



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BALLIBABA ÖZÜTÜ İLE YEŞİL
SENTEZLENMİŞ GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL
KATKILI PLGA ELEKTROSPİN NANOFİBER
VE SÜTÜR ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU
VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN
İNCELENMESİ**

Edanur KORKMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

**Aralık-2021
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Edanur KORKMAZ

23.12.2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BALLIBABA ÖZÜTÜ İLE YEŞİL SENTEZLENMİŞ GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL KATKILI PLGA ELEKTROSPİN NANOFİBER VE SÜTÜR ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Edanur KORKMAZ

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

Danışman: Prof. Dr. Ahmet AVCI

2021, 76 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ahmet AVCI

Prof. Dr. Erol PEHLİVAN

Doç. Dr. Meltem DEMİREL KARS

Esas kullanım amacı dokuya geçici mekanik destek vermek olan sütür; cerrahi operasyonlar veya yaralanmalar sonucu oluşan vücut kesilerinde dokuları bir arada tutmak için kullanılır. Bu çalışmada 4 çeşit nanofiber üretilerek malzeme özellikleri ve sütür olarak kullanımdaki potansiyelleri incelendi. Bu amaçla çeşitli polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) nanofiberler üretilerek nanofiber sütüra eğrildi. Nanofiber üretimi elektro-çekim yöntemiyle gerçekleştirilerek TEM, FTIR, XRD, TGA ve temas açısı analizi yapıldı. Ardından nanofiber mat ve nanofiber sütürlerin morfolojik, mekanik, biyobozunurluk ve antibakteriyel özellikleri incelendi. Çalışmada ballıbababa (BB) bitkisinin hem kaplama ajanı hem de antibakteriyel ajan olarak iki farklı kullanımı gerçekleştirildi. İlk aşamada saf PLGA elektro-çekim nanofiber üretildi. Ardından bu nanofiber ballıbababa bitki özütüyle spreylendi ve yüzey kaplaması gerçekleştirilmiş PLGA (BB-PLGA) nanofiber elde edildi. Antibakteriyel ajan olarak ise, PLGA ile üretilen elektro-çekim nanofiberlerin mekanik, biyoaktivite ve antimikrobiyal özelliklerini arttırmak için malzemede saf gümüş (AgNP) ve ballıbababa bitki özütüyle enkapsüle olmuş gümüş nanopartiküller (BB-eAgNP) kullanıldı. Enkapsüle gümüş üretiminde çevre dostu bir yöntem olan yeşil sentezden faydalandı. Yeşil sentez için ballıbababa bitkisi antienflamatuvar ve hemostatik özelliklerinden dolayı tercih edildi. Bu özelliklerinin üretilen nanopartikülü etkilemesi ve yara iyileşmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

Ballıbababa özütüyle enkapsüle olmuş gümüş nanopartikül TEM, FTIR, XRD, UV-spektrofotometri ile karakterize edildi. Enkapsüle gümüş karakterizasyon çalışmaları 400-460 nm bandında absorbanans gösteren UV-spektrofotometri ölçümleri, gümüş oluşumunu gösteren görünür renk değişimi ve 23 nm boyutundaki enkapsüle gümüş nanopartikül üretimini gösterdi.

Sonuçlar bitki özütünün, kaplama ajanı ve enkapsüle gümüş için indirgeyici ajan olması durumunda özellikle gram negatif *E.coli* bakterisinde yüksek antibakteriyellik özelliği gösterdiğini doğrulamaktadır.

Nanofiber mat ve nanofiber sütür için yapılan karakterizasyon çalışmaları nanofiber matların nanofiber sütüra eğrilmesiyle daha yüksek mukavemete sahip olduğunu gösterdi. Genel olarak yeşil sentezlenmiş gümüş nanopartikül katkısı malzemede; düşük lif çapı, yüksek hidrofobiklik, geliştirilmiş mekanik özellikler ve antibakteriyel etki oluşturarak malzeme özelliklerini iyileştirdi.

Anahtar Kelimeler: elektro-çekim, cerrahi sütür, enkapsüle gümüş, kaplama ajanı, yeşil sentez

ABSTRACT

MS THESIS

FABRICATION, CHARACTERIZATION AND EXAMINATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PLGA ELECTROSPUN NANOFIBER AND SUTURE COMPRISING GREEN SYNTHESIZED SILVER NANOPARTICLES USING LAMIUM GALEOBDOLON EXTRACT

Edanur KORKMAZ

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN BIOMEDICAL ENGINEERING**

Advisor: Prof. Dr. Ahmet AVCI

2021, 76 Pages

Jüri

Prof. Dr. Ahmet AVCI

Prof. Dr. Erol PEHLİVAN

Doç. Dr. Meltem DEMİREL KARS

Suture whose main purpose is to provide temporary mechanical support to the tissue; It is used to hold the tissues together in body cuts caused by surgical operations or injuries. In this study, 4 types of nanofibers were produced. Then, the material properties and their potential for use as sutures were investigated. For this purpose, various polylactic-co-glycolic acid (PLGA) nanofibers were produced and spun into nanofiber sutures. Nanofiber production was carried out by electrospinning method and TEM, FTIR, XRD, TGA, contact angle analysis were performed. Then, morphological, mechanical, biodegradable and antibacterial properties of nanofiber mat and nanofiber sutures were investigated. In the study, two different uses of ballıbaba (BB) plant, both as a coating agent and as an antibacterial agent, were carried out. In the first step, pure PLGA electrospun nanofiber was produced. Then, this nanofiber was sprayed with ballıbaba plant extract and surface coated PLGA (BB-PLGA) nanofiber was obtained. As antibacterial agent, pure silver (AgNP) and silver nanoparticles encapsulated with ballıbaba plant extract (BB-eAgNP) were used in the material to increase the mechanical, bioactivity and antimicrobial properties of electrospun nanofibers produced with PLGA. Green synthesis method, which is an environmentally friendly method, was used for the production of encapsulated silver. Ballıbaba plant was preferred for green synthesis due to its anti-inflammatory and hemostatic properties. It is expected that these properties will affect the produced nanoparticle and contribute to wound healing.

Silver nanoparticle encapsulated with ballıbaba extract characterized by TEM, FTIR, XRD, UV-spectrophotometry. Encapsulated silver characterization studies showed UV-spectrophotometry measurements showing absorbance in the 400-460 nm band, visible color change indicating silver formation, and encapsulated silver nanoparticle production at 23 nm size.

The results confirm that the plant extract shows high antibacterial properties especially in gram negative E.coli bacteria when it is the coating agent and the reducing agent for encapsulated silver.

Characterization studies for nanofiber mat and nanofiber suture showed that nanofiber mats have higher strength when spun into nanofiber suture. In general, the green synthesized silver nanoparticle additive improved the material properties by creating low fiber diameter, high hydrophobicity, improved mechanical properties and antibacterial effect in the material.

Keywords: electrospinning, surgical suture, encapsulated silver, coating agent, green synthesis

ÖNSÖZ

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum, yüksek lisans sürecinde ve tezimin her aşamasında anlayışla ve sabırla destek veren tecrübeleriyle yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Ahmet AVCI'ya

Yüksek lisans ders döneminde bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Üsame ÖZİÇ'e ve bölüm hocalarıma

Laboratuvar çalışmalarında her zaman yardımcı olan ve destek veren Ar. Gör. Cansu GÜNEŞ ÇİMEN'e ve çalışma arkadaşlarıma

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan güç veren maddi manevi desteklerini esirgemeyen babam Zafer KORKMAZ, annem Mükerrerem KORKMAZ, ablam Şeyma KORKMAZ'a ve değerleri dostlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı 211319003 numaralı proje kapsamında maddi olarak destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Tez çalışmamı 2210-C Öncelikli Alanlar Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

Edanur KORKMAZ
KONYA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Yara İyileşmesi ve Evreleri.....	3
2.1.1. Hemostaz	3
2.1.2. İnflamasyon	4
2.1.3. Proliferasyon	4
2.1.4. Yeniden şekillenme.....	5
2.2. Yara Kapama	5
2.3. Yara Kapama Malzemeleri	5
2.3.1. Dikiş zımbası (Stapler)	6
2.3.2. Doku yapıştırıcılar.....	7
2.3.3. Bantlar	7
2.3.4. Sütür	8
2.4. Sütürlerin Karakterizasyonu.....	9
2.4.1. Gerilme mukavemeti.....	9
2.4.2. Sütür boyutu	10
2.4.3. Filament yapıları	11
2.4.4. Yüzey dokusu.....	12
2.4.5. Bozunma özellikleri	13
2.4.6. Yapı materyalleri.....	14
2.5. Sütür Çalışmaları.....	15
2.5.1. Antimikrobiyal sütürler.....	15
2.5.2. İlaç salınımlı sütürler	16
2.5.3. Kök hücreli sütürler	17
2.5.4. Akıllı sütürler	17
2.6. Sütür Üretim Yöntemleri.....	18
2.6.1. Kaplama yöntemi	18
2.6.2. Eriyik eğirme yöntemi	19
2.6.3. Elektro-çekim yöntemi.....	20
2.7. Elektro-çekim Yönteminin Modellenmesi	20
2.8. Elektro-çekim Yöntemine Etki Eden Parametreler	21
2.8.1. Çözelti parametreleri.....	21
Viskozite ve Konsantrasyon	21
Yüzey gerilimi	23

İletkenlik	24
2.8.2. İşlem parametreleri	24
Uygulanan voltaj	24
Çözelti besleme miktarı	25
Toplayıcı tipi	25
Düze çapı	26
Toplayıcı ünite ve iğne ucu arasındaki mesafe	26
2.8.3. Ortam parametreleri	26
Sıcaklık	26
Basınç	27
Rutubet	27
Atmosfer tipi	27
2.9. Polimerik Biyomalzemeler	27
2.10. Biyobozunur Polimerler	28
2.10.1. PLGA	28
2.11. Gümüş Nanopartikül	29
2.12. Gümüş Nanopartikül Üretim Yöntemleri	30
2.12.1. Yeşil Sentez	31
Gümüş sentezinde bakteriler	32
Gümüş sentezinde mantarlar	32
Gümüş sentezinde bitkiler	32
2.13. Ballıbaba (<i>Lamium Galeobdolon</i>)	34
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
3.1. Materyal	35
3.1.1. Ballıbaba(<i>Lamium Galeobdolon</i>)	35
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	35
3.1.3. Kullanılan Cihazlar	35
3.2. Yöntem	35
3.2.1. Ballıbaba Bitki Özütlerinin Hazırlanması	36
3.2.2. Gümüş Nitrat Çözeltisi Hazırlama	36
3.2.3 Yeşil Sentez ile Gümüş Nanopartikül Üretimi	37
3.2.4. Nanofiber Üretimi	38
3.2.4.1 Solüsyon Hazırlama	39
3.2.5. <i>Ballıbaba</i> Özütüyle Yüzey Kaplaması	40
3.2.6. Üretilen Nanofiberlerin Sütüra Eğrilmesi	40
3.2.7. Elektro-çekim Nanofiberlerin Karakterizasyonu	40
3.2.7.1. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM)	40
3.2.7.2. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM)	41
3.2.7.3. Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)	41
3.2.7.4. X-Işını Kırınımı (XRD)	41
3.2.7.5. Termogravimetrik Analiz (TGA)	41
3.2.7.6. Antibakteriyel Test	42
3.2.7.7. Temas Açısı	43
3.2.7.8. Biyobozunurluk Testi	44
3.2.7.9. Mekanik Test	46
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	47
4.1. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM)	47

4.1.1.Nanofiberlerin FESEM Analizi	47
4.1.1.1. Saf PLGA Nanofiber	47
4.1.1.2. Kaplanmış PLGA Nanofiber	48
4.1.1.3. Saf Gümüş Katkılı PLGA Nanofiber	48
4.1.1.4. Enkapsüle Gümüş Katkılı PLGA Nanofiber	49
4.1.2. Nanofiber Sütürlerin SEM Analizi	49
4.2. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) Analizi	51
4.3. Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi	52
4.4. X-Işını Kırınımı (XRD)	54
4.5. Termogravimetrik Analiz (TGA).....	55
4.6. Temas Açısı	57
4.7. Antibakteriyel Etki Testi Analizi	58
4.8. Biyobozunurluk Testi Analizi.....	61
4.9. Mekanik Özellikler	64
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
5.1 Sonuçlar	68
5.2 Öneriler	70
6. KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

cm : santimetre
mm : milimetre
nm : nanometre
 μm : mikrometre
g : gram
mg : miligram
ml : mililitre
 Ag^+ : gümüş iyonu
 Ag^0 : nötr gümüş
MPa : megapaskal
 $^{\circ}\text{C}$: santigrat derece
rpm : dakikadaki devir sayısı

Kısaltmalar

PLGA : Poli(laktik-ko-glikolik) asit
PLA : Polilaktik asit
PGA : Poliglikolik asit
PCL : Polikaprolakton
PLLA : Poli-L-laktik asit
AgNP : Gümüş Nanopartikül
BB : Ballıbaba bitkisi
BB-PLGA : Ballıbaba bitkisi ile yüzey kaplaması gerçekleştirilen PLGA nanofiber
BB-eAgNP : Ballıbaba bitkisiyle yeşil sentezlenmiş gümüş nanopartikül
CAE : Cerrahi Alan Enfeksiyonu
EMA : Avrupa İlaç Kurumu
FDA : Amerika Gıda ve İlaç Kurumu
USP : Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi
EP : Avrupa Farmakopesi
DMF : Dimetilformamid
DCM : Diklorometan
TEM : Geçirimli Elektron Mikroskobu
SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu
Fe-SEM : Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu
FTIR : Fourier-Dönüştürülmüş Kızıl Ötesi Spektroskopisi
XRD : X-ışını Kırınımı
TGA : Termogravimetrik Analiz
UV-vis : UV Görünür spektrofotometri
E.Coli : *Escherichia coli* 25922
S.aureus : *Staphylococcus aureus* 29213

1. GİRİŞ

Travma veya cerrahi müdahale sonucu doku bütünlüğünün bozulmasıyla yara meydana gelir. Yaralanmanın gerçekleştiği dokuda iyileşme sürecinde geçici mekanik destek vermesi, kanamayı durdurması, antienflamatuar etki oluşturması için çeşitli yara kapatıcılar kullanılmaktadır. Bunlar sütürler, dikiş zımbaları, cerrahi bantlar ve doku yapıştırıcılar olarak listelenebilir(Peker, 2020). Cerrahi yara kapamada yaygın kullanılan malzemeler sütürdür. Sütürler sahip oldukları çeşitli özelliklere göre sınıflandırılır; Dokuda emilimine göre absorbe olamayan/absorbe olabilen, yapısına göre monofilament/multifilament, materyallerine göre ise sentetik/doğal sütür materyalleri olarak ayrılırlar(Erol, Özdiñç, & Avciođlu Kalebek, 2014). İdeal bir sütür; doku reaksiyonuna sebep olmamalı, cerrahi kullanım kolaylığı sağlamalı, yeterli mukavemete sahip olmalı, düğüm güvenliğini sağlamalı, biyobozunur olmalı, üretimi basit ve ucuz olmalıdır(Coşkun, Karaca, Hockenberger, & Ömeroğlu, 2016). İdeal sütür üretimi için çalışmalar devam etmektedir. Her yara için elverişli bir sütür bulunmamaktadır. Sütür seçimi yara ve yara bölgesine göre yapılmaktadır. Bunun için yara iyileşmesindeki hücresele, biyokimyasal ve fizyolojik süreç iyi bilinmelidir.

Yara kapatma işleminde bir diğer önemli nokta enfeksiyon riskini düşürmektir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) önemli bir sorundur. Cerrahi alan enfeksiyonu, operasyonu takiben ortaya çıkan enfeksiyondur. Modern cerrahi teknikleri ve tüm gelişmelere rağmen CAE'nin sıklığı az değildir. Ülkemizde yara enfeksiyonu oranları çeşitli serilerde %1 ile %40 arası oranlarda görülmektedir(Uzunköy, 2005). CAE'nin indisansı hastaya, cerrahi işleme, cerrahi işlem bölgesine ve cerrahide kullanılan malzemeler gibi birçok faktöre bağlıdır(Harrop, Styliaras, Ooi, Radcliff, Vaccaro, & Wu, 2012). CAE tedavi süresinin uzamasına, gecikmiş yara iyileşmesine, ek antibiyotik kullanımına ve tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır(Selma, Nazık, ŞahİN, Kardeş, & Erdoğan). Bu sebeple yara kapatmada kullanılan malzemenin antibakteriyel özellikte olması istenir.

Gümüş; antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antienflamatuar ve antiviral özellikleri ile medikal ve biyomalzeme alanında önemli bir yere sahiptir. Gümüş bakterilere, virüslere ve diğer ökaryotik mikroorganizmalara karşı kullanımında olumlu sonuçlar vermektedir. Gümüşün bakterilere ve mikroorganizmalara etki mekanizması şöyledir; gümüş nanopartiküller, bakteri ve mikroorganizmaların hücre duvarı ve hücre zarından geçer ve onların DNA'sını inhibe eder. Böylece mikroorganizmaların çoğalması önlenir. Gümüş nanopartikülün varlığıyla ortaya çıkan elektronlar, mikroorganizmaların

hücre zarını yırtar. Bakteri ve mantarlar zarları bölünerek çoğalabildikleri için zarları gümüş etkisi ile ortaya çıkan elektronlar ile yırtıldığında çoğalmaları da engellenmiş olur. Böylece mikrobik aktiviteleri durdurulur(Kirmusaoğlu & Cansız, 1997).

Gümüş nanopartiküllerin (AgNP) elde edilmesi için kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler yüksek çözünürlükte, küçük boyutta partikülleri hızı üretilebilme gibi avantaj sağlamalarına rağmen toksik içeriklerinin yüksek olması, partikül kararlılıklarının iyi olmaması ve kullanılan pahalı teknolojiler gibi yönleriyle dezavantaj oluştururlar(Narayanan & Sakthivel, 2010). Bir diğer nanopartikül üretim yöntemi olan yeşil sentez ise bu yöntemlere(fiziksel, kimyasal) göre çevre dostu, ekonomik ve az toksik olmasından dolayı dikkat çekmektedir. Canlı hücrelerden nanopartikül üretimi esasına dayanan yeşil sentezde mantar, bakteri, alg ve bitki özütleri kullanılabilir. Bu üretim yöntemi atık ürünler problemini azaltır, insan sağlığına zararı yoktur, kolay uygulanabilir. Ayrıca toksik madde kullanımının az olmasından dolayı biyomedikal uygulamalara daha uygundur(Beykaya & Çağlar, 2016).

Cerrahi suture üretimde kullanılan yöntemlerden biri olan elektro-çekim yöntemi, malzemeye yüksek yüzey alanı/hacim oranı, ayarlanabilir gözeneklilik ve kolay yüzey işlevselliğine gibi özellikler kazandırır(Toriello, Afsari, Shon, & Tijing, 2020). Bunu yanı sıra basit süreci, maliyet uygunluğu ve terapötik ajan kullanımına izin vermesi gibi yönleriyle dikkat çeker. Bu avantajlar sebebiyle, çeşitli malzemelerden, özellikle biyolojik olarak parçalanabilen ve biyoyumlu olması yönüyle dikkat çeken polimerlerden, cerrahi suture üretmek için elektro-çekim işlemi iyi bir yöntemdir. Çalışmada tercih edilen PLGA polimeri FDA tarafından onaylanmış ve çeşitli uygulamalarda fizyolojik ortamda inert olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi, biyoyumlu olması ve toksik olmayan ürünlere parçalanabilmesi gibi avantajlarıyla sıkça tercih edilen polimerdir(Derman, Kızılbey, & Akdetse, 2013).

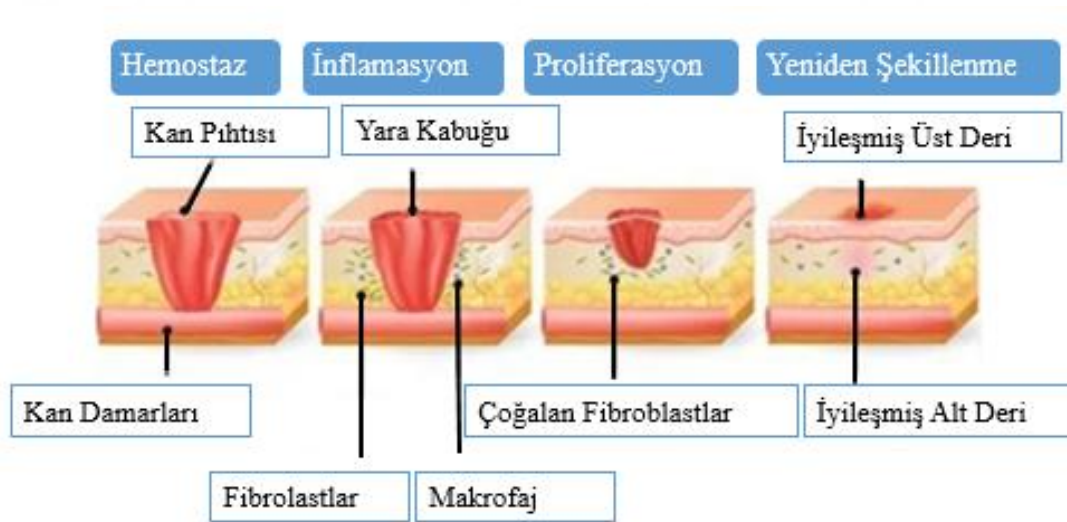
Bu çalışmada cerrahi suture olarak kullanımdaki potansiyeli görmek için elektro-çekim yöntemiyle çeşitli PLGA nanofiberler üretilerek nanofiber suture eğilmiştir. Çalışmada saf PLGA nanofiber, ballıbaba bitki özütüyle kaplanmış PLGA (BB-PLGA) nanofiber, saf gümüş katkılı PLGA (AgNP/PLGA) nanofiber ve enkapsüle gümüş katkılı PLGA (BB-eAgNP/PLGA) nanofiber üretilmiştir. Üretilen nanofiberler UV Görünür Spektrofotometre (UV-vis), Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM), Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), X-Işını Kırınımı (XRD), Termogravimetrik Analiz (TGA) ve Temas Açısı analizi yapılarak karakterize edilmiştir.

Ardından nanofiber mat ve nanofiber sütürlerin morfolojik, mekanik, antibakteriyel ve biyobozunurluk özellikleri incelenmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Yara İyileşmesi ve Evreleri

Yara; travma veya cerrahi nedenle dokunun hasara uğrayıp anatomik ve fonksiyonel işleyişini kaybetmesidir. Birbirine takip eden hücresel ve biyokimyasal olaylar ile dokunun yeniden yapılandırılmasıyla yara iyileşmesi gerçekleşir. Yara iyileşmesi birçok hücresel aktivitenin art arda gerçekleştiği dinamik ve biyolojik bir süreçtir(Öztaş; Guo & Dipietro, 2010).



Şekil 2.1. Yara iyileşme evreleri ve bu evrelerdeki etkin olaylar (<https://www.medikalportali.net/>)

Bu biyolojik süreç 4 aşamada gerçekleşir. Bu aşamalar Şekil 2.1.'de verildiği gibi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme'dir. Yara iyileşme aşamaları ve bu aşamalarda gerçekleşen olaylar aşağıda detaylı bir biçimde anlatılmıştır.

2.1.1. Hemostaz

Yara oluştuğu andan itibaren başlayan evredir. Kanamanın durdurulması amacına yönelik vücudun ilk verdiği fizyolojik tepkileri içerir. İlk aşamada travma sonucu zarar gören damar duvarı kasılarak kan kaybını azaltır. Bu sırada yara bölgesinde açığa çıkan kolojen ve mikrofibriller tarafından aktive olan trombositler birbirlerine ve damar duvarlarına tutunarak geçici pıhtı tıkaçı oluşturur. Ardından bu geçici tıkaç fibrin oluşumu ile desteklenerek kalıcı pıhtı oluşumu sağlanır. Kan pıhtısı ve trombositler

hemostatik etkinin yanı sıra hücre migrasyonu için geçici bir matris de oluşturur. Trombositlerin birbirine ve damar duvarlarına tutunması sonucu salınan Trombosit alfa granülleri, Trombosit benzeri büyüme faktörü (PDGF), Transforming büyüme faktör-Beta (TGF-beta) ve serotonin gibi yara uyarıcı maddelerin salınımı gerçekleştirir. Bu salınım yara bölgesine makrofajları, endotel hücreleri ve fibroblastları çeker(George Broughton, Janis, & Attinger, 2006).

2.1.2. İnflamasyon

İnflamasyonda temel amaç yara bölgesine enflamatuvar hücreleri getirerek enflamatuvar aktiviteyi sağlamaktır. Bu evre erken ve geç inflamatuvar faz olarak iki kısımda incelenir.

Erken İnflamatuvar Faz: Nötrofiller tarafından IL1 alfa, IL 1 beta ve TNF alfa gibi proteolitik enzimlerin salgılandığı bu fazda, yabancı partiküller ve bakteriler fagositoz ile parçalanarak ortamdaki uzaklaştırılır. Böylece hasara uğramış ekstraselüler matris elemanları ve ölü doku ortadan kaldırılır. Nötrofilin proteolitik salgıları ilerleyen aşamada makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan salgılanacak olan büyüme faktörlerinin aktivatörleri olması yönüyle de önem taşımaktadır(Tepebaşı & Calapoğlu, 2016; Öztopalan, Recep, & Durmuş, 2017)

Geç İnflamatuvar Faz: Makrofajların aktif rol aldığı bu fazda fagositoz işlemi devam eder. Makrofajlar yara iyileşmesine hücreler ve biyokimyasal olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgılayarak katkıda bulunur. Bu fazın son aşamasında yara bölgesine interlökin-1'in (IL-1) etkisi ile lenfositler gelir. IL-1, birçok hücre aktivitesi için gerekli olan kolajenaz enziminin regülasyonunda önem arz etmektedir(Tepebaşı & Calapoğlu, 2016; Öztopalan, Recep, & Durmuş, 2017).

2.1.3. Proliferasyon

Yara iyileşmesi için önemli bir etken olan granülasyon dokusunun oluştuğu aşamadır. Bu aşamada fibroblast ve endotel hücreler aktiftir. Fibroblastlar yara iyileşmesinde hem üretim hem de mekanik görevi olan önemli mezenkimal hücrelerdir. Kolajen liflerinin üretimini sağlarlar. Böylece yara bölgesindeki kontraksiyon ve gerilme kuvveti sağlanır. İlk aşamada epitelizasyon gelişir. Büyük doku hasarı ve doku kaybı olduğu yara bölgelerinde rejenerasyonun yara kenarlarından başladığı görülür. Ardından granülasyon dokusunun üzerinden epitel ilerler. Epiteller karşılıklı bir araya gelene kadar migrasyon sürer. Daha sonra kontraksiyon gözlenir. Kontraksiyon ile yara küçülür.

Proliferasyon fazı granülasyon dokusu oluşup epitelizasyon tamamlanmasının ardından biter. Endotel hücreler ise bu fazda yara iyileşmesinin önemli bir parçası olan anjiyogenezde görevlidir(Witte & Barbul, 1997; Parsak, Sakman, & ÇelİK, 2007; Gurtner, Werner, Barrandon, & Longaker, 2008).

2.1.4. Yeniden şekillenme

Epitel ve skar doku oluşumunun gözlemlendiği yara iyileşmesinin son aşamasıdır. Dokuya normal yapısını kazandırmak için granülasyon doku şekillenir ve skar doku oluşur. Bu fazda hücre dışı matris maksimum gerilme kuvvetine ulaştırılmaya çalışılır. Kolajen yapısının bozunup yeniden yapılandırılmasıyla bağ doku kuvvetlendirilir ve mukavemeti artmış skar doku oluşumu gözlenir(Arab, Orakçı, Erbilin, & Şahin, 1994).

2.2. Yara Kapama

Yara kapaması için çeşitli yöntemler kullanılarak doku bütünlüğünü kaybetmiş yara dudaklarını birleştirilir, yaranın kapanmasını sağlar ve yaranın en kritik olduğu dönemde yara iyileşmesini desteklenir. Yara iyileşme süreci kullanılan materyal seçimi; yara dokusunun kendisi, kalınlığı, elastikiyeti, iyileşme hızı ve skar eğilimi, hastanın sağlık durumu, yaşı, kilosunu ve konforu, enfeksiyonun varlığı veya yokluğu gibi birçok faktöre bağlı olmasına rağmen yara kapama materyallerinde genel olarak aranan özellikler şunlardır;

- Minimum doku reaksiyonuna sebep olmalı
- Doku için gerekli mukavemeti sağlamalı
- Kolayca sterilize edilmeli
- Bakteri üremesi için uygun ortam oluşturmamalı
- Alerjik olmamalı
- Kanserojen olmamalı
- Elektrolit olmamalı
- Kılcal olmamalı 'dır(Chu, Von Fraunhofer, & Greisler, 1996; Gottrup, 1999).

2.3. Yara Kapama Malzemeleri

Mevcut kullanımda yara kapama malzemeleri dikiş zımbaları, doku yapıştırıcılar, bantlar ve sütürlardır.

2.3.1. Dikiş zımbası (Stapler)



Şekil 2.2. Cerrahi dikiş zımbası (<https://www.ertanbeyatli.com/ameliyat-dikisleri/>)

Şekil 2.2. 'de cerrahi müdahale sırasında kullanılan zımba verilmektedir. Zımbalar aplikatör yardımıyla cilde tutturulup iyileşme gerçekleşince yine özel bir aplikatör yardımıyla alınır. En büyük avantajı cerrahi işlem süresini büyük ölçüde azaltmasıdır. Zımba kullanımı suture kıyasla enfeksiyon riskini düşürmektedir. Fakat zımbaların ciltten alınması suturelara göre daha zor ve ağrılı olabilmektedir(Hochberg, Meyer, & Marion, 2009; Peker, 2020).

2 çeşittir;

1. Emilemeyen zımbalar:

- Paslanmaz çelikten yapılmıştır
- Gerilme mukavemetleri yüksektir.
- Doku reaktivitesi düşüktür.
- Bu zımbalar cildi tahriş edebilir, batma hissine ve ağrıya sebep olabilir.

2. Emilebilen zımbalar:

- Poliglaktin ve Poliglikolik asit bileşimlidirler.
- Emilebilen zımbalar inflamasyon, ağrı ve kozmetik açısından metal zımbalardan daha iyidirler.

2.3.2. Doku yapıştırıcılar



Şekil 2.3. Cerrahi doku yapıştırıcısı (<https://www.jucm.com/using-tissue-adhesives-in-urgent-care/>)

Doku yapıştırıcıları, diğer yöntemlere kıyasla yara dudaklarının daha hızlı kapanmasını sağlayan yara kapama yöntemidir. 0.5-50 cm arasındaki yara açıklıklarında tercih edilir. Düşük maliyeti, uygulama kolaylığı açısından avantaj sağlarken düşük mukavemetli olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Doku yapıştırıcıları genellikle yüzeysel yaralarda tercih edilir. Derin yaralarda ise diğer kapama tekniklerine ek olarak destek verme amacıyla kullanılır. Doku yapıştırıcılarının özellikleri, sahip olduğu kimyasal özellikler ve yoğunluklarına bağlı olarak değişir. 2-oktil siyanoakrilat; hızlı yapıştırması, doku tutma mukavemeti ve kozmetik sonuçları ile en yaygın tercih edilen doku yapıştırıcısıdır. Şekil 2.3'de doku yapıştırıcısıyla kapatılmış bir yara gösterilmektedir(Hochberg, Meyer, & Marion, 2009; Regula & Yag-Howard, 2015).

2.3.3. Bantlar



Şekil 2.4. Cerrahi yara bantları (https://www.3m.com.tr/3M/tr_TR/p/d/v000077503/)

Mikro gözenekli bantla gerçekleştirilen yara kapama işlemi, diğer kapama yöntemlerine göre yüksek enfeksiyon direnci oluşturur. Şekil 2.4’de yara bölgesine tutturulan bant verilmektedir. Bantlar gergin veya nemli olan yara bölgeleri için kullanışsızdır. Bu yüzden yara kapama işleminden önce yara bölgesi kurulanmış, sterilize edilmiş ve yarada hemostaz sağlanmış olmalıdır. Genellikle yara dudaklarının yaklaştırılmasının sağlandığı küçük kesi bölgelerinde tercih edilmesine rağmen zımba veya sütürlarla beraber yara kapamaya yardımcı olarak da kullanılabilir(Yag-Howard, 2014; Peker, 2020).

2.3.4. Sütür



Şekil 2.5. Cerrahi sütür (<https://www.jotscroll.com/forums/11/posts/121/surgical-sutures-types-material-needles-suturing-uses-indications.html>)

Sütür, yara bölgesinde skar oluşumu gözlenmeden iyileşme sürecini hızlandırıp kolaylaştırmak için en sık kullanılan yara kapama malzemesidir. Şekil 2.5 ‘de yara bölgesinde sütür kullanımı gösterilmektedir. Diğer yara kapama yöntemlerine göre yara bölgesinde sağladığı stabilite ve esneklik ile avantaj sağlamaktadır. Sütür malzemesi olarak kurutulmuş hayvan bağırsağı, at kılı, ağaç kabuğu, ipek, altın, gümüş veya çelik teller geçmişten günümüze uygulama bulmuştur(Peker, 2020). Yakın geçmişte PLLA, PLGA gibi sentetik biyometeryallerde sütür malzemesi olarak kullanılmıştır.

Mevcut kullanımda olan çok çeşitli sütürlar olmasına rağmen tüm yaralar için ideal tek bir sütür bulunmamaktadır. Bu sebeple sütür çalışmaları halen devam etmektedir. Kullanımda olan sütürların çoğu yara bölgesi için mukavemet, antienflamatuvar özellik, esneklik gibi birincil ihtiyaçlara cevap vermektedir. Fakat güncel sütür çalışmalarıyla ilaç, terapötik ajan gibi katkıları kullanılarak mevcut sütür

özelliklerin yanı sıra yara iyileşme sürecini aktif destekleyecek sütür üretimi üzerinde durulmaktadır(Dennis, Sethu, Nayak, Mohan, Morsi, & Manivasagam, 2016).

2.4. Sütürların Karakterizasyonu

Sütürlar gerilme mukavemetleri, boyutları, filament yapıları, yüzey dokuları, bozunma özellikleri ve yapıldıkları malzemelere göre karakterize edilir.

2.4.1. Gerilme mukavemeti

Karşılıklı yara bölgelerini, kendi mukavemetini kazanıncaya kadar bir arada tutan sütürlarda mukavemet değeri önem taşımaktadır. Sütürlar implante edilecek dokuya uygun mukavemette seçilmelidir. Yaralı doku için seçilen sütürün mukavemetinin düşük olması durumunda, sütür iyileşmeyi sağlayacak kadar dokuyu destekleyemez, çok güçlü olması durumunda ise dokuyu kesebilir. Bu yüzden sütür için düz gerilme ve düğüm gerilme kuvveti önemli parametrelerdir. Düğümlenmiş bir sütür, düğümlenmemiş aynı materyalin gerilme mukavemetinin yaklaşık üçte birine sahiptir.

Gerilme mukavemeti, Amerika Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) tarafından bir sütürü kırmak için gereken ağırlığın sütürün kesit alanına bölünmesiyle tanımlanır. Bir sütürde gerilme mukavemetini belirleme standardı, sütür boyut kodlarındaki sıfır miktarıdır. Kesit çapı küçüldükçe sütür boyutunu ifade eden sıfır miktarı artar. Bu anlamda 4-0 bir naylon sütür 6-0 bir naylon sütünora oranla daha büyük bir çapa sahiptir ve daha mukavemettir(Moy, Waldman, & Hein, 1992; Tajirian & Goldberg, 2010).

Polyglactin 910(Vicryl), Polyester(Velosorb), Polyglyconate(Maxon), Polydioxanone(PDS, PDO), Poliglecaprone 25 (Monocryl) gibi sentetik kökenli sütürlar yüksek mukavemet değerine sahiptir. İpek, katgüt ve kromik katgüt gibi doğal kökenli sütürlar ise düşük gerilme mukavemetine sahiptir(Yag-Howard, 2014; Regula & Yag-Howard, 2015). Genel olarak sentetik malzemeler doğal malzemelerden daha güçlüdür(Tajirian & Goldberg, 2010).

2.4.2. Sütür boyutu

Sütür çapı için kullanılan 2 standart bulunmaktadır. Bunlardan daha yaygın kullanıma sahip olan Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (USP) sınıflandırma sistemi, diğeri Avrupa farmakopesi(EP)'dir. İki standart için de sütür boyutları, boyut kodları ile ifade edilir. Yaygın kullanıma sahip USB sınıflandırmasında 3/0, 4/0 gibi boyutlandırma kodları vardır. Burada ilk verilen numaranın büyümesi sütür çapının küçülmesini ifade eder. EP standardında ise kod numaraları 0.1 ile 10 arasındadır. Bu standartta sütüre verilen kod numarası 10'a bölündüğünde o sütürün minimum çap bilgisini verir(Ulcay & Karaca, 1993).

Çizelge 2.1. Yaygın kullanılan cerrahi Sütürlerin USP/EP boyut kodları

USP boyut kodları		EP boyut kodları	Sütür çapı(mm)
Absorbe olabilen doğal sütürler	Absorbe olmayan/sentetik absorbe olan sütürler	Absorbe olabilen/olmayan Sütürler	Min.-Max. değer
	11/0	0.1	0.01-0.019
	10/0	0.2	0.02-0.029
	9/0	0.3	0.03-0.039
	8/0	0.4	0.04-0.049
8/0	7/0	0.5	0.05-0.069
7/0	6/0	0.7	0.07-0.099
6/0	5/0	1	0.10-0.14
5/0	4/0	1.5	0.15-0.19
4/0	3/0	2	0.20-0.24
3/0	2/0	2.5	0.25-0.29
2/0	0	3	0.30-0.39
0	1	4	0.40-0.49
1	2	5	0.50-0.59
2	3	6	0.60-0.69
3	4	7	0.70-0.79
4	5	8	0.80-0.89
5	6	9	0.90-0.99
6	7	10	1.00-1.09

2.4.3. Filament yapıları

Sütür filament yapısına göre monofilament ve multiflament olarak 2'ye ayrılır. Multiflament sütürlar konfigürasyon olarak örgülü veya bükülmüş olabilir. Bu yapı sütüra monofilament yapıya göre kullanım kolaylığı, esneklik ve düğüm güvenliği sağlamasına rağmen yüksek inflamatuvar etki ve kılcallığa sahip olması nedeniyle enfeksiyon riskini arttırır. Multiflament sütürların yüzey özelliklerinin sebep olduğu dezavantajlar yüzey kaplaması yapılarak giderilmeye çalışılır(Dennis, Sethu, Nayak, Mohan, Morsi, & Manivasagam, 2016).

Çizelge 2.2. Yaygın kullanılan cerrahi sütürların filament yapıları

Sütür	Filament yapıları	
	Multiflament	Monofilament
Nylon(Ethilon)	•	•
Polypropylene(Prolene)		•
Polybutester(Novafil)		•
Polyester(Mersilene)		•
İpek	•	
Katgüt	•	
Kromik Katgüt	•	
Polyglactin 910(Vicryl)	•	•
Polyglycolic (Dexon)	•	
Polyester(Velosorb)	•	
Polyglyconate(Maxon)		•
Polyglytone 6211 (Caprosyn)		•
Polydioxanone(PDS, PDO)		•
Poliglecaprone 25 (Monocryl)		•
Polyglactone 72 (Monoderm)		•
Glycolide/lactide (Polysorb)	•	
Glycomer 631 (Biosyn)		•

2.4.4. Yüzey dokusu

Sütürların yüzey tasarımı düz(standart) veya dikenli olabilmektedir. Dikenli sütürların yüzeyinde dikişi dokulara tutturarak keskin çıkıntılar bulunur. Bu işlem standart sütürlarda düğüm ile sağlanır. Düğüm sayesinde dikiş sabitlenir. Düğüm yerleştirme işlemini ortadan kaldıran dikenli sütürlar derin cerrahi bölgelerde minimal işlem gerektiren durumlar için büyük avantaj oluşturmaktadır(Villa, White, Alam, Yoo, & Walton, 2008).

Çizelge 2.3. Yaygın kullanılan cerrahi sütürların yüzey dokuları

Sütür	Yüzey dokuları	
	Düz	Dikenli
Nylon(Ethilon)	•	•
Polypropylene(Prolene)	•	•
Polybutester(Novafil)	•	
Polyester(Mersilene)	•	
İpek	•	
Katgüt	•	
Kromik Katgüt	•	
Polyglactin 910(Vicryl)	•	
Polyglycolic (Dexon)	•	
Polyester(Velosorb)	•	
Polyglyconate(Maxon)	•	•
Polyglytone 6211 (Caprosyn)	•	
Polydioxanone(PDS, PDO)	•	•
Poliglecaprone 25 (Monocryl)	•	
Polyglactone 72 (Monoderm)		•
Glycolide/lactide (Polysorb)	•	
Glycomer 631 (Biosyn)	•	•

2.4.5. Bozunma özellikleri

Bozunma özelliklerine göre sütürlar absorbe olan ve absorbe olmayan olarak 2'ye ayrılır. 60 gün içinde gerilme mukavemetlerini kaybeden ve vücut içinde emilimi sağlanan sütürlar absorbe olabilen sütürlardır. Bu kriterleri sağlamayan sütürlar absorbe olmayan sütürlardır. Absorbe olan sütürların özellikleri iki parametreye göre değerlendirilir. İlki dokudaki erime oranı ile gerçekleşen kütle kaybı, ikincisi gerilme mukavemetini koruduğu süredir(Erol, Özdiñç, & Avcioglu Kalebek, 2014).

Çizelge 2.4. Yaygın kullanılan cerrahi vücut içinde emilim özellikleri

Sütür	Vücut içinde emilebilme	
	Absorbe Olabilen	Absorbe Olmayan
Nylon(Ethilon)		•
Polypropylene(Prolene)		•
Polybutester(Novafil)		•
Polyester(Mersilene)		•
İpek		•
Katgüt	•	
Kromik Katgüt	•	
Polyglactin 910(Vicryl)	•	
Polyglycolic (Dexon)	•	
Polyester(Velosorb)	•	
Polyglyconate(Maxon)	•	
Polyglytone 6211 (Caprosyn)	•	
Polydioxanone(PDS, PDO)	•	
Poliglecaprone 25 (Monocryl)	•	
Polyglactone 72 (Monoderm)	•	
Glycolide/lactide (Polysorb)	•	
Glycomer 631 (Biosyn)	•	

2.4.6. Yapı materyalleri

Sütürlar yapıldıkları materyallere göre doğal veya sentetik olabilmektedirler. Yaygın kullanım bulan doğal sütürlar absorbe olabilen ipek ve absorbe olamayan kromik katgüt'tür. Doğal sütürlar sentetik sütürlara göre yüksek inflamatuvar etki, sütür boyunca eşit olmayan güç dağılımı gibi dezavantajlar oluşturmaktadır. Doğal yapıli sütürlar proteoliz yoluyla parçalanana proteinlerden oluşur, sentetik yapıli sütürlar ise hidroliz yoluyla bozunan kopolimerlerdir(Yag-Howard, 2014).

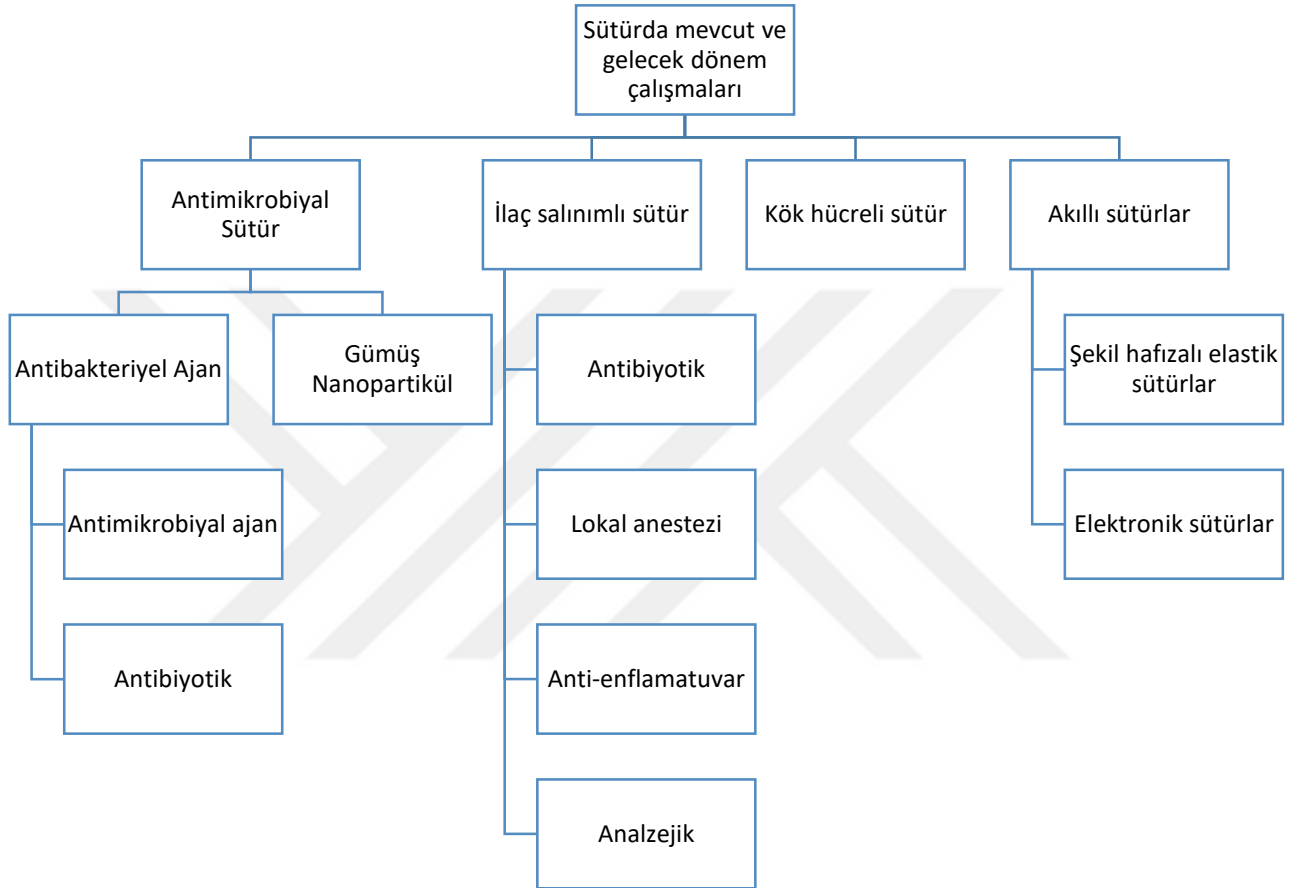
Çizelge 2.5. Yaygın kullanılan cerrahi sütürlarin yapı malzemeleri

Sütür	Yapı malzemeleri	
	Doğal	Sentetik
Nylon(Ethilon)		•
Polypropylene(Prolene)		•
Polybutester(Novafil)		•
Polyester(Mersilene)		•
İpek	•	
Katgüt	•	
Kromik Katgüt	•	
Polyglactin 910(Vicryl)		•
Polyglycolic (Dexon)		•
Polyester(Velosorb)		•
Polyglyconate(Maxon)		•
Polyglytone 6211 (Caprosyn)		•
Polydioxanone(PDS, PDO)		•
Poliglecaprone 25 (Monocryl)		•
Polyglactone 72 (Monoderm)		•
Glycolide/lactide (Polysorb)		•
Glycomer 631 (Biosyn)		•

2.5. Sütür Çalışmaları

Cerrahi alan enfeksiyonlarını, yara izlerini, iltihaplanma ve ağrı gibi durumları en aza indirmek için antimikrobiyal, ilaç salınımlı, kök hücreli ve akıllı sütür çalışmaları yapılmaktadır(Dennis, Sethu, Nayak, Mohan, Morsi, & Manivasagam, 2016).

Çizelge 2.6. Sütür çalışmaları



2.5.1. Antimikrobiyal sütürlar

Biyometeryallerin yüzeylerinde bakterilerin tutunması ve çoğalması cerrahi alan enfeksiyonu oluşturması açısından sorun teşkil etmektedir. Antibiyotik tedavileri, enfeksiyonların giderilmesine fayda sağlamalarına karşın uzun süreli kullanımları antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç oluşturabilmektedir. Cerrahi bölgede antimikrobiyal ve anti-enflamatuvar etki oluşturmak amacıyla sütürların organik ve inorganik bileşimlerini belirleme ve değiştirme yoluna gidilmiştir. Bu amaçla çeşitli antibakteriyel ajan ve gümüş nanopartikül katkılı sütür çalışmaları yapılmıştır.

Mevcut kullanımdaki sütürlarda antimikrobiyal etkinliği ve insanlarda düşük toksisite oluşturması gibi avantajlarıyla kullanılan antimikrobiyal ajan triklorasandır.

Triklorasana kaplı sütürlarda yapılan çalışmalar sütürün mekanik özelliklerini düşürmeden bakteri üremesini inhibe ettiği ve bakteriyostatik olduğunu göstermiştir.(Salimbeigi & McGuinness, 2020).

Rouhollahi ve ark. (2018) PGA-PLGA polimerleriyle elektro-çekim yöntemini kullanarak sütür üretimi gerçekleştirdi. Çalışmada antibakteriyel ajan olarak gümüş nanopartikül kullandılar. Üretilen gümüş katkılı sütürları gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde antibakteriyel teste tabi tuttular. Test sonucu özellikle gram negatif bakteriler üzerinde etkili bir antibakteriyel etki gözlemlendiği bildirilmiştir(Rouhollahi, Hosseini, Alihosseini, Allafchian, & Haghghat, 2018).

2.5.2. İlaç salınımlı sütürlar

İlaç salınımlı sütürlar cerrahi işlem sonrası gelişen komplikasyonları hafifletir ve yara iyileşmesini hızlandırır. Bu sütürların en büyük avantajı ilaçların yara bölgesindeki lokal salınımını sağlaması ve sistemik dolaşımında toksik limiti aşmadan sürekli salınımı oluşturmalarıdır. Kaplama, elektro-eğirme gibi yöntemler ile ilaç katkılı sütür üretimi yapılabilmektedir. Üretimde dikkat edilmesi gereken unsurlar sütürün mekanik mukavemetini koruyarak ilaç yüklemesini oluşturabilmek ve ilaç salınımlı kontrolü sağlamaktır.

Weldon ve ark. (2012) PLGA polimeri ile elektro-çekim yöntemini kullanarak ilaç yüklü sütürlar üretti. Çalışmada değişen oranlarda lokal anesteziye sahip bupivakain kullandılar. Çalışma sonucu sütürların tüm ilaç konsantrasyonlarında ilaç salım hızının yaklaşık 3 ila 7. gün arasında en fazla olduğu ve 12. günde ilaç salınımını tamamladığını bildirmişlerdir. Ayrıca in vivo çalışmalar sonucunda sütürların dokuyu bir arada tutmak için yeterli gerilme mukavemetine sahip olduğu raporlanmıştır(Weldon, Tsui, Shankarappa, Nguyen, Ma, Anderson, & Kohane, 2012).

Padmakumar ve ark. (2016) PLLA çekirdeği üzerine ilaç yüklü PLGA kılıflı sütürları elektro-çekim yöntemiyle üretti. Üretilen çekirdek-kılıf ipliklere anti-enflamatuvar özellik için aseklofenak, yara iyileşmesini ve hücre göçünü desteklemesi için insülin katkıladılar. İn vitro bozunma çalışmaları PLGA kılıfının bir aylık süreçte bozunduğunu fakat PLLA ipliğin mekanik mukavemetini koruduğunu gösterdi. İlaç salınım profilleri ilk 24 saat içinde difüzyona bağlı olarak patlama salınımı sonrasında ise PLGA'nın bozunması ile meydana gelen iki fazlı salınım profili sergilediği şeklinde raporlandı. Çalışma sonucunda üretilen ipliklerde kullanılan ilaç etkinliğinin korunduğu

ve fiberin mekanik mukavemetinin arttığı bildirilmiştir(Padmakumar, Joseph, Neppalli, Mathew, Nair, Shankarappa, & Menon, 2016).

2.5.3. Kök hücreli sütürlar

Büyüme faktörleri veya kök hücre içeren sütürlar hızlı iyileşme, yara iyileşmesi ve kısa sürede doku rejenerasyonu sağlaması ile doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta yapı iskelesi yerine kullanılabilir. Kök hücreli sütür kullanımında temel amaç doku yenilenmesi ve onarımını hızlandırmak için yara bölgesindeki hücre sayısını arttırmaktır. Yara tedavilerinde hücre taşıyıcı olarak kullanılan sütürlarda sütürün mekanik özelliklerini korumak oldukça zordur.

Guyette ve ark. (2012) gerçekleştirdikleri çalışmada yeni bir hücre iletim aracı olarak hücre ekili sütürları araştırdı. Hücre tedavisinin etkinliği, ilgili bölgeye uygun sayıda hücre iletebilmesine bağlıdır. Mevcut hücre dağıtım yöntemleri genellikle düşük aşılama oranlarıyla sonuçlanır ve hücre dağıtımını hedef doku içindeki belirli bölgelere lokalize etme yeteneğinden yoksundur. Çalışmada bu problemlere çözüm getirebilmek amacıyla mikro ipliklere insan mezenkimal kök hücreleri (hMSC'ler) ekildi. hMSC-tohumlu biyolojik sütürler kalp duvarından başarıyla geçirildi ve hMSC'ler çevredeki miyokardiyuma aşılandı. Çalışma sonucunda hücre tohumlu biyolojik sütürların geleneksel uygulamalara kıyasla kalbe daha yüksek oranda hMSC verdiği raporlanmıştır(Guyette, Fakharzadeh, Burford, Tao, Pins, Rolle, & Gaudette, 2013).

2.5.4. Akıllı sütürlar

Akıllı sütürlar özellikle derin yaraları kapamada kendi kendini sıkarak düğüm oluşturması özelliği ile tercih edilebilir. Şekil hafızalı materyallerden ve önceden gerilerek geçici şekli verilmiş filametlerden oluşturulur. Bu sütürlar yara bölgesinde kullanıldıklarında kritik noktanın üzerindeki ısı, ışık, sıcaklık, manyetik ve elektrik alan gibi uyaranlarla kalıcı durumuna ve şekline dolayısıyla çevreleyen dokular boyunca tanımlanmış gerilimine geri döner.

Yara iyileşmesi için çeşitli belirteçler tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları pH, oksijen, ürik asit, hemoglobin, sıcaklık ve proteaz aktivitesidir. Elektronik sütür teknolojisi pH, bakteri, oksijen ve enzim seviyelerini belirleyen sensörler kullanılarak yara iyileşme sürecinin izlenmesini sağlar.

Kim ve ark. (2012) vücuttaki doğal biyolojik tepkileri koordineli bir şekilde izlemek, algılayabilmek ve harekete geçirebilmek amacıyla elektronik sütür (1 mm

genişlik ve 3 µm kalınlık) tasarladı. Sütür mikro ısıtıcı ile silikon ve platin nano mebranlardan oluşan iki sıcaklık sensörü içermektedir. Böylece yara iyileşmesi için gereken ideal sıcaklık ayarlanabiliyor ve enfeksiyon durumu yüksek sıcaklık oluşumundan belirlenebiliyordu. Ayrıca üretilen elektronik sütürün, yüksek esneklik ve mekanik mukavemet sergilediği raporlanmıştır(Kim, Wang, Keum, Ghaffari, Kim, Tao, Panilaitis, Li, Kang, & Omenetto, 2012).

2.6. Sütür Üretim Yöntemleri

Yaygın kullanılan sütür üretim yöntemleri kaplama, eriyik eğirme ve elektro-çekim yöntemidir. Eriyik eğirme ve elektro-çekim yöntemi etken maddenin sütür hattı boyunca yayılmasına izin verirken kaplama işleminde etken madde sütür yüzeyinde kalır. İlaç yüklü sütür üretiminde bu özellik eriyik eğirme ve elektro-çekim işlemi için kontrollü salım profili oluştururken kaplama işlemi hızlı salım profiline sahip olur(Deng, 2020). Her bir sütür üretim tekniğinin sağladığı avantaj ve dezavantajlar ile bazı literatür çalışmaları aşağıda verilmiştir.

2.6.1. Kaplama yöntemi

Sütüre etken madde yüklemek için basit işlem süreci ve maliyet uygunluğu gibi avantajlarıyla sık tercih edilen yöntemdir. Yüzey kaplaması gerçekleştirilirken etken madde genellikle emilim, iyonik etkileşim ve Van der Waals kuvvetleri yoluyla sütür yüzeyine tutunur. Bu yöntemde etken maddenin salım profili, bu maddenin bozunma hızı ile ilişkilidir. Kaplama gerçekleştirmek için kullanılan 2 yöntem vardır. Bunlardan ilki daldırarak kaplamadır. Bu yöntemde sütür etken madde çözeltisine daldırılır. İkinci yöntem ise katman katman biriktirme yöntemidir. İlk yöntemden farklı olarak bu yöntemde sütür bir veya daha fazla etken madde çözeltisine birkaç kez daldırılır(Deng, 2020).

Kaplama için en çok triklorasan tercih edilir. Triklorasan toksik olmaması, biyoyumlu olması, normal yara iyileşme sürecini etkilememesi, anti-enflamatuvar olması gibi avantajlara sahiptir. Bununla birlikte sütüre pürüzsüz yüzey sağlar.

Sütür kaplama malzemesi belirlemek için yapılan bir çalışmada Matl ve ark. (2009) triklorasan kaplı sütür olan Vicryl Plus'u, çeşitli malzemelerle kaplama gerçekleştirilen sentetik emilebilir PGA sütürlar ile kıyasladı. PGA sütürlar klorheksidin di palmitat, klorheksidin di laurat ve oktenidin dihidroklorür ile bunun için ilaç taşıyıcı olarak kullanılan yağ asidi olan palmitik asit ile ayrı ayrı kaplandı. Çalışma sonucunda

triklorasan kaplı Vicryl Plus'un, diğer sütün malzemelerine göre daha iyi biyouyumluluk, ilaç salınım profili ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir(Matlı, Zlotnyk, Obermeier, Friess, Vogt, Büchner, Schnabelrauch, Stemberger, & Kühn, 2009).

Bir diğer çalışmada Seydibeyoğlu ve ark. (2020) kitosan, zeytin yaprağı ekstresi ve aloe veranın kaplama ajanı olarak kullanıldığında emilemeyen monofilament poliamid, multifilament polyester ve multifilament ipek sütünler üzerindeki mekanik değişimleri inceledi. Sonuçlar, kaplanmış sütünlerin gerilme mukavemetinde hafif bir artış olduğunu gösterdi(Seydibeyoğlu & Ayşe).

2.6.2. Eriyik eğirme yöntemi

Monofilament yapıdaki sütün üretimi sağlayan bu yöntem erime noktasının üstünde ısıtılan polimerin düzeden püskürtülüp toplayıcı üniteye birikmesi temeline dayanır. Polimerin düzeden geçişi esnasında sıcak hava, yüksek basınçta üflenerek üretilen liflerin incelmesi sağlanır. Üretilen liflerde istenilen inceliği elde etmek için sıcaklık artırılıp polimer eriyiğin viskozitesi düşürülür. Bu yöntemde kullanılan yüksek sıcaklık kullanılan etken maddenin yapısını bozması yönüyle dezavantaj oluşturur. Ayrıca bu yöntemde etken madde miktarındaki artış sütünün mekanik özellikleri düşürmektedir. Fakat işlem basitliği, etken maddenin sütünra homojen dağılabilmesi, uzun süreli ilaç salınımı imkanı vermesi, çözücü kullanımı gerektirmemesi ve bu yönüyle çevre dostu olması yöntemin sağladığı avantajlardandır.

Intra ve ark. (2011) eriyik eğirme yöntemiyle PLGA polimerini kullanarak Sitozin-fosforotiyoat-guanin oligonükleotitlerinin (CpG ODN) katkılı sütün üretimi gerçekleştirdi. Çalışmada CpG ODN güçlü anti-tümör bağışıklık tepkileri için kullanıldı. Lokal hastalıkların olası tekrarı durumunu ve tümörlü dokunun kesilip çıkarılması sonucu oluşan yarayı tedavi etmek için CpG ODN'nin sürekli salınımını sağlayabilen CpG ODN yüklü bir sütün geliştirilmesi rapor edildi. Eriyik üfleme yöntemiyle üretilen bu sütünlerin SEM görüntüleri, sütünlerin kusur ve çatlak içermediğini gösterdi. Çalışma sonucu CpG ODN yüklü PLGA sütünlerin 35 günlük sürekli ilaç salınımını sağlandığı ve yara iyileşmesinde Polyglactin 910(Vicryl) kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği raporlanmıştır(Intra, Zhang, Williams, Zhu, Sandler, & Salem, 2011).

2.6.3. Elektro-çekim yöntemi

Üretimde uygulama kolaylığı ve düşük maliyet sağlayan elektro-çekim yöntemi elektrik alan yardımıyla erimiş polimer veya çözültiden nanolif üretimi yapan bir yöntemdir. Elektro-çekim yöntemini diğer yöntemlerden daha avantajlı hale getiren özellikleri vardır. Bu özellikler bir çok polimer çeşidinin ve etken maddenin dahil edilebilmesine olanak sağlayan bir sisteminin olmasıdır. Eriyik üfleme yönteminde yüksek ısı kullanımı liflere dahil edilecek etken maddeler için bir kısıtlama oluştururken elektro-çekim yönteminde çeşitli terapötik ajanlar kullanılabilir. Elektro-çekim yönteminin en büyük dezavantajı üretilen lif mukavemetinin düşük olmasıdır.

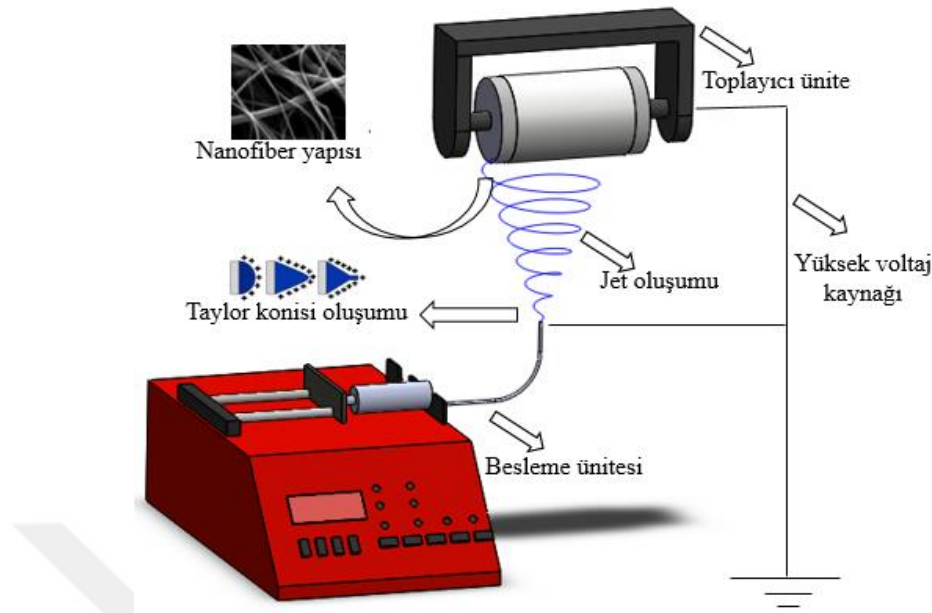
Lee ve ark. (2013) çalışmalarında kaplama yöntemiyle üretilen ilaç yüklü sütürlerin mekanik özelliklerinde meydana gelen azalma ve sütür yüzeyindeki ilacın hızlı salınımına çözüm getirebilmek amacıyla elektro-çekim yöntemiyle ağrı kesici ilaç olan ibuprofen yüklü PLGA katmanlar üretti. Ardından bu katmanları mevcut kullanımdaki Polyglactin 910(Vicryl) sütür yüzeyinin etrafına ördü. Çalışma sonucunda üretilen sütürün orijinal cerrahi sütürle kıyaslanabilir biyouyumluluk ve mekanik özellikler gösterdiği ve yara iyileşmesi sürecinde cerrahi bölgedeki ağrıyı uzun süreli ve etkili bir şekilde azalttığı raporlanmıştır(Lee, Park, Park, Kim, Park, Lee, Choi, Kim, Park, & Park, 2013).

2.7. Elektro-çekim Yönteminin Modellenmesi

Elektro-çekim yöntemi şematik gösterimi Şekil 2.6.'da verilmiştir. Elektro-çekim düzeneği için gerekli 4 temel unsur vardır(Üstündağ, 2009).

Bunlar;

- Yüksek voltajlı güç kaynağı
- Besleme ünitesi (şırınga pompası, şırınga, metal iğne)
- Toplayıcı ünite (dönen tambur)
- Polimerik çözültidir.



Şekil 2.6. Elektro-çekim yöntemiyle nanofiber üretimi gösterimi

2.8. Elektro-çekim Yöntemine Etki Eden Parametreler

Elektro-çekim yöntemiyle başarılı nanofiber üretimi gerçekleştirilmesinde etkili olan parametreler vardır. Bu parametreler çözelti parametreleri, işlem parametreleri ve ortam parametreleri olarak 3 ana başlık altında toplanmıştır.

2.8.1. Çözelti parametreleri

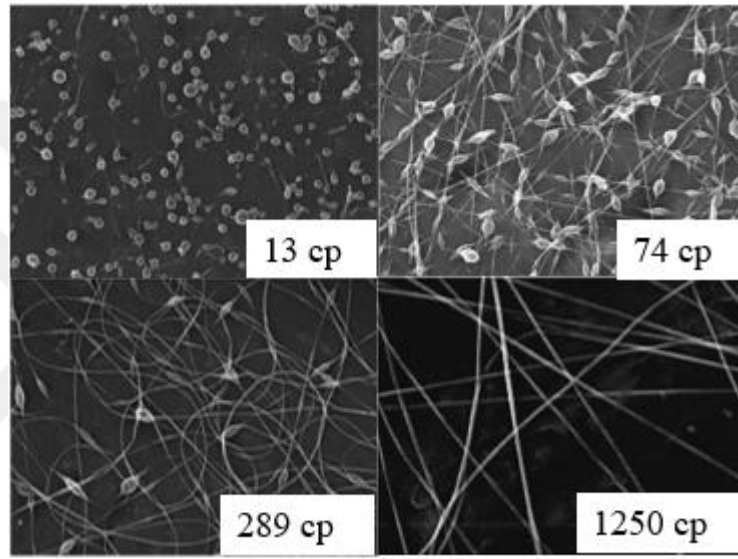
Elektro-çekim yöntemi için tercih edilen polimerik çözeltinin özellikleri üretilen nanofiberin morfolojisinde ve üretim sürecinde etkili olan önemli bir parametredir. Nanofiber üretiminde etkili çözelti parametreleri; çözeltinin viskozitesi, yüzey gerilimi ve iletkenliktir(Ramakrishna, 2005).

Viskozite ve Konsantrasyon

Sürekli lif oluşumunun sağlanması için çözelti konsantrasyonunun optimum düzeyde olması gerekir. Yüksek konsantrasyonlu çözeltilerde elektrik alan yüzey gerilimini ve viskoziteyi aşamaz. Bu durumda polimer akışı sağlanmaz ve üretim gerçekleştirilemez. Düşük çözelti konsantrasyonunda ise lif oluşumu sağlanmaz, püskürtme gerçekleşir. Tambur yüzeyinde damlacıklar birikir. Konsantrasyonun optimum düzeyde artması, sürekli fiber oluşumunu için gereken jet sürekliliğini

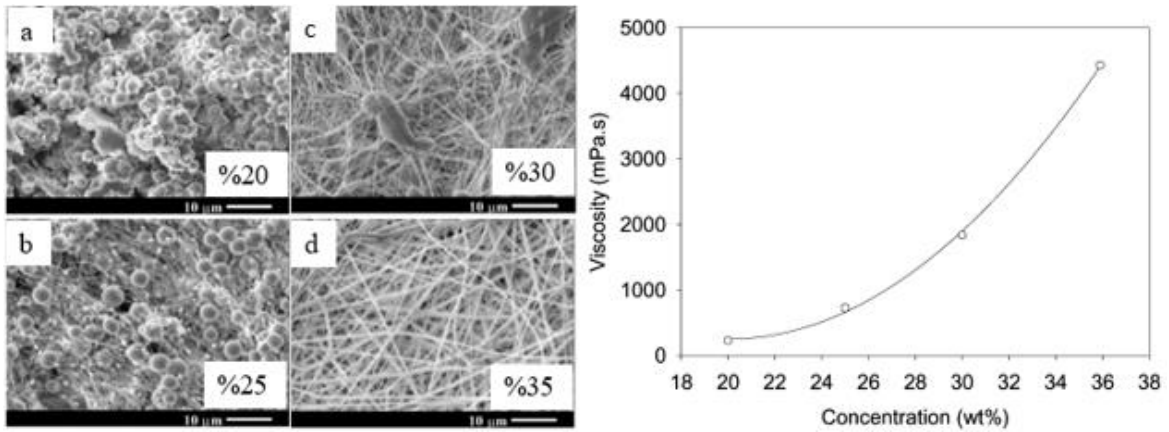
sağlamaktadır. Çözelti viskozitesi ve polimer konsantrasyonu birbirini etkileyen ve doğru orantılı olan parametrelerdir(Ramakrishna, 2005; Üstündağ, 2009; Şafak, 2016).

Fong ve ark. (1999) polietilen oksit (PEO) polimer çözeltisi kullanarak yaptıkları çalışmada, düşük viskozite değerlerinde nanolif üretiminin gerçekleşmediği viskozite değerinin artırılması ile istenilen morfolojide ve boncuksuz nanoliflerin üretildiğini raporlamışlardır(Fong, Chun, & Reneker, 1999). Şekil 2.7.'de düşük çözelti konsantrasyonunda gerçekleştirilen üretimde oluşan boncuklu yapı ve konsantrasyon artışına bağlı olarak nanofiber morfolojisinde meydana gelen değişim verilmiştir.



Şekil 2.7. Artan viskozite ile nanofiber yapısının değişimi (Fong, Chun, & Reneker, 1999)

Zong ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada PDLA/DMF çözeltisinde nanoliflerin morfolojik yapıları üzerindeki konsantrasyon etkisini araştırdı. Polimer çözeltisinin konsantrasyonunun değiştirilmesinin morfoloji üzerinde önemli etkileri olduğu görüldü(Zong, Kim, Fang, Ran, Hsiao, & Chu, 2002). Yapılan çalışma sonucu PDLA/DMF çözeltisinde konsantrasyondaki değişime bağlı olarak lif morfolojisinde meydana gelen değişimler ve konsantrasyon ile viskozite arasındaki ilişki Şekil 2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.8. Çözelti konsantrasyonunun oluşumuna etkisi ve konsantrasyon-viskozite ilişkisi (Zong, Kim, Fang, Ran, Hsiao, & Chu, 2002)

Yüzey gerilimi

Yüzey gerilimi herhangi bir sıvıdaki moleküller arası kohezyon kuvvetleri ile açıklanabilir. Sıvı molekülleri kohezyon kuvvetinin etkisi ile yüzeylerini küçültüp küre şeklini alarak minimum yüzey alanı oluşturmak ister. Sıvı moleküllerin birbirlerine tutunup yüzey alanını küçülttüğü bu kuvvet yüzey gerilimini oluşturur(Şafak, 2016).

Yüzey geriliminin fazla olduğu çözücü moleküllerinde bir araya toplanma ve küresel şekil alma eğilimi fazla olmaktadır. Elektro-çekim yönteminde yüksek yüzey gerilimi, polimerik çözeltinin jet oluşumu sırasında toplayıcı plakaya doğru giderken boncuklu yapı oluşturmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı nanofiber üretiminde düşük yüzey gerilimine sahip çözeltiler kullanılmalıdır. Yüksek yüzey gerilimine sahip çözeltilerin kullanılması gereken durumlarda ise bu oluşumun önüne geçebilmek için yüzey aktif maddelerin katkısı ile yüzey gerilimi düşürülmektedir(Ramakrishna, 2005; Şafak, 2016).

Yang ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada polivinilprodilon (PVP) polimerik çözeltisini farklı yüzey gerilimine sahip çözücüler kullanarak hazırlayıp morfolojileri üzerindeki etkilerini araştırdı. Çalışmada çözücü olarak sırasıyla 29.3, 47.1 ve 38.7 yüzey gerilimine sahip Etanol, Dimetilforamid (DMF), Diklorometan (DCM) çözeltileri kullanıldı. Çalışma sonucunda yüzey gerilimi azaldıkça başarılı nanofiber üretildiği ve artan yüzey geriliminin boncuk oluşumunu desteklediği görüldü.(Yang, Li, Hong, Zhao, Qiu, Wang, & Wei, 2004)

İletkenlik

Polimer çözeltisi elektro-çekim işleminde kullanılabilmesi için belli bir iletkenliğe sahip olmalı ve nanofiber üretimi için jet oluşumunu gerçekleştirmelidir. Jet oluşumu çözelti yüzeyindeki yüklerin akması ve bu sayede çözeltinin toplayıcı üniteye kadar uzamasıdır. Çözelti üzerindeki yük çözeltinin iletkenliği artırır. Artan iletkenlik çözeltinin daha fazla gerilip uzamasını ve bunun sonucunda düşük fiber çaplı, boncuksuz yapıda nanofiber elde edilmesini sağlamaktadır. Çözeltinin iletkenliğinin artırılması çeşitli iyonların ilavesi ve pH değerinin değiştirilmesiyle sağlanabilir. Elektrik iletkenliği belli bir seviyeye kadar artırılması nanofiber oluşumunda avantaj sağlamasına rağmen çok yüksek iletkenlik değerleri nanofiber oluşumunu engeller. Yüksek iletkenlikteki elektro-çekim sisteminde iğne ucuna gelen polimer çözeltisinin yükleri korunamaz. Bu durumda taylor konisi oluşmaz ve jet oluşumu gözlenmez(Ramakrishna, 2005; Üstündağ, 2009).

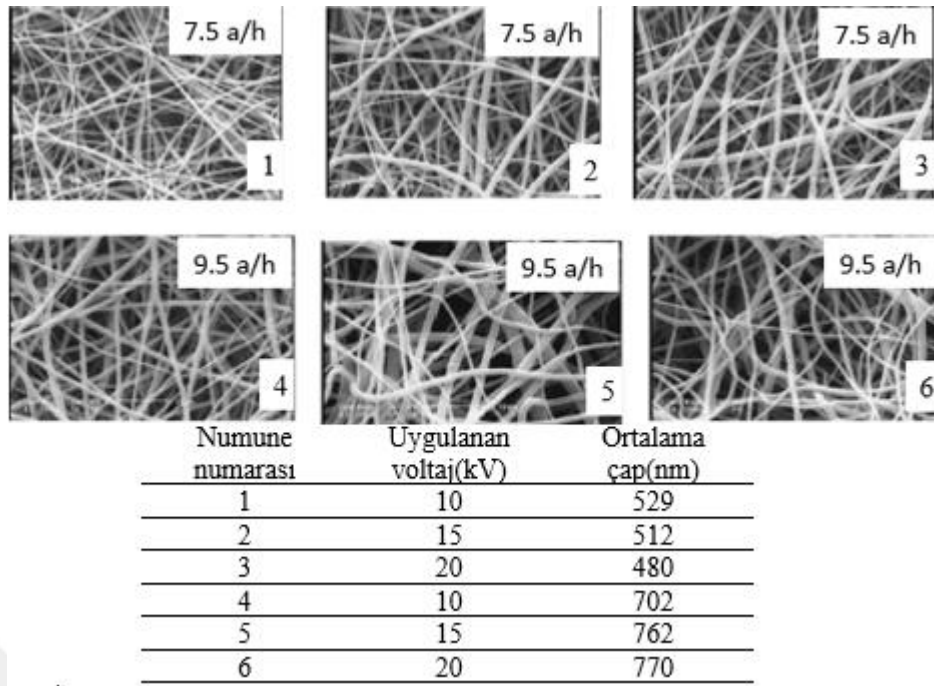
2.8.2. İşlem parametreleri

İşlem parametreleri ile üretilen nanofiberin çapı, dağılımı ve morfolojisi değişmektedir. Bu parametreler; uygulanan voltaj, çözelti besleme miktarı, toplayıcı tipi, düze çapı ve iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafedir.

Uygulanan voltaj

Elektro-çekim yönteminde çözeltide jet oluşumunun sağlanması için uygulanan voltaj değerinin çözeltinin yüzey gerilim değerini aşması gerekmektedir(Ramakrishna, 2005). Literatür çalışmaları incelendiğinde artan voltaj ile daha fazla uzayan polimer çözeltisi düşük çaplı ve boncuksuz fiber morfolojisi sağlayan çalışmaların yanı sıra artan voltajın iğne ucundan gelen polimer miktarını artırıp üretilen nanofiberlerin kalın çapta olmasını sağladığı görülmüştür.

Semhani ve ark. (2018) polikaprolakton (PCL) ile yaptıkları çalışmada 7.5 konsantrasyondaki çözelti için uygulanan voltaj artışının üretilen fiber çaplarında düzenli bir azalma gösterirken, 9.5 konsantrasyondaki çözelti için voltaj artışının fiber çaplarını arttırdığı gözlemlendi(Semhani, Nasari, & Fakhrli, 2018). Çalışma sonucu elde edilen nanofiberlerin SEM görüntüleri, üretim için kullanılan voltaj ve voltaj artışına bağlı gerçekleşen fiber çapı değişim tablosu verilmektedir.



Şekil 2.9. Voltaj- fiber çapı ilişkisi(Semnani, Nasari, & Fakhrali, 2018)

Çözelti besleme miktarı

Çözelti besleme miktarı nanofiber üretiminde kullanılan polimer çözeltisinin akış hızını ifade eder. Üretimde oluşan jetin hızını etkilemesi yönüyle önemlidir. Çözelti akış hızı artarsa oluşan jette taşınan çözelti miktarı artacak buda çözeltiye uygulanacak olan elektro-çekim kuvvetini düşürecektir. Bunun sonucunda elde edilen lifler kalın çapta olacaktır. Bunun yanı sıra yüksek akış hızı, iğne ucundan toplayıcı üniteye varma sürecinde çözücünün buharlaşmasını sınırlandırır. Bu durum da toplayıcı üniteye birbirleriyle temas eden nanofiberlerde yapışma durumuna sebep olur. Sürekli bir üretim sağlamak için çözelti akış hızı, taylor konisi oluşumunu stabil seviyede tutmalıdır. Stabil bir taylor konisi oluşturabilmek, uygun bir çözelti akış hızını gerektirir(Deitzel, Kleinmeyer, Harris, & Tan, 2001; Ramakrishna, 2005)

Toplayıcı tipi

Elektro-çekim yönteminde besleme ünitesi ve toplayıcı ünite arasında bir potansiyel fark oluşturularak nanofiber üretimi için gerekli olan elektrik alan sağlanır. Toplama ünitesinde genellikle iletken malzeme olan alüminyum folyo kullanılır ve topraklama yapılır. Böylece gereken potansiyel fark oluşturulur(Üstündağ, 2009).

Toplama ünitesi olarak çok çeşitli toplayıcı kullanılabilir. Kullanılan toplayıcı üretilen nanofiberlerin morfolojisi üzerinde etkilidir. Döner tambur, döner disk gibi toplayıcılarda hizalanmış ve homojen dağılımlı nanofiber, düz plaka toplayıcılarda ise rastgele konumlanmış nanofiber eldesi gözlenir(Ramakrishna, 2005; Kozanoğlu, 2006).

Düze çapı

Çözelti akışının gerçekleştiği düze iğne vb. yapıların çapı üretilen nanofiberin morfolojisi üzerinde etkilidir. Küçük çap, iğne ucundaki çözeltinin yüzey gerilimini artırarak jet oluşumunun başlaması için gereken voltaj kuvvetinin daha fazla olmasını sağlar. Yüksek voltaj, çözeltinin daha fazla uzamasını ve düşük çaplarda fiber oluşmasını sağlar. Fakat çok düşük çap, iğne ucunda tıkanmalara sebep olabilmektedir(Ramakrishna, 2005; Şafak, 2016).

Toplayıcı ünite ve iğne ucu arasındaki mesafe

Elektro-çekim nanofiberlerin üretiminin gerçekleştiği alandır. Bu mesafe çözeltinin uzayıp jet oluşturmaya ve çözücünün buharlaşıp nanofiber eldesine izin vermelidir. Besleme ünitesi ve toplayıcı arasındaki mesafenin artması jetin daha fazla uzamasını ve düşük çaplı nanofiber elde edilmesini sağlamaktadır(Ramakrishna, 2005; Kozanoğlu, 2006).

2.8.3. Ortam parametreleri

Elektro-çekim işleminin gerçekleştiği ortamın sıcaklığı, basıncı, rutubeti ve atmosfer tipi nanofiber üretiminde ve üretilen nanofiberin morfolojisinde etkilidir.

Sıcaklık

Ortam sıcaklığı çözeltinin buharlaşma hızını etkiler. Düşük sıcaklık değerlerinde buharlaşma hızı da düşük olacağı için nanofiberler toplayıcı üniteye geldiğinde yeterince katılaşma gerçekleşmez, buna bağlı olarak nanofiber çapında artış ve nanofiberlerde yapışma görülür. Yüksek sıcaklık değerlerinde ise hızlı buharlaşmaya bağlı olarak çözeltilerde yüksek katılaşma eğilimi olur. Bu durum da polimer çözeltisinin uzamasını ve jet oluşumunu engeller. Sonuç olarak her elektro-çekim düzeneği ortamındaki sıcaklık, üretim için en uygun değerlerde olmalıdır. Bu durum çözücünün ideal oranda buharlaşması ve daha ince nanofiber eldesi için gereklidir(Ramakrishna, 2005).

Basınç

Düşük basınç değerleri elektro-çekim yönteminde nanofiber üretimini zorlaştırmaktadır. Atmosfer basıncından daha düşük basınçlı elektro çekim ortamı, iğne ucundaki çözelti akışını arttırmakta ve kararlı taylor konisi oluşumunu engellemektedir(Ramakrishna, 2005).

Rutubet

Elektro çekim işleminde ortamdaki rutubet polimer çözeltisi üzerinde etkilidir. Artan rutubet nanofiberin üzerinde gözenekler oluşturur(Casper, Stephens, Tassi, Chase, & Rabolt, 2004). Aynı zamanda, bağlı rutubet miktarı çözücünün buharlaşma hızı üzerinde de etkilidir. Düşük rutubet değerlerinde çözücünün çok hızlı buharlaştığı bilinmektedir. Bu durum da jet oluşumu başlamadan nanofiberin katılaşp iğne ucunu tıkamasına sebep olur(Ramakrishna, 2005).

Atmosfer tipi

Ortamdaki hava elektro-çekimin işlemini ve üretilen nanofiberlerin morfolojisini etkiler. Bazı gazlar yüksek elektrik alanda farklı davranışlar göstererek elektro çekimi engeller. Helyum gazı bu gazlara bir örnektir(Ramakrishna, 2005; Şafak, 2016).

2.9. Polimerik Biyomalzemeler

Son yıllarda vücuda implante edilen ve fizyolojik ortamda metabolize olabilen kullanımlar için polimerler tercih edilmektedir. Polimerik malzemeler; lif, film, jel, boncuk, nanopartikül gibi bileşenlerden hazırlanabilir. Bu çeşitli bileşen yapıları, biyomateryal uygulamalarda geniş kullanım alanı sunar(Tüylek).

Biyobozunur polimer kullanımları, toksik olarak risk oluşturmaması, normal metabolik yollar ile krebs döngüsüne katılarak elimine edilen son ürünlere bozunması ve polimerik malzemenin matris olarak kullanıldığı etken madde katkılı implantasyonlarda, etken maddesinin kontrollü salınımını ile hedeflenen bölgede lokal uygulamayı mümkün kılması yönüyle biyomateryal alanda sıkça yer bulmuştur. Polimerik biyomalzemelerin yara örtüsü, doku iskelesi, kontrollü ilaç salım mekanizması ve cerrahi sütür malzemesi gibi çeşitli kullanımları mevcuttur.

2.10. Biyobozunur Polimerler

Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, doğal veya sentetik kökenlerine göre sınıflandırılabilir. Doğal biyobozunur polimerlere kitosan, aljinat, nişastalar, siklodekstrin gibi polisakkaritler, sığır serumu albümini, jelatin, soya, kolajen, fibrin gibi proteinler örnek olarak verilebilir. Doğal biyobozunur polimerlerden kitosan, in-vivo bozunması, hücre ve dokularla uyumluluğu ile birlikte toksik ve immünojenik olmayan davranışı nedeniyle biyomedikal ve farmasötik alanda büyük ilgi görmüştür. Sentetik kökenli biyobozunur polimerlere ise polyesterler, polianhidritler, poliamidler ve termoplastik alifatik polyesterler, yani poli (ϵ -kaprolakton) (PCL), poli (laktid-ko-glikolid) (PLGA), polilaktid (PLA) örnekleri verilebilir. İyi biyobozunurlukları ve biyoyumlulukları nedeniyle, başlıca poliglikolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA) ve bunların kopolimerleri poli(laktid- ko- glikolid) asit (PLGA) gibi alifatik biyobozunur polyesterler en yaygın kullanılan sentetiklerdir(Sonam, Chaudhary, Arora, Kholi, & Kumar, 2013).

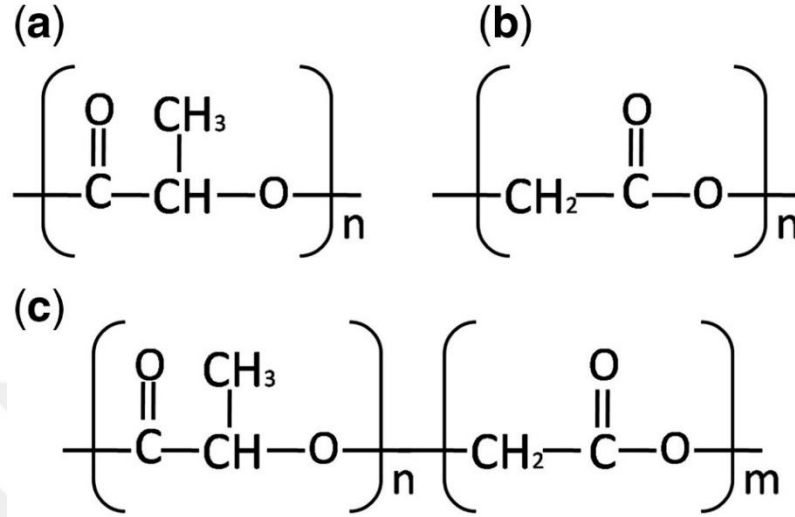
2.10.1. PLGA

PLGA biyoyumlu, biyobozunur ve toksik olmayan sentetik bir polimerdir. Bu özellikleri ile terapötik kullanımı Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından onaylanmıştır(Pamukci, Portakal, & Eroğlu, 2018). PLGA kopolimerlerinin önemli bir avantajı polimerin istenen özellikleri elde edecek şekilde tasarlanabilmesidir. PLGA, Polilaktik asit (PLA) ve Poliglikolik asit (PGA)'in kopolimeridir. PLGA'yı oluşturan laktik ve glikolik asitin oranları değiştirilerek farklı fiziksel ve kimyasal özellikler elde edilebilmektedir(Silva, Cardoso, E Silva, Freitas, & Sousa, 2015). Monomer oranları; çözünürlük, kristallik, biyobozunurluk süresi üzerinde etkilidir(Avgoustakis, 2005).

Çözünürlük; %50 'den daha az glikolik asit oranı kloroform, diklorometan, etil asetat ve aseton gibi yaygın çözücülerle çözülebilmekte iken glikolik asit oranının %50'den fazla olması heksafloroizopropanol gibi yaygın olmayan çözücüler gerektirir(Avgoustakis, 2005).

Kristallik; % 70' den az PGA monomerine sahip PLGA kopolimeri amorf yapıdadır(Derman, Kızılbey, & Akdetse, 2013).

Bozunma süresi; PGA monomeri hidrofilik özellikte olup hücre içi koşullarda kolay çözünürken, PLA monomerinin hidrofobik olması biyobozunurluğu azaltmaktadır(Vey, Rodger, Booth, Claybourn, Miller, & Saiani, 2011).



Şekil 2.10. Kimyasal yapısı a) PLA b) PGA ve c) PLGA(Li, Chu, Li, Ding, Guo, Zhao, Yao, Wang, Cai, & Fan, 2017)

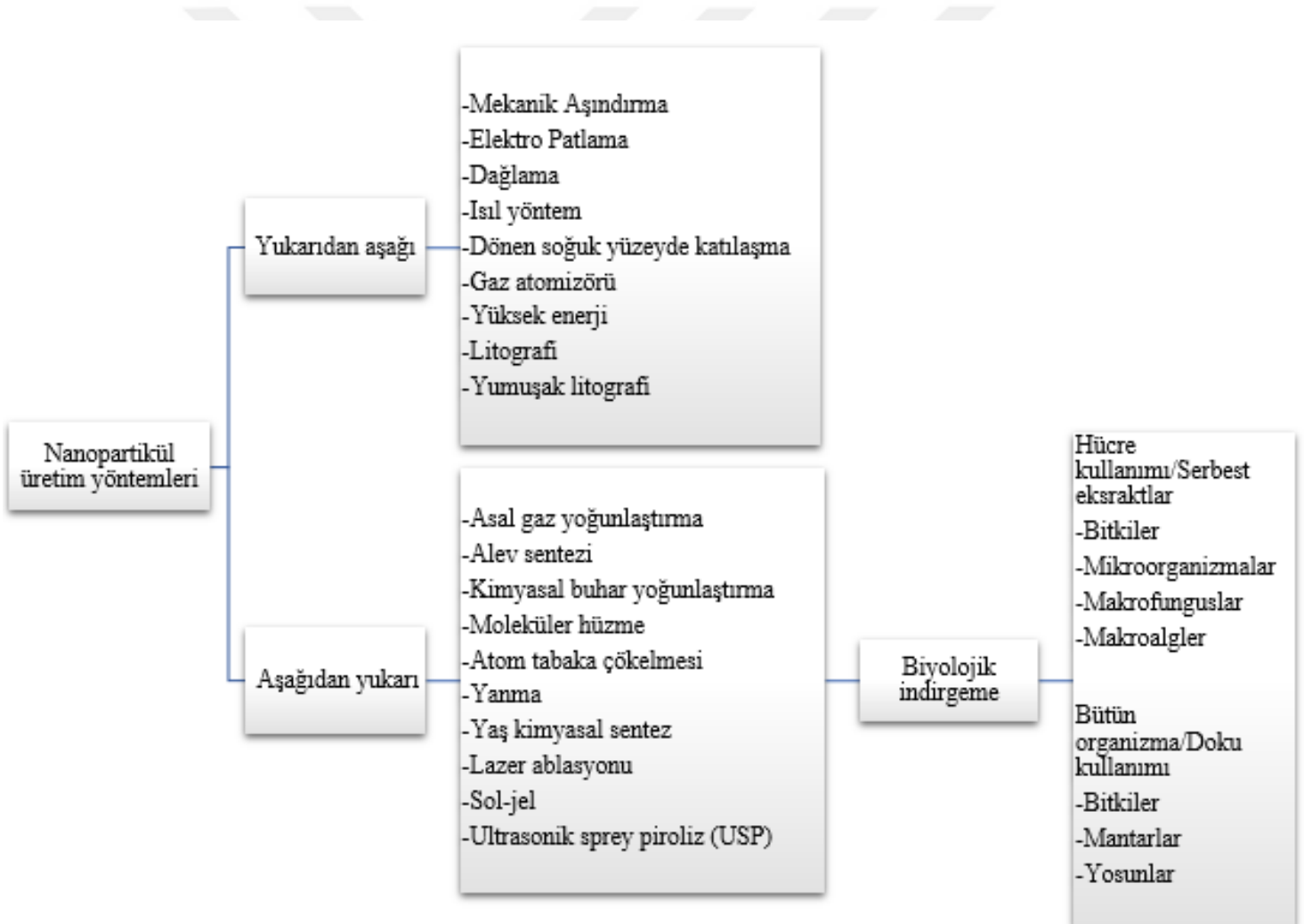
2.11. Gümüş Nanopartikül

Nanopartiküller, yaklaşık 1-100 nm boyutlara sahip yapılardır. Nanopartiküllerin genel avantajı küçük boyutunun partikül için sağladığı büyük yüzey alanına bağlı olarak etki mekanizmasını arttırmasıdır. Gümüş, eşit sayıda pozitif iyonları ve iletim elektronları içeren serbest bir elektron sistemidir(Uyanıkgül & Salmanoğlu, 2020). Gümüş nanopartiküller, iyi iletkenlik, kimyasal stabilite, antibakteriyel, antifungal, antiviral aktivite gibi karakteristik özelliklerinin yanı sıra terapötik ortamlarda biyoyoumlu özellik gösterir. Parçacıkların nano boyutu, gümüş parçacıkların penetrasyon potansiyelini de arttırır dolayısıyla özelliklerinin daha iyi kullanılmasına yardımcı olur. AgNP'ler, antimikrobiyal uygulamalara, biyosensör malzemelerine, kompozit liflere, kriyojenik süper iletken malzemelere, kozmetik ürünlere ve elektronik bileşenlere dahil edilebilen çok çeşitli uygulama alanlarına sahiptir.

2.12. Gümüş Nanopartikül Üretim Yöntemleri

Nanopartikül üretiminde fiziksel ve kimyasal üretim teknikleri kullanılmaktadır. Üretim yöntemleri için yukarıdan aşağı 'Top Down' ve aşağıdan yukarı 'Bottom Up' olmak üzere 2 yaklaşım bulunmaktadır. Yukarıdan aşağı yaklaşım kullanılan yöntemlerde, çeşitli tekniklerle mekanik öğütme gerçekleşmesi ve nano boyutlu malzeme elde edilmesi temeline dayanır (Rajan, Roppolo, Chiappone, Bocchini, Perrone, & Chiolerio, 2016). Aşağıdan yukarı yaklaşım kullanılan yöntemler ise atomik veya moleküler yapılar kimyasal reaksiyonlar ile nanoboyutlara ulaştırılır. Bu 2 yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilen üretim yöntemleri Çizelge 2.7.'de verilmiştir.

Çizelge 2.7. Nanopartikül üretim yöntemleri



Çeşitli organik ve inorganik indirgeme ajanları kullanılarak kimyasal indirgeme, ultrasonik radyasyon, lazer ablasyonu, sol-jel, termal ayrışma AgNP'lerin sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerde üretilen gümüş nanopartiküllerin kararlılığı, agregasyonu, morfolojisi, boyut ve boyut dağılımı gibi sorunlar yaşanmaktadır. Aynı zamanda bu yöntemler üretimde yüksek basınç, sıcaklık, enerji ve toksik kimyasalların kullanımını gerektirir. Ayrıca kimyasal kullanılarak sentezlenen nanopartiküller biyolojik olarak daha az uyumludur. Buda üretilen partiküllerin biyometeryal alandaki kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu gibi sorunlar nanopartikül üretiminde kimyasal olmayan, çevre dostu yöntemlere ihtiyaç oluşturmuştur. Yeşil sentez yaklaşımı ise nanopartiküllerin düşük maliyetli sentezi, işlem basitliği, kimyasal kullanılmaması, daha az enerji gerektirmesi ve çevre dostu olması ile mevcut problemlere çözüm getirmektedir(Tolaymat, El Badawy, Genaidy, Scheckel, Luxton, & Suidan, 2010; Hammamchi, 2019).

2.12.1. Yeşil Sentez

Yeşil sentez genellikle indirgeme/oksidasyon reaksiyonlarının yer aldığı aşağıdan yukarıya yaklaşımlı bir metal nanopartikül üretim yöntemidir. Biyolojik yöntemler kullanılarak nano parçacıkların hazırlanmasında yer alan üç ana bileşen, sentez için çözücü ortamı, çevre dostu indirgeyici ajan ve toksik olmayan bir stabilize edici ajandır. Yeşil sentezde indirgeyici ajan olarak bakteri, mantar ve bitkiler kullanılmaktadır(Yakut & Karataş, 2021).

Yeşil Sentez temel prensipler;

1. Yeşil sentez için kullanılan çözücü biyoyoumlu ve toksik olmamalıdır.
2. Çevre dostu indirgen madde kullanılmalıdır.
3. Toksik olmayan maddeler seçilerek kararlı nanopartikül sentezi yapılmalıdır.

Yeşil sentezde amaç:

- Atık madde oluşumunu engellemek
- Toksik kimyasal kullanımını sınırlandırmak
- Maksimum enerji verimi sağlamak
- Yenilenebilir hammadde kullanımı sağlamak
- Çevre dostu üretim bileşenleri ile son ürün eldesi sağlamak

Gümüş sentezinde bakteriler

Bakteriler ile gümüş üretiminin ilk örneği *Pseudomonas stutzeri* AG259 suşu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gümüş biyosentezinin en yaygın olarak kabul edilen mekanizması, nitrat redüktaz enziminin varlığıdır. Enzim nitratı nitrite dönüştürür. Ardından elektron gümüş iyonuna aktarılır; dolayısıyla gümüş iyonu gümüşe indirgenir (Ag^+ ile Ag^0). Bunun, Ag^+ 'nu Ag^0 'e etkili bir şekilde dönüştüren nitrat redüktaz gibi NADPH ve NADPH'ye bağlı enzimleri salgıladığı bilinen *Bacillus licheniformis*'te gözlemlendiği söylenmiştir. Gümüş nanoparçacıkları enzimler olmadan biyosentezlemenin başka yolları olduğunu gösteren durumlar da vardır. Kurutulmuş *Lactobacillus* sp. A09, gümüş iyonlarının mikrobiyal hücre duvarındaki gruplarla etkileşimi yoluyla gümüş iyonlarını indirgeyebilmektedir (Prabhu & Poulouse, 2012).

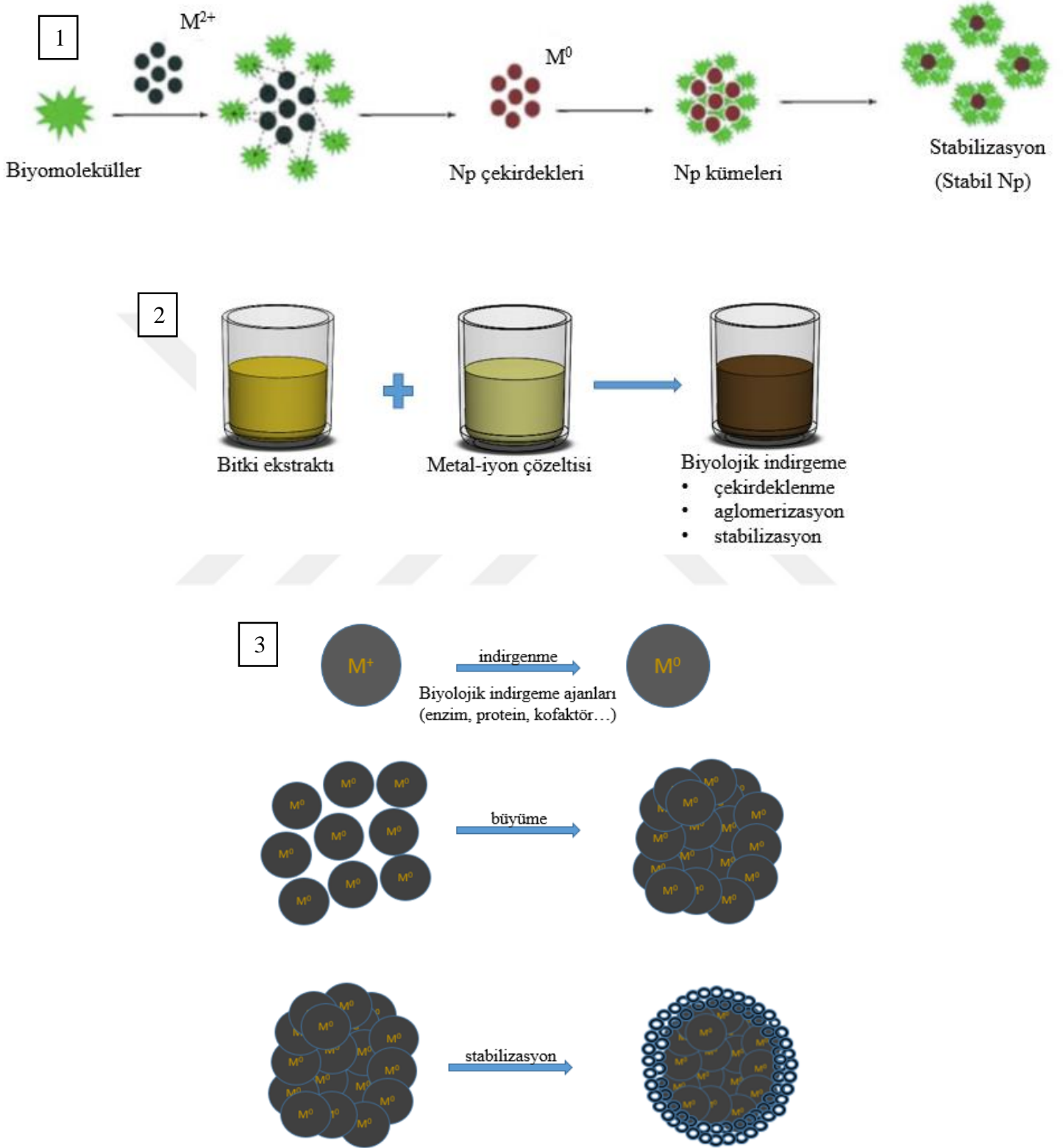
Gümüş sentezinde mantarlar

Mantarlar ile gümüş nanopartikül üretimi Ag^+ iyonlarının mantar hücrelerinin yüzeyinde tutulması ve mantarlarda bulunan enzimler tarafından gümüş iyonlarının indirgenmesi yoluyla gerçekleşir. İndirgeme işleminde Naftokinonlar ve Antrakinonlar gibi hücre dışı enzimlerin aktif olduğu düşünülmektedir. Gümüş üretiminde bakteri kullanımı ile karşılaştırınca mantarlar doğrudan daha yüksek nanopartikül üretkenliğine dönüşen büyük miktarlarda protein salgılayabilmeleriyle daha fazla nanopartikül üretebilirler. Bitki kullanımı ile karşılaştırsak, mantar kullanımı ile gümüş üretimi çok yavaş bir süreç içinde gerçekleşir. Bu durum zaman açısından büyük bir dezavantaj oluşturur (Prabhu & Poulouse, 2012).

Gümüş sentezinde bitkiler

Gümüş nanopartikül üretiminde bitki özleri kullanımı kolay ulaşılabilir olması, güvenli olması, toksik olmaması, gümüş iyonunu indirgeyebilecek çeşitli metabolitlere sahip olması ve sentezin hızlı gerçekleşmesi yönüyle avantaj oluşturmaktadır. Üretim bitki fitokimyasallarının gümüş iyonunu indirgemesiyle gerçekleşir. İlgili ana fitokimyasallar terpenoidler, flavonlar, ketonlar, aldehitler, amidler ve karboksilik asitlerdir. Her bitkide gerçekleşen mekanizma, dahil olan fitokimyasallar değişimine bağlı olarak farklılık gösterse de, ilgili ana mekanizma iyonların indirgenmesidir (Prabhu & Poulouse, 2012; Ghaffari-Moghaddam, Hadi-Dabanlou, Khajeh, Rakhshanipour, & Shameli, 2014).

Yeşil sentez yaklaşımında nanopartiküllerin üretim mekanizması için önerilen bazı modeller vardır bunlar Şekil 2.11’de verilmiştir(Sekmen 2019).



Şekil 2.11. Yeşil sentez ile nanopartikül üretimi için önerilen mekanizmalar

2.13. Ballıbaba (*Lamium Galeobdolon*)

Geçmişten günümüze şifalı bitkiler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkiler kendilerini patojenlere karşı korumak için çeşitli bileşikler üretirler. Bu özellikleri, bitkileri antimikrobiyal maddelerin potansiyel bir kaynağı yapmaktadır (Dulger, 2009). Büyük potansiyele sahip bitki familyaları ve cinslerinin geleneksel kullanımları, tedavi edici ve endüstriyel özellikleri dikkate alınarak terapötik kullanımları araştırılmaktadır.



Tür: *Lamium galeobdolon* (L.) L.

Âlem: Plantae
 Altâlem: Tracheobionta
 Bölüm: Magnoliophyta
 Sınıf: Magnoliopsida
 Altsınıf: Asteridae
 Takım: Lamiales
 Familya: Lamiaceae
 Genus: Lamium

Şekil 2.12. Ballıbaba bitkisi

Çalışmada kullanılan bitki, *Lamium* cinsi otsu bir tür olup *Lamiaceae* familyasına aittir. Yaklaşık 40 türden oluşmaktadır. *Lamium* cinsi kimyasal olarak iridoidler ve sekoiridoidler, flavonoidler, antosiyaninler, fenilpropanoidler, fitoekdisteroitler, benzoksazinoidler, terpenoidler gibi farklı kimyasal bileşen sınıflarının varlığı ile ayırt edilir. Bu kimyasalların varlığı, romatizma ve artritte ağrı kesici, antinosiseptif, antikanser, antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal gibi in vitro ve in vivo testlerde test edilen biyolojik aktiviteler sağlayabilir (Salehi, Armstrong, Rescigno, Yeskalyeva, Seitimova, Beyatli, Sharmeen, Mahomoodally, Sharopov, & Durazzo, 2019). *Lamiaceae* ailesine ait *Lamium galeobdolon* bitkisi de antispazmodik (spazm giderici), anstrenjan (damar veya dokuları büzücü), stiptik (kanama durdurucu) ve vazokonstriktör (kan damarlarını daraltıcı) özelliklerine sahiptir (Akkoyunlu, 2019). Bileşikler üzerinde etkili olan ve istenen nanopartiküllerin eldesini sağlayan mikrobiyal, antioksidan enzimler ile

indirgeyici özelliklere sahip bitki fitokimyasallarıdır. *Lamium galeobdolon* bitkisi fitokimyasal özellikleri ile hem gümüş nanopartikül üretiminde indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak kullanıldı hem de yara iyileşmesine destek vermesi beklenildi (Alipieva, Taskova, Evstatieva, Handjieva, & Popov, 2003; Dulger, 2009).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Ballıbababa (*Lamium Galeobdolon*)

Ballıbababa bitkisi Konya Eymen Baharat aktarından kurutulmuş olarak satın alınıp havan yardımıyla toz haline getirildi.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Tez çalışması kapsamında kullanılan malzeme listesi Çizelge 3.1.'de verilmiştir

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri

AD	FORMÜL/KISALTMA	ÖZELLİK	ÜRETİCİ FİRMA
PLGA(75:25)	$[C_3H_4O_2]_x[C_2H_2O_2]_y$	Ma:76,000-115,000	Jilin Foliolux BİO-Tech Co.
DMF	C_3H_7NO	Ma:73.09	Sigma-Aldrich
DCM	CH_2Cl_2	Ma: 84.93	VWR Chemicals
Gümüş Nitrat	$AgNO_3$	Ma:169.87	Nanokar Teknoloji
Gümüş Tozu	Ag	Ma:107.87	Sigma-Aldrich
Fosfat Tampon Solüsyonu	PBS	pH:7.4	Gündüz Kimya

3.1.3. Kullanılan Cihazlar

Çalışma kapsamında üniversitemiz Mühendislik Fakültesi Biyomedikal araştırma laboratuvarında bulunan Eraktek marka NANO S0-30 model elektro-çekim cihazı, Isotec marka SH-2 model manyetik karıştırıcı, Radwag marka AS 220.R2 model hassas terazi, Bandolin marka GM 2200 model ultrasonik karıştırıcı, Binder marka etüv cihazı kullanıldı.

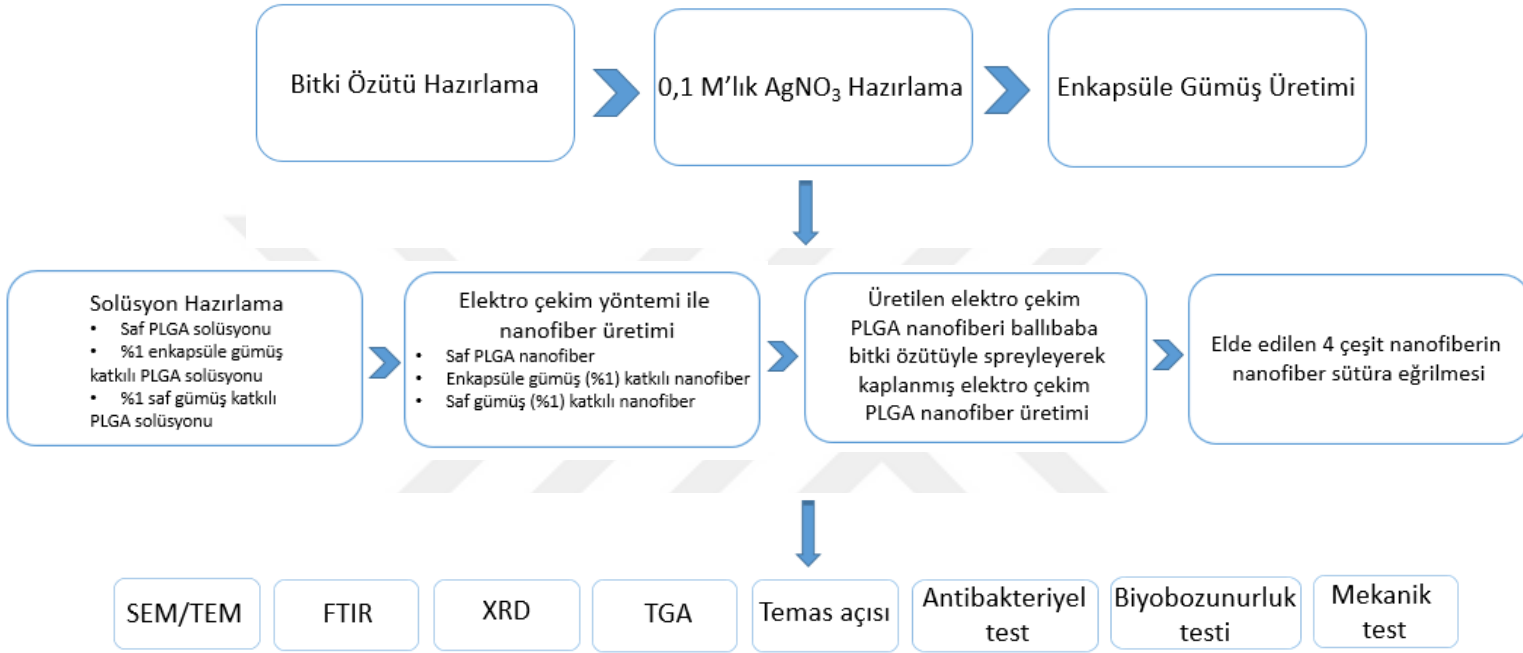
3.2. Yöntem

Bu çalışmada 4 çeşit elektro-çekim nanofiber üretilerek nanofiber sütüra eğrildi. Üretilen nanofiberler Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM), Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM), Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), X-Işını Kırınımı (XRD) ve Termogravimetrik Analiz (TGA)

kullanılarak karakterize edildi. Elektro-çekim nanofiberlerin sütün olarak kullanımı üzerinde durulup biyobozunurluk, antibakteriyellik ve mekanik özellikleri incelendi.

Tez çalışması kapsamında uygulanan yöntem ve işlemler Çizelge 3.2’de şematik olarak verilmiştir

Çizelge 3.2. Çalışma aşamaları şematik gösterimi



3.2.1. Ballıbaba Bitki Özütlerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan ballıbaba bitkisi havanda dövülerek toz haline getirildi. Ballıbaba bitkisi hassas terazi yardımıyla 5 gr tartılarak 1000 ml saf su ile karıştırıldı. Karışım manyetik karıştırıcıda karıştırılıp 24 saat boyunca bekletildi. 24 saatin sonunda whatmann no.1 filtre kâğıdından karışım süzülerek ballıbaba bitki özütü elde edildi.

3.2.2. Gümüş Nitrat Çözeltisi Hazırlama

Gümüş nanopartiküllerin hazırlanması için kullanılacak olan 0,1 molarlık gümüş nitrat (AgNO_3) çözeltisi, 250 ml saf su içerisine, 4.22 g AgNO_3 eklenip manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmasıyla elde edildi.

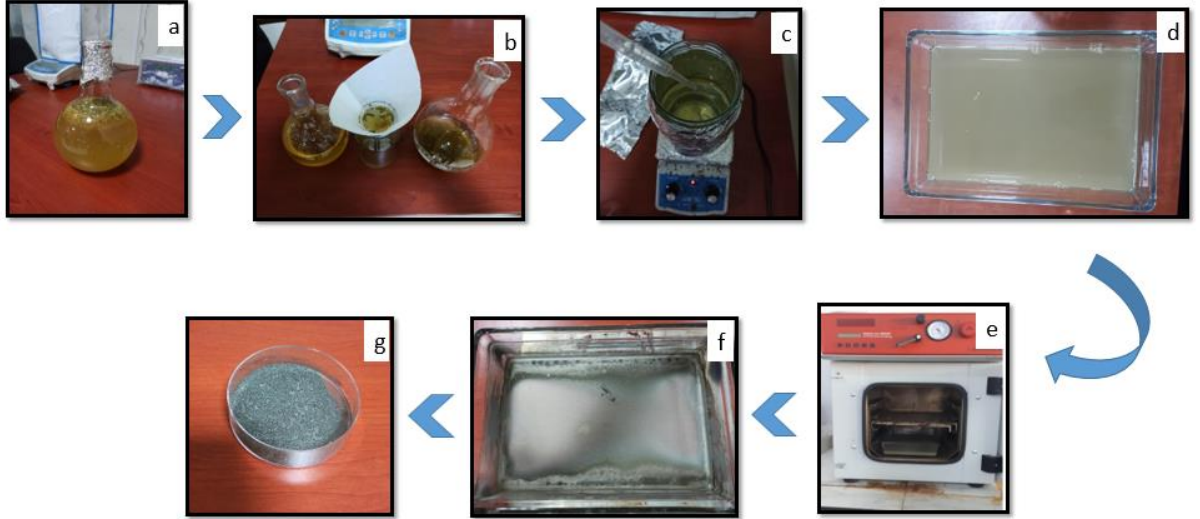
3.2.3 Yeşil Sentez ile Gümüş Nanopartikül Üretimi

Yeşil sentez ile enkapsüle gümüş eldesinde, bitki ekstraktı indirgeyici ajan olarak kullanılır. Çalışmada kullanılan ballıbabı özütünde bulunan biyomoleküller, Ag^+ iyonlarının Ag^0 indirgenmesinden sorumludur. Bu indirgeme Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Ag^+ iyonu kaynağı olarak da 0,1 molarlık gümüş nitrat kullanıldı. Yeşil sentezin gerçekleşmesi için gereken bitki özütü, saf su ve 0,1 molarlık gümüş nitrat çözeltisinin miktarı ise UV spektrofotometre ile belirlendi. AgNP’lerin spektral zirvelerinin 400-460 nm civarında olduğu bilinmektedir. UV spektrofotometre ile alınan ölçümler 3:6:1 (ekstrakt/saf su/ $AgNO_3$) ölçülerindeki absorbans değeri gümüş nanopartikülün başarıyla üretildiğini gösterdi.



Şekil 3.1. Gümüş iyonunun biyolojik olarak indirgenmesi

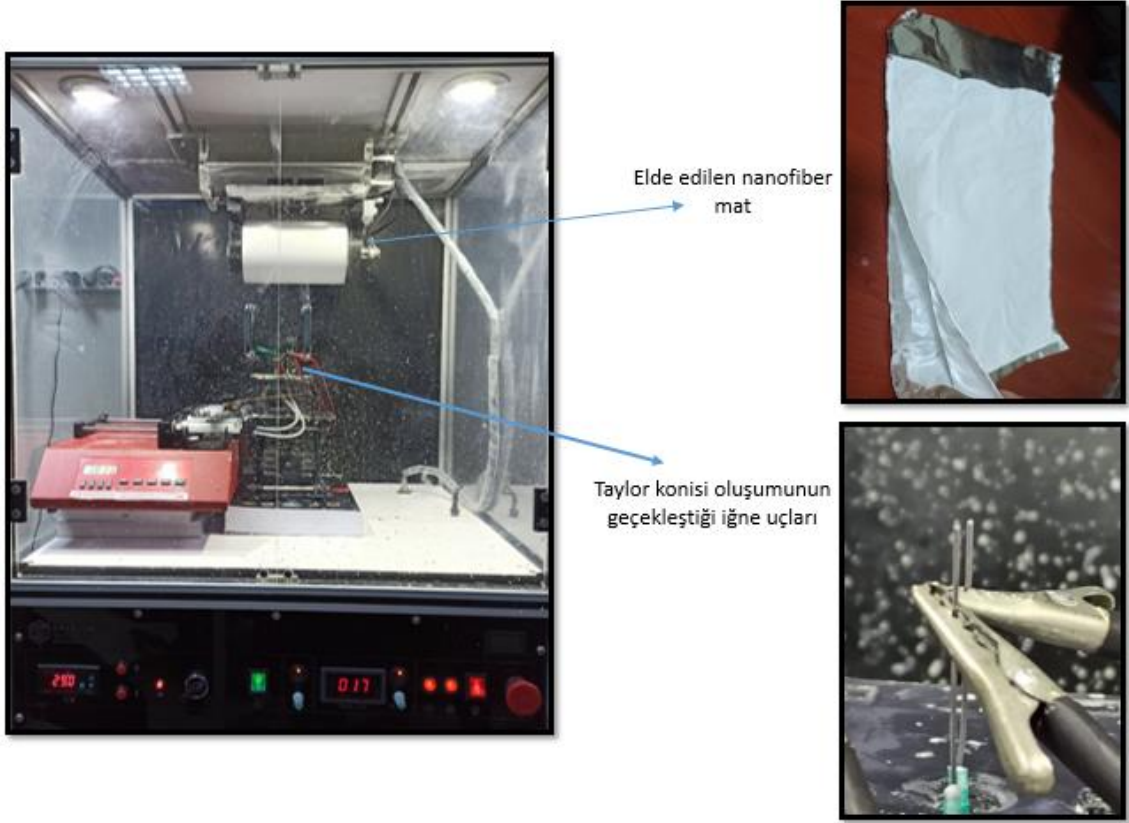
Bu bilgiler ışığında enkapsüle gümüş nanopartiküllerin sentezi için 150 ml ballıbabı bitki özütü ile 300 ml saf su manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmaya bırakıldı. Karıştırıcı çalıştırılmadan önce karışımın fotokimyasal reaksiyonlarını önlemek amacıyla ışık ile olan teması kesildi ve kavanoz folyo ile sarıldı. Ardından karıştırma işlemi başlatıldı. İşlem gerçekleştirilirken 50 ml 0,1 M’lık $AgNO_3$ çözeltisi damla damla olmak üzere çözeltiye ilave edildi. Karıştırma işleminden sonra çözelti manyetik karıştırıcıdan alınıp 24 saat kalmak kaydıyla karanlık ortamda bekletildi. 24 saat sonunda çözelti etüve konularak içindeki saf suyun buharlaşması sağlandı. Geriye kalan kurumuş ballıbabı özütü gümüş nanopartiküller kazıma işlemi sonucunda elde edildi. Şekil 3.2’de enkapsüle gümüş nanopartikül üretim aşamaları sırasıyla gösterilmiştir.



Şekil 3.2. *Ballıbaba* özütünden enkapsüle gümüş eldesi aşamaları a)Bitki özütü hazırlama b)Bitki özütünün filtrasyon işlemi c) 3:6:1 (ekstrakt/saf su/ AgNO_3) oranlarındaki solüyonu hazırlama d)Solüsyonda gümüş oluşumuna bağlı renk değişimi e)Saf suyun buharlaştırılması için etüv işlemi f) Kurutulmuş solüsyon g)Elde edilen enkapsüle gümüş nanopartiküller

3.2.4. Nanofiber Üretimi

Nanofiber üretimi için elektro-çekim yöntemi kullanıldı. Üretim Necmettin Erbakan Üniversitesi Biyomedikal Laboratuvarı'nda bulunan elektro-çekim cihazı ile gerçekleştirildi. Cihaz kademeli olarak voltaj artışı yapabilen yüksek voltajlı güç kaynağı, çözelti akış hızını ayarlayan şırınga pompası ve tek eksen hareketine sahip döner silindir toplayıcıdan oluşmaktadır. Toplayıcının bu özellikleri nanofiber sarımının daha homojen olmasını sağlar. Cihaz çalıştırıldığında uç kısımları düz bir şekilde kesilen metal iğne ucu ve toplayıcı arasında gerilim oluşur. İğne ucunda bulunan solüsyon yüzey geriliminden dolayı küresel bir biçimdedir. Yeterli seviyede voltaj uygulandığında, damlacık elektrikle yüklenir ve yüzey gerilimine karşı elektrostatik tepki kuvveti oluşturur. Bu etki-tepki kuvvetleri sonucunda damlacık koni (Taylor konisi) oluşturur. Bu aşamada uygulanan voltaj değeriyle, elektrostatik kuvvetler yüzey gerilim kuvvetlerini aşar ve Taylor konisinin uç kısmından polimer jeti püskürmeye başlar(Şafak, 2016). Elektro-çekim düzeneği ve elde edilen nanofiber Şekil 3.3.'de verilmiştir.



Şekil 3.3. Elektro-çekim düzeneği

3.2.4.1 Solüsyon Hazırlama

Elektro-çekim yöntemi için öncelikle polimerik solüsyon hazırlanmalıdır. Bu çalışmada 3 çeşit polimerik solüsyon hazırlanmıştır. Elektro çekim PLGA nanofiberleri üretimi için gereken solüsyon, ağırlıkça %50:%50 DMF / DCM ve %20 PLGA olmak üzere hazırlandı.

Enkapsüle gümüş katkılı PLGA nanofiberleri üretmek için PLGA çözeltisine, enkapsüle gümüş nanopartiküller eklendi. Bu amaçla, DCM ve DMF çözeltilerine enkapsüle gümüş nanopartiküller PLGA oranının %1'ine eşdeğer olacak miktarda ilave edildi. Ardından çözelti ultrasonik bir karıştırıcı ile karıştırılarak nanopartiküllerin dağılımı sağlandı. Daha sonra çözeltiye PLGA eklendi ve homojenlik sağlamak için manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Bu işlemler sonrasında çözelti kullanıma hazır hale geldi.

Saf gümüş katkılı PLGA nanofiber üretiminde gereken solüsyon ise enkapsüle gümüş nanopartikül yerine PLGA oranının %1'ine eşdeğer olacak miktarda gümüş tozu kullanılarak hazırlandı.

Bu çalışmada 12 ml'lik, ucu düz kesilmiş çelik iğneli enjektörler kullanıldı. İçerisinde solüsyon bulunan iğneler elektro eğirme cihazındaki şırınga pompasına

yerleştirildi. Ardından güç kaynağından gelen pozitif uç iğne ucuna bağlandı. Daha sonra parametreler ayarlanarak elektro-çekim nanofiber üretimi gerçekleştirildi. Çizelge 3.3’de her bir nanofiber için kullanılan üretim parametreleri verilmiştir.

Çizelge 3.3. Elektro çekim işlemi için uygulanan üretim parametreleri

Parametreler	PLGA Nanofiber	AgNP/PLGA Nanofiber	BB-eAgNP/PLGA Nanofiber
Voltaj (kV)	15-20	20-25	23-28
Çözelti akış hızı (ml/saat)	0.4	0.3	0.2
İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe (cm)	15	13	13

3.2.5. Ballıbaba Özütüyle Yüzey Kaplaması

Üretilen saf PLGA nanofiber spreyleme yoluyla kaplandı. Spreyleme işleminde *ballıbaba* bitki özütü kullanıldı. SEM, FTIR gibi karakterizasyon çalışmalarıyla yapılan kaplama işlemi analiz edildi.

3.2.6. Üretilen Nanofiberlerin Sütüra Eğrilmesi

4 çeşit nanofiberin elde edilmesiyle üretim işlemi tamamlandı. Üretilen nanofiberler istenilen boyutta kesilerek bir ucu sabitlenip diğer taraftan eğrildi. Bu işlemler sonucunda sütür eldesi gerçekleşti.

3.2.7. Elektro-çekim Nanofiberlerin Karakterizasyonu

Malzeme karakterizasyon testlerinden FE-SEM, TEM, FTIR, XRD, TGA, temas açısı ölçümleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi ’nde (BİTAM) gerçekleştirildi.

3.2.7.1. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM)

Üretilen nanofiberlerin ve nanofiber sütürların yüzey morfolojisi ve çap dağılımı FESEM cihazı ile belirlendi. Ölçüm ZEISS GeminiSEM 500 marka/model cihaz ile gerçekleştirildi. Cihaz numuneye gönderilen elektron demetinin, numunenin yüzeyindeki etkileşiminin dedektörler vasıtasıyla sinyal olarak toplaması ve görüntüye çevirmesi prensibine dayanır. Analiz, yalıtkan olan numunenin yüzeyi elektron etkileşimini sağlamak için iletken malzeme ile kaplandıktan sonra gerçekleştirildi. Her bir nanofiber

için 5.00X, 20.00X, 50.00X, 100.00X ve 150.00X büyütme oranlarında görüntüler alındı. Çap ölçümü ise yaklaşık 60 noktadan alınarak IMAGE-J programı ile yapıldı.

3.2.7.2. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM)

Morfolojik yapının detaylı incelenmesi ve polimer matris içine gömülmüş nanopartiküllerin doğrudan görüntülenebilmesi için TEM analizi yapıldı. Analiz Zeiss – EM900 marka/model cihaz ile gerçekleştirildi. Bu analiz yüksek voltaj altında hızlandırılmış elektronlar kullanarak numunenin iç yapısının incelenmesi prensibine dayanır. Analiz sonucunda her bir numune için belirli büyütme oranlarında görüntüler alındı.

3.2.7.3. Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Üretilen nanofiberlerin içerdiği fonksiyonel grupların analizi için FTIR ölçümü gerçekleştirildi FTIR ölçümü Thermo Scientific – Nicolet iS20 marka/model cihaz ile yapıldı. FTIR ölçümü $500-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında gerçekleştirildi. Ölçüm, kızıl ötesi (IR) ışınlar maruz kalan numunenin içerdiği molekül veya atom bağlarının absorpsiyon spektrumunun analizi temeline dayanır.

3.2.7.4. X-Işını Kırınımı (XRD)

Malzemelerin kristal yapısını belirlemek amacıyla $2\theta = 10-80^\circ$ arası kırınım açılarında XRD ölçümü gerçekleştirildi. Ölçüm için PANalytical /EMPYREAN marka/model cihaz kullanıldı. Bu ölçüm, x ışınlarının kırınım deseninden kristal yapıyı analiz etme esasına dayanır. Her kristal türü için alınan kırınım deseni farklıdır.

3.2.7.5. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Üretilen malzemelerin termal özelliklerini belirlemek için termogravimetri analizi yapıldı. Termal özellikler Setaram – Labsys Evo marka/model cihaz ile incelendi. Test $25\text{ }^\circ\text{C}$ ile başlayıp $500\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığa çıkılarak gerçekleştirildi. Isı artmasına malzemenin kütleli olarak verdiği cevabın ölçülmesi esasına dayanır. Test sonucu elde edilen grafik malzemenin saflığı, bozunma kinetiği ve termal davranışını açıklar (Uzunlar, 2019). Sırasıyla Saf PLGA, BB-PLGA, BB-eAgNP/PLGA ve AgNP/PLGA malzemeleri 1.72, 1.64, 3.25 ve 1.07 mg olarak kullanıldı.

3.2.7.6. Antibakteriyel Test

Bakteri

Çalışmada kullanılan *Escherichia coli* 25922, *Staphylococcus aureus* 29213, bakterileri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi.

Besiyeri

Bakterilerin aktifleştirilmesi için Miller-Hinton agar ve antibakteriyel etki testleri için de Miller-Hinton Broth besiyerleri kullanıldı.

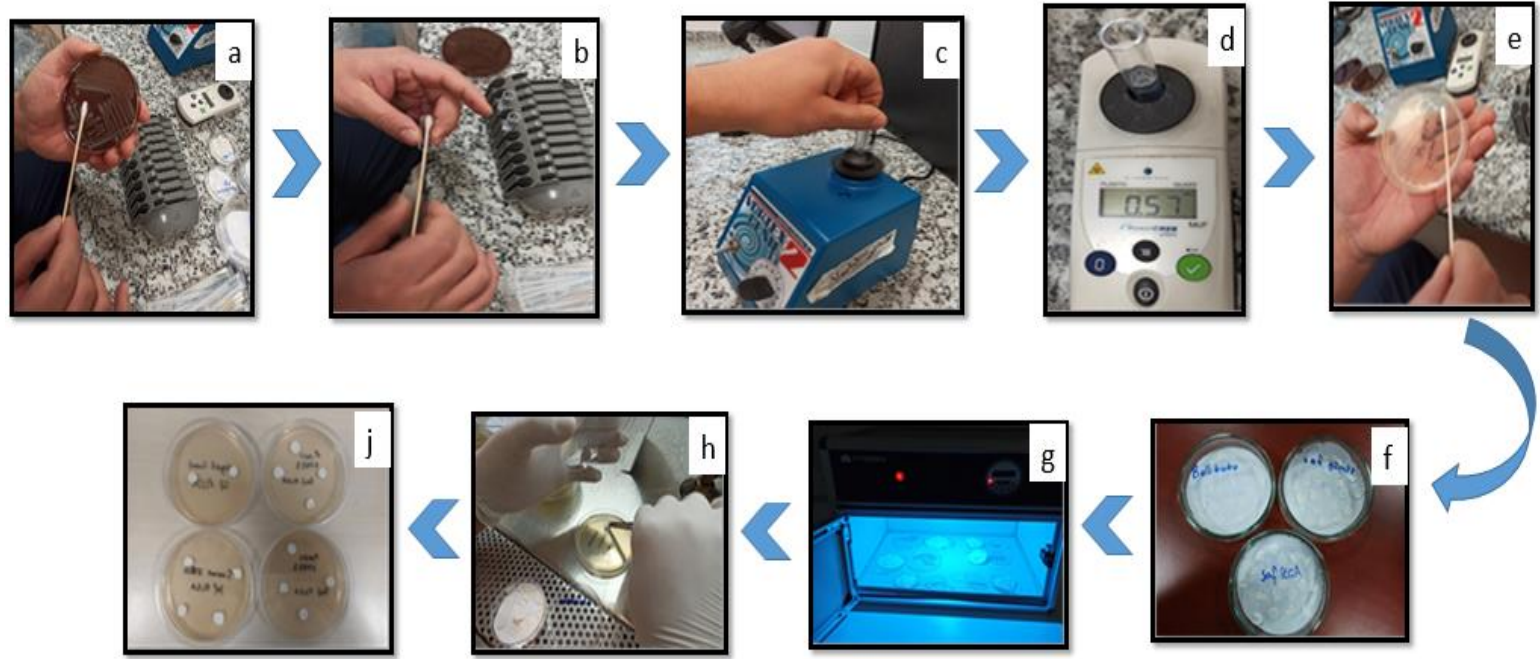
Antibakteriyel etki testinin yapılışı

Agar disk difüzyon metodu kullanılarak, üretilen BB-eAgNP, nanofiber mat ve sütürların antibakteriyel özellikleri test edildi. Test için kullanılan bakteri suşları, 37°C'de 180 rpm'de McFarland 0.5-0.6 arasında olacak şekilde inkübe edildi. Hazırlanan bakteriler, eküvyon çubuğu yardımıyla Miller-Hinton agar üzerine yayıldı.

BB-eAgNP'lerin antibakteriyel aktivitesinin belirlenmesi için 1 ml'lik saf su içerisinde 5 mg enkapsüle gümüş nanopartiküller çözündürüldü. Ardından filtre kâğıtları çapı 1 cm olacak şekilde kesildi. Kesilen filtre kağıtlarına, hazırlanan enkapsüle gümüş solüsyonu emdirildi. Daha sonra bu numuneler sterilize edilerek agar plaklara ekim için uygun hale getirildi.

Nanofiber malzemelerin antibakteriyel aktivitesinin belirlenmesi için ise nanofiber matlar çapları 1 cm, sütürlar ise 1-3 cm arası uzunlukta kesildi. Kesilen nanofiber mat ve sütürlar UV dezenfektan cihazında bekletilerek steril hale getirildi ve agar plak üzerine yerleştirildi.

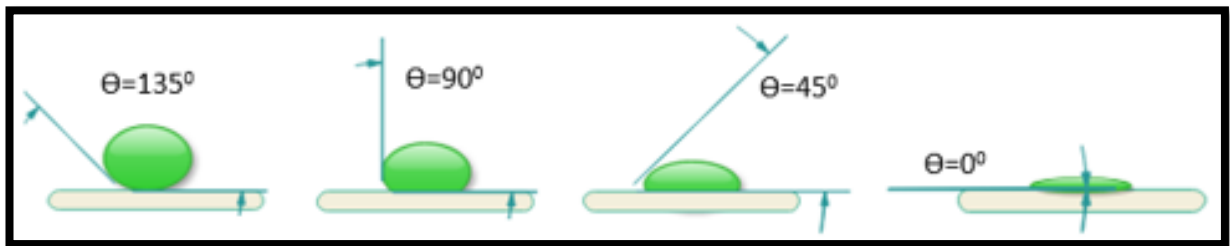
Hazırlanan numunelerin agar plaklarına ekimi sonrası petriyerler 24 saat 37 °C inkübe edildi ve oluşturdukları inhibasyon bölgelerine bakılarak antibakteriyellik özellikleri kıyaslandı. Saf PLGA, BB-PLGA, AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber mat ve sütürlar ile BB-eAgNP 'ler 2 farklı bakteri şusunda test edildi. Bununla birlikte her malzemenin negatif kontrol plaklarına ekimleri yapılarak kontamine olma durumları kontrol edildi. Negatif kontrol plaklarında bakteri üremesi görülmemesi beklenir. Bu durum malzemenin sterilize olduğunun dolayısıyla bakteri suşlarına konulduğunda sağlıklı ölçüm yapılabileceğinin göstergesidir. Şekil 3.4'de nanofiber matlarda antibakteriyel etki testi için gerçekleştirilen işlemler adım adım verilmiştir.



Şekil 3.4. Antibakteriyel etki testi aşamaları a) Aktive edilmiş bakteri suşu b),c),d) McFarland 0.5-06 aralığında hazırlanması e) Agar plak üzerine bakteri yayma işlemi f) Nanofiber matların uygun formda kesilmesi g) Sterilizasyon işlemi h) Numunelerin agar plak üzerine ekimi j) İnkübasyona hazır olan nanofiber matlar

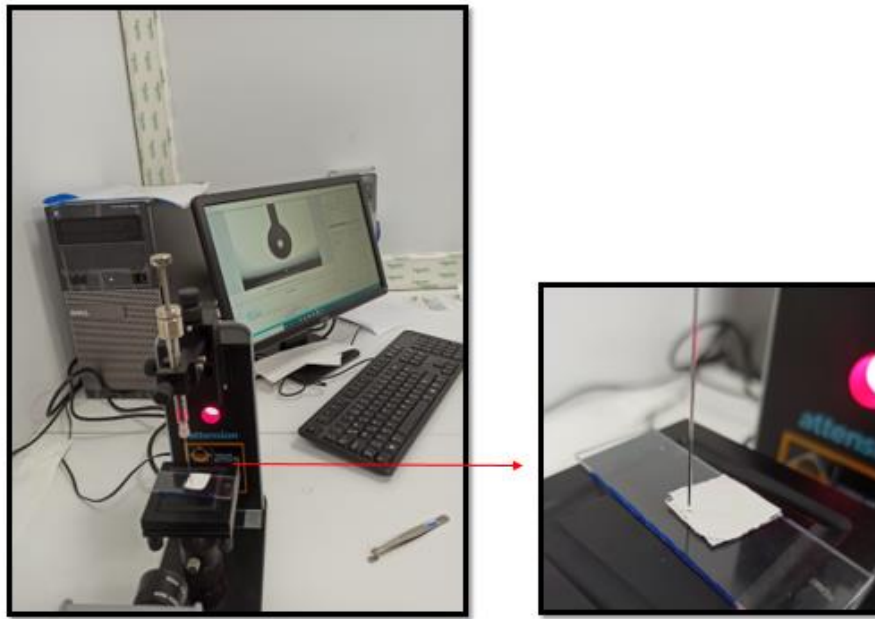
3.2.7.7. Temas Açısı

Üretilen malzemelerin yüzey ıslanabilirliği analizi için temas açısı ölçümü yapıldı. Bu ölçüm malzeme üzerine damlatılan sıvı yardımıyla katı, sıvı ve gaz fazları arasındaki damlacığın yayılma durumuna göre belirlenir. Yayılım malzeme ve damlacık arasındaki kuvvet (adezyon) büyüklüğü ve damlacığı oluşturan moleküller arasındaki çekim kuvveti (kohezyon) büyüklüğüne bağlıdır. Damlacığa teğet olan doğru eğimi açısı $\theta < 90^\circ$ ise yüzeyler hidrofilik özellikler gösterirken, temas açısı $\theta > 90^\circ$ olması durumunda yüzeyler hidrofobik özellikler gösterir. Ayrıca temas açısı $\theta = 0-5^\circ$ arasında olan malzeme süperhidrofil, $\theta > 150^\circ$ olan malzemeler ise süperhidrofob olarak tanımlanır (Erayman & Korkmaz, 2017).



Şekil 3.5. Temas açısı ölçümü şematik gösterimi

Bu bilgiler kapsamında çalışmada Şekil 3.6'da gösterilen Biolin Scientific Attension – Theta Lite cihazı ile ölçümler gerçekleştirildi. Nanofiber yüzeyde 5 μ l damıtılmış su ile damlacık oluşturuldu. Sıvı ve katı fazlar arasında damlacığın yayılma durumuna göre bir dizi fotoğraf alınarak yüzeyin temas açısı ölçüldü. Her numune 3 kez test edildi ve ortalama değerler belirlendi.



Şekil 3.6. Temas açısı cihazı ve ölçümü

3.2.7.8. Biyobozunurluk Testi

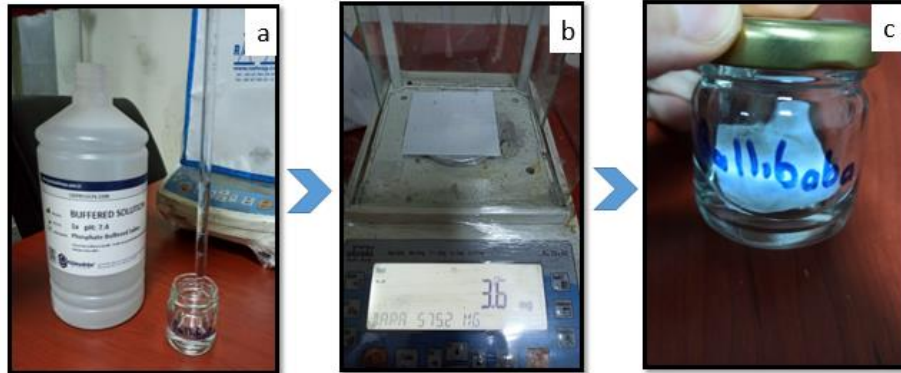
Nanofiberler mat ve sütürların biyolojik bozunma çalışmaları fosfat tampon solüsyonu ile gerçekleştirildi. Fosfat tampon solüsyonu insan vücut sıvılarının iyon konsantrasyonuna, ozmolaritesine ve pH'ına benzerliği ile değerli bir tampon çözeltilisidir. İnsan solüsyonları için izotoniktir. Bu nedenle biyolojik, tıbbi veya biyokimyasal araştırmalarda hücre hasarına, toksisiteye veya istenmeyen çökelmeye neden olma olasılığı daha düşüktür. Bu avantajlarıyla özellikle biyolojik uygulamalar için kullanışlı bir tampondur.

Nanofiber matlar 3x3 boyutlarında, sütürlar ise 3 cm uzunluğunda kesilerek numunelerin ilk ağırlık ölçümleri alındı. Ardından numuneler 15 ml PBS içinde sabit sıcaklıkta (37 °C) 48 gün boyunca bozunmaya tabi tutuldu. Ağırlık kaybını belirlemek için belli periyotlarda numuneler çıkarıldı.

Nanofiber üzerindeki su filtre kâğıdı ile absorbe edildi ve sabit ağırlığa kadar kurutuldu. Kuruyan numunelerin ağırlıkları ölçüldü. Her numune için 2 kopya kullanıldı. İşlemler sonucunda denklem (1) kullanılarak yüzde ağırlık kaybı belirlendi.

$$\text{Ağırlık kaybı (\%)} = \left(\frac{G_i - G_s}{G_i} \right) \times 100 \quad (1)$$

Burada G_i elektroçekim nanofiberin ilk ağırlığıdır. G_s ise kurutulmaya bırakılıp sabit ağırlığa ulaşan nanofiber ağırlığıdır.



Şekil 3.7. Biyobozunurluk testi için nanofiber mat numunesinin hazırlanması a)15 ml PBS sıvısı hazırlanması b)Numunenin ilk ağırlığının belirlenmesi c)Numunenin PBS içine atılıp bozunmaya bırakılması

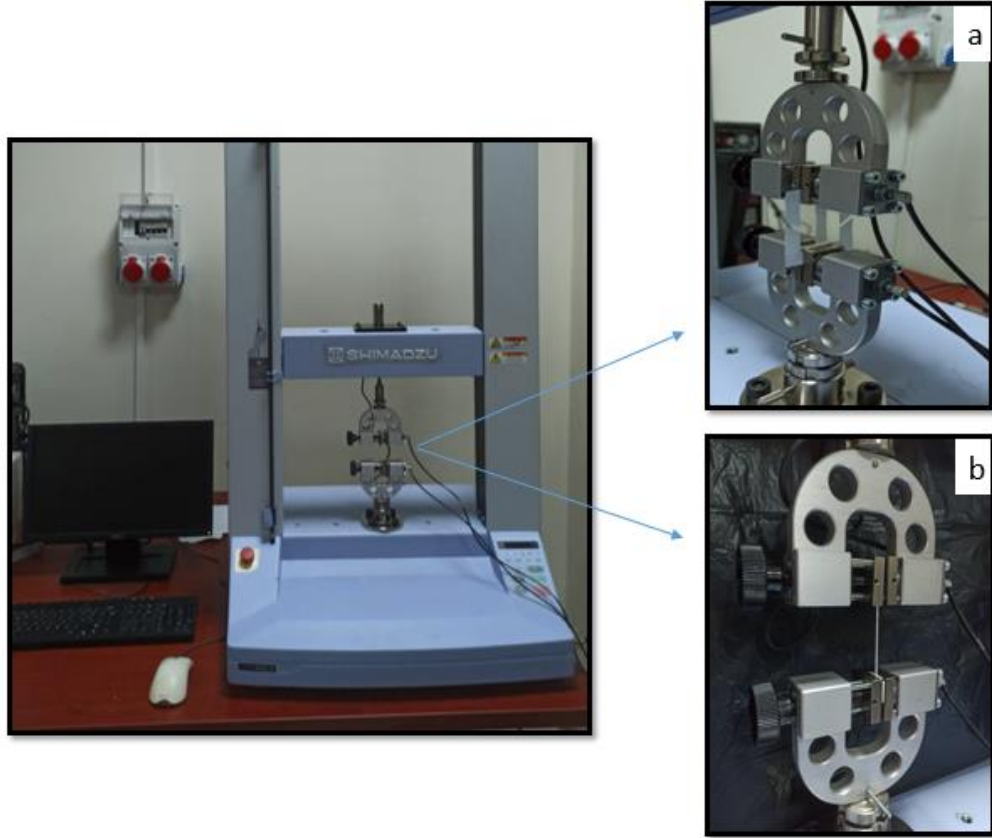
Bozunma sonucunda nanofiberlerin morfolojisinde meydana gelen gelen değişimleri gözlemlemek için Fe-SEM görüntüsü alındı. Ardından AgNP ve BB-eAgNP/PLGA katkılı PLGA nanofiber matlarda bozunmaya bağlı gerçekleşen gümüş salınımını değerlendirmek için UV spektrofotometri ölçümleri alındı. Ölçümler bozunmanın gerçekleştiği PBS sıvısının saf su ile seyreltilmesiyle hazırlanan numuneler üzerinden gerçekleştirildi.



Şekil 3.8. UV-vis ölçümleri için hazırlanan numuneler

3.2.7.9.Mekanik Test

Malzemenin mekanik özelliklerini belirlemek için çekme testi gerçekleştirildi. Şekil 3.9’da Shimadzu, AGS-X marka/model çekme cihazı verilmiştir. Bu test statik yük altında malzemenin elastik ve plastik davranışını belirler. Test edilecek numune çekme çenelerine yerleştirilerek kuvvet uygulanır. Bu kuvvet altındaki davranışı ile malzemenin gerilim, uzama ve elastikiyeti belirlenir.



Şekil 3.9. Çekme testi düzeneği a)Nanofiber mat b)Nanofiber suture

Üretilen 4 çeşit elektro-çekim nanofiber mat ve suturelar her birinden 3’er tane olacak şekilde 1x5 cm ölçülerinde kesilerek hazırlandı. Nanofiberler için kalınlık ve boy, nanofiber suturelar için ise çap ve boy ölçüleri belirlendi. Ardından malzemelerin çekme çenelerinden kaymasını ve malzemenin çenelerce ezilip kopmasını engellemek için çift taraflı bant ve çerçeve kullanılarak ölçüm gerçekleştirildi. Çekme testi 5 mm/dk hızda ve oda sıcaklığında gerçekleşti. Şekil 3.10’da çekme testi için hazırlanan nanofiber mat ve nanofiber suture numuneleri verilmektedir.

Çekme testi sonrası nanofiber sutureların SEM görüntüleri alınarak kopmanın gerçekleştiği kısmın morfolojik detayı ve liflerin çekme kuvveti altındaki şekil değişim özellikleri incelendi.



Şekil 3.10. Çekme testi için hazırlanan numuneler a)Nanofiber mat b)Nanofiber suture

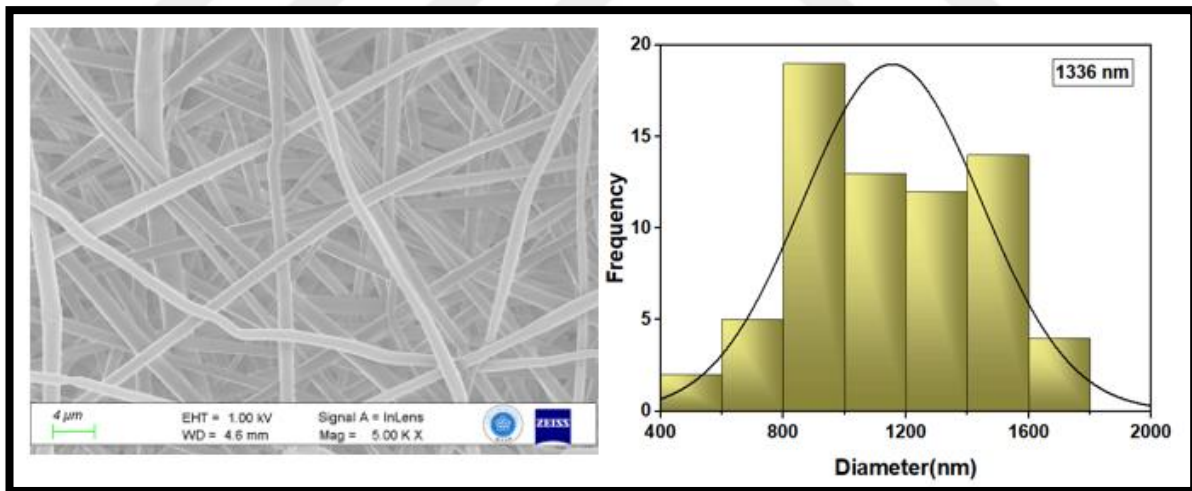
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM)

Üretilen nanofiber mat ve nanofiber sutureların morfolojik detayı FESEM/SEM ile incelendi. Elde edilen görüntüler liflerin yapısı, dağılımı, pürüzlülüğü ve çapı hakkında bilgi vermektedir.

4.1.1.Nanofiberlerin FESEM Analizi

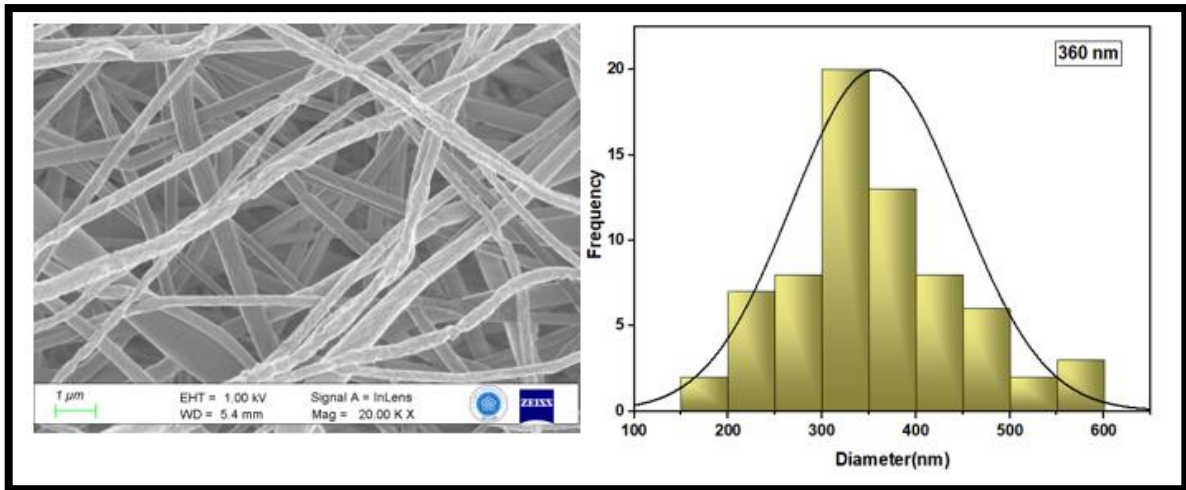
4.1.1.1. Saf PLGA Nanofiber



Şekil 4.1. PLGA nanofiber matların Fe-SEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği

%20 (a/h) oranında PLGA içeren nanofiberin Fe-SEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği Şekil 4.1'de verilmiştir. Görüntü incelendiğinde silindirik kesitli, sürekli, pürüzsüz lifler olduğu ve oluşan liflerde eser miktarda boncuk varlığı gözlemlendi. 400-1800 aralığında lif çaplarına sahip olan nanofiberlerin ortalama lif çapı 1336 nm olarak ölçüldü.

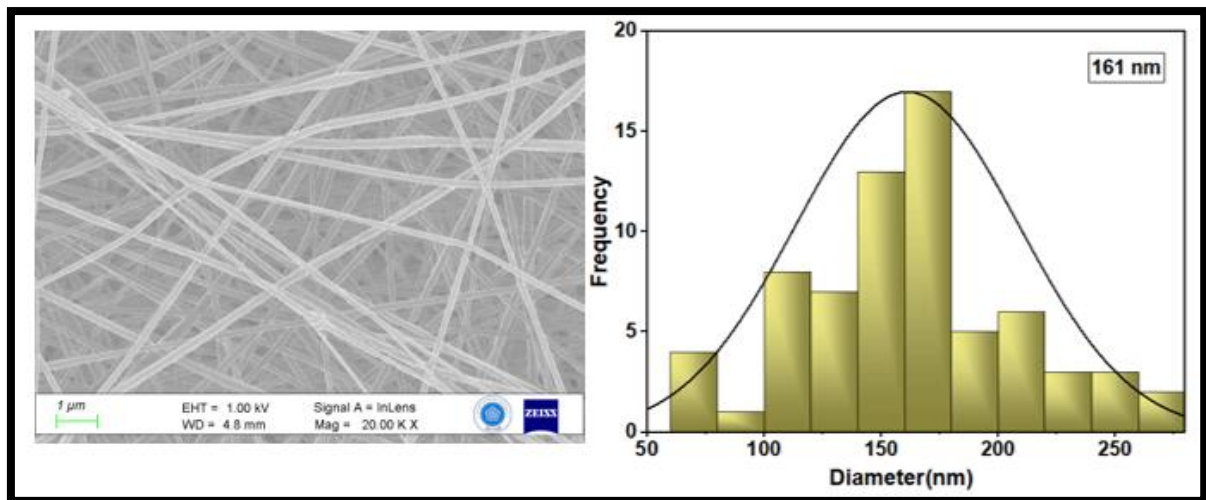
4.1.1.2. Kaplanmış PLGA Nanofiber



Şekil 4.2. BB-PLGA nanofiber matların Fe-SEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği

Saf PLGA nanofiberi ballı baba bitki özütüyle spreyleyerek elde edilmiş BB-PLGA nanofiberin FE-SEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği Şekil 4.2.'de verilmiştir. Spreyleme işlemi lif yapısında pürüzlülük meydana getirdi. Elde edilen nanofiberler silindirik kesitli, pürüzlü ve sürekli liflerden oluşmuştur. Ortalama lif çapı 360 nm olarak hesaplandı. Nanofiber üretiminden sonra gerçekleştirilen spreyleme işlemi lif çapı üzerinde etkili değildir.

4.1.1.3. Saf Gümüş Katkılı PLGA Nanofiber

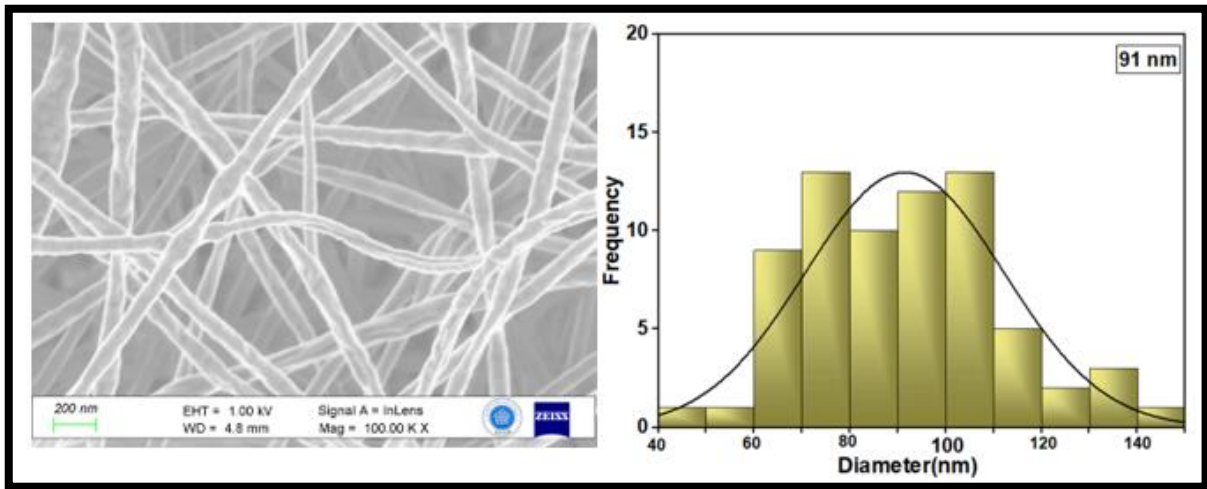


Şekil 4.3. AgNP/PLGA nanofiber matların Fe-SEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği

%1 saf gümüş katkılı PLGA nanofiberin FESEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği Şekil 4.3.'de verilmiştir. Fe-SEM görüntüleri incelendiğinde lif çaplarında meydana

gelen düşüş dikkat çekmektedir. Gümüş katkısının iletkenliği artırması lif çapını azaltmıştır(Munteanu, Aytac, Pricope, Uyar, & Vasile, 2014). Bu durum Angamma ve ark. (2011) tarafından elektrospun jet etrafındaki yüzey yükünün dağılımı ve sıvının yüzeyi boyunca teğetsel elektrik alanındaki değişimi ile açıklanmıştır(Angamma & Jayaram, 2011). Lif çapları 65-275 nm arasında dağılım göstermektedir. Ortalama çap ise 161 nm'dir.

4.1.1.4. Enkapsüle Gümüş Katkılı PLGA Nanofiber



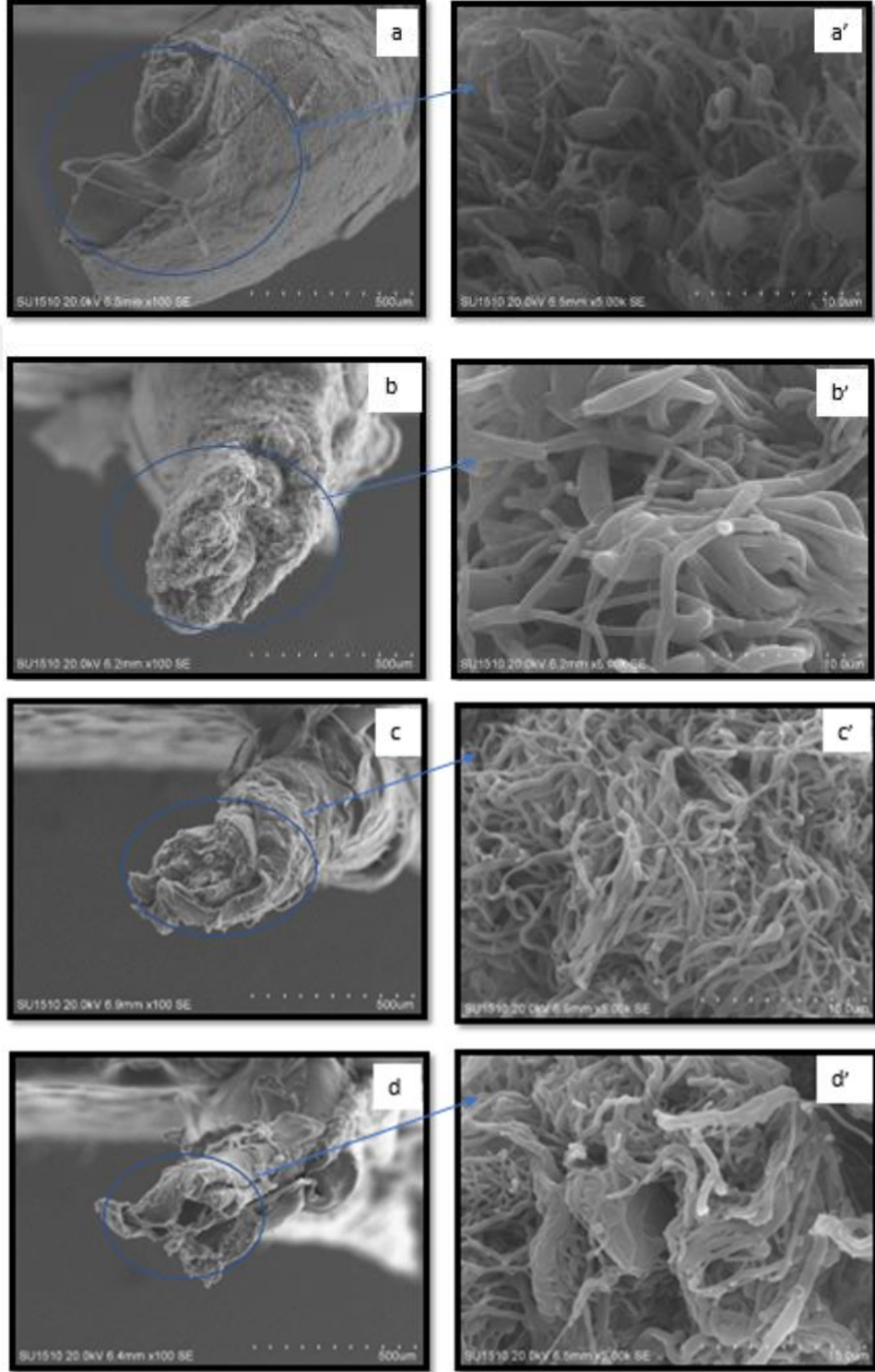
Şekil 4.4. BB-eAgNP nanofiber matların FeSEM görüntüsü ve çap dağılım grafikleri

%1 enkapsüle gümüş katkılı PLGA nanofiberlerin FESEM görüntüsü ve çap dağılım grafiği şekil 4.4.'de verilmiştir. Lifler pürüzlü ve sürekli yapıya sahiptir. Lif morfolojisindeki pürüzlü yapı, hücre bağlanmasını ve hücrelerinin çoğalmasını destekler(Kim, Kim, Ryu, Ki, & Park 2016). Enkapsüle gümüş katkısıyla lif çapında belirgin bir azalma meydana getirmiştir. Ortalama lif çapı yaklaşık 91 nm'dir. Saf gümüşe kıyasla ballıbaba bitki özütüyle enkapsülasyondan kaynaklandığı düşünülen iletkenlik artışı daha düşük çapta lifler elde edilmesini sağlamıştır.

4.1.2. Nanofiber Sütürlerin SEM Analizi

Şekil 4.5'de her nanofiber sütür için çekme sonucu kopan yüzeyler ve kopan yüzeyinin karşı kesitinden alınan SEM görüntüleri verilmektedir. Sırasıyla PLGA, BB-PLGA, AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütürler için verilen SEM görüntüleri incelendiğinde Şekil 4.5.a'da saf PLGA nanofiber sütürün boncuklu yapısı görülmektedir. Boncuk oluşumunun mukavemeti düşürdüğü bilinmektedir. Düşük

mukavemet değerinde kopma gerilimi az olduğundan kuvvete bağlı fiber yapısında gerçekleşen morfolojik değişimler de azdır. Şekil 4.5.b'de yzey kaplaması gerçekleştirilen BB-PLGA nanofiber svtur verilmektedir. Yapılan ekme testi sonucunda en az mukavemete sahip olduğu belirlenen bu svturda, kopma gerilimi değeri az olduğu için kopma sonrası fiberlerde gvrvlene swnme gvrvlntvsu de en azdır.

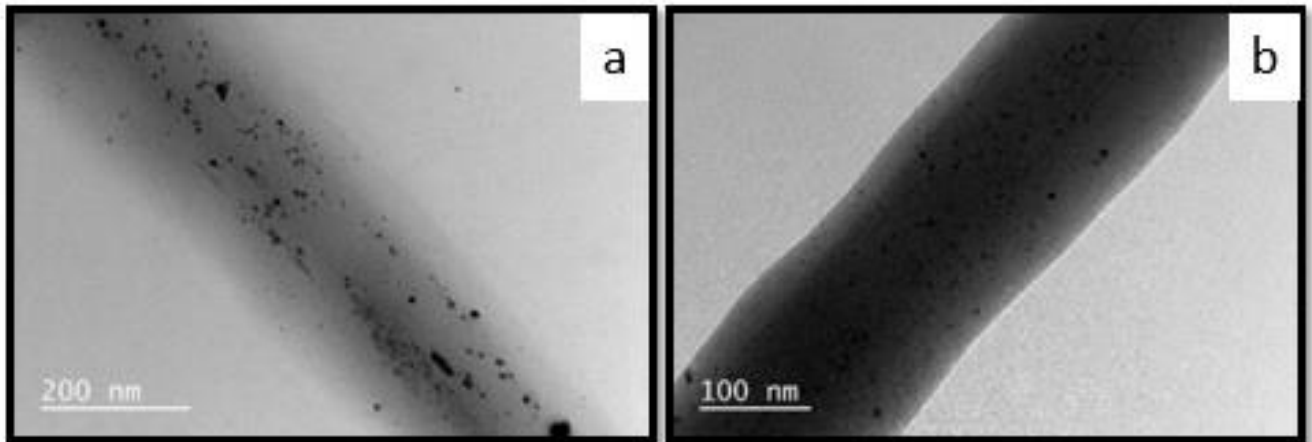


Şekil 4.5. Sem gvrvlntvleri a)Saf PLGA Nanofiber Svtur b) BB-PLGA Nanofiber Svtur c) AgNP/PLGA Nanofiber Svtur d) BB-eAgNP/PLGA Nanofiber Svtur

Şekil 4.5.c’de AgNP/PLGA nanofiber sütünun SEM görüntüleri verilmektedir. Buna göre mukavemet değerinin en yüksek olduğu AgNP/PLGA nanofiber sütünun kopma gerilmesi ve kopma sonrası fiberlerde görülen morfolojik değişim en fazladır. Yüksek kopma gerilimi değeri, kopan fiberlerde sünme görünümü oluşturmaktadır. Nispeten yüksek mukavemetli bir diğer sütün BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütünun da kopma sonrası fiberlerde sünme görünümü mevcuttur. Şekil 4.5.d’de BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütünun kopan yüzeyinin morfolojik detayı verilmiştir.

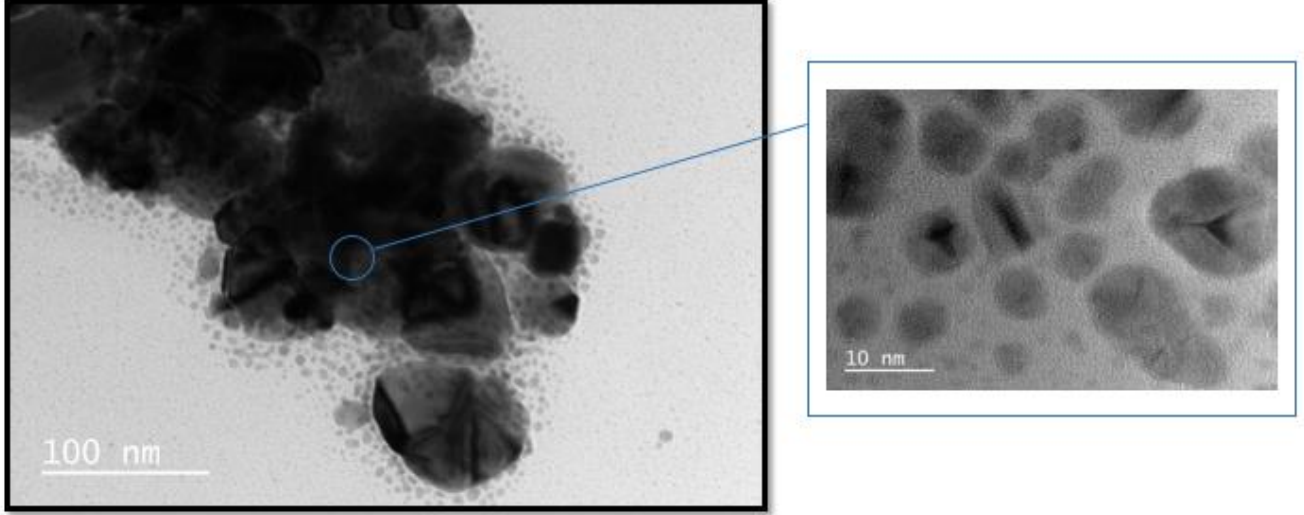
4.2. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) Analizi

Gümüş nanopartiküllerin yalın halde agregasyon oluşturduğu bunun da toksisiteye neden oluğu bilinmektedir. Bu durumu önlemek için AgNP ve BB-eAgNP, PLGA içine gömüldü. Polimer matris içindeki gömülü gümüş nanopartiküllerin doğrudan görselleştirilmesi ve üretilen BB-eAgNP’lerin şekil, boyut, dağılım ve morfolojisini belirlemek için TEM kullanıldı.



Şekil 4.6. TEM Görüntüleri a) AgNP/PLGA nanofiber b)BB-eAgNP/PLGA nanofiber

Şekil 4.6.a ve 4.6.b de sırasıyla AgNP/PLGA nanofiber ve BB-eAgNP/PLGA nanofiberlerin TEM görüntüleri verilmiştir. Görüntüler incelendiğinde AgNP ve BB-eAgNP’lerin liflerin içine rastgele dağıldığını görülmektedir. Böylece gümüş nanopartiküllerin kümelenmesi önlenmiş ve stabilizasyonunu daha uzun süre koruması sağlanmıştır(Renu, Shivashangari, & Ravikumar, 2020). Ayrıca polimer matrise gömülen gümüş nanopartiküller malzemeye antibakteriyel özellik kazandırır ve biyobozunur bir polimer olan PLGA’nın bozunma sürecinde gümüş salınımı gerçekleştirmesi yönüyle de antibakteriyel etkisini artırır(Khalil, Fouad, Elsarnagawy & Almajhdi, 2013).



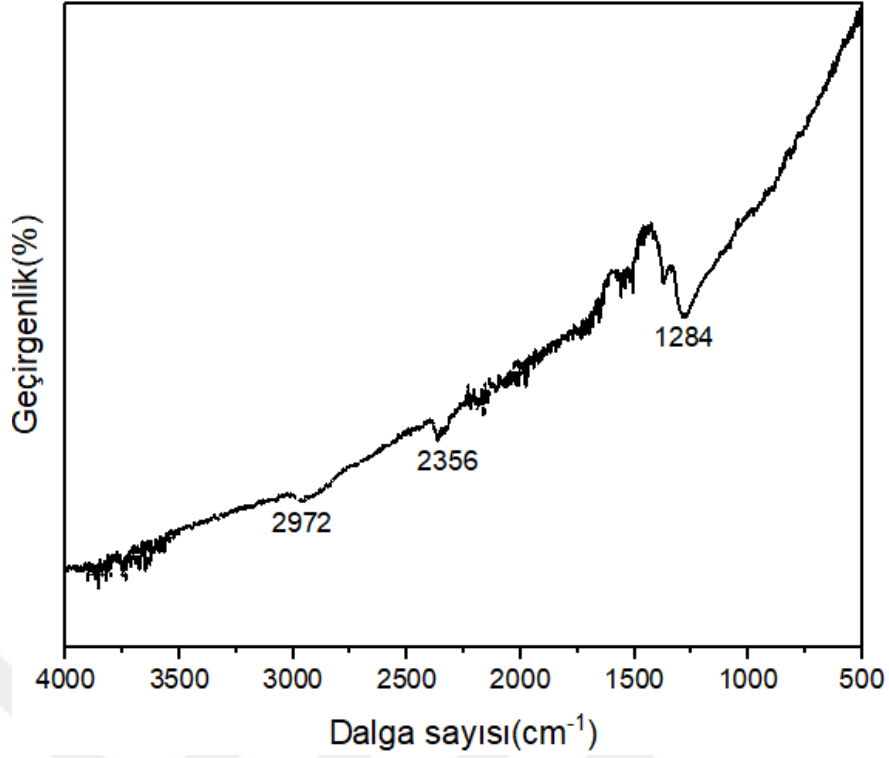
Şekil 4.7. BB-eAgNP'lerin TEM görüntüleri

Şekil 4.7.'de üretilen BB-eAgNP'lerin TEM görüntüleri verilmiştir. TEM görüntülerinde açık gri görüntüler BB-eAgNP'lerin bitki biyomolekülleri tarafından enkapsüle edildiğini ve çekirdek-kılıf yapısı oluşturduğunu gösterir (Pandey, Goswami, & Nanda, 2012). Enkapsülasyon işlemi, üretilen gümüş nanopartiküllerin büyüme ve aglomerasyon davranışlarını kontrol etme yönüyle avantaj oluşturmaktadır (Ediz). Üretilen BB-eAgNP'lerin farklı boyutlarda ve homojen olmayan bir dağılım sergilediği görülmektedir. Enkapsüle gümüş nanopartiküllerin neredeyse küresel yapıda ve 3 ile 80 nm boyutlarında olduğu söylenebilir.

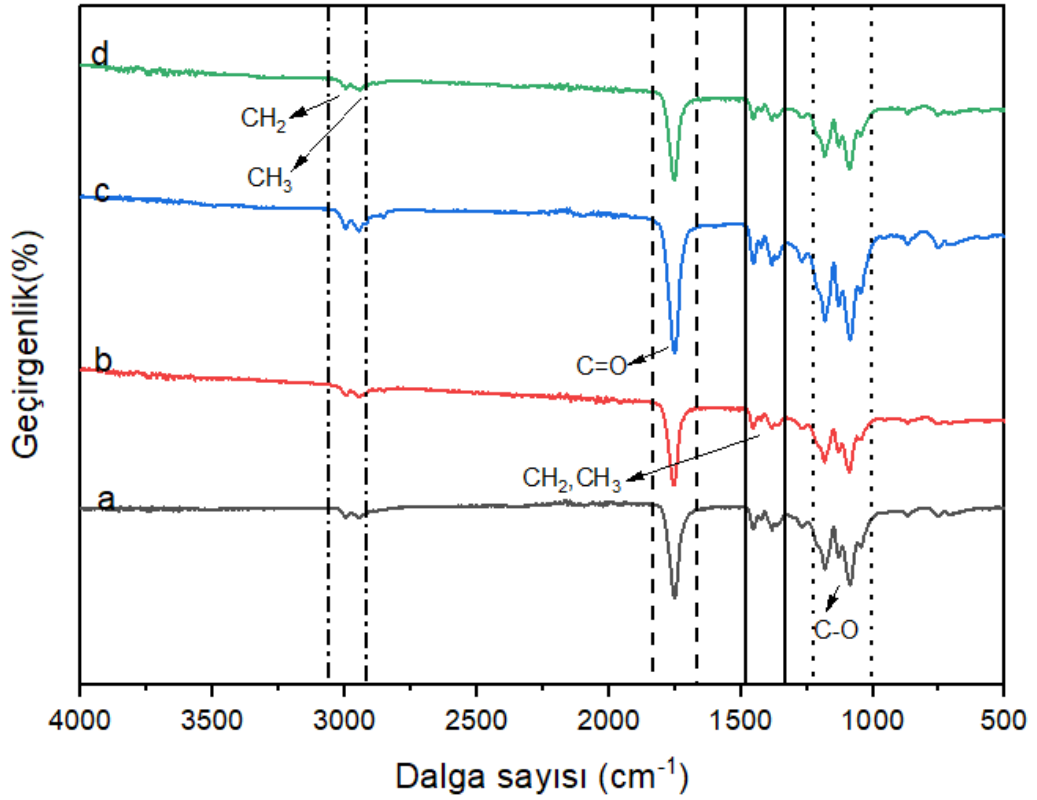
4.3. Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

Fonksiyonel grupların tespiti için gerçekleştirilen FTIR spektrumu BB-eAgNP için Şekil 4.8.'de, her nanofiber numune için Şekil 4.9.'da verilmiştir.

Şekil 4.8'deki spektrum eğrileri incelendiğinde ballıbaba bitki özütüyle enkapsüle olmuş gümüş nanopartikülün karakteristik pikleri 1284 cm^{-1} 'de C-N aromatik amin gruplarına, 2356 cm^{-1} N-H germe titreşimine ve 2972 cm^{-1} 'de C-H germe titreşimine karşılık gelmektedir. Ayrıca 3500 cm^{-1} bölgesinde ballıbaba bitkisinin içerdiği fenolik bileşiklerinin O-H germe titreşimine bağlı olarak düşük şiddetli yoğun bir spektrum gözlemlendi (Beşergil).



Şekil 4.8. BB-eAgNP'lerin FTIR spektrumu



Şekil 4.9. FTIR grafiği a)PLGA Nanofiber b)BB-PLGA Nanofiber c)AgNP/PLGA Nanofiber d)BB-eAgNP/Nanofiber

Şekil 4.9.a'da saf PLGA nanofiberin spektrum eğrileri verilmektedir. Saf PLGA nanofiber 1753 cm^{-1} 'de C=O karbonil grubuna, $2942\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ arasında C-H germe titreşimine, $1380\text{-}1460\text{ cm}^{-1}$ arasında C-H eğilme titreşimine, $1087\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ arasında ise C-O asimetrik germe titreşimine bağlı olarak spektrum gösterdi.

BB-PLGA nanofiberin FTIR spektrumu Şekil 4.9.b'de verilmiştir. *Ballıbab*a bitki özütüyle spreyleme yoluyla kaplanan PLGA nanofiberin PLGA pik zirvelerinde kayma gözlemlendi. Bu durum PLGA ve bitki özütünün etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşim kimyasal olmadığından harici bir pik oluşumu gözlenmedi (Uslu, 2020). Bitki özütünün varlığı ve nanofiber ile girdiği fiziksel etkileşim pik zirvelerini kaydırarak pikleri daha kararlı hale getirdi.

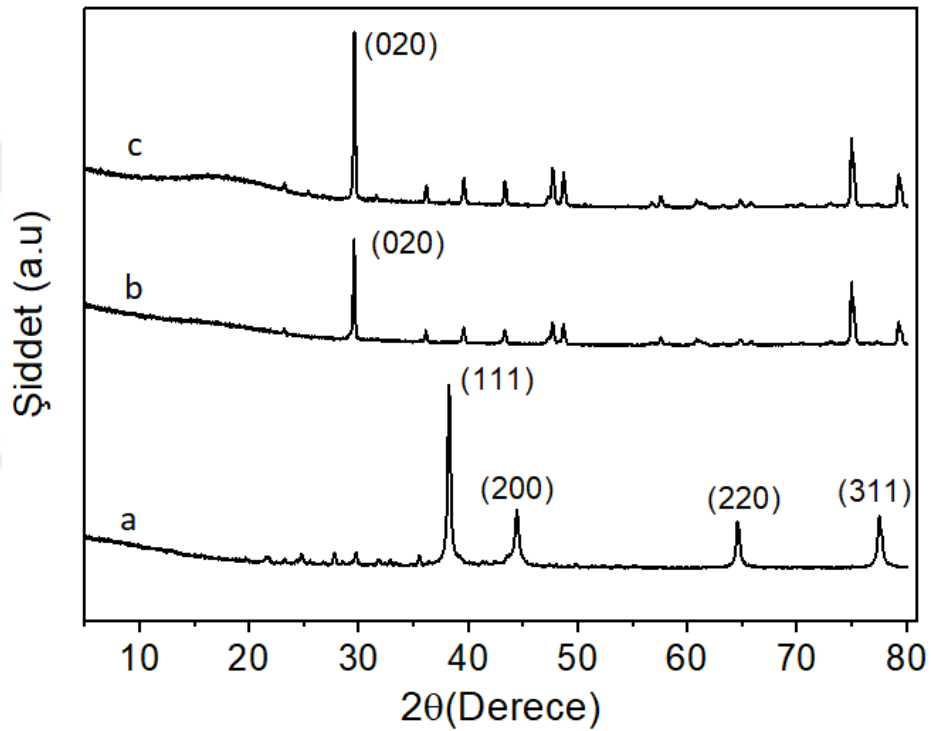
Şekil 4.9.c ve 4.9.d verilen FTIR spektrumlarına bakıldığında, AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiberin saf gümüş ve enkapsüle gümüş katkısı düşük konsantrasyonu (%1) nedeniyle karakteristik bir pik oluşturmamıştır. Bu nanofiberlerde sadece PLGA pikleri gözlemlenmiştir. Enkapsüle gümüş katkısı yüzde geçirgenlik oranında belirgin bir artışa sebep olmuştur. Bu durum çapraz bağlanma reaksiyonlarından kaynaklanan doymamış grupların artmasının bir sonucu olabilir (Khalil, Fouad, Elsarnagawy, & Almajhdi, 2013).

4.4. X-Işını Kırınımı (XRD)

Şekil 4.10.a'da BB-eAgNP'lerin XRD modelini gösterilmektedir. Enkapsüle gümüş nanopartikülün tepe noktaları (111), (200), (220) ve (311) düzlemlerine karşılık gelen $2\Theta=38,2^\circ$, $2\Theta=44,4^\circ$, $2\Theta=64,5^\circ$ ve $2\Theta=77,5^\circ$ 'de gözlemlendi. Bu sonuçlar incelendiğinde üretilen enkapsüle gümüş nanopartikülün literatürle uyumlu bir şekilde kristal kırınım pikleri verdiği görüldü (Xu, Li, Xia, Yin, Luo, Liu, & Xu, 2011; Rajaram, Aiswarya, & Sureshkumar, 2015). Malzemenin X-ışını kırınım desenleri, kristal boyutu hakkında bilgi verir. Kırınım desenlerinden yola çıkılarak boyutu yaklaşık 23 nm bulundu. Kristallik boyutu Debye - Scherrer formülü kullanılarak hesaplandı.

Şekil 4.10.b'de %1 enkapsüle gümüş katkılı PLGA nanofiberin XRD modeli verilmektedir. (020) düzlemine karşılık gelen $2\Theta=29^\circ$ PLGA polimerinin karakteristik pikidir (Wang, Zhao, Wang, & Wang, 2006; Rouhollahi, Hosseini, Alihosseini, Allafchian, & Haghghat, 2018). Enkapsüle gümüş katkısı pik sayısında artış meydana getirmiştir. Bu durum enkapsüle gümüş katkısı ile malzemenin amorf yapısının azalıp kristalliğinin artmasıyla açıklanır (Kurul 2019).

Şekil 4.10.c’de %1 saf gümüş katkılı PLGA nanofiberlerin XRD modelini gösterilmektedir. PLGA polimerinin ana zirvesi olan $2\theta=29^\circ$ ’da (020) düzleminde pik görülmüştür. Saf gümüşün kristalliği artırması bu nanofiberde de pik sayısında artış meydana getirmiştir. Ayrıca enkapsüle gümüş katkısına oranla saf gümüş katkılı PLGA nanofiberin kırınım pik yoğunlukları daha fazladır. Amorf yapıda olan malzemelerin XRD pikleri geniş ve düşük şiddetli piklerken kristal yapıdaki malzemelerin pikleri keskin ve yüksek şiddetli olduğu bilinmektedir(Bahaulddın, 2019). Bu durum AgNP/PLGA nanofibere kıyasla BB-eAgNP/PLGA nanofiberdeki kristal yapının fazla olduğunu göstermektedir.



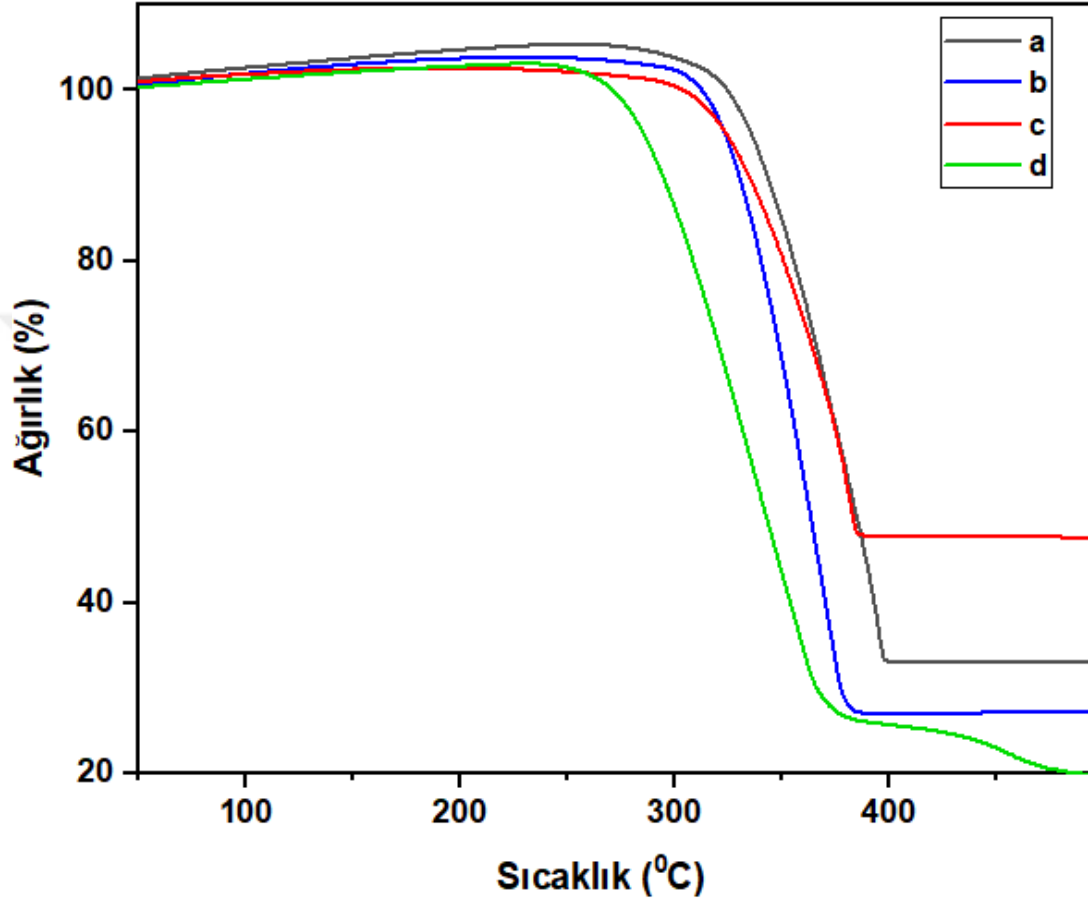
Şekil 4.10. XRD eğrileri a)BB-eAgNP b)BB-eAgNP/PLGA Nanofiber c)AgNP/PLGA Nanofiber

4.5. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Termogravimetri analizi sonucu elde edilen termogramlar Şekil 4.11’de verilmiştir. Termogramlar incelendiğinde numunelerde tek aşamalı bir bozunma gözlenmiştir. Literatürde, PLGA 200°C ’nin üzerinde bozunma göstermektedir. Termal bozunma özelliklerini katkı maddeleri, monomerler ve nem gibi etkenler değiştirebilir(Avgoustakis, 2005). Bu bağlamda sonuçlar literatür ile uyumludur.

Saf PLGA nanofiberin $251-365^\circ\text{C}$ arasında bozunma göstererek en yüksek termal dayanıma sahip olduğu görüldü. PLGA nanofiberlere AgNP, BB-eAgNP katkısı ve

ballıbabı özütü spreyi bozunma sıcaklığında düşüşe neden oldu. En düşük termal dayanım ise AgNP/PLGA nanofiberde gözlemlendi. Bu nanofiberde bozunma 209-356 °C arasında gerçekleşti. BB-eAgNP/PLGA nanofiber 232-306 °C arasında termal bozunmaya uğramış ve 550 °C’ de tamamı bozunmuştur. BB-PLGA nanofiber ise bozunma 227-340 °C arasında gözlemlendi.



Şekil 4.11. TGA grafiği a)PLGA Nanofiber b)BB-PLGA Nanofiber c)AgNP/PLGA Nanofiber d)BB-eAgNP/PLGA Nanofiber

Numunelerin kütle kayıpları çizelge 4.11’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde saf PLGA, BB-PLGA, AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber numunelerinde sırasıyla %67.5, %72.7, %53 ve %80 kütle kaybı görüldü.

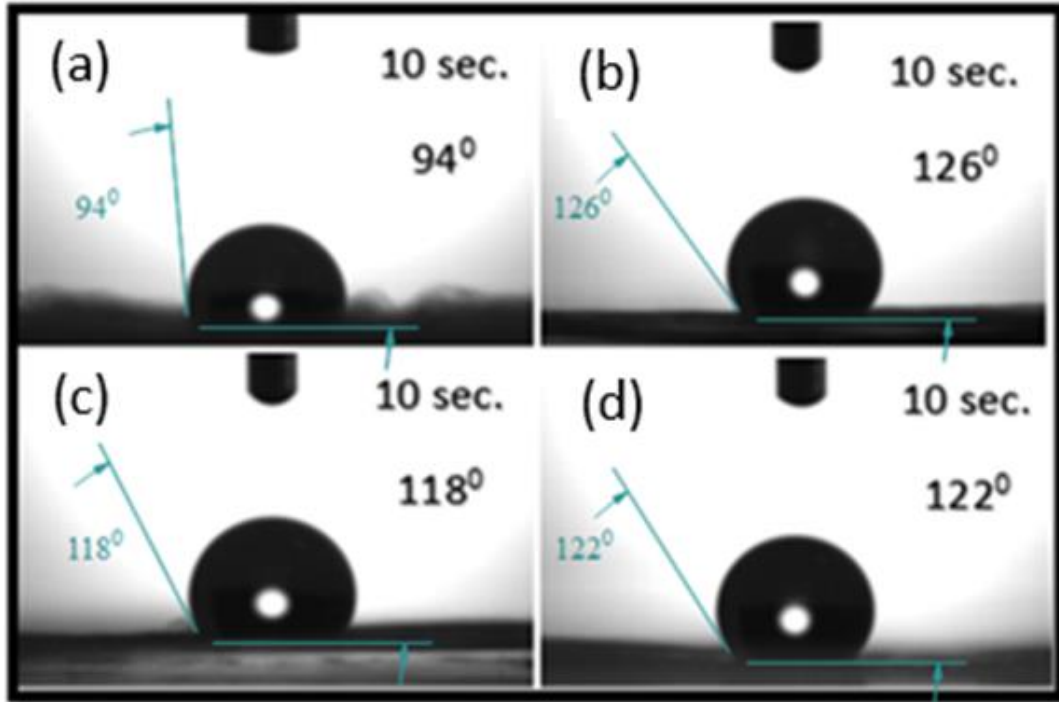
Çizelge 4.1. Numunelerin başlangıç ve son kütleleri

Numune	Başlangıç Kütle (mg)	Son Kütle (mg)
Saf PLGA Nanofiber	1.72	0.558
BB-PLGA Nanofiber	1.64	0.447
AgNP/PLGA Nanofiber	1.07	0.504
BB-eAgNP/PLGA Nanofiber	3.25	0.64

4.6. Temas Açısı

Analiz sonucu elde edilen temas açıları ve görüntüleri Şekil 4.12’de verilmiştir. Buna göre saf PLGA nanofiberde temas açısı 94° iken ballıbababa bitki özütüyle kaplama yapılması sonrası elde edilen nanofiberde 126° ’dir. Bu durum kaplama işlemi için gereken spreylemenin gözenekleri doldurması ile açıklanabilir. Gözenekliliğin azalması hidrofobiteyi arttırmaktadır(Bae, Dibalsi, Meilinger, Zhang, Beal, Korneva, Brown, Kornev, & Lee, 2018). PLGA nanofibere gümüş nanopartikül katkısı ile de hidrofobite artmaktadır(Scavone, Armentano, Fortunati, Cristofaro, Mattioli, Torre, Kenny, Imbriani, Arciola, & Visai, 2016). AgNP/PLGA nanofiberde temas açısı 118° , LG-eAgNP/PLGA nanofiberde 122° ’dir.

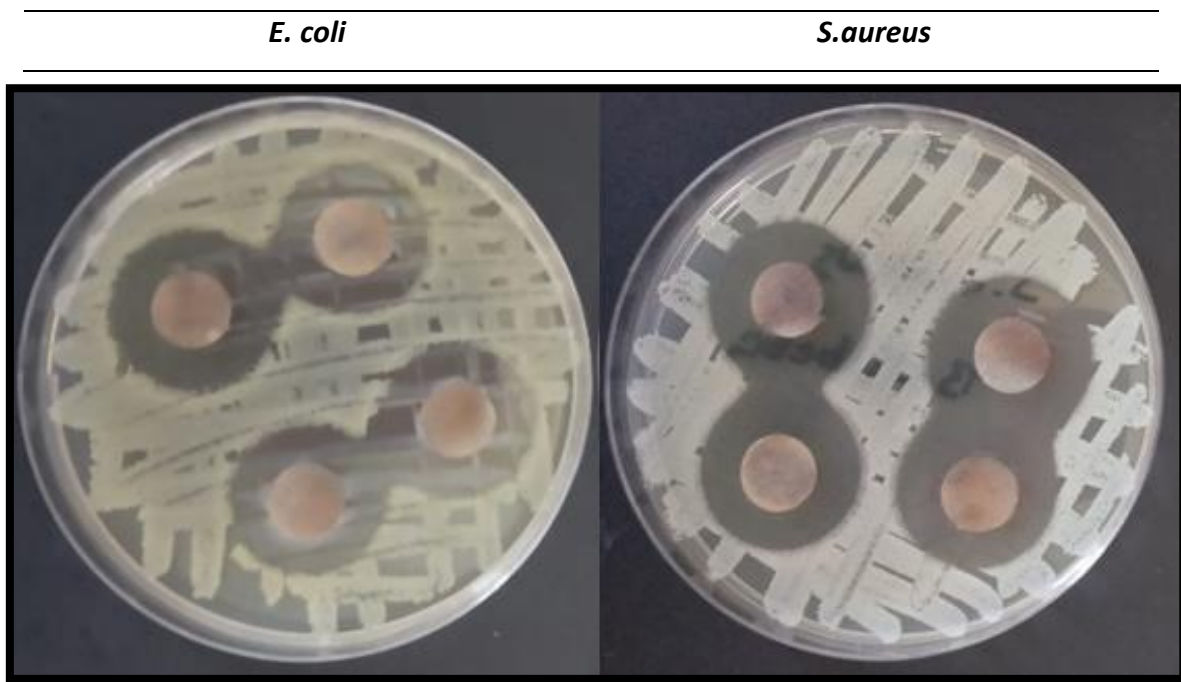
Sütür olarak kullanımında malzeme hidrofilitesi enfeksiyon riskini artırabilir. Hidrofilik sütür malzemesi yara bölgesindeki enfeksiyonu dikiş boyunca yayabilir. Bu nedenle kaplama malzemesi ve gümüş ilavesi malzeme hidrofobitesini artırarak cerrahi sütür olarak kullanım için avantaj sağlamaktadır.



Şekil 4.12. Nanofiberlerin temas açıları a)PLGA Nanofiber b)BB-PLGA Nanofiber c)AgNP/PLGA Nanofiber d)BB-eAgNP/PLGA Nanofiber

4.7. Antibakteriyel Etki Testi Analizi

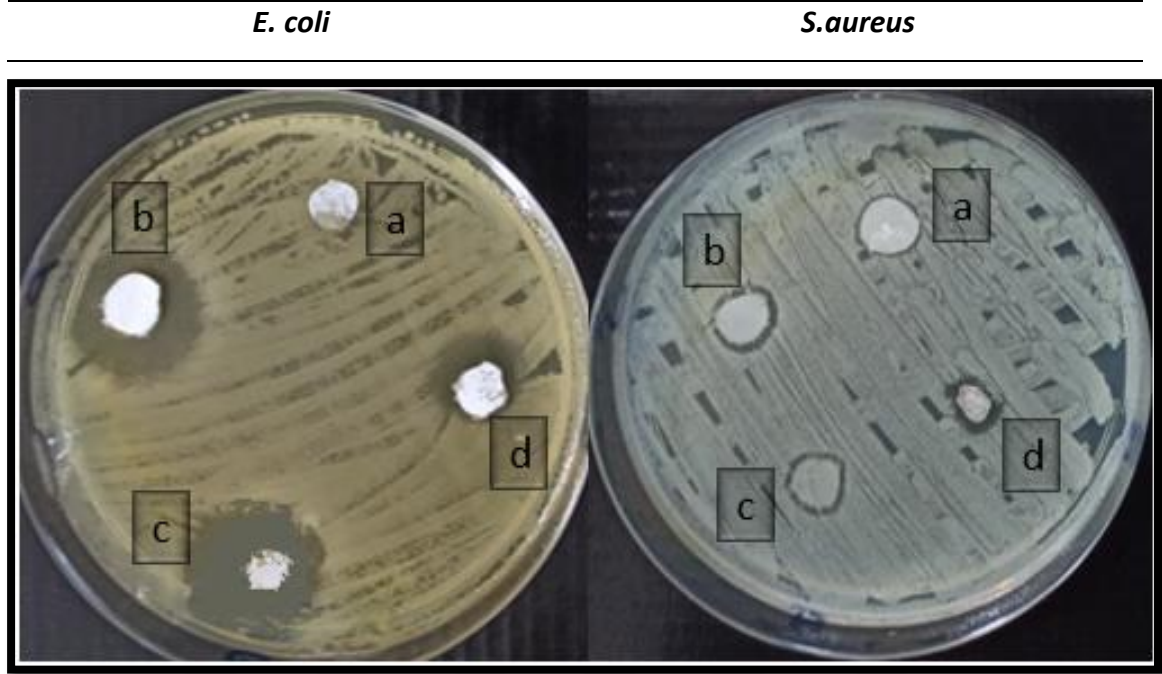
Çalışma kapsamında yeşil sentez metodu ile üretilen ballıbaba bitki özütüyle enkapsüle olmuş gümüş nanopartiküller *E. Coli* ve *S. aureus* bakterilerinde antibakteriyel etki testine tabi tutulmuştur. 24 saatlik inkübasyon süresinin sonunda BB-eAgNP'lerin oluşturdukları inhibasyon bölgeleri Şekil 4.13'de verilmiştir. Şekil incelendiğinde BB-eAgNP'lerin hem *E. Coli* hem de *S.aureus* bakterilerinde güçlü bir antibakteriyel etki göstererek belirgin bir inhibasyon çapı verdiği görüldü.



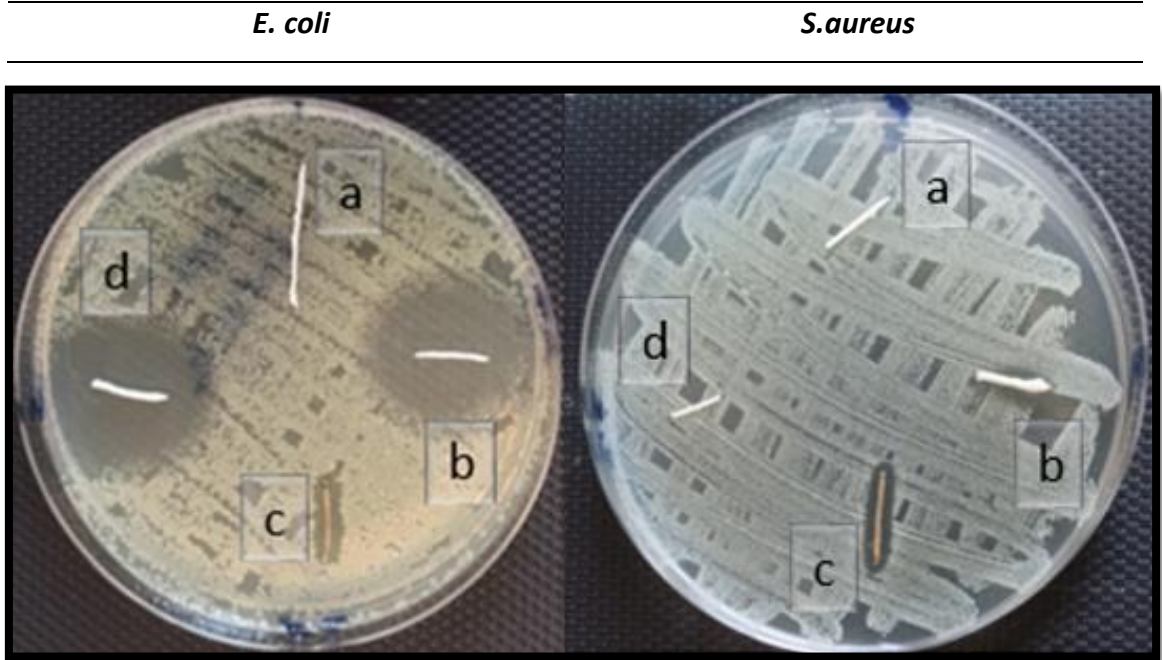
Şekil 4.13. BB-eAgNP'lerin antibakteriyel etki testi sonuçları

Çalışmada üretilen 4 çeşit nanofiber matın *E. Coli* ve *S. aureus* bakterilerinde antibakteriyel etki testi sonuçları Şekil 4.14'de verilmiştir. İnhibasyon bölgeleri incelendiğinde saf PLGA nanofiber matın *S. aureus* ve *E.coli* bakterisinde ihmal seviyesinde bir inhibasyon bölgesi oluşturduğu görülmektedir. Saf PLGA nanofibere spreyleme yoluyla ballıbaba bitki özütüyle kaplama yapılması ise inhibasyon bölgesinde belirgin bir artış oluşturmuştur. Özellikle *E.coli* bakterisinde, kaplanmış PLGA nanofiber mat bakteri üremesine direnç oluşturarak etkin bir inhibasyon bölgesi oluşturmuştur. Bu durum ballıbaba özütünün antibakteriyel özelliğinin kaplama işlemiyle nanofiber matı etkilemesi ve mata antibakteriyel özellik kazandırmasıyla açıklanabilir. En fazla inhibasyon bölgesi ise *E. Coli* bakterisinde, enkapsüle gümüş katkılı PLGA nanofiber matta gözlenmiştir. Gümüş sağladığı antibakteriyel özellik sebebiyle biyomalzeme

alanında sıkça tercih edildiği bilinmektedir. AgNP/PLGA nanofiber mat da *E.coli* bakterisinde belirgin *S.aureus* bakterisinde düşük çaplı bir inhibasyon bölgesi oluşturmuştur.



Şekil 4.14. Antibakteriyel etki testi sonuçları a)Saf PLGA nanofiber mat b) BB-PLGA nanofiber mat c) BB-eAgNP/PLGA nanofiber mat d) AgNP/PLGA nanofiber mat



Şekil 4.15. Antibakteriyel etki testi sonuçları a)Saf PLGA nanofiber sütün b)BB-PLGA nanofiber sütün c)BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütün d) AgNP/PLGA nanofiber sütün

Her bir nanofiber sütün için gerçekleştirilen antibakteriyel test sonucu Şekil 4.15’de verilmiştir. Buna göre Saf PLGA nanofiber sütünün *E.coli* ve *S. aureus* bakterisinde bir antibakteriyel aktivite sergilemediği görülmektedir. Ballıba bitki özütüyle kaplanmış PLGA nanofiber sütün ise *E. Coli* bakterisinde belirgin, *S.aureus* bakterisinde ise düşük olmak üzere iki bakteride de bir inhibasyon bölgesi oluşturmuştur. Saf gümüş katkılı PLGA nanofiber sütün sadece *E.coli* bakterisinde antibakteriyel etki göstermiştir. Enkapsüle gümüş nanopartikül katkılı PLGA sütün ise iki bakteri türü içinde aynı inhibe edici özelliği göstermiştir.

Antibakteriyel etki testi sonucunda görülmektedir ki üretilen nanofiber mat ve sütünler, gram negatif *E. Coli* bakterisinde gram pozitif *S.aureus* bakterisine kıyasla daha yüksek antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Bu durum bakterilerin hücre duvarı yapısından kaynaklanmaktadır. Gram pozitif bakteri olan *S.aureus* bakterisi kalın ve peptit yapısına çapraz bağlı polisakkarit zinciriyle sert yapıdadır. Bu yapı antibakteriyel ajanların hücre duvarına etki etmesini zorlaştırmaktadır. Gram negatif bakteri olan *E. Coli* de ise çok tabakalı hücre duvarı mevcuttur. Zayıf kuvvet ve sertlikte olan bu tabakalara antibakteriyel ajanların etki etmesi daha kolaydır. Bu sebeple gram pozitif bakteriler, antibakteriyel ajanların inhibasyon bölgesi oluşturmasına gram negatif bakterilerden daha fazla direnç gösterirler(Tamboli & Lee, 2013).

Çizelge 4.2. Numunelerin *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerine karşı oluşturduklarını inhibasyon çapları

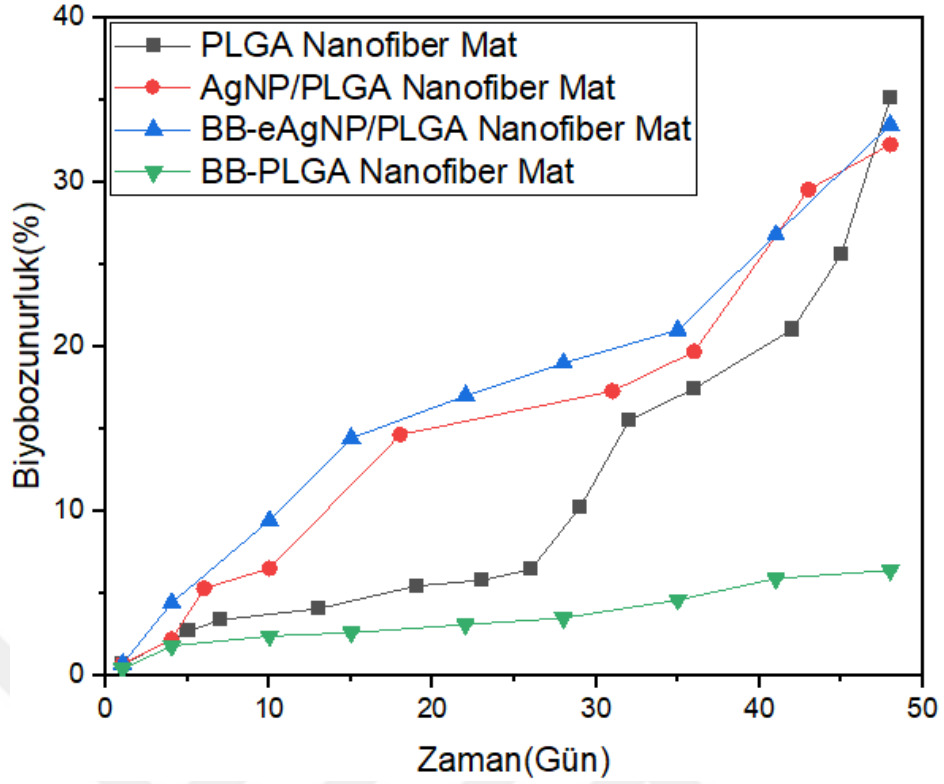
Numune	İnhibasyon Çapı(mm)	
	<i>E coli</i>	<i>S.aureus</i>
BB-eAgNP	19	20
Saf PLGA Nanofiber Mat	-	-
BB-PLGA Nanofiber Mat	19	11
AgNP/PLGA Nanofiber Mat	14	10
BB-eAgNP/PLGA Nanofiber Mat	20	11
Saf PLGA Nanofiber Sütün	-	-
BB-PLGA Nanofiber Sütün	21	4
AgNP/PLGA Nanofiber Sütün	21	-
BB-eAgNP/PLGA Nanofiber Sütün	3	3

4.8. Biyobozunurluk Testi Analizi

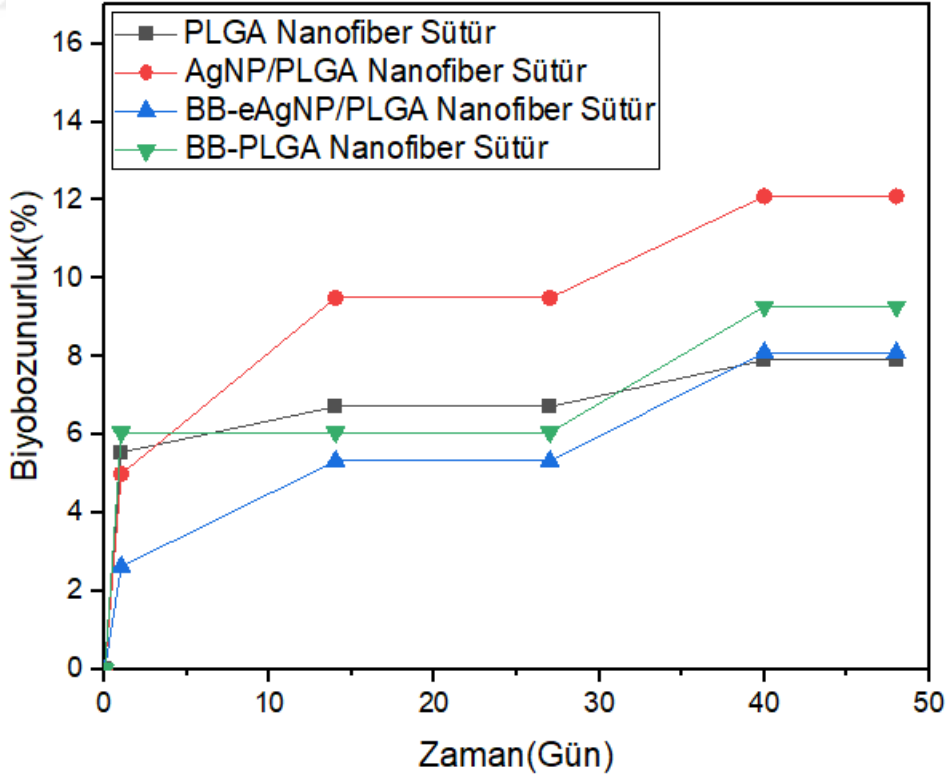
Nanofiber mat ve sütürlar 48 gün boyunca 37 °C de pH:7.4 olmak üzere bekletildi. 48 günlük süre sonundaki bozunum grafikleri ve bozunan nanofiber matların FE-SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.16. Şekil 4.17. ve Şekil 4.18.'de verildi. PLGA'nın bozunma mekanizmasının ester bağının hidrolizi esasına dayandığı bilinmektedir. PLGA'nın bozunması birbirini takip eden 4 aşamadan oluşur. İlk aşama hidrasyon aşamasıdır. Bu aşamada sıvı ortam polimer matrise nüfuz eder ve ikincil kuvvetleri bozar. Böylelikle camsı geçiş sıcaklığı azalır. Ardından ilk bozunma aşaması başlar. İlk bozunma aşamasında polimerin hidratlı bölgesinde, polimer omurgasındaki kovalent bağlar bölünmeye başlar ve polimerin moleküler ağırlığı azalır. Molekül ağırlığının azalmasıyla birlikte polimer mekanik gücünü kaybeder ancak polimer bütünlüğü korur. Daha sonra ikincil bozunma aşaması başlar ve polimerin moleküler ağırlığı, polimerin bütünlüğünün korunamayacağı değerlere düşer. Böylece önemli kütle kaybı başlar. Bozunmanın son aşaması ise çözünme'dir. Bu aşamada polimer ağırlığını kaybeder ve moleküllere bölünür(Li, Chu, Li, Ding, Guo, Zhao & Fan, 2017).

Monomer oranları, laktik ve glikolik blok uzunluğu gibi çeşitli faktörler PLGA'nın bozunurluğunu etkiler(Rinaldi, Fortunati, Taddei, Kenny, Armentano & Latterini, 2013). Monomerlerin zelliklerine baktığımızda PGA hidrofilik özellikte olup bozunması daha hızlıdır. PLA ise içerdiği fazla metil grubundan dolayı hidrofobiktir. Hidrofobiklik bozunmayı azaltmaktadır. Dolayısıyla yüksek oranda PGA içeriği, PLGA polimerinin biyobozunurluğunu artırırken PLA içeriğinin fazla olması biyobozunurluğu azaltmaktadır(Derman, Kızılbey, & Akdetse, 2013). Biyobozunurluğu etkileyen diğer önemli faktörler kristallik ve gözeneklilik derecesidir. Polimerdeki kristal bölgeler amorf bölgelere kıyasla daha geç bozunur. Kullanılan polimer oranları kristallik üzerinde etkilidir(Avgoustakis, 2005). Polimer malzemenin gözenekli yapıda olması da sıvı ile teması arttırıp bozunmayı hızlandırmaktadır.

Şekil 4.16 incelendiğinde bitki özütüyle yüzey kaplaması gerçekleştirilen PLGA nanofiber matta gözenekliliğin azalmasına bağlı olarak en düşük biyobozunurluk gözlenmiştir (Fortunati, Latterini, Rinaldi, Kenny, & Armentano, 2011). Saf PLGA, AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber mat numuneleri için ağırlık kaybı grafikleri, hidrolitik bozunma işlemi sırasında düzgün PLGA davranışını gösterir. Saf gümüş ve enkapsüle gümüş katkısı, bozunmanın zamana karşı farklı bir ağırlık kaybı eğilimi göstermesine neden olurken polimer matrisinin ağırlık kaybını önemli ölçüde etkilemez.



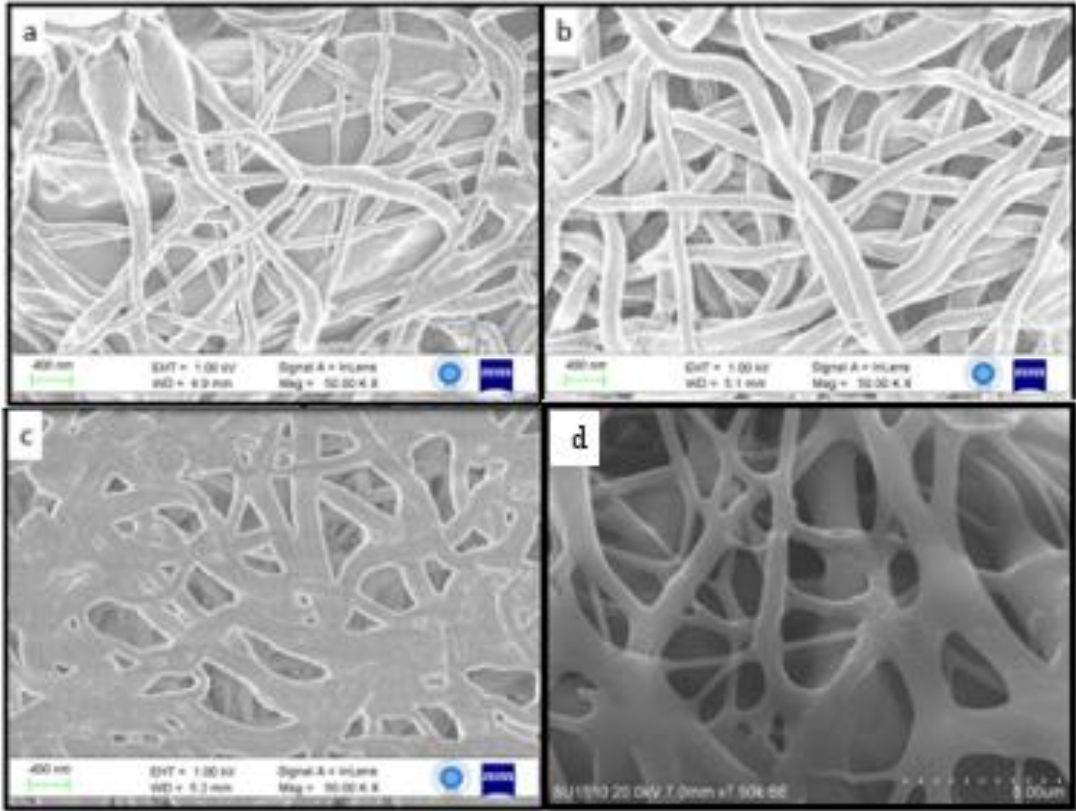
Şekil 4.16. İn vitro bozunurluk sırasında nanofiber matların yüzde ağırlık kaybı oranları



Şekil 4.17. İn vitro bozunurluk sırasında nanofiber sütürlerin yüzde ağırlık kaybı oranları

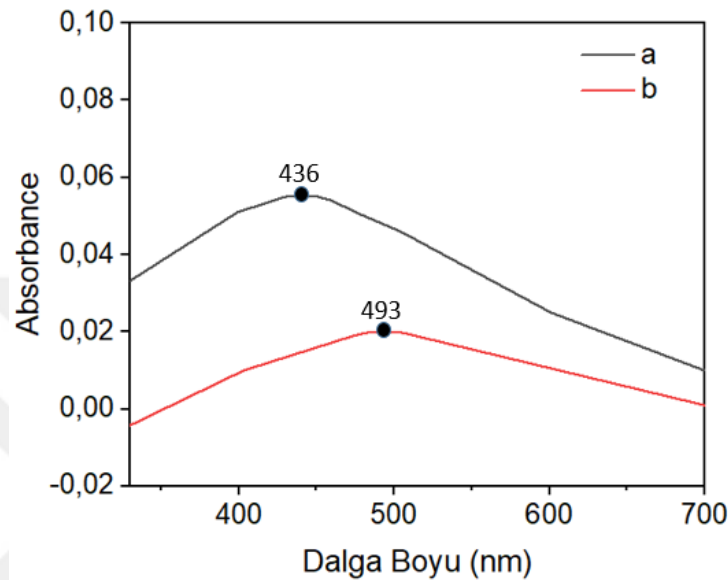
Şekil 4.17.'da verilen nanofiber sütürların bozunurluk grafiği incelendiğinde nanofiber matlara oranla daha az bozunurluk görülmüştür. Bu durum sütüra eğriyen malzemede PBS sıvısıyla olan etkileşim yüzeyinin, nanofiber mata kıyasla azalmasından kaynaklanmaktadır. Saf PLGA, BB-PLGA, AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütürlar için sırasıyla ilk ağırlık ölçümleri 9 mg, 3.3 mg, 2 mg, 3.8mg'dır. Uzunlukları aynı olan bu sütürların ağırlıkları için belirleyici faktör kalınlıkları olmuştur. Bozunurluk grafiği incelendiğinde numune kalınlığı arttıkça bozunurluğun azaldığı görülmüştür.

Fe-SEM görüntülerinde bozunma sonrası fiber çaplarında şişmeye bağlı gerçekleşen çap artışı ve birbirine yapışma durumu gözlenmiştir. En fazla çap artışı BB-eAgNP/PLGA nanofiberde gözlenmiştir. Bu durumun enkapsüle gümüş katkı PLGA nanofiberin yüksek su tutma kapasitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. 48 günlük bozunmadan sonra nanofiberlerdeki lif yapıları bozulmamış ve boyutsal stabiliteye sahip oldukları gözlenmiştir. Bu durum biyometeryal çalışmaları için avantaj oluşturmaktadır(Fang, Zhu, Wang, Zhang, Yang, Nie, & Ma, 2019).



Şekil 4.18. Biyobozunurluk sonrası nanofiber matların Fe-SEM görüntüleri a)PLGA nanofiber b)AgNP/PLGA nanofiber c)BB-eAgNP/PLGA nanofiber d)BB-PLGA nanofiber

Bozunma sonrası BB-eAgNP ve AgNP katkılı PLGA nanofiberlerdeki gümüş salınımını UV spektrofotometre ile analiz edilmiştir. Enkapsüle gümüş katkılı PLGA nanofiberde bozunmanın gerçekleştiği PBS sıvısı spektrofotometrisi 493 nm ile mavi rengi göstertirken, saf gümüş katkılı PLGA nanofiberin bozunma sonrası UV spektrofotometrisi 436 nm ile mor rengi göstermektedir. Analiz sonucu elde edilen grafik Şekil 4.19’da verilmiştir.



Şekil 4.19. Bozunma sonrası PBS sıvısından alınan UV spektrofotometri ölçüm sonuçları a) AgNP/PLGA nanofiber b) BB-eAgNP/PLGA nanofiber

4.9. Mekanik Özellikler

PLGA iyi biyouyumluluğa, biyolojik olarak bozunabilirliğe ve ayarlanabilir bozunma oranına sahiptir ancak mekanik özellikleri zayıftır. Bu nedenle çeşitli kompozit yapılar kullanılarak PLGA polimerinin mekanik özellikleri geliştirilmeye çalışılır. Gao ve ark (2018) yaptıkları çalışmada PCL ve PLGA’yı birlikte kullanarak PCL'nin esnekliği ile PLGA'nın bozunabilirliğini birleştirmek istediler. Çalışmada elektro-çekim yöntemiyle PCL/PLGA (95/5), PCL/PLGA (90/10), PCL/PLGA (80/20) ve PCL/PLGA (60/40) oranlarında membranlar üretildi. Çalışmanın mekanik sonucu PLGA miktarı arttıkça gerilim mukavemeti düşmektedir şeklinde raporlandı(Gao, Chen, Tang, Jiang, Shi, & Wang, 2019).

Thomas ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada biyosentezlenmiş gümüş nanopartiküller (AgNP) içeren polikaprolakton (PCL) membranları elektro-çekim yöntemiyle üretti ve yara örtüsü olarak kullanıma uygunluğunu değerlendirdi. AgNP'lerin dahil edilmesiyle PCL/AgNP nanokompozitinin çekme mukavemetinin saf PCL'ye

kıyasla arttığı gözlemlendi. Mekanik özelliklerin gelişmesi polimer matristeki gümüş nanopartiküllerin düzgün dağılımı sonucu oluşan homojen gerilim dağılımı, minimum gerilim konsantrasyon merkezleri oluşumu ve polimer matrisinden dolgu maddelerine gerilim aktarımı için artan ara yüzey alanı olarak açıklandı (Thomas, Soumya, Mathew & Radhakrishnan, 2015).

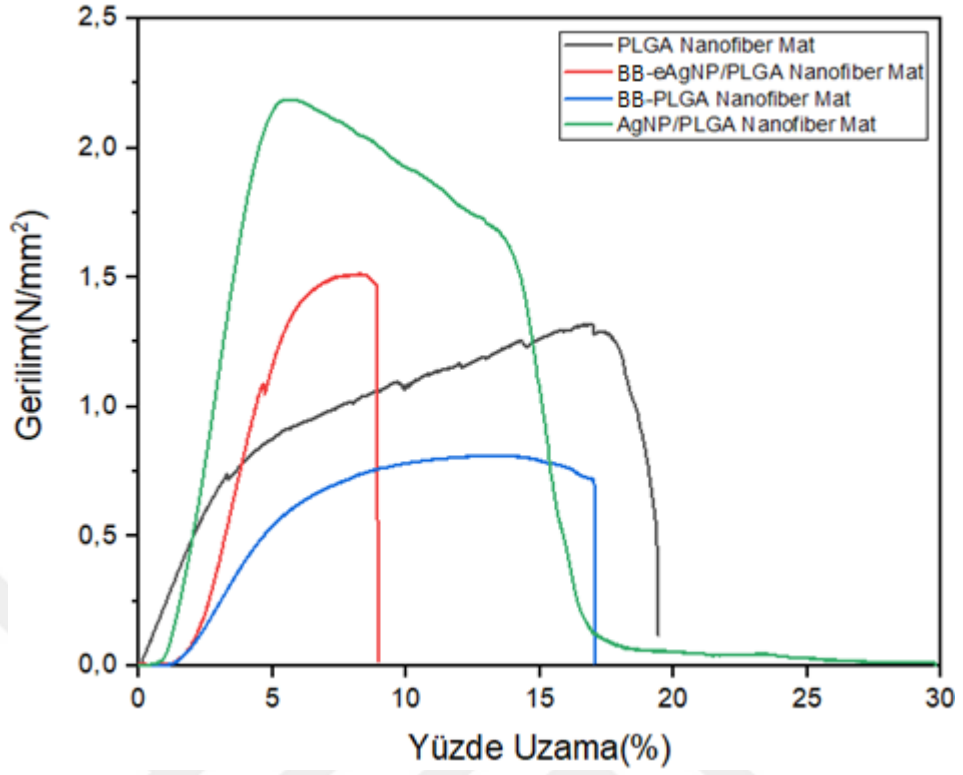
Nanofiber membranların sütüra eğrilmesi mekanik özelliklerini değiştirmiştir. Şekil 4.20. ve Şekil 4.21.'de sırasıyla her numune için nanofiber mat ve nanofiber sütür olmak üzere mekanik test sonuçları verilmiştir. Buna göre her malzeme için nanofiber sütür, nanofiberden matdan daha iyi gerilim değerleri vermiştir. Nanofiber sütür, nanofiber mata göre sırasıyla PLGA, BB-PLGA, AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA malzemelerde %191, %309, %131, %185 gerilim mukavemetini arttırmıştır.

Elde edilen verilere göre, saf PLGA nanofiber mat ile kıyaslaması yapıldığında sırasıyla AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA ve BB-PLGA nanofiber matların max. gerilme açısından %65 artış, %14 artış, %38 azalma görülmüştür. Yüzde uzama açısından %47 artış, %52 ve %10 azalma, elastisite modülü açısından ise %165 ve %65 artış %34 azalma göstermiştir.

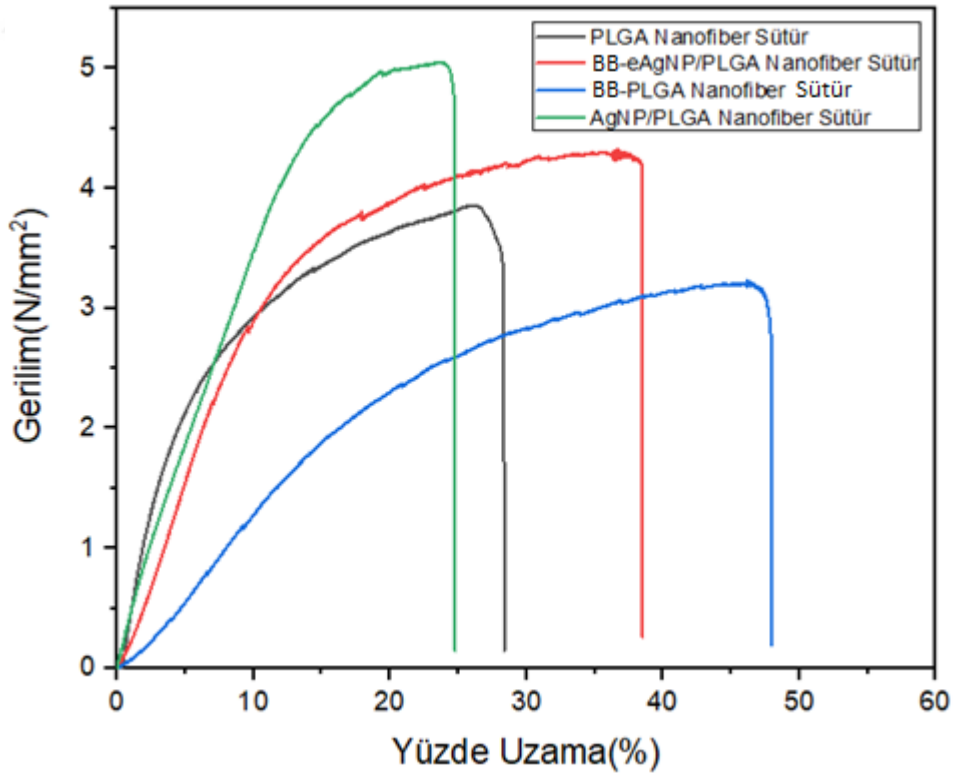
Nanofiber sütürde ise saf PLGA nanofiber sütür ile kıyaslama yapıldığında sırasıyla AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA ve BB-PLGA nanofiber sütürlerin max. gerilme açısından %31 artış, %11 artış, %13 azalma görülmüştür. Yüzde uzama açısından %14 azalma, %35 ve %67 artış, elastisite modülü açısından ise %5, %26, %73 azalma göstermiştir.

Çizelge 4.3. Nanofiber mat ve sütürlerin çekme özellikleri

Numune	Çap(mm)	Max. Gerilim (MPa)	Yüzde Uzama (%)	Elastisite Modülü (MPa)
PLGA nanofiber mat	-	1.32	19	23
BB-PLGA nanofiber mat	-	0.81	17	15
AgNP/PLGA nanofiber mat	-	2.18	28	61
BB-eAgNP/PLGA nanofiber mat	-	1.51	9	38
PLGA nanofiber sütür	0.64	3.85	28	42
BB-PLGA nanofiber sütür	0.45	3.32	47	11
AgNP/PLGA nanofiber sütür	0.45	5.05	24	40
BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütür	0.65	4.31	38	31



Şekil 4.20. Nanofiber matların gerilme-yüzde uzama grafiği



Şekil 4.21. Nanofiber sütürların gerilme-yüzde uzama grafiği

Çizelge 4.3.'de gösterilen sonuçlara göre, PLGA nanofiber sütün ve PLGA nanofiber mat da AgNP ve BB-eAgNP ilavesi malzemenin gerilim mukavemetini arttırırken BB kaplaması azaltıcı etki oluşturmuştur. Bu durum PLGA nanofiberin içindeki gümüş iyonlarının, PLGA iyonlarıyla etkileşime girip kuvvetli bir bağ oluşturması sonucunda PLGA moleküllerinin çekme-kayma hareketine karşı bir direnç oluşturmasıyla açıklanabilir. Enkapsüle gümüşte, gümüş iyonları etrafındaki bitki molekülleri sebebiyle termoplastik malzeme olan PLGA ile gümüş iyonları arasında kuvvetli bağ oluşmaz. Buda malzemenin mukavemetinin düşmesine neden olur. En düşük mukavemet değeri ise yüzey kaplaması gerçekleştirilen malzemelere aittir. Spreyleme işleminde PLGA nanofibere püskürtülen bitki ekstraktının gözenekleri doldurup kurudukça malzemeye gevrek bir yapı vermesi mukavemeti düşürür.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Çalışmada elektro-çekim yöntemiyle çeşitli PLGA nanofiber sütürlar üretilerek malzeme özellikleri ve sütün olarak kullanıma uygunluğu kıyaslandı. Elektro-çekim PLGA nanofiberlerin üretimi için gerekli olan solüsyon (%50:%50, h/h) DMF / DCM ve (%20, a/h) PLGA olarak hazırlandı. Elektro-çekim işlemi, yüksek voltajlı bir DC güç kaynağı, toplayıcı olarak dönen tambur ve bir şırınga pompası yardımıyla gerçekleştirildi. BB-eAgNP/PLGA nanofiberleri üretmek için PLGA çözeltisine, BB-eAgNP'ler (%1, a/a) eklendi. AgNP/PLGA nanofiber üretiminde ise BB-eAgNP yerine gümüş tozu (%1, a/a) kullanıldı. Elektro-çekim işlemi sonucu elde edilen nanofiber mat eğrilerek sütün haline getirildi.

BB-eAgNP'lerin ballıbaba özütünden yeşil sentezi nanoteknoloji alanındaki yeni yaklaşımlardan biridir. BB-eAgNP'ler üretimde kullanılan toksik maddenin az olması yönüyle biyometeryal alanda kullanıma uygundur. Karakterizasyon çalışmaları, ballıbaba bitkisinin enkapsüle AgNP'ler üretmek için etkili olduğu gösterdi.

Antibakteriyel test sonuçları BB-eAgNP'lerin gram negatif *E. Coli* ve gram pozitif *S.aureus* bakterilerindeki güçlü antibakteriyel aktivite sergilediğini gösterdi.

BB-eAgNP için gerçekleştirilen TEM analizi incelendiğinde çekirdek-kılıf yapısında, bitki özütü ile enkapsüle olmuş, tek tip olmayan nano boyutlarda dağılım gösteren enkapsüle gümüş nanopartiküller görüldü.

XRD analizi enkapsüle gümüş nanopartiküllerin (111), (200), (220) ve (311) düzlemlerine denk gelen yüz merkezli kübik formda olduğunu gösterdi. BB-eAgNP'lerin XRD analizinde elde edilen bu pikler, aynı zamanda sentezlenmiş gümüş kristalinin yüksek saflığını gösteren standart bir Ag kristali olarak nitelendirilir.

FTIR spektrum eğrileri incelendiğinde ballıbaba bitki özütüyle enkapsüle olmuş gümüş nanopartikülün karakteristik pikleri 1284, 2356 ve 2972 cm^{-1} görüldü.

Çalışmada gerçekleştirilen antibakteriyel test sonucunda ballıbaba bitki özütüyle spreyleme işlemi ve saf gümüş ile enkapsüle gümüş katkısı malzemeye antibakteriyel özellik kazandırmıştır.

Fe-SEM görüntüleri incelendiğinde AgNP ve BB-eAgNP katkısı iletkenliği artırarak nanofiberin lif çapını düşürmüştür. Bununla birlikte gümüş katkısı ve yüzey kaplaması işlemi lif yüzeylerini pürüzlü hale getirmiştir. Bu durum fiberin yüzey alanının artması yönüyle avantaj oluşturmaktadır.

TEM analizi incelenen AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber matlarda AgNP ve BB-eAgNP'ler rastgele dağıldığı ve gümüş nanopartiküllerin kümelenmesinin önlenildiği gözlemlendi.

XRD analizleri incelendiğinde AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber için hem PLGA hem de gümüş nanopartiküllere ait kristal kırınım pikleri görüldü. $2\theta=29$ PLGA polimerinin (020) düzlemine karşılık gelen karakteristik pikidir.

FTIR analizi sonucunda PLGA polimerinin ballıbababa bitki özütüyle yüzey kaplamasının başarılı bir şekilde gerçekleştiği ve bu fiziksel etkileşime bağlı olarak pik zirvelerinde kayma meydana geldiği gözlemlendi. AgNP ve BB-eAgNP katkısı ise PLGA polimerinin karakteristik piklerini verdi, ekstra pik oluşumu gözlemlenmedi. Ancak BB-eAgNP geçirgenlik yüzdesinde artmaya neden oldu.

Temas açısı analizi sonucunda yüzey kaplaması ve AgNP ile BB-eAgNP katkısıyla saf PLGA nanofiber matta hidrofobitenin artıp kapilaritenin azaldığı görüldü.

Biyobozunurluk testi sonucu Saf PLGA, AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber mat numuneleri için ağırlık kaybı grafikleri, PLGA'nın bozunma davranışını göstermiştir. Bu nanofiberlerde bozunma kademelidir. Saf gümüş ve enkapsüle gümüş katkısı, polimer matrisinin bozunma kinetiğini etkilese de son ağırlığına önemli ölçüde etki etmez. PLGA, AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA ve BB-PLGA nanofiber matlarda sırasıyla %35 %32 ve %33 bozunma görüldü. BB-PLGA nanofiber mat ise %6 oranında bozularak en düşük bozunurluk oranını gösterdi. Bu durum spreyleme işlemi ile gözeneklerin dolması ve PBS sıvısıyla olan etkileşimin azalmasından kaynaklanmaktadır.

Nanofiber sütürlar için yapılan biyobozunurluk testi, sütürların nanofiber matlara oranla daha az bozunmaya uğradığını gösterdi. Malzemenin sütür haline gelmesi yüzey alanını küçültmüştür. Bu durum da PBS sıvısıyla olan etkileşimi dolayısıyla bozunurluğu azaltmıştır. Sütürlar kalınlıkları ile ters orantılı olarak bir bozunma sergiledi. Sırasıyla 9 mg, 3.3 mg, 2 mg, 3.8 mg'lık ağırlık değerlerine sahip Saf PLGA, BB-PLGA, AgNP/PLGA, BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütürlar %7.7, %9, %12, %8 bozunma gösterdi.

UV-vis ile alınan ölçümler bozunma sonrası gümüş nanopartiküllerin salınımının gerçekleştiğini doğruladı.

Mekanik testler sonucunda sütür haline getirilen nanofiber matlarda gerilim mukavemetinin arttığı görüldü. Bunun yanı sıra AgNP ve BB-eAgNP katkısı malzemenin mukavemetini arttırırken yüzey kaplaması işleminin mukavemeti azalttığı görüldü.

Kopan nanofiber sütürlardan alınan SEM görüntüleri, kopma gerilimi yüksek olan sütüra uygulanan fazla kuvvete bağlı olarak fiberlerde görülen morfolojik değişimin de fazla olduğunu gösterdi. AgNP/PLGA ve BB-eAgNP/PLGA nanofiber sütür gibi yüksek mukavemetli sütürların fiberlerinde kopma sonrası sünme görünümü oluğu.

5.2 Öneriler

İdeal sütür, yara ve yara bölgesine için en uygun sütürü ifade etmektedir. Uygun sütürün seçilebilmesi için yara iyileşmesi sırasındaki hücrese, fizyolojik, biyokimyasal etkileşimler ve sütürün malzeme özellikleri iyi bilinmelidir.

BB-PLGA sütür hidrofobitede en yüksek artışı göstermiş olup mekanik olarak kırılğan ve güçlü antibakteriyel özellikte olmasıyla yüksek enfeksiyon riski bulunan düşük dayanımlı dikiş desteği gerektiren yara bölgeleri için tercih edilebilir.

Enkapsüle gümüş ve saf gümüş katkısı ise sütürda güçlü ve şekillendirilebilir etki oluşturmıştır. Cerrahi enfeksiyon riski olan nispeten güçlü mukavemet gerektiren yara bölgeleri için kullanımları uygundur.

Üretilen sütürlar antibakteriyellik, düşük kapilarite gibi yönleriyle avantaj sağlamalarına rağmen mukavemet olarak zayıftırlar. Bu nedenle sütürlar, mukavemeti destekleyen yöntem veya malzemelerle geliştirilebilir.

Üretilen sütürların yara iyileşmesi sürecine aktif destek vermesi için ilaç katkılı sütür çalışmaları yapılabilir. Lokal verilen ilaç ile yara iyileşmesini sağlamak vücutta oluşan ilaç toksisitesini düşürmesi yönüyle avantaj oluşturmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar biyobozunur polimerlerin matris olduğu sütürlarda kontrollü salınacak ve yara iyileşme sürecini, iyileşme boyunca destekleyebilecektir.

6. KAYNAKLAR

- Akkoyunlu, Ayşegül. *Lamium purpureum* L. Ve *Lamium galeobdolon* (L.) L. Türlerinin biyolojik aktivitelerinin ve kimyasal kompozisyonlarının belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi, 2019
- Angammana, C. J., & Jayaram, S. H. (2011). Analysis of the effects of solution conductivity on electrospinning process and fiber morphology. *IEEE Transactions on industry applications*, 47(3), 1109-1117.
- Alipieva, K. I., Taskova, R. M., Evstatieva, L. N., Handjieva, N. V., & Popov, S. S. (2003). Benzoxazinoids and iridoid glucosides from four *Lamium* species. *Phytochemistry*, 64(8), 1413-1417.
- Arab, A., Orakçı, V., Erbilien, M., & Şahin, M. (1994). Yara iyileşmesi.
- Avgoustakis, K. (2005). Polylactic-co-glycolic acid (PLGA). *Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering*, 1(1), 1-11.
- Beşergil B, IR Absorpsiyon Spektroskopisi; Uygulamalar (applications). Erişim adresi: http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_799.html
- Bae, S., DiBalsi, M. J., Meilinger, N., Zhang, C., Beal, E., Korneva, G., Brown, R. O., Kornev, K. G., & Lee, J. S. (2018). Heparin-eluting electrospun nanofiber yarns for antithrombotic vascular sutures. *ACS applied materials & interfaces*, 10(10), 8426-8435.
- BEYKAYA, M., & ÇAĞLAR, A. (2016). Bitkisel özütler kullanılarak gümüş-nanopartikül (AgNP) sentezlenmesi ve antimikrobiyal etkinlikleri üzerine bir araştırma. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16(3), 631-641.
- Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2004). Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules*, 37(2), 573-578.
- Chu, C.-C., von Fraunhofer, J. A., & Greisler, H. P. (1996). *Wound closure biomaterials and devices*: CRC Press.
- COŞKUN, G., KARACA, E., HOCKENBERGER, A., & ÖMEROĞLU, S. (2016). İPEK AMELİYAT İPLİKLERİ VE TÜRKİYE'DE ÜRETİM OLANAKLARI. *Journal of Textiles & Engineers/Tekstil ve Mühendis*, 23(102).
- Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D., & Tan, N. B. (2001). The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, 42(1), 261-272.
- Deng, X. (2020). *Development of Drug-Eluting Surgical Sutures for the Wound-Healing Process Using Melt Extrusion Technology*. University of Otago,
- Dennis, C., Sethu, S., Nayak, S., Mohan, L., Morsi, Y., & Manivasagam, G. (2016). Suture materials—Current and emerging trends. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(6), 1544-1559.
- Derman, S., Kızılbey, K., & Akdetse, Z. (2013). Polymeric nanoparticles. *Sigma*, 31, 107-120.
- Dulger, B. (2009). Antifungal activity of *Lamium tenuiflorum* against some medical yeast *Candida* and *Cryptococcus* species. *Pharmaceutical biology*, 47(5), 467-470.
- Ediz, E. *Phaseolus vulgaris* l.'den gümüş nanopartiküllerin biyosentezi ve antifungal etkinliklerinin incelenmesi.

- ERAYMAN, Y., & KORKMAZ, Y. (2017). Süperhidrofob tekstil yüzeylerin florsuz bileşikler kullanılarak sol-jel yöntemi ile modifikasyonu. *Tekstil ve Mühendis*, 24(105), 41-52.
- EROL, E., ÖZDİNÇ, Ö., & AVCIOĞLU KALEBEK, N. (2014). Ameliyat İpliklerinin Özellikleri. *Electronic Journal of Vehicle Technologies/Tasit Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 8(3).
- Fang, Y., Zhu, X., Wang, N., Zhang, X., Yang, D., Nie, J., & Ma, G. (2019). Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and γ -PGA for wound healing. *European Polymer Journal*, 116, 30-37.
- Fong, H., Chun, I., & Reneker, D. H. (1999). Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer*, 40(16), 4585-4592.
- Fortunati, E., Latterini, L., Rinaldi, S., Kenny, J., & Armentano, I. (2011). PLGA/Ag nanocomposites: in vitro degradation study and silver ion release. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22(12), 2735-2744.
- Gao, J., Chen, S., Tang, D., Jiang, L., Shi, J., & Wang, S. (2019). Mechanical properties and degradability of electrospun PCL/PLGA blended scaffolds as vascular grafts. *Transactions of Tianjin University*, 25(2), 152-160.
- George Broughton, I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 12S-34S.
- Ghaffari-Moghaddam, M., Hadi-Dabanlou, R., Khajeh, M., Rakhshanipour, M., & Shameli, K. (2014). Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 31(4), 548-557.
- Gottrup, F. (1999). Wound closure techniques. *Journal of Wound Care*, 8(8), 397-400.
- Guo, S. a., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229.
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314-321.
- Guyette, J. P., Fakharzadeh, M., Burford, E. J., Tao, Z. W., Pins, G. D., Rolle, M. W., & Gaudette, G. R. (2013). A novel suture-based method for efficient transplantation of stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 101(3), 809-818.
- Hammamchi, H. (2019). Biyolojik Yollar ile Sentezlenen Organik/İnorganik Nanopartiküllerin Biyoaktivitelerinin Belirlenmesi ve Tedavi Amaçlı Kullanımları.
- Harrop, J. S., Styliaras, J. C., Ooi, Y. C., Radcliff, K. E., Vaccaro, A. R., & Wu, C. (2012). Contributing factors to surgical site infections. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 20(2), 94-101.
- Hochberg, J., Meyer, K. M., & Marion, M. D. (2009). Suture choice and other methods of skin closure. *Surgical Clinics*, 89(3), 627-641.
- Intra, J., Zhang, X.-Q., Williams, R. L., Zhu, X., Sandler, A. D., & Salem, A. K. (2011). Immunostimulatory sutures that treat local disease recurrence following primary tumor resection. *Biomedical materials*, 6(1), 011001.
- Khalil, K. A., Fouad, H., Elsarnagawy, T., & Almajhdi, F. N. (2013). Preparation and characterization of electrospun PLGA/silver composite nanofibers for biomedical applications. *Int J Electrochem Sci*, 8(3), 3483-3493.
- Kim, D. H., Wang, S., Keum, H., Ghaffari, R., Kim, Y. S., Tao, H., Panilaitis, B., Li, M., Kang, Z., & Omenetto, F. (2012). Thin, flexible sensors and actuators as 'instrumented' surgical sutures for targeted wound monitoring and therapy. *Small*, 8(21), 3263-3268.

- Kim, H. H., Kim, M. J., Ryu, S. J., Ki, C. S., & Park, Y. H. (2016). Effect of fiber diameter on surface morphology, mechanical property, and cell behavior of electrospun poly (ϵ -caprolactone) mat. *Fibers and Polymers*, 17(7), 1033-1042.
- KIRMUSAOĞLU, S., & CANSIZ, E. İ. (1997). Nanoteknolojide Nano Gümüşün Antibakteriyel Özelliği. *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 1(1), 87-94.
- Kozanoğlu, G. S. (2006). *Elektrospinning yöntemiyle nanolif üretim teknolojisi*. Fen Bilimleri Enstitüsü,
- Lee, J. E., Park, S., Park, M., Kim, M. H., Park, C. G., Lee, S. H., Choi, S. Y., Kim, B. H., Park, H. J., & Park, J.-H. (2013). Surgical suture assembled with polymeric drug-delivery sheet for sustained, local pain relief. *Acta Biomaterialia*, 9(9), 8318-8327.
- Li, Y., Chu, Z., Li, X., Ding, X., Guo, M., Zhao, H., Yao, J., Wang, L., Cai, Q., & Fan, Y. (2017). The effect of mechanical loads on the degradation of aliphatic biodegradable polyesters. *Regenerative biomaterials*, 4(3), 179-190.
- Matl, F., Zlotnyk, J., Obermeier, A., Friess, W., Vogt, S., Büchner, H., Schnabelrauch, H., Stemberger, A., & Kühn, K.-D. (2009). New anti-infective coatings of surgical sutures based on a combination of antiseptics and fatty acids. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 20(10), 1439-1449.
- Munteanu, B. S., Aytac, Z., Pricope, G. M., Uyar, T., & Vasile, C. (2014). Polylactic acid (PLA)/Silver-NP/VitaminE bionanocomposite electrospun nanofibers with antibacterial and antioxidant activity. *Journal of nanoparticle research*, 16(10), 1-12.
- Moy, R. L., Waldman, B., & Hein, D. W. (1992). A review of sutures and suturing techniques. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 18(9), 785-795.
- Narayanan, K. B., & Sakthivel, N. (2010). Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes. *Advances in colloid and interface science*, 156(1-2), 1-13.
- ÖZTAŞ, P. YARA İYİLEŞMESİ, BAKIMI VE TEDAVİSİ. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 54(2), 341-351.
- ÖZTOPALAN, D. F., Recep, I., & DURMMUŞ, A. S. (2017). Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 83-88.
- Padmakumar, S., Joseph, J., Neppalli, M. H., Mathew, S. E., Nair, S. V., Shankarappa, S. A., & Menon, D. (2016). Electrospun polymeric core–sheath yarns as drug eluting surgical sutures. *ACS applied materials & interfaces*, 8(11), 6925-6934.
- PAMUKCI, A., PORTAKAL, H. S., & EROĞLU, E. (2018). Terapötik Moleküllerin Aktarımında Kullanılan Yeni Nesil Biyomalzemeler. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(3), 524-542.
- Pandey, S., Goswami, G. K., & Nanda, K. K. (2012). Green synthesis of biopolymer–silver nanoparticle nanocomposite: An optical sensor for ammonia detection. *International journal of biological macromolecules*, 51(4), 583-589.
- PARSAK, C. K., SAKMAN, G., & ÇELİK, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145-159.
- Peker, Y. S. (2020). Cerrahide yara kapama teknikleri ve materyalleri. *Journal of Surgical Arts/Cerrahi Sanatlar Dergisi*, 13(1).
- Prabhu, S., & Poulouse, E. K. (2012). Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International nano letters*, 2(1), 1-10.
- Rajan, K., Roppolo, I., Chiappone, A., Bocchini, S., Perrone, D., & Chiolerio, A. (2016). Silver nanoparticle ink technology: state of the art. *Nanotechnology, science and applications*, 9, 1.

- Rajaram, K., Aiswarya, D., & Sureshkumar, P. (2015). Green synthesis of silver nanoparticle using *Tephrosia tinctoria* and its antidiabetic activity. *Materials Letters*, *138*, 251-254.
- Ramakrishna, S. (2005). *An introduction to electrospinning and nanofibers*: World scientific.
- Regula, C. G., & Yag-Howard, C. (2015). Suture products and techniques: what to use, where, and why. *Dermatologic Surgery*, *41*, S187-S200.
- Renu, S., Shivashangari, K. S., & Ravikumar, V. (2020). Incorporated plant extract fabricated silver/poly-D, l-lactide-co-glycolide nanocomposites for antimicrobial based wound healing. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *228*, 117673.
- Rinaldi, S., Fortunati, E., Taddei, M., Kenny, J. M., Armentano, I., & Latterini, L. (2013). Integrated PLGA–Ag nanocomposite systems to control the degradation rate and antibacterial properties. *Journal of Applied Polymer Science*, *130*(2), 1185-1193.
- Rouhollahi, F., Hosseini, S. A., Alihosseini, F., Allafchian, A., & Haghighat, F. (2018). Investigation on the biodegradability and antibacterial properties of nanohybrid suture based on silver incorporated PGA-PLGA nanofibers. *Fibers and Polymers*, *19*(10), 2056-2065.
- Salehi, B., Armstrong, L., Rescigno, A., Yeskaliyeva, B., Seitimova, G., Beyatli, A., Sharmeen, J., Mahomoodally, M. F., Sharopov, F., & Durazzo, A. (2019). *Lamium* plants—A comprehensive review on health benefits and biological activities. *Molecules*, *24*(10), 1913.
- Salimbeigi, G., & McGuinness, G. (2020). Antibacterial and Nanostructured Sutures for Enhanced Healing and Tissue Regeneration.
- Scavone, M., Armentano, I., Fortunati, E., Cristofaro, F., Mattioli, S., Torre, L., Kenny, J. M., Imbriani, M., Arciola, C. R., & Visai, L. (2016). Antimicrobial properties and cytocompatibility of PLGA/Ag nanocomposites. *Materials*, *9*(1), 37.
- Selma, A., NAZİK, S., ŞAHİN, A. R., KARDAŞ, F., & ERDOĞAN, A. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *14*(1), 16-19.
- Semnani, D., Nasari, M., & Fakhrali, A. (2018). PCL nanofibers loaded with beta-carotene: a novel treatment for eczema. *Polymer Bulletin*, *75*(5), 2015-2026.
- SEYDİBEYOĞLU, E. A., & Ayşe, I. The Effect of Natural Antimicrobial Agents on the Characteristics of Surgical Sutures. *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, *22*(64), 11-20.
- Silva, A. T. C. R., Cardoso, B. C. O., e Silva, M. E. S. R., Freitas, R. F. S., & Sousa, R. G. (2015). Synthesis, characterization, and study of PLGA copolymer in vitro degradation. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, *6*(01), 8.
- Sonam, Chaudhary, H., Arora, V., Kholi, K., & Kumar, V. (2013). Effect of physicochemical properties of biodegradable polymers on nano drug delivery. *Polymer Reviews*, *53*(4), 546-567.
- Şafak, Ş. (2016). Biyobozunur polimerlerden elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifli yüzeylerin cerrahi adezyon bariyeri olarak kullanımlarının araştırılması.
- Tajirian, A. L., & Goldberg, D. J. (2010). A review of sutures and other skin closure materials. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, *12*(6), 296-302.
- Tamboli, D. P., & Lee, D. S. (2013). Mechanistic antimicrobial approach of extracellularly synthesized silver nanoparticles against gram positive and gram negative bacteria. *Journal of hazardous materials*, *260*, 878-884.

- Tepebaşı, M. Y., & Calapoğlu, N. Ş. (2016). Yara iyileşmesinin hücrel ve moleküler mekanizması. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 23(4).
- Thomas, R., Soumya, K. R., Mathew, J., & Radhakrishnan, E. K. (2015). Electrospun polycaprolactone membrane incorporated with biosynthesized silver nanoparticles as effective wound dressing material. *Applied biochemistry and biotechnology*, 176(8), 2213-2224.
- Tolaymat, T. M., El Badawy, A. M., Genaidy, A., Scheckel, K. G., Luxton, T. P., & Suidan, M. (2010). An evidence-based environmental perspective of manufactured silver nanoparticle in syntheses and applications: a systematic review and critical appraisal of peer-reviewed scientific papers. *Science of the total environment*, 408(5), 999-1006.
- Toriello, M., Afsari, M., Shon, H. K., & Tijing, L. D. (2020). Progress on the fabrication and application of electrospun nanofiber composites. *Membranes*, 10(9), 204.
- TÜYLEK, Z. Sağlık Alanında Kullanılan Polimerik Biyomateryaller. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 3(2), 67-76.
- Ulçay, Yusuf & Karaca, Esra. Ameliyat ipliklerinin kullanım özellikleri. Uludağ Üniversitesi. *Tekstil & Teknik dergisi*. 104-106
- USLU, Emin. Elektro-eğirme yöntemiyle üretilen farklı nanoelyaflarla takviye edilmiş polimer matrisli kompozitlerin mekanik özelliklerinin belirlenmesi. 2020.
- UYANIKGİL, E. Ö. Ç., & SALMANOĞLU, D. S. (2020). Metalik nanopartiküllerin hedeflendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 59(1), 71-81.
- Uzunköy, A. (2005). Cerrahi alan enfeksiyonları: risk faktörleri ve önleme yöntemleri. *Ulusal Travma Dergisi*, 11(4), 269-281.
- Uzunlar, A. (2019). *Poli (2-Metil Propiyolakton) Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyobozunurluğunun İncelenmesi*. Fen Bilimleri Enstitüsü,
- Üstündağ, G. Ç. (2009). *Elektrospinning yöntemi ile biyomedikal kullanıma yönelik nanolifyüzey üretimi ve uygulaması*. Uludağ Üniversitesi,
- Vey, E., Rodger, C., Booth, J., Claybourn, M., Miller, A. F., & Saiani, A. (2011). Degradation kinetics of poly (lactic-co-glycolic) acid block copolymer cast films in phosphate buffer solution as revealed by infrared and Raman spectroscopies. *Polymer degradation and stability*, 96(10), 1882-1889.
- Villa, M. T., White, L. E., Alam, M., Yoo, S. S., & Walton, R. L. (2008). Barbed sutures: a review of the literature. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(3), 102e-108e.
- Wang, Z. Y., Zhao, Y. M., Wang, F., & Wang, J. (2006). Syntheses of poly (lactic acid-co-glycolic acid) serial biodegradable polymer materials via direct melt polycondensation and their characterization. *Journal of applied polymer science*, 99(1), 244-252.
- Weldon, C. B., Tsui, J. H., Shankarappa, S. A., Nguyen, V. T., Ma, M., Anderson, D. G., & Kohane, D. S. (2012). Electrospun drug-eluting sutures for local anesthesia. *Journal of controlled release*, 161(3), 903-909.
- Witte, M. B., & Barbul, A. (1997). General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509-528.
- Xu, H., Li, H., Xia, J., Yin, S., Luo, Z., Liu, L., & Xu, L. (2011). One-pot synthesis of visible-light-driven plasmonic photocatalyst Ag/AgCl in ionic liquid. *ACS applied materials & interfaces*, 3(1), 22-29.
- Yag-Howard, C. (2014). Sutures, needles, and tissue adhesives: a review for dermatologic surgery. *Dermatologic Surgery*, 40, S3-S15.

- Yakut, Ş. M., & Karataş, M. (2021). Nanosentezde yeşil mühendislik kavramı ve çevre mühendisliğindeki yeri. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 9(4), 1267-1281.
- Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C., & Wei, Y. (2004). Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly (vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(20), 3721-3726.
- Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S., & Chu, B. (2002). Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer*, 43(16), 4403-4412.

