



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YARA ÖRTÜSÜ UYGULAMALARI İÇİN
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE SAHİP
NANOFİBER YAPILI ÇİFT KATMANLI
BİYONANOKOMPOZİT GELİŞTİRİLMESİ

Ayşe Nur FISTIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temmuz-2023
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Ayşe Nur FISTIK tarafından hazırlanan “Yara Örtüsü Uygulamaları İçin Antibakteriyel Aktiviteye Sahip Nanofiber Yapılı Çift Katmanlı Biyonanokompozit Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 11/07/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Ahmet AVCI

.....

Danışman

Doç. Dr. Havva TUTAR KAHRAMAN

.....

Üye

Prof. Dr. Erol PEHLİVAN

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mevlüt UYAN
Enstitü Müdürü

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.

İmza

Ayşe Nur FISTIK

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YARA ÖRTÜSÜ UYGULAMALARI İÇİN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE SAHİP NANOFİBER YAPILI ÇİFT KATMANLI BİYONANOKOMPOZİT GELİŞTİRİLMESİ

Ayşe Nur FISTIK

Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Havva TUTAR KAHRAMAN

2023, 92 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Havva TUTAR KAHRAMAN
Prof. Dr. Ahmet AVCI
Prof. Dr. Erol PEHLİVAN

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, yara örtüsü uygulamalarında kullanılmak üzere antibakteriyel aktiviteye sahip ilaç salım davranışı gösteren çift katmanlı polimerik bir biyonanokompozit geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, biyomedikal kullanıma uygun olan polimerler (Polikaprolakton-PCL, Kollajen-Kol, Poliüretan-PU) seçilerek hedef malzemenin dizaynı gerçekleştirilmiştir. Yara örtüsü malzemesinin birincil katmanını nanofiber yüzey oluştururken, ikincil katman PU filminden oluşmuştur. Malzemeye antibakteriyel aktivite kazandırılması için yeşil kimya yaklaşımı ile bitki ekstraktları (Altın otu-*Helichrysum Arenarium*, Yoğurt otu-*Rumex Acetosa* ve Koyun otu-*Agrimonia Eupatoria*) kullanılarak Gümüş Nanoparçacıklar (AgNPs) sentezlenmiştir. Biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılan ve son yıllarda ilaç taşıma özelliği bulunan bir seramik sınıfına dahil olan nano boyutlu Hidroksiapatite (HA) değişen miktarlarda ilaç etken maddesi (Ibuprofen) yüklenmiştir. Sentezlenen bu nanokatılar, PCL/Kol polimer matrisine eklenerek, polimerik ana iskelet elektrospin tekniğiyle nanofiber formda oluşturulmuş ve PU film ikincil katmanına immobilizasyonu yapılmıştır. Bu yöntem sayesinde çift katmanlı bir örtü malzemesi (PCL/Kol||PU temelli, nanofiber||film formunda) elde edilmiştir. Deneysel çalışmalar, malzemenin yapısal ve fiziksel özelliklerini değerlendirmek için uygun analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen biyonanokompozitlerin yapısı ve özellikleri FTIR, XRD, SEM ve EDX analizleriyle incelenmiş, ıslanabilirlik, mekanik dayanım, in vitro ilaç salımı ve antibakteriyel aktivite gibi özellikleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, Kollajen, Nanofiber, Polikaprolakton, Yara örtüsü

ABSTRACT

MS THESIS

DEVELOPMENT OF NANOFIBER STRUCTURED BILAYER BIONANOCOMPOSITES WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY FOR WOUND DRESSING APPLICATIONS

Ayşe Nur FISTIK

**Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Chemical Engineering**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Havva TUTAR KAHRAMAN

2023, 92 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Havva TUTAR KAHRAMAN

Prof. Dr. Ahmet AVCI

Prof. Dr. Erol PEHLİVAN

The aim of this master's thesis is to develop a bilayered polymeric bionanocomposite with antibacterial activity for use in wound dressing applications. Within the scope of the study, suitable polymers for biomedical use (Polycaprolactone-PCL, Collagen-COL, Polyurethane-PU) were selected to design the target material. The primary layer of the wound dressing material was composed of a nanofiber surface, while the secondary layer consisted of a PU film. To impart antibacterial activity to the material, silver nanoparticles (AgNPs) were synthesized using plant extracts (*Goldenrod-Helichrysum Arenarium*, *Yarrow-Rumex Acetosa*, *Tansy-Agrimonia Eupatoria*) through a green chemistry approach. Additionally, Hydroxyapatite in nanoscale (HA), ceramic class widely used in biomedical applications and possessing drug delivery capabilities in recent years, was loaded with varying amounts of the drug (Ibuprofen). These synthesized nanocomposites were added to the PCL/Col polymer matrix, electrospun into nanofiber form as the main scaffold, and immobilized onto the PU film as the secondary layer. Through this method, a bilayered wound dressing material (PCL/Col || PU based-nanofiber || film formed) was obtained. Experimental studies were conducted using appropriate analysis methods to evaluate the structural and physical properties of the material. The structure and properties of the obtained bionanocomposites were examined through FTIR, XRD, SEM and EDX analyses, while characteristics such as wetting behavior, mechanical strength, in vitro drug release and antibacterial activity were evaluated.

Keywords: Antibacterial, Collagen, Nanofiber, Polycaprolactone, Wound dressing

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması boyunca bilgi ve tecrübeleriyle, yardım ve destekleriyle yanımda olan danışman hocam Doç. Dr. Havva TUTAR KAHRAMAN'a,

Laboratuvar çalışmalarımda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Ahmet AVCI'ya,

Laboratuvar içi dışı çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemeyen Sayın Öğr.Grv. Cansu GÜNEŞ'e,

Laboratuvar içi dışı çalışmalarım boyunca yardımını esirgemeyen M. Mert Kurdiş'e,

Beni bu günlere getiren, hayatım boyunca her zaman maddi manevi destekleriyle her zaman yanımda olan annem Fatma FISTIK'a, babam Bilal FISTIK'a ve abilerim T. Yasin FISTIK'a, Mahmut FISTIK'a,

Beni hep destekleyen, yüzümü güldüren bütün arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Ayşe Nur FISTIK
KONYA-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Deri.....	1
1.2. Yara.....	1
1.2.1. Yanık yaraları.....	4
1.3. Yara Örtüleri	6
1.3.1. Geleneksel örtüler	6
1.3.2. Biyomalzeme temelli örtüler.....	6
1.3.3. Yapay örtüler.....	7
1.4. Nanoteknoloji.....	10
1.4.1. Polimer matrisli nanokompozitler.....	10
1.5. Nanofiberler	11
1.5.1. Nanofiberlerin kendiliğinden oluşumu	12
1.5.2. Püskürtme yöntemi ile nanofiber üretimi	12
1.5.3. Arayüzey polimerizasyonu yöntemi ile nanofiber üretimi	12
1.5.4. Elektrospın yöntemi ile nanofiber üretimi	13
1.6. Polimerler.....	15
1.6.1. Polikaprolakton	15
1.6.2. Kollajen.....	17
1.6.3. Poliüretan	18
1.7. Yeşil kimya yöntemi	19
1.7.1. Gümüş	20
1.7.2. Yeşil kimya yöntemi ile gümüş nanoparçacık sentezi	22
1.8. Nanofiberlere İlaç Etken Maddesinin Yüklenmesi.....	24
1.8.1. Çözeltiye karıştırma yöntemiyle ilaç yükleme.....	25
1.8.2. Yüzey modifikasyonu yöntemiyle ilaç yükleme.....	25
1.8.3. Koaksiyel çekim yöntemiyle ilaç yükleme	26
1.8.4. Emülsiyon hazırlama yöntemiyle ilaç yükleme	26
1.9. Hidroksiapatit.....	26
1.10. Kontrollü İlaç Salımı	28
1.11. Ibuprofen.....	28
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	30
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	34
3.1. Kullanılan Malzemeler	34
3.2. Kullanılan Cihazlar	34
3.3. Yöntem.....	35
3.3.1. Yeşil Sentez Yöntemiyle Gümüş Nanoparçacık (AgNPs) Üretimi	36
3.3.2. Nanofiber Üretimi	37

3.4. Elektrospin Tekniği ile PCL/Kol/HA-Ibu/AgNPs Fiber Üretimi	40
3.4.1. Nanofiber yapılı malzemenin çift katmanlı olacak şekilde Poliüretan film alt tabanına immobilizasyonu	42
3.4.2. Elektrospin Tekniği ile PU film üzerine PCL/Kollajen/HA-/Ibu/AgNPs Nanokompozit Fiber Üretimi.....	43
3.5. Karakterizasyon	45
3.5.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	45
3.5.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)	45
3.5.3. X-ışınları Difraksiyonu (XRD).....	46
3.5.4. Temas açısı.....	46
3.5.5. Mekanik mukavemet.....	46
3.5.6. Antibakteriyel Aktivite Analizi.....	47
3.5.7. In Vitro İlaç Salım Çalışmaları	48
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	49
4.1. Yeşil Kimya Yöntemiyle Elde Edilen AgNPs Karakterizasyonu.....	49
4.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi	51
4.3. Fourier-Dönüştürölmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi	56
4.4. X-ışını difraksiyonu (XRD) analizi	57
4.5. Temas Açısı Analizleri	58
4.6. Çekme Testi Analizi	61
4.7. Antibakteriyel Aktivite Analizi.....	64
4.8. In Vitro İlaç Salım Çalışmaları	70
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.2.1. Yara Çeşitleri; a) Açık yara, b) Kapalı yara	3
Şekil 1.2.2. Yara iyileşme süreci	4
Şekil 1.2.3. Yanık yaralanmalarının dereceleri.....	5
Şekil 1.3.1. Farklı biçimlerdeki yara örtüleri.....	9
Şekil 1.4.1. a) Nanotüp b) Nanofiber c) Nanoparçacık	10
Şekil 1.5.1. (a) Elektrospin ile bir nanofiber membran hazırlama ve bunu bir yara sargısına uygulama sürecinin şematik diyagramı. (b) Nanofiber membran yaraya uygulanması	15
Şekil 1.6.1. Polikaprolakton yapısı	16
Şekil 1.6.2. Polikaprolakton.....	16
Şekil 1.6.3. Kollajen yapısı.....	18
Şekil 1.6.4. Kollajen	18
Şekil 1.6.5. Poliüretan yapısı	19
Şekil 1.6.6. Poliüretan.....	19
Şekil 1.7.1. Gümüş iyonlarının bakterilere karşı etki mekanizması	21
Şekil 1.7.2. Altın otu.....	23
Şekil 1.7.3. Yoğurt otu.....	23
Şekil 1.7.4. Koyun otu	24
Şekil 1.8.1. İlaç yükleme	25
Şekil 1.9.1. Hidroksiapatit	27
Şekil 1.10.1. Kontrollü ilaç salım sistemi	28
Şekil 1.11.1. Ibuprofen yapısı.....	29
Şekil 3.3.1. Bitki özütlerinden (Altın otu, Yoğurt otu ve Koyun otu) elde edilen AgNPs üretiminin akış şeması	37
Şekil 3.3.2. Saf PCL polimer çözeltisi hazırlama akışı	38
Şekil 3.3.3. PCL/Kol çözeltisi hazırlama işlemi	38
Şekil 3.3.4. Ibuprofen Etkin Maddesinin Hidroksiapatite Yüklenmesi	39
Şekil 3.3.5. PCL/Kollajen(HA-Ibu)/AgNPs çözeltisinin hazırlanması	40
Şekil 3.4.1. Elektrospin cihazı	40
Şekil 3.4.2 Elektrospin yöntemiyle üretilmiş nanofiberler	42
Şekil 3.4.3. Poliüretan film	42
Şekil 3.4.4. Poliüretan film katmanına yeşil kimya senteziyle elde edilmiş AgNPs ilavesi.....	43
Şekil 3.4.5. a) Elektrospin tekniği ile film üzerine nanofiber üretimi b) Çift katmanlı nanokompozit (PCL/Kol/HA-Ibu/AgNPs PU-AgNPs)	44
Şekil 3.5.1. Temas açısı ölçüm cihazı.....	46
Şekil 3.5.2. Çekme testi cihazı.....	47
Şekil 3.5.3. Antibakteriyel test uygulaması	48
Şekil 4.1.1. Bitki özütleri-AgNO ₃ için dalga boyu-absorbans eğrisi	49
Şekil 4.1.2. Altın otu bitki özütünden elde edilmiş AgNPs Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) görüntüleri	50
Şekil 4.1.3. Altın otu bitki özütünden elde edilmiş AgNPs ortalama parçacık boyutu ..	51
Şekil 4.2.1. SEM görüntüleri	53
Şekil 4.2.2. SEM-EDX sonuçları.....	55
Şekil 4.3.1. FTIR spektrumları	57
Şekil 4.4.1. XRD sonuçları	58
Şekil 4.5.1. Temas açısı sonuçları.....	60

Şekil 4.6.1. Çekme testi sonrası numune örnekleri.....	61
Şekil 4.6.2. Çekme testi sonuçları.....	64
Şekil 4.7.1. <i>E.coli</i> bakterisine karşı antibakteriyel aktivite test sonuçları	65
Şekil 4.7.2. <i>S.aureus</i> bakterisine karşı antibakteriyel aktivite test sonuçları.....	68
Şekil 4.8.1. (%2, %4, %6) oranlarında HA-Ibu içeren PCL/Kol/HA-Ibu nanofiber ilaç salım yüzdeleri	71
Şekil 4.8.2. Biyonanokompozit malzemelerin ilaç salım yüzdeleri	73



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1.1. Deneysel süreçte kullanılan kimyasallar	34
Tablo 3.2.1. Bu çalışmada kullanılan cihazların marka ve modelleri.....	35
Tablo 3.4.1. Elektrospın parametreleri	41
Tablo 3.4.2. Üretilen nanofiber ve biyonanokompozitlerin kısaltma ve açıklamaları ...	44
Tablo 4.2.1. SEM analiz sonuçlarına göre nanofiber çap ve dağılımları.....	54
Tablo 4.5.1. Temas Açısı Sonuçları.....	61
Tablo 4.6.1. Nanofiberlere ve biyonanokompozitlere ait maksimum gerilme, maksimum yüzde uzama ve Young modülü değerleri	63
Tablo 4.7.1. <i>E.coli</i> bakterisine karşı inhibisyon çapları.....	67
Tablo 4.7.2. <i>S.aureus</i> bakterisine karşı inhibisyon çapları	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	:	Yüzde
A.o	:	Absorbans
cm ²	:	Santimetrekare
g	:	Gram
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
°C	:	Santigrat derece
v/v	:	Hacimce yüzde

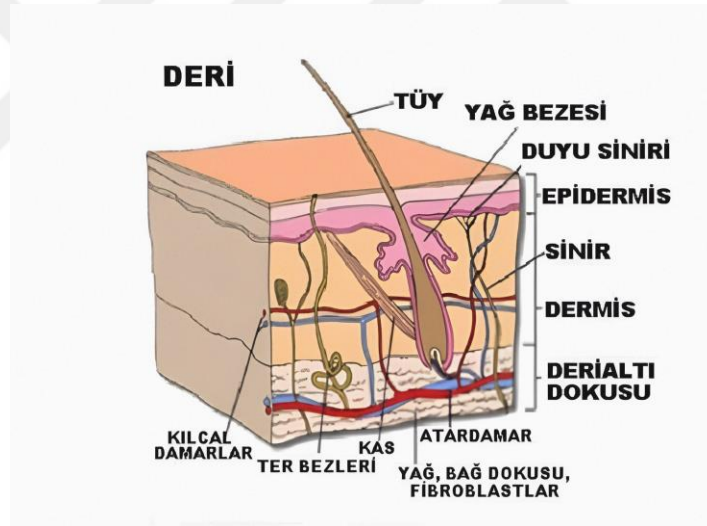
Kısaltmalar

3D	Üç boyutlu
Ag	Gümüş
AgNPs	Gümüş nanoparçacık
AO	Altın Otu
DMF	Dimetilformamid
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECM	Ekstraselüler Matris
EDX	Enerji Dağıtıcı X-ışını Spektroskopisi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HA	Hidroksiapatit
Ibu	Ibuprofen
kN	Kilonewton
KO	Koyun Otu
Kol	Kollajen
McF	McFarland
NP	Nanoparçacık
PBS	Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
PCL	Polikaprolakton
PU	Poliüretan
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
UV-VIS	Ultraviyole Görünür Spektroskopisi
XRD	X Işını Kırınımı
YO	Yoğurt Otu

1. GİRİŞ

1.1. Deri

İnsan vücudundaki en büyük organdan biri olan deri, genel bir savunma sistemi olarak görev yapar ve vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur. Aynı zamanda koruyucu, termoregülatör, duyu ve immünolojik fonksiyonlarının yanı sıra vücut sıvı dengesini sağlamada da hayati bir rol oynar. Deri, Şekil 1.1'deki gibi düzenli olarak düzenlenmiş üç tabakadan oluşur: epidermis, dermis ve hipodermis (deri altı doku). Her bir tabakanın kendine özgü işlevleri vardır. Ayrıca deri, insan vücudunun en dış tabakası olup yaralara ve travmalara karşı savunmasızdır. Geniş bir bölgede meydana gelen deri doku kayıpları, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen önemli sorunlardan biridir (Norouzi ve ark., 2015).



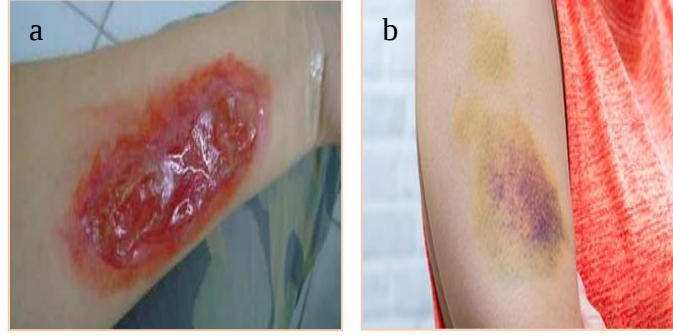
Şekil 1.1. Derinin yapısı (Doğan, 2012)

1.2. Yara

Yaralar, deri dokusunun bütünlüğünün bozulması veya hasar görmesi durumunda meydana gelir ve genellikle cilt yüzeyinde açık bir alan veya kesik olarak görülür (Norouzi ve ark., 2015). Yara iyileşme süreci, lokal ve sistemik faktörlerin etkileşimiyle belirlenen bir dizi faktöre bağlıdır. Lokal faktörler, yaranın kendisiyle doğrudan ilişkilidir ve iyileşme sürecini etkileyen yerel koşulları içerir. Örneğin, yaranın yeri, ciddiyeti ve enfeksiyon riski lokal faktörler arasında yer alır. Sistemik

faktörler ise vücudun genel sağlık durumu ve bağışıklık sistemi gibi faktörlerle ilgilidir. Bu faktörler, iyileşme sürecini etkileyen genel koşulları temsil eder. Örneğin, genel sağlık durumu, bağışıklık sistemi gücü, yaş ve stres düzeyi sistemik faktörler arasında yer alır. Bu faktörler birbiriyle etkileşim içindedir ve bir yaranın iyileşme sürecini belirleyen karmaşık bir sistemi oluşturur. Yaranın lokal koşulları, yara bölgesindeki doku onarımını etkilerken, sistemik faktörler ise vücudun genel iyileşme kapasitesini etkiler. Dolayısıyla, lokal ve sistemik faktörlerin dengeli bir şekilde çalışması, sağlıklı ve etkili bir iyileşme sürecinin gerçekleşmesine yardımcı olur (Dhivya ve ark. 2015; Guo & DiPietro, 2010).

Keserek ve vurarak yaralanma sonucu oluşan iki tür yara vardır: açık ve kapalı yaralar (MacNeil, 2007). Açık yaralara genellikle kanama eşlik eder ve cilt katmanlarının yırtılmasıyla ilişkilidir (Bhardwaj ve ark. 2017). Kapalı yaralar, morarma veya ölü kan ve çarpmalardan kaynaklanır. Yaralar, klinik özellikleri açısından akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut yaralara yanıklar, kesikler ve cerrahi insizyonlar neden olur ve genellikle 8-12 hafta içinde iyileşirler (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019). Akut yaralar, zamanında ve uygun şekilde tedavi edildiklerinde tamamen iyileşen ve anatomik ile fonksiyonel doku bütünlüğünün tekrar sağlandığı yaralardır. Yaralanmaya neden olan etken geçici olduğu için, akut yaralar beklenen sürede iyileşir ve iyileşme sürecini engelleyen faktörler az sayıdadır. Kronik yaralar ise enflamasyonun uzamasına ve daha uzun bir iyileşme süresine yol açan tümörler, yatak yaraları ve diyabetik yaralardan kaynaklanır. Kronik yaraların nedeni devam eden etkenler olduğundan, bu tür yaraların iyileşme süreci yavaş ve bazı durumlarda tamamen iyileşmeyebilir. Kronik yaralarda, yara sıklıkla tekrar eder ve iyileşmeyi engelleyen pek çok faktör vardır (Percival, 2002). Kronik yaralar, genellikle diğer hastalıkların süreçlerinin komplikasyonlarından kaynaklanır, bu tür yaralar genellikle altta yatan bir sağlık sorununun belirtisi veya sonucu olarak ortaya çıkar. Kronik yaralara neden olan bazı yaygın hastalıklar: diyabet, dolaşım bozuklukları, basınç ülserleri, venöz veya arteriyel yetersizlik (Sen ve ark., 2009).

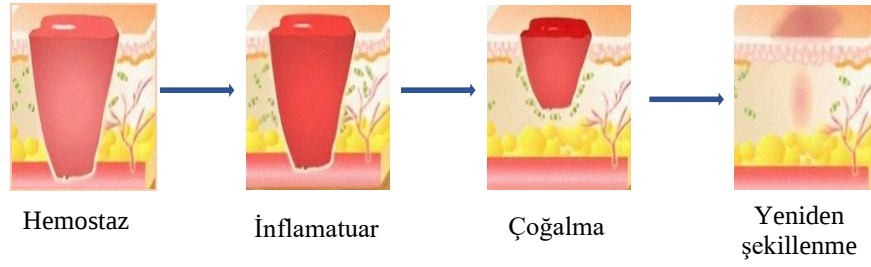


Şekil 1.2.1. Yara Çeşitleri; a) Açık yara, b) Kapalı yara

İyileşme süreci, yaranın türüne ve tedaviye bağlı olarak değişebilir. Başarılı bir yara iyileşmesi için, hemostaz, iltihaplanma, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarının uygun sırayla ve zamanında optimal yoğunlukta gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu aşamalardaki herhangi bir kesinti, anormallik veya uzama, iyileşmenin gecikmesine veya iyileşmeyen kronik yaraların oluşmasına neden olabilir (Guo ve ark., 2010). Kronik yaraların zamanında ve etkili şekilde tedavi edilmesi, yara iyileşmesinin hızlandırılması, hastaların tedavi sonuçlarının artırılması ve tıbbi ve mali yüklerin azaltılması için büyük önem arz etmektedir. Yara iyileşmesi travma ile başlatılan olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasını kapsar. İyileşmenin temel prensibi, doku hasarını minimum seviyeye indirmek, yeterli doku perfüzyon ve oksijenlenmesini, bunun yanı sıra dokunun beslenmesini ve nemlenmesini sağlamaktır (Özkorkmaz & Yusuf, 2009).

Yara iyileşme basamakları;

1. **Hemostaz:** Vazokonstriksiyon yoluyla kan kaybı ve mikrobiyal kontaminasyonu engelleyerek fibrin pıhtısının oluşturulmasıdır (Thiruvoth ve ark., 2015).
2. **İltihaplanma fazı:** Hemostaz ile neredeyse aynı anda başlar, bazen yaralanmadan sonraki birkaç dakikadan 24 saate kadar süren bir süreçtir. Yarayı sadece mikroplardan korumakla değil, aynı zamanda doku onarım süreçlerine katılarak yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (Boateng ve ark., 2008).
3. **Çoğalma fazı:** Epitel ile yaranın tamamen kaplanmasından oluşur. Epitel adı verilen yeni ve canlı hücreler yerini almak için cilt hasarına doğru hareket eder. Bu aşamadan yaklaşık 4 gün sonra yeni stromalar oluşur (Hunt, 1980).
4. **Yeniden şekillenme fazı:** Yaralanmadan sonra aktif olan tüm süreçlerin durduğu fazdır (Morgado ve ark., 2015).



Şekil 1.2.2. Yara iyileşme süreci (<http://fizyoaktif.com.tr/>)

Yara iyileşmesi, tüm aşamaların uygun sırayla ve zamanında gerçekleştiği, immünolojik ve biyolojik sistemlerin uyumlu bir şekilde çalıştığı durumlarda tam olarak gerçekleşebilir (Guo & DiPietro, 2010). Yara tedavisinin hızlandırılması, uygun bakım prosedürlerinin uygulanmasını gerektirir. Bu, yaranın enfeksiyonunu önlemek için temizlenmesi ve dezenfekte edilmesini, ardından uygun bir yara sargısının uygulanmasını içerir (Dreifke ve ark. 2015). Sonuç olarak, tam epitelizasyon gerçekleşene kadar hastalar çeşitli enfeksiyonlara karşı savunmasız kalır (Parikh ve ark., 2005). Uygun olmayan onarım süreci, enfeksiyon başlangıcına veya deri kaybı gibi büyük sorunlara neden olabilir bu da alttaki dokulara ve hatta tüm organizmaya zarar verebilir (Andrews, 2018). Yara enfeksiyonları yara iyileşmesi sırasında kolayca oluşabilmekte ve iyileşme sürecini geciktirmektedir. Bu sebeple bakteriyel enfeksiyon, açık yara ve yanıkların tedavisinde endişe oluşturmaktadır (Akia ve ark., 2019). Yaralarda bakteriyel enfeksiyon, yarada sürekli bir iltihabi durum oluşmasına sebep olabilir ve uygun tedavi stratejileri uygulanmazsa yaranın kronikleşmesine veya iyileşememesine neden olabilir (Siddiqui & Bernstein, 2010). Bakteriler, açık yaralar dahil biyolojik ve biyolojik olmayan yüzeylerde doğal olarak yaşayabilen organizmalar olarak kabul edilir. Kronik yara oluşumunda başlangıçta *S.aureus* gibi gram pozitif bakteriler baskındır. Daha sonra, Gram-negatif türler olan *E.coli* ve *P.aeruginosa* gibi bakteriler derin katmanlara ilerleyerek önemli doku hasarına yol açabilir (Simões ve ark., 2018).

1.2.1. Yanık yaraları

Her yıl yaklaşık 2 milyon yangın rapor edilmekte ve bu yangınların sonucunda 1,2 milyon kişi yanık yaralanmasıyla karşılaşmaktadır. Bu vakaların yaklaşık 100,000'i orta şiddetli yanık yaralanmaları olup hastaneye yatmayı gerektirmektedir. Ayrıca, her yıl yaklaşık 5,000 hasta yanıkla ilişkili komplikasyonlardan dolayı hayatını

kaybetmektedir (Church ve ark., 2006). Yanık yaraları, sıklıkla karşılaşılan yara tiplerinden biridir ve ısı, elektrik, ışık, kimyasal maddeler, radyasyon gibi etkenlerin neden olduğu doku hasarlarıdır. Alev, sıcak bir yüzey veya sıcak sıvı ile temas sonucu deride yanık yaralanmalarına neden olur (Rai ve ark 1999). Yanık yaraları, cilt bariyerleri ve enfeksiyonları önleyen çok sayıda konak savunma mekanizma bozulmalarına yol açar (Jahromi ve ark., 2018). Yanıklar, deride oluşan hasarın derinliğine, yanığın kapladığı alanın genişliğine ve yanığa neden olan etkene ve süreye bağlı olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılır. En yaygın sınıflandırma, yanığın deri katmanlarına göre yapılan gruplandırmadır. Buna göre, yanık yaraları; birinci derece yanıklar (yüzeysel yanıklar), ikinci derece yanıklar, üçüncü derece yanıklar (tam kat yanıklar) ve dördüncü derece yanıklar (daha derin yanıklar) olmak üzere dört gruba ayrılabilir (Doğan, 2012). Daha düşük derecede yanıklar, hücresel hasara ve ciltte tahrişe yol açar. Bu, ciltte hafif kızarıklık, şişlik ve ağrı şeklinde belirtilerle kendini gösterebilir. Ancak, sıcaklık arttıkça yanık yaralanmaları daha ciddi bir hal alır. Moleküler çarpışmaların artmasıyla birlikte ciltteki hücrelerin yapısı zarar görür ve hücre zarının işlevi bozulur. Orta ila şiddetli yanıklar, daha derin dokuları etkiler ve hücre ölümüne neden olabilir. Bu tip yanıklarda ciltte kabarcıklar, kızarıklık, şişlik, açık yaralar ve ağrı görülebilir. Ayrıca yanık bölgesinde enfeksiyon riski de artar. Yanık yaralanmalarının en şiddetli seviyesinde, sıcaklık çok yüksek olduğundan proteinlerin yapıları bozulur ve hücreler ölür. Bu durum, derin yanıklara ve yanık eskarın (yara kabuğu) oluşumuna yol açar. Ayrıca cilt bütünlüğünün ciddi şekilde bozulduğu derin yanıklar, iyileşme sürecinde uzun vadeli komplikasyonlara ve izlere neden olabilir (Church ve ark., 2006).



Şekil 1.2.3. Yanık yaralanmalarının dereceleri

1.3. Yara Örtüleri

Yaralar canlıların yaşamını zorlaştıran etkenlerden biridir. Yaralar üç temel sorun oluştururlar: kanama, dokunun bozulması ve enfeksiyon. Bozulmuş dokunun yeniden eski haline döndürülmeye çalışılması başlangıçta bandajlarla sağlanmış. Yarayı kapatmanın bir diğer yolu ise klipslerdi (Caldwell, 1990). 1960'ların başlarından önce, yaralar açık tutulursa ve vücut kabuk oluştursa hızlı ve daha iyi iyileştiğini düşünüyorlardı. Eski zamanlardaki yara örtülerinin işlevi açık yara boşluklarını doldurmak veya kapalı yaraları örtmekti (Cho & Lo, 1998). Çünkü vücut yabancı bir madde ile karşılaştığında bağışıklık sistemi devreye girerek tanımadığı malzemeyi vücuttan dışarı atmak için savaşır. Bunun sonucunda da malzeme vücut tarafından reddedilir ve iyileşme gerçekleşmez. Yara iyileşme malzemesi olarak kullanılan ilk sentetik materyal metil selülozdur (Sezer ve ark, 2011).

Yara tedavisinde kullanılan örtüler için en çok kabul gören sınıflandırma geleneksel örtüler, biyomalzeme bazlı örtüler ve yapay örtüler şeklindedir (Freyman M. ve ark., 2001).

1.3.1. Geleneksel örtüler

Gaz, gaz-pamuk kompozitlerinden yapılan yüksek absorpsiyon kapasiteli örtüler, yaygın olarak kullanılan bir örtüdür. Bu örtüler hızlı bir şekilde yara temizliği yapabilir, ancak yara yüzeyinden kolayca kayabilir. Bu durum kanama ve yeni epitelyum hasarlarına neden olabilir. Ayrıca, bu örtülerden sızan sıvılar enfeksiyon riskini artırabilir. Bununla birlikte, bu malzemeler en ekonomik örtüler arasında yer almaktadır. Geleneksel örtüler arasında, %0.5 klorheksidin asetat içeren parafin gazlı bezler, emici pamuk örtüler ve petrol bazlı gazlı bezler gibi malzemeler bulunabilir (Lim K. ve ark., 2000)

1.3.2. Biyomalzeme temelli örtüler

Allograflar, bu grupta en etkili uygulamalardan biridir. Bununla birlikte, büyük yüzeyli yaralar için donör bulma konusunda sınırlıdır, bu nedenle kullanımı kısıtlı kalabilir. Genellikle Kollajen kaynaklı biyolojik yapılar kullanılmaktadır. Uygun bir donör bulunduğunda, oldukça etkili sonuçlar elde edilebilir, ancak uygulama maliyeti

yüksektir. Bu tür örtüler allograft, ksenograft ve deri türevleri gibi şekillerde sınıflandırılabilir (Lim K. ve ark., 2000).

1.3.3. Yapay örtüler

Geleneksel ve biyomalzeme kaynaklı örtülerin stabilite sorunu ve enfeksiyon riski olduğundan kullanım alanları kısıtlı kalmaktadır. Bu yüzden bilim insanları daha etkili ve daha az riskli yapay örtüleri geliştirmek amacıyla malzeme tasarımıyla ilerlemişlerdir. Hedef daha ucuz, daha etkin ve daha uzun ömürlü örtü oluşturmaktır. Yara örtüleri çoğunlukla ideal mekanik özelliklere sahip olsa da yara ve yanık için farklı patofizyolojilerden dolayı farklılaştırılmak zorunda kalmıştır. Bu durum da her yara tipi için en uygun malzeme seçimini sınırlandırarak farklılaştırılmasına neden olmaktadır (Still J. ve ark., 2003).

Geleneksel yara örtüleri olan bandajlar, hidrojeller ve köpükler yara iyileşme sürecini yeterince etkilemediği için yeterli yardım sağlayamazlar. Bu nedenle, akıllı yara örtüleri, yaralarla etkileşime girebilen, yaranın durumunu veya çevresel değişiklikleri algılayabilen ve buna tepki verebilen malzemeler kullanılarak yara iyileşmesini etkili bir şekilde desteklemek için önerilmektedir (Dong & Guo, 2021). Tüm bu sentetik malzemelerde ortak bir özellik, yarayı dış etkenlerden fiziksel olarak koruma görevi üstlenmeleridir. Son 10 yılda, yara örtü malzemeleri olarak sprej, jel, köpük, film gibi formların kullanımı yaygınlaşmış bu alanda malzeme geliştirmek için yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Langenhove, 2007).

Yara iyileşme sürecinde, doğru teşhis ve tedavi kararları için yaraların zamanında ve doğru şekilde değerlendirilmesi son derece önemlidir. Ancak, geleneksel yara yönetimi stratejileri genellikle yetersiz veya yanıltıcı bilgiler sunarak yara durumu hakkında eksikliklere yol açabilir. Bu durum, tedavi sürecinin uzamasına veya yanlış uygulanmasına neden olabilir. Bununla birlikte, akıllı yara örtüleri, giyilebilir sensörler, gelişmiş ilaç dağıtım sistemleri ve kablosuz iletişim teknolojisiyle entegre edilerek, yarayla ilgili biyobelirteçlerin gerçek zamanlı izlenmesi sağlanabilir. Bu sayede bakteriyel enfeksiyon ve iltihaplanma gibi olumsuz yara iyileşme olaylarının erken teşhisi ve talep üzerine tedavisi mümkün hale gelir.

Yanık yaralarının iyileşmesi için çeşitli ticari yara örtüleri mevcuttur. Pamuklu gazlı bezler, yanık yaraları için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak çıkarılması zorluk, ağrı ve iyileşme sürecinde gecikmelere neden olabilen dezavantajlara sahiptir

(Kaur et al., 2019). İyileşme süreci ilerledikçe, yara örtüsünün performans gereksinimleri değişmelidir (Butko et al., 2019). Yara örtüleri geleneksel olarak yarayı sadece dış kontaminasyondan korumak için kullanılırken, işlevsel hale getirilerek yara bölgelerine farklı terapötik kompleksler verilebilir (Jones et al., 2006). Geleneksel yara örtülerinin iyileşme sürecinde aktif bir işlevi olmayan tam tersine, aktif bileşenlerin eklenmesiyle oluşturulan yara örtüleri bu amaca yönelik olarak tasarlanabilir (Jahromi et al., 2018).

Yara örtüleri, sentetik veya doğal malzemelerle ve farklı formlarda (süngerler, hidrojel, hidrokolloidler, filmler, membranlar) üretilmiştir. Bu farklı formülasyonlar, farklı yara tipleri için uygun olan farklı özelliklere sahiptir. Örneğin, süngerler büyük gözeneklilik sağlayarak ısı yalıtımı sağlar ve nemli bir ortam oluştururlar. Bununla birlikte, süngerler mekanik olarak zayıf malzemelerdir, ciltte maserasyona neden olabilir ve üçüncü derece yanıkların veya kuru yaraların tedavisinde uygun değildir (Thomas, 1990). Hidrojel, 3D polimerik ağlara sahip olup yüksek su depolama kapasitesine sahiptirler, bu da yaraya nemli bir ortam sağlar. Ancak, hidrojel zayıf mekanik özelliklere sahiptir ve ikincil bir yara örtüsü gerektirebilir (Caló ve Khutoryanskiy, 2015). Hidrokolloidler yüksek yoğunluklu, yapışmaz malzemelerdir, tuzlu su veya steril su ile kolayca uzaklaştırılabilirler ve ağrısız pansuman sağlarlar. Ancak hidrokolloidler sitotoksik olabilir, düşük mekanik stabilite sunar ve hoş olmayan bir koku sergileyebilirler (Kamoun et al., 2017). Filmler bakteri geçirmez özellik gösterirken, membranlar ise fiziksel bir bariyer olarak hareket ederler. Ayrıca, yüksek yüzey-hacim oranı ve birbirine bağlı gözenekleri sayesinde hücre çoğalmasını, hava değişimini, besin tedarikini sağlar ve sıvı kaybını kontrol ederler. Membran kullanımının dezavantajları, üretimde kullanılan malzemeler ve çözücülerden kaynaklanabilir (Bhattarai et al., 2004).

Yara türüne göre uygun yara örtüsü malzemesi seçimi önemlidir. Yara örtüsü seçerken aşağıdaki özellikler dikkate alınmalıdır:

- a) Nemli ortamı sağlayan veya sürdüren özelliklere sahip olmalıdır.
- b) Epidermal göçü arttırarak yeni hücrelerin yara bölgesine göç ederek yeni doku oluşumunu teşvik etmelidir.
- c) Kan damarlarının oluşumunu (anjiyogenez) teşvik ederek yara bölgesine daha fazla oksijen ve besin sağlamalıdır. Ayrıca, bağ doku sentezini desteklemelidir.

- d) Yaralı doku ile çevre arasında gaz alışverişine izin vererek yaralı dokunun oksijen almasını ve karbondioksit gibi atık maddelerin uzaklaştırılmasını sağlamalıdır.
- e) Kan akışını iyileştirmek için uygun doku sıcaklığını koruma yeteneğine sahip olmalıdır.
- f) Bakteriyel enfeksiyona karşı koruma sağlayarak bakteriyel enfeksiyon riskini azaltacak bir bariyer oluşturmali ve mikroorganizmaların yara bölgesine girmesini engellemelidir.
- g) Yaraya yapışmamalı ve iyileşme sürecinden sonra kolayca çıkarılabilir olmalı böylece yarayı tahriş etmemelidir.
- h) Lökosit göçünü artırarak ve enzim birikimini destekleyerek debridman etkisi sağlamalıdır.
- i) Steril, toksik olmayan ve alerjik reaksiyonlara neden olmayan özelliklere sahip olmalıdır (Dhivya ve ark., 2015; Üner Bahar, 2021).

Yanık yaralanmalarının artmasıyla birlikte, mevcut ticari yara örtüsü seçeneklerinin yetersiz kalması nedeniyle yeni yara tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.



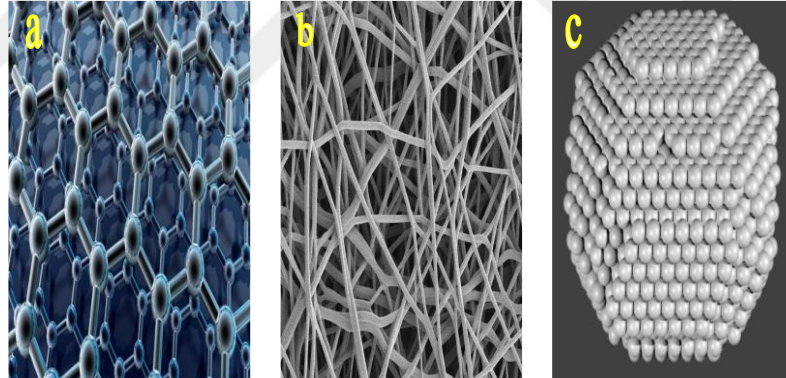
Şekil 1.3.1. Farklı biçimlerdeki yara örtüleri

1.4. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji kavramı, atomik ve moleküler düzeyde "nano" ölçekli madde kavramıdır. Yeni özelliklere sahip malzemelerin tasarımı, karakterizasyonu ve değerlendirilmesi üretebilen yöntem ve sistemlerin geliştirilmesini içerir (Poole ve Owens 2003). Kompozit yapıyı oluşturan bileşenlerden en az birinin nano boyutta olması nanokompozit olarak adlandırılır (Okpala 2013). Nano ölçekli bileşenlerden elde edilen kompozit malzemelerin fiziksel, kimyasal ve/veya biyolojik özellikleri başlangıçtaki bileşenlerin özellikleri ile farklı davranışlar gösterir (Pyun ve Matyjaszewski 2001).

Nanokompozit malzemeler içerisine katkı olarak eklenen nano boyut fazları aşağıda sıralanmıştır;

- Bir nano boyutlu: Nanokiller, karbon nanotüpler, karbon siyahı
- İki nano boyutlu: Nanofiberler
- Üç nano boyutlu: Nanoparçacıklar



Şekil 1.4.1. a) Nanotüp b) Nanofiber c) Nanoparçacık

1.4.1. Polimer matrisli nanokompozitler

Polimer matrisli nanokompozitler, polimer matrisine inorganik ve/veya organik nano boyutlu yapıların katılmasıyla hazırlanan malzemelerdir. Bu katkılar, polimer matrisin ısı direnci, mukavemet, darbe dayanımı, elektrik iletkenliği, gaz geçirgenliği gibi özelliklerini geliştirmek amacıyla kullanılır (Fischer, 2003). Polimer nanokompozitlerin, farklı nano katkıların, doğal sentetik, biyo veya elastomerik polimerlere katılmasıyla oluşturulur. Polimer ve nano katkının seçimi ile polimer

nanokompozit hazırlama teknikleri, geliştirilen malzemenin özelliklerini etkileyen önemli parametrelerdir. Yeni bir malzemenin özelliklerini davranışını anlamak ve özelliklerini belirlemek için, polimerin kütlesi, kimyasal yapısı, çözünürlüğü, nanoyapının yüzey alanı, kimyasal yapısı ve dispersiyonu gibi özelliklerin bilinmesi önemlidir (Tavares ve ark., 2017)

1.5. Nanofiberler

Nanofiberler, yüzey alanı hacim oranı yüksek ve özellikle biyolojik uygulamalar için uygun olan ince, yüksek performanslı fiberlerdir. Elde edilen verimli yüzey alanı sayesinde, nanofiberlerin birçok farklı uygulaması vardır. Nanofiberlerin yüzey alanı hacim oranı, mikrofiberlerinkinden çok daha yüksek ve bu nedenle çok daha yüksek reaktiviteye sahiptir. Bu özellikler, nanofiberlerin biyomedikal, elektronik, enerji depolama, optik, tekstil ve diğer alanlarda yayılmasını mümkün kılmaktadır (Ramakrishna, 2005). Bu fiberlerin çapı genellikle 1000 nanometreden daha küçüktür ve bazen sadece birkaç nanometre olabilir. Nanofiberin yapısı, kimyasal bileşenleri ve boyutları uygulamaya bağlı olarak değişebilir (Huang ve ark., 2003).

Nanofiberlerin özellikleri, çaplarına, yüzey özelliklerine, mekanik özelliklerine, hidrofobisiteye, ısıya dayanıklılığına ve kimyasal dayanıklılığa bağlıdır. Nanofiberler, biyomedikal uygulamalarda, yaraların iyileştirilmesi, doku mühendisliği, hücre tutunması ve implant materyalleri gibi birçok farklı alanda kullanılabilir. Nanofiberlerin yüksek yüzey alanı hacim oranı, çeşitli katalitik uygulamalarda kullanılmak üzere katalizörlerin aktif yüzey alanını artırmak için kullanılabilir. Nanofiberler tekstil endüstrisinde, su geçirmez ve nefes alabilen giyim malzemeleri, güneş ışınlarından korunma giysileri ve yüksek performanslı spor giyimleri gibi çeşitli uygulamalar için kullanılabilir (Ramakrishna, 2005). Doku iskeleleri, yara örtüleri ve yapay damarlar gibi pek çok alanda kullanımı artan nanofiberler, yüksek yüzey alanları sayesinde kanamayı durdurma özelliği ile dikkat çekmektedir. Yara örtüsü olarak kullanıldıklarında da büyük potansiyele sahip olan nanofiberler, kanamayı etkili bir şekilde kontrol altına alarak yara iyileşme sürecini hızlandırabilir. Nanofiberler, doğal hücre dışı matrisleri taklit edebildikleri için ince fiber yapısına sahiptirler. Bu özellikleri, hücrelerin tutunması, gelişmesi ve çoğalması için uygun bir ortam sağlayarak biyolojik dokuları taklit edebilirler (Kim ve ark. 2007).

Elektrospın yöntemiyle proteinler, polisakkaritler, DNA'lar ve lipidler gibi doğal polimerler ve PU, PVA, PEO, PCL gibi sentetik polimerler elektrospın formunda üretilebilirler (Lu ve ark., 2009).

Nanofiberlerin farklı üretim yöntemleri vardır. Nanofiber üretim yöntemleri;

1.5.1. Nanofiberlerin kendiliğinden oluşumu

Nanofiberlerin kendiliğinden oluşumu, polimerlerin sıvı halden doğrudan nanofiberler şeklinde katı hale geçmesi ile gerçekleşir. Bu yöntem, sıvı-sıvı arayüzeyinde bir polimer çözeltisi kullanarak gerçekleştirilebilir. Polimer, önceden hazırlanmış bir çözelti içinde çözülür. Ardından çözelti, bir uygun arayüzeyde önceden hazırlanmış bir çözelti içine yerleştirilir. Nanofiberler çözeltinin hızlı bir şekilde buharlaşması veya başka bir polimer çözeltisi içinde çözülmesi sonucu oluşur (Lin, 2011).

1.5.2. Püskürtme yöntemi ile nanofiber üretimi

Püskürtme yöntemi, polimerik malzemelerin eritilerek yüksek hızlı bir hava akışına maruz bırakıldığı ve bu sayede çok ince elyafların üretildiği bir nanofiber üretim yöntemidir. Bu yöntemde, eritilmiş polimer malzeme, özel tasarlanmış bir ekstrüder vasıtasıyla çekilerek ince bir filament haline getirilir. Ardından, hava akışı bu filamanları keser ve küçük elyaflar oluşur. Bu elyaflar daha sonra bir toplayıcı yüzey üzerinde toplanarak nanofiberler oluşturur (Wang ve ark. 2008).

1.5.3. Arayüzey polimerizasyonu yöntemi ile nanofiber üretimi

Bir yüzey üzerinde bulunan inorganik veya organik parçacıkların, polimerizasyon reaktifleri içeren bir monomer çözeltisi ile kaplanarak nanokompozitlerin üretildiği bir yöntemdir. Bu yöntemde, yüzeyde bulunan parçacıklar, uygun bir monomer çözeltisine batırılır ve ardından uygun bir başlatıcı eklenerek polimerizasyon başlatılır. Polimerizasyon sonucunda, parçacıklar polimer matrisi ile kaplanır ve nanokompozit oluşur (Van Herk & Landfester, 2010).

1.5.4. Elektrospin yöntemi ile nanofiber üretimi

Bu yöntem en yaygın nanofiber üretim yöntemidir. Elektrospin yöntemi, polimer çözeltilerinin viskozitesi, elektrik alan şiddeti, toplayıcı plakanın konumu ve hava akışı gibi parametrelerin kontrol edilmesiyle optimize edilebilir (Li & Xia, 2004). Elektrospin yöntemiyle elde edilen nanofiberler, tek tek veya düzenli bir yapıda üretilerek, çok geniş yüzey alanı, yüksek yüzey/alan oranı ve ince bir kalınlık ile karakterizedirler (Rossi, 2004).

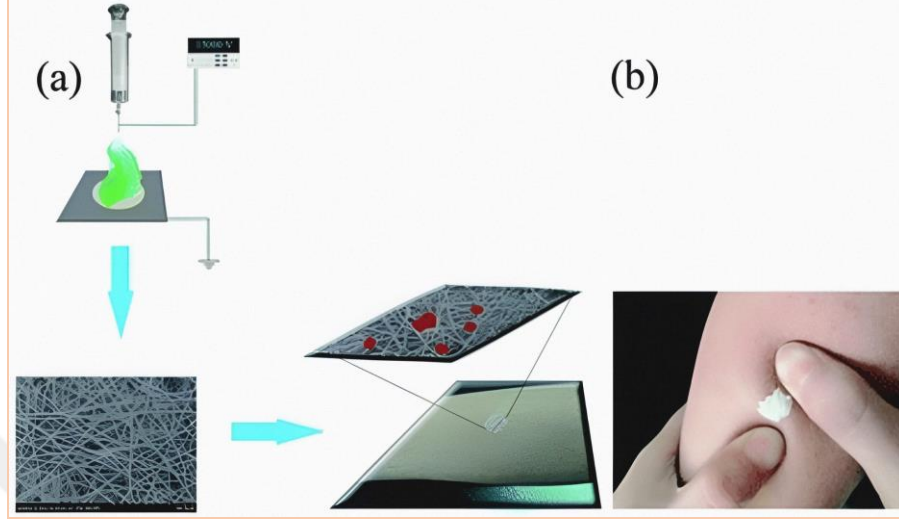
Elektrospin yöntemi, bir polimer çözeltisinin elektrik alan altında tutularak, elektrostatik kuvvetler kullanılarak fiberlerin çekilmesi yoluyla nanofiberlerin üretilmesine dayanır. Bu yöntem polimer çözeltisinin uçucu bir çözücü içinde çözülmesiyle başlar. Çözelti, bir iğne ucu veya kapillere yerleştirilen bir kapta tutulur. İğne ucu, yüksek gerilimdeki bir kaynaktan gelen bir yüksek voltaj kaynağına bağlanır. Elektrospin işlemi, iğne ucundan çıkan polimer çözeltisindeki yüzey gerilimi artığında, çözelti ucu toplayıcı ve elektrot arasında elektrostatik kuvvetlerin etkisiyle ince nanofiberlerin oluşmasına neden olur (Mitchell, 2015). Elektrospin, diğer yöntemlere göre daha yüksek yüzey alanı oranı, daha iyi bir biyouyumluluğa sahip olması ve doğrusal olmayan optik özellikleri sayesinde optik uygulamalar için daha iyi bir seçenek olması gibi avantajlara sahiptir (Silvestre, 2012). Ayrıca, elektrospin yöntemi, yüksek verimlilik, düşük maliyet ve özelleştirilebilirlik avantajları nedeniyle oldukça popülerdir. Bununla birlikte, elektrospin yöntemi polimer çözeltisi konsantrasyonu, iğne ucu veya metal silindirin çapı ve gerilim gibi parametrelerin optimum aralığını belirlemek gibi bazı zorluklarda içerir (Greiner & Wendorff, 2007).

Elektrospin yöntemiyle, farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip polimerlerden, farklı dayanımlara, farklı yüzey kimyalarına ve fiziksel özelliklere sahip nanofiber doku iskeleleri üretmek mümkündür. Elektrospin süreci aynı zamanda iki ve üç farklı polimerin birlikte eğrilmesine de olanak tanımakta ve oluşan iskelelerin özelliklerini kontrol etmenin yollarını arttırmaktadır. Elektrospin yönteminin bir diğer avantajı da polimerik nanofiberlerin içlerine çözünmeyen ilaç veya biyoaktif molekülerin yerleştirilebilmesidir. Günümüzde, elektrospin nanofiber üretiminde en çok kullanılan yöntemlerden birisidir. Elektrospin 100 nm – 5 µm aralığında polimerik fiber üretebilen bir yöntemdir.

Elektrospın yöntemiyle hazırlanan nanofiber yapıdaki yara örtülerinin avantajları şu şekilde sıralanabilir (Chen ve ark., 2008):

1. Geniş yüzey alanı ve 3 boyutlu mikro poroz yapıya sahip olmaları sayesinde nanofiberler, Ekstraselüler Matris (ECM) yapısını taklit edebilir. ECM, dokular arasında bulunan ve hücrelere destek sağlayan bir yapıdır. Nanofiberlerin bu yapıya benzer olması, hücrelere fiziksel destek sağlayarak yara iyileşme sürecini etkileyebilir (Abrigo ve ark., 2014).
2. Fibroblastların dermal katmana çekilmesi ve hasarlı dokunun onarımı için gerekli sinyallerin hızla başlatılması gibi süreçleri hızlandırabilirler. Bu sayede, iyileşme süreci hızlanır ve yara dokusu daha çabuk iyileşebilir.
3. Yüksek yüzey alanı/hacim oranı, nanofiberlerin yüksek absorblama kapasitesine sahip olmasını sağlar. Su absorblama yetenekleri, klasik film yara örtülerine kıyasla çok daha yüksektir. Bu özellik, yara sıvısının drenajını ve emilimini artırarak iyileşmeyi destekler (Zahedi ve ark., 2010).
4. Nanofiberlerin birbiriyle bağlantılı gözenekli yapısı, oksijen geçirgenliğini sağlarken bakteri penetrasyonunu engelleyebilir. Mikro poroz yapısı sayesinde yaranın enfeksiyondan korunmasını sağlar.
5. Yara örtüsü, yaranın bakteriyel penetrasyonundan ve dehidratasyondan korunmasını sağlar.
6. Yüksek spesifik yüzey alanı, yara sıvısının drenajını ve adsorpsiyonunu artırır.
7. Nanofiberlerin esnek ve şekillendirilebilir olması, bölgeye özgü uygulamalar için avantaj sağlar.
8. Dokunmamış (non-Woven) formda üretilen nanofiberler, yara örtüsü için uygun bir yapıya sahiptir.
9. Terapötik ajanların lokal olarak uygulanmasını sağlar. Nanofiberlerin üretim sürecinde çeşitli terapötik maddeler eklenerek yaranın iyileşme süreci desteklenebilir. Ayrıca, çok katmanlı olarak üretilen nanofiberler, farklı terapötik ajanların aynı yara örtüsü içinde birleştirilmesini mümkün kılar (Zahedi ve ark. 2010).
10. Nanofiber yapıdaki yara örtüleri, minimum iz bırakarak iyileşme sürecini destekleyebilir. Biyoparçalanabilen fibröz yapı, deri hücrelerinin kendi kendine iyileşmesini teşvik edebilir (Abrigo ve ark., 2014).

Bu avantajlar, elektrospin yöntemiyle hazırlanan nanofiber yapıdaki yara örtülerinin önemli özellikleridir. Bu özellikler, nanofiber yara örtülerinin etkili bir şekilde kullanılmasını sağlar ve yara iyileşmesini destekler.



Şekil 1.5.1. (a) Elektrospin ile bir nanofiber membran hazırlama ve bunu bir yara sargısına uygulama sürecinin şematik diyagramı. (b) Nanofiber membran yaraya uygulanması (Ning, ve ark., 2020)

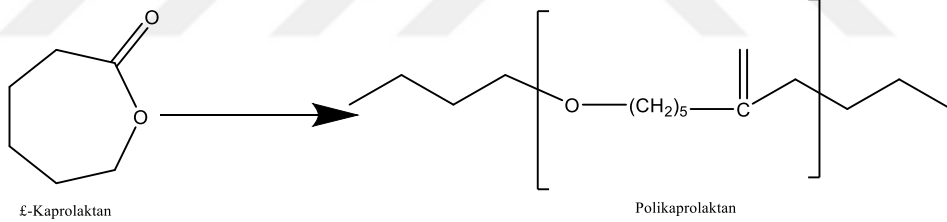
1.6. Polimerler

Nanofiber yara örtüleri polimerler kullanılarak üretilir ve bu örtüler yara iyileşme sürecinde katkıda bulunabilir. Biyouyumlu polimerlerin elektrospin yöntemiyle nanofiber halinde üretilip yara örtüsü olarak kullanımı mümkündür (Jatoi ve ark., 2019).

1.6.1. Polikaprolakton

Polikaprolakton (PCL), termoplastik bir poliesterdir ve biyoçözünabilir özellik gösterir. Biyoçözünürlüğü yavaş yavaş hidrolize olması ve karbondioksit ve suya dönüşmesi yoluyla gerçekleşir. PCL'nin mekanik dayanıklılığı yüksek olduğundan, yüksek mukavemet ve düşük deformasyon özelliklerine sahiptir (Jung ve ark., 2015). PCL, biyouyumlu, biyobozunur, düşük erime noktası, yüksek çözünürlük, elastikiyet ve dayanıklılık özellikleri gösteren bir polimerdir. PCL, düşük erime noktasına (63 °C) sahip olması nedeniyle elektrospin işlemine uygundur ayrıca elektrospin edilmiş PCL membranlarının hidrofilik özellikleri artar (İşoğlu, 2019). PCL kullanılarak elektrospin

yöntemiyle elde edilmiş membranlar birbiriyle bağlantılı gözenekli bir yapıya ve elastik bir morfolojiye sahiptir. Bu özellikleri sayesinde gaz değişimine olanak sağlayarak yara bölgesindeki eksudatı (yangı sıvısı) absorbe ederler. Ayrıca elastik yapıları yara bölgesinde hareket rahatlığı sağlar (Thanh ve ark., 2018). Polikaprolakton (PCL) monomeri ϵ -kaprolakton olan, hidrofobik, yarı kristalin yapıda bir homopolimerdir (Woodruff ve ark., 2010). Hidrofobik yapısı nedeniyle yavaş bir şekilde bozunur. Nem emme kapasitesi yaklaşık %2'dir. Bozunma süresi 1-2 yıl arasında değişir (Sanchez-Garcia ve ark., 2009). PCL'nin bir diğer önemli özelliği de birçok farklı polimerle harmanlama yapılabilmesidir. Selüloz Propiyonat, Selüloz Asetat, Polilaktik Asit ve Polilaktik Asit-Ko-Glikozit ile PCL harmanları gerilim ve kırılma direnci yüksek, boyanabilirliği artırılmış ve adezyon kuvvet özelliği güçlendirilmiş yapılar olmaktadır (Woodruff ve ark., 2010). Bunların yanı sıra PCL-Poliüretan (PU) harmanları kardiyovasküler uygulamalarda, PCL-Kitosan harmanları doku mühendisliği ve ilaç taşıyım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Sahoo ve ark., 2010). Yabancı bir nanoparçacığın PCL matrisine entegre edilmesi, PCL'nin doğal özelliklerinin neredeyse tamamını değiştirebilir (Mochane ve ark., 2019).



Şekil 1.6.1. Polikaprolakton yapısı

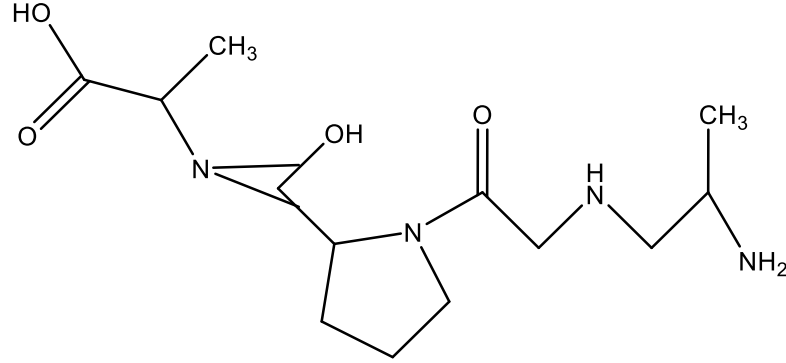


Şekil 1.6.2. Polikaprolakton

1.6.2. Kollajen

Kollajen, fibriller halinde bulunan ve büyük ölçüde hidroksiprolin içeren bir proteinler ailesidir. Kollajenin yapısında, üç farklı polipeptit zinciri, tropokollajen olarak adlandırılan bir birimi oluşturur. Bu birimler fibriller halinde bir araya gelerek Kollajen fibrillerini oluşturur (Frantz ve ark., 2010). Kollajen fibrillerinin çapı, 50-500 nm arasında değişirken moleküler ağırlığı 300000 ile 1000000 arasında değişmektedir. Kollajen fibrilleri düzlem boyunca dizilmiş tropokollajen moleküllerinin yan yana gelmesiyle oluşur (Doillon ve ark., 1986). Kollajen, vücudumuzda en yaygın bulunan proteindir ve doku onarımı ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Yara iyileşmesinde Kollajen, yeni doku oluşumunu teşvik ederek yaraların iyileşmesine yardımcı olur (Brett, 2008). Kollajen, farklı organlarda bulunan ve Ekstraselüler Matris'in (ECM) ana bileşenlerinden biridir. ECM, hücrelerin etrafında bulunan bir yapıdır ve dokuların desteklenmesi, yapısal bütünlüğünün sağlanması ve fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi özelliklere sahiptir. Kollajen, hücrelerin yapışma noktaları olarak işlev gören ve çeşitli doku yenilenme süreçlerini artıran RGD (Arginilglisilaspartik asit) bölgelerini içerir. Hücrelerin kolajene tutulması, hücre göçü ve çoğalması gibi önemli süreçlerin gerçekleşmesine yardımcı olur (Samadian ve ark., 2020). Kollajen bazlı yara örtüleri, yara yüzeyine uygun bir çevre sağlayarak yaranın iyileşme sürecini hızlandırmak için kullanılır (Brett, 2008). Üretilen Kollajen fiberler, çapraz bağlanarak dokunun dayanıklılığını ve yapısını korurlar (Ruszczak & Schwartz, 2000). Ayrıca, Kollajen yara örtüleri, yarada bulunan zararlı enzimleri nötralize ederek yara iyileşmesini hızlandıran büyüme faktörleri salgılar. Yaranın nemli kalmasını sağlar ve enfeksiyon riskini azaltır (Fleck & Simman, 2010). Kollajen, doğal bir yapıya sahip olması nedeniyle, vücuttan kolayca parçalanarak atılabilir ve toksik etkileri bulunmamaktadır (Babu, 2000). Bağ dokuda bolca bulunan biyobozunur ve biyouyumlu bir proteindir. İlk medikal kullanımı 1970'li yıllarda doku çevre kenar bozukluklarının co-reaksiyonunu sağlamak için gerçekleştirilmiştir (Knapp ve ark., 1977). Kollajen, bağ dokunun ve her organın doğal ve majör bileşenidir. Yara iyileşmesi sürecinde Kollajen, iyileşmenin başlamasından en son doku oluşumuna kadar tüm aşamalarda çok önemli bir işlev görmektedir (Purner ve ark., 2000). Kollajen, fibroblast oluşumunu uyarır ve endotel hücrelerin yaralanmış dokuya göçlerini hızlandırır. Kollajen biyomatrisler sıvı ve yara atığı toplama yeteneğindedirler

(Adhirajan ve ark., 2009). Bu Kollajen matrisler bazı çalışmalarda etken madde deposu olarak da kullanılmışlardır.



Şekil 1.6.3. Kollajen yapısı

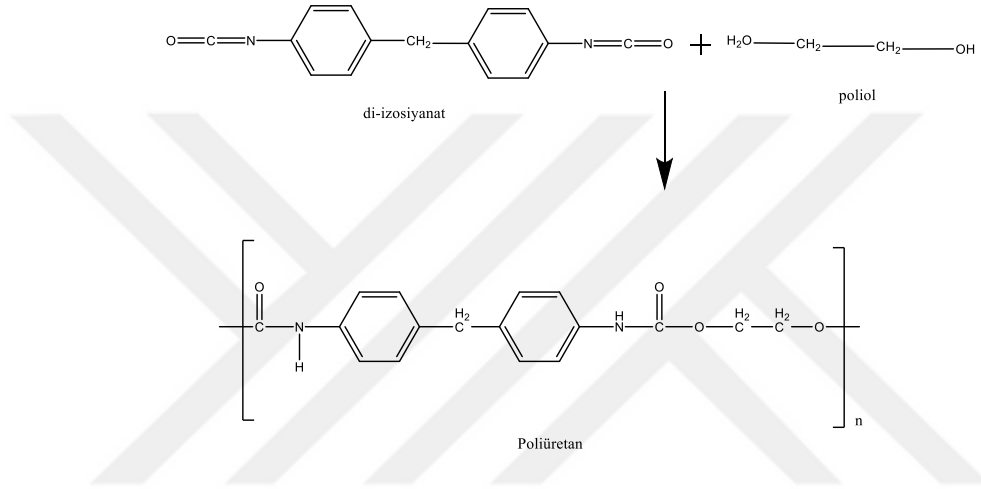


Şekil 1.6.4. Kollajen

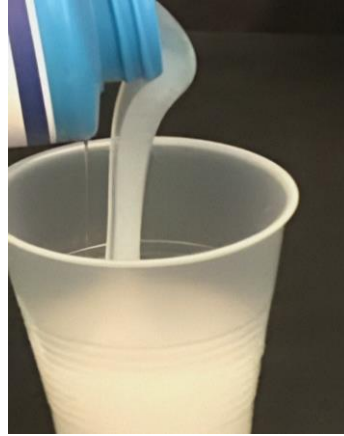
1.6.3. Poliüretan

Poliüretanlar, izosiyanatlarla birlikte bir poliolün reaksiyonundan oluşan polimerlerdir. Bu polimerler, birbirine bağlı üretan bağları içerirler ve farklı üretim yöntemleri kullanarak farklı PU'lar elde edilebilir (Khil ve ark. 2003). PU'lar, film, köpük veya hidrojel gibi farklı şekillerde yara örtü malzemesi olarak kullanılabilirler (Feldman & Barbalata, 1996). Poliüretan filmler, esnek, gözenekli ve su geçirmez yapıları nedeniyle yara örtü malzemeleri için uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Poliüretan filmler, yara bölgesindeki yüksek nem seviyeleri nedeniyle oluşan enfeksiyon riskini azaltmaya yardımcı olabilirler (Ozkaynak ve ark., 2005). Poliüretan filmlerin hidrofilik özellikleri, yara örtü malzemeleri olarak kullanımlarını artırmaktadır. Ayrıca, film yapıları da mekanik dayanıklılığa sahip olduğundan, yara

örtü malzemesi olarak kullanımları uygun olabilir. PU'ların biyouyumluluk testleri sonucu biyouyumluluğa sahip olduğunu ve vücut dokularıyla temas halinde olabilecekleri uygulamalarda kullanımlarını desteklemektedir (Gültekin, 2006). Poliüretanlar, destek tabakası olarak kullanıldığında nem kaybını azaltarak ve yara yüzeyinin kurummasını önleyerek etkili bir koruma sağlarlar. Ayrıca iyi bariyer özellikleri ve oksijen geçirgenlikleri sayesinde biyomalzeme olarak yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Bu malzemenin yarı geçirgen olması, gazların geçişine izin verirken aynı zamanda bakteriyel geçişi engelleyerek hijyenik bir ortam sunar (Gökçe, 2013).



Şekil 1.6.5. Poliüretan yapısı



Şekil 1.6.6. Poliüretan

1.7. Yeşil kimya yöntemi

Yeşil (green) sentez, günümüzde yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir çünkü basit, ekonomik ve toksik madde kullanımı gerektirmez. Ayrıca,

farmakolojik ve biyomedikal uygulamalara uygun olup, geniş çapta ticari üretime elverişlidir. Yeşil sentezde, metal nanoparçacıkların üretiminde mantarlar, mayalar, bakteriler, bitki özütleri gibi indirgeyici maddeler kullanılır (Şahin, 2019). Yeşil sentez yöntemleri, nanoparçacıkların (NP) şekil, boyut ve kompozisyonunu kontrol etmek için esneklik sağlar. Bu yöntemler, çeşitli uygulama alanlarına yönelik özelleştirilmiş NP'lerin üretimini mümkün kılar (Karnani & Chowdhary, 2013). Yeşil sentez yöntemi kullanılarak üretilen nanoparçacıklar, diğer sentez yöntemleriyle üretilen nanoparçacıklarla karşılaştırıldığında daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Çiftçi ve ark., 2021). Bitki özleri kullanılarak metal NP'lerin biyo-indirgenmesi, üç ana aşamada gerçekleşir;

1. Metal iyonlarının indirgenmesi ve çekirdeklenmesinin gerçekleştiği aktivasyon aşamasıdır. Bu aşamada, bitki özlerinde bulunan bileşikler, metal iyonlarını indirger ve NP çekirdeklerinin oluşumunu tetikler.
2. Küçük bitişik NP'lerin bir araya gelerek daha büyük boyutta parçacıklar oluşturduğu büyüme aşamasıdır. Bu aşamada NP'lerin termodinamik stabilitesi artar ve NP'ler birleşerek daha büyük yapılar oluşturur.
3. Sonlandırma aşaması NP'lerin şekli belirlenir. Bu aşamada NP'lerin morfolojisi ve kristal yapıları şekillendirilir, çeşitli faktörler NP'lerin final şekillerini etkiler (El-Seedi ve ark. 2019).

1.7.1. Gümüş

1800'lü yıllardan itibaren gümüş, antiseptik, anti-enflamatuar ve antifungal özellikleriyle geniş spektrumlu bir antimikrobiyal madde olarak yanıkların, yaraların ve birçok bakteriyel enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır (Fong & Wood, 2006). Gümüş, geniş spektrumlu bir antibiyotik olup, antiseptik, antimikrobiyal ve antienflamatuar özelliklere sahiptir (Klasen, 2000).

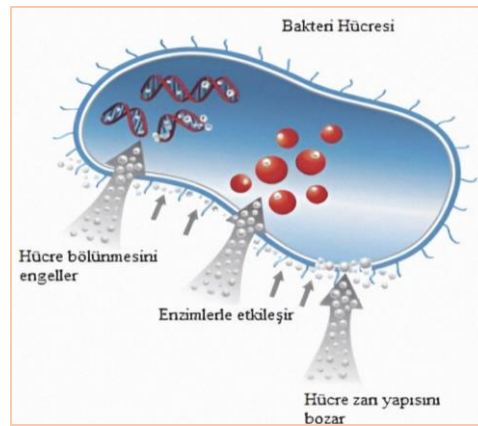
Gümüş nanoparçacıklar (AgNPs), diğer nanomateryallere göre sahip olduğu düşük toksisite ve mükemmel antibakteriyel özellikleri nedeniyle biyomedikal ve klinik alanlarda uygulama alanı bulmaktadır. Gümüş (Ag) iyonları güçlü antibakteriyel aktiviteye sahiptirler. Gümüş, çok eski tarihlerden bu yana yaraların ve yanıkların tedavisinde kullanılmıştır. Son yıllarda, özellikle gümüş (Ag) nanoparçacıkların antibakteriyel etkisi üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Bu anlamda gümüş, yara örtülerinden tıbbi amaçlı kullanılan birçok malzemeye kadar birçok üründe

antimikrobiyal özellik sağlayan madde olarak kullanılmaktadır. Gümüş iyonunun, çeşitli hastalıklara sebep olan 650'den fazla mikroorganizmaya karşı etkili olduğu klinik deneylerle kanıtlanmıştır (Freyman ve ark., 2001).

Gümüş biyolojik olarak etkin hale geldiğinde, genellikle çözünür formda bulunan Ag^+ veya Ag^0 kümeleri şeklinde bulunur. Ag^+ iyonik formu, Gümüş Nitrat, Gümüş Silvadiazin veya diğer iyonik bileşiklerinde bulunur. Diğer yandan, Ag^0 formu, nanokristalin gümüş gibi yüksüz metalik gümüş formunda bulunur. Bu form, genellikle yüksek yüzey alanına sahip nanoparçacıklar şeklinde bulunur (Dunn & Edwards-Jones, 2004).

Gümüş iyonlarının bakterilere etkisi üç şekilde gerçekleşir:

1. Gümüş iyonları, bakteri enzimleriyle etkileşerek bakteri hücresinin içine ve hücreler arasına yayılır. Bu etkileşim sayesinde gümüş iyonları, bakteri hücrelerinin içine nüfuz eder ve yayılmasını sağlar.
2. Gümüş iyonları ayrıca bakteri DNA'sına ve sporlarına bağlanarak DNA yapısını bozar. Bu durum, hücre bölünmesini ve çoğalmasını engeller. Gümüş iyonları, bakterinin genetik materyaline zarar vererek bakterinin hayatta kalma ve yayılma yeteneğini azaltır.
3. Gümüş iyonları, bakteri hücre zarına tutunarak hücre zarının fonksiyonlarını bozar ve zarın geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak, bakterinin iç dengesini ve işlevselliğini etkileyerek bakteriyi etkisiz hale getirir ve öldürür (Çetinkale, 2008).



Şekil 1.7.1. Gümüş iyonlarının bakterilere karşı etki mekanizması

1.7.2. Yeşil kimya yöntemi ile gümüş nanoparçacık sentezi

Bitkisel kaynaklar kullanılarak sentezlenen gümüş nanoparçacıkların sentezi, genellikle bitkisel kaynaklardan elde edilen bileşiklerin gümüş tuzları ile reaksiyona sokulması yoluyla gerçekleştirilir. Bitkisel kaynaklar genellikle çevre dostu ve ekonomik bir alternatif olarak kabul edilir ve bitkisel kaynaklı bileşiklerin kullanımı, gümüş nanoparçacıkların boyutu, şekli ve yüzey özellikleri üzerinde etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak tanır (Sathee ve ark., 2023). Bitkisel ekstraktların yanı sıra, mantarlar bakteriler, algler, çözeltiler, ışık vb. gibi çeşitli maddeler de gümüş nanoparçacık üretimi için kullanılabilir (Kavitha ve ark. 2013).

Gümüş nanoparçacıklar, antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan özellikleri nedeniyle birçok uygulama alanında potansiyel olarak kullanılabilir. Örneğin, tıp alanında antimikrobiyal ve antitümör etkilerinden dolayı tedavi amaçlı kullanımı üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Ayrıca, gümüş nanoparçacıkların optik, elektriksel ve manyetik özellikleri, elektronik, optoelektronik ve manyetik uygulamalarda da potansiyel olarak kullanılabilecekleri anlamına gelmektedir. Bitkisel kaynaklar kullanılarak sentezlenen gümüş nanoparçacıkları kolay erişilebilir, çevre dostu, yüksek biyoaktivite ve ekonomik bir alternatif olarak kabul edilir ve birçok uygulama alanında potansiyel olarak kullanılabilir (Nayak ve ark., 2022). Bu yöntem gümüş nanoparçacıklarının boyutu, şekli ve yüzey özellikleri üzerinde kontrol edilmesine olanak tanırken, nanoparçacıkların birçok uygulama alanında kullanılmasına da olanak sağlar.

1.7.2.1. Altın otu (*Helichrysum Arenarium*)

Altın otu bitkisi, *Asteraceae* familyasına ait bir bitkidir ve yaygın olarak Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da yetişir (Reis ve ark., 2012). Bitkinin gövdesi, 1-2 metre yüksekliğe kadar uzayabilir ve dik bir yapıya sahiptir. Yaprakları sıralı bir şekilde dizilmiştir ve oval şekilli olup, kenarları dişlidir (Croat, 1972). Bitkinin yaprakları, kökü ve çiçekleri çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır (McKay & Blumberg, 2006). Bitki özütleri, flavonoidler, tanenler ve uçucu yağlar gibi çeşitli bileşenler içerir ve bu bileşenlerin antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuar, idrar söktürücü ve ağrı kesici etkileri olduğu gösterilmiştir. Altın otu bitkisinin, antioksidan etkisi, insan sağlığı üzerinde birçok olumlu etki sağladığı için önemlidir (Fursenco ve

ark., 2020). Araştırmalar, bitkinin antioksidan kapasitesinin, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve diğerk birçok sağılık sorunu riskini azaltabileceğini göstermektedir (Piana ve ark., 2016).



Şekil 1.7.2. Altın otu

1.7.2.2. Yoğurt otu (*Rumex Acetosa*)

Rubiaceae familyasına ait *Galium* türüdür. Türkçe’de “Yoğurt otu” olarak adlandırılmaktadır. Bunun sebebi yoğurt fermentasyonunda kullanılan bir enzim olan lökositlerin etkisini arttıran bir enzim olan rennet içermesidir (Toktaş, 2022). Yoğurt otu bitki ekstratlarında fenolik bileşikler, flavonoidler ve kumarinler gibi bileşikler bulundurulur (Bokhari ve ark., 2013). Yoğurt otu anti-inflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal ve diüretik özelliklere sahiptir. Bu özellikler sayesinde iltihabın azalmasına, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde, enfeksiyonlarla mücadele edilmesinde ve böbrek ve idrar yolu sağılığına fayda sağılar. Ayrıca, cilt sağılığına da yardımcı olabilir ve sivilce, egzama ve kaşıntı gibi cilt sorunlarını hafifletebilir (Deliorman ve ark., 2001).



Şekil 1.7.3. Yoğurt otu

1.7.2.3. Koyun otu (*Agrimonia Eupatoria*)

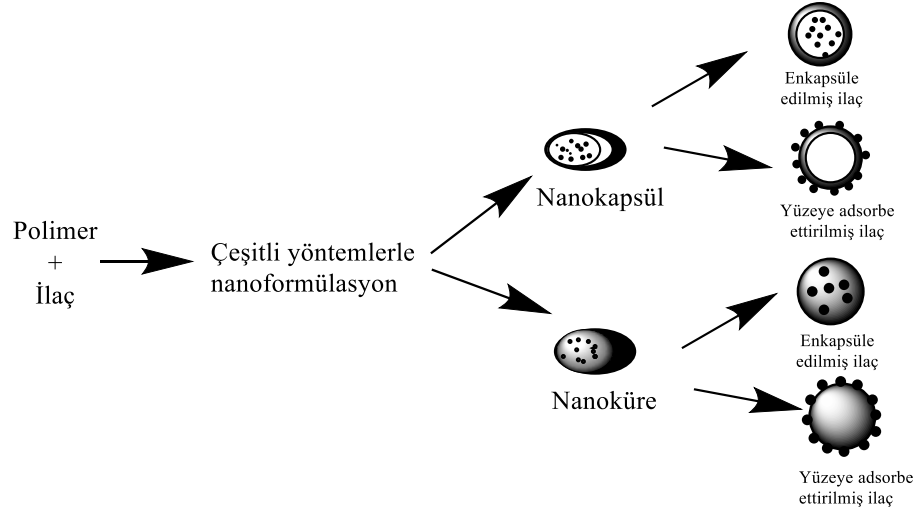
Roseaceae familyasına ait bir bitkidir. Koyun otu, astringent, anti-inflamatuar, analjezik ve hipotansif gibi rahatsızlıklarda kullanılmıştır (Malheiros ve ark., 2022). Koyun otu bitki ekstrelerinde fenolik bileşenler, flavonidler ve tanenler gibi önemli biyoaktif bileşikler bulundurulur. Bu bileşikler, bitkinin antioksidan, antiinflamatuar, antitümör, antidiyabetik ve antimikrobiyal özellikleriyle bağlantılıdır. Koyun otu bitkisi, sindirim sistemi hastalıkları, ürogenital rahatsızlıklar, ağrı ve inflamasyon gibi sağlık sorunlarında kullanılmıştır (Pour ve ark., 2020).



Şekil 1.7.4. Koyun otu

1.8. Nanofiberlere İlaç Etken Maddesinin Yüklenmesi

İlaç yüklü nanomalzeme üretimi, temel olarak etken maddenin polimer çözeltisi ile birleştirilmesi ve bu karışımın nanofiber üretimi yöntemlerinin kullanılması prensibine dayanır. Nanofiberler içerisine terapötik ajanlar dahil edilirken, çeşitli yöntemler uygulanabilir (Chronakis, 2005). Bu yöntemler arasında, terapötik ajanların doğrudan fiber çözeltisine karıştırılması, yüzey modifikasyonu, koaksiyel çekim veya emülsiyon hazırlama yöntemleri yer alır. Bu yöntemler sayesinde, antibiyotikler, antikanser ilaçları, proteinler, DNA, RNA canlı hücreler ve çeşitli büyüme faktörleri gibi doğal veya sentetik birçok ilaç nanofiberlerin içine yüklenebilir. Bu yaklaşım, ilaçların nanofiberler aracılığıyla taşınmasını ve hedeflenen bölgeye yönlendirilmesini sağlayarak, terapötik etkinliğin artırılmasına yardımcı olabilir (Khan, 2011).



Şekil 1.8.1. İlaç yükleme (Kumari ve ark.,2010)

1.8.1. Çözeltiye karıştırma yöntemiyle ilaç yükleme

İlaç yüklü nanofiberin üretiminde, tedavi edici ajan veya ilaç polimer çözeltisine karıştırılarak elektrospin yöntemiyle üretilir. Bu amaçla, ilaç polimer çözeltisi içinde disperse edilerek veya çözünerek tek fazlı bir elektrospin çözeltisi hazırlanır. Bu ilaç salım sistemlerinin gelişmesinde hidrofilik veya hidrofobik özelliklere sahip iki farklı polimer kullanarak ilaçlar karıştırılır. Bu sayede ilaç salımının sürekliliği ve kontrolü hedeflenir (Cao ve ark., 2010).

1.8.2. Yüzey modifikasyonu yöntemiyle ilaç yükleme

Bu yöntemde, terapötik ajan veya ilaç nanofiberlerin yüzeyine dahil edilerek veya bağlanarak yüzeye biyofonksiyonel özellik kazandırılır (Zamani ve ark., 2013). Bu yaklaşım, hızlı salım sorununun yanı sıra başlangıç patlama salımıyla ilgili sorunların çözülmesine fayda sağlar. Bu şekilde elde edilen yüzeyler, biyokimyasal ve yapısal özellikleri açısından doğal dokuya benzerlik gösterir (Im ve ark., 2010). Terapötik ajanların veya ilaçların salım kapasiteleri azaltılarak yüzey ve immobilize moleküllerin işlevselliği etkili bir şekilde korunabilir (Volpato ve ark., 2012). Bu özellikleri nedeniyle uzun süreli ve yavaş salım gerektiren büyüme faktörleri veya gen transferi gibi terapötik maddelerin ve ilaçların yüklenmesinde yüzey modifikasyon yöntemi uygundur. Ancak hücre çekirdeğiyle etkileşim gerektiren veya endositozun gerektiği ilaçlar bu şekilde immobilize edilemez (Zamani ve ark., 2013).

1.8.3. Koaksiyel çekim yöntemiyle ilaç yükleme

Koaksiyel çekim yöntemi, elektrospin yönteminden türetilmiş bir yöntem olup, nanofiberlerin çekirdek-kabuk yapısında üretilmesini sağlar. Bu yöntemde, polimer kabuk matrisi içindeki çekirdek kısmı, ilaç veya biyolojik ajanların kapsüllenmesi, fonksiyonel sıvıların fiber matrisine yerleştirilmesi ve nanoparçacıkların boyutlarının değiştirilmesi gibi işlemlere sahiptir (Liao ve ark., 2009).

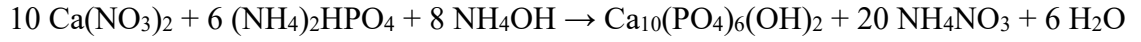
1.8.4. Emülsiyon hazırlama yöntemiyle ilaç yükleme

Emülsiyon hazırlama yöntemi, sulu ilaç çözeltisi içinde emülsiyon oluşturularak nanofiberlerin elektrospin yoluyla üretildiği bir yöntemdir. Bu süreçte, polimer jeti çözücü buharlaşması ve katılaşma gerçekleşirken, ilaç fiberin içine gömülür. İlacın fiberin içine gömülmesiyle birlikte, ilaç salımı sürecinde ilk anlarda görülen patlama sorunu önlenabilir ve salımın kontrolü sağlanabilir (Xu ve ark., 2005). Emülsiyon sistemi farklı çözücü sistemlerinin kullanılabilirdiği ilaç yüklü polimer çözeltilerinin hazırlanmasına olanak sağlar. Bu sayede, çeşitli hidrofilik ve hidrofobik polimer sistemlerinin bir araya getirilerek ilaç yüklü nanofiber yüzeyler üretilebilir. Emülsiyon elektrospin yöntemi, ilacın suyla direkt temas ettiği için protein veya DNA gibi organik çözücülere duyarlı olan ilaçlar için uygun bir yöntem olarak kullanılabilir (Yang ve ark., 2008).

1.9. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA), klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan ve dişlerin mine ve dentin katmanlarında bulunan kalsiyum fosfat esaslı bir maddedir. Kimyasal formülü $(Ca_{10}(PO_4)_6OH_2)$ 'dir. HA, toksik etki göstermemesi ve biyouyumluluğu sayesinde biyoseramik malzeme olarak kabul edilir. Ayrıca HA'nın ulaşılabilir ve kolay üretilabiliyor olması da avantaj sağlar (Best ve ark., 2008; Kalita ve Bhardwaja, 2007; Hench, 1991). HA'nın gözenekli yapısı, alan/hacim oranının yüksek olmasını sağlar. Bu özelliği sayesinde, HA doğrudan sert dokularla bağlantı kurar ve yapısındaki gözenekler aracılığıyla kan ve diğer vücut sıvılarının kemiğe ulaşmasını ve hücrelerin gözeneklere doğru büyümesini sağlar (Kalita ve Bhardwaja, 2007; Murugan ve Ramakrishna, 2005). HA, yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, kemiklerdeki kırık ve çatlakların

onarılmasında, metalik biyomalzemelerin kaplanması, çene kemiğinin güçlendirilmesi ve stabilizasyonunda, protez kalp kapakçıklarında, omurilik füzyonunda, tümör ameliyatından sonra kemik dolgu maddelerinde, kromatografide, nükleik asit, protein ve antikorların ayrıştırılmasında adsorban olarak kullanılmaktadır (Hench, 1991). Hidroksiapatit (HA) sentezi için yaş kimyasal, hidrotermal, katı hal esaslı reaksiyonlar ve sol-jel gibi yöntemler kullanılmaktadır. Hidroksiapatitin tipik oluşum reaksiyonu, aşağıda verilmiştir (Evcin ve ark., 2019).



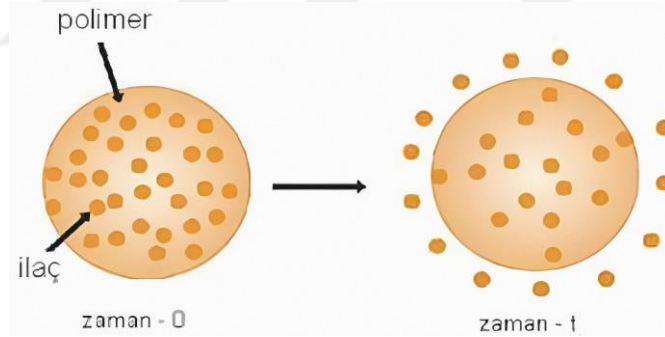
Hidroksiapatit (HA), kemik inorganik fazının yapısına benzer gözenekli bir yapıya sahip olması nedeniyle ilaç yüklemesi için tercih edilen bir malzeme haline gelmiştir (Stigter ve ark., 2004). Ayrıca, HA fizyolojik koşullarda düşük çözünürlüğe sahip olduğundan, cerrahi yerleştirme ve enjeksiyon yoluyla ilaçların lokal ve taşıyıcı olarak kullanılmasını sağlamaktadır. HA aracılığıyla kontrollü ilaç dağıtımı, ilacın kan dolaşımındaki konsantrasyonunu azaltarak diğer organlara olan potansiyel toksiteyi azaltır ve tekrarlayan ilaç dozlarını önler. HA, basit adsorpsiyon yöntemiyle hem pozitif hem de negatif molekülleri bağlayabilme özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde, Hidroksiapatit parçacıkları çeşitli molekül türlerinin, antibiyotiklerin, doğum kontrol haplarının, Asetilsalisilik Asidin, hormonların vb. verilmesi için kullanılabilir. HA, lokal ilaç dağıtımı için etkili bir taşıyıcı olarak işlev görür, ilaçların hedeflenen bölgeye odaklanmasını sağlar ve sistemikleri, en aza indirir (Devanand Venkatasubbu, 2011)



Şekil 1.9.1. Hidroksiapatit

1.10. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaçların vücuda belirli bir süre ve dozda verilmesini sağlayarak, terapötik etkinliğin arttırmak ve yan etki riskini azaltmak amacıyla kullanılır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, geleneksel ilaç salım sistemlerine kıyasla birçok avantaj sunar. Bu avantajlar arasında, daha uzun etki süresi, düşük yan etki riski, daha düşük ilaç dozları ve tedaviye daha iyi uyum bulunur (Park, 2014). Kontrollü ilaç salımı, nano materyallerin ilaçları hedeflenen bölgeye ulaştırmak ve ilaçların etkinliğini artırmak için kullanılan önemli bir yöntemdir (Nargis & Raju Ahmed, 2023). Salım kontrolü sağlayan yara örtüleri, etken maddelerin yara bölgesine uzun süre ve sürekli bir şekilde salınmasını sağladıkları için sık sık yara örtüsü değiştirme ihtiyacını azaltırlar. Biyoadezivler, doğal, sentetik ve yarı sentetik polimerlerden üretilen yara örtüleridir. Bu yara örtüleri, antibiyotiklerin sistemik olarak kullanılmasına gerek kalmadan yara enfeksiyonlarının düşük dozlarla lokal olarak tedavi edilmesini sağlar. Böylece yara bölgesinin ihtiyacından fazla ilaç kullanılmasını engellenmiş olur (Lee ve ark., 2000).

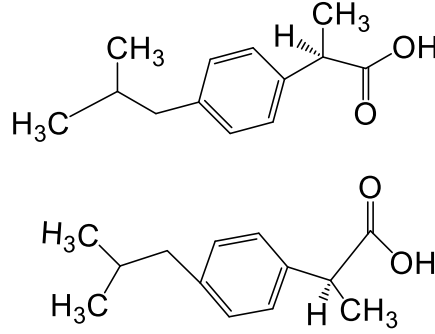


Şekil 1.10.1. Kontrollü ilaç salım sistemi (Ekmen, 2009)

1.11. Ibuprofen

Ibuprofen, propiyonik asit türevi bir bileşiktir. Beyaz veya beyaza yakın bir kristal toz şeklindedir ve suda neredeyse çözünmez, ancak organik çözücülerde çözünebilir (Rainsford, 2009). Ibuprofenin mekanizması, prostaglandin sentezini inhibe etmesi yoluyla gerçekleşir. Ibuprofen, bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç olduğu belirtilir. Bu ilaç, ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir.

Ayrıca, özellikle romatoid artrit ve osteoartrit gibi eklem hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Kantor, 1979).



Şekil 1.11.1. Ibuprofen yapısı

Bu yüksek lisans tez çalışmasında; yara örtüsü uygulamalarında kullanılmak üzere, antibakteriyel aktiviteye sahip, ilaç salımı yapabilen çift katmanlı polimerik biyonanokompozit geliştirilmesi amaçlanmıştır. Söz konusu malzemenin üretimi için biyomedikal alanda kullanıma uygun özelliklere sahip polimerlerin (Polikaprolakton ve Kollajen) kullanımı planlanmış ve elektrospin tekniği yardımıyla üretimi gerçekleştirilmiştir. Antibakteriyel özellik kazandırmak için, yeşil kimya yaklaşımı ile metalik nanoparçacık (Ag) sentezi gerçekleştirilmiş, kompozitin birincil ve ikincil katmanına katkılanmıştır. Kontrollü ilaç taşıma özelliği kazandırmak için seramik sınıfına dahil Hidroksiapatite, ağrı kesici özellik kazandırılmak için ağrı kesici etken madde (Ibuprofen) yüklemesi yapılmıştır. Biyomedikal uygulamalar sonucu doğan ihtiyaç sebebiyle üretilen nanofiber yapıları malzemenin çift katmanlı olacak şekilde Poliüretan film alt tabanına immobilizasyonu yapılmıştır. Çalışmada gerçekleştirilen yeşil yaklaşım ile sentezlenen metalik nanoparçacıkların ve ilaç etken maddesi yüklenmiş Hidroksiapatitin eşlik ettiği polimer formülasyonu ile elde edilen nanofiberlerin sadece laboratuvar aşamasında kalmayıp ileriki aşamalarda hem ticari hem de spesifik çalışmalara uygulanabilmesi hedeflenmektedir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Karami ve ark. (2013), yaptıkları bir çalışmada hacimce %1.2 bitkisel ilaç tymol içeren PCL, PLA (Polilaktik Asit) ile hibrid PCL-PLA (50/50) nanofiberlerinin yara örtüsü uygulamalarında kullanımını araştırmışlardır. Öncelikle, nanofiber matların fiziksel ve kimyasal özellikleri değerlendirilmiş, bu matlar ince fiberlerin bir araya gelerek oluşturduğu gözenekli bir yapıya sahip olduğu bulunmuş. Nanofiber matların esnekliği ve dayanıklılığı yara iyileşme sürecine uygun özellikler sunmuştur. Tymol ilavesinin antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan deneylerde, nanofiber matların hücre büyümesini teşvik ettiği ve doku regenerasyonunu desteklediği görülmüştür.

Thomas ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada yara örtüsü malzemesi olarak kullanılmak üzere biyosentezlenen gümüş nanoparçacıkları ile zenginleştirilmiş elektrospin PCL membranlarını üretimini gerçekleştirmiş. PCL polimeri kullanılarak elektrospin tekniğiyle nanofiber membranlar üretilmiş, daha sonra biyosentezlenen gümüş nanoparçacıklar membranlara entegre edilmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre, elektrospin PCL membranların biyosentezlenen gümüş nanoparçacıklarla zenginleştirilmesi, etkili bir yara örtüsü malzemesi olarak potansiyel göstermiştir. Gümüş nanoparçacıkların antimikrobiyal özelliklerinin membranların yara yüzeyinde enfeksiyon riskini azaltmaya yardımcı olduğu ve membranların düzgün morfolojisinin, uygun fiziksel özelliklerinin yara iyileşme sürecine destek sağlayabilecek bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca membranların biyokompatible özellikleri incelenmiş olup hücre büyümesini teşvik ettiği ve hücrelerin membran üzerinde sağlıklı bir şekilde yayıldığı gözlenmiştir.

Kim & Kim (2018), yaptıkları çalışmada PCL ve Kollajen nanokompozit membranların hücre morfolojisi ile yara iyileşme aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Araştırmanın sonuçları, PCL/Kollajen nanokompozit membranların yara iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada, PCL/Kollajen nanofiber membranlarının yara alanında hücre migrasyonunu teşvik ettiği, doku rejenerasyonunu desteklediği ve anti-enflamatuar etkiler gösterdiği bulunmuştur.

Eskandarinia ve ark. (2020), iki katmanlı yara örtüsü geliştirmişlerdir. Bu yara örtüsü, yoğun bir PU/Propolis membran ve biyobozunur PCL/Jelatin nanofiber bir iskeletten oluşturulmuştur. Yara iyileşmesini desteklemek için etkili bir örtü geliştirmek

için çalışmışlardır. PU/Propolis membran, yara bölgesini koruyan ve mikroorganizmaların girişini engelleyen bir bariyer sağlamak için eklenmiş. PCL/Jelatin nanofiberler ise yara yüzeyine yerleştirilen bir iskelet görevi görerek hücrelerin büyümesini teşvik etmiş. Çalışma kapsamında, PU/Propolis membran ve PCL/Jelatin nanofiberlerin ayrı ayrı karakterizasyonu yapılmış. Ayrıca malzemelerin biyouyumluluğu ve antibakteriyel özellikleri de değerlendirilmiş. Sonuçlar, geliştirilen yara örtüsünün uygun mekanik özelliklere, biyolojik uyumluluğa ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Karizmeh ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada PCL/Kitosan elektrospin materyali ile PU/Propolis köpüğün birleştiği bir iki katmanlı yara örtüsünü incelemiştir. PCL/Kitosan elektrospin materyali yara iyileşmesini desteklemek için biyobozunur bir iskelet olarak kullanılmış. Ayrıca PU/Propolis köpük yara yüzeyini koruyan ve mikroorganizmaların girişini engelleyen bir bariyer sağlamış. Çalışma, in vivo deneyler de içermektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan deneylerde, PCL/Kitosan elektrospin materyali ile PU/Propolis köpük birleşimi yara örtüsünün yara iyileşmesini teşvik etme yeteneği incelenmiştir. Sonuçlar, PCL/Kitosan elektrospin materyali ile PU/Propolis köpük birleşimi yara örtüsünün, yara iyileşmesini desteklemek için etkili bir seçenek olduğunu göstermiştir.

Tamburaci & Tihminlioglu (2021), yaptıkları çalışmada Si doplanmış nano Hidroksiapatit takviyeli iki katmanlı Kitosan nanokompozit bariyer membranlarının kemik rejenerasyonu için geliştirilmesini incelemiştir. Çalışmanın amacı, bu yeni nanokompozit membranların kemik rejenerasyonunda kullanılabilirliğini değerlendirmek. Bu nanokompozit membranların hücre yapışması, proliferasyonu ve kemik hücresi farklılaşması üzerindeki etkisi değerlendirilmiş. Sonuçlar nanokompozit membranın kemik rejenerasyonunda potansiyel bir seçenek olduğunu ve kemik dokusunu teşvik edebileceğini göstermiştir.

Jafari ve ark. (2020), yaptıkları çalışmada, biyoaktif antibakteriyel iki katmanlı PCL/Jelatin nanofiber iskeletin tam kalınlıkta yara iyileşmesini desteklediğini incelemiştir. PCL/Jelatin nanofiber iskelete, yara iyileşmesini desteklemek ve antibakteriyel özellik sağlamak amacıyla biyoaktif bileşenler takviye edilmiştir. Çalışma, in vitro ve in vivo deneyler içermektedir. İn vitro deneylerde nanofiber iskeletin hücre yapışması, proliferasyonu ve yara iyileşmesine etkisi incelenmiştir. İn vivo deneylerde ise, bu nanofiber iskeletin tam kalınlıkta yara iyileşmesine olan etkisi hayvan üzerinde incelenmiştir. Sonuçlar, biyoaktif antibakteriyel iki katmanlı PCL/Jelatin

nanofiber iskeletin tam kalınlıkta yara iyileşme sürecini desteklediği ve nanofiber iskeletin antibakteriyel özellikleri sayesinde enfeksiyon riskini azalttığı belirtilmiştir.

Mouro ve ark. (2020), yaptıkları çalışmada iyileştirme özelliğine sahip çift katmanlı nanokompozit membran hazırlamışlardır. Alt katmanı Polikaprolakton (PCL) ve üst katmanı Kitosan-Sodyum Tripolifosfat (CS-TPP)/Poli(Vinil Alkol) ve *Centella Asiatica* (Gotu Kola) ekstresi içerir. PCL katmanını mekanik destek sağlaması, CSS-TPP/PVA katmanı yara iyileşmesi için nemli ortam sağlamak ve *Centella Asiatica* bitki özütünü iyileşmeyi desteklemek amacıyla kullanmışlardır. Çift katmanlı nanokompozit membranın mekanik özelliği değerlendirildiğinde yüksek gerilme mukavemetine ve kopma anında uzamaya sahip olduğu tespit edilmiştir. Çift katmanlı nanokompozitin iyi sıvı taşınmasına, nemli bir ortamı koruyan yüksek ıslanabilirliğe sahip ve gaz değişimine izin veren oldukça gözenekli bir yapı olduğu görülmüştür. Çift katmanlı nanokompozitin *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) gibi bakterilere karşı antibakteriyel özelliğe sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, çift katmanlı nanokompozitin üretilmesinin kolay ve yara iyileşmesinin özel ihtiyaçlarını karşılamak için uyarlanabilir olduğu belirtilmiştir.

Hashemi ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada yanık yaralarının tedavisi için biyoyumlu nanofiber sargısı geliştirmişlerdir. Sargı PCL, Kitosan ve Jaf'tan (antibakteriyel özelliklere sahip doğal bir ürün, meşe meyvesi) yapılmıştır. Nanofiberler elektrospin yöntemi kullanılarak üretilmiştir. Sargı, yara iyileşmesini destekleme ve bakteriyel büyümeyi azaltma kabiliyeti açısından in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmiş. In vitro olarak, sargının keratinositlerin ve fibroblastların göçünü desteklediği bulunmuştur. Sargının ayrıca yanık yaralarında enfeksiyona neden olabilen yaygın bir bakteri türü olan *S.aureus* büyümesini azalttığı bulunmuştur. In vivo olarak sargı, bir sıçan yanık yarası modelinde değerlendirilmiş yara iyileşmesini hızlandırdığı ve yaranın boyutunu azalttığı bulunmuştur.

Khalili ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada yara örtüsü uygulamaları için titanyum dioksit (TiO₂) ve Kurkumin yüklü iki katmanlı nanofiber formda doku iskelesi geliştirmiştir. Nanofiber doku iskelesi, PCL ve PU çözeltilerinin bir karışımının elektrospinlenmesiyle hazırlanmış, katmanların birleşimi elektrospin işlemi sırasında olmuştur. TiO₂ nanoparçacıkları sol-jel yöntemiyle doku iskelesine dahil edilmiştir. Kurkumin ise difüzyon yöntemiyle doku iskelesine yüklenmiştir. TiO₂ nanoparçacıkları doku iskelesi boyunca eşit şekilde dağılmıştır. Doku iskelesi yüksek miktarda sıvı

emme özelliği ve mekanik özellik sergilemiştir. Ayrıca, *S.aureus* ve *P.aeruginosa* karşı antibakteriyel aktivite sergilemiştir. TiO_2 ve Kurkumin yüklü iki katmanlı nanofiber yapısı yara iyileşmesini destekleme, enfeksiyon riskini azaltma ve yaranın kozmetik görünümünü iyileştirme potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur.

Wei ve ark. (2021), yaptıkları çalışmada, kutanöz yara iyileşmesi ve yanık yarası enfeksiyonunda antimikrobiyal tedavi için Seryum Oksit (CeO_2) yüklü PCL hidrojel yara örtüsü geliştirmişlerdir. CeO_2 yüklü PCL hidrojel bir sol-jel yöntemiyle hazırlanmış hidrojel daha sonra mekanik özellikleri, su emme kapasitesi, antibakteriyel aktivitesi ve yara iyileştirme potansiyeli açısından değerlendirilmiş. CeO_2 yüklü PCL hidrojel iyi mekanik özelliklere sahip, mekanik özellikleri, su emme kapasitesi, antibakteriyel aktivite ve yara iyileştirme potansiyelleri açısından değerlendirilmiş CeO_2 yüklü PCL hidrojel iyi mekanik özelliklere ve su emme kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. *S.aureus* ve *E. Coli* bakterilerine karşı etkili olduğu bulunmuştur.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Malzemeler

Tablo 3.1.1.'de, tez çalışması kapsamında deneysel aşamada kullanılan malzemelerin listesi sunulmuştur.

Tablo 3.1.1. Deneysel süreçte kullanılan kimyasallar

MALZEME	FORMÜL/KISALTIMA	ÜRETİCİ FİRMA
Polikaprolakton	PCL	Sigma-Aldrich
Kollajen	Kol	Sigma-Aldrich
Poliüretan	PU	Henkel
Hidroksiapatit	HA	Merck
Ibuprofen	Ibu	Sigma-Aldrich
Gümüş Nitrat	AgNO ₃	Nanokar Teknoloji
Dimetilformamid	DMF	Sigma-Aldrich
Kloroform	CHCl ₃	Carlo Erba Reagents
Formik Asit	HCOOH	Merck
Aseton	(CH ₃) ₂ CO	Honeywell Riedel-de Haën
Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi	PBS	Gündüz Kimya
Altın Otu	AO	Kemal Bitki-Konya
Yoğurt Otu	YO	Çerçi Yusuf-Adana
Koyun Otu	KO	Çerçi Yusuf-Adana

3.2. Kullanılan Cihazlar

Tablo 3.2.1.'de, tez çalışması kapsamında kullanılan cihazların listesi sunulmuştur.

Tablo 3.2.1. Bu çalışmada kullanılan cihazların marka ve modelleri

Kullanılan Cihaz	Marka/Model
UV-Vis Spektrofotometre	HITACHI/U-3900
Hassas Terazi	RADWAG/AS220.2
Manyetik Karıştırıcı	Thermomac/TM19-D
Elektrospin Cihazı	Eraktek/NANO S0-30
Etüv	Binder/VD 23
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	Hitachi/SU 1510
X-ışını Floresan Spektrometresi	Hitachi/SU 1510
Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	Thermo Scientific/Nicolet iS20
X-ışını Kırınım Spektroskopisi (XRD)	Panalytical EMPYREAN
Optik Tensiyometre (Temas Açısı Ölçümü)	Biolin Scientific Attension/Theta Lite
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	Hitachi/SU 1510
Çekme Test Cihazı	Shimadzu AG-X
UV Sterilizasyon Cihazı	Fytronix

3.3. Yöntem

Bu tez çalışmasında çoklu adımlar takip edilerek yara iyileştirme özelliğine ve antibakteriyel aktiviteye sahip nanofiber yapılı, ilaç salım yeteneğine sahip yara örtüsü malzemesi grubuna aday olabilecek bir biyomalzeme dizaynı gerçekleştirilmiştir.

Bu kapsamda çalışmanın ilk aşamasında, bitki ekstraktları (Altın otu, Yoğurt otu, Koyun otu) kullanılarak gümüş nanoparçacıklar (AgNPs) üretilmiştir. Açıklanan amaçlar doğrultusunda, kuru halde temin edilen bitkilerin saf su ile kaynaması sonucu elde edilen ekstraktlar, AgNO_3 çözeltisi ile karıştırılmıştır. Çalışmanın bu kısmında beklenen etkiler ve sonuçları, metal-bitki ekstraktı karışımının çözelti formunda UV cihazında ölçümleri yapılarak incelenmiştir.

İkinci adım, Hidroksiapatite ilaç etken maddesinin yüklenmesi işlemlerini içermektedir. İlk olarak Hidroksiapatitin sulu ortamda çözeltisi hazırlanmış ve homojen dağılımı sağlanmıştır. İlacın yapısıyla uyumlu çözücü seçimiyle hazırlanan belli derişimdeki ağrı kesici etken maddesi Ibuprofen çözeltisi Hidroksiapatit çözeltisine ilave edilerek homojen bir çözelti ortamı sağlanmıştır. Çözelti bir gece boyunca oda sıcaklığında bekletilmiş olup ilaç yüklü Hidroksiapatit elde edilmiştir.

Üçüncü adımda, malzemenin ana iskeletini oluşturacak polimer çiftinin (Pol/Kol) elektrospin edilebilme özelliği çalışılmıştır. Uygun çözücü seçimiyle başlayan bu adımı, ana etkenler olan çözelti parametreleri ve işlem parametrelerinin değerlendirilmesi takip etmiştir.

Dördüncü adımda, nanofiber malzemeye destek katman olması amacıyla, antibakteriyel ajanın (AgNPs) yüklendiği Poliüretan film elde edilmiştir. Medikal uygulamalarda yaraya temas eden katmanın antibakteriyel özellikte olmasının yetmediği sonuçlarından yola çıkarak, ona mekanik olarak desteklik sağlayacak bu katmanın da aynı aktiviteye sahip olabilmesi için nanoparçacıklarla katılanmıştır.

Çalışmanın son kısmında, üretilen antibakteriyel ajanlar ve ilaç yüklü HA nanoparçacıkların polimer ortamına değişen dozlarda yüklenmesi işlemiyle elde edilen polimer çözeltisinin uygun koşullar altında elektrospin tekniği uygulanarak, Poliüretan film üzerine nanofiber mat formunda immobilizasyonu sağlanmıştır.

Deneyisel çalışmalar Necmettin Erbakan Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Laboratuvarı ve Konya Teknik Üniversitesi Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemenin yapısı ve içeriği Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR) ve X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD), fiber morfolojileri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve Enerji Dağılımı X-Işını Analizi (EDX) ile aydınlatılmıştır. Aynı zamanda nanofiberlerin, ıslanabilirlik ölçüsü olan değerleri, yüzey temas açısı testleri ile değerlendirilmiş ve ek olarak nanofiberlerin mekanik dayanım davranışları test edilmiştir. Biyonanokompozitlerin in vitro ilaç salım davranışı ve antibakteriyel aktivite özelliği incelenmiştir.

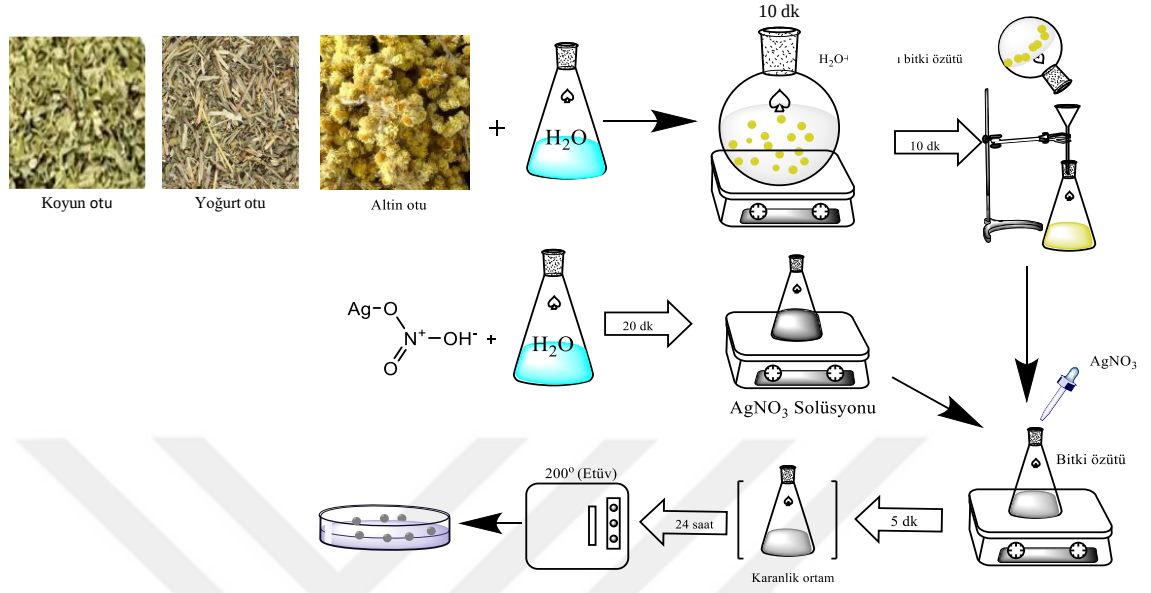
3.3.1. Yeşil Sentez Yöntemiyle Gümüş Nanoparçacık (AgNPs) Üretimi

AgNPs üretimini gerçekleştirmek için öncelikle bitki özütleri elde edilmiştir. Bu amaçla 3 farklı bitki (Altın otu-AO, Yoğurt otu-YO ve Koyun otu-KO) kullanılmıştır.

Bitki özütlerini hazırlamak için kuru halde bulunan bitkiler öğütülüp toz haline getirildikten sonra hassas terazi yardımıyla (Altın otu ve Koyun otu için; 6 g, Yoğurt otu için; 10 g) bitki tartılmıştır. 150 ml su ilave edilerek manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda 10 dk karıştırılmıştır. Ardından filtre kağıdı ile süzme işlemi gerçekleştirilmiştir.

AgNPs üretimi için bitki özütlerinin içerisine 0.1 M 750 ml AgNO_3 çözeltisi ilave edilerek 5 dk manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Daha sonra reaksiyonun tamamlanması için karanlık ortamda 24 saat bekletilmiştir. Karışım, 24 saatin sonunda

petri kabına alınarak 200 °C etüvde kurutulmuştur. Cam yüzeyde kalan nanoparçacıklar toplanarak kuru ortamda saklanmıştır.



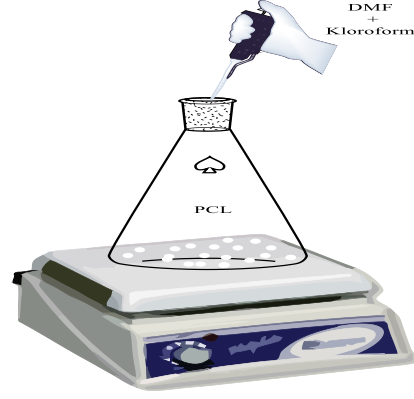
Şekil 3.3.1. Bitki özütlerinden (Altın otu, Yoğurt otu ve Koyun otu) elde edilen AgNPs üretiminin akış şeması

3.3.2. Nanofiber Üretimi

3.3.2.1. Polimer çözeltilerin hazırlanması

PCL çözeltisinin hazırlanması:

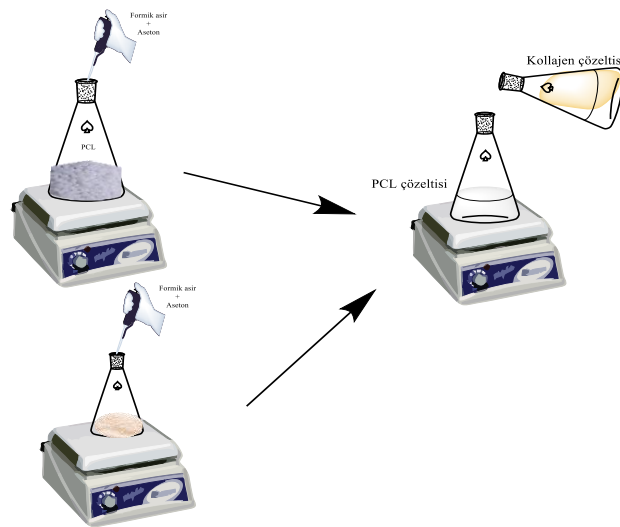
%10 w/v PCL çözeltisi hazırlamak için DMF (%50) ve Kloroform (%50) çözücü çifti kullanılmıştır. Hassas terazide 4 g PCL tartılarak behere alınmış, üzerine 20 ml DMF ve 20 ml Kloroform ile hazırlanmış çözücü çifti ilave edilerek manyetik karıştırıcıda 24 saat karıştırılarak çözünmesi sağlanmıştır.



Şekil 3.3.2. Saf PCL polimer çözeltisi hazırlama akışı

PCL/Kollajen çözeltisinin hazırlanması:

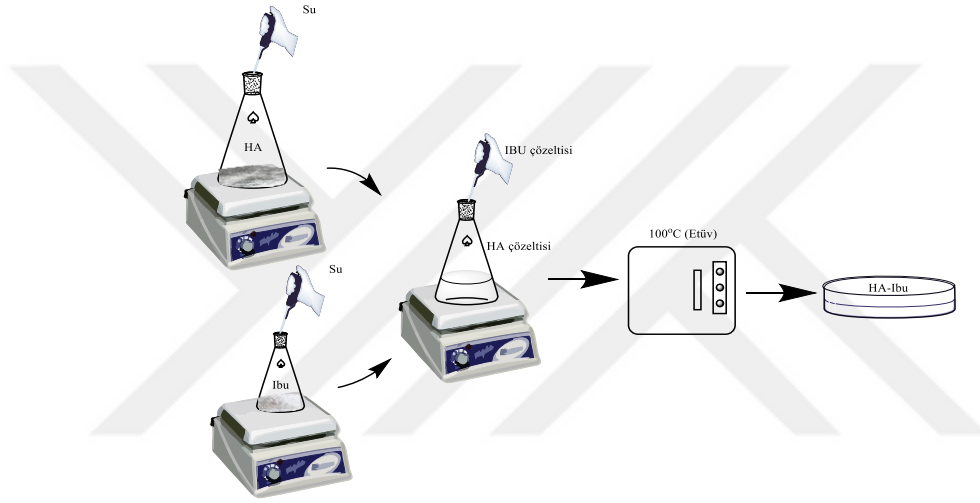
Farklı oranlarda PCL/Kollajen miktarları ve farklı çözücüler denenerek en uygun çözelti seçilmiştir. PCL/Kollajen (6:4 v/v) çözeltisi uygun bulunmuştur. Çözelti 2 farklı aşamada hazırlanmıştır. Öncelikle hassas terazi yardımıyla ağırlıkça %15 PCL tartılarak üzerine 2.1 ml formik asit, 0.9 ml aseton çözücü çifti ilave edilerek tam çözünme sağlanana kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. 2. çözeltiyi hazırlamak için ağırlıkça %15 Kollajen tartılarak üzerine 1.4 ml Formik Asit, 0.6 ml Aseton çözücü çifti ilave edilerek tam çözünme sağlanana kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Tamamen çözünmüş olan PCL çözeltisi üzerine Kollajen çözeltisi ilave edilerek homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılmıştır.



Şekil 3.3.3. PCL/Kol çözeltisi hazırlama işlemi

3.3.2.2. Ibuprofen Etken Maddesinin Hidroksiapatite Yüklenmesi

Öncelikle hassas terazi yardımıyla 50 mg Hidroksiapatit (HA) tartılıp 25 ml saf su içerisinde manyetik karıştırıcıda homojen olarak dağıtılmıştır. Daha sonra 100 mg ilaç alınarak 25 ml saf su içerisinde çözünmesi sağlanmıştır. HA çözeltisi içerisinde Ibu çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. 24 saat 60 °C’de manyetik karıştırıcı ile kuvvetli bir şekilde karıştırılmıştır. Karışım cam bir kaba dökülerek 100 °C’lik etüvde kurumaya bırakılmıştır. Elde edilen HA-Ibu, malzeme üretiminde kullanılmak üzere kuru ortamda saklanmıştır.



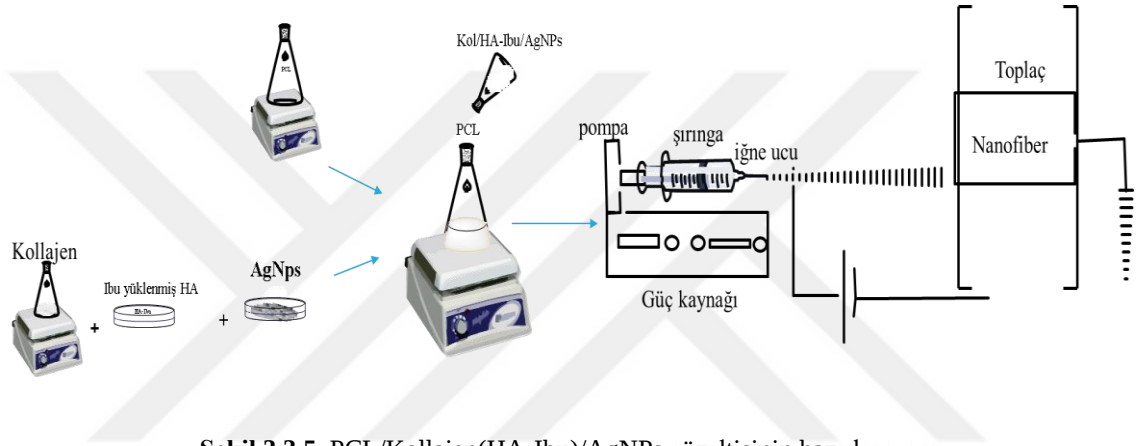
Şekil 3.3.4. Ibuprofen Etken Maddesinin Hidroksiapatite Yüklenmesi

3.3.2.3. PCL/Kollajen/HA-Ibu çözeltisinin hazırlanması

Öncelikle hassas terazi yardımıyla ağırlıkça %15 PCL tartılarak üzerine 2.1 ml formik asit, 0.9 ml aseton çözücü çifti ilave edilerek tam çözünme sağlanana kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. 2. çözeltiyi hazırlamak için ağırlıkça %15 Kollajen tartılarak üzerine 1.4 ml formik asit, 0.6 ml aseton çözücü çifti ilave edilerek tam çözünme sağlanana kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Çözünmüş olan Kollajen çözeltisine hassas terazi yardımıyla HA-Ibu tartılarak ilave edilmiştir. HA-Ibu ilavesi ağırlıkça %2, %4 ve %6 oranlarında ilave edilmiştir. Bu çözelti, PCL çözeltisi üzerine ilave edilerek homojen bir çözelti elde edilene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır.

3.3.2.4. PCL/Kollajen/HA-Ibu/AgNPs çözeltilerinin hazırlanması

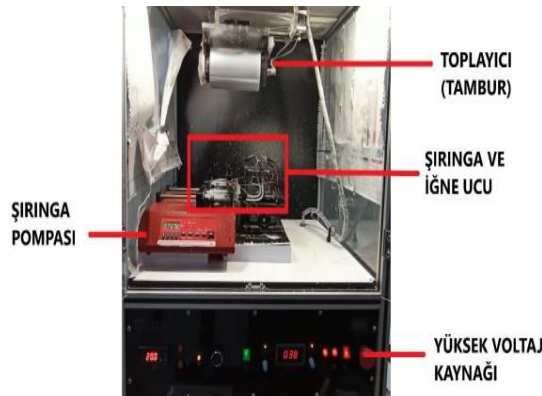
Öncelikle 3.3.2.1.'de anlatıldığı gibi PCL ve Kollajen çözeltileri hazırlanmıştır. Çözünmüş olan Kollajen çözeltisi içerisinde ağırlıkça %4 HA-Ibu tartılarak ilave edilmiştir. HA-Ibu parçacıkları homojen olarak dağıtıldıktan sonra bu çözelti içerisinde bitkilerden sentezlenmiş ağırlıkça %2 ve %4 oranlarında 3 farklı AgNPs ayrı ayrı eklenerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözünmesi sağlanmıştır. Bu çözelti PCL çözeltisi üzerine ilave edilerek homojen bir karışım elde edilene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Toplamda 6 farklı çözelti oluşturulmuştur.



Şekil 3.3.5. PCL/Kollajen(HA-Ibu)/AgNPs çözeltisinin hazırlanması

3.4. Elektrospın Tekniği ile PCL/Kol/HA-Ibu/AgNPs Fiber Üretimi

Elektrospın yöntemi kullanılarak nanofiberler üretilmiştir. DeneySEL süreç yürütülürken şırınga pompası düzeneği (New Era Pump Systems, Inc.) ile elektrospın cihazı (Eraktek İnnavasyon) kullanılmıştır.



Şekil 3.4.1. Elektrospın cihazı

Çözeltiler bölüm 3.3.2’de belirtildiği gibi hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm çözeltilerin ayrı ayrı üretimi yapılmıştır. Polimer çözeltilerinin özellikleri, elektrospin işlem parametrelerini etkilediği için farklı akış hızı, voltaj ve şırınga ile toplayıcı arası mesafe parametreleri kullanılmıştır.

Tablo 3.4.1. Elektrospin parametreleri

Nanofiber	Akış Hızı (mm/h)	Voltaj (kV)	Mesafe (cm)
PCL	0.8	26	15
PCL/Kol	0.5	30	15
PCL/Kol/HA-Ibu	0.5	30	12
PCL/Kol/HA-Ibu/AgNPs	0.6	30	12

Elektrospin işlemi için hazırlanan çözeltiler, 4 adet şırıngaya 3 ml hacimde doldurulmuştur. Şırıngalar, belirli bir akış hızına ayarlanan şırınga pompasına yerleştirilmiştir. Şırıngaların ucuna çelik iğneler takılmış ve güç kaynağının bütün şırıngalara dağılması için bakır tel ile şırıngalar birbirine bağlanmıştır. Silindirik toplayıcıya alüminyum folyo sarılmıştır. İğne ve toplayıcı arasındaki mesafe belirlenen ölçüde ayarlanmıştır. Güç kaynağının pozitif ucu çelik iğneye, toprak ucu silindirik toplayıcıya bağlanmıştır. Voltaj belirlenen ölçülerde ayarlanmıştır. Sistemi çalıştırdığımızda, çözeltiler şırınga pompası vasıtasıyla şırıngadan çıkarak yüksek elektrik alan kuvvetine maruz kalmıştır ve nanofiber şeklinde silindirik toplayıcıya ulaşmıştır. Bu sırada, silindirik toplayıcı hem kendi etrafında dönerek hem de sağa-sola hareket ederek, nanofiberlerin alüminyum folyo üzerine eşit şekilde dağılmasını sağlamıştır.



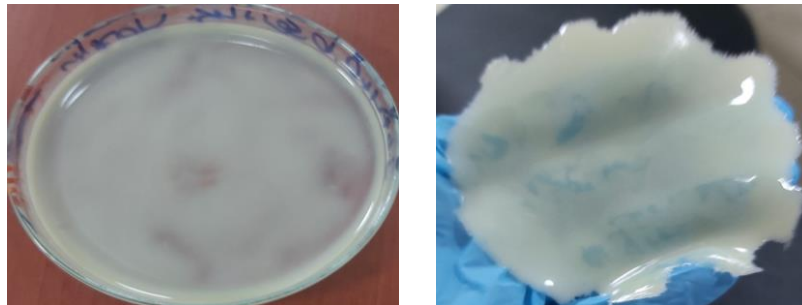
Şekil 3.4.2 Elektrospin yöntemiyle üretilmiş nanofiberler

3.4.1. Nanofiber yapı malzemenin çift katmanlı olacak şekilde Poliüretan film alt tabanına immobilizasyonu

3.4.1.1. Poliüretan film hazırlanması

Nanofiber katmanına destek katman olarak görev yapacak PU filmin hazırlanmasını kapsamaktadır.

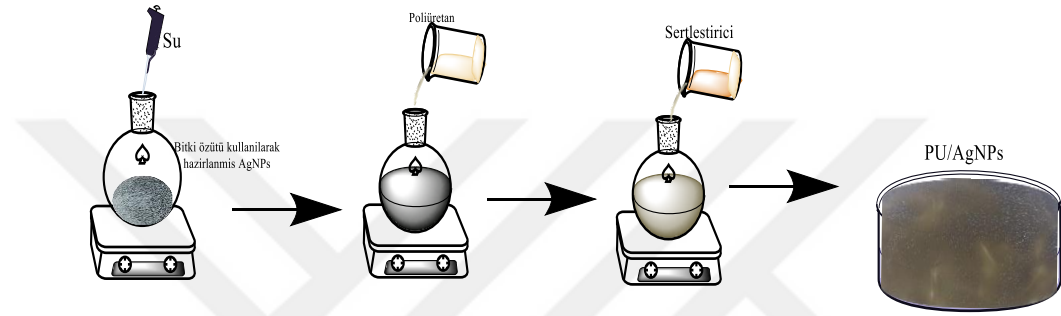
Farklı oranlarda ve farklı yöntemlerle hazırlanan çözeltilerden en uygunu seçilmiştir. Hassas terazi yardımıyla 2.4 g PU ve 0.6 g Sertleştirici tartılarak manyetik karıştırıcı yardımıyla homojen bir yapı elde edilene kadar karıştırılmıştır. Polimer çözeltisi petri kabına dökülerek düzgün şekilde dağıtılması sağlanmıştır. 24 saat boyunca oda koşullarında kurumaya bırakılmıştır.



Şekil 3.4.3. Poliüretan film

3.4.1.2. AgNPs ilaveli Poliüretan film katmanının hazırlanması

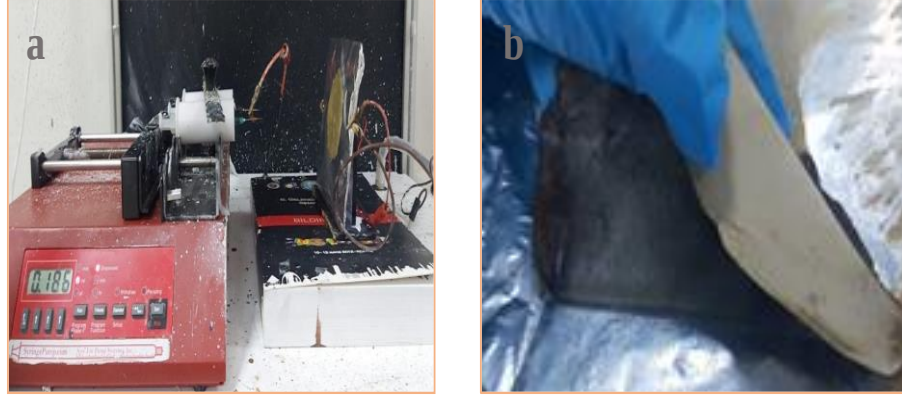
Öncelikle ağırlıkça %2 ve %4 oranlarında AgNPs tartılmıştır, 1 ml su içerisinde karıştırılarak dağılması sağlanmıştır. AgNPs üzerine 2.4 g PU ilave edilerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya devam edilmiştir. AgNPs'nin homojen dağılımı gözlemlendiğinde 0.6 g sertleştirici ilave edilerek homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılmaya devam edilmiştir. Homojen karışım elde edildikten sonra bir petri kabı üzerine dökülerek dağıtılmıştır. 24 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır.



Şekil 3.4.4. Poliüretan film katmanına yeşil kimya senteziyle elde edilmiş AgNPs ilavesi

3.4.2. Elektrospin Tekniği ile PU film üzerine PCL/Kollajen/HA-Ibu/AgNPs Nanokompozit Fiber Üretimi

Elektrospin işlemi için hazırlanan çözeltiler 2 adet şırıngaya 2 ml şeklinde doldurulmuştur. Şırıngalar, 0.2 ml/h akış hızına ayarlanan şırınga pompasına yerleştirilmiştir. Şırıngaların ucuna çelik iğneler takılmış ve güç kaynağının bütün şırıngalara dağılması için bakır tel ile şırıngalar birbirine bağlanmıştır. Kare toplayıcıya alüminyum folyo sarılmıştır. Ve üzerine Şekil 3.4.5-a'da gösterildiği gibi hazırlanan PU film yerleştirilmiştir. İğne ve toplayıcı arasındaki mesafe 10 cm olarak ayarlanmıştır. Güç kaynağının pozitif ucu çelik iğneye, toprak ucu kare toplayıcıya bağlanmıştır. Voltaj 18 kW olarak ayarlanmıştır. Sistemi çalıştırdığımızda, çözelti şırınga pompası vasıtasıyla şırıngadan çıkarak yüksek elektrik alan kuvvetine maruz kalmıştır ve nanofiber şeklinde kare toplayıcı üzerinde bulunan PU film üzerine toplanmıştır. PCL/Kol/HA-Ibu/AgNPs || PU temelli çift katmanlı biyonanokompozitler elde edilmiştir.



Şekil 3.4.5. a) Elektrosprin tekniği ile film üzerine nanofiber üretimi **b)** Çift katmanlı nanokompozit (PCL/Kol/HA-Ibu/AgNPs || PU-AgNPs)

Çalışma kapsamında bundan sonra numunelerden Tablo 3.4.2.'de verildiği gibi kısaltmalarla bahsedilmiştir.

Tablo 3.4.2. Üretilen nanofiber ve biyonanokompozitlerin kısaltma ve açıklamaları

Numune Kodu	Açıklama
PCL	Saf Polikaprolakton
PCL/Kol	Polikaprolakton/Kollajen çözeltisi
PCL/Kol/HA-Ibu	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit çözeltisi
PCL/Kol/HA-Ibu PU	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit nanofiber katman Poliüretan film katman
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 PU/AO-AgNPs-2	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit/ %2 oranında Altın otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı nanofiber katman %2 oranında Altın otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı PU film katman
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 PU/AO-AgNPs-4	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit/ %4 oranında Altın otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı nanofiber katman %4 oranında Altın otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı PU film katman
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 PU/YO-AgNPs-2	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit/ %2 oranında Yoğurt otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı nanofiber katman %2 oranında Yoğurt otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı PU film katman
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 PU/YO-AgNPs-4	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit/ %4 oranında Yoğurt otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı nanofiber katman %4 oranında Yoğurt otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı PU film katman
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 PU/KO-AgNPs-2	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit/ %2 oranında Koyun otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı nanofiber katman %2 oranında Koyun otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı PU film katman
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 PU/KO-AgNPs-4	Polikaprolakton/Kollajen /Ibuprofen yüklü Hidroksiapatit/ %4 oranında Koyun otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı nanofiber katman %4 oranında Koyun otu bitkisinden üretilmiş gümüş nanoparçacık katkılı PU film katman

3.5. Karakterizasyon

Çalışma sonunda üretilen nanofiberlerin, çift katmanlı yara örtülerinin morfolojik yapısı, biyouyumluluk profili, temas açısı ölçümleri, mekanik özellikleri, antibakteriyel özellikleri ve ilaç salım davranışı incelenmiştir. Bu amaçla, SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu), EDX (Enerji Dağılımı X-ışını Spektrometresi), FTIR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi), XRD (X-ışınları Difraksiyonu) analizleri yapılmış, su temas açısı analizi ile hidrofilik profili, çekme test cihazı ile mekanik özellikleri incelenmiştir. Ayrıca malzemelerin *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon metodu ile test edilmiştir.

3.5.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Nanofiberlerin ve çift katmanlı biyonanokompozitlerin morfolojisi SEM analizi ile incelenmiştir. SEM, elektron demeti kullanarak numunelerin yüzeylerini tarayarak görüntüler oluşturmuş ve bu görüntüler sayesinde malzemelerin morfolojisi hakkında bilgi edinilmiştir. SEM analizi için nanofiber ve çift katmanlı biyonanokompozitlerden 1x1 cm² boyutlarında numune kesilmiştir. İletkenliği arttırmak için görüntüleme öncesi numuneler 5.31 nm boyutunda altın paladyum ile kaplanmıştır. Görüntüleme sonrası nanofiber çaplarının ölçümü için ImageJ yazılımı kullanılmıştır.

Nanofiberlerin ve çift katmanlı biyonanokompozitlerin elementel bileşimleri incelenmiştir. EDX analizi için nanofiberler ve çift katmanlı biyonanokompozitlerden 1x1 cm² boyutlarında numuneler kesilmiştir ve elementel bileşim dağılımları tespit edilmiştir.

3.5.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Malzemenin kızılötesi radyasyonun uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir ve malzeme tarafından absorbe edilen kızılötesi bölgedeki dalga boylarının aralığı ölçülmüştür. Nanofiberlerin ve çift katmanlı biyonanokompozitlerin yapılarındaki bileşiklerin analizi/bağ durumu incelenmiştir. FTIR cihazının spektrum aralığı 400-4000 cm⁻¹ olarak belirlenmiştir.

3.5.3. X-ışınları Difraksiyonu (XRD)

Malzemenin kristolografik yapısını belirlemek için yapılmıştır. XRD analizi için nanofiberler ve çift katmanlı biyonanokompozitler $1 \times 1 \text{ cm}^2$ boyutlarında kesilmiştir. Ölçüm sırasında tarama hızı $1^\circ/\text{dakika}$, tarama aralığı $0^\circ-80^\circ$, adım boyutu 0.05° 'ye ayarlanmıştır.

3.5.4. Temas açısı

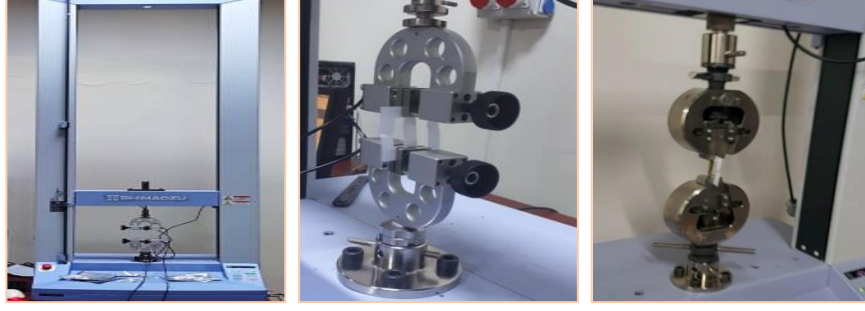
Numunelerin hidrofilik/hidrofobik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla zamanla damladaki değişimin gözlenmesiyle numunelerin su tutma kapasitelerinin belirlenmesi için yapılmıştır. Nanofiberler ve biyonanokompozitler $1 \times 1 \text{ cm}^2$ boyutlarında kesilmiştir. Üstüne 5 mikrolitre saf su damlatılarak 10 saniyelik zaman diliminde temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.5.1. Temas açısı ölçüm cihazı

3.5.5. Mekanik mukavemet

Mekanik dayanıklılık analizi, numunelerin çeşitli uygulama koşullarında nasıl davrandığını ve malzemenin performansını optimize etmek için yapılmıştır. Nanofiberler ve biyonanokompozitler $10 \times 50 \text{ mm}$ boyutlarında kesilmiştir. Kalınlıklarını ölçmek için numuneler iki cam lamel arasına yerleştirilerek mikrometre ile ölçülmüştür. Nanofiberler için 10 kN 'lik kuvvet uygulanırken, biyonanokompozitler için 1000 kN 'lik kuvvet uygulanmıştır. Nanofiberler ve biyonanokompozitler için test, oda koşullarında gerçekleştirilmiş olup numuneler için gerilme-yüzde uzama eğrileri elde edilmiştir.



Şekil 3.5.2. Çekme testi cihazı

3.5.6. Antibakteriyel Aktivite Analizi

Numunelerin antibakteriyel aktivitelerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, çift katmanlı biyonanokompozitler disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu yöntemde, numuneler disk şeklinde kesilerek hazırlanmıştır. Öncelikle, numunelerin her tarafı toplamda 30 dakika boyunca UV dezenfektan cihazında sterilize edilmiştir. Antibakteriyel test için gram-negatif olan *Escherichia coli* (*E.coli*) ve gram-pozitif olan *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) kullanılmıştır. Bakteri kültürü önceden hazırlanan Mueller Hinton Agar besiyerine ekilerek plakalar oluşturulmuştur. Daha sonra, disk şeklinde kesilmiş numuneler, bu plakaların üzerine yerleştirilmiştir. Çift katmanlı biyonanokompozitlerin birincil ve ikincil katmanlarının etkisini belirlemek için her iki katmana da ayrı ayrı bakteri ekimi gerçekleştirilmiştir. Plakalar, 37°C inkübatörde 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda, numunelerin etrafında oluşan inhibisyon, ölçülmüştür. İnhibisyon zonunun çapı, malzemenin gösterdiği antibakteriyel etkinlik ile ilişkilidir. Daha geniş bir inhibisyon zonu, daha güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiğini gösterir. İnhibisyon zonlarının ölçümü, ImageJ yazılımı gibi uygun bir yazılım aracılığıyla yapılmıştır. Bu analiz sayesinde numunelerin antibakteriyel etkinliklerinin nesnel bir şekilde değerlendirilmesi sağlanmıştır.



Şekil 3.5.3. Antibakteriyel test uygulaması (Güneş Çimen, C.,2021)

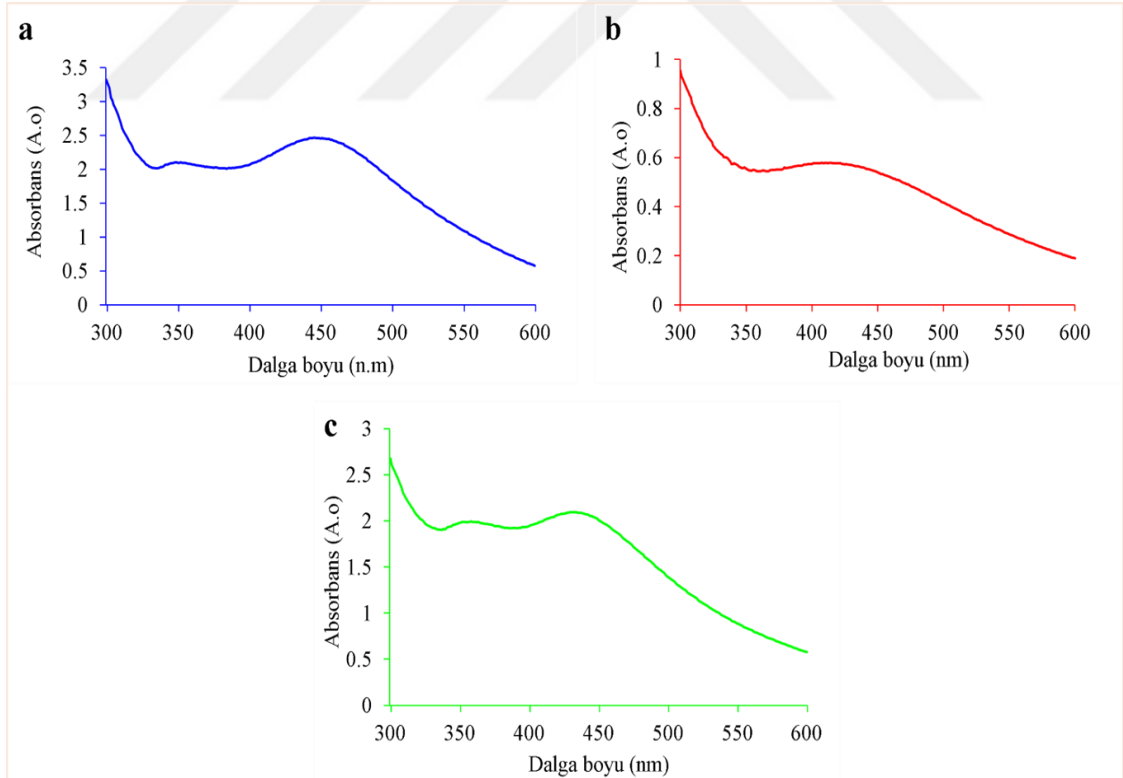
3.5.7. In Vitro İlaç Salım Çalışmaları

0.01 g Ibuprofen içerikli nanofiber ve biyonanokompozit örnekleri, 20 ml (pH:7.4) PBS'ye konularak oda sıcaklığında, belirli zaman aralıklarında UV cihazıyla ölçümü sağlanarak ilaç salım davranışı incelenmiştir. Ibuprofen miktarının tayini için kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Elde edilen kalibrasyon grafiğinden, Ibuprofen miktarına bağlı olarak değişen absorbans değerini veren doğrunun denklemi ve R^2 değerleri belirlenerek nanofiber ve biyonanokompozit yüzeylerden salınan Ibuprofen miktarı hesaplanmıştır.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

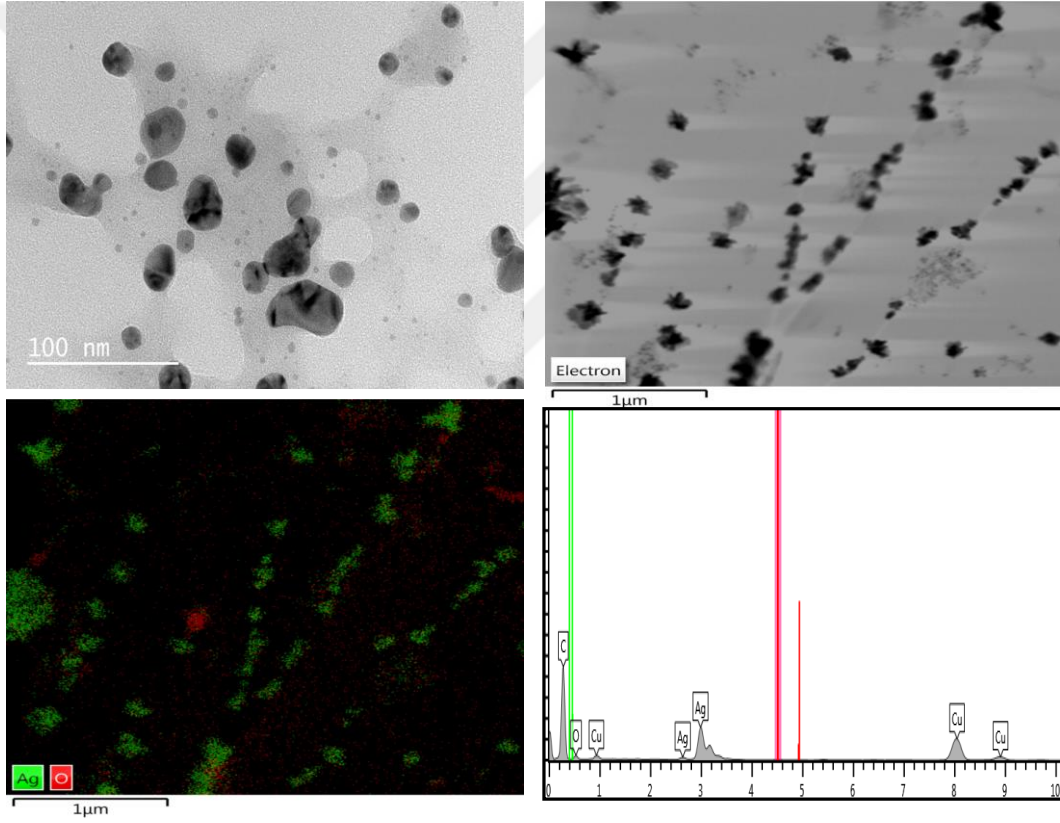
4.1. Yeşil Kimya Yöntemiyle Elde Edilen AgNPs Karakterizasyonu

Gümüş nanoparçacıkların sentezi, bitki özütleri ve Gümüş nitrat tuzu kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu sentez, bir önceki materyal metot kısmında ilgili bölümde detaylı olarak anlatılmıştır. Gümüşün UV-Vis spektrumundaki plazmonik piklerin dalga boylarının ortalama 400-500 nm aralığında olduğu bilinmektedir. Gümüş nanoparçacıklarının oluşumu hem renk değişimlerinden hem de UV-Vis ölçümlerinden doğrulanmıştır. Sentezlenen AgNPs 440-465 nm arasında absorbands göstermiştir (Şekil 4.1.1). Elde edilen sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermektedir (He, 2017). Altın otu bitki özütü kullanılarak üretilen gümüş nanoparçacıkların AO-AgNPs, UV-Vis ölçümleriyle karakterize edilmesiyle 465 nm’de pik verdiği gözlenmiştir. Bu değer YO-AgNPs için 440 nm’de, KO-AgNPs için 450 nm’de kaydedilmiştir.

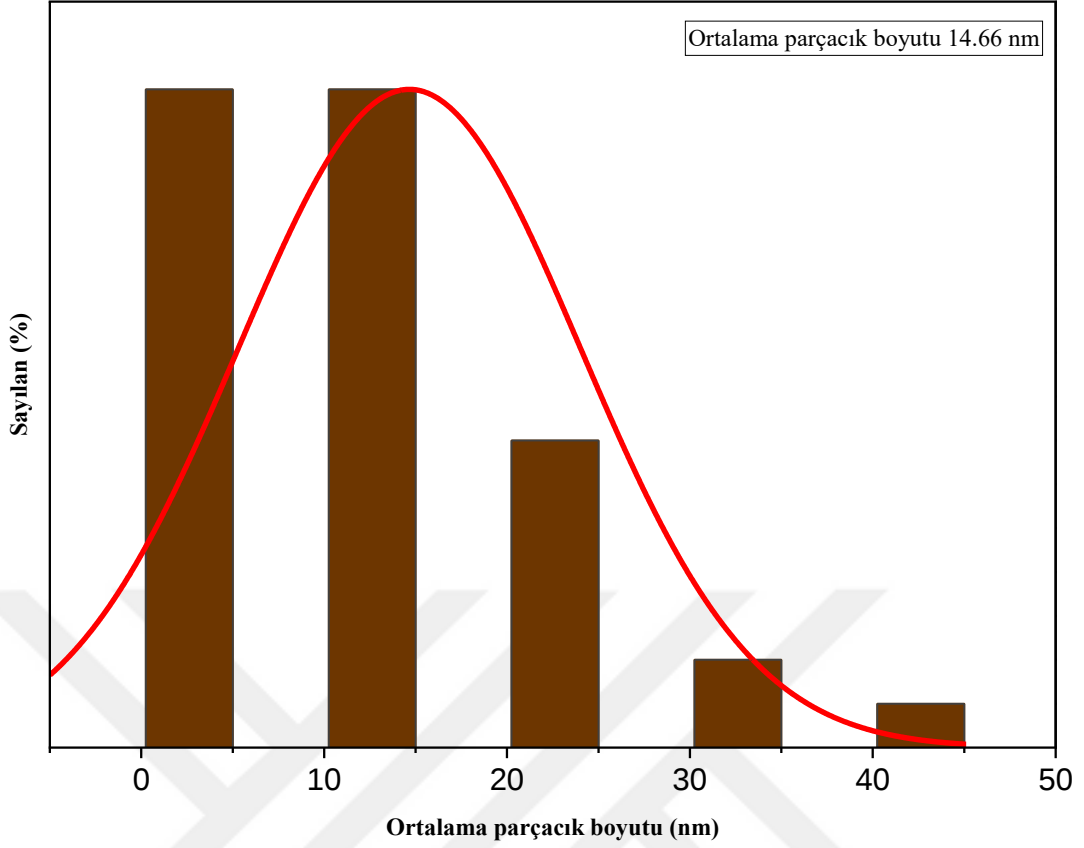


Şekil 4.1.1. Bitki özütleri-AgNO₃ için dalga boyu-absorbans eğrisi a) Altın otu bitkisinden elde edilen AgNPs (AO-AgNPs) b) Koyun otu bitkisinden elde edilen AgNPs (KO-AgNPs) c) Yoğurt otu bitkisinden elde edilen AgNPs (YO-AgNPs)

Yeşil sentez yöntemi ile üç farklı bitki kullanılarak elde edilen gümüş nanoparçacıklarının UV-Vis spektrumları karşılaştırıldığında, farklı bitkilerin farklı plazmonik piklere ve absorbans değerlerine sahip oldukları görülmüştür. Elde edilen sonuçlar farklı bitki özütlerinin gümüş nanoparçacık sentezinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, yeşil sentez yönteminin başarılı bir şekilde uygulanarak yüksek saflıkta ve homojen gümüş nanoparçacıklarının üretilebileceğini göstermiştir. Bu yöntem, gümüş nanoparçacıklarının üretimindeki geleneksel kimyasal yöntemlere göre daha az miktarda kimyasal atık ve toksik malzeme ürettiği için çevresel açıdan daha sürdürülebilir bir seçenek olduğunu göstermiştir. Bu sayede yeşil sentez yöntemi kimya endüstrisinde kullanılan bazı geleneksel yöntemlerin yerine geçebilir.



Şekil 4.1.2. Altın otu bitki özütünden elde edilmiş AgNPs Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) görüntüleri



Şekil 4.1.3. Altın otu bitki özütünden elde edilmiş AgNPs ortalama parçacık boyutu

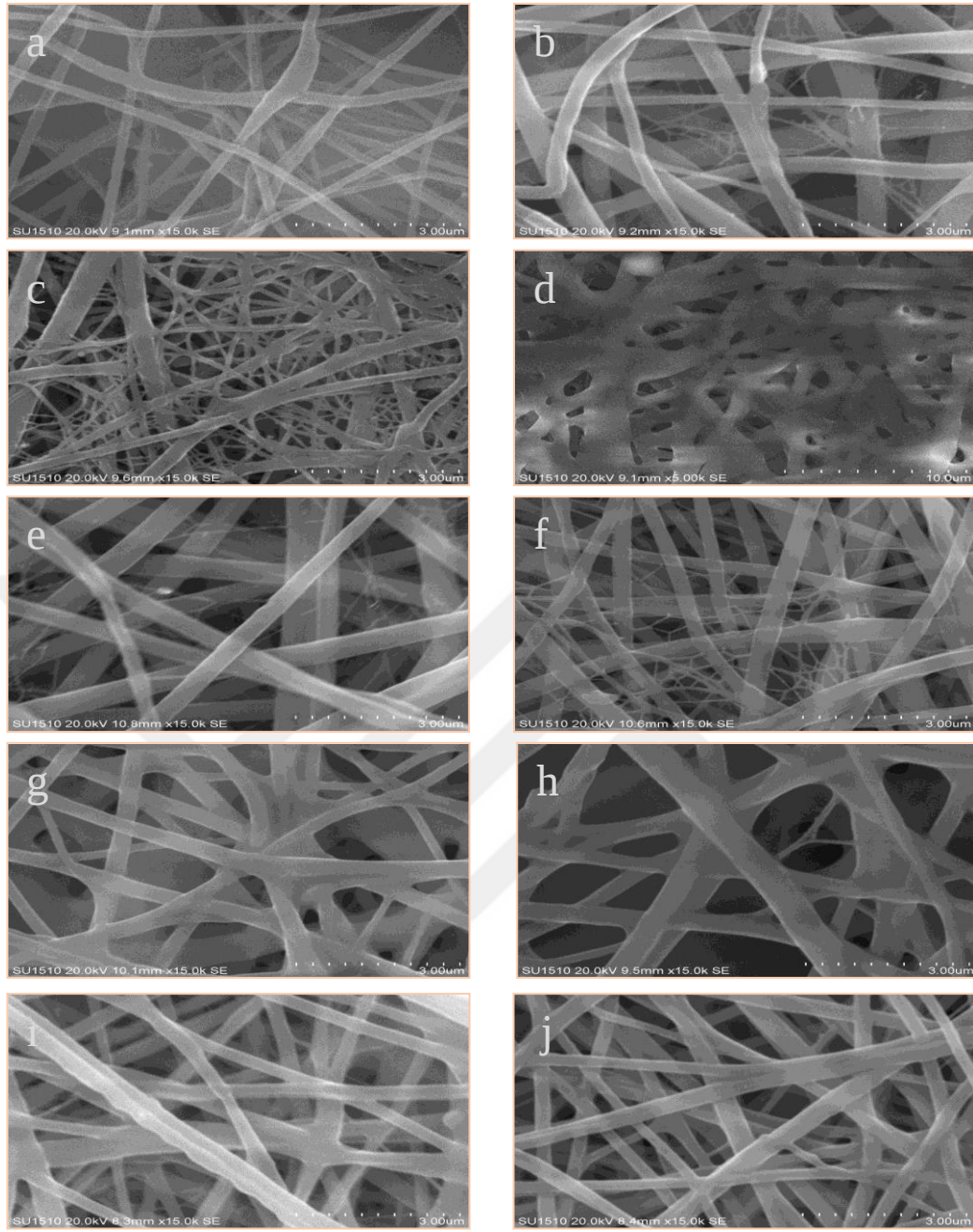
Şekil 4.1.2’de yeşil kimya senteziyle Altın otu bitki özütünden elde edilmiş (AO-AgNPs) gümüş nanoparçacıklara ait Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) görüntüsü verilmiştir. ImageJ programı ile parçacık boyutları ölçülmüştür. Ortalama parçacık boyutu 14.66 nm olarak bulunmuştur. Yapılan EDX analizi ile Ag elementinin varlığı kanıtlanmıştır.

4.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

Şekil 4.2.1’de üretilen numunelere ait SEM görüntüleri verilmektedir. Bu görüntüler incelendiğinde, yara örtüsü veya nanofiber örneğinin bileşenlerine, miktarlarına ve üretimde kullanılan bitki veya metalik materyaller sebebiyle küçük farklılıklar gözlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, malzeme bileşenlerinin ve oranların değişmesine rağmen boncuksuz yapıda ve homojen fiber yapısı gözlemlendiği sonucuna varılmıştır. Farklı numunelerin farklı boyutlarda, farklı dağılımlarda ve farklı yüzey morfolojilerine sahip olduğu görülmüştür. AgNPs’lerin kompozitlerde homojen

bir dağılım gösterdiği görülmüştür. Çift katmanlı biyonanokompozit malzemelerin fiber çaplarının, nanofiber malzemelere göre daha büyük olduğu gözlenmiştir. KO-AgNPs katkılı nanokompozitte durumun farklı olduğu ve KO-AgNPs'in fiber çapını küçülttüğü gözlenmiştir. Bu durum, Koyun otu içerisinde bulunan bileşenlerden kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Bu da farklı bitki veya metalik materyalinin kullanılması sonucu, nanofiberlerin çaplarında değişikliğe neden olabileceğini göstermiştir. Yeşil kimya senteziyle üretilen gümüşlerin farklı oranlarda kullanılmasının, nanofiber çap dağılımında çok fazla bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Bu durum, AgNPs içerikli nanofiberlerin farklı uygulamalarda yer almasını mümkün kılmıştır.

Bu sonuçlar, farklı malzeme kombinasyonlarının nanofiber çapları üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu göstermiştir. Bitki özütünden üretilen AgNPs'lerin ağırlıkça yüzde miktarlarının artırılmasıyla, nanofiber morfolojilerinde herhangi bir olumsuzluk gözlenmemiştir.



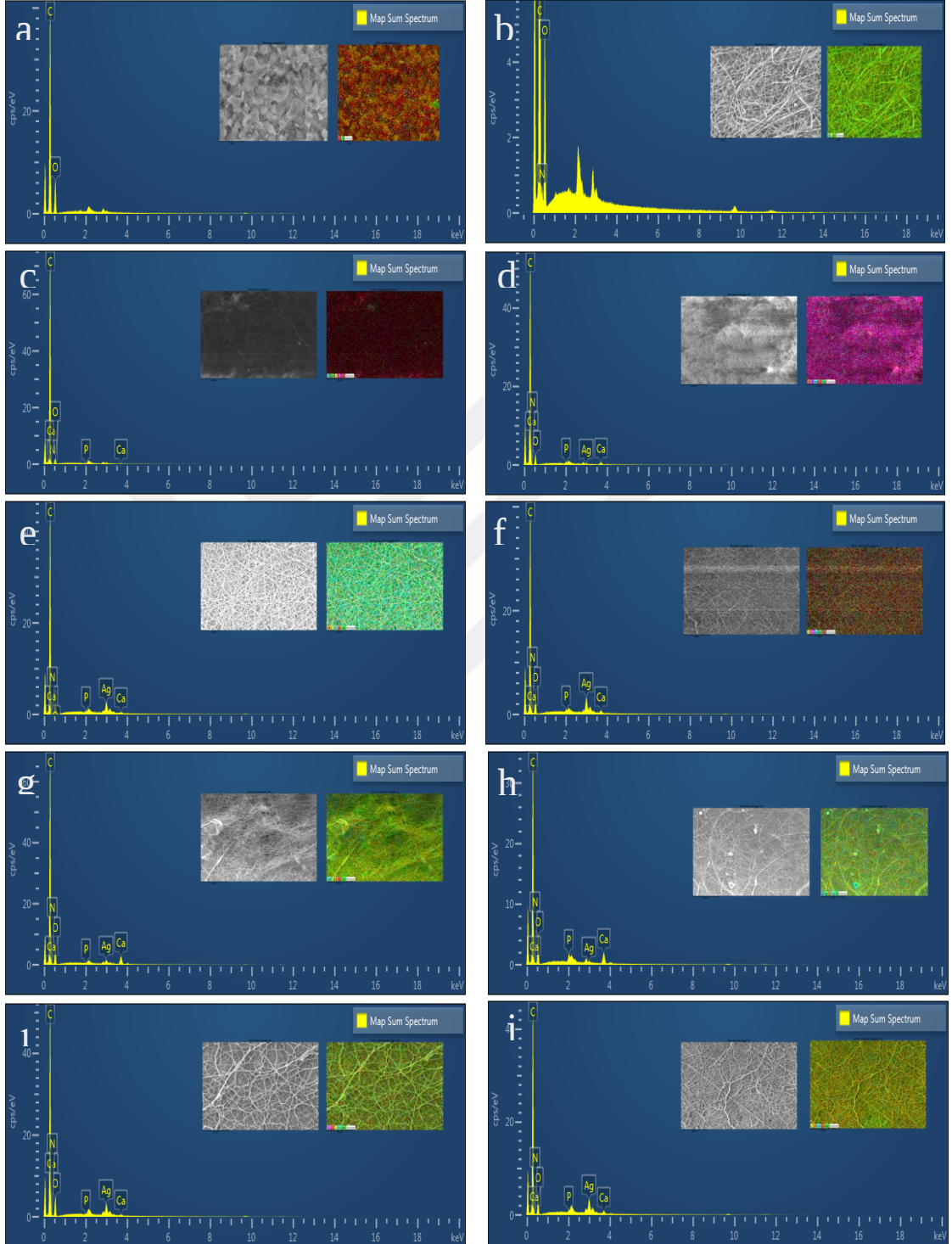
Şekil 4.2.1. SEM görüntüleri: a) PCL b) PCL/Kol c) PCL/Kol/HA-Ibu d) PCL/Kol/HA-Ibu||PU e) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 ||PU/AO-AgNPs-2 f) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 ||PU/AO-AgNPs-4 g)PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 ||PU/YO-AgNPs-2 h)PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 ||PU/YO-AgNPs-4 i)PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 ||PU/KO-AgNPs-2 j)PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 ||PU/KO-AgNPs-4

Tablo 4.2.1. SEM analiz sonuçlarına göre nanofiber çap ve dağılımları

Numune	Ortalama nanofiber çapı (nm)	Minimum çap değeri	Maximum çap değeri
PCL	183.704±80.803	108.642	395.062
PCL/Kol	316.543±117.103	153.086	533.333
PCL/Kol/HA-Ibu	206.958±131.091	74.074	479.012
PCL/Kol/HA-Ibu PU	190.348±114.508	74.074	464.198
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 PU/AO-AgNPs-2	355.309±135.556	261.728	439.506
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 PU/AO-AgNPs-4	260.741±135.376	108.642	567.901
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 PU/YO-AgNPs-2	190.617±54.704	138.272	320.988
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 PU/YO-AgNPs-4	268.642±163.008	83.951	543.210
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 PU/KO-AgNPs-2	250.864±125.919	133.333	567.901
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 PU/KO-AgNPs-4	216.296±86.723	153.086	375.309

EDX, bir numunenin yüzeyindeki öğelerin kimyasal bileşimini belirlemek için kullanılan bir analiz yöntemidir. Bu tez kapsamında, SEM-EDX analizleri yapılmıştır. Bu analiz, görüntü üzerinde seçilen bir hedef bölgede hangi elementlerin yoğunlaştığı dikkate alınarak yapılmış ve elde edilen sonuçlar % değer olarak kaydedilmiştir. Şekil 4.2.2.'de görüldüğü gibi farklı numunelere ait EDX görüntüleri verilmiş olup numunelerdeki elementlerin farklı yüzdelerde olduğu görülmüştür. Şekil incelendiğinde PCL nanofiberinin temel olarak C ve O elementlerinden oluştuğu gözlenmiştir. Bu sonuç, PCL nanofiberinin yapısının beklendiği gibi olduğunu ve saflık düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir. Şekil 4.2.2-b incelendiğinde PCL/Kol nanofiberinde çoğunlukla C ve O elementlerinin bulunduğunu az miktarda da N bulunduğu görülmüştür. Kollajenin protein bazlı bileşiminden kaynaklı N elementi de yer almıştır. Şekil 4.2.2-c incelendiğinde HA eklenmesiyle Ca ve P elementlerinin varlığının görülmüştür. Şekil 4.2.2-d incelendiğinde O, Ca, C, N, P elementlerinin mevcut olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, çift katmanlı yara örtüsünde PCL, Kollajen, Hidroksiapatit, Poliüretan ve Ibuprofen'in varlığını doğrulanmıştır. Şekil 4.2.2-e-f-g-h-i-j incelendiğinde Ag elementinin varlığı görülmüş buda bitkisel yöntemle ilave edilen AgNPs'lerin varlığını göstermiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, C elementinin her numunede en yüksek ağırlıkça yüzdeye sahip olduğu ve numunelerin büyük ölçüde C içerdiği görülmüştür. O elementinin varlığı genel olarak PCL ve Kollajenden , Ca ve P içeriği genel olarak HA'dan, N elementi içeriği genel olarak PCL, Kol ve PU'dan

kaynaklanmaktadır. Ag elementinin yer aldığı numuneler incelendiğinde, değişen miktarları işaret eden pik şiddetiyle varlığı kanıtlanmıştır.



Şekil 4.2.2. SEM-EDX sonuçları: a)PCL b) PCL/Kol c) PCL/Kol/HA-Ibu d) PCL/Kol/HA-Ibu||PU e) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 ||PU/AO-AgNPs-2 f) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 ||PU/AO-AgNPs-4 g) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 ||PU/YO-AgNPs-2 h) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 ||PU/YO-AgNPs-4 i) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 ||PU/KO-AgNPs-2 j) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 ||PU/KO-AgNPs-4

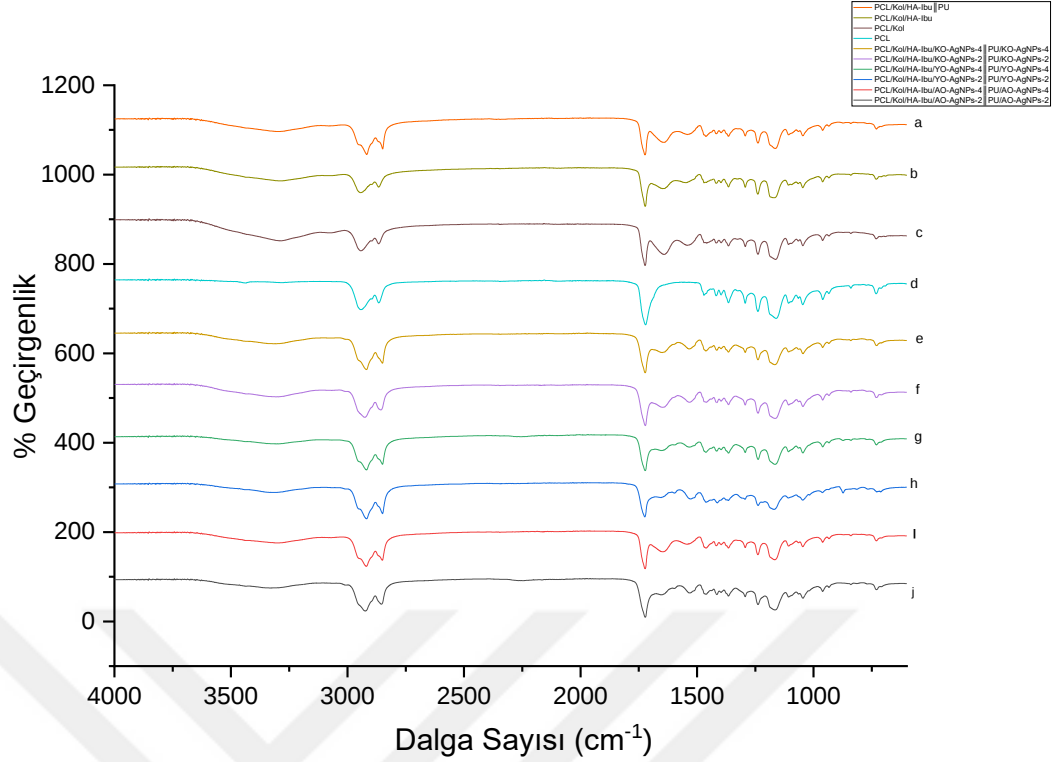
4.3. Fourier-Dönüştürülmüş Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Analizi

Nanofiber yüzey ve kompozitlerin sahip olduğu fonksiyonel grupların tespiti için yapılan FT-IR analizi sonucunda elde edilen spektrumlar Şekil 4.3.1. 'de verilmiştir.

2950-2860 cm^{-1} arasında gözlenen pikler, PCL yapısında yer alan CH_2 gerilme bandından kaynaklanmıştır. 1721 cm^{-1} dalga sayısında görülen şiddetli pik, PCL bileşenine ait karakteristik karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme bandına aittir. 1238 cm^{-1} ve 1164 cm^{-1} civarında görülen piklerin nedeni sırasıyla polimer zincirindeki asimetric $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ gerilimi ve $-\text{C}-\text{C}-$ gerilimidir. 1467 cm^{-1} civarında görülen pik, CH_3 gruplarının asimetric deformasyonunu işaret etmiştir (Ali ve ark., 2014).

PCL polimerine Kollajenin eklenmesiyle, spektrumda çok küçük farklılıklar oluşmuştur. Şekil 4.3.1.-c incelendiğinde, PCL (d)'den farklı olarak, 1652 cm^{-1} 'de Kollajenin moleküler zincirinde yer alan karboksil grubuna ($-\text{COOH}$) karşılık gelen karakteristik pik gözlenmiştir (Bhuimbar ve ark., 2019). Amid A ve B bölgesinin frekansları (3400-3440 cm^{-1} ve 2900-2850 cm^{-1} aralığında sırasıyla görülen pikler) NH esnemesine ve CH_2 esnemesine (simetric ve asimetric) işaret etmektedir. 1600-1700 cm^{-1} aralığındaki pik, polipeptid omurgası ile titreşimleri esneten Amid I bandı ile ilişkilendirilir. Amid II (1550-1600 cm^{-1}) ve Amid III (1235-1240 cm^{-1}), CN gerilmesine bağlı NH bükülmesi ve CN germe titreşimleri ile NH deformasyonunu göstermiştir (Andonegi ve ark., 2020). Ayrıca, Kollajenin ve HA-Ibu'in eşlik ettiği PCL/Kol/HA-Ibu kompoziti için alınan eğri incelendiğinde, piklerde herhangi bir kayma gözlenmemiş bunun da PCL ve Kollajen molekülleri arasında spesifik bir etkileşim olmadığı belirtilmiştir.

AgNPs katkılanmış kompozitlerin benzer sonuçlar vermesi, bu materyalin etkili bir şekilde malzemeyi içine aldığını göstermiştir. PCL, PCL/Kol, PCL/Kol/HA-Ibu nanofiberlerinin daha yüksek geçirgenliğe sahip olduğu gözlenirken, bu malzemelere AgNps ilave edildiğinde geçirgenliklerinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuç, AgNPs'lerin malzeme yüzeyine bağlanarak, malzeme geçirgenliğini azalttığını düşündürmüştür.



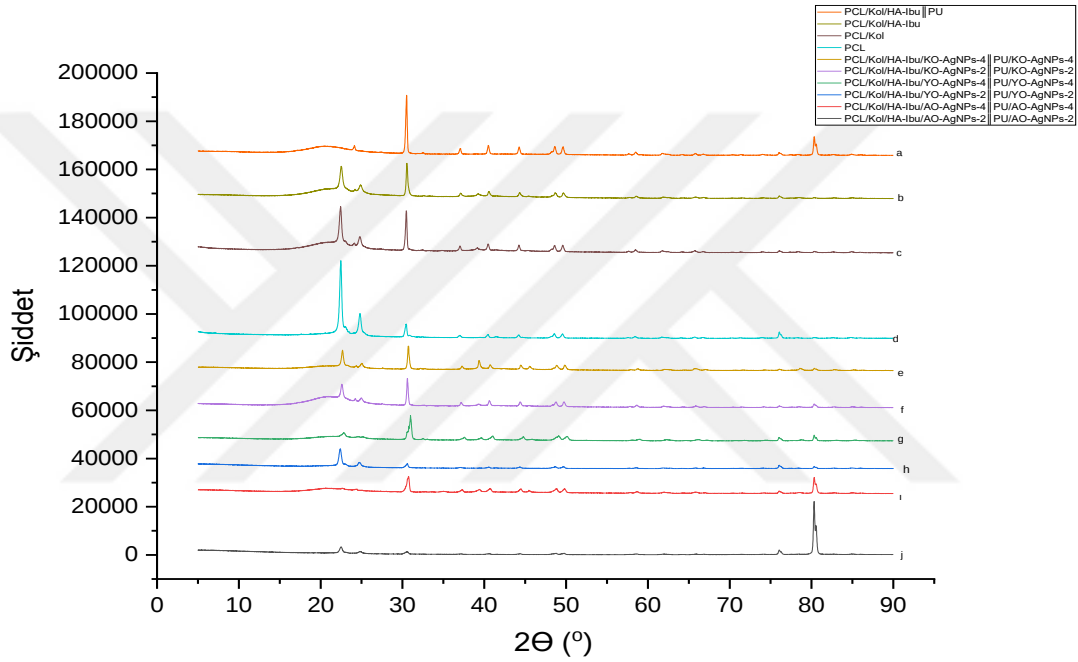
Şekil 4.3.1. FTIR spektrumları: a) PCL/Kol/HA-Ibu||PU b) PCL/Kol/HA-Ibu c) PCL/Kol d) PCL e) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4||PU/KO-AgNPs-4 f) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2||PU/KO-AgNPs-2 g) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4||PU/YO-AgNPs-4 h) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2||PU/YO-AgNPs-2 i) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4||PU/AO-AgNPs-4 j) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2||PU/AO-AgNPs-2

4.4. X-ışını difraksiyonu (XRD) analizi

Elde edilen kompozitlerin ve PCL'nin XRD desenleri 2-90 2θ aralığında incelenmiş ve Şekil 4.4.1.'de sonuçlar verilmiştir. Bu sonuçlar, farklı materyallerin kristal yapısının tanımlanmasına ve materyal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olmuştur. Numunelerdeki kristaller, X ışınları tarafından saçılır ve bu saçılma deseni XRD sonuçlarını oluşturmuştur. Numunelerdeki bileşenlerin türü ve oranının XRD sonuçlarını etkilediği bilinmektedir. Şekilde görüldüğü gibi numunelerin içerikleri farklı olması farklı şiddetler oluşturmuştur. PCL nanofiberi, $2\theta=21.3^\circ$ ve 23.6° Bragg açılarında iki güçlü kırınım piki sergilemiştir (Balu ve Kumar, 2011). PCL-Kol nanofiberi yaklaşık aynı bölgede daha zayıf bir kırınım sergileyerek, kristal kafes içinde farklı D aralığına sahip farklı bir kristal formunun yer aldığını ifade eder (Borjigin ve ark., 2013). XRD verileri, saf PCL fiberlerinin daha düzenli bir yapı oluşturduğunu veya daha yüksek kristallik sergilediğini, ancak PCL içine Kollajen ve diğer ajanların eklenmesiyle oluşturulan fiber kompozitlerin ise daha amorf (daha az kristallik ile)

olduğunu ve pik şiddetlerinin dramatik olarak düştüğünü göstermiştir. Bu veriler, farklı polimer ve katkılarla harmanlanmış polimer fiberlerindeki kristal formların ve yönelimin, saf PCL nanofiber matlarında bulunanlardan farklı olduğunu göstermiştir.

Elde edilen 2θ değerleri olan 38, 44, 64 ve 77 Ag nanoparçacıklarının karakteristik dört bölgesini belirlemektedir. Bu 2θ değerleri, gözlemlenen XRD pikler aracılığıyla gümüş nanoparçacıklarının kristal yapısını tanımlamaktadır. Bu pikler, gümüşün kristalografik düzlemleri olan (111), (200), (220), ve (311) ile uyumlu olarak açıklanmıştır (Akpolat, 2018; Zehra, 2021).



Şekil 4.4.1. XRD sonuçları: a) PCL/Kol/HA-Ibu||PU b) PCL/Kol/HA-Ibu c) PCL/Kol d) PCL e) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4||PU/KO-AgNPs-4 f) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2||PU/KO-AgNPs-2 g) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4||PU/YO-AgNPs-4 h) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2||PU/YO-AgNPs-2 i) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4||PU/AO-AgNPs-4 j) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2||PU/AO-AgNPs-2

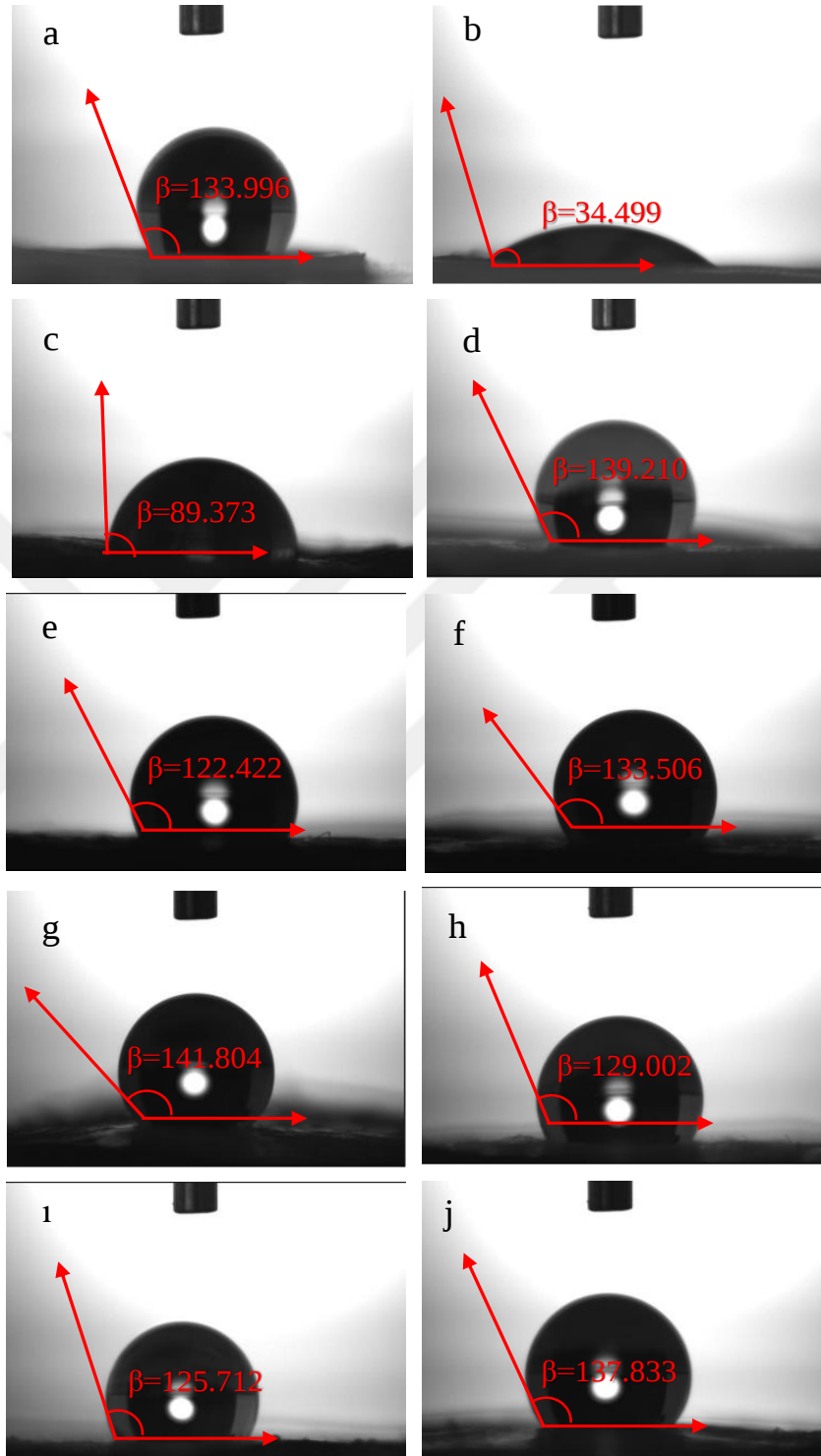
4.5. Temas Açısı Analizleri

Yüzeylerin ıslanabilirlik davranışını inceleyen en önemli teknik, temas açısı ölçümleridir. Su temas açısı, bir yüzeyin sıvı ile temasında oluşan açıdır ve yüzeyin hidrofobik veya hidrofilik özelliği hakkında bilgi verir. Tablo 4.5.1.'de verilen su temas açısı değerleri, farklı malzemelerin farklı bileşenlerinden oluşan katmanların yüzeylerine uygulandığında elde edilen sonuçlardır. Elde edilen sonuçlara göre, farklı birincil ve ikincil katman bileşenleri ve farklı gümüş/bitki ilaveleri kullanılarak

hazırlanan biyomalzemelerin, farklı yüzey açılarına sahip oldukları görülmüştür. Katkısız PCL nanofiberi 133.996° temas açısıyla literatür ile uyumlu olarak hidrofilik olmadığını ve sınırlı bir ıslanabilirlik özelliğine sahip olduğunu gösterir. Diğer bir nanofiber olan PCL/Kol'un 34.499° temas açısına sahip olması yüksek hidrofilik özelliğe sahip olduğunu gösterir. PCL'ye Kollajen eklenmesi, temas açısını $\%74.25$ düşürmüş ve hidrofilikliği arttırmıştır. PCL/Kol/HA-Ibu nanofiberinin 89.373° açıya sahip olması, bileşenlerin suya karşı orta düzeyde ıslanabilirlik ve hidrofilik özelliklere sahip olduğunu gösterir. Numuneye HA-Ibu eklenmesiyle temas açısının $\%159.06$ oranında arttığı ve hidrofobikliği artırdığı söylenebilir. Yüzeyin pürüzlülüğü ve morfolojisi, temas açısına etki eden en önemli faktörlerdendir. Yüzeyin morfolojisi ve pürüzlülüğüne ise fiberlerin çapları, gözenekliliği ve gözenek boyutu gibi parametreler etki etmektedir. Gözenekliliği fazla olan yüzeylerin temas açısı değeri, yüzeye temas eden sıvı damlanın altında kalan hava birikiminden dolayı yüksek değerlerde olmaktadır (Darmanin ve Guittard, 2014). PCL/Kol/HA-Ibu || PU biyonanokompozitinin 139.210° açıya sahip olması malzemenin hidrofobik özelliklerine işaret eder. PU film ikincil katman eklenmesiyle temas açısının $\%55.76$ oranında arttığı ve hidrofobik bir yapıya geçtiği görülmüştür. AgNPs ilaveli biyonanokompozitlere bakıldığında gümüş ilavesinin yüzey pürüzlülüğünü artırdığı için daha hidrofobik özellikler sergiledikleri görülmüştür. PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 || PU/YO-AgNPs-2 141.804° değeri ile en hidrofobik yapı özelliğini göstermektedir. PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 || PU/KO-AgNPs-4 temas açısının daha düşük olmasının sebebi fazla miktarda AgNPs kullanımının hidrofilik özellikleri azaltıp su temas açısını düşürmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca, gümüş birçok mikroorganizmaya karşı etkili bir antimikrobiyal ajandır ve bu özelliği, kaplamanın su temas açısını etkileyebilir. Hidrofobik özelliğe sahip nanofiber veya çift katmanlı biyonanokompozitler, yara örtüsü olarak kullanıldığında, yaralı bölgede oluşan iltihap sıvısını o bölgede tutmadığından, yara iyileştirme sürecine olumlu katkıda bulunacaktır.

Yara örtüsü olarak kullanılacak nanofiberlerin belirli derecede hidrofilik özelliklere sahip olması gerekir çünkü bu özellik örtünün biyolojik yüzeye yapışmasını sağlar ve hücrelerin tutunmasını ve çoğalmasını sağlar. Ancak bu sınıf malzemelerin süper hidrofobik (temas açısı değeri 150° 'den büyük) ve süper hidrofilik (temas açısı değeri 10° 'den küçük) olması istenmez. Çünkü süper hidrofobik olması yarada tahrişe, süper hidrofilik olması ise hücre yapışmasına neden olur (Bonn ve ark., 2009; Pan ve ark., 2017). Bu bilgilerden yola çıkarak, hazırlanan biyonanokompozitlerin dengeli bir

hidrofilik davranış göstereceği öngörülerek, yara örtüsü malzemelerine aday olabileceği sonucuna varılmıştır.



Şekil 4.5.1. Temas açısı sonuçları: a)PCL b) PCL/Kol c) PCL/Kol/HA-Ibu d) PCL/Kol/HA-Ibu||PU e) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2||PU/AO-AgNPs-2 f) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4||PU/AO-AgNPs-4 g) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2||PU/YO-AgNPs-2 h) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4||PU/YO-AgNPs-4 i) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2||PU/KO-AgNPs-2 j) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4||PU/KO-AgNPs-4

Tablo 4.5.1. Temas Açısı Sonuçları

Numune	Su temas açısı
PCL	133.996
PCL/Kol	34.499
PCL/Kol/HA-Ibu	89.373
PCL/Kol/HA-Ibu PU	139.210
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 PU/AO-AgNPs-2	122.422
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 PU/AO-AgNPs-4	133.506
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 PU/YO-AgNPs-2	141.804
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 PU/YO-AgNPs-4	129.002
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 PU/KO-AgNPs-2	125.712
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 PU/KO-AgNPs-4	137.833

4.6. Çekme Testi Analizi

Mekanik analiz, malzeme karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır çünkü elde edilen veriler, moleküler düzeydeki hareketlerin makroskopik ölçüde sonuçları olabileceğinin bir göstergesidir. Bu sonuçlar, farklı bileşenlerden oluşan ve farklı yapısal özelliklere sahip numunelerin çekme testi sonuçlarını göstermektedir.

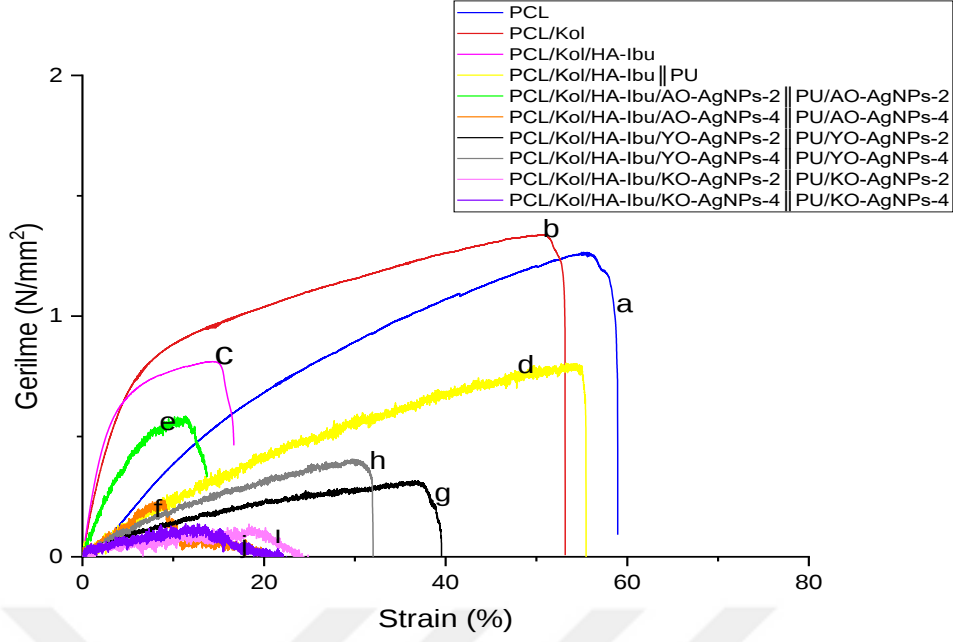
**Şekil 4.6.1.** Çekme testi sonrası numune örnekleri

Bu analiz sonucunda elde edilen değerler, bir malzemenin dayanıklılığını ve esnekliği hakkında bilgi vermektedir. Yüzde uzama değeri, bir malzemenin ne kadar esneyebileceğini, gerilme değeri ise ne kadar dayanıklı olduğunu gösterir. Saf PCL ve PCL/Kol nanofiberlerinin yüksek uzama yeteneğine ve yüksek gerilme dayanımına sahip olduğu görülmüştür. En yüksek gerilme mukavemetine 1.38 N/mm^2 ile PCL/Kol nanofiberinin sahip olduğu fakat en yüksek % uzamanın %58.62 PCL nanofiberine ait olduğu görülmüştür. HA-Ibu ilavesinin % uzamayı %66 oranında düşürdüğü, gerilmeyi ise %61 oranında düşürdüğü gözlenmiştir. Altın otundan üretilen gümüş ilaveli (AO-AgNPs) biyonanokompozitleri karşılaştırdığımızda gümüş miktarının artmasıyla dayanıklılığın düştüğü ve esnekliğin arttığı görülmektedir. Yoğurt otundan üretilen gümüş ilaveli biyonanokompozitler (YO-AgNPs) karşılaştırıldığında yüksek bir esnekliğe, ancak düşük bir dayanıklılığa sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Koyun otundan üretilen gümüş (KO-AgNPs) ilavesinin $0-0.12 \text{ N/mm}^2$ aralığında en düşük gerilmeye sahip olduğu görülmüştür. En düşük % uzamanın %20 uzama ile altın otundan üretilen gümüş ilaveli çift katmanlı biyonanokompozitte olduğu görülmüştür. Gümüş oranı arttıkça esnekliğin azaldığı görülmüştür. AgNPs ilave edilmeden önce % uzama %50'nin üzerindeyken gümüş ilavesiyle %50'nin altına düşmüştür. İçerisinde AgNPs ilavesi olmayan çift katmanlı biyonanokompozitin oldukça elastik ve gerilmeye karşı direnç gösterdiği görülmüştür. Bunun nedeni, bitki özütünden elde edilen Ag nanoparçacığın polimer zincirleri arasındaki etkileşimleri zayıflatmasından kaynaklı olabilir. Farklı bitkilerden elde edilen AgNPs ilaveli çift katmanlı biyonanokompozitler karşılaştırıldığında en yüksek % uzamaya %39.11 uzamaya sahip PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 || PU/YO-AgNPs-2 biyonanokompozitin olduğu görülmüştür. En yüksek gerilme değerinin ise 0.66 N/mm^2 mukavemetine sahip PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 || PU/AO-AgNPs-2 biyonanokompozitinin olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, AgNPs oranının ve elde edildiği bitkinin, malzemenin uzama ve gerilme davranışı üzerinde farklılıklar oluşturduğu ve çift katmanlı biyonanokompozitlerin, nanofiberlere göre düşük gerilme ve yüzde uzama değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, AgNPs'lerin nanofiberlerin bağ bütünlüğüne zarar vererek daha düşük mukavemete sebebiyet vermesinden kaynaklanabilir.

Tablo 4.6.1. Nanofiberlere ve biyonanokompozitlere ait maksimum gerilme, maksimum yüzde uzama ve Young modülü değerleri

Numuneler	Maksimum Gerilme (N/mm ²)	Maksimum Yüzde Uzama (%)	Young Modülü (MPa)
PCL	1.26	58.62	14.04
PCL/Kol	1.38	53.48	9.37
PCL/Kol/HA-Ibu	0.81	16.50	17.11
PCL/Kol/HA-Ibu PU	0.79	55.39	9.11
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 PU/AO-AgNPs-2	0.66	13.72	23.97
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 PU/AO-AgNPs-4	0.22	20.10	18.41
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 PU/YO-AgNPs-2	0.31	39.11	4.72
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 PU/YO-AgNPs-4	0.40	32.02	7.75
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 PU/KO-AgNPs-2	0.11	23.71	4.04
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 PU/KO-AgNPs-4	0.12	23.09	5.50

Tablo 4.6.1. incelendiğinde saf PCL' e kıyasla içerisine eklenen Kollajenin ve PU'ın yanı sıra ilaç taşıyıcı sistem olan HA-Ibu ve AgNPs'nin, kompozitlerin Young modül değerlerini etkilediği görülmüştür. Polimerik yapılara katkılanan nanoparçacıkların topaklanması ve düzgün dispersiyon sağlanamaması, yapıdaki heterojeniteyi artırdığından polimer ve söz konusu bu katkı ajanları arasında faz ayrımı meydana gelebilir bu da Young modül değerlerinde tespit edilen dalgalanmaların sebebi olabilir (Evranoş, 2019).



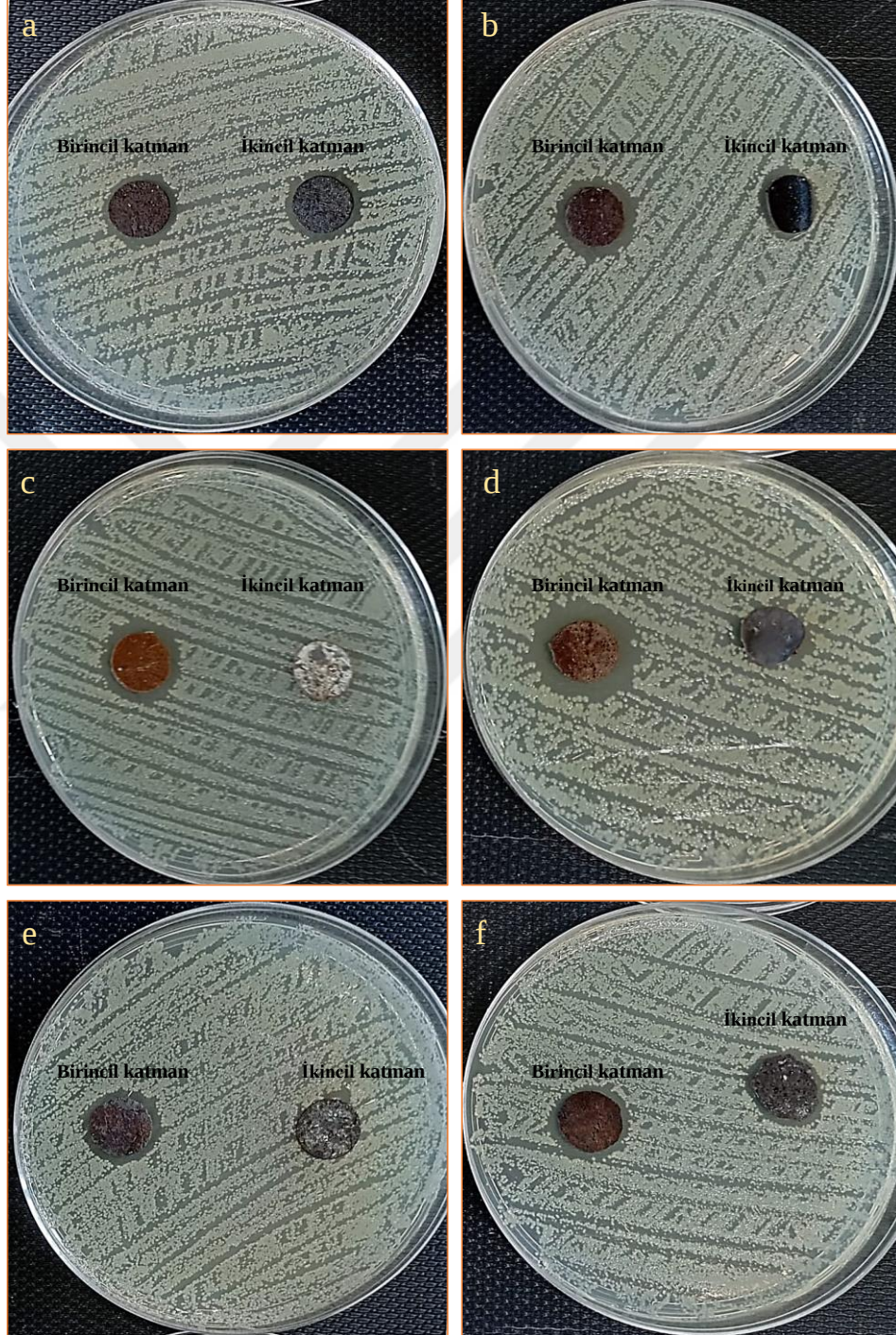
Şekil 4.6.2. Çekme testi sonuçları: a) PCL b) PCL/Kol c) PCL/Kol/HA-Ibu d) PCL/Kol/HA-Ibu || PU e) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 || PU/AO-AgNPs-2 f) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 || PU/AO-AgNPs-4 g) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 || PU/YO-AgNPs-2 h) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 || PU/YO-AgNPs-4 i) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 || PU/KO-AgNPs-2 j) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 || PU/KO-AgNPs-4

Daha önceki araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalarda nanofiber yapıları malzemelerin mukavemet ve uzama testlerinde tutarlı sonuçların alınmasındaki zorluklardan sıklıkla bahsedilmektedir. Bu duruma sebep olan faktörler, fiber çaplarının malzemenin test için alındığı kesitte gösterdiği değişimler, fiberlerin düzensiz dağılımları ya da yer yer fiberlerde meydana gelen dallanmalar olarak belirtilmiştir. Ayrıca aynı çözücü sistemleri kullanılsa bile nihai fiberlerin özelliklerinin değişebildiği ve bu durumun da mukavemet ve esneklik değerlerinde farklı sonuçlar çıkmasına neden olduğu belirtilmiştir (Erdem, 2013). Mevcut çalışmada, çekme testi için kesit alınan malzemenin bünyesinde bulunan nano ölçekli HA-Ibu ve AgNPs gibi nanoparçacıkların düzgün ve homojen dağılmama ihtimali ve bunun da mekanik özellikleri etkileme durumu olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

4.7. Antibakteriyel Aktivite Analizi

Çalışmanın bu bölümünde, üretimi yapılan çift katmanlı biyonanokompozitlerin antibakteriyel aktivitesini araştırmak amacıyla ATCC (American Type Culture Collection) standart bakteri suşları kullanılmıştır. Bunlar *Staphylococcus aureus* ATCC-

6538 (gram-pozitif kok), *Escherichia coli* ATTC-8739 (gram-negatif basil) bakterileridir. Şekil 4.7.1 ve Şekil 4.7.2’de kompozitlerin her iki bakteriye karşı yapılan test sonucunda elde edilen görüntüler yer almaktadır.



Şekil 4.7.1. *E.coli* bakterisine karşı antibakteriyel aktivite test sonuçları: a) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2||PU/AO-AgNPs-2 b) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4||PU/AO-AgNPs-4 c) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2||PU/YO-AgNPs-2 d) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4||PU/YO-AgNPs-4 e) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2||PU/KO-AgNPs-2 f) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4||PU/KO-AgNPs-4

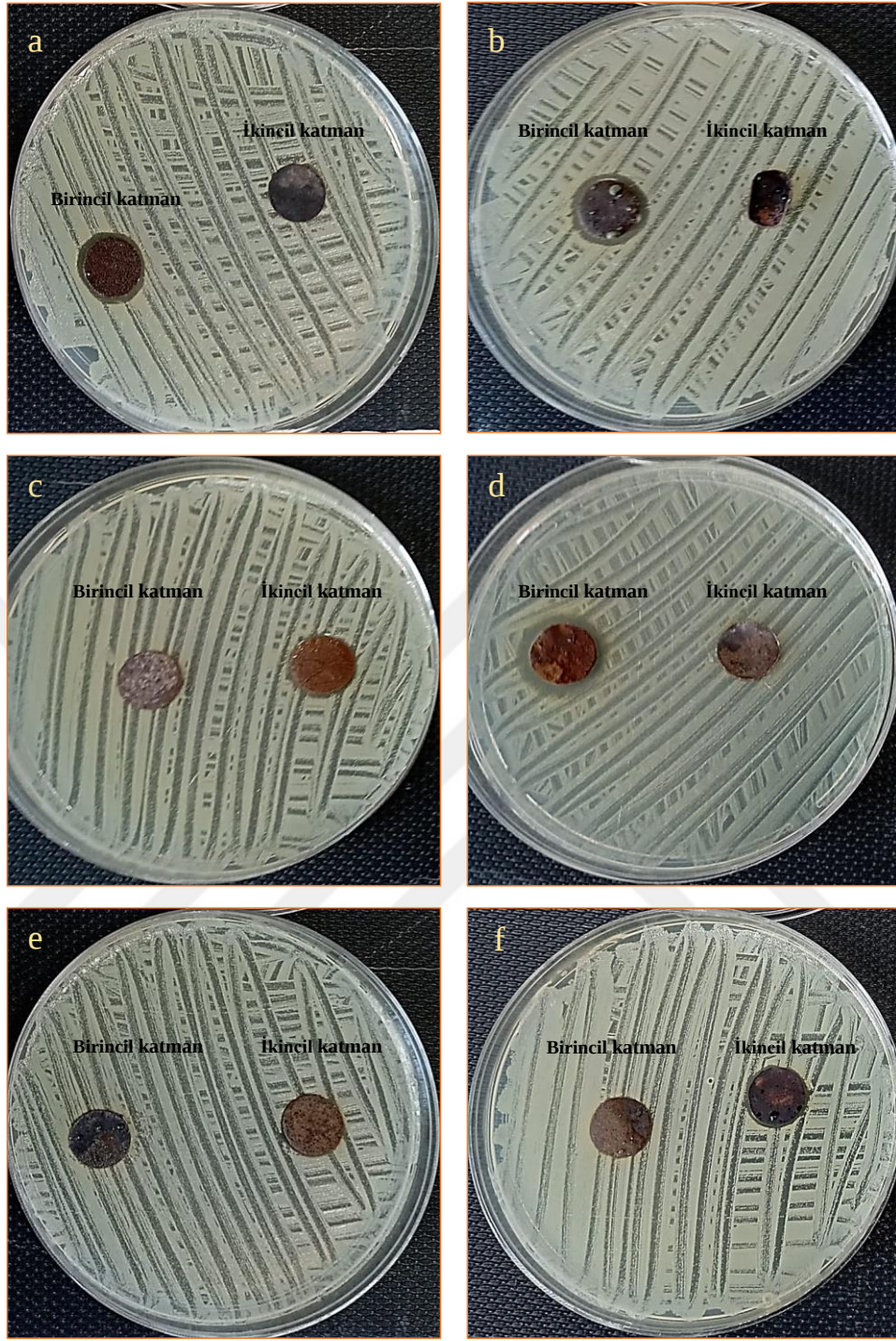
Tablo 4.7.1.'de çift katmanlı biyonanokompozitlerin *E.coli* bakterisine karşı sergiledikleri davranış sonucu oluşan inhibisyon çapları verilmiştir.

Altın otundan üretilen gümüş nanoparçacık ilaveleri incelendiğinde hem birincil hem de ikincil katmanda antibakteriyel özellik gösterdiği, ancak ikincil katmandaki PU polimerinin inhibisyon çapını düşürdüğü gözlenmiştir. PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 || PU/YO-AgNPs-4 ikincil katmanının antibakteriyel özelliğe sahip olmadığı görülse de birincil katmanın diğer numuneler içerisinde en yüksek inhibisyon çapına sahip olduğu görülmüştür. İkincil katmanın antibakteriyel özelliğinin olmaması, PU film içerisinde AgNPs'lerin düzgün ve homojen dağılım göstermemesinden kaynaklı olabilir. Ya da PU film kalınlığının, AgNPs'lerin bakteri hücre duvarı ile etkileşime girebilmesi için uygun aralıkta olmaması sebep olarak düşünülebilir. PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 || PU/KO-AgNPs-4 ikincil katmanının yara örtüsü olarak birincil katman kadar etkili olmadığı görülmüştür. Yapılan test sonuçlarına göre numunelerin *E.coli* bakterisine karşı sergilediği antibakteriyel özellik birincil katmanlarda daha yüksek olmuştur. Ayrıca kullanılan gümüş oranına göre *E.coli* bakterisine karşı gösterilen antibakteriyel özellikte farklılık göstermiştir.

Tablo 4.7.1. *E.coli* bakterisine karşı inhibisyon çapları

Numune	İç Çap(mm)	Dış çap(mm)		Çap Farkı (mm)
		Birincil katman	İkincil katman	
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 PU/AO-AgNPs-2	12	14.4	14	2.4 (birincil katman) 2 (ikincil katman)
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 PU/AO-AgNPs-4	12	16	14.8	4 (birincil katman) 2.8 (ikincil katman)
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 PU/YO-AgNPs-2	12	16.2	İnhibisyon çapı oluşmadı	4.2
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 PU/YO-AgNPs-4	12	18.8	İnhibisyon çapı oluşmadı	6.8
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 PU/KO-AgNPs-2	12	14.5	İnhibisyon çapı oluşmadı	2.5
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 PU/KO-AgNPs-4	12	15.8	14.7	3.8 (birincil katman) 2.7 (ikincil katman)

Tablo 4.7.2.'de farklı içeriklere sahip çift katmanlı biyonanokompozitlerin *S.aureus* bakterisine karşı gösterdikleri aktivite sonucu oluşan inhibisyon çapları verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde koyun otundan üretilen gümüş nanoparçacık ilavesiyle elde edilen çift katmanlı biyonanokompozit malzemenin *S.aureus* bakterisine karşı etki göstermediği görülmüştür. Bunun sebebi koyun otundan üretilen gümüş nanoparçacık oranının yetersiz olmasından ve koyun otu özütünün antibakteriyel özelliğinin yetersiz kalmasından kaynaklanabilir. Yoğurt otundan elde edilen gümüş nanoparçacık ise yüksek oranda kullanılmasıyla *S.aureus* bakterisine etki edebileceği gözlenmiştir. Altın otundan üretilen gümüş nanoparçacıkların ise *S.aureus* bakterisine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmüştür.



Şekil 4.7.2. *S.aureus* bakterisine karşı antibakteriyel aktivite test sonuçları: a) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2||PU/AO-AgNPs-2 b) PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4||PU/AO-AgNPs-4 c) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2||PU/YO-AgNPs-2 d) PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4||PU/YO-AgNPs-4 e) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2||PU/KO-AgNPs-2 f) PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4||PU/KO-AgNPs-4

Tablo 4.7.2. *S.aureus* bakterisine karşı inhibisyon çapları

Numune	İç Çap(mm)	Dış çap(mm)		Çap Farkı (mm)
		Birincil katman	İkincil katman	
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-2 PU/AO-AgNPs-2	12	13.6	İnhibisyon çapı oluşmadı	1.6
PCL/Kol/HA-Ibu/AO-AgNPs-4 PU/AO-AgNPs-4	12	14.8	İnhibisyon çapı oluşmadı	2.8
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-2 PU/YO-AgNPs-2	12	İnhibisyon çapı oluşmadı	İnhibisyon çapı oluşmadı	-
PCL/Kol/HA-Ibu/YO-AgNPs-4 PU/YO-AgNPs-4	12	15.7	İnhibisyon çapı oluşmadı	3.7
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-2 PU/KO-AgNPs-2	12	İnhibisyon çapı oluşmadı	İnhibisyon çapı oluşmadı	-
PCL/Kol/HA-Ibu/KO-AgNPs-4 PU/KO-AgNPs-4	12	İnhibisyon çapı oluşmadı	İhmal edilebilir	-

Sonuç olarak; inhibisyon çapı, bir antibakteriyel maddenin mikroorganizma büyümesini engelleme veya azaltma yeteneğini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. İnhibisyon çapının oluşmaması, numunelerdeki antibakteriyel bileşenlerin etkisiz olduğunu veya bakteriye karşı yeterince yüksek konsantrasyonlarda olmadığını gösterir. Elde edilen verilerde görüldüğü gibi her numunenin *S.aureus* ve *E.coli* bakterilerine karşı inhibisyon çapı farklıdır. *S.aureus* bakterisine karşı numunelerin ikincil katmanında hiç inhibisyon çapı oluşmamıştır, *E.coli* bakterisine karşı ise sadece bazı numunelerde inhibisyon çapı oluşmuştur. Bunun sebebi birincil katmanda bulunan maddelerden kaynaklı olması muhtemeldir. Ya da iki bakteri türünün farklı hücre duvarlarına sahip olmasından kaynaklanabilir ve farklı bitkiler kullanılarak elde edilen gümüşlerin hücre duvarlarını bozma yeteneklerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (Awasthi ve ark., 2018). Genel olarak sonuçlar incelendiğinde, koyun otundan üretilen gümüş

nanoparçacıkların gram pozitif bakterilere karşı etkili olmadığı, gram negatif bakterilere karşı ise antibakteriyel özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Yoğurt otundan üretilen gümüş nanoparçacıkların gram pozitif bakterilere karşı yüksek konsantrasyonda gümüş içeriğiyle etkili olduğu, gram negatif bakterilere ise yüksek antibakteriyel özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Altın otundan üretilen gümüş nanoparçacıkların ise her iki bakteriye karşı antibakteriyel özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Mousavi, 2018)

Gram-negatif bakterileri hücre duvarının en dış kısmında lipopolisakkaritlerden oluşan bir zar bulundurmaktadır. Bu duvar, bakterinin dış yüzeyinin hidrofik davranışa sahip olmasına neden olur. Yapı içindeki lipid bileşenler ve hücre duvarının daha iç kısımlarında yer alan fosfat ve karboksil gibi anyonik özelliklere sahip moleküller, birtakım divalent katyonlarla aralarında oluşturdukları elektrostatik etkileşimlerle lipopolisakkarit tabakanın daha istikrarlı bir yapı sergilemesine neden olurlar. Gram-negatif bakterilerin en dış kısmında yer alan zarın bir başka işlevi ise hidrofobik özellikteki makro moleküllere, bileşiklere, antibiyotiklere ve toksik ilaçlara karşı bariyer oluşturmaktır. Gram-pozitif bakterileri ise peptidoglikan (PG) ve polianyonik bir polimer olan teikoik asitten (TA) meydana gelen bir hücre duvarına sahiptir. (Erdem, 2013; Helander ve ark., 1997; Kong ve ark., 2008). Bakterilerdeki söz konusu bu farklılıklar, malzemelerin ve içeriğinde yer alan katkıların sahip olduğu fonksiyonel gruplar ile etkileşim göstererek, farklı antibakteriyel aktivite sonuçları doğurabilir.

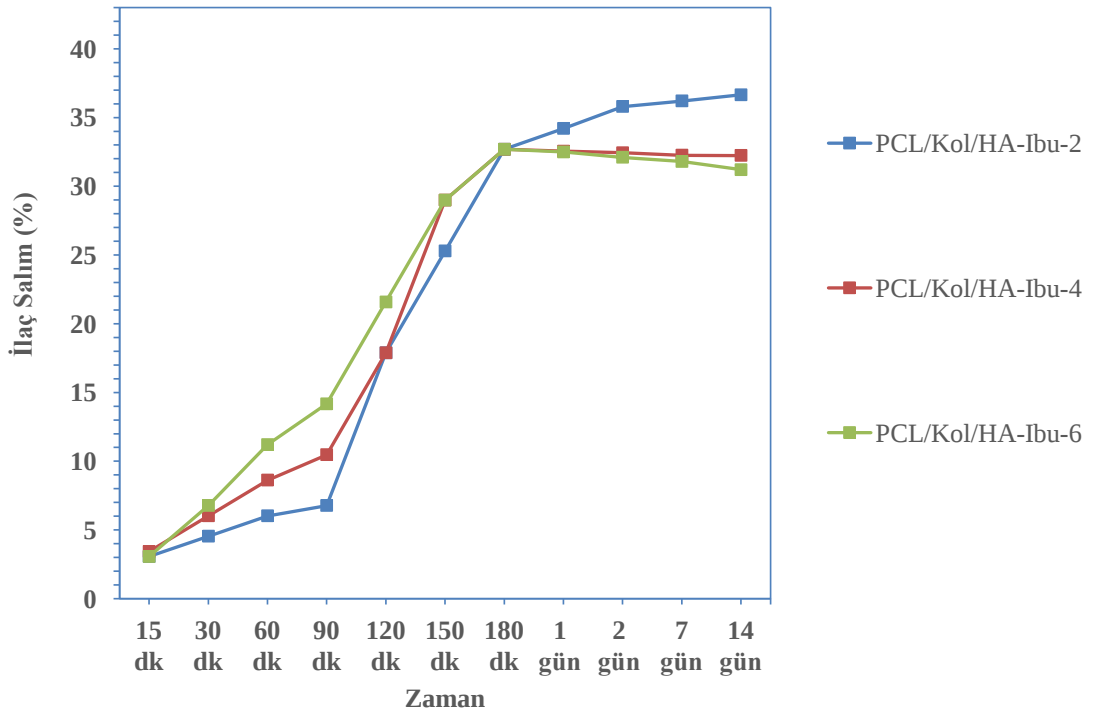
4.8. In Vitro İlaç Salım Çalışmaları

Yüksek gözenekliliğe ve -OH gruplarına sahip olan HA, ilaç moleküllerinin yüklenmesine olanak tanıdığından bu çalışmada tercih sebebi olmuştur. HA parçacıklarındaki -OH grupları, ilaçları adsorplama yeteneğine sahiptir. Bu yönüyle HA, Ibuprofen taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır.

Şekil 4.8.1.'de farklı oranlarda HA-Ibu katkılı nanofiber yüzeylerden Ibuprofen salım performansına ait sonuçlar verilmiştir. Çözelti içerisine salınan Ibuprofen miktarının tayini için öncelikle Ibuprofen kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Elde edilen kalibrasyon grafiğinden, Ibuprofen miktarına bağlı olarak değişen absorpsiyon değerini veren doğrunun denklemi ve R^2 değerleri belirlenerek nanofiber yüzeylerden salınan Ibuprofen miktarı hesaplanmıştır. Ortama salınan Ibuprofen miktarının, nanofiberlerin içerdiği toplam Ibuprofen miktarı ile kıyaslanmasıyla salınan miktar tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, Ibuprofen yüklü nanofiber malzemelerin salım profili 14. güne (336 saat) kadar izlenmiştir. Salım hızının gayet ılımlı ve kontrollü bir şekilde devam ettiği görülmüştür.

Sonuçlar incelendiğinde farklı HA-Ibu oranlarına sahip nanofiberlerin salım oranlarının zamanla arttığı görülmüştür. Ağırlıkça %2 oranında HA-Ibu içeren nanofiber, ilacın %3.06'sını ilk 15 dakikada, %32.69'nu 180 dakikada salmıştır. %4 oranında HA-Ibu içeren nanofiber ilacın %3.43'sı ilk 15 dakikada, %28.99'unu 150 dakikada salmıştır. %6 oranında HA-Ibu içeren nanofiber ilacın %3.06'sı ilk 15 dakikada, %32.49'unu 1 günde salmıştır. Ancak numuneler arasında farklı salım hızları gözlenmektedir. 14 gün sonraki yapılan ölçümlerde Ibuprofen salım oranlarının %31-37 aralığında olduğu görülmüştür. Sonuçlar, nanofiberden Ibuprofen salımının 14 günlük bir süre boyunca devam ettiğini göstermiştir. Ibuprofenin sürekli salımı, daha uzun bir süre boyunca ağrı kesici etkisinin devam etmesi açısından tercih edilir. Bu sonuçlar, uygulama sırasında istenen Ibuprofen düzeyini kontrol altında tutmak için uygundur. Diğer bir önemli bulgu da uzun süreli Ibuprofen salımı gerektiren durumlarda kullanılabilir potansiyele sahiptir. Bu yara örtü malzemesinin yara yüzeyinde bulunduğu süre boyunca Ibuprofen salacağını göstermektedir.



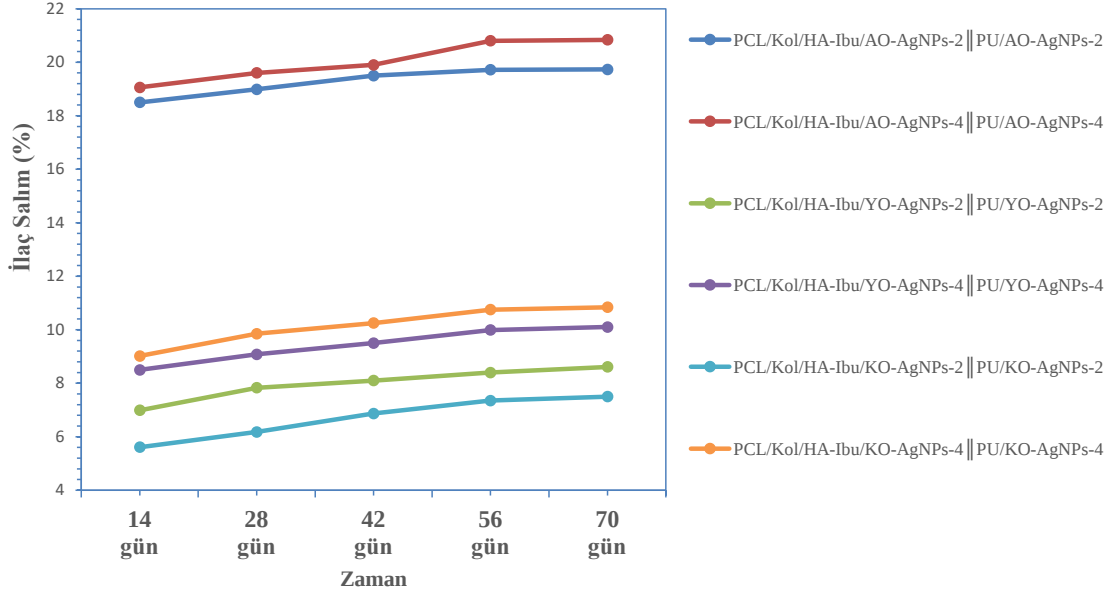
Şekil 4.8.1. (%2, %4, %6) oranlarında HA-Ibu içeren PCL/Kol/HA-Ibu nanofiber ilaç salım yüzdeleri

Hidrasyon hızı, difüzyon katsayısı, ilaç bağlanma afinitesi vb. gibi çeşitli etkenler, bir polimer matristen etken maddenin salımına eşlik eder (Chou ve ark., 2015). Biyoaktif bir molekülün dış uyaranların yokluğunda salım mekanizması, çözünmesi ve difüzyonu tarafından kontrol edilir. Sulu ortamda, polimer zincirleri, biyomoleküllerin difüzyonunu kısmen yavaşlatan bir difüzyon bariyeri oluşturur (Kishen ve ark., 2016). Adsorplanan moleküller, anında hızlı salım davranışı gösterirken, polimer matris içinde tutulan moleküllerin salımı difüzyon kontrollü gerçekleşir ve sürekli salıvermeye katkıda bulunur. Polimerik bileşimler ile fiber yapılardan ilaç salım mekanizması, difüzyon proseslerinin, polimerin bozunmasının, polimerlerde ilaç ayrışması ve ilaç çözünmesinin bir kombinasyonu olarak düşünülebilir. Hem bozunan hem de bozunmayan ve aynı zamanda şişmeyen polimerlerde, ilaçlar difüzyondan önce katı polimer matrisi boyunca dağılmalıdır. Bozunmayan polimerlerle geliştirilmiş bir ilaç taşıyıcı sistemde, bir ilacın polimer matrisinden yaydığı ortalama mesafe, sabit bir geometriye bağlıdır. Bunun zıttı olarak, biyolojik olarak bozunan bir polimerin geometrisi zamanla değişmektedir ve ortalama difüzyon mesafesi, polimer bozunma hızıyla değişim göstermektedir (Chou ve ark., 2015).

Yarı kristal ve camsı polimerler, daha yavaş su difüzyon hızından dolayı sürekli ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Chou ve ark., 2015). Bu çalışmada kullanılan ana polimer matris olan PCL, aranan bu özelliklere sahip olmasından dolayı tercih edilmiştir.

Farklı HA-Ibu oranlarıyla katkılanan nanofiber yüzeylerin ilaç salım sonuçları incelenerek, çift katmanlı biyonanokompozit üretimi için ağırlıkça %4 HA-Ibu içeren nanofiber yüzeylerin kullanımına karar verilmiştir.

Şekil 4.8.2.'de görüldüğü gibi üretilen çift katmanlı biyonanokompozitlerin 14, 28, 42, 56, 70. günlerde % Ibu salım oranları hesaplanmıştır. Biyonanokompozitler, ılımlı ve düzenli bir ilaç salımı sergilemiştir.



Şekil 4.8.2. Biyonanokompozit malzemelerin ilaç salım yüzdeleri

Ibuprofen, ağrı kesici ve anti-inflamatuar özellikleri olan bir ilaçtır ve yanık yaralarının tedavisinde sıkça kullanılır. Numunelerin farklı özellikleri sebebiyle ilaç salım oranlarının birbirinden farklı olduğu gözlenmektedir. Aktif maddelerin, polimerik sistemdeki ve salım ortamındaki çözünürlüğünün ve dağılıbilirliğinin salım modelini etkileyeceği bilinmektedir. Gümüş ilavesiyle ilaç salımının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, gümüş oranının artmasıyla ilaç salımının da arttığı görülmüştür. Bunun sebebi gümüş iyonlarının polimer matrisindeki boşluklara yerleşerek ilaç salımını artırması olabilir. Altın otu bitki özütünden üretilen gümüş nanoparçacığın ilavesinde ilaç salımının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi, altın otu bileşenlerinin, gümüş nanoparçacıklarla beraber çalışarak, ilaç salım hızını arttırmış olabileceği düşünülmektedir (Goudarzi, 2022).

İlaç salım sistemlerinde; patlamalı salım, kontrollü salım ve gecikmeli salım şeklinde 3 farklı salım profili görülmektedir. Patlamalı salımda, nanofiberler salım ortamına yerleştirildikten hemen sonra stabil bir salım oranına ulaşmadan önce ilacın büyük bir kısmı patlamalı salım gerçekleştirir. Genellikle istenmeyen bir durumdur. Bu çalışmada, patlamalı salım profili gözlenmemiştir. Genel olarak biyonanokompozitler, 70 gün boyunca Ibuprofen içeriğini korumuştur. Uzun süreli salım çalışmasından sonra dahi Ibuprofenin yüksek miktarlarda gömülü kaldığı görülmektedir. Bu yavaş salım muhtemelen, PU film katmanının bariyer etkisinden kaynaklandığından dolayı Ibuprofenin kompozitlerden yayılmasını ertelemektedir. Bu grup bir malzeme,

hemostaz ve inflamasyon fazlarında akut yara iyileşmesi için kullanılabilir. Sonuç olarak, AgNPs ile yüklü bu kompozitlerin yara iyileşmesini hızlandırmak için iyi bir alternatif olabileceği tespit edilmiştir.



5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Son yıllarda ticarileşen çok katmanlı yara örtüleri, tek katmanlı olanlara kıyasla daha etkili bir iyileşme süreci sunabilen umut verici bir alternatif haline gelmektedir.

Bu tez çalışmasında yara iyileşmesini destekleyen ve antibakteriyel aktiviteye sahip iki katmanın entegre olduğu ilaç salım yeteneğine sahip, yara örtüsü göreviyle bir biyomalzeme dizaynı gerçekleştirilmiştir.

Üretimi yapılan çift katmanlı yara örtüsünün birincil katmanını PCL/Kol polimer matrisiyle elde edilmiş nanofiber yüzey oluştururken, ikincil katman PU filminden oluşmuştur. Birincil katman daha gözenekli bir yapıya sahip olarak tasarlanmıştır. Amacı, yaradan sızan fazla sıvıyı emerek yarayı desteklemektir. İkincil katman ise daha yoğun bir yapıya sahiptir ve mikroorganizma girişini engellemek ve aynı zamanda mekanik desteklik ve substrat oluşturarak yara örtüsünün uygulanabilirliğini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır.

Çift katmanlı bu yara örtüsü malzemesine antibakteriyel aktivite sağlaması amacıyla, yeşil sentez yöntemi ile elde edilen AgNPs parçacıkları katkılanmıştır. AgNPs nanoparçacıkları, 3 farklı bitki ekstraktı (Altın Otu-AO, Koyun Otu-KO, Yoğurt Otu-YO) kullanılarak biyosentezlenmiştir.

Yara örtüsüne ilaç salım yeteneği kazandırmak için nano boyutlu Hidroksiapatite bir ağır kesici etken maddesi olan Ibuprofen, adsorpsiyon tekniği ile yüklenerek HA-Ibu ilaç taşıyıcı ajanı elde edilmiş ve elektrospin işlemi öncesi polimer çözeltisine eklenerek nanofiberler içerisinde yerini alması sağlanmıştır.

Çalışmanın ilk adımlarında polimer ve polimer sistemlerinin (PCL ve PCL/Kol) elektrospin edilebilme özellikleri çalışılmış uygun çözücü seçimi ve uygun parametreler belirlenerek sonraki basamaklara ışık tutacak ana yöntem oluşturulmuştur.

Birincil katmanın oluşumu için PCL/Kol matrisine; HA-Ibu (Ağırlıkça %4) ve 3 ayrı AgNPs'ler (KO-AgNPs; YO-AgNPs; AO-AgNPs) değişen miktarlarda (Ağırlıkça %2-%4) katkılanmış ve ikincil katman olan yine AgNPs içerikli PU film üzerine elektrospin edilerek immobilizasyonu sağlanmış ve sonuç malzeme üretimi tamamlanmıştır.

Sonuçlara bakıldığında; çalışmanın ilk basamağında hedeflenen AgNPs eldesi, çevre dostu ve sürdürülebilir bir yöntem olan yeşil sentezle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş, UV-Vis spektrumu ve TEM görüntüsü ile karakterize edilmiştir.

SEM-EDX sonuçları incelendiğinde, farklı katkılarla oluşturulmuş malzeme kompozisyonlarının nanofiber çapları üzerinde etkili olduğu ve nanofiberlerin bileşenlerine bağlı olarak farklı yüzey morfolojilerine sahip olduğu görülmüştür. Gümüş nanoparçacıkların (AgNPs) nanofiberlerde homojen bir dağılım gösterdiği ve farklı bitki özütlerinin kullanılmasının nanofiber çaplarında değişikliğe neden olabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca, AgNPs içeriğinin artırılmasının nanofiber morfolojilerinde olumsuz etkiye yol açmadığı belirlenmiştir. Ag elementinin numunelerin bir kısmında mevcut olduğu ve altın otu, koyun otu ve yoğurt otu içeriklerine göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

FT-IR analizleri incelendiğinde, malzemelerin sahip olduğu fonksiyonel gruplar tespit edilmiştir. PCL yapısında bulunan CH_2 gerilme bandı, $2950\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenen piklerle belirlenmiştir. PCL polimerine Kollajen eklenmesiyle, spektrumda küçük farklılıklar gözlenmiştir. Kollajenin moleküler zincirinde yer alan karboksil grubuna ($-\text{COOH}-$) karşılık gelen karakteristik pik, 1652 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. AgNPs katkılanmış kompozitlerin benzer sonuçlar vermesi, bu materyalin etkili bir şekilde malzemeyi içine aldığını göstermiştir. PCL, PCL/Kol, PCL/Kol/HA-Ibu nanofiberlerinin daha yüksek geçirgenliğe sahip olduğu gözlenirken, bu malzemelere AgNPs ilave edildiğinde geçirgenliklerinin azaldığı görülmüştür.

XRD verileri, saf PCL fiberlerinin daha düzenli bir yapı oluşturduğunu veya daha yüksek kristallik sergilediğini, ancak PCL içine Kollajen ve diğer ajanların eklenmesiyle oluşturulan fiber kompozitlerin ise daha amorf (daha az kristallik ile) olduğunu ve pik şiddetlerinin dramatik olarak düştüğünü göstermiştir. Bu veriler, farklı polimer ve katkılarla harmanlanmış polimer fiberlerindeki kristal formların ve yönelimin, saf PCL nanofiber matlarında bulunanlardan farklı olduğunu göstermiştir.

Yüzeylerin ıslanabilirlik davranışını inceleyen en önemli teknik, temas açısı ölçümleridir. Elde edilen sonuçlara göre, farklı birincil ve ikincil katman bileşenleri ve farklı AgNPs ilaveleri kullanılarak hazırlanan biyomalzemelerin, farklı temas açılarına sahip oldukları görülmüştür. Saf PCL nanofiberinin 133.996° açısıya sahip olması hidrofilik olmadığını ve sınırlı bir ıslanabilirlik özelliğine sahip olduğunu göstermiştir. PCL/Kol 34.499° açısıya sahip olması yüksek hidrofilik özelliğe sahip olduğunu gösterir. PCL'ye Kollajen eklenmesinin temas açısını $\%74.25$ düşürmüş ve hidrofilikliği arttırmıştır. AgNPs ilaveli biyonanokompozitler hidrofobik özelliğe sahiptir ve gümüş ilavesi yüzey pürüzlüğünü arttırarak etkili bir antimikrobiyal ajan görevi görmektedir. Hazırlanan biyonanokompozitlerin dengeli bir hidrofilik-hidrofobik davranış sergilediği

göz önüne alındığında, yara örtüsü malzemeleri için potansiyel adaylar olabileceği sonucuna varılabilir.

Biyonanokompozitlerin mekanik mukavemetleri incelendiğinde, farklı malzemelerin dayanıklılık ve esneklik özellikleri üzerinde çeşitli faktörlerin etkili olduğu görülmektedir. Katkısız PCL nanofiberinin daha yüksek mukavemete sahip olduğu bulunmuştur. HA-Ibu ilavesinin yüzde uzama ve gerilme değerlerini düşürdüğü gözlenmiştir. AgNPs ilavesi öncesi yüzde uzama değeri %50'nin üzerinde olduğu, ancak gümüş ilavesiyle bu değer %50'nin altına düştüğü tespit edilmiştir. Bu durum bitki özütünden elde edilen gümüş nanoparçacıklarının polimer zincirleri arasındaki etkileşimleri zayıflatarak daha düşük mukavemete neden olabileceğini göstermektedir.

Antibakteriyel aktivite test sonuçları incelendiğinde, bakterilere karşı yapılan testlerde, birincil katmanlarda daha yüksek antibakteriyel aktivite gözlenmiştir. İkincil katmanda ise PU filmi inhibisyon çapını düşürmüş ve genel olarak antibakteriyel özellik görülmemiştir. Koyun otu bitkisinden elde edilen gümüş nanoparçacığının *S.aureus* bakterisine karşı etkisiz olduğu ve inhibisyon çapı oluşturmadığı gözlenmiştir. Altın otundan elde edilen gümüş nanoparçacığının her iki bakteriye karşıda etkili olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada Ibuprofen yüklü birincil katmanın salım profili 14. güne kadar izlenmiştir. Salım hızının gayet ılımlı ve kontrollü bir şekilde devam ettiği görülmüştür. Farklı HA-Ibu oranlarına sahip nanofiberlerin salım oranlarının zamanla arttığı görülmüştür. Farklı HA-Ibu oranlarıyla katkılanan nanofiber yüzeylerin ilaç salım sonuçları incelenerek, çift katmanlı biyananokompozit üretimi için ağırlıkça %4 HA-Ibu içeren nanofiber yüzeylerin kullanımına karar verilmiştir. Üretilen çift katmanlı biyananokompozitlerin de 14, 28, 42, 56, 70. günlerde %Ibu salım oranları hesaplanmıştır. Biyananokompozitler, ılımlı ve düzenli bir ilaç salımı sergilemiştir. Gecikmeli salım profillerine ihtiyaç duyulan çeşitli hastalıklarda bu tür biyomalzemeler kullanılabilir.

Bu çalışmada üretilen çift katmanlı biyananokompozit yapılı yara örtülerinin çok ince bir kesitte bile antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmüştür ancak çok daha yüksek düzeyde aktivite elde edilebilmesi için nanofiber yüzeylerinin kalınlık değerleri artırılabilir ve genel kompozisyonda AgNPs konsantrasyonu yüksek tutulabilir. Yine aynı amaç için; analizin, nanofiber yüzeylerinin PU filminden ayrı tutularak yapılması önerilebilir.

Kompozitlerden beklenen antibakteriyel etkinin yüksek düzeyde olabilmesi ve yine ilaç salımının daha kontrollü ve istenen düzeyde olabilmesi için hem HA-Ibu katkısının hem de AgNPs'lerin polimer çözeltisindeki dispersiyonları ve homojenitesi çok önem arz etmektedir. Nanoparçacıkların düzgün dağılımı için kullanılan en önemli tekniklerden biri olan ultrasonikasyon yöntemi ile bu amaca ulaşılabilir.

Bunlara ek olarak elde edilen yara örtüsü malzemelerinin in-vivo testleri yapılabilir. Hücre büyümesinin ya da küçülmesi üzerine etkisinin incelenmesi için MTT testleri yapılabilir. Gümüş nanoparçacık oranı artırılarak antibakteriyel etki artırılabilir. Farklı tür bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, hedeflenen çalışma ile HA-Ibu ilaç taşıyıcı sistemi ve AgNPs içeren antibakteriyel özellikte nanofiber||film yapıları PCL/Kol||PU temelli, yara örtü malzemelerinin üretimi gerçekleştirilmiştir. Böylece, yara iyileştirme tedavisinde uygulanacak olan bu yara örtü malzemesi ile derinin doğal matriks yapısına katkı sağlayarak, skar doku oluşumunun önüne geçilmesi düşünülmektedir. Yukarıdaki öneriler de dikkate alınarak ilerleyen çalışmalar için yüksek verimlilik, tekrarlanabilirlik ve ölçeklenebilirlik hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdelgawad, A. M., Hudson, S. M., & Rojas, O. J. (2014). Antimicrobial wound dressing nanofiber mats from multicomponent (chitosan/silver-NPs/polyvinyl alcohol) systems. *Carbohydrate polymers*, 100, 166-178.
- Abrigo, M., McArthur, S. L., & Kingshott, P. (2014). Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects. *Macromolecular bioscience*, 14(6), 772-792.
- Adhirajan, N., Shanmugasundaram, N., Shanmuganathan, S., & Babu, M. (2009). Collagen-based wound dressing for doxycycline delivery: in-vivo evaluation in an infected excisional wound model in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(12), 1617-1623.
- Akaydın, M., & Kalkancı, M. (2014). Hastane Giysisi Olarak Kullanılan Kumaşların Antibakteriyel Özellikleri Üzerine Bir Araştırma. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 9(1), 20-34.
- Akia, Mandana, Cristobal Rodriguez, Luis Materon, Robert Gilkerson, and Karen Lozano. "Antibacterial activity of polymeric nanofiber membranes impregnated with Texas sour orange juice." *European Polymer Journal* 115 (2019): 1-5.
- Akpolat, L. B. (2018). Ag nanopartiküllerin bitki ekstraktlarından sentezi, karakterizasyonu ve polilaktik asit polimerine katkılanarak elektro lif çekim yöntemiyle elde edilen liflerin özelliklerinin belirlenmesi.
- Ali, S., Khatri, Z., Oh, K. W., Kim, I. S., & Kim, S. H. (2014). Preparation and characterization of hybrid polycaprolactone/cellulose ultrafine fibers via electrospinning. *Macromolecular Research*, 22, 562-568.
- Amin, M. C. I. M., Ahmad, N., Halib, N., & Ahmad, I. (2012). Synthesis and characterization of thermo-and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 88(2), 465-473.
- Andonegi, M., Las Heras, K., Santos-Vizcaíno, E., Igartua, M., Hernandez, R. M., de la Caba, K., & Guerrero, P. (2020). Structure-properties relationship of chitosan/collagen films with potential for biomedical applications. *Carbohydrate polymers*, 237, 116159.
- Andrews, E. (2018). Dressings in burn wound management. *Pharmacy Magazine*, 2018(5), 31-34.
- Aras, C. (2019). *Cörek Otu Yağı Katkılı Nanokompozit Poliüretan Nanolifli Yüzey Üretimi, Karakterizasyonu ve Yara Ortüsü Olarak Kullanım Performansının Araştırılması* (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- Aruan, N. M., Sriyanti, I., Edikresnha, D., Suciati, T., & Munir, M. M. (2017). Polyvinyl alcohol/soursop leaves extract composite nanofibers synthesized using

- electrospinning technique and their potential as antibacterial wound dressing. *Procedia Engineering*, 170, 31-35.
- Awasthi, R., Roseblade, A., Hansbro, P. M., Rathbone, M. J., Dua, K., & Bebawy, M. (2018). Nanoparticles in cancer treatment: opportunities and obstacles. *Current drug targets*, 19(14), 1696-1709.
- Babu, M. (2000). Collagen based dressings—a review. *Burns*, 26(1), 54-62.
- Balakrishnan, B., Mohanty, M., Umashankar, P. R., & Jayakrishnan, A. (2005). Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials*, 26(32), 6335-6342.
- Balu, R., Kumar, T. S., Ramalingam, M., & Ramakrishna, S. (2011). Electrospun Polycaprolactone/Poly (1, 4-butylene adipate-co-polycaprolactam) blends: Potential biodegradable scaffold for bone tissue regeneration. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 1(1), 30-39.
- Bhardwaj, N., Chouhan, D., & B Mandal, B. (2017). Tissue engineered skin and wound healing: current strategies and future directions. *Current pharmaceutical design*, 23(24), 3455-3482.
- Bhattarai, S. R., Bhattarai, N., Yi, H. K., Hwang, P. H., Cha, D. I., & Kim, H. Y. (2004). Novel biodegradable electrospun membrane: scaffold for tissue engineering. *Biomaterials*, 25(13), 2595-2602.
- Bhuimbar, M. V., Bhagwat, P. K., & Dandge, P. B. (2019). Extraction and characterization of acid soluble collagen from fish waste: Development of collagen-chitosan blend as food packaging film. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(2), 102983.
- Blair, M. J., Jones, J. D., Woessner, A. E., & Quinn, K. P. (2020). Skin structure–function relationships and the wound healing response to intrinsic aging. *Advances in wound care*, 9(3), 127-143.
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N., & Eccleston, G. M. (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(8), 2892-2923.
- Bokhari, J., Khan, M. R., Shabbir, M., Rashid, U., Jan, S., & Zai, J. A. (2013). Evaluation of diverse antioxidant activities of Galium aparine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 102, 24-29.
- Bonn, D., Eggers, J., Indekeu, J., Meunier, J., & Rolley, E. (2009). Wetting and spreading. *Reviews of modern physics*, 81(2), 739.
- Borjigin, M., Eskridge, C., Niamat, R., Strouse, B., Bialk, P., & Kmiec, E. B. (2013). Electrospun fiber membranes enable proliferation of genetically modified cells. *International journal of nanomedicine*, 855-864.

- Brett, D. (2008). A review of collagen and collagen-based wound dressings. *Wounds*, 20(12), 347-356.
- Butko, Y., Tkachova, O., Ulanova, V., Şahin, Y. M., Levashova, O., & Tishakova, T. (2019). Immune histochemical study of KI-67 level and ribonucleic acid in the process of healing of burn wounds after treatment with drugs containing dexpanthenol and ceramide. *Biointerface Research in Applied Chemistry*.
- Cai, T., Shen, X., Huang, E., Yan, Y., Shen, X., Wang, F., ... & Sun, Q. (2020). Ag nanoparticles supported on MgAl-LDH decorated wood veneer with enhanced flame retardancy, water repellency and antimicrobial activity. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 598, 124878.
- Caldwell, M. D. (1990). Topical Wound Therapy-An Historical Perspective. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 30, 116-121.
- Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European polymer journal*, 65, 252-267.
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin acute wound healing: a comprehensive review. *International journal of inflammation*, 2019.
- Cao, H., Jiang, X., Chai, C., & Chew, S. Y. (2010). RNA interference by nanofiber-based siRNA delivery system. *Journal of Controlled Release*, 144(2), 203-212.
- Chen, J. P., Chang, G. Y., & Chen, J. K. (2008). Electrospun collagen/chitosan nanofibrous membrane as wound dressing. *Colloids and surfaces a: physicochemical and engineering aspects*, 313, 183-188.
- Lee, S., Ozlu, B., Eom, T., Martin, D. C., & Shim, B. S. (2020). Electrically conducting polymers for bio-interfacing electronics: From neural and cardiac interfaces to bone and artificial tissue biomaterials. *Biosensors and Bioelectronics*, 170, 112620.
- Chou, S. F., Carson, D., & Woodrow, K. A. (2015). Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers. *Journal of Controlled Release*, 220, 584-591.
- Cho, C. Y., & Lo, J. S. (1998). Dressing the part. *Dermatologic clinics*, 16(1), 25-47.
- Chronakis, I. S. (2005). Novel nanocomposites and nanoceramics based on polymer nanofibers using electrospinning process—A review. *Journal of materials processing technology*, 167(2-3), 283-293.
- Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., & Lindsay, R. (2006). Burn wound infections. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 403-434.
- Croat, T. (1972). *Solidago canadensis* complex of the Great Plains. *Brittonia*, 24, 317-326.

- Çiftçi, H., Çalışkan, Ç. E., Öztürk, K., & Yazıcı, B. (2021). Yeşil yöntemle sentezlenen biyoaktif nanopartiküller. *Black Sea Journal of Engineering and Science*, 4(1), 29-42.
- Darmanin, T., & Guittard, F. (2014). Wettability of conducting polymers: From superhydrophilicity to superoleophobicity. *Progress in Polymer Science*, 39(4), 656-682.
- Deliorman, D. İ. D. E. M., Calis, I., & Ergun, F. (2001). Iridoids from Galium aparine. *Pharmaceutical Biology*, 39(3), 234-235.
- Devanand Venkatasubbu, G., Ramasamy, S., Ramakrishnan, V., & Kumar, J. (2011). Nanocrystalline hydroxyapatite and zinc-doped hydroxyapatite as carrier material for controlled delivery of ciprofloxacin. *3 Biotech*, 1, 173-186.
- Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings—a review. *BioMedicine*, 5(4), 22.
- Doğan, Z. (2013). *Nanolif Yara Örtücü Yüzeylerin Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu* (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Doillon, C. J., Whyne, C. F., Brandwein, S., & Silver, F. H. (1986). Collagen-based wound dressings: Control of the pore structure and morphology. *Journal of biomedical materials research*, 20(8), 1219-1228.
- Dong, R., & Guo, B. (2021). Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today*, 41, 101290.
- Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A., & Jayasuriya, A. C. (2015). Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C*, 48, 651-662.
- Du, L., Xu, H., Zhang, Y., & Zou, F. (2016). Electrospinning of polycaprolactone nanofibers with DMF additive: The effect of solution proprieties on jet perturbation and fiber morphologies. *Fibers and Polymers*, 17, 751-759.
- Dunn, K., & Edwards-Jones, V. (2004). The role of Acticoat™ with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns*, 30, S1-S9.
- Ekmen, M. (2009). Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı.
- El-Seedi, H. R., El-Shabasy, R. M., Khalifa, S. A., Saeed, A., Shah, A., Shah, R., ... & Guo, W. (2019). Metal nanoparticles fabricated by green chemistry using natural extracts: Biosynthesis, mechanisms, and applications. *RSC advances*, 9(42), 24539-24559.
- Erdem, R. (2013). *Nanolif bazlı yara örtüsü yüzeyi geliştirilmesi* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).

- Eskandarinia, A., Kefayat, A., Agheb, M., Rafienia, M., Amini Baghbadorani, M., Navid, S., ... & Ghahremani, F. (2020). A novel bilayer wound dressing composed of a dense polyurethane/propolis membrane and a biodegradable polycaprolactone/gelatin nanofibrous scaffold. *Scientific reports*, 10(1), 3063.
- Evcin, A., & Özdem, M. F. (2019). Cam Fiberle Güçlendirilmiş Hidroksiapatit Üretimi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19(1), 170-176.
- Evranoş, B. (2019). *The Synthesis of Ph-responsive Polymeric Film with an Enhanced Mechanical Properties for Wound Dress Applications* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Fakhrli, A., Semnani, D., Salehi, H., & Ghane, M. (2020). Electrospun PGS/PCL nanofibers: From straight to sponge and spring-like morphology. *Polymers for Advanced Technologies*, 31(12), 3134-3149.
- Feldman, D., & Barbalata, A. (1996). *Synthetic polymers: technology, properties, applications*. Springer Science & Business Media.
- Fleck, C. A., & Simman, R. (2010). Modern collagen wound dressings: function and purpose. *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists*, 2(3), 50-54.
- Fong, J., & Wood, F. (2006). Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. *international Journal of Nanomedicine*, 1(4), 441-449.
- Freyman, T. M., Yannas, I. V., & Gibson, L. J. (2001). Cellular materials as porous scaffolds for tissue engineering. *Progress in Materials science*, 46(3-4), 273-282.
- Fursenco, C., Calalb, T., Uncu, L., Dinu, M., & Ancuceanu, R. (2020). *Solidago virgaurea* L.: a review of its ethnomedicinal uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *Biomolecules*, 10(12), 1619.
- Garcia-Orue, I., Pedraz, J. L., Hernandez, R. M., & Igartua, M. (2017). Nanotechnology-based delivery systems to release growth factors and other endogenous molecules for chronic wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 42, 2-17.
- Goudarzi, Z. M., Soleimani, M., Ghasemi-Mobarakeh, L., Sajkiewicz, P., Sharifianjazi, F., Esmailkhanian, A., & Khaksar, S. (2022). Control of drug release from cotton fabric by nanofibrous mat. *International Journal of Biological Macromolecules*, 217, 270-281.
- Greiner, A., & Wendorff, J. H. (2007). Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(30), 5670-5703.
- Gu, X., Song, X., Shao, C., Zeng, P., Lu, X., Shen, X., & Yang, Q. (2014). Electrospinning of poly (butylene-carbonate): effect of solvents on the properties

- of the nanofibers film. *International journal of electrochemical science*, 9(12), 8045-8056.
- Guo, S. A., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229.
- Gupta, B., Revagade, N., & Hilborn, J. (2007). Poly (lactic acid) fiber: An overview. *Progress in polymer science*, 32(4), 455-482.
- Gültekin, G. (2006). *Yara örtü malzemesi uygulamaları için yağ asidi temelli poliüretan filmlerin üretimi* (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Hariyadi, D. M., & Islam, N. (2020). Current status of alginate in drug delivery. *Advances in pharmacological and pharmaceutical sciences*, 2020.
- Hashemi, S. S., Saadatjo, Z., Mahmoudi, R., Delaviz, H., Bardania, H., Rajabi, S. S., ... & Barmak, M. J. (2022). Preparation and evaluation of polycaprolactone/chitosan/Jaft biocompatible nanofibers as a burn wound dressing. *Burns*, 48(7), 1690-1705.
- He, M., Jiang, H., Wang, R., Xie, Y., & Zhao, C. (2017). Fabrication of metronidazole loaded poly (ϵ -caprolactone)/zein core/shell nanofiber membranes via coaxial electrospinning for guided tissue regeneration. *Journal of colloid and interface science*, 490, 270-278.
- He, Y., Wei, F., Ma, Z., Zhang, H., Yang, Q., Yao, B., ... & Zhang, Q. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles using seed extract of *Alpinia katsumadai*, and their antioxidant, cytotoxicity, and antibacterial activities. *RSC advances*, 7(63), 39842-39851.
- Hebeish, A., El-Rafie, M. H., El-Sheikh, M. A., Seleem, A. A., & El-Naggar, M. E. (2014). Antimicrobial wound dressing and anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *International journal of biological macromolecules*, 65, 509-515.
- Helander, I., von Wright, A., & Mattila-Sandholm, T. M. (1997). Potential of lactic acid bacteria and novel antimicrobials against Gram-negative bacteria. *Trends in Food Science & Technology*, 8(5), 146-150.
- Henton, D. E., Gruber, P., Lunt, J., & Randall, J. (2005). Polylactic acid technology. *Natural fibers, biopolymers, and biocomposites*, 16, 527-577.
- Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites science and technology*, 63(15), 2223-2253.
- Hunt, T. K. (1988). The physiology of wound healing. *Annals of Emergency Medicine*, 17(12), 1265-1273.

- Im, J. S., Bai, B. C., & Lee, Y. S. (2010). The effect of carbon nanotubes on drug delivery in an electro-sensitive transdermal drug delivery system. *Biomaterials*, 31(6), 1414-1419.
- İşoğlu, İ. A. (2019). Yara Örtü Malzemesi Olarak Elektroeğrilmiş PCL/PHBV Membranların Hazırlanması ve Karakterizasyonu. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(3), 1029-1044.
- Jafari, A., Amirsadeghi, A., Hassanajili, S., & Azarpira, N. (2020). Bioactive antibacterial bilayer PCL/gelatin nanofibrous scaffold promotes full-thickness wound healing. *International journal of pharmaceutics*, 583, 119413.
- Jahromi, M. A. M., Zangabad, P. S., Basri, S. M. M., Zangabad, K. S., Ghamarypour, A., Aref, A. R., ... & Hamblin, M. R. (2018). Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Advanced drug delivery reviews*, 123, 33-64.
- Jang, E. J., Patel, R., & Patel, M. (2023). Electrospinning Nanofibers as a Dressing to Treat Diabetic Wounds. *Pharmaceutics*, 15(4), 1144.
- Jatoi, A. W., Ogasawara, H., Kim, I. S., & Ni, Q. Q. (2019). Polyvinyl alcohol nanofiber based three phase wound dressings for sustained wound healing applications. *Materials letters*, 241, 168-171.
- Jones, V., Grey, J. E., & Harding, K. G. (2006). Wound dressings. *Bmj*, 332(7544), 777-780.
- Jung, S. M., Yoon, G. H., Lee, H. C., & Shin, H. S. (2015). Chitosan nanoparticle/PCL nanofiber composite for wound dressing and drug delivery. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 26(4), 252-263.
- Kamoun, E. A., Kenawy, E. R. S., & Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of advanced research*, 8(3), 217-233.
- Kantor, T. G. (1979). Ibuprofen. *Annals of Internal Medicine*, 91(6), 877-882.
- Karami, Z., Rezaeian, I., Zahedi, P., & Abdollahi, M. (2013). Preparation and performance evaluations of electrospun poly (ϵ -caprolactone), poly (lactic acid), and their hybrid (50/50) nanofibrous mats containing thymol as an herbal drug for effective wound healing. *Journal of applied polymer science*, 129(2), 756-766.
- Karizmeh, M. S., Poursamar, S. A., Kefayat, A., Farahbakhsh, Z., & Rafienia, M. (2022). An in vitro and in vivo study of PCL/chitosan electrospun mat on polyurethane/propolis foam as a bilayer wound dressing. *Biomaterials Advances*, 135, 112667.
- Karnani, R. L., & Chowdhary, A. (2013). Biosynthesis of silver nanoparticle by eco-friendly method. *Indian journal of Nanoscience*, 1(1), 25-31.

- Kaur, P., Gondil, V. S., & Chhibber, S. (2019). A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *International journal of pharmaceutics*, 572, 118779.
- Kavitha, K. S., Baker, S., Rakshith, D., Kavitha, H. U., Yashwantha Rao, H. C., Harini, B. P., & Satish, S. (2013). Plants as green source towards synthesis of nanoparticles. *Int Res J Biol Sci*, 2(6), 66-76.
- Khalili, M., Khalili, A., Bokov, D. O., Golmirzaei, M., Oleneva, M. S., Naghiaei, N., ... & Esmaeili, E. (2022). Preparation and characterization of bi-layered polycaprolactone/polyurethane nanofibrous scaffold loaded with titanium oxide and curcumin for wound dressing applications. *Applied Physics A*, 128(6), 497.
- Khan, S. P., Bhasin, K., & Newaz, G. M. (2011). Optimizing process variables to control fiber diameter of electrospun polycaprolactone nanofiber using factorial design. *MRS Online Proceedings Library (OPL)*, 1316, mrsf10-1316.
- Khil, M. S., Cha, D. I., Kim, H. Y., Kim, I. S., & Bhattarai, N. (2003). Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 67(2), 675-679.
- Kim, G., Park, J., & Park, S. (2007). Surface-treated and multilayered poly (ϵ -caprolactone) nanofiber webs exhibiting enhanced hydrophilicity. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 45(15), 2038-2045.
- Kim, J. I., & Kim, C. S. (2018). Harnessing nanotopography of PCL/collagen nanocomposite membrane and changes in cell morphology coordinated with wound healing activity. *Materials Science and Engineering: C*, 91, 824-837.
- Kishen, A., Shrestha, S., Shrestha, A., Cheng, C., & Goh, C. (2016). Characterizing the collagen stabilizing effect of crosslinked chitosan nanoparticles against collagenase degradation. *Dental Materials*, 32(8), 968-977.
- Klasen, H. J. (2000). A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns*, 26(2), 131-138.
- Knapp, T. R., Kaplan, E. N., & Daniels, J. R. (1977). Injectable collagen for soft tissue augmentation. *Plastic and reconstructive surgery*, 60(3), 398-405.
- Koehler, J., Brandl, F. P., & Goepferich, A. M. (2018). Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *European Polymer Journal*, 100, 1-11.
- Kong, M., Chen, X. G., Liu, C. S., Liu, C. G., & Meng, X. H. (2008). Antibacterial mechanism of chitosan microspheres in a solid dispersing system against *E. coli*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 65(2), 197-202.

- Kurtoğlu, A. H., & Karataş, A. (2009). Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: modern yara örtüleri.
- Lee, J. W., Park, J. H., & Robinson, J. R. (2000). Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(7), 850-866.
- Li, W., Yu, Q., Yao, H., Zhu, Y., Topham, P. D., Yue, K., ... & Wang, L. (2019). Superhydrophobic hierarchical fiber/bead composite membranes for efficient treatment of burns. *Acta biomaterialia*, 92, 60-70.
- Li, X., Li, Y., Zhang, S., Chen, Y., & Wang, L. (2018). Silver-containing wound dressings: A review of the literature. *International Wound Journal*, 15(5), 760-771.
- Liao, I. C., Chen, S., Liu, J. B., & Leong, K. W. (2009). Sustained viral gene delivery through core-shell fibers. *Journal of Controlled Release*, 139(1), 48-55.
- Lim, J. K., Saliba, L., Smith, M. J., Curtin, P., McTavish, J., & Raine, C. (2000). Normal saline wound dressing—is it really normal?. *British journal of plastic surgery*, 53(1), 42-45.
- Lin, T. (Ed.). (2011). *Nanofibers: Production, properties and functional applications*. Bod-Books on Demand.
- Liu, M., Duan, X. P., Li, Y. M., Yang, D. P., & Long, Y. Z. (2017). Electrospun nanofibers for wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 76, 1413-1423.
- Lu, X., Wang, C., & Wei, Y. (2009). One-dimensional composite nanomaterials: Synthesis by electrospinning and their applications. *Small*, 5(21), 2349-2370.
- MacNeil, S. (2007). Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*, 445(7130), 874-880.
- Malheiros, J., Simões, D. M., Figueirinha, A., Cotrim, M. D., & Fonseca, D. A. (2022). *Agrimonia eupatoria* L.: An integrative perspective on ethnomedicinal use, phenolic composition and pharmacological activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 296, 115498.
- McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(7), 519-530.
- Mendez-Eastman, S. (2005). Wound dressing categories. *Plastic and Aesthetic Nursing*, 25(2), 95-99.
- Mochane, M. J., Motsoeneng, T. S., Sadiku, E. R., Mokhena, T. C., & Sefadi, J. S. (2019). Morphology and properties of electrospun PCL and its composites for medical applications: A mini review. *Applied Sciences*, 9(11), 2205.

- Mogoşanu, G. D., & Grumezescu, A. M. (2014). Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International journal of pharmaceutics*, 463(2), 127-136.
- Moreno-Arotzena, O., Meier, J. G., Del Amo, C., & García-Aznar, J. M. (2015). Characterization of fibrin and collagen gels for engineering wound healing models. *Materials*, 8(4), 1636-1651.
- Morgado, P. I., Aguiar-Ricardo, A., & Correia, I. J. (2015). Asymmetric membranes as ideal wound dressings: An overview on production methods, structure, properties and performance relationship. *Journal of Membrane Science*, 490, 139-151.
- Mouro, C., Figueiro, R., & Gouveia, I. C. (2020). Preparation and characterization of electrospun double-layered nanocomposites membranes as a carrier for *Centella asiatica* (L.). *Polymers*, 12(11), 2653.
- Mousavi, S. M., Hashemi, S. A., Ghasemi, Y., Atapour, A., Amani, A. M., Savar Dashtaki, A., ... & Arjmand, O. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles toward bio and medical applications: review study. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(sup3), 855-872.
- Muzzarelli, C., & Muzzarelli, R. A. (2002). Natural and artificial chitosan–inorganic composites. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 92(2), 89-94.
- Nargis, M., & Raju Ahmed, A. B. I. (2023). Emerging Nanomaterials in Drug Delivery and Therapy. *Emerging Nanomaterials and Their Impact on Society in the 21st Century*, 135, 125-151.
- Nayak, S., Goveas, L. C., Kumar, P. S., Selvaraj, R., & Vinayagam, R. (2022). Plant-mediated gold and silver nanoparticles as detectors of heavy metal contamination. *Food and Chemical Toxicology*, 113271.
- Negut, I., Grumezescu, V., & Grumezescu, A. M. (2018). Treatment strategies for infected wounds. *Molecules*, 23(9), 2392.
- Ning, Y., Shen, W., & Ao, F. (2020). Application of blocking and immobilization of electrospun fiber in the biomedical field. *RSC advances*, 10(61), 37246-37265.
- Norouzi, M., Boroujeni, S. M., Omidvarkordshouli, N., & Soleimani, M. (2015). Advances in skin regeneration: application of electrospun scaffolds. *Advanced healthcare materials*, 4(8), 1114-1133.
- Ozkaynak, M. U., Atalay-Oral, C., Tantekin-Ersolmaz, S. B., & Güner, F. S. (2005, August). Polyurethane films for wound dressing applications. In *Macromolecular symposia* (Vol. 228, No. 1, pp. 177-184). Weinheim: WILEY-VCH Verlag.
- Özkorkmaz, E. G., & Yusuf, Ö. (2009). Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 63-67.

- Pan, Z., Cheng, F., & Zhao, B. (2017). Bio-inspired polymeric structures with special wettability and their applications: An overview. *Polymers*, 9(12), 725.
- Pang, Q., Yang, F., Jiang, Z., Wu, K., Hou, R., & Zhu, Y. (2023). Smart wound dressing for advanced wound management: Real-time monitoring and on-demand treatment. *Materials & Design*, 111917.
- Parikh, D. V., Fink, T., Rajasekharan, K., Sachinvala, N. D., Sawhney, A. P. S., Calamari, T. A., & Parikh, A. D. (2005). Antimicrobial silver/sodium carboxymethyl cotton dressings for burn wounds. *Textile Research Journal*, 75(2), 134-138.
- Park, K. (2014). Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190, 3-8.
- Pattamaprom, C., Hongrojjanawiwat, W., Koombhongse, P., Supaphol, P., Jarusuwannapoo, T., & Rangkupan, R. (2006). The influence of solvent properties and functionality on the electrospinnability of polystyrene nanofibers. *Macromolecular Materials and Engineering*, 291(7), 840-847.
- Paul, W., & Sharma, C. P. (2004). Chitosan and alginate wound dressings: a short review. *Trends Biomater Artif Organs*, 18(1), 18-23.
- Percival, N. J. (2002). Classification of wounds and their management. *Surgery (Oxford)*, 20(5), 114-117.
- Piana, M., Camponogara, C., Boligon, A. A., Machado, M. M., de Brum, T. F., Oliveira, S. M., & de Freitas Bauermann, L. (2016). Topical anti-inflammatory activity of *Solanum corymbiflorum* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 16-21.
- Ping, M., Zhang, X., Liu, M., Wu, Z., & Wang, Z. (2019). Surface modification of polyvinylidene fluoride membrane by atom-transfer radical-polymerization of quaternary ammonium compound for mitigating biofouling. *Journal of membrane science*, 570, 286-293.
- Pour, M. G., Mirazi, N., Moradkhani, S., Rafieian-Kopaei, M., & Rahimi-Madiseh, M. (2020). A comprehensive review on phytochemical, pharmacological and therapeutic properties of *Agrimonia eupatoria* L. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 10(1), 14-30.
- Rai, J., Jeschke, M. G., Barrow, R. E., & Herndon, D. N. (1999). Electrical injuries: a 30-year review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 46(5), 933-936.
- Rainsford, K. D. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 17, 275-342.
- Ramakrishna, S. (2005). *An introduction to electrospinning and nanofibers*. World scientific.

- Reis, S. F., Rai, D. K., & Abu-Ghannam, N. (2012). Water at room temperature as a solvent for the extraction of apple pomace phenolic compounds. *Food Chemistry*, 135(3), 1991-1998.
- Rossi, L. M., Quach, A. D., & Rosenzweig, Z. (2004). Glucose oxidase–magnetite nanoparticle bioconjugate for glucose sensing. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 380, 606-613.
- Ruszczak, Z., & Schwartz, R. A. (2000). Modern aspects of wound healing: an update. *Dermatologic surgery*, 26(3), 219-229.
- Sahoo, S., Sasmal, A., Nanda, R., Phani, A. R., & Nayak, P. L. (2010). Synthesis of chitosan–polycaprolactone blend for control delivery of ofloxacin drug. *Carbohydrate Polymers*, 79(1), 106-113.
- Samadian, H., Maleki, H., Fathollahi, A., Salehi, M., Gholizadeh, S., Derakhshankhah, H., ... & Jaymand, M. (2020). Naturally occurring biological macromolecules-based hydrogels: Potential biomaterials for peripheral nerve regeneration. *International journal of biological macromolecules*, 154, 795-817.
- Sanchez-Garcia, M. D., Hoa, S. V., & Lagaron, J. M. (2009). Development and characterization of novel biocomposites of thermoplastic biopolymers reinforced with carbon nanofiber and carbon nanotubes. In *17th International Conference on Composite Materials, ICCM-17. Edinburgh, UK*.
- Sathee, L., Malini, M. K., Kumar, P., & Kumar, S. (2023). Terpenoid Production Through Mevalonate and Methylerythritol Phosphate Pathway and Regulation of Environmental Stress Tolerance. *Biology and Biotechnology of Environmental Stress Tolerance in Plants Volume*, 67.
- Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., ... & Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound repair and regeneration*, 17(6), 763-771.
- Sezer, A. D., & Cevher, E. (2011). Biopolymers as wound healing materials: challenges and new strategies. *Biomaterials applications for nanomedicine*, 383-414.
- Shalumon, K. T., Anulekha, K. H., Girish, C. M., Prasanth, R., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2010). Single step electrospinning of chitosan/poly (caprolactone) nanofibers using formic acid/acetone solvent mixture. *Carbohydrate Polymers*, 80(2), 413-419.
- Siddiqui, A. R., & Bernstein, J. M. (2010). Chronic wound infection: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28(5), 519-526.
- Silvestre, C., Duraccio, D., & Cimmino, S. (2011). Food packaging based on polymer nanomaterials. *Progress in polymer science*, 36(12), 1766-1782.

- Simões, D., Miguel, S. P., Ribeiro, M. P., Coutinho, P., Mendonça, A. G., & Correia, I. J. (2018). Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 127, 130-141.
- Sripriya, R., & Kumar, R. (2015). A novel enzymatic method for preparation and characterization of collagen film from swim bladder of fish Rohu (Labeo rohita). *Food and Nutrition Sciences*, 6(15), 1468.
- Still, J., Glat, P., Silverstein, P., Griswold, J., & Mazingo, D. (2003). The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns*, 29(8), 837-841.
- Stoica, A. E., Chircov, C., & Grumezescu, A. M. (2020). Hydrogel dressings for the treatment of burn wounds: an up-to-date overview. *Materials*, 13(12), 2853.
- Şahin, M. (2019). Antioksidan Gümüş Nanoparçacıkların Sentezlenmesi, Karakterizasyonu ve Kataliz Uygulamaları. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 31, 75-83.
- Tamburaci, S., & Tihminlioglu, F. (2021). Development of Si doped nano hydroxyapatite reinforced bilayer chitosan nanocomposite barrier membranes for guided bone regeneration. *Materials Science and Engineering: C*, 128, 112298.
- Thiruvoth, F. M., Mohapatra, D. P., Sivakumar, D., Chittoria, R., & Nandhagopal, V. (2015). Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plast Aesthet Res*, 2(5), 250-6.
- 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, 2213-2224.
- Bahar, D. U. Yara İyileştirme Özellikli Polimerlerin Yara Örtülerinde Kullanımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (13), 157-181.
- Van Herk, A. M., & Landfester, K. (Eds.). (2010). *Hybrid latex particles: preparation with (mini) emulsion polymerization* (Vol. 233). Springer.
- Van Langenhove, L. (Ed.). (2007). *Smart textiles for medicine and healthcare: materials, systems and applications*. Elsevier.
- Volpato, F. Z., Almodóvar, J., Erickson, K., Popat, K. C., Migliaresi, C., & Kipper, M. J. (2012). Preservation of FGF-2 bioactivity using heparin-based nanoparticles, and their delivery from electrospun chitosan fibers. *Acta biomaterialia*, 8(4), 1551-1559.
- Wang, X., Foltz, V. J., Rackaitis, M., & Böhm, G. G. (2008). Dispersing hairy nanoparticles in polymer melts. *Polymer*, 49(26), 5683-5691.

- Wei, W., Xing, L., & Feng, J. (2021). Cerium-oxide-loaded poly (ϵ -caprolactone) hydrogel wound dressing for cutaneous wound healing and antimicrobial treatment in burn wound infection: Development and detailed biological evaluation. *Materials Express*, 11(12), 1966-1974.
- Woodruff, M. A., & Hutmacher, D. W. (2010). The return of a forgotten polymer-Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in polymer science*, 35(10), 1217-1256.
- Wu, P., Chen, D., Yang, H., Lai, C., Xuan, C., Chen, Y., & Shi, X. (2021). Antibacterial peptide-modified collagen nanosheet for infected wound repair. *Smart Materials in Medicine*, 2, 172-181.
- Xu, X., Yang, L., Xu, X., Wang, X., Chen, X., Liang, Q., ... & Jing, X. (2005). Ultrafine medicated fibers electrospun from W/O emulsions. *Journal of controlled release*, 108(1), 33-42.
- Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C. E., & 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.
- Yang, Y., Li, X., Qi, M., Zhou, S., & Weng, J. (2008). Release pattern and structural integrity of lysozyme encapsulated in core-sheath structured poly (dl-lactide) ultrafine fibers prepared by emulsion electrospinning. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1), 106-116.
- Ying, H., Zhou, J., Wang, M., Su, D., Ma, Q., Lv, G., & Chen, J. (2019). In situ formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 101, 487-498.
- Zahedi, P., Rezaeian, I., Ranaei-Siadat, S. O., Jafari, S. H., & Supaphol, P. (2010). A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polymers for Advanced Technologies*, 21(2), 77-95.
- Zamani, M., Prabhakaran, M. P., & Ramakrishna, S. (2013). Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials. *International journal of nanomedicine*, 2997-3017.
- Zehra, Gün, Yara Örtü Materyallerinde Aktif Ajan Olarak Kullanılmak Üzere Jelatin Kaplı Gümüş Nanoparçacıkların Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21(5), 1247-1258.