçacıkların polimer çözeltisine eklenmesi durumunda çekme mukavemetinin arttığını bulmuşlardır (Alipour et al. 2019). Öte yandan, PVA/LD tabakası PU/GS tabakasıyla birleştirildiğinde,

ortalama gerilme dayanımı yarıya düşmüştür. Bu sonuç, Gu ve ark.'nın çalışmasıyla çelişmektedir; onlar PVA/PU karışımının saf PU'dan daha iyi çekme dayanımına sahip olduğunu bulmuşlardır (Gu et al. 2011). Bulgularımız şu şekilde açıklanabilir; lidokainin PVA'ya eklenmesi, PVA'nın gerilme dayanımında bir azalmaya ve dolayısıyla numunenin genel gerilme dayanımında bir azalmaya yol açmış olabilir. Aynı sonuca Kao ve ark. da ulaşmıştır, onlar nanoliflere LD eklenmesinin etkisini test etmiş ve bulgularından biri, bunun nanoliflerin gerilme dayanımını azalttığı olmuştur (Kao et al. 2019).

PU, PU/GS ve PVA/LD/PU/GS'nin esnekliğini temsil eden ortalama birim uzama (kopma anındaki uzamanın yüzdesi) değerleri sırasıyla $97,91 \pm 0,06$, $97,36 \pm 0,2$ ve $55,97 \pm 36$ 'dır. Burada görüldüğü gibi, PU ve PU/GS örneklerinin ortalama değerleri arasında çok az bir fark bulunmaktadır, bu da GS'nin birim uzama değerine etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak, PVA/LD tabakasının eklenmesi, numunenin ortalama birim uzama değerini düşürmüştür. Bu sonuç, lidokainin eklenmesinin nanoliflerin birim uzamasını azaltmasıyla açıklanabilir (Kao et al. 2019).

PU, PU/GS ve PVA/LD/PU/GS'nin nanoliflerin elastikiyetini temsil eden Young modülü değerleri sırasıyla $0,075 \pm 0,002$, $0,084 \pm 0,001$ ve $0,01 \pm 0,047$ (MPa) olarak ölçülmüştür. GS'nin PU'ya eklenmesi, liflerin elastikiyetinde bir azalmaya yol açmıştır. Ayrıca, PVA/LD tabakasının PU/GS tabakasıyla birleştirilmesiyle elastikiyette büyük bir artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, ilaç yüklü PVA'nın eklenmesinin nanoliflerin elastikiyetini artırdığı bulgularıyla Ghanbari ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumludur (Ghanbari et al. 2022).

Lidokain hidroklorür (LD) ve PVA ile ilgili olarak, fiziksel karışımın spektrumu (Şekil 4-27) ile nanolif formülasyonunun spektrumu (Şekil 4-28), LD tozunun spektrumuna (Şekil 4-25) büyük ölçüde benzerlik sergilemiştir. Bununla birlikte, LD ve PVA karıştırıldığında, $3100-3400 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlemlenen genişleme, muhtemelen LD ve PVA arasında oluşan hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır.

Poliüretan (PU) ve gümüş sülfadiazin (GS) ile ilgili olarak yapılan gözlemler, fiziksel karışımında PU'nun geçirgenliğinin azaldığını ortaya koymuştur. Öte yandan, nanofiber (NF) formülasyonu, PU'nun en belirgin karakteristik bantlarının, PU'ya ait orijinal desenle neredeyse benzer bir şekilde görüldüğünü göstermektedir. Bu durum,

GS'nin tek başına incelendiğinde çok zayıf bantlar gösterdiğini (Şekil 4-38) ancak fiziksel karışımda PU bantlarını etkileyerek bu özellikleri değiştirdiğini, buna karşın nanofiber formülasyonunda PU bantlarına herhangi bir etkisi olmadığını göstermektedir.

(Şekil 4-48'e) göre, GS içeren PU nanolifleri, LD içeren PVA nanolifleri ve LD/PVA/GS/PU nanoliflerinin FTIR spektrumları karşılaştığımızda, 1000-2000 cm^{-1} aralığındaki PU'ya ait karakteristik bantların azaldığı ve 1700 cm^{-1} civarında bir genişleme meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu değişiklik, PU ile PVA arasında hidrojen bağlarının oluşumuna işaret etmektedir.

Nanoliflerden ve krem formülasyonundan lidokain hidroklorür'ün salım profilleri incelendiğinde, krem formülasyonunun lidokain hidroklorürü 6 saatten uzun bir süre boyunca sürekli olarak saldığı görülmüştür. Ancak PVA/LD nanoliflerden tüm yüklemiş lidokain hidroklorür miktarının ilk 20 dakikada hızlı bir şekilde serbest bırakıldığı, ardından ise ilacın kümülatif miktarı sabit kaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, Shen ve arkadaşlarının, poli(vinil alkol) nanoliflerinin prazosin yüklemesiyle daha yüksek bir salım oranı gösterdiği çalışmayla uyumludur; bu, polimerin hidrofilikliğin ilaç salım hızını artırmış olabileceği şeklinde açıklanabilir (Shen et al. 2014). PVA/LD/PU/GS nanoliflerden lidokain hidroklorür miktarının ilk 2 saatte serbest bırakıldığı, ardından ise ilacın kümülatif miktarı sabit kaldığı gözlemlenmiştir. Lidokain hidroklorür'ün burada daha yavaş salım profili, PU/GS'nin hidrofobik tabakasının lidokain hidroklorür'ün salımını etkilemiş olabileceği şeklinde açıklanabilir.

Gümüş sülfadiazin'in nanoliflerden ve krem formülasyonundan salım profilleri, nanoliflerden 6 saatten fazla bir süre boyunca uzatılmış bir gümüş sülfadiazin salımı göstermiştir. Ancak, nanoliflerden daha yavaş bir salım göstermiştir. Bu, PU'nun doğasından kaynaklanarak gümüş sülfadiazin'in daha yavaş salınmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada fiziksel ve mekanik özellikleri açısından uygun olan yenilikçi bir nanolif formülasyonu geliştirilmiştir. Çalışmanın bulguları, çift katmanlı yara örtüsünün tek katmanlı örtüme göre birçok yönden avantaj sağladığını göstermiştir. Örneğin, PU örtüye mekanik güç ve elastikiyet kazandırmıştır. Ayrıca, her iki ilacın farklı şekillerde salınmasını sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Lidokain hidroklorür'ün hızlı, gümüş sülfadiazin'in ise uzun süreli bir salım profili sergilemesi sağlanmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi, gümüş sülfadiazin'in ilaç salım profili PU sayesinde yavaş ve daha kontrollü bir şekilde gerçekleşmiştir. Buna karşılık, lidokain hidroklorür'ün ilaç salım profili PVA sayesinde daha hızlı ve ani bir salım göstermiştir. Genel olarak, bu çalışmanın bulguları nanolif formülasyonunun ilacı krem formuna kıyasla daha kontrollü bir şekilde saldıgını ortaya koymaktadır. Gelecek çalışmalar içinse, aktif bileşenlerin nanolifler şeklinde formüle edildikten sonra etkili olup olmadığını anlamak için in vivo çalışmalar yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

- Abdul Hameed, Meera Moydeen, Syed Ali Padusha Mohamed Khan, Badr M. Thamer, Nirmala Rajkumar, Hany El-Hamshary, and Mohamed El-Newehy. 2023. "Electrospun Nanofibers for Drug Delivery Applications: Methods and Mechanism." *Polymers for Advanced Technologies* 34 (1): 6–23. <https://doi.org/10.1002/pat.5884>.
- Abid, S, T Hussain, A Nazir, N Khenoussi, A Zahir, and S Riaz. 2018. "Development of Nanofibers Based Neuropathic Patch Loaded with Lidocaine to Deal with Nerve Pain in Burn Patients." *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 414 (September):012019. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/414/1/012019>.
- Aderibigbe, Blessing Atim. 2022. "Hybrid-Based Wound Dressings: Combination of Synthetic and Biopolymers." *Polymers* 14 (18): 3806. <https://doi.org/10.3390/polym14183806>.
- Agarwal, A., Jonathan Mcanulty, M.J. Schurr, Christopher Murphy, and N.L. Abbott. 2011. "Polymeric Materials for Chronic Wound and Burn Dressings." In *Advanced Wound Repair Therapies*, 186–208. <https://doi.org/10.1533/9780857093301.2.186>.
- Agarwal, Seema, Joachim H. Wendorff, and Andreas Greiner. 2008. "Use of Electrospinning Technique for Biomedical Applications." *Polymer* 49 (26): 5603–21. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.09.014>.
- Ahmadian, Shahram, Marjan Ghorbani, and Farideh Mahmoodzadeh. 2020. "Silver Sulfadiazine-Loaded Electrospun Ethyl Cellulose/Polylactic Acid/Collagen Nanofibrous Mats with Antibacterial Properties for Wound Healing." *International Journal of Biological Macromolecules* 162 (November):1555–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.059>.
- Alghoraibi, Ibrahim. 2018. "Different Methods for Nanofibers Design and Fabrication." In . https://doi.org/10.1007/978-3-319-42789-8_11-2.
- ALHAIDAR, NOOR. 2023. "Optimization and in Vitro Evaluation of Transdermal Film and Nanofiber Formulations Containing Mirtazapine / Mirtazapin İçeren Transdermal Film ve Nanofiber Formülasyonlarının Optimizasyonu ve in Vitro Değerlendirilmesi." *Pharmacy and Pharmacology, İstanbul Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı: İstanbul Üniversitesi*. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>.
- Alipour, Reza, Alireza Khorshidi, Abdollah Fallah Shojaei, Farhad Mashayekhi, and Mohammad Javad Mehdipour Moghaddam. 2019. "Skin Wound Healing Acceleration by Ag Nanoparticles Embedded in PVA/PVP/Pectin/Mafenide Acetate Composite Nanofibers." *Polymer Testing* 79 (October):106022. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106022>.
- Ambekar, Rushikesh S., and Balasubramanian Kandasubramanian. 2019. "Advancements in Nanofibers for Wound Dressing: A Review." *European Polymer Journal* 117 (August):304–36. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.020>.
- Amir, Amalina. 2019. "Making of Graphene Fibre Composites Using Pressurised Gyration."
- Azari, Arezo, Ali Golchin, Maryam Mahmoodinia Maymand, Fatemeh Mansouri, and Abdolreza Ardeshtyrlajimi. 2021. "Electrospun Polycaprolactone Nanofibers:

- Current Research and Applications in Biomedical Application.” *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, October, 1. <https://doi.org/10.34172/apb.2022.070>.
- Babaei, S., S. Ghanbarzadeh, Z. M. Adib, M. Kouhsoltani, S. Davaran, and H. Hamishehkar. 2016. “Enhanced Skin Penetration of Lidocaine through Encapsulation into Nanoethosomes and Nanostructured Lipid Carriers: A Comparative Study,” no. 5 (May), 247–51. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.5158>.
- Baek, Seungho, Heekyung Park, Youngah Park, Hyun Kang, and Donghyun Lee. 2020. “Development of a Lidocaine-Loaded Alginate/CMC/PEO Electrospun Nanofiber Film and Application as an Anti-Adhesion Barrier.” *Polymers* 12 (3): 618. <https://doi.org/10.3390/polym12030618>.
- Barbak, Zarife, Hale Karakas, Imren Esenturk, M. Sedef Erdal, and A. Sezai Sarac. 2020. “Silver Sulfadiazine Loaded Poly (ϵ -Caprolactone)/Poly (Ethylene Oxide) Composite Nanofibers for Topical Drug Delivery.” *Nano* 15 (06): 2050073. <https://doi.org/10.1142/S1793292020500733>.
- Bessa, Lucinda J, Paolo Fazii, Mara Di Giulio, and Luigina Cellini. 2015. “Bacterial Isolates from Infected Wounds and Their Antibiotic Susceptibility Pattern: Some Remarks about Wound Infection.” *International Wound Journal* 12 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1111/iwj.12049>.
- Bhardwaj, Nandana, and Subhas C. Kundu. 2010. “Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique.” *Biotechnology Advances* 28 (3): 325–47. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>.
- Bhattarai, Rajan, Rinda Bachu, Sai Boddu, and Sarit Bhaduri. 2018. “Biomedical Applications of Electrospun Nanofibers: Drug and Nanoparticle Delivery.” *Pharmaceutics* 11 (1): 5. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010005>.
- Boateng, Joshua S., Kerr H. Matthews, Howard N.E. Stevens, and Gillian M. Eccleston. 2008. “Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (8): 2892–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>.
- Bülbül, Ece Özcan. 2018. “ORAL FİLM FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE OPTİMİZASYONU.”
- Chen, Si, Dagmar Galusková, Hana Kaňková, Kai Zheng, Martin Michálek, Liliana Liverani, Dušan Galusek, and Aldo R. Boccaccini. 2020. “Electrospun PCL Fiber Mats Incorporating Multi-Targeted B and Co Co-Doped Bioactive Glass Nanoparticles for Angiogenesis.” *Materials* 13 (18): 4010. <https://doi.org/10.3390/ma13184010>.
- Cho, Y.-S., J.-W. Lee, J.-S. Lee, J. H. Lee, T. R. Yoon, Y. Kuroyanagi, M. H. Park, and H. J. Kim. 2002. “[No Title Found].” *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 13 (9): 861–65. <https://doi.org/10.1023/A:1016500429225>.
- Church, Deirdre, Sameer Elsayed, Owen Reid, Brent Winston, and Robert Lindsay. 2006. “Burn Wound Infections.” *Clinical Microbiology Reviews* 19 (2): 403–34. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.403-434.2006>.
- De Vrieze, S., T. Van Camp, A. Nelvig, B. Hagström, P. Westbroek, and K. De Clerck. 2009. “The Effect of Temperature and Humidity on Electrospinning.” *Journal of Materials Science* 44 (5): 1357–62. <https://doi.org/10.1007/s10853-008-3010-6>.
- Dhivya, Selvaraj, Viswanadha Vijaya Padma, and Elango Santhini. 2015. “Wound Dressings – a Review.” *BioMedicine* 5 (4): 22. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>.

- Domb, Abraham, and Wahid Khan. 2014. *Focal Controlled Drug Delivery*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9434-8>.
- Flores, Murilo Pereira, Anita Perpetua Carvalho Rocha De Castro, and Jedson Dos Santos Nascimento. 2012. "Analgésicos Tópicos." *Revista Brasileira de Anestesiologia* 62 (2): 248–52. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942012000200010>.
- Fox, Charles L., and Shanta M. Modak. 1974. "Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infections." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 5 (6): 582–88. <https://doi.org/10.1128/AAC.5.6.582>.
- Gencturk, A., E. Kahraman, S. Güngör, G. Özhan, Y. Özsoy, and A. S. Sarac. 2017. "Polyurethane/Hydroxypropyl Cellulose Electrospun Nanofiber Mats as Potential Transdermal Drug Delivery System: Characterization Studies and *in Vitro* Assays." *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 45 (3): 655–64. <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1173047>.
- Gereffi, Gary. 2020. "What Does the COVID-19 Pandemic Teach Us about Global Value Chains? The Case of Medical Supplies." *Journal of International Business Policy* 3 (3): 287–301. <https://doi.org/10.1057/s42214-020-00062-w>.
- Ghanbari, Elmira, Atefeh Solouk, Rouhollah Mehdiavaz Aghdam, Masoumeh Haghbini Nazarpak, and Seyed Hossein Ahmadi Tafti. 2022. "A Novel Substrate Based on Electrospun Polyurethane Nanofibers and Electrospayed Polyvinyl Alcohol Microparticles for Recombinant Human Erythropoietin Delivery." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 110 (1): 181–95. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37275>.
- Goldman, Ran D. 2004. "ELA-Max: A New Topical Lidocaine Formulation." *Annals of Pharmacotherapy* 38 (5): 892–94. <https://doi.org/10.1345/aph.1C423>.
- Goyal, Ritu, Lauren K. Macri, Hilton M. Kaplan, and Joachim Kohn. 2016. "Nanoparticles and Nanofibers for Topical Drug Delivery." *SI: North America Part II* 240 (October): 77–92. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.049>.
- Gu, Mingbo, Kaitao Wang, Wenli Li, Chuanxiang Qin, Jian-Jun Wang, and Lixing Dai. 2011. "Preparation and Characterization of PVA/PU Blend Nanofiber Mats by Dual-Jet Electrospinning." *Fibers and Polymers* 12 (1): 65–72. <https://doi.org/10.1007/s12221-011-0065-9>.
- Guelcher, Scott A. 2008. "Biodegradable Polyurethanes: Synthesis and Applications in Regenerative Medicine." *Tissue Engineering Part B: Reviews* 14 (1): 3–17. <https://doi.org/10.1089/teb.2007.0133>.
- Haider, Adnan, Sajjad Haider, and Inn-Kyu Kang. 2018. "A Comprehensive Review Summarizing the Effect of Electrospinning Parameters and Potential Applications of Nanofibers in Biomedical and Biotechnology." *Arabian Journal of Chemistry* 11 (8): 1165–88. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.11.015>.
- Hassan, Mohammad Abouelreesh, Bong Yeol Yeom, Arnold Wilkie, Behnam Pourdeyhimi, and Saad A. Khan. 2013. "Fabrication of Nanofiber Meltblown Membranes and Their Filtration Properties." *Journal of Membrane Science* 427 (January): 336–44. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2012.09.050>.
- He, Jianxin, and Yuman Zhou. 2019. "Multineedle Electrospinning." In *Electrospinning: Nanofabrication and Applications*, 201–18. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-51270-1.00006-6>.
- Heggers, John P., M. C. Robson, D. N Herndon, and M. H. Desai. 1989. "The Efficacy of Nystatin Combined with Topical Microbial Agents in the Treatment of Burn

- Wound Sepsis.” *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 10 (6): 508–11. <https://doi.org/10.1097/00004630-198911000-00009>.
- Heyneman, Catherine A., Cara Lawless-Liday, and Geoffrey C. Wall. 2000. “Oral versus Topical NSAIDs in Rheumatic Diseases: A Comparison.” *Drugs* 60 (3): 555–74. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060030-00004>.
- Hissae Yassue-Cordeiro, Patricia, Cássio Henrique Zandonai, Bianca Pereira Genesi, Patrícia Santos Lopes, Elena Sanchez-Lopez, Maria Luisa Garcia, Nádia Regina Camargo Fernandes-Machado, Patrícia Severino, Eliana B. Souto, and Classius Ferreira Da Silva. 2019. “Development of Chitosan/Silver Sulfadiazine/Zelite Composite Films for Wound Dressing.” *Pharmaceutics* 11 (10): 535. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100535>.
- Jatoi, Abdul Wahab, Hiroshi Ogasawara, Ick Soo Kim, and Qing-Qing Ni. 2019. “Polyvinyl Alcohol Nanofiber Based Three Phase Wound Dressings for Sustained Wound Healing Applications.” *Materials Letters* 241 (April):168–71. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.01.084>.
- Jeong, Eun Hwan, Jie Yang, and Ji Ho Youk. 2007. “Preparation of Polyurethane Cationomer Nanofiber Mats for Use in Antimicrobial Nanofilter Applications.” *Materials Letters* 61 (18): 3991–94. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2007.01.003>.
- Kao, Ching-Wei, Yuan-Yun Tseng, Kuo-Sheng Liu, Yen-Wei Liu, Jin-Chung Chen, Hong-Lin He, Yi-Chuan Kau, and Shih-Jung Liu. 2019. “Anesthetics and Human Epidermal Growth Factor Incorporated into Anti-Adhesive Nanofibers Provide Sustained Pain Relief and Promote Healing of Surgical Wounds.” *International Journal of Nanomedicine* Volume 14 (May):4007–16. <https://doi.org/10.2147/IJN.S202402>.
- Kara, Yahya, and Kolos Molnár. 2022. “A Review of Processing Strategies to Generate Melt-Blown Nano/Microfiber Mats for High-Efficiency Filtration Applications.” *Journal of Industrial Textiles* 51 (1_suppl): 137S-180S. <https://doi.org/10.1177/15280837211019488>.
- Khil, Myung-Seob, Dong-Il Cha, Hak-Yong Kim, In-Shik Kim, and Narayan Bhattarai. 2003. “Electrospun Nanofibrous Polyurethane Membrane as Wound Dressing.” *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 67B (2): 675–79. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.10058>.
- Kokabi, Mehrdad, Mohammad Sirousazar, and Zuhair Muhammad Hassan. 2007. “PVA–Clay Nanocomposite Hydrogels for Wound Dressing.” *European Polymer Journal* 43 (3): 773–81. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2006.11.030>.
- Kumar, Mohit, Ayah. R. Hilles, Yi Ge, Amit Bhatia, and Syed Mahmood. 2023. “A Review on Polysaccharides Mediated Electrospun Nanofibers for Diabetic Wound Healing: Their Current Status with Regulatory Perspective.” *International Journal of Biological Macromolecules* 234 (April):123696. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123696>.
- Leaper, David J. 2006. “Silver Dressings: Their Role in Wound Management.” *International Wound Journal* 3 (4): 282–94. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2006.00265.x>.
- Lee, Hoik, Kei Watanabe, Myungwoong Kim, Mayakrishnan Gopiraman, Kyung-Hun Song, Jung Soon Lee, and Ick Soo Kim. 2016. “Handspinning Enabled Highly Concentrated Carbon Nanotubes with Controlled Orientation in Nanofibers.” *Scientific Reports* 6 (1): 37590. <https://doi.org/10.1038/srep37590>.

- Lee, Seungsin, and Kay Obendorf. 2006. "Developing Protective Textile Materials as Barriers to Liquid Penetration Using Melt-electrospinning." *Journal of Applied Polymer Science* 102 (November):3430–37. <https://doi.org/10.1002/app.24258>.
- Lei, Yongpeng, Qichen Wang, Shengjie Peng, Seeram Ramakrishna, Dou Zhang, and Kechao Zhou. 2020. "Electrospun Inorganic Nanofibers for Oxygen Electrocatalysis: Design, Fabrication, and Progress." *Advanced Energy Materials* 10 (45): 1902115. <https://doi.org/10.1002/aenm.201902115>.
- Mahalingam, Suntharavathanan, Suguo Huo, Shervanthi Homer-Vanniasinkam, and Mohan Edirisinghe. 2020. "Generation of Core–Sheath Polymer Nanofibers by Pressurised Gyration." *Polymers* 12 (8): 1709. <https://doi.org/10.3390/polym12081709>.
- Milne, Kirsty E, and Jowan G. Penn-Barwell. 2020. "Classification and Management of Acute Wounds and Open Fractures." *Surgery (Oxford)* 38 (3): 143–49. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.01.010>.
- Moydeen, A. Meera, M. Syed Ali Padusha, Eman F. Aboelfetoh, Salem S. Al-Deyab, and Mohamed H. El-Newehy. 2018. "Fabrication of Electrospun Poly(Vinyl Alcohol)/Dextran Nanofibers via Emulsion Process as Drug Delivery System: Kinetics and in Vitro Release Study." *International Journal of Biological Macromolecules* 116 (September):1250–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.130>.
- Nayak, Rajkishore, Rajiv Padhye, and Lyndon Arnold. 2017. "Melt-Electrospinning of Nanofibers." In , 11–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100907-9.00002-7>.
- Panthi, Gopal, Mira Park, Hak-Yong Kim, and Soo-Jin Park. 2015. "Electrospun Polymeric Nanofibers Encapsulated with Nanostructured Materials and Their Applications: A Review." *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 24 (April):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2014.09.011>.
- Parham, Shokoh, Anousheh Zargar Kharazi, Hamid Reza Bakhsheshi-Rad, Mahshid Kharaziha, Ahmad Fauzi Ismail, Safian Sharif, Mahmood Razzaghi, Seeram RamaKrishna, and Filippo Berto. 2022. "Antimicrobial Synthetic and Natural Polymeric Nanofibers as Wound Dressing: A Review." *Advanced Engineering Materials* 24 (6): 2101460. <https://doi.org/10.1002/adem.202101460>.
- Patel, Pratikshkumar R., and Rathna Venkata Naga Gundloori. 2023. "A Review on Electrospun Nanofibers for Multiple Biomedical Applications." *Polymers for Advanced Technologies* 34 (1): 44–63. <https://doi.org/10.1002/pat.5896>.
- Pathak, Pankaj, and Mangal Nagarsenker. 2009. "Formulation and Evaluation of Lidocaine Lipid Nanosystems for Dermal Delivery." *AAPS PharmSciTech* 10 (3): 985. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9287-1>.
- Percival, Nicholas J. 2002. "Classification of Wounds and Their Management." *Surgery (Oxford)* 20 (5): 114–17. <https://doi.org/10.1383/surg.20.5.114.14626>.
- Ramakrishna, Seeram, Kazutoshi Fujihara, Wee-Eong Teo, Teik-Cheng Lim, and Zuwei Ma. 2005. *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*. WORLD SCIENTIFIC. <https://doi.org/10.1142/5894>.
- Rasouli, Rahimeh, Ahmed Barhoum, Mikhael Bechelany, and Alain Dufresne. 2019. "Nanofibers for Biomedical and Healthcare Applications." *Macromolecular Bioscience* 19 (2): 1800256. <https://doi.org/10.1002/mabi.201800256>.
- Rezvani Ghomi, Erfan, Shahla Khalili, Saied Nouri Khorasani, Rasoul Esmaeely Neisiany, and Seeram Ramakrishna. 2019. "Wound Dressings: Current Advances and Future Directions." *Journal of Applied Polymer Science*, March. <https://doi.org/10.1002/app.47738>.

- Rogalski, James J., Cees W. M. Bastiaansen, and Ton Peijs. 2017. "Rotary Jet Spinning Review – a Potential High Yield Future for Polymer Nanofibers." *Nanocomposites* 3 (4): 97–121. <https://doi.org/10.1080/20550324.2017.1393919>.
- Romeo, Martina, Elisabetta Mazzotta, Ida Daniela Perrotta, and Rita Muzzalupo. 2022. "Lidosomes: Innovative Vesicular Systems Prepared from Lidocaine Surfadrug." *Pharmaceutics* 14 (10): 2190. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102190>.
- Saallah, Suryani, and Wuled Lenggoro. 2018. "Nanoparticles Carrying Biological Molecules: Recent Advances and Applications." *KONA Powder and Particle Journal* 2018 (February). <https://doi.org/10.14356/kona.2018015>.
- Sandri, Giuseppina, Maria Cristina Bonferoni, Francesca D'Autilia, Silvia Rossi, Franca Ferrari, Pietro Grisoli, Milena Sorrenti, et al. 2013. "Wound Dressings Based on Silver Sulfadiazine Solid Lipid Nanoparticles for Tissue Repairing." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 84 (1): 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.11.022>.
- Santerre, J.P., K. Woodhouse, G. Laroche, and R.S. Labow. 2005. "Understanding the Biodegradation of Polyurethanes: From Classical Implants to Tissue Engineering Materials." *Biomaterials* 26 (35): 7457–70. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.079>.
- Seyyed Monfared Zanjani, Jamal, Burcu Okan, Yusuf Menciloglu, and Mehmet Yildiz. 2015. "Design and Fabrication of Multi-Walled Hollow Nanofibers by Triaxial Electrospinning as Reinforcing Agents in Nanocomposites." *Journal of Reinforced Plastics and Composites* 34 (July): 1273–86. <https://doi.org/10.1177/0731684415573980>.
- Shah, Jarna, Effrossyni Gina Votta-Velis, and Alain Borgeat. 2018. "New Local Anesthetics." *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 32 (2): 179–85. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2018.06.010>.
- Sheikh, Faheem A., Muzafar A. Kanjwal, Saurabh Saran, Wook-Jin Chung, and Hern Kim. 2011. "Polyurethane Nanofibers Containing Copper Nanoparticles as Future Materials." *Applied Surface Science* 257 (7): 3020–26. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.10.110>.
- Shen, Xiaobing, Qian Xu, Shi Xu, Jie Li, Niping Zhang, and Ling Zhang. 2014. "Preparation and Transdermal Diffusion Evaluation of the Prazosin Hydrochloride-Loaded Electrospun Poly(Vinyl Alcohol) Fiber Mats." *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 14 (7): 5258–65. <https://doi.org/10.1166/jnn.2014.8706>.
- Singh, Ruby, Purandhi Roopmani, Meenakshi Chauhan, Suparna Mercy Basu, Waghela Deeksha, M.D. Kazem, Sarbani Hazra, Eerappa Rajakumara, and Jyotsnendu Giri. 2022. "Silver Sulfadiazine Loaded Core-Shell Airbrushed Nanofibers for Burn Wound Healing Application." *International Journal of Pharmaceutics* 613 (February): 121358. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121358>.
- Smith, Soshana, Katarina Goodge, Michael Delaney, Ariel Struzyk, Nicole Tansey, and Margaret Frey. 2020. "A Comprehensive Review of the Covalent Immobilization of Biomolecules onto Electrospun Nanofibers." *Nanomaterials* 10 (11): 2142. <https://doi.org/10.3390/nano10112142>.
- Son, Won Keun, Ji Ho Youk, Taek Seung Lee, and Won Ho Park. 2004. "Preparation of Antimicrobial Ultrafine Cellulose Acetate Fibers with Silver Nanoparticles."

- Macromolecular Rapid Communications* 25 (18): 1632–37. <https://doi.org/10.1002/marc.200400323>.
- Sun, Yue, Shihong Cheng, Wenjuan Lu, Yanfeng Wang, Pingping Zhang, and Qingqiang Yao. 2019. “Electrospun Fibers and Their Application in Drug Controlled Release, Biological Dressings, Tissue Repair, and Enzyme Immobilization.” *RSC Advances* 9 (44): 25712–29. <https://doi.org/10.1039/C9RA05012D>.
- Tanriseven, Muslime. 2018. “YARA VE YANIK TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE METALİK NANOPARTİKÜLLERİN BİYOTEKNOLOJİK YÖNTEMLE SENTEZLENMESİ, KARAKTERİZASYONU, ANTİBAKTERİYAL VE ANTİPROTEOLİTİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ,” 114.
- Unnithan, Afeesh R., Nasser A.M. Barakat, P.B. Tirupathi Pichiah, Gopalsamy Gnanasekaran, R. Nirmala, Youn-Soo Cha, Che-Hun Jung, Mohamed El-Newehy, and Hak Yong Kim. 2012. “Wound-Dressing Materials with Antibacterial Activity from Electrospun Polyurethane–Dextran Nanofiber Mats Containing Ciprofloxacin HCl.” *Carbohydrate Polymers* 90 (4): 1786–93. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.07.071>.
- Varshosaz, Jaleh, Marziyeh Jannesari, Mohammad Morshed, and Maedeh Zamani. 2011. “Composite Poly(Vinyl Alcohol)/Poly(Vinyl Acetate) Electrospun Nanofibrous Mats as a Novel Wound Dressing Matrix for Controlled Release of Drugs.” *International Journal of Nanomedicine*, May, 993. <https://doi.org/10.2147/IJN.S17595>.
- Verreck, Geert, Iksoo Chun, Joel Rosenblatt, Jef Peeters, Alex Van Dijck, Jurgen Mensch, Marc Noppe, and Marcus E. Brewster. 2003. “Incorporation of Drugs in an Amorphous State into Electrospun Nanofibers Composed of a Water-Insoluble, Nonbiodegradable Polymer.” *Journal of Controlled Release* 92 (3): 349–60. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00342-0](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00342-0).
- Wang, Huidong, Hongyu Li, Pin Zhao, Hongbing Zhang, and Saman Jalili. 2024. “Inula Helenium Extract and Lidocaine-Loaded Electrospun Wound Dressings for Managing Skin Wounds Pain and Their Healing: An in Vitro and in Vivo Study.” *Journal of Biomaterials Applications*, July, 08853282241265920. <https://doi.org/10.1177/08853282241265920>.
- Wang, Yu-Chi, Hsiao-Chen Lee, Chien-Lin Chen, Ming-Chun Kuo, Savitha Ramachandran, Rong-Fu Chen, and Yur-Ren Kuo. 2021. “The Effects of Silver-Releasing Foam Dressings on Diabetic Foot Ulcer Healing.” *Journal of Clinical Medicine* 10 (7): 1495. <https://doi.org/10.3390/jcm10071495>.
- Zhuo, Haitao, Jinlian Hu, Shaojun Chen, and Lapyan Yeung. 2008. “Preparation of Polyurethane Nanofibers by Electrospinning.” *Journal of Applied Polymer Science* 109 (1): 406–11. <https://doi.org/10.1002/app.28067>.
- Żwieręto, Wojciech, Krzysztof Piorun, Marta Skórka-Majewicz, Agnieszka Maruszewska, Jacek Antoniewski, and Izabela Gutowska. 2023. “Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review.” *International Journal of Molecular Sciences* 24 (4): 3749. <https://doi.org/10.3390/ijms24043749>.

International Council for Harmonisation (ICH). (2022). *Validation of Analytical Procedures: ICH Guidelines Q2(R2)*.

Beecham GB, Nessel TA, Goyal A. Lidocaine. [Updated 2024 Aug 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539881/>

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2013). *İlaç ruhsatlandırma kılavuzu*. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr>



HAM VERİLER

FORMLAR

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI