

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PROTEİN ESASLI YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Mustafa GEYSOĞLU

**Danışman
Prof. Dr. Funda CENGİZ ÇALLIOĞLU**

**DOKTORA TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2022**



© 2022 [Mustafa GEYSOĞLU]

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Derinin Yapısı	3
1.1.1. Epidermis.....	4
1.1.2. Dermis	5
1.1.3. Hipodermis.....	6
1.2. Yaranın Tanımı, Çeşitleri ve İyileşmesi	6
1.2.1. Yara tanımı ve çeşitleri	6
1.2.2. Yara iyileşmesi.....	7
1.2.2.1. Hemostaz ve inflamasyon evresi.....	8
1.2.2.2. Proliferasyon evresi.....	9
1.2.2.3. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi (remodeling)	9
1.2.3. Yara iyileşmesine etki eden faktörler	10
1.3. Yanık Yaraları.....	11
1.4. Kullanılan Yara Örtüleri	13
1.5. Nanolifler	17
1.5.1. Nanoliflerin kullanım alanları.....	19
1.5.2. Nanolif üretim yöntemleri	20
1.5.2.1. Elektro lif çekim yöntemi.....	21
1.6. Polikaprolakton (PCL).....	24
1.7. Poliakrilik Asit (PAA).....	25
1.8. Yumurta Akı ve Albümin Proteini	27
2. KAYNAK ÖZETLERİ	30
2.1. PCL Polimeri Esaslı Nanolifli Yüzey Üretimi ile İlgili Çalışmalar ..	30
2.2. PAA Polimeri Esaslı Nanolifli Yüzey Üretimi ile İlgili Çalışmalar ..	34
2.3. Nanolifli Yara Örtüsü ile İlgili Çalışmalar.....	37
2.3.1. PCL esaslı nanolifli yara örtüsü ile ilgili çalışmalar.....	40
2.3.2. PAA esaslı nanolifli yara örtüsü ile ilgili çalışmalar	43
2.3.3. Yanık yara örtüsü ile ilgili çalışmalar	46
2.4. Yumurta Akı ve Albümin İçeren Nanolifler ile İlgili Çalışmalar	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	53
3.1. Materyal.....	53
3.2. Yöntem	54
3.2.1. Çözelti hazırlama ve çözelti özelliklerinin belirlenmesi.....	56
3.2.2. Elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli yüzeylerin üretilmesi	59
3.2.3. PAA içeren nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması	60
3.2.4. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu	60
3.2.4.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi.....	61
3.2.4.2. Fourier dönüşümü kızılötesi spektrofotometre (FT-IR) analizi	61
3.2.4.3. Termogravimetrik (TGA) analizi.....	62

3.2.4.4. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi	62
3.2.4.5. X-Işını kırınımı (XRD) analizi	63
3.2.5. Nanolifli yüzeylerden in-vitro salım analizi	63
3.2.6. Su buharı geçirgenliği analizi	65
3.2.7. Sterilizasyon	65
3.2.8. Antimikrobiyal aktivite tayini	66
3.2.9. Nanolifli yara örtüleri ile hayvan deneyleri (In-vivo) uygulamaları	66
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	69
4.1. Optimizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	69
4.1.1. PAA polimer ve solvent optimizasyonu	69
4.1.1.1. PAA esaslı nanoliflere ait çapraz bağlama ile ilgili bulgular	72
4.1.2. PCL polimer ve solvent optimizasyonu	73
4.2. PCL Çözelti Özelliklerine Ait Bulgular	78
4.3. PCL Esaslı Nanolifli Yüzeylerin Karakterizasyon Bulguları	83
4.3.1. PCL esaslı nanoliflerin morfolojik analizi	83
4.3.1.1. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflerin morfolojilerine ait bulgular	83
4.3.1.2. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflerin morfolojilerine ait bulgular	89
4.3.2. Termal analizlere ait bulgular	95
4.3.2.1. TGA analizine ait bulgular	96
4.3.2.2. DTG analizine ait bulgular	98
4.3.2.3. DSC analizine ait bulgular	100
4.3.3. FT-IR analiz bulguları	102
4.3.4. XRD analizine ait bulgular	106
4.4. Su Buharı Geçirgenliği Analizine Ait Bulgular	110
4.5. Antimikrobiyal Aktivite Analizine Ait Bulgular	112
4.6. Nanolifli Yüzeylerin In-vitro Salım Bulguları	114
4.6.1. PCL Esaslı Nanolifli yüzeylerden YA etken madde salım bulguları	114
4.6.2. PCL Esaslı Nanolifli yüzeylerden AL etken madde salım bulguları	117
4.7. Nanolifli Yara Örtüleri ile Hayvan Deneylerine Ait (In-vivo) Bulgular	119
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	125
KAYNAKLAR	131
ÖZGEÇMİŞ	150

ÖZET

Doktora Tezi

PROTEİN ESASLI YARA ÖRTÜSÜ GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Mustafa GEYSOĞLU

**Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomühendislik Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Funda CENGİZ ÇALLIOĞLU

Bu tez çalışmasında, yanık yaralarının tedavisinde kullanım amaçlı nanolifli yara örtüsü geliştirilmiştir. Nanolifli malzemenin üretiminde elektro lif çekim yöntemi kullanılmış olup, iki katmandan oluşan nanolifli yara örtüsünün tasarımı, üretimi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen nanolifli yara örtüsünün ilk katmanı, yara eksüdasını emmesi ve yaralı bölgeyi nemli tutması beklenen, süper emici özelliğe sahip poliakrilik asit (PAA) esaslı nanoliflerden oluşmaktadır. Yaraya temas eden ikinci katmanın üretiminde ise, esnekliği, yüksek mukavemeti ve hidrofobik yapısından dolayı yaraya yapışmaması gibi özellikleri dikkate alınarak, polikaprolakton (PCL) polimeri kullanılmıştır. Bu katmanda yarayı iyileştirici etken madde olarak protein esaslı yumurta akı ve albümin tercih edilmiştir.

Çalışmada öncelikle her iki katman için de iletkenlik, viskozite, yüzey gerilimi ve yoğunluk gibi polimer çözelti özellikleri belirlenmiştir. Daha sonra ise elektro lif çekim proses parametreleri (voltaj, mesafe, çözelti besleme vb.) optimize edilerek nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilmiştir. PAA polimer esaslı nanolifler üretildikten sonra suda çözünürlüğünü önlemek amacıyla ısı ile fiziksel çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Daha sonra ise çapraz bağlı süper emici PAA esaslı nanolifli yüzey, farklı konsantrasyonlarda (% 0-1-3-5-7-9) yumurta akı veya albümin içeren PCL esaslı nanolifler ile kaplanarak iki katmanlı nanolifli yara örtüsünün üretimi tamamlanmıştır. Karakterizasyon işlemleri kapsamında, SEM, FT-IR, TGA, DSC ve XRD analizleri ile morfolojik, kimyasal ve termal açıdan nanolifler karakterize edilmiştir. Daha sonra, üretilen nanoliflerden etken maddenin salım performansı UV-vis yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca iki katmanlı nanolifli yüzeylere su buharı geçirgenlik analizi yapılmıştır.

Tez çalışmasının son aşamasında, iki katmanlı üretilen nanolifli yüzeylerin, Wistar Albino cinsi sıçanlar üzerinde in-vivo analizleri yapılarak, geliştirilen malzemenin ikinci derece yanık yarası üzerindeki iyileştirici performansı histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir. Histopatolojik analizler sonucunda, nanolifli yara örtüsünün ikinci derece yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırma potansiyeli olduğu belirlenmiştir. Bu tez kapsamında geliştirilen nanolifli yara örtüsünün, gerek kullanılan polimerler gerekse protein esaslı etken maddeler

bakımından çevreye duyarlı, sürdürülebilirlik potansiyeli olan, katma değeri yüksek ve ekonomiye katkı sağlayacak bir biyomedikal malzeme olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nanolif, polikaprolakton, poliakrilik asit, yumurta akı, albümin, yanık, yara örtüsü.

2022, 151 sayfa



ABSTRACT

Ph.D. Thesis

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF PROTEIN BASED WOUND DRESSING

Mustafa GEYSOĞLU

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Bioengineering**

Supervisor: Prof. Dr. Funda CENGİZ ÇALLIOĞLU

In this thesis, the nanofiber wound dressing was developed for use in the treatment of burn wounds. The electrospinning method was used in the production of nanofibrous material, and the designing, production and characterization of a two-layer nanofiber wound dressing was carried out. The first layer of the developed nanofiber wound dressing consists of polyacrylic acid (PAA) based nanofibers with super absorbent properties, which are expected to absorb wound exudate and keep the injured area moist. The polycaprolactone (PCL) polymer was used, for production of the second layer, that in contact with the wound, considering its flexibility, high strength and non-adhesion to the wound due to its hydrophobic structure. In this layer, protein-based egg white and albumin were preferred as wound-healing active ingredients.

In the study, first of all, the polymer solution properties such as conductivity, viscosity, surface tension and density were determined for both layers. Then, the nanofiber production was carried out by optimizing the electrospinning process parameters (voltage, distance, solution feeding, etc.). After the PAA-based nanofibers were produced, physical crosslinking with heat was applied to prevent water solubility. Then, the production of the two-layer nanofibrous dressing was completed by coating the cross-linked super-absorbent PAA-based nanofiber surface with PCL-based nanofibers containing egg whites or albumin at different concentrations (0-1-3-5-7-9%). The nanofibers were characterized morphologically, chemically and thermally by SEM, FT-IR, TGA, DSC and XRD analyzes within the scope of characterization processes. Then, the release performance of the active substance from the produced nanofibers was determined by the UV-vis method. In addition, water vapor permeability analysis was performed on two-layer nanofiber structures.

In the last stage of the thesis, in-vivo analyzes of the bilayer produced nanofibers with Wistar Albino rats were made, and the curative performance of the developed material on the second degree burn wound was evaluated histopathologically. As a result of histopathological analysis, it was determined that nanofiber wound dressing has the potential to accelerate the healing of second-degree burn wounds. It is thought that the nanofiber wound dressing

developed is a biomedical material that is environmentally friendly in terms of the polymers and protein-based active ingredients, has sustainability potential, has high added value and will contribute to the economy.

Keywords: Nanofiber, polycaprolactone, polyacrylic acid, egg white, albumin, burn, wound dressing.

2022, 151 pages



TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecinin her aşamasında özverisini eksik etmeyen, bilgi ve tecrübesi ile her daim beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları aşmamda her zaman yardımcı olan ve çözüm yolları sunan değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Funda CENGİZ ÇALLIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezin her aşamasında, öneri ve destekleriyle çalışmaya katkı sağlayan değerli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Hülya KESİCİ GÜLER'e ayrıca teşekkür ederim. Üretim süreçlerinde yardımlarını eksik etmeyen İrem Yağmur MOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezin konusunu belirlerken değerli fikirlerini esirgemeyen Doç. Dr. Selma KORKMAZ'a, SEM görüntülerinin alınmasında yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Salih AKYÜREKLİ'ye, çapraz bağlama, FT-IR ve in-vitro analizlerde desteklerini eksik etmeyen başta Prof. Dr. Serdar SEZER olmak üzere, Öğr. Gör. Oğuz SÖĞÜT, Öğr. Gör. Taner ERKAYMAZ, Kamil BUDAK ve tüm SUDUM ekibine, antimikrobiyellik analizinin gerçekleşmesinde emeği geçen Göksel BİLİR'e, görsel tasarım açısından destek veren Durmuş Ali GÜRTOKLU'ya ve hayvan deneylerinin sorunsuz bir şekilde yürütülmesi ve sonuçlanmasında büyük emeği olan Doç. Dr. Kanat GÜLLE ve ekibine sonsuz teşekkür ederim.

FDK-2019-7164 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Tez süresince desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen SDÜ Rektörlüğünde beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Büğünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini ve dualarını hiç eksik etmeyen Annem ve Babam ve ayrıca kardeşlerime saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin ve hayatımın her aşamasında beni hiç yalnız bırakmayan, desteklerini eksik etmeyen, sürekli motive eden ve bana sabreden, kıymetlim, eşim, Sultan DOĞAN GEYSOĞLU'na ve canım çocuklarım Zehra ve Ensar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa GEYSOĞLU
ISPARTA, 2022

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Derinin anatomik kesit görüntüsü	3
Şekil 1.2. Epidermis tabakaları.....	5
Şekil 1.3. Yara iyileşme evreleri	7
Şekil 1.4. Yara iyileşme periyotları ve tahmini süreleri	8
Şekil 1.5. Derinliğine göre yanık yaraları.....	11
Şekil 1.6. Çeşitli yara örtüsü modelleri	15
Şekil 1.7. Nanolifli yara örtülerinin sınıflandırılması a: pasif nanolifli örtü, b: interaktif nanolifli örtü, c: gelişmiş nanolifli örtü, d: akıllı nanolifli örtü.....	17
Şekil 1.8. Nanolif boyutunun çeşitli karşılaştırmaları	18
Şekil 1.9. Elektro lif çekim düzeneğinin şematik görüntüsü.....	22
Şekil 1.10. 2002-2022 yılları arasında elektro lif çekim yöntemi kullanılarak üretilen nanolifler ile ilgili yıllara göre yayın sayıları ..	23
Şekil 1.11. PCL polimerinin kimyasal yapısı	24
Şekil 1.12. PAA polimerinin kimyasal yapısı	26
Şekil 1.13. Yumurtanın yapısı	28
Şekil 3.1. Çalışmadaki süreçleri içeren şematik gösterim	55
Şekil 3.2. Çözelti özelliklerinin ölçümleri yapılan cihazlar; (a) iletkenlik ölçer, (b) viskozimetre, (c) yüzey gerilimi ölçme cihazı	58
Şekil 3.3. Elektro lif çekim düzeneği.....	59
Şekil 3.4. Heidolph marka Unimax 1010 çalkalamalı inkübatör	64
Şekil 3.5. Perkin Elmer marka Victor Nivo model salım analiz cihazı.....	64
Şekil 3.6. Su buharı geçirgenliği ölçüm cihazı ve prensibi	65
Şekil 3.7. Sıçanın sırtında oluşturulan yanıkların şematik gösterimi (a), yanık yaraları (b) ve yara örtü uygulaması (b)	68
Şekil 4.1. PAA numunelerine ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri	70
Şekil 4.2. Çapraz bağlanmış PAA esaslı nanoliflerin 24 saat saf su içerisinde bekletilmesi sonrasındaki görüntüleri	73
Şekil 4.3. PCL polimer konsantrasyonu optimizasyonuna ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri	74
Şekil 4.4. Farklı Kloroform:DMF oranlarında hazırlanan çözeltilerle elde edilen PCL nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri (x1000 ve x10000).....	77
Şekil 4.5. YA etken madde içeren PCL çözeltilerine ait iletkenlik grafiği	79
Şekil 4.6. YA etken madde içeren PCL çözeltilerine ait viskozite grafiği	79
Şekil 4.7. YA etken madde içeren PCL çözeltilerine ait yüzey gerilimi ve yoğunluk grafiği.....	80
Şekil 4.8. AL etken madde içeren PCL çözeltilerine ait iletkenlik grafiği	81
Şekil 4.9. AL etken madde içeren PCL çözeltilerine ait viskozite ve yoğunluk grafiği.....	81
Şekil 4.10. AL etken madde içeren PCL çözeltilerine ait yüzey gerilimi grafiği	82
Şekil 4.11. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000)	85
Şekil 4.12. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait histogram grafikleri.....	87

Şekil 4.13. YA etken maddesi içeren PCL esaslı nanoliflerin ortalama lif çapları ve lif çapı üniformite katsayısı	89
Şekil 4.14. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000)	91
Şekil 4.15. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait histogram grafikleri.....	93
Şekil 4.16. AL etken maddesi içeren PCL esaslı nanoliflerin ortalama lif çapları ve lif çapı üniformite katsayısı	95
Şekil 4.17. PCL, yumurta akı tozu ve nanoliflere ait TGA termogramları	96
Şekil 4.18. PCL, albümin etken maddesi ve nanoliflere ait TGA termogramları	97
Şekil 4.19. PCL, yumurta akı tozu ve nanoliflerin DTG eğrileri	98
Şekil 4.20. PCL, albümin ve nanoliflerin DTG eğrileri	99
Şekil 4.21. PCL polimeri, YA etken madde ve nanoliflere ait DSC termogramları	101
Şekil 4.22. PCL polimeri, AL etken madde ve nanoliflere ait DSC termogramları	102
Şekil 4.23. PCL, YA etken madde ve nanoliflere ait FT-IR spektraları	103
Şekil 4.24. PCL, AL etken maddesi ve nanoliflere ait FT-IR spektraları	105
Şekil 4.25. PCL, YA ve nanoliflere ait XRD kırınım desenleri	107
Şekil 4.26. PCL, AL ve nanoliflere ait XRD kırınım desenleri	109
Şekil 4.27. Yumurta akı içeren nanoliflerin su buharı geçirgenliği	110
Şekil 4.28. Albümin içeren nanoliflerin su buharı geçirgenliği	111
Şekil 4.29. YA ve AL etken madde içeren nanoliflerin antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon test yöntemi ile değerlendirilmesi	113
Şekil 4.30. PCL esaslı nanoliflerden YA konsantrasyonuna bağlı salım kapasitesi grafiği	115
Şekil 4.31. YA etken madde içeren PCL nanolifli yüzeylerin zamana bağlı % kümülatif salım profili.....	116
Şekil 4.32. PCL esaslı nanoliflerden AL konsantrasyonuna bağlı salım kapasitesi	117
Şekil 4.33. AL etken madde içeren nanolifli yüzeylerin zamana bağlı % kümülatif salım profili	118
Şekil 4.34. Sıçanlarda oluşturulan ikinci derece yanıkların günlere göre yara iyileşme süreçleri.....	119
Şekil 4.35. Histopatolojik analiz görüntüleri.....	120
Şekil 4.36. Ticari hidrojel yanık yara örtüsünün yaraya yapışması.....	124

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Yara iyileşmesine etki eden faktörler.....	10
Çizelge 1.2. Nanoliflerin uygulama alanları	19
Çizelge 1.3. Nanolif üretim yöntemleri	21
Çizelge 1.4. Elektro lif çekim prosesine etki eden parametreler	24
Çizelge 3.1. Birinci katmana ait PAA konsantrasyonu ve solvent oranları ...	56
Çizelge 3.2. İkinci katmana ait YA konsantrasyonları ve numune kodları	56
Çizelge 3.3. İkinci katmana ait AL konsantrasyonları ve numune kodları	57
Çizelge 3.4. Elektro lif çekim işleminde uygulanan proses parametreleri.....	60
Çizelge 3.5. In-vivo deney grupları ve protokolü	67
Çizelge 4.1. PAA çözeltisi hazırlamak için kullanılan solvent oranları ve çözelti özellikleri.....	69
Çizelge 4.2. Farklı PCL konsantrasyonlarında hazırlanmış çözelti özellikleri.....	73
Çizelge 4.3. Farklı Kloroform:DMF oranlarında çözünmüş %7'lik PCL çözelti özellikleri.....	76
Çizelge 4.4. Yumurta akı içeren numunelere ait çözelti özellikleri.....	78
Çizelge 4.5. Albümin içeren PCL esaslı numunelere ait çözelti özellikleri....	80
Çizelge 4.6. YA içeren nanoliflere ait morfolojik bulgular	83
Çizelge 4.7. AL içeren nanoliflere ait morfolojik bulgular.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AL	Yumurta akı albümini
DMF	Dimetilformamid
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetri
DTG	Diferansiyel termal termogravimetrik
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi
nm	Nano metre
PAA	Poliakrilik asit
PCL	Polikaprolakton
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TGA	Termogravimetrik analiz
XRD	X-Işını kırınımı
YA	Yumurta akı



1. GİRİŞ

Nanoteknolojinin gelişimi ile birlikte teknik tekstiller; medikal, otomotiv, zirai vb. birçok farklı uygulama alanında hızla gelişmeye başlamıştır. Medikal tekstiller, hastane ortamında artan enfeksiyon problemini önlemeye yönelik çalışmalar ile gelişim göstermiş olup, doku mühendisliği ve nanoteknoloji gibi yeni anabilim dallarının popüler olmasıyla çok çeşitli uygulama alanlarında günümüzdeki yerini almıştır. Kullanım alanına bağlı olarak medikal tekstillerin; antitoksik, antialerjik, antibakteriyel ve biyouyumlu olmalarının yanında belirli bir mukavemet, elastikiyet ve absorpsiyon değerlerine de sahip olmaları gerekmektedir (Chinta ve Veena, 2013). Tekstilin temel hammaddesi olan lifli yüzeyler medikal uygulamalar açısından, gözeneklilik, mukavemet, elastikiyet vb. özelliklerinden dolayı çok tercih edilmektedir. Nanoteknolojinin getirdiği yeniliklerden olan elektro lif çekilmiş nanolifler ise; konvansiyonel liflere göre oldukça üstün özelliklere sahiptirler. Bu özellikler; yüksek özgül yüzey alanı (m^2/g), yüksek gözeneklilik derecesi, birbiri ile bağlı gözenek yapısı, küçük ve kontrol edilebilir gözenek boyutu, yüksek enkapsülasyon özelliği, çeşitli terapötik maddelerin bir arada verilebilmesi, kullanım ve üretim kolaylığı ve nano boyutta lif çapı olarak sıralanabilmektedir (He vd., 2008; Bhardwaj ve Kundu, 2010). Nanoliflerin bu üstün özellikleri; yaranın hızlı iyileşmesi, doğal hücre dışı matris yapısını taklit edebilme, ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilme, hücre çoğalmasına uygun ortam oluşturabilme gibi avantajları sağlayarak, medikal uygulamalarda; yara örtüsü, doku iskelesi, kontrollü ilaç salımı, kardiyovasküler greft malzemelerde kullanımını önemli derecede desteklemektedir.

Vücudun en geniş organı olan ve dış yüzeyini örten deri, epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Derinin, vücudu dışarıdan gelebilecek her türlü tehlikeye karşı koruma, vücudun sıcaklık ve su dengesini sağlama, solunum ve boşaltıma destek olma ve metabolizmaya yardımcı olma gibi kritik görevleri bulunmaktadır (Saraç, 2015).

Yara, canlı dokunun, hastalık, travma, cerrahi veya başka bir sebeple normal anatomik ve fonksiyonel yapısını ve biyolojik özelliklerini kaybetmesi olarak

tanımlanmaktadır. Akut ve kronik olarak sınıflandırılan yara, derinin epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarına kadar ulaşabildiği gibi kemik dokuya kadar da ineabilmektedir (Kul, 2012; Kırgız, 2021; Çayci, 2022).

Yanık yarası, termal, kimyasal, elektriksel veya radyoaktif gibi travmatik etmenlerin, deri veya organlara zarar vermesi ile oluşan yara cinsidir (Nergiz, 2014; Kaya, 2020). Yanıklar; farklı şekillerde sınıflandırılmakla birlikte, doku hasarının derinliğine göre, birinci derece, ikinci derece, üçüncü derece ve dördüncü derece yanıklar olarak dört alt gruba ayrılmaktadır (Nural, 2019).

Oluşan yaranın iyileşmesinde, dokunun yapısal ve fonksiyonel olarak eski haline gelmesi beklenir (Tsala vd., 2013). Yara iyileşme süreci, yara oluşumunun ilk aşamasında başlayarak, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarından oluşur (Velnar vd., 2009; Kuba, 2017). Yara iyileşmesindeki temel prensip, uygun beslenme ve nemli yara iyileşme ortamının sağlanmasıdır (Prisacaru vd., 2013). Bazı yaralar, kendiliğinden vücut tarafından onarılabildiği gibi bazıları için ise, yarayı enfeksiyondan ve dış etmenlerden koruyacak, su ve ısı kaybını önleyecek, yara bölgesindeki doku gelişimine yardımcı olacak yara örtülerine ihtiyaç duyulmaktadır (Çetinkale, 2008).

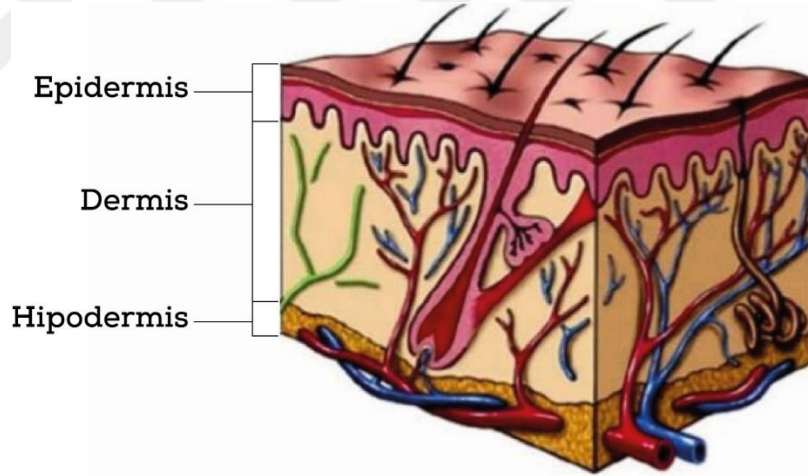
Yara örtülerinin, oluşan yarayı çeşitli dış etmenlerden koruması gerekmektedir. Ayrıca, kullanılan yara örtülerinden, yara iyileşmesi için gerekli ortamı oluşturması ve iyileşme sürecini hızlandırması beklenir (Elmalı vd., 2020). Yarada oluşabilecek enfeksiyona ve mikroorganizmalara karşı dokuyu koruması beklenen yara örtülerinin, oluşan kanı ve yara eksüdasını emmesi, yara iyileşmesine yardımcı olması da yara örtülerinden beklenen özelliklerdendir (Anumolu vd., 2011; Tort ve Acartürk, 2015).

Bu tez çalışmasında, ikinci derece yanık yaralarının tedavisine yönelik nanolifli yara örtüsünün geliştirilmesi hedeflenmiştir. Poliakrilik asit (PAA), polikaprolakton (PCL) polimerleri, yumurta akı ve albümin etken maddeleri kullanılarak, elektro lif çekim yöntemi ile iki katmandan oluşan nanolifli yara örtüsünün tasarımı ve üretimi gerçekleştirilmiş ve karakterizasyon çalışmaları

yapılmıştır. Ayrıca optimum olarak belirlenen nanolifli malzemenin deney hayvanları üzerinde in-vivo uygulamaları yapılarak, ikinci derece yanık yaralarında kullanım potansiyeli belirlenmiştir. Bu doktora tez çalışmasında, malzemenin yapısında kullanılan polimerler ve protein esaslı etken maddeler bakımından çevreye duyarlı, sürdürülebilirlik potansiyeli olan, katma değeri yüksek ve ekonomiye katkı sağlayacak bir yanık yara örtüsünün geliştirildiği ve literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir.

1.1. Derinin Yapısı

Deri, vücudun dış yüzeyini örten, vücudu koruyan, dış ortamla organizma arasındaki ilişkiyi kuran en büyük organdır. Vücudun toplam ağırlığının %15-20'lik kısmını oluşturmaktadır. Epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç katmandan oluşan derinin anatomik kesit görüntüsü Şekil 1.1'de verilmiştir (Bianchi, 2012; Çakmak Kafadar, 2022).



Şekil 1.1. Derinin anatomik kesit görüntüsü (Çakmak Kafadar, 2022; Anonim, 2022)

Derinin görevlerini aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür (Saraç, 2015):

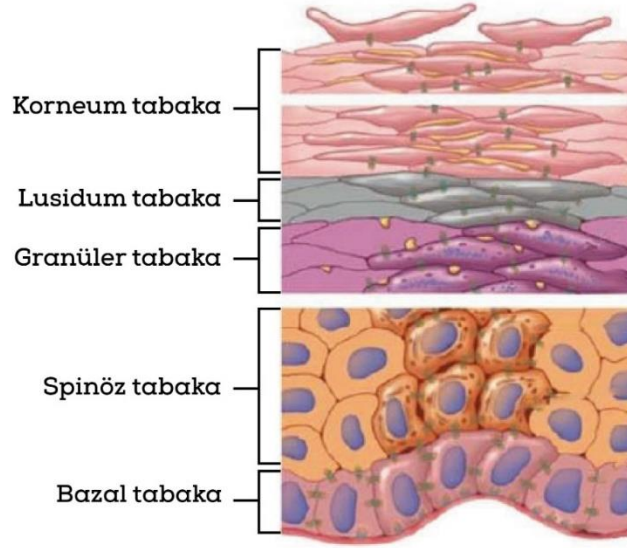
- Dışarıdan gelebilecek mekanik, ozmotik, kimyasal, termal ve ışık ile ilgili zararlı etkilere karşı vücudu korur,
- Vücudun sıcaklık dengesini koruyup, su kaybını önleyerek homeostaza destek olur,

- Antijeni işleme esnasında elde edilen immünolojik bilgiyi lenfoid dokuda bulunan uygun hücrelere aktararak metabolizmaya yardımcı olur,
- Damar yönünden zengin olmasından dolayı kan deposu olarak görev yapar,
- Dışarıdan gelen duyuşal uyarıları sinir sistemine iletir,
- Hormon, sitokin ve büyüme faktörlerini salgılamak ve öncül molekülleri hormonal olarak aktif moleküllere dönüştürerek D vitamini sentezine yardım eder,
- Ter, yağ vb. bezlerin oluşturduğu salgının dışarı atılmasına yardımcı olarak boşaltıma destek olur ve
- Solunuma destek olur.

1.1.1. Epidermis

Epidermis, %90-95 oranında keratinosit adı verilen çok katlı keratinize yassı tabakadan meydana gelmektedir. Epidermisin rejenerasyon kabiliyeti çok yüksektir (Bayraktar, 2022). Epidermis tabakasında Merkel hücreleri, dendritik Langerhans hücreleri ve melanositler yer almaktadır. Merkel hücreleri, dokunma duyusunun alınmasında etkin olan nöral krista kökenli hücrelerdir. Langerhans hücreleri T lenfositlere antijen sunumunda etkin olarak rol almaktadır. Melanositler ise melanin pigmentini üretilip, keratinositlere taşınmasını sağlarlar (Aydın, 2017). Epidermis ektoderm kökenlidir. Epidermis katmanında, ince deride dört tabaka, kalın deride ise beş tabaka bulunabilmektedir. Bu tabakalar Şekil 1.2'de görüldüğü gibi en içten en dış deriye doğru aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (Çakmak Kafadar, 2022).

- Bazal tabaka
- Spinöz tabaka
- Granüler tabaka
- Lusidum tabaka
- Korneum tabaka



Şekil 1.2. Epidermis tabakaları (Eroğlu, 2022)

Keratinositlerin işlevi her tabakada farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Proliferasyonun gerçekleştiği bazal tabakada membran boyunca dizilip hücreler arasında bağlantı sağlarlar. Bu sayede epidermis mekanik olarak direnç kazanır. Bazal tabaka kök hücreleri içeren tabakadır. Bu tabakadaki hücreler küçüktür ve kübik formuna benzer şekilleri vardır. Bazal tabaka stratum germinativum olarak da adlandırılır ve yara iyileşmesindeki epidermal cevaptan birinci derecede sorumlu bölümdür (Aydın, 2017; Bayraktar, 2022).

1.1.2. Dermis

Dermis tabakası mezoderm yapıdadır. Dermisin yapısında, ekstrasellüler matriks, kolajen ve elastin lifleri bulunur. Yoğun bir bağ dokusuna sahip olan bu tabaka deriye kalınlık ve dayanıklılık kazandırarak, mekanik destek sağlamış olur. Dermis, papiller tabaka ve retiküler tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Epidermin altında bulunan papiller tabaka kılcak damarların ve sinir uçlarının bulunduğu tabakadır. Bu tabaka, ince elastik liflerden oluşmaktadır. Retiküler tabaka ise kalın kolajen lif demetleri ve elastik liflerden oluşan ağ yapısındadır. Bu tabaka cildi derin dokularla birleştirir (Aydın, 2017; Çakmak Kafadar, 2022).

1.1.3. Hipodermis

Derinin en alt tabakası olup, deri ile doku arasında bağ görevi görmektedir. Bu tabaka bağ ve yağ dokusundan oluşur. Sinir ağları ve kan bakımından zengin bir tabakadır. Hipodermis tabakasındaki liposit adı verilen hücreler deride yağların depolanmasını sağlamaktadır. Vücudu mekanik yaralanmalara karşı koruma, ısı izolasyonu sağlama ve enerji depolama gibi görevleri vardır (Aydın, 2017; Bayraktar; 2022).

1.2. Yaranın Tanımı, Çeşitleri ve İyileşmesi

1.2.1. Yara tanımı ve çeşitleri

Yara, canlı dokunun travma, cerrahi veya başka bir sebeple normal anatomik ve fonksiyonel yapısını kaybetmesi ile oluşmaktadır. Yara, derinin tüm tabakalarına kadar ulaşabilir, hatta yumuşak dokulara ve kemik dokuya kadar erişebilmektedir (Kırgız, 2021; Çayci, 2022). Yaralar genel olarak akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu iki grup yara arasındaki ayrım, yaranın lokalizasyonu, yara nedeni, yaralanan hastanın yaşı ve fizyolojik durumuna bağlı olarak yapılmaktadır (Lazarus vd., 1994; Kul, 2012).

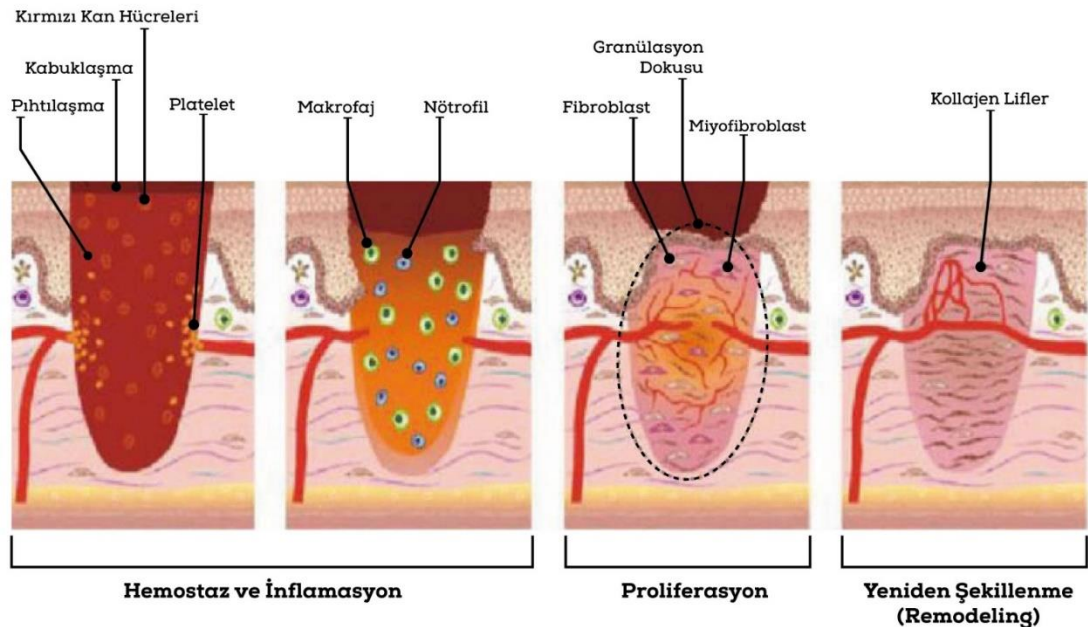
Akut yaralar, yaralanmanın geçici bir sebebe bağlı olduğu, makul bir sürede iyileşen ve yara iyileşmesi geciktiren lokal veya sistemik nedenlerin olmadığı yaralardır. Bu tür yaralar beklenen sürede iyileşmektedir. Yanıklar, ısırıklar, parsiyel kalınlıktaki deri greftleri akut yaralara örnek olarak verilebilir (Vaneau vd., 2007; Kul, 2012; Çayci, 2022).

Kronik yaralar, yaranın iyileşmesini geciktiren faktörlerin olması sebebiyle iyileşmenin zaman aldığı yaralar olarak tanımlanabilmektedir. Yaranın iyileşmesi, yaranın oluşum sebeplerine göre 4-6 haftadan daha fazla zaman alabilmektedir. Venöz bacak ülserleri, basınç ülserleri, diyabetik ayak ülserleri, geniş yanıklar, amputasyon yaraları kronik yaralara örnek olarak verilebilmektedir (Vaneau vd., 2007; Kul, 2012).

1.2.2. Yara iyileşmesi

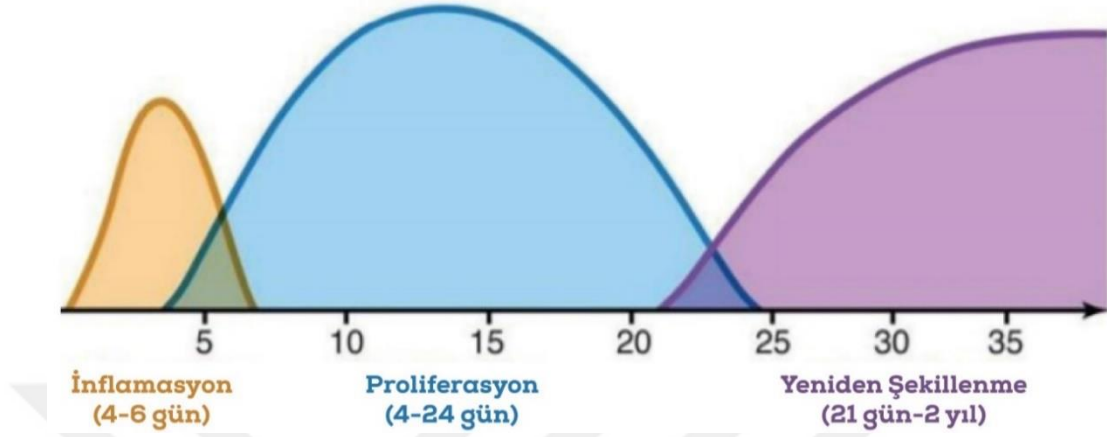
Yara iyileşmesi, bütünlüğü bozulmuş derinin yeniden eski anatomik şekline gelebilmesi için meydana gelen fizyolojik olaylar bütünüdür (Tsala vd., 2013). Yara iyileşmesi olayına hem lokal, hem de sistemik faktörler aracılık etmektedir (Bozkurt, 2018). Yara iyileşmesinde, yaralanan dokunun yapısal ve fonksiyonel olarak düzeltilmesi hedeflenir. Yara iyileşme süreci yaralanmanın ilk aşamasında başlar ve yaranın cinsine ve derecesine göre yıllarca sürebilir (Velnar vd., 2009; Kuba, 2017). İstenen optimum yara iyileşmesindeki ana prensip, uygun beslenme ve nemli yara iyileşme ortamının sağlanmasıdır. Doku hasarını minimuma indirmek ve etkilenen kısmın anatomik işlevselliğini sağlamak için yeterli doku perfüzyonu ve oksijenasyonun sağlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Prisacaru vd., 2013).

Normal bir yara iyileşmesi süreci, hücre popülasyonu ve biyokimyasal aktivitelerine göre, hemostaz ve inflamasyon evresi, proliferasyon evresi ve olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi olmak üzere Şekil 1.3'de görüldüğü gibi üç bölümde değerlendirilmektedir (Kuba, 2017).



Şekil 1.3. Yara iyileşme evreleri (Çakmak Kafadar, 2022)

Bu fazlar farklı zaman dilimlerinde başlayıp, iç içe geçen bir periyodu oluşturmaktadır (Topyıldız, 2020). Bu periyotlar, başlama ve tahmini bitiş zamanları Şekil 1.4’de belirtilmiştir.



Şekil 1.4. Yara iyileşme periyotları ve tahmini süreleri (Karacabay, 2019)

1.2.2.1. Hemostaz ve inflamasyon evresi

Hemostaz ve inflamasyon evresinde; derinin ya da dokunun yaralanmasından sonra yara yerindeki kanamayı durdurmak için hemostaz başlar ve hasarlı dokunun yara kabuğu ile kaplanmasıyla sonuçlanır. Yaralanmayla başlayan süreçte kan hücreleri, hasar gören damarlardan çıkarak yara sonucu oluşan boşluğu doldurmaya başlar. Bu süreçte trombositler, damar endoteli altında bulunan kollajenler ile etkileşip aktifleşirler ve yara boşluğunda üst üste çökmeye başlarlar. Bu süreçte aktifleşen trombositlerden kimyasal mediatör, kemotaktik madde ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Oluşan yara boşluğunda çökmeye başlayan trombositler kan plazmasındaki pıhtılaşma faktörlerini harekete geçirmektedir. Bu esnada kan plazmasındaki fibrinojenler polimerleşerek trombositlerin arasında birikir ve fibrinlerin oluşumunu sağlar. Yara boşluğunda trombosit ve fibrin birikimi, kan kaybı ve mikroorganizma kontaminasyonunun önüne geçer (Topyıldız, 2020).

İnflamasyon evresi pıhtı oluşumu ile başlamaktadır. Bu aşamada, yarada kontaminasyona sebep olabilecek ölü doku artıkları, mikroorganizma, nötrofil ve makrofajlar fagosite edilerek dokunun yeniden yapılanması için uygun

ortam sağlanır. Bu evrede, pıhtılaşma sürecinde meydana gelen ürünler ve dokunun hasar görmesi sonucu oluşan nekrozdan kaynaklı faktörler, yaralanmanın gerçekleştiği bölgeden damar dışına sıvı geçişine ve ödem oluşmasına neden olurlar. İnflamasyon evresinin ilk aşamalarında nötrofiller aktif rol oynamaktadır. Yaralanmanın ilk 24 saatinde yabancı cisimler ve mikroorganizmalar yaranın etrafından uzaklaştırılmaya çalışılır. Damar dolaşımında yer alan monositler yara bölgesinde aktifleşerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgılaması nedeniyle önemlidirler. Çünkü sitokin ve büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde biyokimyasal ve hücreyel olayları etkilemektedir. Ayrıca makrofaj kaynaklı sitokinler, yeniden damar oluşumunda, fibroblast göçü ve çoğalmasında, kollajen üretiminde ve yara kontraksiyonunda etkindir (Stashak, 1991; Mast vd., 2000; Öztöpalan vd., 2017).

1.2.2.2. Proliferasyon evresi

Proliferasyon evresinden istenen sonucun alınmasında, inflamasyon fazında ortaya çıkan büyüme faktörleri ve sitokinler etkin rol oynamaktadır. Proliferasyon evresinde, yeni hücre dışı matrisin oluşması, yeni kan damarlarının meydana gelmesi ve fibroblast hücrelerinin çoğalarak epitelizasyonu gerçekleştirmesi gibi önemli gelişmeler olmaktadır. Proliferasyon fazı, yaralanmanın oluşmasını takiben 3-5 gün içinde başlar ve yaklaşık üç hafta devam eder. Proliferasyon evresinde, önceki evrelerde meydana gelen, hemostaz sağlanmış, makrofaj ve nötrofiller ile yara temizlenmiş, yabancı cisim ve enfeksiyon ortadan kaldırılmış, oluşan makrofaj ve nötrofiller giderek azalmış ve yaradaki hasarlı dokuların onarımına başlanmıştıdır (Öztöpalan vd., 2017; Demiral ve Mert, 2022).

1.2.2.3. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi (remodeling)

Olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi (remodeling), yara iyileşme sürecinin son fazıdır. Bu evre yaranın oluşmasını takiben 24. gün başlayıp haftalar, aylar, hatta yıllar sürebilmektedir. Olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresinde, dokuların yeniden sentezlenmesi, çoğalması ve yeniden oluşumu

arasında bir denge kurulmaktadır. Proliferasyon fazında, artan fibroblastlar kollajen sentezleyerek yara bölgesinde birikime sebep olmaktadır. Bu evrede, kollajen epitel dokuya paralel olarak daha düzenli bir şekilde dizilmektedir. Yaranın iyileşme aşamasında, fibroblast ve makrofajların miktarı azalmaya başlar. Yeniden şekillenme fazında çok fazla miktarda hücresel oluşum ve damar içeren dokular yerini hücresel oluşumlara bırakır. Bu durumda kan damarları ve hücre sayısı azalırken, dirençli bir skar doku meydana gelmiş olur (Öztopalan vd., 2017; Demiral ve Mert, 2022).

1.2.3. Yara iyileşmesine etki eden faktörler

Yaranın iyileşme sürecini daha iyi değerlendirmek için yara iyileşmesine etki eden faktörlerin detaylıca bilinmesi gerekmektedir. Yaranın iyileşmesine etki eden faktörler değişik kaynaklarda farklı şekillerde ele alınmış olmakla birlikte Çizelge 1.1’de lokal ve sistematik faktörler başlıkları altında özetlenmiştir.

Çizelge 1.1. Yara iyileşmesine etki eden faktörler (Çakmak Kafadar, 2022; Bayraktar, 2022)

Lokal Faktörler	Sistematik Faktörler
Oksijen seviyesi	Yaş
Yaralanma şekli	Cinsiyet
Enfeksiyon	İrk
Yabancı cisim kontaminasyonu	Kalıtsal hastalıklar
Stres	Büyüme faktörleri
Sıcaklık	Menapoz
Hematom	Kronik hastalık
Ödem	Hormonlar
Kanser	Dolaşım bozuklukları
Yara lokalizasyonu	Beslenme şekli
Sigara kullanımı	Kullanılan ilaçlar
Kanser	Ağrı
İyonize radyasyon	Üremi
Yara hidrasyonu	Obezite
Sütürler	
Hematokrit-hemoglobin	

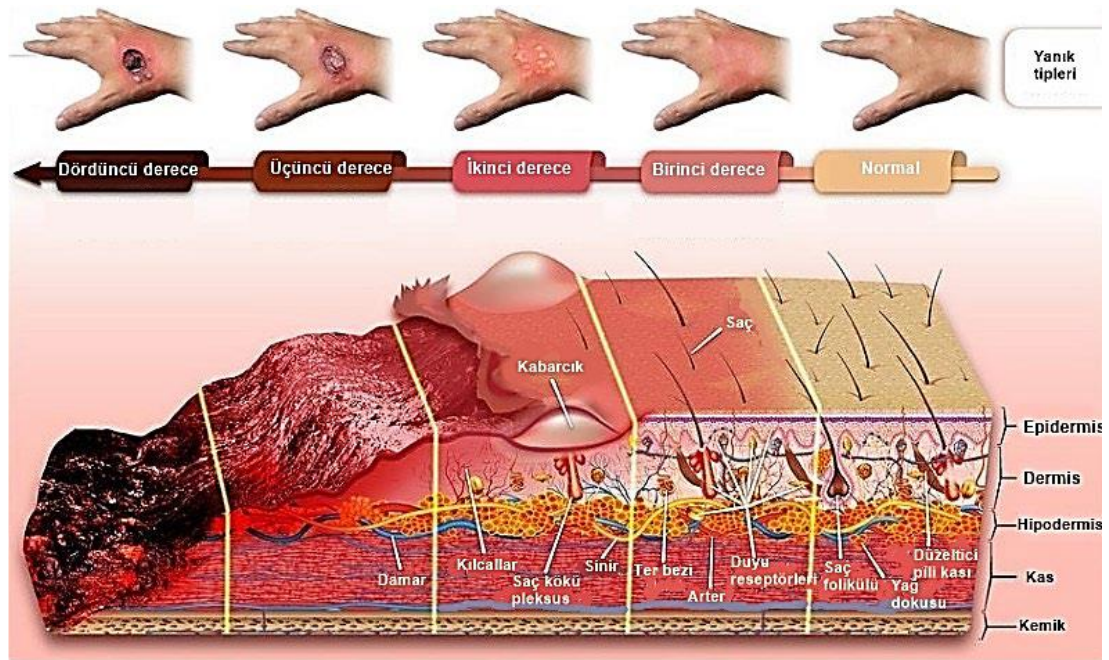
1.3. Yanık Yaraları

Yanık yaraları, vücudu dış etkenlerden koruyan derinin veya organların, termal, kimyasal, elektriksel veya radyoaktif gibi çeşitli akut travmatik etmenler nedeniyle zarar görmesi ile sonuçlanan yara tipidir (Nergiz, 2014; Kaya, 2020). Yanıkları; yaranın derinliğine, genişliğine ve yanık etkeninin tipine göre çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür. Ayrıca yanıklar, derinliği ve vücut yüzeyinde etkilediği alan ile beraber hesaplanarak hafif, orta ve şiddetli yanıklar olarak da sınıflandırılabilir (Sezer, 2006).

Doku hasarının derinliğine göre yanıklar dört alt grupta sınıflandırılabilir (Nural, 2019).

- Birinci derece yanıklar
- İkinci derece yanıklar
- Üçüncü derece yanıklar
- Dördüncü derece yanıklar

Derinliğine göre yanık yaralarının evreleri Şekil 1.5’de görülmektedir.



Şekil 1.5. Derinliğine göre yanık yaraları (Bozkaya, 2021)

Birinci Derece Yanıklar: Bu tip yanıklar sadece epidermin zarar gördüğü yanık tipidir ve eritem ve ödemle karakterize olup, hafif ağrının olduğu yanık yaralarıdır. Güneş, ultraviyole ışınları veya kısa süreli aleve maruz kalmış deride, epidermis tabakası etkilenebilmektedir. Bu tür yaralarda, skar oluşumu görülmeden yaklaşık bir hafta içinde iyileşme görülür (Nergiz, 2014). Birinci derece yanıkların iyileşmesi için nemlendiriciler ve topikal anestezi ajanları yeterli olmaktadır (Kaya, 2020).

İkinci Derece Yanıklar: Birinci derece yanığa göre kısmi olarak deride daha kalın şekilde oluşan yanıklardır. Bu tür yanıklarda epidermin tamamı ve derminin bir kısmı hasar görmüştür. Klinik olarak ikinci derece yanık yaraları, ağrı, bül oluşumu ve eritem ile karakterizedir. Bu yaraların iyileşme gelişimleri yanığın derideki derinliğine ve enfeksiyon oluşumuna bağlı olarak seyretmektedir. Yarada enfeksiyon oluşumu görülmezse kısa bir sürede iyileşir ama enfeksiyon olursa üçüncü derece yanığa dönüşme ihtimali de bulunmaktadır. İkinci derece yanıklar, yüzeysel veya derin dermal olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Sezer, 2006; Nergiz, 2014; Ardahan Akgül, 2021).

Yüzeysel ikinci derece yanıklarda, epidermin tamamı ve derminin yüzeysel tabakası yanmıştır. Yara bölgesi sıvı sızıntısı nedeniyle nemlidir, ayrıca kırmızı pembe arası bir renkte görülmektedir. Bu yaralar, ağrı, bül oluşumu ve ödem ile karakterizedir. Ağrılar yaranın hava ile temasına karşı duyarlıdır. Büller yaranın ilk gününde oluşabilmektedir. Yüzeysel ikinci derece yanıklarda iyileşme süresi yaklaşık 21 gün civarındadır. Yaralar hafif bir iz bırakarak veya iz bırakmadan iyileşir (Sezer, 2006; Nergiz, 2014; Ardahan Akgül, 2021).

Derin dermal yanıklarda ise epidermis tamamen yanarken, derminin retiküler tabakasına kadar hasar oluşmaktadır. Genellikle alev, sıcak sıvılar veya asit gibi kimyasal maddelerin deri ile teması veya yüksek elektrik akımı, derin dermal yanıkların oluşumuna sebep olmaktadır. Derinin yapısı yumuşak, yüzeyi ise kırmızı veya pembe görünüştedir. Yaradan sıvı sızması nedeniyle yara yüzeyi genellikle nemlidir. Yanık yara etrafında enfeksiyon oluşumu görülürse, yara üçüncü derece yanığa dönüşebilir ve bu durumda yara çok daha geç iyileşmektedir. Eğer yara düzgün bir şekilde korunur ve enfeksiyon

gelişmezse, deri yüzeyinde izler bırakarak, belirgin bir skar dokusu ile birlikte 3-9 hafta arasında iyileşme görülmektedir (Sezer, 2006; Nergiz, 2014).

Üçüncü derece yanıklarda derinin bütün tabakaları hasar görmüştür, hatta yanık, cilt altı dokuyu, kas ve kemik dokusunu dahi kapsayabilmektedir. Bu türden yanık yaraları sıcak su, alev veya elektrik akımına uzun süreli maruz kalma sonucu oluşmaktadır. Deri genellikle beyaz veya açık kahverengi görünümündedir. Deri altındaki damarların tıkanmasından dolayı deri incelmış, elastikliğini ve duyarlılığını kaybetmiştir (Sezer, 2006; Nergiz, 2014). Bu tip yanıklarda genellikle skar gelişimi gözlenmektedir, ayrıca mortalite ve morbidite riski olan bu yanık türünde cerrahi müdahale ve sistemik tedaviler de gerekebilmektedir (Stone vd., 2018; Tiwari, 2012).

Dördüncü derece yanıklarda, epidermis, dermis, hipodermis ve kas dokusunda hasar bulunmaktadır. Dokular kömürleşme derecesinde yanmıştır. Cerrahi olarak müdahale olmadıkça iyileşme şansı yoktur ve tekrarlayan cerrahi operasyonlar gerektirmektedir (Nural, 2019; Ardahan Akgül, 2021).

1.4. Kullanılan Yara Örtüleri

Yara; mekanik, termal, elektriksel, kimyasal, vb. çeşitli dış etkiler sonucunda vücut yapısında oluşan zedelenme, deri veya doku bütünlüğünün kaybolması şeklinde tanımlanabilir. Derinin veya dokunun yapısındaki hasarlanan bölgenin tekrar onarılması, yaranın iyileşme süreci olarak kabul edilmektedir (Altay ve Başal, 2010; Elmalı vd., 2020).

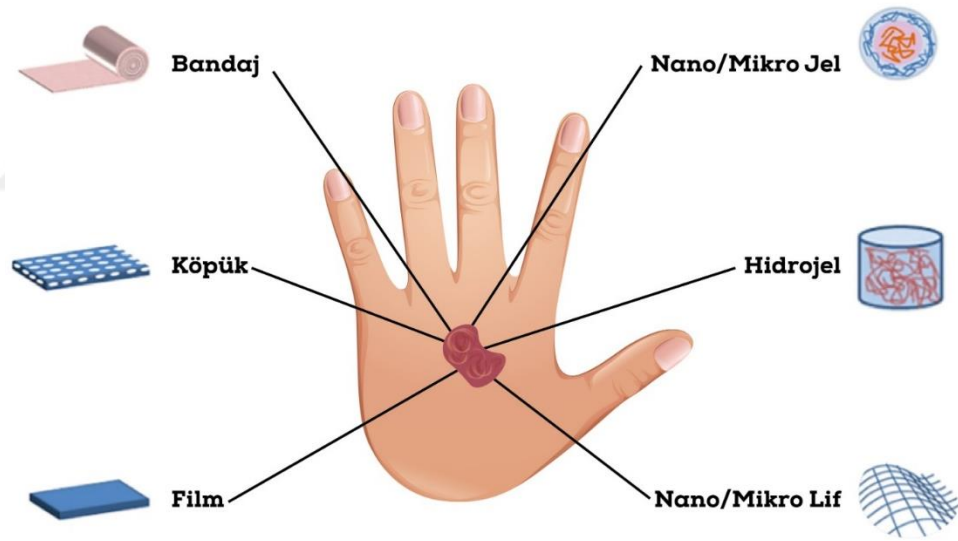
Yaralar oluşma ve iyileşme sebeplerine göre farklılık göstermekle birlikte, iyileşme ve bakım süreçleri de değişiklik gösterebilmektedir. Akut yaralar beklenen zamanlarda iyileşebilmekte olup, kronik yaralar ise yaranın iyileşmesini geciktiren faktörlerin olması sebebiyle iyileşmenin zaman aldığı yaralardır (Kul, 2012). Bu nedenle özellikle kronik yaralarda yara bakımı önem kazanmaktadır.

Yara örtüsü, yarayı mikrop ve enfeksiyon gibi çeşitli dış etmenlerden koruyan, yara iyileşmesi için uygun ortam oluşturan ve yaranın iyileşmesini hızlandıran malzemelerdir (Elmalı vd., 2020). Yara örtülerinden, enfeksiyona ve mikroorganizmalara karşı koruyucu olması, yarada oluşan kanı ve yaradan sızan sıvıyı emmesi, yara iyileşmesine yardımcı olması beklenmektedir (Anumolu vd., 2011; Tort ve Acartürk, 2015). Ek olarak yara örtüsü kolay uygulanabilir olmalı, temas ettiği dokuya zarar vermemeli, yara yüzeyine tutunmalı ve çıkartırken yaraya yapışmamalıdır, ayrıca yara için ihtiyaç olan optimum nemi sağlamalıdır (Rajendran ve Anand, 2002; Altay ve Başal, 2010).

Yaranın özelliğine ve ihtiyacına göre uygun yara örtüsünün seçilmesi iyileşme sürecini etkilemekte ve yaşam kalitesini artırabilmektedir. İdeal bir yara örtüsünden beklenen özellikler aşağıda belirtilmiştir (Khorasani vd., 2018; Liu vd., 2018; Rezvani vd., 2019; Moeini vd., 2020; Vivcharenko ve Przekora, 2021).

- Koku giderici olmalı, kokuyu önlemeli
- Yara iyileşmesini hızlandırmalı
- Ağrı azaltıcı olmalı
- Nemli ortam oluşturmali
- Akıntıyı absorbe etmeli
- Enfeksiyonu engellemeli
- Çok yapışkan olup, yaraya zarar vermemeli
- Fiziksel bariyer oluşturmali, dışarıdan yaraya mikroorganizma geçişine izin vermemeli
- Yara izinin giderilmesine yardımcı olmalı
- Yara yüzeyinin ısını korumalı
- Kontaminasyonu engellemeli
- Örtü değişiminde yaraya zarar vermemeli
- Kolay bulunan, uygulanan ve ucuz olmalı
- İyi bir mekanik özelliğe sahip olmalı
- Toksik olmamalı
- Biyoyumlu ve biyobozunur olmalı

Yara örtüleri çok çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalar; yaradaki işlevselliğine göre (antibakteriyel, kapatıcı, absorban, yapışkan vb.), yara örtüsü üretiminde kullanılan materyale göre (hidrokolloid, aljinat, kolajen vb.), ve üretilen yara örtüsünün yapısına göre (filmler/membranlar, jeller, sprej ve köpükler, kompozitler vb.) yapılabilmektedir. Şekil 1.6'da çeşitli yara örtüleri modellerinin görselleri bulunmaktadır. En genel ifade ile yara örtüleri; geleneksel (konvansiyonel) ve gelişmiş yara örtüleri olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Gelişmiş yara örtüleri, köpükler, hidrokolloidler, hidrofiberler, filmler, kolajen, hidrojel, superadsorbanlar ve biyomalzeme esaslı (biyolojik) yara örtüleri olarak alt sınıflara bölünebilmektedir. Bunlar dışında, kendi kendine kapanamayacak derecede büyük yaralar için biyomalzeme esaslı deri greftleri yara örtüsü olarak ayrı bir başlık altında değerlendirilebilir (Sezer vd., 2008; Demir ve Cevher, 2011; Kocaağa, 2021).



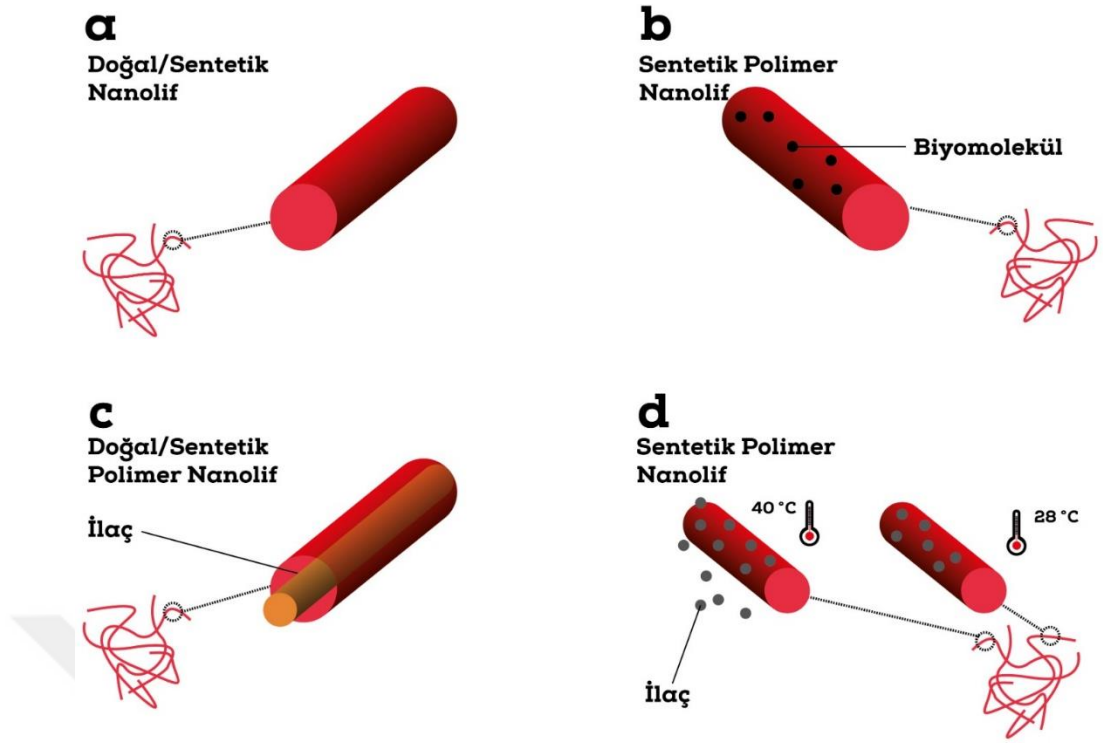
Şekil 1.6. Çeşitli yara örtüsü modelleri (Bozkaya, 2021)

Konvansiyonel yara örtüleri yara iyileşmesinde tarih öncesi dönemlerden itibaren kullanılmaktadır. Geleneksel yara örtülerinin başında gazlı bezler gelmektedir. Pamuklu bez, doğal ya da sentetik bandajlar ve gazlı bez hala en çok kullanılan yara ve yanık örtülerindendir (Sezer vd., 2008; Demir ve Cevher, 2011). Bu yara örtülerinin, birçok yaraya uygun olması, ucuz ve kolay tedarik edilebilmesi, yüksek emme kabiliyetlerine sahip olması ve sterilizasyonlarının kolay olması gibi özellikleri çok fazla kullanım alanı bulmasına olanak

sağlamaktadır. Gazlı bezler tek başlarına kullanılabildikleri gibi çeşitli ilaç görevi gören ve antibakteriyel özellik gösteren ajanlarla da kullanımı söz konusudur. Ancak gazlı bezlerin en büyük sıkıntısı yaraya yapışmasından dolayı örtü değişimi sırasında dokuya zarar vermesidir. Yağlı ve parafin emdirilmiş gazlı bezler sayesinde yara yapışma sıkıntısı giderilmiş olsa da bu örtülerin çok sık değiştirilmesi gerekmektedir. Geleneksel yara örtülerinden sızan eksüdanın enfeksiyon riskini artırması ve sıkça gelişen yabancı cisim reaksiyonu, yaranın iyileşme sürecini aksatmaktadır (Hutmacher vd., 2005; Harma, 2011).

Gelişmiş yara örtüleri, geleneksel ve biyolojik yara örtülerinde ortaya çıkan problemlere alternatif olarak üretilmiştir. Geleneksel yara örtüleri, kompozit örtüler, transparan filmler, hidrokolloidler, hidrofiber örtüler, alginatlar, silikon, antibakteriyel örtüler, hidrojel, yara temizlik ürünleri, deri greftleri ve eşdeğerleri ve nanolif yapılı yara örtüleri olarak çeşitlendirilebilirler (Harma, 2011; Kocaağa, 2021; Bozkaya, 2021).

Nanolifli yara örtüleri; gözeneklilik derecesinin yüksek olması, yüksek spesifik özgül yüzey alanı ve istenen boyuttaki gözenek boyutuna sahip olması, hava geçirgenliği sağlayabilmesi, yara sıvısını emebilmesi, bakteri geçişine izin vermemesi, antibakteriyel ve terapötik etkinliği sayesinde yara örtüsünde istenen özellikleri sağlayabilmektedir. Şekil 1.7’de görsel olarak verilen nanolifli yara örtüleri, pasif, interaktif, gelişmiş ve akıllı örtüler olarak sınıflandırılabilir (Calderón ve Zhao, 2014; Ambekar ve Kandasubramanian, 2019).



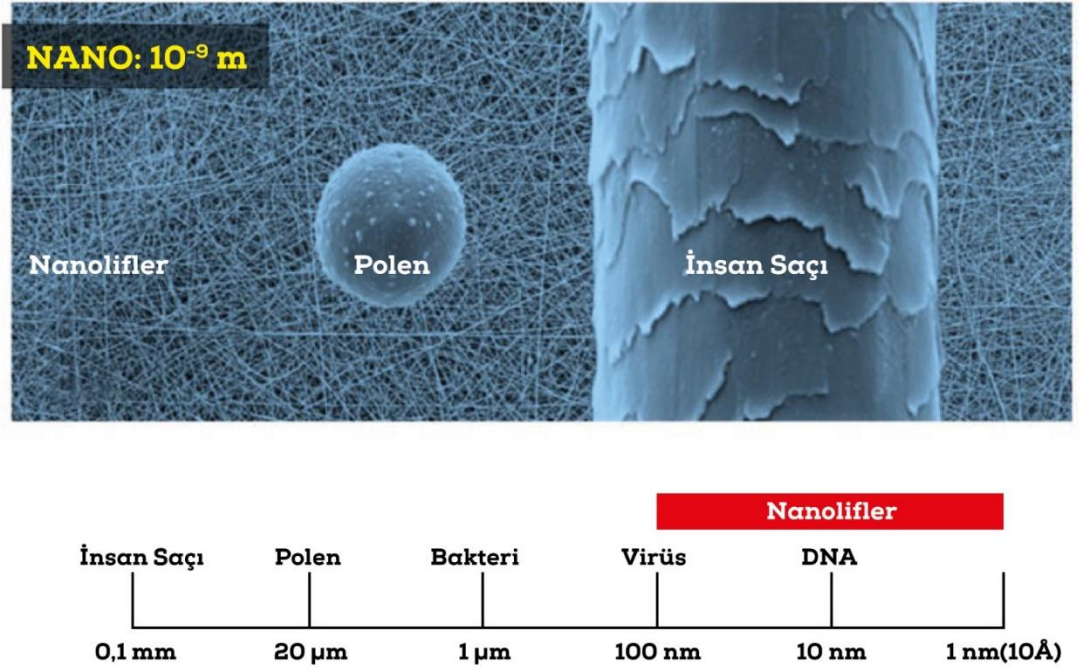
Şekil 1.7. Nanolifli yara örtülerinin sınıflandırılması a:pasif nanolifli örtü, b:interaktif nanolifli örtü, c:gelişmiş nanolifli örtü, d:akıllı nanolifli örtü (Bozkaya, 2021)

Pasif nanolifli yara örtüleri; gözenekli yapıya sahiptirler ve yara ile dış yüzey arasında hava geçirgenliği sağlayarak yara iyileşmesine katkı sağlamaktadırlar. İnteraktif nanolifli yara örtüleri, pasif örtülerin özelliğine ek olarak bakteri üremesinin kontrolüne de yardımcı olmaktadır. Gelişmiş nanolifli yara örtüleri, ilaç yüklü nanolifli yara örtüleridir. Yarayı koruma dışında iyileştirmeye de yardımcı olurlar. Akıllı nanolifli yara örtüleri, içerisinde bulunan sıcaklık, nem, pH, basınç, oksijen ve bakteri yükü gibi sensörler yardımıyla hem yaranın tedavisine yardımcı olma, hem de iyileşme sürecini takip etme kabiliyetine sahiptir (Liu vd., 2010; Uppal vd., 2011; Kabay vd., 2017; Tamayol vd., 2017; Almeida vd., 2021).

1.5. Nanolifler

Nanolifler, benzersiz fizikokimyasal özellikleri ve karakteristikleri nedeniyle geniş bir araştırma ve ticari uygulama alanına sahip nanomalzemeler olarak bilinmektedir. Lif çapları çeşitli kaynaklarda farklı aralıklarda belirtilmekle birlikte, genel olarak 1 mikrona kadar çapa sahip lifler nanolif olarak kabul

edilmektedir. Nanolifler, son derece yüksek spesifik özgül yüzey alanına (m^2/g) yüksek gözeneklilik derecesine, kontrol edilebilir lif çapı ve gözenek boyutuna, benzersiz fiziksel, mekanik ve elektriksel özelliklere sahiptir. Nanoliflerin boyutunun daha iyi anlaşılması için karşılaştırmalı örnek Şekil 1.8’de verilmiştir. Bu malzemeler, gözenekleri arasında dikkate değer bir bağlantı ile son derece gözenekli ağlar oluşturma yeteneğine sahiptirler ve bu da nanolifleri gelişmiş uygulama alanları için ilgi çekici bir seçenek haline getirmiştir. Nanolif teknolojisinin önemli etkisi, nanoliflerin yapısında kullanılacak olan hammaddelerden de izlenebilmektedir. Bunlar; doğal polimerler, sentetik polimerler, karbon bazlı malzemeler, yarı iletken malzemeler ve kompozit malzemeler olarak çeşitlendirilebilir. Ayrıca, enerji üretimi ve depolaması, su ve çevre arıtması ve sağlık ve biyomedikal mühendisliği gibi çeşitli kullanım alanları nanoliflerin öneminin anlaşılması için diğer bir faktördür (Lim, 2017; Kim ve Kim, 2011).



Şekil 1.8. Nanolif boyutunun çeşitli karşılaştırmaları (YAGI & Co, 2022)

1.5.1. Nanoliflerin kullanım alanları

Nanoliflerin benzersiz özellikleri sayesinde; bu malzemelerin filtrasyon, (Gibson vd., 2001; Gopal vd., 2006), koruyucu tekstil (Gibson vd., 2002), kompozit malzemelerde güçlendirme (Bergshoef ve Vancso, 1999), katalizör (Yang vd., 2011), sensör (Ding vd., 2010), ve ayrıca yara örtüleri (Zong vd., 2002), ilaç dağıtımı ve doku mühendisliğinde iskeleler (Sill ve Recum; 2008) gibi biyomalzemelerdeki uygulamalarda teknolojik ve özel bir malzeme olarak kullanılmasını sağlamaktadır.

Nanoliflerin; biyomedikal, enerji depolama ve dönüşüm cihazları, çeşitli elektronik cihazlar, koruyucu ekipmanlar ve sürdürülebilirlik kapsamında çevresel uygulamalar gibi çok çeşitli alanlarda kapsamlı kullanımı söz konusudur. Daha detaylı sınıflandırma Çizelge 1.2’de verilmektedir (Ahmadian vd., 2021; Nadaf vd., 2022).

Çizelge 1.2. Nanoliflerin uygulama alanları (Ahmadian vd., 2021; Nadaf vd., 2022)

Biyomedikal	Doku Onarımı ve Yenilenmesi
	• Hücre göçü
	• Kök hücre farklılaşması
	• Vasküler doku
	• Kardiyak doku rejenerasyonu
	• Muskuloskeal doku
	• Kaslar
	• Dokudan dokuya arayüz mühendisliği
	• Deri rejenerasyonu
	• Periferik sinir onarımı
	• Yara iyileşmesi için yara örtüleri
	• Kan damarları, kıkırdak, bağ, idrar yolları vb. diğer dokular.
	Kanser Tanı ve Tedavisi
	• Kanser teşhisi
	• In vitro 3D tümör modelleri
	Salım Kontrolü ve İlaç Verme
	Kozmetik

Çizelge 1.2. Nanoliflerin uygulama alanları (Ahmadian vd., 2021; Nadaf vd., 2022) (Devam)

Enerji Depolama ve Dönüşüm Cihazları	Şarj Edilebilir Piller
	Süper Kapasitörler
	Güneş Hücreleri
	Yakıt Hücreleri
	Piezoelektrik Güç Jeneratörleri
Elektronik cihazlar	Sensörler
	Elektrokromik Cihazlar
	Alan Etkili Transistörler
	Işık Yayan Diyotlar
	P-N Diyotları
	Foto İletkenler
	Alan Emisyonu Hücreleri
	Triboelektrik Güç Jeneratörleri
	Termoelektrik Jeneratörler
	Fotokuplaj Cihazları
Sürdürülebilirlik ve Çevre	Elektroaktif Aktüatörler
	Hava Filtrasyonu
	Su Arıtma
	Kimyasal Dekontaminasyon
	Kıymetli Metallerin Geri Kazanımı ve Uzaklaştırılması
Diğer	Ses Emme
	Kataliz ve Enzim Taşıma
	Nano-Kompozitler
	Mikro Reaktörler
	Parmak İzi Tanıma
	Akıllı Özelliklere Sahip Nanolifler
	• Uyarılara duyarlı
	• Şekil hafızalı
	• Süperhidrofilik ve Süperhidrofobik için kendi kendini temizleyen kaplamalar
	• Kendini iyileştirme
	• Canlı mikroorganizmalar
	• Algılama

1.5.2. Nanolif üretim yöntemleri

Nanoliflerin üretimi için pek çok proses bulunmakla birlikte en yaygın olanı elektro lif çekim yöntemidir. Elektro lif çekim yöntemi, diğer üretim prosesleri ile karşılaştırıldığında; kullanılan polimer çeşitliliği, geniş çap aralığında ince

lifler üretilebilmesi, dayanıklı ve esnek liflerin üretilmesine imkan sağlaması, sistem kurulumunun basit ve uygulanabilirliğinin kolay olması ve ayrıca üretim tekniğinin ucuz olması gibi büyük avantajlara sahiptir (Greiner ve Wendorff, 2007; Bhardwaj ve Kundu, 2010; Liu vd., 2017).

Alghoraibi ve Alomari tarafından nanolif üretim yöntemleri çok geniş bir çerçevede ele alınmış ve detaylandırılmıştır. Bu detaylı sınıflandırma Çizelge 1.3'de görülmektedir.

Çizelge 1.3. Nanolif üretim yöntemleri (Alghoraibi ve Alomari, 2018)

Nanolif Üretim Yöntemleri		
Elektro Lif Çekim		Elektro Lif Çekim
Üretim Tipine Göre	Toplayıcı/Kollektör Tipine Göre	Yöntemi Dışındaki Üretim Yöntemleri
Çok jetli	Döner Tambur	Çekme
Gözenekli Boş Tüp ile	Su Banyosu Topraklı	Şablon Sentezi
Koaksiyel	Tek Çerçeve	Kendiliğinden Düzenlenme
Emülsiyon	İki Halkalı	Faz Ayrımı
Gaz Destekli	Mikrofiber Destekli Döner	Arayüz Polimerizasyonu
Silindirli (Nanospider)	Dönen Donmuş Mandrel	Dondurarak Kurutma
Kendinden Paketlemeli	Paralel İletken	
Solventsiz	Desenli Elektrotlar	
Manyetik Alan Destekli	Döner Tel Tambur	
Bikomponent	Dönen İnce Disk	
Merkezkaç Eğirme (Santrifüj)	Paralel İletkenli Döner Mandrel	
Yük Enjeksiyon Yöntemi	Döner Mandrelli Keskin Pim	
Yakın Alan (NFE'ler)	Bıçak Kenarı Elektrotlu Döner Tüp	

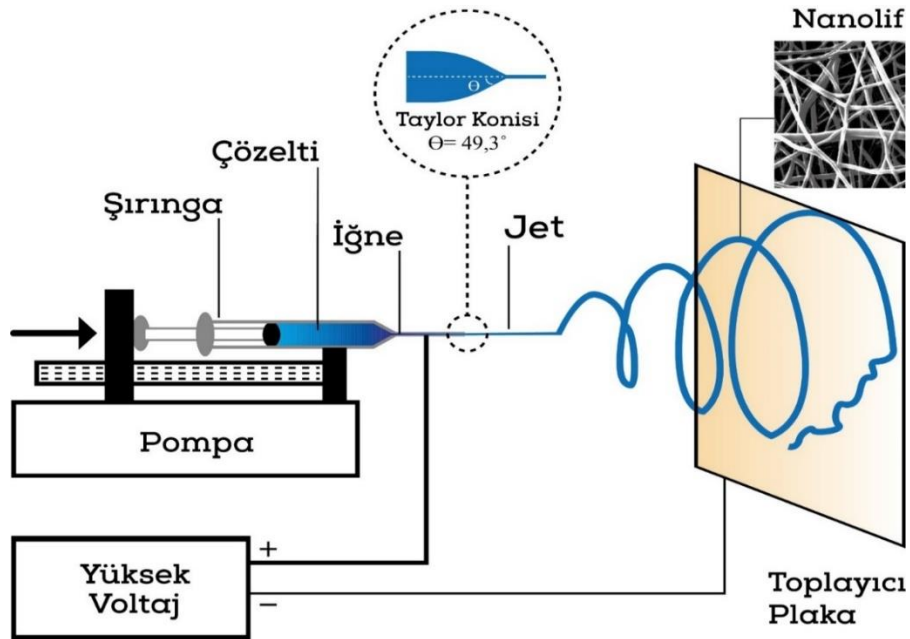
1.5.2.1. Elektro lif çekim yöntemi

Elektro lif çekim yöntemi, elektrik yüklü bir polimer çözeltisi veya polimer eriyiği jeti yoluyla nanolifler elde edilmesinde kullanılan ekonomik ve basit bir yöntemdir (Ramakrishna vd., 2005; Haghi, 2009). Bu yöntemle üretilen lifler, konvansiyonel mekanik lif çekim teknolojileri kullanılarak elde edilmesi mümkün olan liflerden çok daha küçük çaplara sahiptir. Elektro lif çekim

yöntemi, son yıllarda polimer çözeltilerden nanolifleri üretmek için ucuz ve basit bir yöntem olarak büyük ilgi görmektedir (Haghi, 2009).

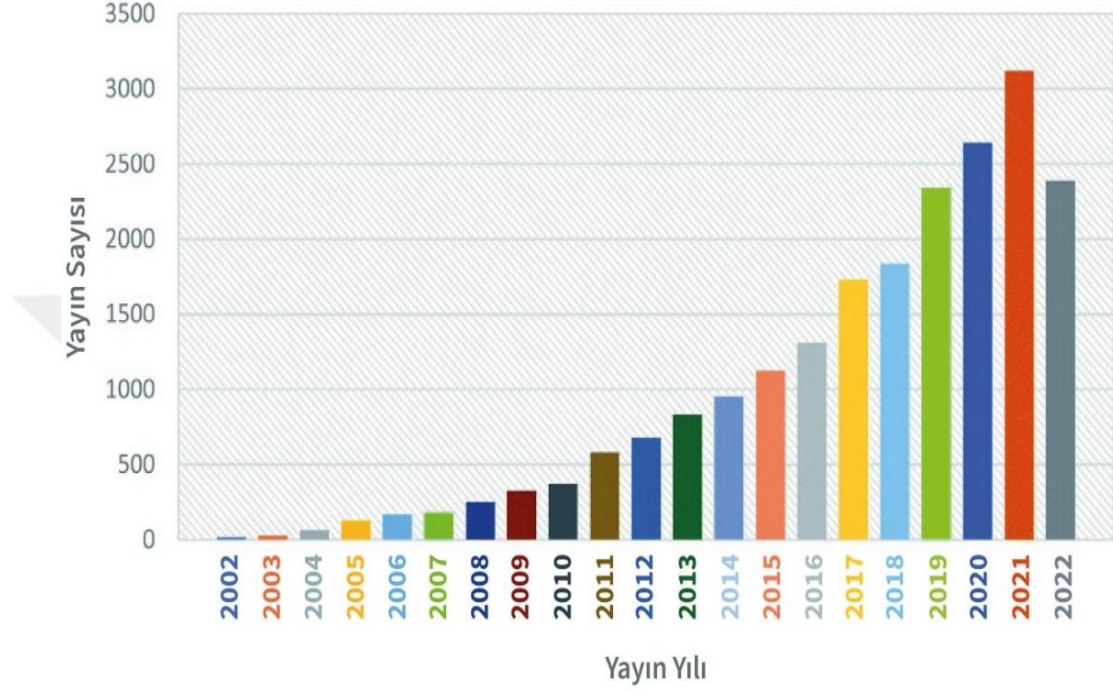
Nanolif üretim teknikleri içerisinde en çok tercih edilen elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli yüzeyler elde edebilmek için; hazırlanmış bir polimer çözeltisine, besleme pompasına, çözeltiyi taşıyacak bir şırıngaya, elektrik akımı sağlayacak bir güç kaynağına ve oluşan nanolifleri toplayacak bir toplayıcı yüzey düzeneğine ihtiyaç bulunmaktadır.

Şekil 1.9'da şematik görüntüsü bulunan elektro lif çekim yönteminde şırınga ucundaki iğne ile toplayıcı yüzey arasında elektriksel alan oluşturulur. Bu esnada ilk olarak yer çekimi, yüzey gerilimi, viskoz direnç ve uygulanan voltaj arasındaki geçici denge nedeniyle Taylor konisi oluşur. Uygulanan voltajın artırılması ile elektriksel alandaki denge kritik noktaya gelince, Taylor konisi ucunda dönen jetler oluşmaya başlar. Oluşan jetler belirli bir mesafede duran toplayıcı yüzeye doğru yol alırken çözelti içerisindeki solventler buharlaşır ve nanolifler oluşmaya başlayarak toplayıcı yüzey üzerinde birikir. Böylece nanolifler ve nanolifli yüzeyler elde edilmiş olur (Ahmed vd., 2015; Wasim vd., 2019).



Şekil 1.9. Elektro lif çekim düzeneğinin şematik görüntüsü

Elektro lif çekim yöntemi kullanılarak nanolif üretimine yönelik araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Scopus veri tabanında yapılan araştırmalar çerçevesinde 2002 yılından itibaren 2022 yılının ilk altı ayını kapsayan yayın sayılarını gösteren grafik Şekil 1.10'da verilmiştir.



Şekil 1.10. 2002-2022 yılları arasında elektro lif çekim yöntemi kullanılarak üretilen nanolifler ile ilgili yıllara göre yayın sayıları (Nadaf vd., 2022)

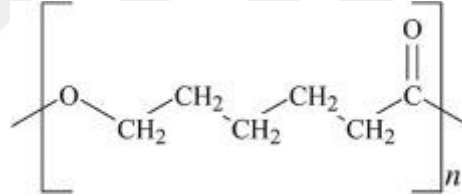
Elektro lif çekimine etki eden parametreler sadece elektro lif çekim yönteminin doğasını anlamak için değil, aynı zamanda elektro lif çekim yoluyla polimer oluşumlarının nanoliflere dönüşümünü anlamak için de çok önemlidir. Bu parametreler genel olarak, çözelti parametreleri, işlem/proses parametreleri ve ortam/atmosfer/çevresel parametreler olarak üç gruba ayrılabilir. Bu parametrelerin her biri lif morfolojilerini etkileyebilir ve bu parametrelerin uygun kontrolü ile istenilen morfoloji ve çaplarda nanolifler üretilir. Bu parametreler Çizelge 1.4'de daha detaylı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 1.4. Elektro lif çekim prosesine etki eden parametreler (Celep, 2007; Li ve Wang, 2013)

Çözelti Parametreleri	İşlem/Proses Parametreleri	Ortam/Atmosfer/Çevresel Parametreler
Viskozite	Besleme hızı	Sıcaklık
İletkenlik	Kollektör tipi	Bağıl nem
Yüzey gerilimi	Uygulanan voltaj	Hava akış hızı
Moleküler ağırlık	İğne ucu ile kollektör	
Çözelti konsantrasyonu	arası mesafe	

1.6. Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton (PCL), sentetik, biyolojik olarak parçalanabilen ve hidrofobik bir polimerdir. Şekil 1.11'de kimyasal yapısı verilen PCL polimeri, erime noktası 59-64 °C ve camsı geçiş sıcaklığı -60 °C olan yarı kristalin yapıdadır (Pillai ve Sharma, 2010; Azami vd., 2014).



Şekil 1.11. PCL polimerinin kimyasal yapısı (McKeen, 2013)

PCL, oda sıcaklığında kloroform, diklorometan, karbon tetraklorür, benzen, toluen, sikloheksanon ve 2-nitropropan içinde çözünürken aseton, 2-bütanon, etil asetat, dimetilformamid ve asetonitrilde düşük çözünürlüğe sahiptir (Woodruff ve Hutmacher, 2010; Azami vd., 2014).

PCL polimerinin başlıca önemli özellikleri (Charuchinda vd., 2003; Duling vd., 2008; Temtem vd., 2008; Cipitria vd., 2011; Mohamed ve Yusoh, 2016);

- İnsanlarda kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanması,
- Biyolojik olarak parçalanabilirliği,

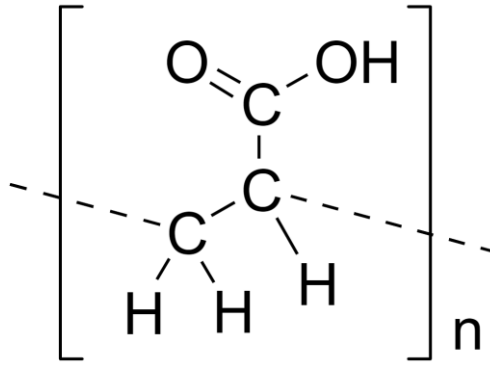
- Çok çeşitli diğer polimerlerle uyumluluğu,
- Çeşitli yapı ve formların imalatını mümkün kılan kolay işlenebilirliği,
- Nanometre boyutundan milimetre boyutuna kadar lif çapı üretilebilirliği,
- Yüksek termal kararlılığı nedeniyle eriyik işleme kolaylığı
- Toksik olmaması,
- Yüksek oranda gözenekli olması,
- Suya, yağa, solvente ve kloro karşı dirençli olması,
- Nispeten düşük maliyeti.

PCL polimeri, yavaş biyolojik bozunma ve biyouyumluluk gibi özellikleri nedeniyle tıbbi uygulamalar için çok sık kullanılan sentetik polimerlerden biri olmuştur (Bikiaris vd., 2007; Cipitria vd., 2011; Azimi vd., 2014). PCL, özellikle implantlar, doku mühendisliği, kontrollü ilaç salımı, yara örtüsü gibi biyomedikal alanda geniş bir uygulama alanına sahiptir ve ayrıca ambalajlama endüstrisinde de kullanılmaktadır (Mohamed ve Yusoh, 2016; Duling vd., 2008).

Bu tez çalışmasında geliştirilmiş olan nanolifli yara örtüsünün yapısında PCL polimerinin tercih edilme sebebi; hidrofobik yapısından dolayı yaraya yapışmaması ve yara örtüsü değişim işlemlerinde yaraya herhangi bir zarar vermemesi, toksik olmadığı için dokuya zarar vermemesi, mekanik dayanımı ve esnek yapıda olması nedeniyle vücudun hareketlerini kısıtlamaması gibi özellikler olarak sayılabilmektedir.

1.7. Poliakrilik Asit (PAA)

Zayıf bir anyonik polielektrolit olan ve Şekil 1.12'de kimyasal yapısı verilen poliakrilik asit (PAA) polimeri, süper emici, suda çözünür ve zararsız (Shukla vd., 2009), sentetik ve yüksek moleküler ağırlıklı akrilik asit polimeridir (Khampieng vd., 2014). PAA ayrıca toksik değildir ve sıcaklık ve pH değişikliklerine karşı çok hassastır. Bu nedenle PAA, başta biyomedikal uygulamalar olmak üzere farklı alanlarda büyük ilgi görmüştür (Chen vd., 2019).



Şekil 1.12. PAA polimerinin kimyasal yapısı

PAA polimeri, şişme kabiliyeti nedeniyle, genel olarak sulu çözeltilerde farklı polimerlerle karıştırılır ve lifli hidrojel yapılar elde edebilmek için nanolif formuna dönüştürülür. PAA polimeri higroskopik yapısı nedeniyle suya karşı dayanıksızdır ve suda kolayca çözünürler (Li ve Hsieh, 2005a; Kadajji ve Betageri, 2011; De la Garza vd., 2019). Suda çözünmeyen PAA nanolifleri hazırlamak için, üretilen PAA nanolifleri termal olarak çapraz bağlanırlar (Xiao vd., 2010). Suya dayanıklı PAA nanolifleri birçok belirgin özelliğe sahip olduğundan, antibakteriyel maddelerle birleştirilmiş PAA nanoliflerinin sinerjik bir etkiye sahip olması ve belirli bir bölgeye terapötik bir antibakteriyel etki sağlayan bir yara örtüsü olarak daha da faydalı olması beklenir (Khampieng vd., 2014).

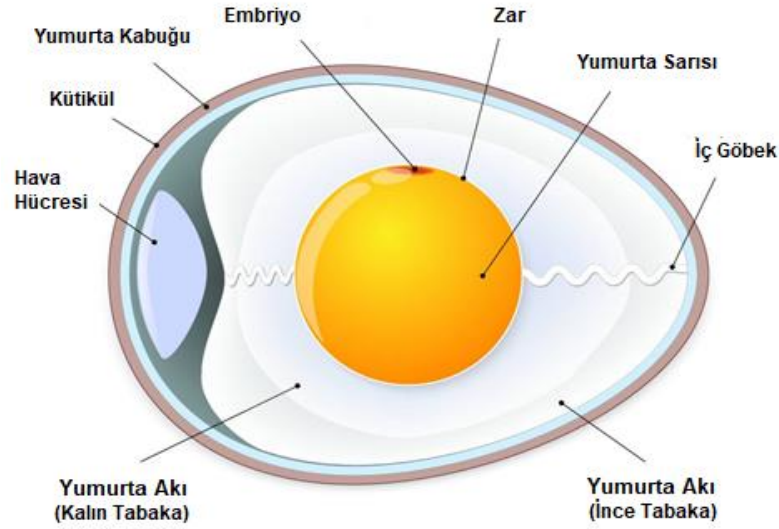
PAA polimerinin adsorpsiyon kabiliyeti, metal iyon temizleyici olarak su arıtımında ve tek kullanımlık çocuk bezlerinde kullanılmasına olanak sağlar (Kadajji ve Betageri, 2011). PAA ayrıca daha iyi pil performansı için bir bağlayıcı olarak lityum iyon pillerde de kullanılmıştır (Cai vd., 2009; Park vd., 2011).

Tez çalışmasında PAA polimeri, nanolifli malzemede ayrı bir katman olarak üretilmiş ve süper emicilik özelliği nedeniyle tercih edilmiştir. Yara örtüsü olarak üretilen malzemede, yarada oluşan fazla sıvıyı emmesi ve yara bölgesini nemli tutması için PAA polimer esaslı nanolifli yüzey üretilmiştir.

1.8. Yumurta Akı ve Albümin Proteini

Canlı organizmanın önemli bir parçasını oluşturan proteinler, hayat için son derece önemli ve gerekli organik bileşiklerdir. Birçok hücrenin kuru ağırlığının %50'sini proteinler oluşturmaktadır. Proteinler yapısında karbon, azot, oksijen ve hidrojen bulundurmaktadır. Büyüme, çoğalma ve kendini onarma süreçleri gibi yaşamın temel özellikleri, proteinler ile doğrudan ilişkilidir. Proteinler, yapısal destek, depolama, taşınma, sinyal iletimi, savunma gibi, vücudun çeşitli organizmalarında yürüyen metabolik olaylarda görev alırlar. Ayrıca yaşamsal olguların ve sağlıklı kalmanın devamlılığı için gerekli bulunan bazı organik bileşikler de yapısında protein bulundurmaktadır. Proteinler hayvansal organizmaların ve bitkisel organizmaların yapılarında yer almaktadır (Bingöl, 1972; Özel Demiralp vd., 2014).

Hayvansal proteinlerden önemli bir protein kaynağı olan yumurta, embriyonun gelişimi için ihtiyaç duyulan tüm değerleri bünyesinde bulunduran gelişim faktörleri açısından önemli bir kaynaktır. Yumurtanın yapısında bulunan bölümler Şekil 1.13'de görülmektedir. Yumurtanın mineral kaynağı olan kabuk kısmı, tüm yumurtanın %9,5'luk kısmını oluşturmaktadır. Yumurta sarısı ise bütün yumurtanın %27,5'ni teşkil etmektedir. Ayrıca yumurta sarısı yağ açısından önemli bir bileşendir. Yumurtanın temel protein kaynağı ise yumurta akıdır ve toplam yumurtanın %63'lük kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca protein kaynağı olan yumurtanın, antibakteriyel, antiviral ve anti-kanser gibi özellikleri de vardır (Yüccer vd., 2012; Li-Chan vd., 2013).



Şekil 1.13. Yumurtanın yapısı (Anonim, 2021)

Yumurta proteinlerinin en fazla kısmını teşkil eden yumurta akı, protein bakımından oldukça zengindir. Yumurta akı bünyesinde, albümin (diğer adıyla ovalbumin) (%54), ovotransferrin(diğer adıyla konalbümin) (%12), ovomukoid (%11), ovomusin (%3,5), lizozim (%3,4) gibi fonksiyonel proteinlerle birlikte toplamda 40 farklı çeşit proteini barındırmaktadır (Tanabe vd., 2000; Li-Chan vd., 2013).

Eski el yazmalarındaki bulgulara göre, yumurta akı, yaraları iyileştirmek amacıyla, özellikle yanık yara örtüsü ve kanser tedavisi için lapa veya merhem olarak çok uzun yıllar öncesine dayanan uygulama potansiyeline sahiptir (Yüccer vd., 2012).

Yumurta akı, biyobozunur bir yapıdadır, çok kolay temin edilebilir ve çok ucuz bir malzeme olarak göze çarpmaktadır. Biyolojik ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu için uzun yıllar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar, yumurta akının ve içerisindeki farklı bileşenlerinin, medikal alanda uygulama potansiyeline sahip önemli bir protein olduğunu göstermiştir. Yumurta akı proteini, yara örtüsü, 3D doku modelleri ve ilaç dağıtım sistemleri için de önemli bir malzemedir. Yumurta akı proteininden, hidrojel, film, nanolif, nanoparçacık ve nanojel formlarında malzemeler geliştirilebilmektedir (Shaabani vd., 2016; Jalili-Firoozinezhad vd., 2020).

Albümin, yumurta akının içerisinde en çok bulunan protein olup, toplam yumurta akının %55'ini oluşturmaktadır (Razi vd., 2018; Sheng vd., 2018).

Albümin, biyobozunur ve biyouyumlu bir yapıdadır. Ayrıca toksik ve kanserojen olmayan doğal bir biyopolimerdir (Zahedi ve Fallah-Darrehchi, 2015). Yara tedavisi, doku rejenerasyonu, çapraz bağlama ajanı gibi medikal alanda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ayrıca ilaç salınımını kontrol etmek için uygun bir reaktif proteindir (Yadav ve Kandasubramanian, 2013; Zahedi ve Fallah-Darrehchi, 2015; Patel vd., 2021).

Bu tez çalışmasında, yumurta akı ve albümin proteinleri, yara örtüsü olarak üretilen nanolifli yüzeylerde iki ayrı etken madde olarak kullanılmış olup, proteinlerin, yaşamın temel özellikleri olan büyüme, çoğalma ve kendini onarma süreçleri gibi özelliklerini kullanarak, ikinci derece yanık yaralarının tedavisinde uygulanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. PCL Polimeri Esaslı Nanolifli Yüzey Üretimi ile İlgili Çalışmalar

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, PCL polimerinin üstün özelliklerinden dolayı nanolif üretiminde geniş bir kullanım alanına sahip olduğu belirlenmiştir. PCL polimeri kullanılarak, elektro lif çekim yöntemi ile tek başına nanolif üretimi gerçekleştirilebildiği gibi birçok sentetik ve doğal polimerle birlikte de nanolif üretilebilmektedir.

Van der Schueren vd. (2011), elektro lif çekim yöntemi ile PCL polimerinden, boncuksuz yapıda nanolif elde etmek için uygun bir solvent sistemi üzerinde araştırma yapmışlardır. Araştırmacılar, bu amaç için kloroform, formik asit ve asetik asit gibi farklı özelliklerdeki solventlerle çalışmışlardır. Çalışmada, tek tip solvent sistemi ve kombinasyon şeklinde ikili solvent sistemleri (formik asit/etanol, formik asit/metanol, formik asit/kloroform, asetik asit/kloroform, asetik asit/etanol, asetik asit/metanol ve formik asit/asetik asit, vb.) araştırılmıştır. Çözücü olarak asetik asidin damlacıklar oluşturduğu, formik asidin ise damlacıklardan oluşan lifli bir yapı ürettiği bildirilmiştir. Kloroform ile nano boyut aralığındaki liflerden ziyade mikro ölçekte üniform yapıda, ancak kalın lifler elde edilebilmiştir. Formik asit/kloroform solventleri ile ince lifler (500 nm) elde edilebilmiş fakat bazı boncukların varlığı göze çarpmıştır. Çalışmada en ideal solvent sisteminin formik asit/asetik asit ikili solvent sistemi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu ikili sistem sayesinde on kata kadar daha ince liflerin elde edilebileceği vurgulanmıştır (Van der Schueren vd., 2011).

Subramanian ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları çalışmada, PLGA-PCL kombinasyonundan elektro lif çekim metodu ile boylamasına yönlendirilmiş ve rastgele toplanmış nanolifli yapı iskeleleri üretilmiştir. Yönlendirilmiş nanolifli yapı iskelelerin ıslanabilirlik, gözeneklilik, gözenek boyutu, mekanik özellik ve biyobozunurluluk gibi iskele özellikleri, rastgele yönlenmiş nanoliflerle karşılaştırılmıştır. Uzunlamasına yönlendirilmiş nanolif yapı iskelelerinin, rastgele nanoliflere kıyasla önemli ölçüde daha düşük gözenek boyutu ve daha büyük temas açısına sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak, nanoliflerin

oryantasyonu ile mekanik yapı iyileştirilmiş ve bozunma oranı azaltılmıştır. Yönlenmiş nanolifli yapı iskelelerinin hücre yapışmasını da yönlendirdiği tespit edilmiştir. Hücre proliferasyonu çalışmasının sonuçları, rastgele liflerle karşılaştırıldığında, yönlenmiş yapı iskelelerinde önemli ölçüde daha yüksek sayıda hücre gözlenmiştir. Dolayısıyla yapılan çalışma, yönlenmiş nanoliflerin rastgele liflerden daha iyi esnekliğe, yeterli gözenekliliğe, daha küçük gözenek boyutuna, daha yavaş bozunma hızına, daha iyi hücre-iskele etkileşimine, temas kılavuzuna ve çoğalmaya sahip olduğunu göstermektedir. Uzunlamasına yönlenmiş nanoliflerin, endo-nöral periferik sinir süreçlerinin in-vivo mimarisine benzeyen uzunlamasına hücrelerin kolon oluşumunu kolaylaştırması nedeniyle, nöral rejenerasyon uygulamalarında ideal bir yapı iskelesi olabileceği gösterilmiştir (Subramanian vd., 2012).

Hassan vd. (2014), farklı oranlarda saf PCL polimerinden ve nanohidroksiapatit/PCL karışımından nanolifler elde etmeye çalışmışlardır. Yapılan denemelerde ağırlıkça %7,5 ve %12,5 PCL içeren çözeltilerle elektro lif çekim yöntemi ile nanolifler elde edilmiştir. Ağırlıkça %7,5 PCL içeren çözeltilerden oldukça boncuklu yapıda nanolifler üretmişlerdir. %12,5 PCL oranına sahip çözeltiden ise düzgün nanolifleri elde etmeyi başarmışlardır. %7,5 oranındaki PCL polimer çözeltisine nanohidroksiapatit eklenmesi ile elde edilen çözeltiden düzgün yapıda, boncuksuz nanolifler elde edilmiştir (Hassan vd., 2014).

Yew ve arkadaşları (2018), elektro lif çekim ile elde edilmiş PCL nanoliflerinin yanal akış deneyleri (LFA) için bir reaksiyon zarı olarak kullanımının potansiyelini ortaya koymaya çalışmışlardır. PCL polimeri hacimce 9:1 oranında kloroform:DMF solventleri kullanılarak çözelti haline getirilmiş ve elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli yüzey elde edilmiştir. Nükleik asit bazlı LFA'da arzu edilen bir akış hızı ve optimum algılama hassasiyeti elde etmek için nanolifler farklı konsantrasyonlar ve sürelerde NaOH çözeltisine tabi tutulmuştur. Optimum şekilde hazırlanan nanoliflerin, sentetik Zika viral DNA'sını hassas bir şekilde tespit edebildiği görülmüştür. Çalışma sonunda PCL nanoliflerinin LFA uygulamalarında nitroselüloz membrana çok yönlü bir alternatif olduğu ortaya konmuştur (Yew vd., 2018).

Ghaee vd. (2019), yaptıkları çalışmada yumuşak dokuların ECM yapısına benzer bir hidrojel matrisine gömülü PCL nanoliflerini kullanarak biyomimetik bir yapı iskelesi üretmeyi ve poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMA) kullanarak PCL nanoliflerinin hidrofilik modifikasyonu yoluyla nanolif-hidrojel kohezyonunu iyileştirmeyi amaçlamışlardır. Elde edilen sonuçlar nanoliflerin yüzey modifikasyonunu ve hidrofilikliklerinde artış olduğunu doğrulamıştır. Üretilen nanokompozit yapı iskelelerinin karakterizasyonu (SEM, FT-IR), cilt yenilenmesi için uygun gözenek boyutu, gözeneklilik, morfoloji, mekanik özellikler, kurkumin salınımı, antioksidan aktivite ve in-vitro biyolojik performans göstermiştir. Tüm bu verilere dayanarak, kurkumin içeren PEGMA modifiye PCL nanolifleri ile güçlendirilmiş kitosan/jelatin hidrojel, cilt yenilenmesi için iyi bir potansiyele sahip olduğunu belirtmişlerdir (Ghaee vd., 2019).

Venugopal ve arkadaşları (2019), PCL polimeri ile kemik ve kıkırdak doku mühendisliğinde iskele olarak kullanım amaçlı hazırladıkları nanoliflere etken madde olarak Wattakaka bitkisinden elde edilen fitokimyasal maddeler ilave etmişlerdir. Çalışmada PCL polimeri taşıyıcı polimer olarak kullanılmıştır. Nanolifler SEM ve FT-IR ile karakterize edilmiştir. SEM görüntülerinde, kontrol ve fitokimyasal yüklü nanoliflerin ortalama çapı sırasıyla 208 nm ve 316 nm olarak ölçülmüştür. Yapılan analizlerde fitokimyasallar içeren PCL nanoliflerinin, birincil insan menisküs ve osteoblast benzeri hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını arttırdığı görülmüş ve bu nedenle kemik ve kıkırdak doku mühendisliği uygulamaları için uygun iskele olabileceği vurgulanmıştır (Venugopal vd., 2019).

Eğri yaptığı çalışmada (2020), elektro lif çekim yöntemi ile PCL ve PEG polimerleri ve lavanta yağı içeren antibakteriyel nanolifli yüzeyler üretmiştir. Üretilen nanoliflerin antibakteriyellik aktiviteleri *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri ile test edilmiştir. Çalışma sonucunda 14 ve 11 mm inhibisyon zon çapı ile üretilen nanoliflerin antibakteriyel olduğu tespit edilmiş ve yara örtüsü vb. uygulamalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (Eğri, 2020).

Zahiri vd. (2020), PCL ve jelatin polimerleri ile elektro lif çekim yöntemi kullanarak kurkumin yüklü kitosan nanoparçacıkları içeren yapı iskelesi (PCL/Gela/NCs/Cur) üretmişlerdir. Yapılan çalışmada üretilen nanolifin yara iyileştirme özelliği üzerinde durulmuştur. Çalışma sonucunda, PCL/Gela/NCs/Cur yapı iskelesinin üzerindeki hücre tutunması ve çoğalmasının, PCL ve PCL/Gela iskelelerine göre daha yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hayvan deneyleri sonucunda histolojik analizde, PCL/Gela/NCs/Cur yapı iskelesi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha iyi yara iyileşme sonucu elde edilmiştir (Zahiri vd., 2020).

Miele vd. (2020), gerçekleştirdikleri çalışmada, elektro lif çekim yöntemi ile tek başına ve kombine olarak kolajen ve PCL bazlı nanolifler üretmeyi başarmışlardır. SEM analizlerinde kolajen/PCL ile düzenli ve boyutsal olarak üniform lifler elde edildiği görülmüştür. Kolajen/PCL nanolifleri, proliferasyondaki artış ve iyi bir hücre yapışması ile bağlantılı olarak mükemmel bir biyouyumluluk göstermiştir. Salım testlerinde sulu ortamda bir hafta sonra, kolajen salınımı tamamlanmış ve fibroblast büyümesi üzerinde konsantrasyona bağlı bir uyarıcı etki gözlemlenmiştir. Bu sonuç, geliştirilen nanoliflerin yara iyileşmesi için uygun bir malzeme olduğunu göstermektedir (Miele vd., 2020).

Khan ve arkadaşları (2021), farklı solvent oranlarının nanolif boyutuna ve yüzey morfolojisine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada diklorometan (DCM) ve dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüleri kullanılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında farklı PCL polimer oranlarına sahip tek solventin etkisi ve ikinci aşamada ise, farklı oranlarda PCL polimerine ikili çözücü sistem oranlarının etkisi araştırılmıştır. Çalışmada DCM ve DMSO çözücüleri 9:1, 7:3 ve 5:5 oranlarında kullanılarak ağırlıkça %12, %14 ve %16 oranında PCL çözeltileri hazırlanmıştır. Tüm solvent oranlarında ve PCL konsantrasyonlarında mikro metre boyutlarında çapa sahip liflerin elde edildiği SEM görüntüleri ile ortaya koyulmuştur (Khan vd., 2021).

2.2. PAA Polimeri Esaslı Nanolifli Yüzey Üretimi ile İlgili Çalışmalar

PAA polimeri, süper emici ve suda çözünür sentetik bir polimeridir. Literatür çalışmaları incelendiğinde elektro lif çekim yöntemi ile PAA polimerinden nanolifli yüzey üretilmesine yönelik bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların birçoğunda PAA polimerinin suya dayanımını artırmak için çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Çapraz bağlı, PAA esaslı nanoliflerin, yüksek şişme derecesine sahip, süper emici hidrojel yapıda olduğu literatür araştırmalarında görülmektedir.

Kim ve arkadaşları (2005), farklı oranlarda NaCl içeren PAA çözeltilerinden elektro lif çekim yöntemi ile nanolifler elde etmişler ve NaCl'nin lif morfolojisi, iletkenlik ve viskozite üzerine etkisini araştırmışlardır. PAA polimer oranı ağırlıkça %5 olarak sabit tutulan çözeltilerde, NaCl oranının 0,01 M'den 0,1 M'e yükselmesi ile elde edilen lif çaplarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında NaCl konsantrasyonunun artmasıyla bağlı viskozitenin azaldığı, diğer taraftan iletkenliğin arttığı da gözlenmiştir (Kim vd., 2005).

Li ve Hsieh (2005b), PAA polimerinin çözücü olarak saf su ve DMF kullanılan çözeltilerdeki elektro lif çekim performanslarını inceledikleri çalışmalarında, çözelti konsantrasyonlarına ve uygulanan voltaja bağlı olarak, 80 nm ile 500 nm arasında çaplara sahip lifler üretebilmişlerdir. Uygulanan voltajın artması ile liflerin çaplarında artış görülmüştür. Ağırlıkça %4 ile %10 arasındaki PAA polimerinden hem saf su, hem de DMF solventleri ile nanolifler elde edilmiştir (Li ve Hsieh, 2005b).

Chen ve arkadaşları (2008), Nafyon polimeri ile PAA polimerini karıştırarak elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli yüzeyler üretmişlerdir. Çalışmada saf Nafyon polimerinden nanolif elde edilememiş olup, PAA polimeri ilavesiyle nanolifler elde edilebilmiştir. Bu durum, PAA ilavesi ile iyonik kuvvetin artması ve viskozitenin lif çekilebilir hale gelmesine bağlanmıştır. Ağırlıkça PAA oranı arttıkça, nanolif çaplarının da arttığı görülmüştür (Chen vd., 2008).

Xiao vd. (2010) yaptıkları çalışmada, elektro lif çekim yöntemi ile ultra ince PAA nanolifler üretmişlerdir. Daha sonra elde edilen nanoliflerin, morfolojisi ve stabilitesi üzerindeki proses parametrelerinin etkisini sistematik olarak araştırmışlardır. Daha yüksek bir konsantrasyonun (ağırlıkça %25'e kadar) tek tip PAA nanoliflerinin oluşumu gözlenmiş, ağırlıkça %10'luk bir konsantrasyonda ise sadece boncuk yapılar üretilmiştir. Uygulanan voltajın artırılması ile (22,5 kV'a kadar) daha düzgün PAA nanoliflerinin elde edildiği bildirilmiştir. Ek olarak, daha uzun toplama mesafesi (20 cm), çözücünün buharlaşması ve nanolifler arasındaki yapışmayı azaltmak için faydalı olmuş, böylece yüksek gözenekli nanolifli yüzeyler elde edilmiştir. Son olarak, PAA nanolifleri ve PAA/PVA kompozit nanolifleri 145 °C'de 30 dakika ısıtılarak suda çözünmez hale getirilmiştir. Elde edilen nanolifli matlar, sulu çözeltide Cu(II) iyonlarını uzaklaştırmak için mükemmel performans sergilemiştir. Üretilen nanoliflerin, ultrafiltrasyon, ayırma ve çevre bilimlerinde çeşitli uygulamalarda kullanılabileceği vurgulanmıştır (Xiao vd., 2010).

Lubasova vd. (2015), yüksek su emme kapasitesine ve mükemmel biyouyumluluğa sahip hidrojel nanolifler üretmeye çalışmışlardır. Yapılan çalışmada, polivinilpirolidon ve poliakrilik asit (PVP/PAA) karışımından hidrojel nanolifler, elektro lif çekim teknolojisi kullanılarak üretilmiş ve ardından ısıtılma işlemi uygulanmıştır. Elektro lif çekim sonrası ısıtılmanın ve PVP/PAA oranının nanoliflerin hidrojel özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. 180 °C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta ısıtılmanın, çözünmeyen ve su emici nanoliflerin oluşturulmasında önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Hem PVP, hem de PVP/PAA nanolifleri suda yüksek morfoloji stabilitesi ve mükemmel su tutma kapasitesi göstermiştir. PVP/PAA nanoliflerinin şişme oranı, artan ısıtılma sıcaklığı ve azalan PVP/PAA birim oranı ile azalmıştır. Yoğun döküm film yapıları ile karşılaştırıldığında, çalışma kapsamında geliştirilen nanolifli yapıların yaklaşık iki kat şişme oranı gösterdiği tespit edilmiştir (Lubasova vd., 2015).

Ismail ve arkadaşları (2019), PAA polimerinden elektro lif çekim yöntemi ile nanolif üretiminde elektriksel özellikler ve lif morfolojisi üzerine bir araştırma yapmışlardır. Çözeltideki PAA polimerinin ağırlıkça %4'ten %7'ye artırılması

ile birlikte, viskozitenin arttığı ve beraberinde lif çaplarının da 300 nm'lerden 680 nm'lere çıktığı gözlenmiştir. Ağırlıkça %5 PAA konsantrasyonunda ortalama 300 nm çapında, pürüzsüz ve homojen lifler elde edildiği görülmüştür. Üretilen nanolifli yüzeylerin temas açıları incelenmiş ve yüzeylerin yüksek oranda hidrofili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Çalışmada suya dayanıklı PAA yüzeyler elde etmek için yüzey modifikasyonuna veya çapraz bağlama işlemine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (İsmail vd., 2019).

Ranjbari vd. (2020), farklı konsantrasyonlarda sulu çözelti içinde PAA polimerinden iğnesiz elektro lif çekim teknolojisiyle nanolifli hidrojel yüzeyler üretmiştir. İlk olarak, tüm çözelti numuneleri pH, yüzey gerilimi, iletkenlik ve viskozite açısından karakterize edilmiştir. Daha sonra, sabit koşullar altında iğnesiz elektro lif çekim tekniği kullanılarak PAA-su çözeltisinin lif çekilebilirliği araştırılmıştır. Sonuçlar, PAA-su çözeltisinin iğnesiz elektro lif çekim tekniği ile lif çekilebilir olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, PAA'nın lif çekilebilirliğini arttırmak için, PAA kimyasal yapısındaki karboksilik grupların NaOH çözeltisi kullanılarak nötralizasyonu araştırılmıştır. Nötralizasyon derecesinin artırılması, viskozitenin ve iletkenliğin artmasına yol açmıştır. Morfolojik analiz sonucunda, lif çaplarının 40 ila 250 nm arasında değiştiğini ve çözelti konsantrasyonlarının artmasıyla arttığını ortaya çıkarmıştır. Elde edilen nanolifler mikrodalga kullanılarak ısıyla çapraz bağlanmıştır. Çapraz bağlı PAA nanolifleri, saf su için %51.000'e kadar dikkate değer bir şişme oranı gösterirken, aynı değer standart tuzlu su çözeltisi için yaklaşık %17.000'de ölçülmüştür (Ranjbari vd., 2020).

Güler ve Cengiz Çallıoğlu (2021)'nin gerçekleştirdiği çalışmada, elektro lif çekim yöntemi ile PAA ve PVP polimerleri kullanılarak süper emici nanolifli yüzeyler üretilmiş ve su ve sentetik ürenin çeşitli sürelerde absorpsiyon kapasitesi analiz edilmiştir. Çalışmada genel olarak ince, pürüzsüz ve düzgün nanolifler elde edilmiştir. Su emme testi sonuçlarına göre, PAA nanoliflerinin, PVP nanoliflerinden daha yüksek su ve sentetik üre emme kapasitesine sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Geliştirilen ultra-ince, hafif, gözenekli, yüksek özgül yüzey alanı/hacim oranına sahip polimer esaslı süper emici nanolifli malzemelerin, hijyenik kadın bağı ve çocuk bezi gibi biyomedikal ve hijyenik

tekstiller için önemli bir uygulama potansiyeline sahip olacağı vurgulanmıştır (Güler ve Cengiz Çallıoğlu, 2021).

2.3. Nanolifli Yara Örtüsü ile İlgili Çalışmalar

Nanoliflerin kontrol edilebilir incelikteki lif çapları, çok küçük gözenek boyutu ve yüksek gözeneklilik derecesi, nanoliflere ekstraselüler matris (ECM) yapısını taklit edebilme yeteneği kazandırmakta ve bu sayede hücre tutunması ve çoğalmasına olanak sağlamaktadır. Nanoliflerin bu özelliklerinden dolayı, yara örtüsü olarak uygulama potansiyeli oldukça yüksek olup, literatürde bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yara örtüsü geliştirmek için elektro lif çekim yöntemi ile sentetik ve doğal birçok polimerden (PCL, PVA, PEG, PEO, PU, PVP, PLA, kitosan, aljinat, hyaluronik asit, vb.) yalın halde, kombin olarak veya beraberinde etken maddeler ile birlikte nanolifli yüzeyler elde edilmiştir.

Khil ve arkadaşları, elektro lif çekim yöntemi ile üretilen poliüretan (PU) esaslı nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanımını incelemişlerdir. In-vitro çalışmalarda hücre kültür analizlerinde PU esaslı nanoliflerin bakteri bariyer özelliğine sahip olduğu gözlenmiştir. Histolojik değerlendirmelerde, PU esaslı nanolifli yüzeyle kapatılan yaranın epitelizasyon hızının arttığı ve yara sıvısının daha iyi kontrol edilebildiği belirlenmiştir (Khil vd., 2003).

Xu ve Zhou (2008), yaptıkları çalışmada elektro lif çekim yöntemi kullanarak jelatin ve gümüş nanopartikülleri ile nanolifler üretmişler ve yara örtüsü malzemesi olarak kullanım potansiyeli üzerinde durmuşlardır. Üretilen nanolifler SEM, TEM, UV-vis ve XRD analizleri ile karakterize edilmiştir. Çalışmada gümüş nanoparçacıkların kullanımı ile antimikrobiyal etkinliğin artırılması hedeflenmiştir. Araştırmada gümüş içerikli jelatin nanoliflerinin, *P.aeruginosa* ve *S.aureus*'a karşı güçlü antimikrobiyal özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmada üretilen nanoliflerin, bakteri artışı engelleyebileceği, yaraları bakterilerden koruyabileceği ve bu nedenlerle yara örtüsü olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Xu ve Zhou, 2008).

Üstündağ tarafından yapılan çalışmada cerrahi yaralarda uygulama amaçlı PVA/sodyum alginat esaslı çapraz bağlanmış nanolifler üretilmiş ve in-vivo uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre çözelti özellikleri ile lif morfolojisi arasında önemli bir ilişki olduğu belirlenmiştir. In vivo uygulamalar sonunda ise, PVA/sodyum alginat esaslı nanolifli yüzeylerin yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli olduğu gözlenmiştir (Üstündağ, 2009).

Charernsriwilaiwat vd. (2012), kitosan, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), PVA ve yumurta akından elde edilen lizozim etken maddesi kullanılarak elektro lif çekim yöntemi ile yara örtüsü amacıyla nanolifli yüzey üretmişlerdir. SEM görüntüleri incelendiğinde, boncuksuz ve pürüzsüz üretildiği görülen nanoliflerin ortalama 143-209 nm lif çapına sahip olduğu belirlenmiştir. Wistar sıçanları kullanılarak hayvan deneyleri gerçekleştirilmiş ve yara iyileşme durumları analiz edilmiştir. Nanoliflerin salım davranışlarında ani lizozim salınımı tespit edilmiştir. In vivo analizlerde, lizozim yüklü nanoliflerin yara iyileşme sürecini hızlandığı görülmüştür. Çalışma sonunda Kitosan/EDTA/PVA/Lizozim karışımından elde edilen nanoliflerin yara örtüsü uygulama potansiyeline sahip olduğu ortaya konmuştur (Charernsriwilaiwat vd., 2012).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada kolajen ve zein proteinleri birlikte kullanılarak elektro lif çekim yöntemi ile nanolifler elde edilmiştir. Nanolif üretiminde etken madde olarak berberin kullanılmıştır. Geliştirilen nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanımına yönelik farelerle gerçekleştirilen in-vivo çalışmalarda, zarın hızlı doku yenilenmesini indüklediği gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda üretilen kolajen/zein nanoliflerinin yara örtüsü olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Lin vd., 2012).

Abdelgawad vd. elektro lif çekim yöntemi ile nano gümüş yüklü polivinil alkol/kitosan kompozit nanolifler elde ederek, yara örtüsü olarak kullanımını araştırmışlardır. Üretilen kompozit nanolifler glutaraldehit ile çapraz bağlanmıştır. Daha sonra kompozit nanoliflerin antibakteriyel aktivitesi analiz edilmiş ve kontrol gurubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bakteri

kolonilerinin sayılarının belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür (Abdelgawad vd., 2014).

Majd vd. (2017), diyabet hastalarına yönelik yara örtüsü geliştirmek için yaptıkları çalışmada, biyouyumlu ve biyobozunur PLA polimerinden elektro lif çekim yöntemiyle nanolifli yüzey üretmişlerdir. Nanolifli yüzeylerin etkinliğini göstermek için hayvanlar üzerinde uygulama gerçekleştirilmiştir. Uygulama aşamasında PLA nanolifli yüzeylerin, 7 ve 14 gün aralığında etkin sonuç verdiği gözlemlenmiştir. Hayvan deneyleri sonucunda, tedavi grubunda sağlıklı gruplara kıyasla yara boyutunda küçülme, epidermal boşlukta azalma ve yara tedavi alanında azalma olduğu ortaya koyulmuştur (Majd vd., 2017).

Ullah vd. (2019), gümüş sülfadiazin yüklü zein nanolifleri ile nanolifler üretmeyi başarmışlar. Zein proteini ile %25 konsantrasyonda pürüzsüz nanolifler elde etmişlerdir. Gümüş sülfadiazin oranı %0,6 olarak kullanılmış ve yapılan antibakteriyellik testlerinde ideal sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar çerçevesinde elektro lif çekim yöntemi ile üretilen gümüş sülfadiazin yüklü nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanım potansiyeline sahip olduğu ve endüstriyel ölçekte yara örtülerinin imalatında uygulanabileceği sonucuna varılmıştır (Ullah vd., 2019).

Elmalı ve arkadaşları (2020), çörek otu yağı ve yün yağı (lanolin) takviyeli yara örtüsü geliştirmek amacıyla elektro lif çekim metodu ile nanolifli yüzey üretmişlerdir. Çalışmada %8'lik PLA polimeri, DMF-DCM solventleri içerisinde çözünmüştür. Yağ takviyeleri 50:50 oranında karıştırılmış olup, %99 polimer çözeltisine %1 yağ ilavesiyle nanolif üretimi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak elektro lif çekim yöntemiyle yün ve çörek otu yağı karışımından başarılı bir şekilde nanolif esaslı yüzeyler üretilmiştir (Elmalı vd., 2020).

Nanoliflerin yara örtüsü olarak kullanımına yönelik bu çalışmalar dışında literatür çalışmaları incelendiğinde; PCL/PEO (Kim vd., 2007), PCL/PGA (Kim ve Park, 2006), PCL/PEG (Jiang vd., 2005; Li vd., 2008) gibi farklı polimerler ve polimer karışımları ile nanoliflerin üretimi ve karakterizasyonuna yönelik çalışmalar da bulunmaktadır.

2.3.1. PCL esaslı nanolifli yara örtüsü ile ilgili çalışmalar

PCL polimerinin biyouyumlu, biyobozunur, non-toksik, üstün mekanik dayanım gibi özellikleri göz önünde bulundurulduğunda medikal alanda çok geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, bu geniş kullanım alanlarından bir tanesinin de yara örtüsü uygulaması olduğu görülmektedir.

Merrell vd tarafından yapılan çalışmada PCL esaslı nanoliflerde kurkumin etken maddesi kullanılarak diyabetik sıçanlar üzerinde yara örtüsü olarak kullanım potansiyeli incelenmiştir. PCL çözeltisine kurkumin etken maddesi ilavesinin lif morfolojisini iyileştirdiği gözlenmiştir. In-vivo uygulamalarda 10. günün sonunda ise kurkumin içeren nanoliflerin yaranın %80'nini iyileştirdiği, kurkumin içermeyen PCL nanoliflerin ise ancak %60'ını iyileştirebildiği belirlenmiştir. Çalışma sonunda kurkumin içeren nanoliflerin antioksidan, biyoaktif ve antienflamatuar özellik gösterdiği kanıtlanmıştır (Merrell vd., 2009).

Thomas vd. (2015), PCL polimerini biyosentezlenmiş gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) ile birlikte kullanarak, yara enfeksiyonuna karşı yara örtüsü potansiyeline sahip, antimikrobiyal nanokompozit bir yüzey elde etmişlerdir. Nanokompozit membran, SEM, FT-IR, XRD analizleri ile karakterize edilmiştir. Su temas açısı ölçümü sonuçları, gümüş nanopartiküllerin PCL çözeltisine eklenmesi ile hidrofobik yapıdaki PCL esaslı nanoliflerin hidrofilitasını artırdığını göstermiştir. Gümüş nanopartiküller sayesinde PCL nanolifler daha iyi mekanik özellikler göstermiş ve bunun biyomedikal uygulamalar için önemli olduğu vurgulanmıştır. Üretilen nanolifli malzeme, çoklu ilaca dirençli ve biyofilm oluşturan koagülaz negatif *S.epidermidis* ve *S.Haemolyticus*'a karşı umut verici antibakteriyel aktivite göstermiştir. PCL destekli biyosentezlenmiş AgNP nanoliflerinin, iyi antibakteriyel özelliği ve eksüda alım kapasitesi ve benzersiz yapısal özelliklerinden dolayı, yara örtüsü gibi çeşitli uygulamalar için potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (Thomas vd., 2015).

Jung ve arkadaşları (2015), PCL polimeri kullanarak elektro lif çekim teknolojisi ile nanolifler elde etmişler ve ilaç dağıtım sistemli bir yara örtüsü geliştirmek

amaçlı PCL nanoliflerine kitosan nanoparçacıklarını emdirmişlerdir. Geliştirilen kompozit nanolifli malzeme ilaç salınımı ve cilt fibroblastları ile biyouyumluluk açısından değerlendirilmiştir. SEM görüntülerinde kitosan emdirilen nanoliflerin önceki hallerine göre lif çaplarında kalınlaşma olduğu görülmüştür. Gerçekleştirilen analizler sonucunda, geliştirilen kitosan nanopartiküllerini içeren PCL esaslı nanolifler, yara örtülerinde yeni bir ilaç dağıtım sistemi olarak kullanım potansiyeli göstermektedir (Jung vd., 2015).

Zarghami vd. (2015), yara örtüsü uygulamalarına yönelik PCL, PEO, kitosan polimerleri ve zeytinyağı etken maddesi kullanarak elektro lif çekim yöntemi ile kompozit nanolifli yüzey geliştirmişlerdir. Elektro lif çekim yönteminde farklı parametreler kullanarak 86 nm çapında düzgün ve pürüzsüz lifler üretmeyi başarmışlardır. In-vitro salım analizinde zeytinyağının 3 saat içerisinde hızlı bir salınım gösterdiği görülmüştür. Antibakteriyel aktivite testlerinde *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı yüksek antibakteriyel aktivite gözlemlenmiştir. Ayrıca PEO/CS/PCL/zeytinyağı esaslı nanolifli yapı iskelelerinin fibroblast hücreleri üzerindeki iyi tutunma, yayılma, hücre proliferasyonu ve toksik olmayan davranışı sitotoksikite çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurularak hazırlanan PEO/CS/PCL/zeytinyağı kompozit nanolifli yapı iskelesinin yara örtüsü uygulamaları için ideal bir malzeme olabileceği düşünülmüştür (Zarghami vd., 2015).

Kim ve Kim (2018), yara iyileştirme uygulamalarında kullanılmak üzere PCL/kolajen bileşiminden elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli membranlar üretmişlerdir. Çalışmada, nanoliflerin yapısının, yaraların iyileşme sürecini hızlandırmak için epitel dokularının yenilenmesini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır. Araştırmada, gerçekleştirilen su temas açısı analizi sonuçlarına göre, hazırlanan nanoliflerin etkilenen alan etrafındaki hücre yapışmasını artırabileceğinden bahsedilmiştir. Böylece, hücrelerin artan proliferasyonu nedeniyle, yaraların hızlı bir şekilde iyileşmesine sebep olacağı vurgulanmıştır. Ayrıca çalışmada elde edilen bulgular in-vivo deneylerle de desteklenmiştir (Kim ve Kim, 2018).

Shitole vd. (2020) yaptıkları çalışmada, potansiyel bir yara örtüsü malzemesi olarak değerlendirilen, koaksiyel elektro lif çekim tekniği ile PVP-I/PCL çekirdek/kabuk nanolifler üretmişlerdir. Geliştirilen nanolifler, çekirdek/kabuk yapısı ile boncuksuz ve üniform bir morfoloji sergilemiştir. PVP-I/PCL çekirdek/kabuk nanoliflerin, kantitatif antimikrobiyal analizleri ile antimikrobiyal özellik gösterdiği doğrulanmıştır. Nanoliflerin yüzeyi, fibroblast hücrelerinin yapışmasını ve çoğalmasını tetikleyen poli-L-lisin ile kaplanmıştır. Nanolifler, hücre yapışmasını ve çoğalmasını iyileştirirken, aynı anda sürekli PVP-I salınımı sayesinde antimikrobiyal özellik kazandığı da görülmüştür. Bu özellikleri sayesinde geliştirilen nanoliflerin yara iyileşmesi ve onarım sürecinin erken iyileşme aşamasını etkin bir şekilde kolaylaştıran yara örtüsü malzemesi olarak potansiyele sahip olduğu görülmüştür (Shitole vd., 2020).

El Fawal ve arkadaşları (2021), yara örtüsü uygulaması için kekik yağı içerikli PCL ve jelatin polimerlerinden elektro lif çekim yöntemi kullanılarak antimikrobiyal ve antioksidan yapı iskelesi üretmişlerdir. SEM analizinden elde edilen görüntülere göre pürüzsüz ve boncuksuz bir yapı elde etmeyi başarmışlardır. Çalışmada kekik yağı ilavesinin lif çapını artırdığı sonucuna da varılmıştır. Karakterizasyon çalışmaları kapsamında TGA, FT-IR ve XRD analizleri yapılmıştır. Çalışmada PCL/Jel/kekik yağı iskelesinin mükemmel bir antioksidan ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu sonucu elde edilmiştir. Sonuç olarak elde edilen PCL/Jel/kekik yağı yapı iskelesinin potansiyel bir yara örtüsü olabileceği bulgusu ortaya çıkmıştır (El Fawal vd., 2021).

Bozkaya ve arkadaşları gerçekleştirmiş olduğu çalışmada uygun hava geçirgenliği, su buharı geçirgenliği, su emilimi, gözeneklilik, termal ve mekanik dayanıma sahip, terapötik ve antimikrobiyal nanolifli yara örtüsü üretmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada farklı oranlarda *Centella asiatica* (CA) kaplı gümüş nanopartiküller (CA-AgNP) içeren PEO/PCL polimer esaslı nanolifler elektro lif çekim yöntemiyle üretilmiştir. Nanoliflerin antimikrobiyal çalışmaları *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans* ile gerçekleştirilmiş ve bakterilere karşı etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonunda, sentezlenen CA-AgNP yüklü PCL/PEO hibrit nanolifli malzemelerin

yara iyileştirme uygulamaları için umut verici bir potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır (Bozkaya vd., 2022).

Karizmeh vd. (2022), yaptıkları çalışmada çift katmanlı bir yara örtüsü üretmişlerdir. Yara örtüsünün ilk katmanı, mekanik özellikleri yüksek olması nedeniyle ve nanoliflere antibakteriyel özellik kazandırmak amacıyla propolis özü (EEP) ile kaplanmış poliüretan (PU) köpükten oluşmaktadır. İkinci katman ise, gelişmiş hidrofilité, şişme oranı ve bozunma özellikleri ile ilk katmanın üzerine elektro lif çekim yöntemi ile boncuksuz ve üniform yapıda üretilmiş PCL ve kitosandan (PCL/CS) oluşan nanolifli yapıdır. PCL/CS-PU/EEP çift katmanlı yara örtüsü, in vitro ve in vivo çalışmalar neticesinde gelişmiş hücre uyumluluğu ve iyileşme özellikleri göstermiştir. PCL/CS-PU/EEP çift katmanlı yara örtüsü, uygun mekanik özellikleri, şişme profili, antibakteriyel etkinliği, biyoyumluluğu ve yara iyileştirme özellikleri nedeniyle yara örtüsü kullanımı için büyük bir potansiyel ortaya koymuştur (Karizmeh vd., 2022).

2.3.2. PAA esaslı nanolifli yara örtüsü ile ilgili çalışmalar

PAA esaslı nanoliflerin yara örtüsü uygulamalarına yönelik literatürde bazı çalışmalar mevcut olsa da bu çalışmalarda genellikle PAA polimeri ko-polimer olarak kullanılmıştır veya farklı polimer esaslı nanolifler ile çok katmanlı olarak üretimi yapılmıştır.

Khampieng ve arkadaşları (2014), doksisisiklin hyclate (DOXY-h) yüklü PAA nanoliflerini elektro lif çekim teknolojisi kullanarak elde etmişlerdir. PAA polimerine farklı oranlarda DOXY-h yüklenerek nanolif üretilmiş ve karakterize edilmiştir. PAA/DOXY-h esaslı nanoliflerin morfolojisi, salım özellikleri ve antibakteriyel aktiviteleri, SEM, UV-vis spektrofotometresi ve disk difüzyon metodolojisi ile araştırılmıştır. SEM sonuçlarına göre 285-340 nm çap aralığında ve boncuksuz, pürüzsüz yüzeye sahip nanolifli yüzeyler elde edilmiştir. Antibakteriyellik aktivite testlerinde, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı etkili olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar çerçevesinde PAA/DOXY-h nanoliflerinin, antibakteriyel yara örtüsü olarak kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (Khampieng vd., 2014).

Saraç doktora tezi çalışmasında (2015), PVA + PAA kopolimeri ile birlikte aloe vera bitki özü ve nar çekirdeği ekstresi kullanarak elektro lif çekim yöntemi ile nano lifli yara örtüsü geliştirmiştir. SEM görüntülerine bakıldığında aloe vera veya nar çekirdeği ekstresi eklenmesi ile nanoliflerin çaplarında düşüş meydana geldiği gözlenmiştir. Her iki etken madde ile de düzgün ve pürüzsüz nanolifli yüzeyler elde edilmiştir. Çalışma sonunda gerçekleştirilen hayvan deneyleri neticesinde yara örtülerine uygulanacak aloe vera ve nar ekstrelerinin yara iyileşme sürecini hızlandıran etkin faktörler olduğu kanısına varılmıştır (Saraç, 2015).

Aydın ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışmada, yara örtüsü kullanım potansiyeline sahip çift katmanlı nanolifli kompozit yapı, elektro lif çekim yöntemi ile üretilmiştir. Malzemenin, pH'a duyarlı antibakteriyel bariyer amaçlı üst/birinci katmanında ampisilin yüklü poli (2-hidroksietil metakrilat / poliakrilik asit (PHEMA/PAA) nanolifleri ve diğer katmanda ise biyoaktif kısım olan poli (ϵ -kaprolakton) (PCL)/jelatin nanolifler bulunmaktadır. Ampisilinin, mekanik özellikleri, biyobozunurluğu ve su alma oranlarını büyük ölçüde değiştiren çift katmanlı matrislere enkapsüle edildiği belirtilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* ile yapılan antibakteriyel testler sonucunda ampisilinin antimikrobiyal aktivitesi tespit edilen inhibisyon zon çapları ile gösterilmiştir. Malzemenin pH duyarlılığı, şişme ve ampisilin salım testleri ile doğrulanmıştır (Aydın vd., 2016).

Tavakoli ve arkadaşları, PVA-PAA içeren çift katmanlı nanolifli yüzey üretmiş ve yara örtüsü olarak uygulama potansiyelini araştırmışlardır. Malzemede farklı polimerler içeren tabakaları bir arada tutmak amacı ile ara yüzey bağlayıcılar kullanılmıştır. Malzemeye PAA polimerinin eklenmesinin şişme özelliğini önemli ölçüde artırdığı ortaya koyulmuştur. PVA ile elde edilen nanoliflere, PAA polimerinin ilavesinin, mekanik özelliklere önemli bir katkısı olmadığı tespit edilmiştir. In-vivo uygulamalarda ise, 7. günden sonra biyoyoumlulukta önemli bir artış olduğu gözlenmiştir (Tavakoli vd., 2018).

Goins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yanık yara tedavisi amaçlı poli (1,8 oktandiol-ko-sitrat) ve PAA içeren nanolifli malzeme geliştirilerek, malzemenin

antibakteriyel olduğu, hidrojel gibi yüksek su tutma kapasitesine sahip olduğu ve fizyolojik olarak uygun konsantrasyonlarda etken madde salımı yapabildiği belirlenmiştir. Yapılan in-vitro testler sonucunda nanolifli malzemenin, mükemmel hücresel yapışma, düşük sitotoksisite ve cilt fibroblastlarını çoğalttığı tespit edilmiştir (Goins vd., 2018).

Mofidfar vd. (2019), PAA polimerinden pürüzsüz ve düzgün nanolifli yüzeyler elde etmiş ve antimikrobiyal aktivitesini artırmak için nanolifli yüzeye gümüş iyon nanoparçacıkları ilave etmişlerdir. PAA esaslı nanolifler, ısı işlem yoluyla etilen glikol ile termal olarak çapraz bağlanmıştır. Elde edilen PAA-gümüş nanoliflerin karakterizasyonu, SEM, UV-vis spektroskopisi, XRD ve XPS analizleri ile yapılmıştır. Antifungal ve antibakteriyellik aktivite analizlerinde geliştirilmiş gümüş-PAA'nın orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür. Gümüş içeren nanoliflerin mantar ve bakteri suşlarına karşı çoklu inhibitör eylemler sergilediği ve bulaşıcı hastalıklarda antimikrobiyal etki potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada geliştirilen nanoliflerin yara örtüsü ve benzeri biyomedikal uygulamalarda potansiyeli olduğu belirtilmiştir (Mofidfar vd., 2019).

Huang vd. (2021), kronik yara bakımında kullanılacak nanolifli yara örtüsü malzemesi geliştirmişlerdir. Çalışmada PCL-g-PAA polimerleri taşıyıcı yapı olarak kullanılmış, farklı miktarlarda akrilik asit (AA) yapıya eklenerek yerinde polimerizasyon yapılmıştır. Ayrıca poli[2-(tert-butilaminoetil) metakrilat]-aşılı grafen oksit nanotabakaları (GO-g-PTA) bir antimikrobiyal madde olarak kullanılmıştır. Üretim esnasında PCL polimerinin hidrofobik özelliği geliştirilmiştir. Üretilen kompozit nanolifli yapılara uygulanan hücre canlılığı ve antibakteriyel aktivite testleri, nanoliflerin sitotoksisiteye sahip olmadığını ve etkili antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Elde edilen bulgular çerçevesinde PCL-g-PAA polimerleri ile üretilen nanoliflerin kronik yara tedavisi için kullanılabileceği düşünülmektedir (Huang vd., 2021).

Khajeh vd. (2022), elektro lif çekim yöntemini kullanarak poliüretan/poliakrilik asit/poloksamer (PU/PAA/POLO) bazlı, biyouyumlu, yeni bir nanolifli yara örtüsü tasarlamışlardır. POLO'nun farklı ağırlık konsantrasyonlarına (%5, %10

ve %15) sahip PU/PAA yüzeyler üretilmiş ve kimyasal yapı, termal kararlılık, yüzey morfolojisi, gözeneklilik, sitouyumluluk, şişme ve bozunma yeteneği, hidrofobisite ve mekanik özellikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara dayanarak, PU/PAA/POLO nanolifleri, kabul edilebilir mekanik özelliklere sahip, tek tip ve boncuksuz bir morfolojik yapı sergilemiştir. Nanoliflerin yapısına eklenen POLO'nun ağırlıkça konsantrasyonunun artırılmasıyla, liflerin çapında, şişme oranında, ıslanabilirlikte ve bozunma derecesinde bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, liflerin çapının artmasıyla, gözeneklilik önemli ölçüde azalmıştır. MTT tahlili, üretilen nanoliflerin hücreler için toksik olmadığını; hücre yapışması çalışması ise, hücre yapışması ve çoğalması için iyi bir yüzey olabileceğini göstermiştir. Bu bulgulara dayanarak üretilen PU/PAA/POLO nanoliflerinin yara örtüsü olarak kullanılması ve yara iyileşme sürecini hızlandırması beklenmektedir (Khajeh vd., 2022).

2.3.3. Yanık yara örtüsü ile ilgili çalışmalar

Nanolifli yüzeylerin yara örtüsü uygulamalarına yönelik literatür araştırmalarında çok fazla çalışma mevcuttur. Farklı yara türleri ve farklı polimer/etken maddeler ile yapılan çalışmalardan bazıları spesifik olarak yanık yaralarına yoğunlaşmıştır. Bu tez çalışmasında da özellikle ikinci derece yanık yaralarının tedavisi için yapılan çalışmaları detaylı olarak incelenmiştir.

Doğan tarafından yapılan çalışmada; üçüncü derece yanık yarası tedavisi amaçlı PCL/PEO-nanogümüş-gümüş sülfadiazin/PCL içeren nanoliflerin yara örtüsü olarak in-vivo uygulamaları araştırılmıştır. Sıçanlar üzerine yanık yarası açılarak, geliştirilen yara örtüsünün bakteriyel ve fungal etkinlikleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda gümüş sülfadiazin içeren nanolifli yara örtüsünün; nanogümüş katkılı nanolif yara örtüsü, ticari Aquacel Ag ve gümüş sülfadiazin krem uygulamalarına göre daha etkili olduğu anlaşılmıştır (Doğan, 2012).

Ebrahimi-Hosseinzadeh vd. (2016), tarafından yapılan çalışmada iki tip yanık yara tedavisinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmada, jelatin (GE) ve hyaluronik asit (HA) gibi iki doğal polimer kullanılarak çapraz bağlı

nanolif üretilmiştir. Malzemenin yapısında farklı oranlarda jelatin ve hyaluronik asit kullanılarak oldukça ince lifler üretilmiştir. In vivo uygulamalarda; Wistar albino sıçanlar üzerinde ikinci derece yanıklar oluşturularak, 14 gün sonra dermal bozunmanın düzeldiği gözlenmiştir. Yara kapanma yüzdeleri karşılaştırıldığında, işlem görmemiş kontrol grubuna ait değerin %65 olduğu buna karşın GE/HA kompozit nanolifli membranların ve ChitoHeal jelinin yara kapanma yüzdesi, sırasıyla %81,9 ve %77,8'e ulaştığı görülmüştür. Ayrıca, işlem sonrası 7. ve 14. günlerde histolojik parametreler değerlendirilerek, kontrol grubuna kıyasla ticari jel ve nanolifli gruplarda daha fazla epidermin oluştuğu tespit edilmiştir. Bu iki gruptaki enflamatuvar hücrelerin sayısı da kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu belirlenerek, bu durumun kontrol grubundaki gecikmiş iyileşmenin nedeni olabileceği belirtilmiştir (Ebrahimi-Hosseinzadeh vd., 2016).

Bayat ve arkadaşları (2019), gerçekleştirdikleri çalışmada, hayvan modelinde bromelain yüklü kitosan nanoliflerinin yanık yaralarının onarımındaki etkinliğini araştırmışlardır. Bromelain içeren kitosan nanolifleri, elektro lif çekim yöntemiyle üretilmiştir. Kitosan/bromelain nanoliflerinin yanık iyileştirici etkisi, 21 gün boyunca sıçanlarda indüklenen yanık yaralarında incelenmiştir. Tedavinin etkinliği, farklı zamanlarda yanık yara alanının küçültülmesi ve histolojik özellikler ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar test edilen hayvan modelinde kitosan/bromelain nanoliflerinin yanık cildi iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir (Bayat vd., 2019).

Fatehi ve Abbasi (2020)'nin aktardığı bir çalışmada, yanık yarası tedavilerinde kullanılmak üzere aloe vera jel içeren kitosan-PVA nanolifleri elektro lif çekim yöntemi ile üretimi gerçekleştirilmiştir. SEM görüntüleri, aloe vera jelinin konsantrasyonunun ağırlıkça %1'den %3'e çıkarılmasıyla nanoliflerin çapının azaldığını göstermiştir. Nanoliflerden salım özellikleri kapsamında aloe vera jel salınımı 24 saat boyunca incelenmiş, ilk 18 saatte jelin %90'ının salındığını göstermiştir. Ayrıca hidrofilitik ve mekanik özellikleri bakımından, nanoliflerin yara iyileşmesi ve yanıklar için iyi bir aday olduğu ifade edilmiştir (Fatehi ve Abbasi, 2020).

Hadisi vd. (2020), elektro lif çekim metodunu kullanarak, çekirdek-kabuk yapısından oluşan, biyouyumlu ve yanık yarası tedavisi için oldukça etkili antibakteriyel özelliklere sahip hyaluronik asit-ipek fibroin/çinko oksit (HA-SF/ZO) yara örtüsü üretimini gerçekleştirmişlerdir. Antibakteriyel araştırmalar, yara örtülerinin antibakteriyel aktivitelerinin, hem *E.coli* hem de *S.aureus*'a karşı ZO içeriğinin artmasıyla arttığını göstermiştir. In-vivo çalışmada gerçekleştirilen histopatolojik analiz, yara örtüsünün yanık yarasının iyileşmesini ve cilt yenilenmesini geliştirdiğini kanıtlamıştır. Ayrıca, elde edilen nanolifli yüzey ile tedavi edilen yanık bölgesinin diğer gruplara kıyasla inflamatuvar yanıtı azalttığı immünohistopatolojik boyama ile gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, elde edilen nanolifli yüzeylerin, yanık tedavisi için büyük bir potansiyel olduğu ortaya koyulmuştur (Hadisi vd., 2020).

Alotaibi ve arkadaşları (2022), yanık yara enfeksiyonlarının düzenlenmesi için biyouyumlu, antibiyotik yüklü polimer esaslı nanolifler geliştirmek ve yanık yara enfeksiyonlarının hızlı iyileşmesini kolaylaştırmak için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada, karagenan (CG), poliakrilonitril (PAN) ve pullulandan (PU) polimerleri kullanılarak neomisin (Ne) yüklü nanolifler elektro lif çekim yöntemi ile üretilmiştir. CG/PAN/PU/Ne nanolifleri yapısal olarak SEM, FTIR, XRD ve TGA analizleri ile karakterize edilmiştir. Daha sonra geliştirilen CG/PAN/PU/Ne nanoliflerinin yara iyileşme sürecine etkisi tavşanlar üzerinde incelenmiştir. SEM analizlerinde üretilen nanoliflerin yüzeyinin pürüzlü olduğu görülmüştür. TGA sonuçları, ilaç yüklü nanoliflerin, ilaçsız nanoliflere kıyasla daha kararlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. İlaç salım analizinde, nanoliflere yüklenen ilacın tamamının salımı 120-150 dakika arasında gerçekleştiği gözlenmiştir. Gram-negatif *Escherichia coli* ve Gram-pozitif *Enterococcus faecalis*'e karşı antibakteriyel aktivitelerinin sonuçları, CG/PAN/PU/Ne nanoliflerinin Gram-negatif bakterilere karşı daha fazla potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Hayvan deneyleri analizinde geliştirilen nanoliflerin pozitif ve negatif kontrol gruplarına göre daha hızlı bir iyileşme sağladığı görülmüştür. Nanolifler içerisinde ilaçlı yüklü form, en hızlı yara iyileştirme özelliği göstermiştir. Bunun sebebinin ise yanık yaralarının daha hızlı iyileşmesine yardımcı olan ilaç yüklü CG/PU/PAN nanoliflerinin antibakteriyel ve anti-inflamatuvar özelliği olabileceği belirtilmiştir. Çalışma

sonunda CG/PAN/PU nanoliflerinin, antibiyotikli ve antibiyotiksiz formda yara iyileşmesi için umut verici bir potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır (Alotaibi vd., 2022).

2.4. Yumurta Akı ve Albümin İçeren Nanolifler ile İlgili Çalışmalar

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, yumurta akı ve yumurta akının ana etken maddesi albümin ile nanolif üretimi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmakta olup, özellikle son yıllarda bu konu ile ilgili araştırmaların hız kazandığı görülmüştür.

Wongsasulak vd. (2010), farklı konsantrasyonlarda selüloz asetat ve yumurta akı karışımlarıyla hazırlanan çözeltilerden elektro lif çekim yöntemiyle nanolifler elde etmişlerdir. Saf yumurta akı çözeltisine ait özellikler (yüzey gerilimi vb.) elektro lif çekimi ile nanolif elde edilmesinin pek mümkün olmadığını göstermiştir. Çözeltiye selüloz asetat ve beraberinde yüzey aktif madde (Tween40) eklenmesi karışımlardaki elektrik iletkenliği ve yüzey gerilim değerlerinin düşmesine neden olmuştur. Bu sayede elektro lif çekimi ile nanolif oluşumu gerçekleştirilebilmiştir. Yumurta akı ilavesinin lif çekim performansını iyileştirdiği tespit edilmiştir. Elde edilen nanolifler SEM, TGA ve FT-IR analizleri ile karakterize edilmiştir. Çalışmada, doğal gıda biyopolimerlerinden (selüloz asetat ve yumurta akı) yenilebilir nanoliflerin üretilebildiği gösterilmiştir. Üretilmiş yenilebilir polisakkarit-protein kompozit nanoliflerin, paketlenmiş gıdaların güvenliğini ve kalitesini artırma potansiyeli nedeniyle gıda ambalaj malzemelerinde uygulama bulmasının beklendiği belirtilmiştir (Wongsasulak vd., 2010).

Rathna ve arkadaşları (2011), biyomedikal uygulamalara yönelik olarak PVA polimeri ile yumurta akını karıştırarak nanolifler elde etmişlerdir. Daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi yine saf yumurta akı ile nanolif üretilmeye çalışılmış ama başarılı olunamamıştır. Bu sebeple farklı konsantrasyonlarda PVA polimeri ile boncuksuz ve pürüzsüz nanolif üretimleri gerçekleştirilmiştir. Üretim öncesinde çözeltilerin viskozite ve elektriksel iletkenlik gibi çözelti özellikleri ölçülmüştür. Polimer konsantrasyonu arttıkça, viskozitenin arttığı öte

yandan yumurta akı miktarının artmasıyla da iletkenliğin artış gösterdiği tespit edilmiştir. Üretilen nanolifler TGA, XRD ve FT-IR analizleri ile karakterize edilmiştir. Çalışma sonunda, yumurta akı-PVA polimer karışımlarından elde edilen biyouyumlu nanoliflerin, doku mühendisliği, yapı iskeleleri, ilaç dağıtımı ve implantlar gibi biyomedikal uygulama potansiyeline sahip olabileceği belirtilmiştir (Rathna vd., 2011).

Zahedi ve Fallah-Darrehchi (2015) tarafından yapılan çalışmada, PVA/yumurta akı albümin/tetrasiklin hidroklorid esaslı nanolifler üretilmiştir. Geliştirilen malzemenin SEM, FTIR, DSC ve mekanik özellikler bakımından karakterizasyonu yapılmış, ayrıca in-vitro salım davranışları da incelenmiştir. Çalışma sonucunda; yumurta akı albümin etken maddesinin nanolifli malzemeden ani ilaç salınımında önemli bir role sahip olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda polimer çözeltilere yumurta akı albümini ilavesinin polimer çözelti özelliklerini geliştirdiği, lif çekim performansını artırdığı ve lif morfolojisini iyileştirdiği belirlenmiştir (Zahedi ve Fallah-Darrehchi, 2015).

Pawar vd. (2015), yaptıkları çalışmada yara iyileşmesi için yeni biyoaktif ve ısıya duyarlı nanolifler geliştirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada, poli(N-izopropilakrilamid), yumurta akı ve polikaprolakton (PNIPAM/PCL/EA) polimerleri kullanılmıştır. Çözeltilerden elektro lif çekim teknolojisi kullanılarak nanolifler elde edilmiştir. Nanoliflere ilaç olarak gatifloksasin hidroklorür (Gati) yüklenmiştir. Üretilen nanoliflere karakterizasyon kapsamında SEM, FT-IR, TGA ve XRD analizleri yapılmıştır. Gati içeren nanoliflerin salım davranışları analiz edilmiş ve ilk 10 saatte hızlı salım olduğu tespit edilmiştir. Gati içeren nanoliflerin, *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite sergilediği görülmüş, in vitro hücre canlılığı ve in vivo yara iyileşmesi ile uygun kontrollü ilaç salınımını desteklediği belirlenmiştir. In vivo yara iyileştirme çalışmasında üretilen nanoliflerin, kontrol grubuna kıyasla daha hızlı doku rejenerasyonu gösterdiği anlaşılmıştır (Pawar vd., 2015).

Mani ve Jaganathan'ın yaptığı çalışmada, PVA/yumurta akı esaslı nanolifler üretilerek; nanokompozit yapının yapısal karakterizasyonu ve pıhtılaşma testleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda yumurta akı ilavesinin nanolifli

malzemenin hidrofilitesini artırdığı, gecikmiş kan pıhtılaşması ve iyi kan uyumluluğu gösterdiği belirlenmiştir. Böylece söz konusu nanokompozit malzemenin kronik yara tedavilerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Mani ve Jaganathan, 2018).

Martín-Alfonso ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, yumurta albümin proteini yüklü PEO çözeltilerinin elektro lif çekim yöntemiyle üretimlerinde, farklı konsantrasyon ve pH koşullarındaki etkisini incelemişlerdir. Çalışmada, nanoliflerin morfolojisi, ısı özellikleri ve ıslanabilirlik ve reolojik özellikleri analiz edilerek, lif çekim performansı üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Reolojik sonuçlara göre PEO nanoliflerin üretiminde, yumurta akı albümini ilavesinin lif çekim performansını, lif morfolojisini iyileştirdiği ve termal özellikler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Martín-Alfonso vd., 2018).

Lu ve arkadaşları (2021), yaraların hızlı iyileşmesini sağlamak amaçlı PVA polimeri ile birlikte yumurta akı içeren bir yara örtüsü geliştirmişlerdir. PVA ve yumurta akını farklı oranlarda kullanarak elektro lif çekim yöntemi ile gözenekli ve pürüzsüz nanolifler elde etmişlerdir. Artan yumurta akı konsantrasyonunun lifleri kalınlaştırdığı da görülmüştür. Daha sonra karakterizasyon amaçlı SEM, XRD ve FT-IR analizleri yapılmıştır. Sitotoksikite testleri sayesinde geliştirilen hacimsel olarak 60:40 oranındaki yumurta akı:PVA nanoliflerinin biyouyumlu yapıda olduğu da kanıtlanmıştır. Çalışmada hayvan deneyleri de gerçekleştirilmiş olup, bu sayede geliştirilen bu nanolifli yüzeyin yara iyileşmesini ve cilt yenilenmesini önemli ölçüde artırdığı kanıtlanmıştır (Lu vd., 2021).

Patel vd. (2021), tarafından yapılan çalışmada hücre uyumluluğu için stabilite ve hidrofiliği artırmak ve doku rejenerasyon uygulama potansiyellerini değerlendirmek için PCL, PLA ve yumurta albümini kullanılarak nanolifli yüzey elde edilmiştir. Nanolifli yüzeyler morfolojik olarak değerlendirildiğinde, 250-400 nm çaplarında pürüzsüz lifler elde edildiği görülmüştür. Ayrıca albümin konsantrasyonundaki artışla temas açısı düşmüş ve hidrofilitede artış olduğu da tespit edilmiştir. Çalışmada yapılan sitotoksikite testi, hücre proliferasyonu, hemoliz ve antibakteriyel analizlerin olumlu sonuçları, geliştirilen albümin

içerikli nanolif yüzeylerin doku rejenerasyonu için uygun olduğunu ortaya koymuştur (Patel vd., 2021).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Yara örtüsünün süper emici yapıdaki birinci katmanını üretmek için PAA (450.000 M_v) polimeri kullanılmış olup, polimerin çözünmesi için solvent olarak etanol ve saf su tercih edilmiştir.

Nanolifli yara örtüsünün ikinci katmanında, esnek, mekanik dayanımı yüksek ve hidrofobik PCL (80.000 M_n) polimeri ile kloroform (>%99,5) ve DMF (susuz, %99,8) solventleri kullanılmıştır. Nanolifli yüzey üretiminde ikinci katmana ait çözeltiye, yanık yaralarının iyileşmesini desteklemek amaçlı etken madde olarak yumurta akı tozu veya yumurta akı albümini tozu (%62-88) eklenmiştir.

In-vitro salım testlerinde tampon çözelti olarak fosfat tamponu (PBS) (pH 7,4) kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan PAA ve PCL polimerleri, kloroform, DMF ve etanol solventleri, yumurta akı ve albümin tozları ve PBS tampon çözeltisi Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD) firmasından satın alınmıştır.

Antimiktobiyal aktivite testleri için *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri ve *Candida albicans* mantarı kullanılmıştır.

In-vivo deneyler için Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (HÜDAL)'nda yetiştirilen Wistar Albino (300-400 gr) cinsi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanların anestezi için Ketazol (%10 10 cc.) ve Rompun (25 cc.) uygulanmıştır. Kontrol grubu için kullanılan ticari yanık yara örtüsü olarak Agnigel⁺ marka hidrojel yanık yara örtüsü kullanılmıştır. Diğer kontrol grupları için ise Serum Fizyolojik(SF) ve Dexpanthen (%5) marka yanık kremi temin edilmiştir.

3.2. Yöntem

Bu tez çalışmasında, iki katmandan oluşan nanolifli yara örtüsü tasarımı, üretimi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra üretilen nanolifli yüzeylerin in-vitro salım davranışları ve antimikrobiyellik aktivite analizleri gerçekleştirilmiştir. Son olarak ise geliştirilen nanolifli malzemenin yanık yarası iyileştirici performansının belirlenmesi amacı ile deney hayvanları üzerinde in-vivo çalışmalar yapılmıştır.

Deneysel çalışmalarda öncelikle gerek lif çekim performansı, gerekse lif morfolojisi bakımından optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra ise elektro lif çekim yöntemi ile nanolif üretiminde, lif çekim performansı ve lif morfolojisi ile yakından ilişkili olan iletkenlik, yüzey gerilimi ve viskozite gibi çözelti özellikleri belirlenmiştir (Cengiz Çallıoğlu ve Kesici Güler, 2020).

Nanolifli yara örtüsü üretiminde ilk katman için PAA esaslı süper emici nanolifli tabaka optimum koşullarda üretilmiş ve sonrasında çapraz bağlanmıştır. Çapraz bağlama çalışmalarında ısı ile fiziksel çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır ve suda çözünürlüğü önlenmiştir. Çapraz bağlama ile ilgili detaylı bilgiler bu bölümde verilmiştir. Yara örtüsünün bu katmanı, yara eksudasını emme özelliği bakımından önemlidir. Daha sonrasında ise çapraz bağlı süper emici PAA nanolifli tabakanın yüzeyi, farklı konsantrasyonlarda yumurta akı veya albümin içeren PCL esaslı nanolifler ile kaplanarak ikinci katman oluşturulmuştur. Yumurta akı ve albümin içeren PCL esaslı nanoliflerin üretiminde de yine optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.

Optimizasyon çalışmaları tamamlanıp nanolif üretimleri gerçekleştirildikten sonra PCL esaslı nanoliflerin, SEM, FT-IR, TGA, DSC, DTG ve XRD analizleri ile morfolojik, kimyasal ve termal açıdan karakterizasyonları tamamlanmıştır. Daha sonra üretilen nanoliflerden etken maddenin salım performansı belirlenmiş ve antimikrobiyal aktivite analizi gerçekleştirilmiştir. Optimizasyon çalışmaları yapıp, karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra, iki katmanlı nanolifli yüzeylere su buharı geçirgenlik analizi yapılmıştır. Tez çalışmasının son aşamasında, iki katmanlı üretilen nanolifli yüzeylerin, deney

Birinci Katman Nanolif Üretimi

Etanol
PAA
Saf Su

Şırınga Çözelti İğne Jet

Pompa

Taylor Konisi

Yüksek Voltaj

Toplayıcı Plaka

Elektro Lif Çekim Düzeneği

Çapraz Bağlama

İkinci Katman Nanolif Üretimi

Kloroform:DMF
PCL
Protein

Şırınga Çözelti İğne Jet

Pompa

Taylor Konisi

Yüksek Voltaj

Toplayıcı Plaka

Elektro Lif Çekim Düzeneği

Hayvan Deneyi

PAA

PCL

Protein

Yanık Yarası

Albumin İçeren Nanolifli Yara Örtüsü

Yumurta Akı İçeren Nanolifli Yara Örtüsü

SF

Dekspanten Krem

Ticari Hidrojel Yara Örtüsü

Yara Örtüsü Uygulaması

Bakteri

Hava

Nanolifli Yara Örtüsü

Deri

Yara

55

3.2.1. Çözelti hazırlama ve çözelti özelliklerinin belirlenmesi

Nanoliflerin elektro lif çekim yöntemi ile üretimi için öncelikle polimer çözeltinin hazırlanması gerekmektedir. İki katman olarak üretilen nanoliflerin her katmanı için farklı polimer, solvent ve etken madde konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Tüm çözeltiler oda sıcaklığında, manyetik karıştırıcıda, sabit hızda 24 saat karıştırılarak hazırlanmıştır.

Üretimi gerçekleştirilen nanoliflerin birinci katmanı için PAA konsantrasyonu ve solvent oranları Çizelge 3.1’de verilmiştir. PAA konsantrasyonu daha önceki çalışmalar dikkate alınarak ağırlıkça %5 olarak sabit tutulmuştur (Güler, 2019). Solvent oranları ise yapılan optimizasyon çalışmaları neticesinde belirlenmiştir.

Çizelge 3.1. Birinci katmana ait PAA konsantrasyonu ve solvent oranları

PAA Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	Solvent Oranları	
	Saf Su (ağırlıkça %)	Etanol (ağırlıkça %)
5	7	3

Üretilen nanoliflerin ikinci katmanı farklı konsantrasyonlarda YA veya AL etken madde içermektedir. İkinci katmana ait YA etken madde içeren çözeltilerin numune kodları ve içerikleri Çizelge 3.2’de verilmektedir.

Çizelge 3.2. İkinci katmana ait YA konsantrasyonları ve numune kodları

Numune Kodu	YA Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	PCL Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	Kloroform:DMF oranı (ağırlıkça %)
YA1	0	7	8:2
YA2	1	7	8:2
YA3	3	7	8:2
YA4	5	7	8:2
YA5	7	7	8:2
YA6	9	7	8:2

Farklı konsantrasyonlarda AL etken madde içeren ikinci katmana ait çözeltilerin numune kodları ve çözelti içerikleri Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. İkinci katmana ait AL konsantrasyonları ve numune kodları

Numune Kodu	AL Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	PCL Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	Kloroform:DMF oranı (ağırlıkça %)
AL1	0	7	8:2
AL2	1	7	8:2
AL3	3	7	8:2
AL4	5	7	8:2
AL5	7	7	8:2
AL6	9	7	8:2

YA1 ve AL1 kodlu numuneler herhangi bir etken madde içermeyen sadece PCL polimeri kullanılarak elde edilmiş eş çözeltilerdir. YA etken maddesi içeren 5 adet çözelti ve AL etken maddesi içeren 5 adet çözelti olmak üzere toplamda 11 çözelti nanolif üretmek amacıyla hazırlanmıştır.

Nanolif üretimi için hazırlanan çözeltilerin karakteristik özelliklerini ortaya koymak için iletkenlik, viskozite, yüzey gerilimi ve yoğunluk gibi özellikleri belirlenmiştir. Polimer çözeltilerin ilk olarak Selecta CD 2005 cihazıyla iletkenlikleri ölçülmüştür. Daha sonra Lamy Rheology, B-One Touch Screen cihazıyla 5 s^{-1} kayma hızında viskoziteleri tespit edilmiştir. Çözeltilerin DuNöy Halkası metodu ile yüzey gerilimi ve yoğunluk özellikleri Biolin Scientific Sigma 702 cihazıyla ölçülmüştür. Çözelti özelliklerinin ölçümleri yapılan cihazlar Şekil 3.2'de verilmiştir.



(a)



(b)



(c)

Şekil 3.2. Çözelti özelliklerinin ölçümleri yapılan cihazlar; (a) iletkenlik ölçer, (b) viskozimetre, (c) yüzey gerilimi ölçme cihazı

Çözelti iletkenliği, elektro lif çekim yönteminde düzgün liflerin elde edilebilmesi için gereken önemli bir parametredir. İletkenlik, kullanılan polimere, solvante ve etken madde cinsine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Artan iletkenlikle birlikte lif çaplarının azaldığı bilinmektedir. Bunun yanında, iletkenliğin azalması, elektriksel alandaki jetin yeterince uzayamamasına neden olur. Bunun sonucu olarak da düzensiz lifler ve boncuklu yapılar meydana gelir (Bhardwaj ve Kundu, 2010).

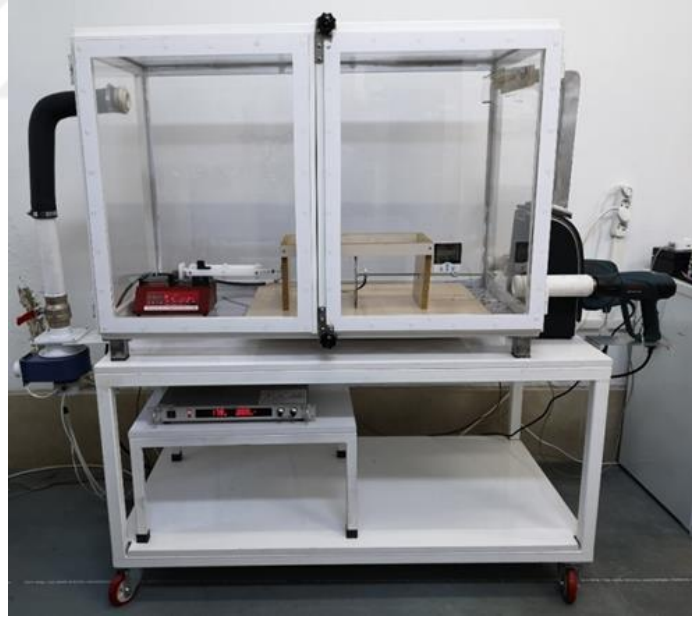
Viskozite, elektro lif çekim yöntemi ile oluşan liflerin inceliğini ve yapısını etkilemektedir. Çok düşük ve çok yüksek viskoziteye sahip çözelti ile lif elde etmek mümkün olmayabilir. Viskozitenin düşük olduğu durumda, yüzey geriliminin baskın etkisi olur ve boncuk oluşumu meydana gelir (Doshi ve Reneker, 1995). Viskozite arttıkça boncukların yapısı küresel şekilden, iç yapısına benzer bir şekle doğru değişir. Bu değişim düzgün bir lif yapısı oluşuncaya kadar aşamalı olarak devam eder (Ramakrishna vd., 2005). Viskozitenin yüksek olduğu durumlarda ise, polimerin zincir karmaşıklığı artarak elektro lif çekim yönteminde sürekli jet oluşumu meydana gelir (Üstündağ ve Karaca, 2009).

Çözelti özelliklerinden, elektro lif çekim yöntemini etkileyen diğer bir parametre ise yüzey gerilimidir. Elektro lif çekim yönteminde lif üretilebilmesi için uygulanan voltajın (elektrostatik kuvvetin) çözeltinin yüzey gerilimini aşması

gerekmektedir. Bu sebeple çözeltilerin yüksek yüzey gerilimine sahip olması istenmez. Yüzey geriliminin yüksek olması, lif çekim performansını düşürerek boncuklu yapıların oluşmasına neden olur. Düşük yüzey gerilimine sahip çözeltiler ile daha düzgün ve ince lifler elde etmek mümkündür (Andrady, 2008; Bhardwaj ve Kundu, 2010).

3.2.2. Elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli yüzeylerin üretilmesi

Çalışmada nanolifli yara örtüsü üretimi için polimer ve etken madde içeren çözeltilerden yatay pozisyonda, atmosfer kontrollü, laboratuvar ölçekli, iğneli elektro lif çekim cihazı kullanılmıştır. Güç kaynağı olarak Matsusada Precision Inc. (Kusatsu, Japan) cihazı ve besleme pompası olarak New Era Pump Systems (Farmingdale, NY, USA) cihazı kullanılmıştır. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Nano Tekstil Laboratuvarında bulunan Şekil 3.3'de görülen düzeneğe gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.3. Elektro lif çekim düzeneği (Cengiz Çallıoğlu ve Kesici Güler, 2019)

Üretim prosesinde, önceden hazırlanmış polimer çözeltiler 5 mL'lik şırıngaya alınmış ve şırınga besleme pompası üzerindeki düzeneğe yerleştirilmiştir. Besleme pompası uygun değere getirilerek besleme işlemi başlatılmıştır. Daha sonra üretilen nanolifleri toplamak üzere alüminyum folyo 15x15 cm

ebatlarında kesilerek mıknatıslarla toplama levhasına yerleştirilmiştir. Sonrasında iğne ucu ile toplama yüzeyi arasındaki mesafe ayarlanmıştır. Son olarak uygulanacak voltaj değeri ayarlanmış ve üretime geçilmiştir.

Çalışma süresince, PAA içeren birinci katman için uygulanan elektro lif çekim proses parametreleri ile PCL ve protein etken maddeleri içeren ikinci katman için uygulanan proses parametreleri Çizelge 3.4’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Çizelge 3.4’de verilen parametreler tüm üretim sürecinde sabit tutulmuştur.

Çizelge 3.4. Elektro lif çekim işleminde uygulanan proses parametreleri

	Voltaj (kV)	Elektrotlar arası mesafe (cm)	Besleme Hızı (mL/h)	Rutubet (%)	Sıcaklık (°C)
1. Katman	14	22 ($\pm 0,5$)	0,6 ($\pm 0,05$)	32 (± 2)	23 (± 1)
2. Katman	20	18 ($\pm 0,5$)	0.3 ($\pm 0,05$)	47 (± 2)	25 (± 1)

3.2.3. PAA içeren nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması

Yanık yara eksüdasını emmesi için birinci katman olarak üretilen PAA esaslı nanolifler, polimerik yapısı nedeniyle suda çözünmektedir. Bu nedenle suya dayanımının artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. PAA’nın çapraz bağlanma işlemi için toksik olmaması, daha güvenli olması, ucuz olması ve çapraz bağlama işleminden sonra minimum doku reaksiyonu gibi özellikleri nedeniyle ısıyla fiziksel çapraz bağlama işlemi tercih edilmiştir (Tekin, 2020).

Üretilen PAA nanolifler Miprolab marka etüvde 155 °C sıcaklık ve 8 saat sürede ısıya maruz bırakılmış ve suya dayanımları artırılmıştır. Çapraz bağlanan nanolifli yüzeyler 24 saat boyunca oda sıcaklığında saf su içerisinde bekletilmiş ve çözünme durumu gözlenmiştir.

3.2.4. Nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

Çalışmanın bu bölümünde, üretilen PCL esaslı nanolifli yüzeyler morfolojik, kimyasal ve termal açıdan karakterize edilmiştir. Morfolojik açıdan Taramalı

Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri alınmış ve analiz edilmiştir. Kimyasal açıdan Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometre (FT-IR) ve X-Işını Kırınımı (XRD) analizleri gerçekleştirilmiştir. Termal açıdan ise Termogravimetrik (TGA) analizi ve Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi yapılmıştır. Bu analizler dışında nanolifli yüzeylere, su buharı geçirgenlik analizi ve in-vitro salım analizi de uygulanmıştır.

3.2.4.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Üretilen nanolifli yüzeylerin lif morfolojilerini analiz etmek için FEI Quanta 250 FEG Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile x1000 ve x10000 kat büyütmelede görüntüler elde edilmiştir. Elde edilen görüntülerin analizi ImageJ programı ile her bir numunenin farklı bölgelerinden 100 farklı lifin çapı ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Lif çaplarının değerlendirilmesi için lif çapı dağılım histogramları oluşturulmuştur. Daha sonra aşağıdaki formüller ile sayıca ve ağırlıkça ortalamalar hesaplanmış ve lif çapı üniformite katsayısı tespit edilmiştir.

$$A_n = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \text{ (sayıca ortalama)} \quad (3.1)$$

$$A_w = \frac{\sum n_i d_i^2}{\sum n_i d_i} \text{ (ağırlıkça ortalama)} \quad (3.2)$$

d_i : lif çapı n_i : lif sayısı

Bu hesaplamalarda, ağırlıkça ortalamanın sayıca ortalamaya oranı (A_w/A_n) lif çapı üniformite katsayısını vermektedir. Bu katsayı 1 değerine ne kadar yakınsa lifler o kadar üniform anlamına gelmektedir (Cengiz ve Jirsak, 2009).

3.2.4.2. Fourier dönüşümü kızılötesi spektrofotometre (FT-IR) analizi

Infrared (IR), diğer adıyla Kızılötesi spektroskopisi, malzemenin moleküllerindeki kimyasal bağların titreşim frekanslarını ölçerek, molekülün fonksiyonel grupları hakkında bilgi veren bir analiz yöntemidir. Fourier

dönüşümü (FT) ise, bir sinyalin frekans düzlemine aktararak özelliklerinin incelenmesine yardımcı olan matematiksel bir dönüşümdür. FT-IR spektroskopisi yönteminde, analizi yapılan maddeden elde edilen frekanslar, Fourier dönüşümü kullanılarak sayısal işaretlere dönüştürülür ve frekans ortamında spektrum görüntüsü elde edilir (Serdengeçti, 2019).

PCL polimeri, YA ve AL etken maddeleri ve bunlardan elde edilen nanoliflerin kimyasal yapılarının belirlenebilmesi ve nanoliflerdeki polimerin ve etken maddelerin varlığının kimyasal olarak tespiti amacıyla FT-IR analizi gerçekleştirilmiştir. Numunelerdeki kimyasal değişimlerin incelenmesi Süleyman Demirel Üniversitesi TEKNOKENT'inde bulunan Perkin Elmer Spectrum BX model cihaz ile 400-4000 cm^{-1} dalga boyları arasında 2 cm^{-1} çözünürlükte yapılmıştır.

3.2.4.3. Termogravimetrik (TGA) analizi

TGA analizi, malzemenin ağırlığındaki değişim oranını, zamanın veya sıcaklığın bir fonksiyonu olarak araştıran bir tekniktir. Uygulanan sıcaklıkla, malzemedeki termal stabilite ve bozunma özellikleri tespit edilir (Demirel, 2022).

PCL polimeri ve YA, AL etken maddeleri ve bu hammaddelerden elde edilen nanoliflerin termogravimetrik (TGA) analizi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi BİLTEKMER merkezi laboratuvarında bulunan EXSTAR SII TG/DTA 7200 cihazı kullanılarak yapılmıştır. Tüm numuneler, azot gazı ortamında 20 °C sıcaklıktan dakikada 10 °C'lik sıcaklık artışı ile 600 °C'ye kadar ısıtılmıştır. Elde edilen termogramlardan numunelerin, sıcaklık yükselmesine bağlı olarak gelişen ağırlık kaybı ve bozunma sıcaklıkları belirlenmiştir.

3.2.4.4. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizi

DSC analizi, bir malzemenin ısı kapasitesinin sıcaklıkla değişimini inceleyen bir termal analiz tekniğidir. DSC yönteminde test edilen numune ve referansın

sıcaklığını artırmak için gerekli olan ısı miktarı, sıcaklığın zamana bağlı fonksiyonu olarak ölçülmektedir. Numune ve referans, test boyunca aynı hızda ısıtılarak, numunenin ve referansın üzerindeki ısı akışının hızı ölçülür ve karşılaştırılır (Sepe, 1997; Çakman, 2016).

PCL polimeri, YA ve AL etken maddeleri ve nanoliflerin, camsı geçiş, erime ve bozunma sıcaklıkları gibi termal özelliklerini tespit etmek için Perkin Elmer, DSC 4000 cihazı ile DSC analizi gerçekleştirilmiştir. Analizler Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi BİLTEKMER merkezi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Numuneler -50 °C sıcaklıktan başlanarak 250 °C sıcaklığa kadar dakikada 10 °C'lik kademeli bir sıcaklık artışı uygulaması ile azot gazı ortamında ısıtılmıştır (Dalkıranoglu, 2011).

3.2.4.5. X-Işını kırınımı (XRD) analizi

X-ışını difraksiyonu, materyallerin kristallografik özelliklerinin ve içerdikleri fazların belirlenmesini sağlayan bir analiz yöntemidir (Anonim, 2020). X-Işını Kırınımı (XRD) analizi ile çalışmada kullanılan polimerlerin, etken maddelerin ve nanoliflerin kristaliniteleri analiz edilmiştir. X-Işını Kırınımı (XRD) analizi, Süleyman Demirel Üniversitesi Yenilikçi Teknolojiler Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde (YETEM) bulunan Bruker D8 Twin cihazı ile 2 θ : 10-70° arasında Cu K α ışınması kullanılarak 1,54060 Å dalgı boyunda Bragg Brentano yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.5. Nanolifli yüzeylerden in-vitro salım analizi

Salım testleri için üretilen nanoliflerden belirli ağırlıklarda numuneler kesilip, tartılarak 150 mL PBS pH 7,4 çözeltisi içırsine koyulmuştur. PBS çözeltileri 37 °C 'de Heidolph marka Unimax 1010 çalkalamalı inkübatörde (Şekil 3.4) 180 rpm sabit hızda karıştırılmaya bırakılmıştır. Belirli sürelerde içırsinde nanolifli numuneler bulunan PBS çözeltilerinden 1 mL örnekler alınmış ve salım analizi yapılmıştır.



Şekil 3.4. Heidolph marka Unimax 1010 çalkalamalı inkübatör

YA ve AL içeren PCL esaslı nanoliflerin salım testleri Süleyman Demirel Üniversitesi Doğal Ürünler Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde (SUDUM) bulunan Şekil 3.5'de görülen Perkin Elmer marka Victor Nivo model cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

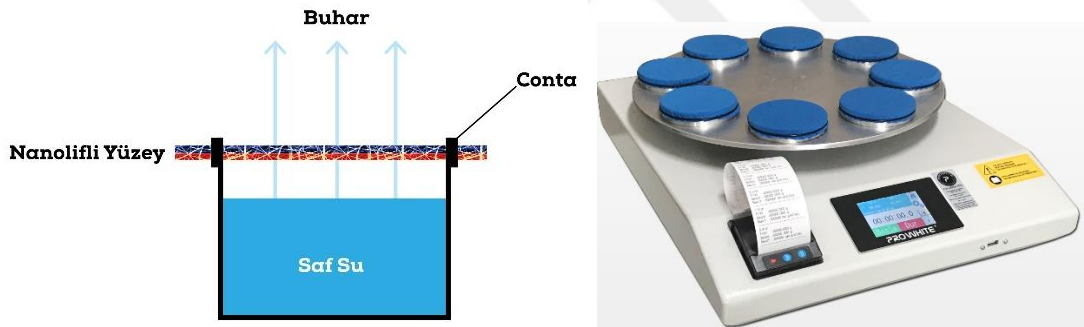


Şekil 3.5. Perkin Elmer marka Victor Nivo model salım analiz cihazı

Numunelerin salım testlerine geçilmeden önce YA ve AL etken maddelerden stok çözeltiler hazırlanmış ve bu çözeltilerin absorbans değerleri belirlenmiştir. Belirlenen absorbans değerlerinden kalibrasyon eğrisi çıkarılmış ve denklemi elde edilmiştir. Tüm numuneler 595 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

3.2.6. Su buharı geçirgenliği analizi

Su buharı geçirgenliği, malzemenin su buharını iletebilme yeteneğini göstermek için yapılmaktadır. Bu özellik, yara bölgesinin nemli tutulması ve ayrıca gereken nemin optimum düzeyde kalması açısından önemlidir. Çalışmada su buharı geçirgenliği ölçümü, Süleyman Demirel Üniversitesi Tekstil Mühendisliği bölümündeki Nano Tekstil Laboratuvarında bulunan Prowhite marka su buharı geçirgenliği ölçüm cihazı (Şekil 3.6) ile BS 7209 standardına göre yapılmıştır. Test yöntemi, buharlaşma esasına dayanmaktadır. Ölçüm kabının içerisine belirli bir miktar saf su koyulup, nanolifli malzeme ile temas etmeyecek şekilde bir miktar hava boşluğu bırakılmıştır. Daha sonra kabin üzerine ölçümü yapılacak nanolifli yüzey koyulup, conta ile nanolif yüzey sabitlenmiştir. Toplam 11 adet numunenin her birinden 3'er tekrar olacak şekilde su buharı geçirgenliği ölçülmüş ve bu değerlerin aritmetik ortalamaları hesaplanmıştır.



Şekil 3.6. Su buharı geçirgenliği ölçüm cihazı ve prensibi

3.2.7. Sterilizasyon

Yara örtüsü olarak üretilen nanolifli malzemelerin hayvan deneyleri üzerinde uygulamalarına geçmeden önce laminar akışlı kabinde UV sterilizasyonu yapılmıştır. Sterilizasyon işlemleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (YETEM) gerçekleştirilmiştir. Nanolifli malzemeler, kabin içerisinde bir saat bekletilmiş ve hayvan deneyleri uygulaması için hazır hale getirilmiştir. Hayvan deneylerinde kullanılacak her bir nanolifli numune, uygulamadan hemen önce sterilize edilmiş olup bir gün

boyunca hayvanlar üzerinde uygulanmıştır. Literatürdeki çalışmalar da göz önünde bulundurularak, laminar akışlı kabinde bir saatlik UV sterilizasyonunun uygun olduğu belirlenmiştir (Tort, 2016; Öztürk ve Akgüner, 2020).

3.2.8. Antimikrobiyal aktivite tayini

Yara örtüsü amaçlı üretilmiş nanoliflerin antimikrobiyal aktivitelerinin analizi, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Nanoliflerin antimikrobiyal aktiviteleri Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus*), Gram-negatif (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas*) bakteriler ve mantarlar (*Candida albicans*) ile disk difüzyon yöntemine göre belirlenmiştir. Disk difüzyon yöntemine göre; 0.5 McFarland bakteri yoğunluğuna sahip süspansiyonlardan 100 µl petri disklere yayılmış sonra 1x1 cm ebadında kesilen nanolifler petri kaplarına yerleştirilmiştir. Numune içeren petri kapları 37 °C'de 24 saat inkübe edilerek antimikrobiyal aktiviteleri tespit edilmiştir (Kesici Güler vd., 2019).

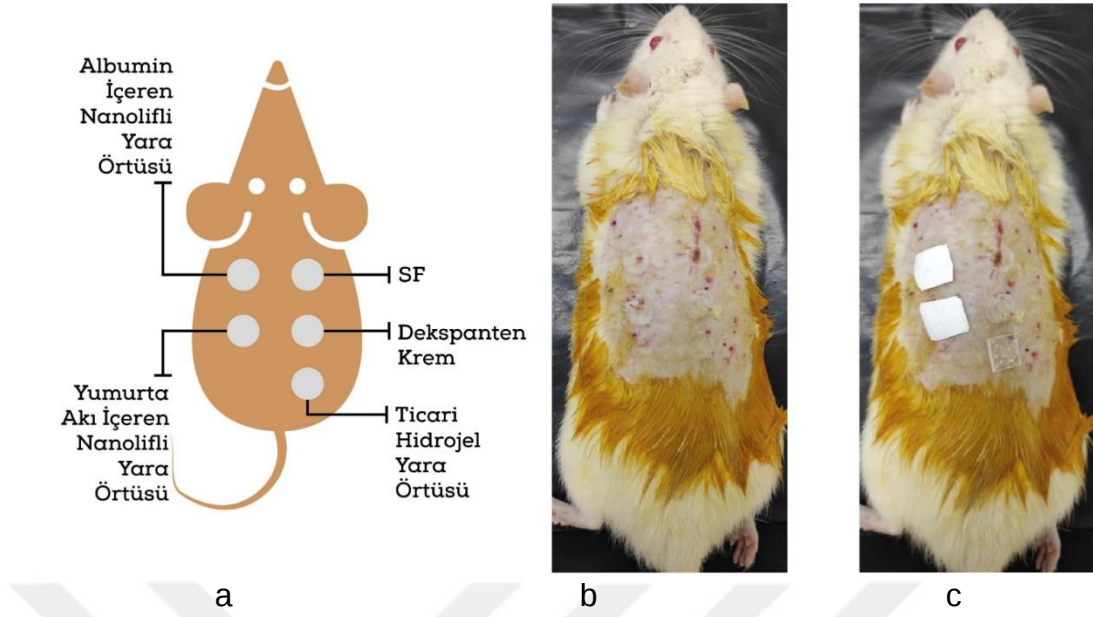
3.2.9. Nanolifli yara örtüleri ile hayvan deneyleri (In-vivo) uygulamaları

Çalışmanın bu bölümünde, optimum koşullarda üretilen ve karakterize edilen protein esaslı YA ve AL etken madde içeren nanoliflerin hücre gelişimini gözlemlemek ve 2. derece yanık yarası tedavisindeki etkilerini görmek için in-vivo uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Araştırma için, 8-10 haftalık (250-350 g) yetişkin erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlara uygulanacak olan deney protokolü, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. In-vivo deneyler, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (HÜDAL)'nda yapılmıştır. Sıçanlar, deney öncesi tel kafeslerde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sirkadiyen ritimde ve sıcaklığı 20-25°C olacak şekilde %50-60 nem ortamı şartlarındaki odada tutulmuşlardır. Yem ve su alımları serbest bırakılmış olup, tüm hayvanlar yanık modeli oluşturulmadan önce tartılmıştır. Çalışmada uygulanacak olan deney protokolü Çizelge 3.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. In-vivo deney grupları ve protokolü

Grup No	Sakrifikasyon Zamanı	Hayvan Sayısı	Yanık Modeli Uygulama Süresi (sn)
1	1. gün	8	20
2	7. gün	8	20
3	14.gün	8	20
4	21.gün	8	20

Hayvanlar randomize olarak, 4 grup olacak şekilde ayrılarak, her bir grupta 8 hayvan olacak şekilde alınmıştır. 12 saat aç bırakılan sıçanların anestezisi; subkutan yoldan 3 mg/kg dozunda verilen ksilazin HCL ve sonrasında yine subkutan uygulanan 90 mg/kg dozunda ketamin HCL ile sağlanmıştır. Anestezi sonrası sıçanların sırt bölgeleri, her iki tarafı içerecek şekilde tıraşlanmıştır. Polividin iyot ile temizlendikten sonra yanık oluşturmak amacı ile ağırlığı 42 gr, dairesel çapı 15 mm olan bir pirinç blok kullanılmıştır. Pirinç blok alaşımı %95 bakır, %5 çinko içermektedir. Pirinç blok 3 dakika kaynayan suyun içerisinde bekletildikten sonra, sıçanın sırtına ek basınç uygulamadan, sadece kendi ağırlığı ile dikey pozisyonda, 20 saniye boyunca temas ettirilerek, her bir sıçanın sırtında 5 adet 1cm²'lik alanlarda yanık oluşturulmuştur (Şekil 3.7a). Yanık alanlarının üzeri AL ve YA içeren nanolifli yara örtüleri ve ticari hidrojel yanık yara örtüsü ile örtülmüş, diğer iki yanık yarasına SF, Dexpanten krem uygulanmıştır (Şekil 3.7b).



Şekil 3.7. Sıçanın sırtında oluşturulan yanıkların şematik gösterimi (a), yanık yaraları (b) ve yara örtü uygulaması (b)

Yanık sonrasında tüm hayvanlar ringer laktatın intraperiyoneal verilmesiyle resuste edilmiştir ve her biri ayrı bir kafese koyularak, tüm gruplar makroskopik olarak yanık alanlarında renk değişikliği, şişme, bül oluşumu, kabuklanma, nekroz varlığı, skar dokusu ve kontraksiyon açısından günlük değerlendirilerek takip edilmiştir. İyileşme süreleri ve deri epitelizasyonu takip edilerek gözlenmiştir. 1., 7., 14. ve 21. günde deriden 0.5 mm sağlam deriyi de içerecek şekilde tam kat deri biyopsileri alınmıştır. Biyopsi ile birlikte aynı günlerde fotoğrafları çekilmiştir. Alınan deri örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk tamponlu formaldehit içerisinde tespit edilerek, hazırlanan bloklardan 4-5 µm kalınlıkta kesitler alınarak hematoksilin eozin (HE) ile boyanmıştır. HE boyalı kesitler ışık mikroskopunda incelenerek; histopatolojik incelemede; epidermal değişiklikler, epidermis-dermisteki değişiklikler, iltihabi hücreler, neovaskülarizasyon, damarsal değişiklikler, kollajen değişiklikler, fibroblast proliferasyonu ve pilosebace birimlerin hasarı değerlendirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Araştırma bulguları kapsamında, tez çalışmasından elde edilen optimizasyon çalışmaları, çözelti özellikleri, çapraz bağlama, morfolojik, kimyasal ve termal analizler, su buharı geçirgenliği, antimikrobiyal aktivite analizi, in-vitro salım ve in-vivo hayvan deneyleri ile ilgili tüm bulgular detaylı bir şekilde verilmiştir.

4.1. Optimizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Çalışmada üretimi gerçekleştirilen iki katmanlı nanolifli malzemenin esas üretimlerine geçilmeden önce; polimer, solvent ve etken madde için optimum konsantrasyon değerlerinin belirlenmesi için optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.

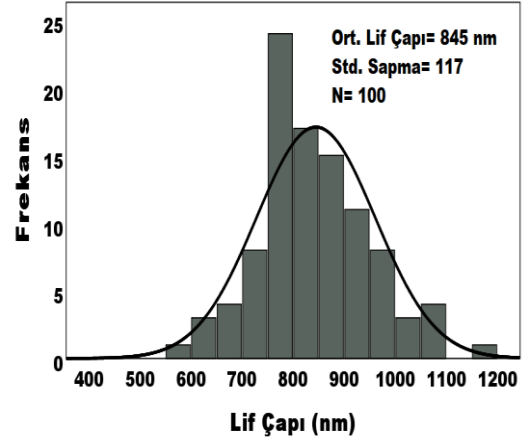
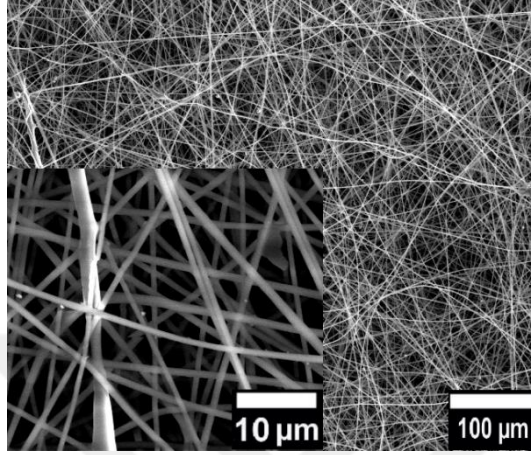
4.1.1. PAA polimer ve solvent optimizasyonu

Optimizasyon çalışmalarının ilk safhasında, PAA polimeri ile hazırlanan çözeltilerdeki solvent oranları tespit edilmeye çalışılmıştır. Çizelge 4.1’de, kullanılan solvent oranları ile birlikte çözeltilere ait iletkenlik, viskozite ve yüzey gerilimi özellikleri de verilmiştir.

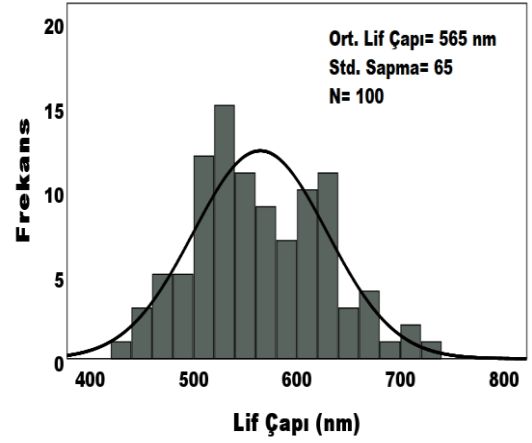
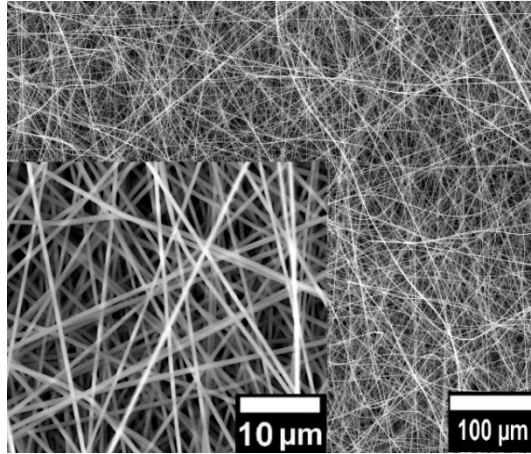
Çizelge 4.1. PAA çözeltisi hazırlamak için kullanılan solvent oranları ve çözelti özellikleri

Numune Kodu	PAA Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	Saf Su Oranı (ağırlıkça %)	Etanol Oranı (ağırlıkça %)	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Viskozite (mPa.s)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
PAA1	5	0	100	0,48	97	21,96
PAA2	5	10	90	4,23	145	23,49
PAA3	5	30	70	29,1	264	25,75
PAA4	5	50	50	89,4	341	28,22
PAA5	5	70	30	249	238	33,08
PAA6	5	90	10	762	71	41,28
PAA7	5	100	0	1253	47	44,24

Çözelti özellikleri belirlendikten sonra numunelerden elektro lif çekim yöntemi ile nanolifli yüzey üretimi yapılmıştır. Bu süreçte etanol ve saf suyun tek başına kullanıldıkları PAA1 ve PAA7 numunelerinden lif çekilememiştir. Diğer numunelere ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri Şekil 4.1’de verilmiştir.

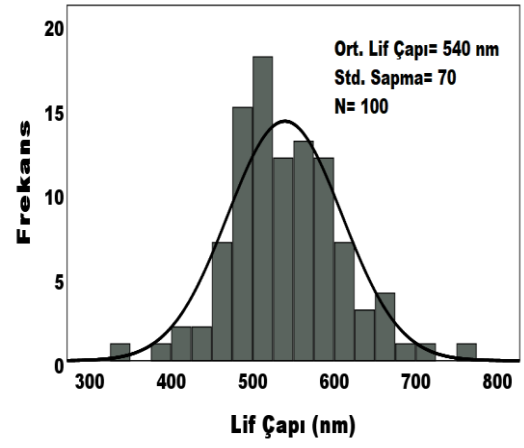
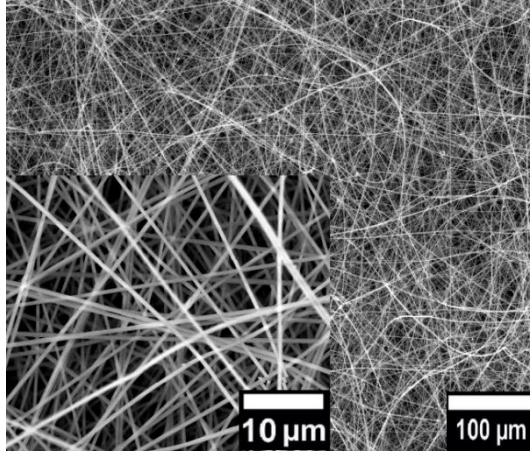


PAA2

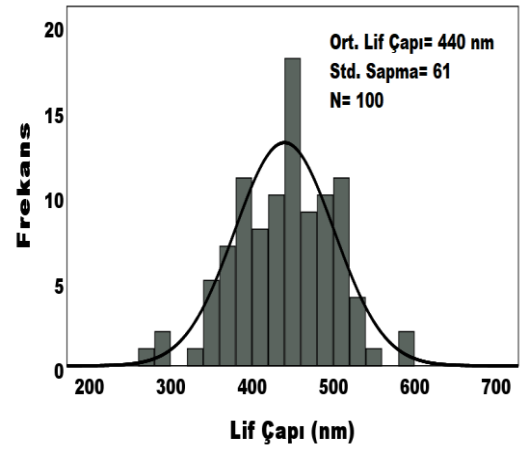
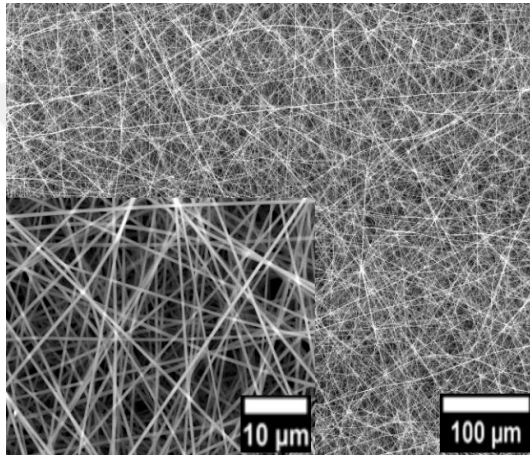


PAA3

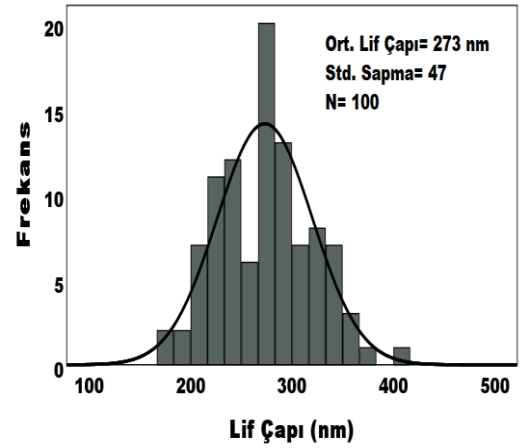
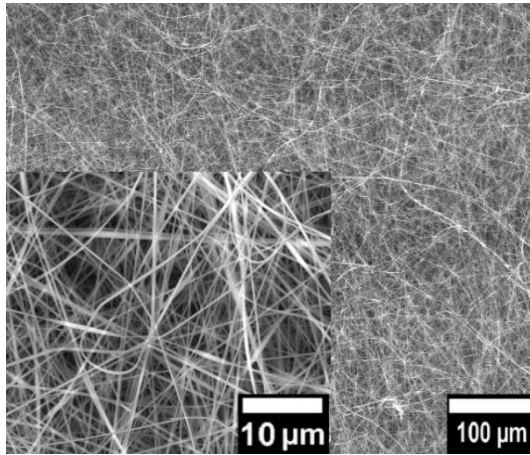
Şekil 4.1. PAA numunelerine ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri



PAA4



PAA5



PAA6

Şekil 4.1. PAA numunelerine ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri (Devam)

PAA polimeri ile nanolifli yüzey üretiminin optimizasyon çalışmalarında elde edilen veriler değerlendirildiğinde; PAA5 numunesi, lif morfolojisi, nanolifli

yüzey kalitesi ve lif çekim performansı açısından optimum numune olarak belirlenmiş ve tezin geri kalanında bu numune ile çalışılmaya karar verilmiştir. Optimum olarak seçilen PAA5 numunesinin iletkenlik değeri 249 ($\mu\text{S}/\text{cm}$), viskozite değeri 238 ($\text{mPa}\cdot\text{s}$) ve yüzey gerilimi 33,08 (mN/m) olarak belirlenmiştir.

4.1.1.1. PAA esaslı nanoliflere ait çapraz bağlama ile ilgili bulgular

PAA polimeri kimyasal yapısından dolayı suda çözünen bir polimerdir. Dolayısıyla PAA polimeri ile elde edilen nanoliflerin de suya dayanımları bulunmamaktadır. Tez çalışmasında yara örtüsü amaçlı kullanılan nihai ürünün yara sıvısını emmesi ve bu süreçte çözünmemesi gerekmektedir. Bu nedenle PAA polimerinden elde edilen nanoliflerin suya dayanımlarının artırılması için çapraz bağlama işlemi yapılmıştır. Kimyasallarla çapraz bağlama işlemi neticesinde oluşabilecek potansiyel toksik etkiyi ortadan kaldırmak için, literatür araştırmaları neticesinde, üretilen nanoliflere ısı ile fiziksel çapraz bağlama prosesi uygulanmıştır (Xiao vd., 2010; Lubasova vd., 2015; Bandeira vd., 2021).

Çapraz bağlama işlemi için nanolifler farklı sıcaklık ve sürelerde etüv içerisinde uygulamaya tabi tutulmuştur. Elde edilen optimizasyon çalışmalarına göre 155 °C sıcaklıkta, 8 saat boyunca çapraz bağlama işlemi uygulanan nanoliflerin suya dayanım testlerinde başarılı olduğu görülmüştür. Belirtilen süre ve sıcaklıkta etüvde işlem gören nanolifler suya dayanım testi için 24 saat boyunca oda sıcaklığında saf su içerisinde bekletilmiştir. Şekil 4.2’de 24 saat saf su içerisinde bekletilen PAA esaslı nanoliflerin görüntüsü bulunmaktadır. 24 saat suda bekleme sonrasında nanoliflerin renklerinin saydamlaştığı, su emme kapasitesinin artarak nanoliflerin kalınlaştığı ve hidrojel bir yapıya dönüştüğü Şekil 4.2’de görülmektedir. Sonuç olarak çapraz bağlama öncesi suya atıldığı anda eriyip, kaybolan PAA esaslı nanoliflerin, gerçekleştirilen çapraz bağlama sonrası 24 saat boyunca saf su içerisinde çözünmeyerek suya dayanıklı hale geldiği anlaşılmıştır.



Şekil 4.2. Çapraz bağlanmış PAA esaslı nanoliflerin 24 saat saf su içerisinde bekletilmesi sonrasındaki görüntüleri

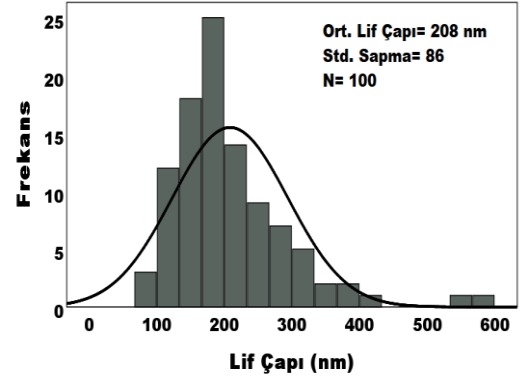
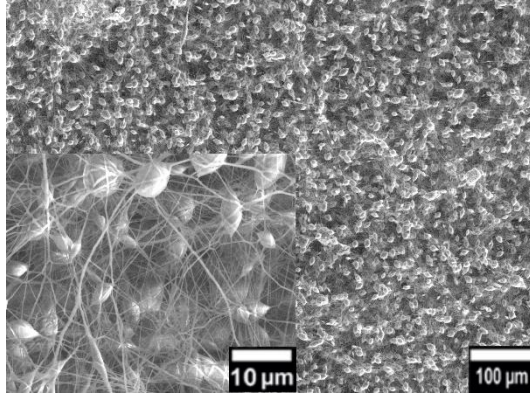
4.1.2. PCL polimer ve solvent optimizasyonu

Optimizasyon çalışmalarının ikinci aşamasında, hazırlanan çözeltilerdeki PCL polimer oranı ile birlikte çözeltilerdeki solvent oranları da tespit edilmeye çalışılmıştır. İlk olarak PCL polimer konsantrasyonu için optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu kapsamda Çizelge 4.2’de, kullanılan polimer konsantrasyonları ile birlikte çözeltilere ait iletkenlik, viskozite ve yüzey gerilimi bulguları da verilmiştir.

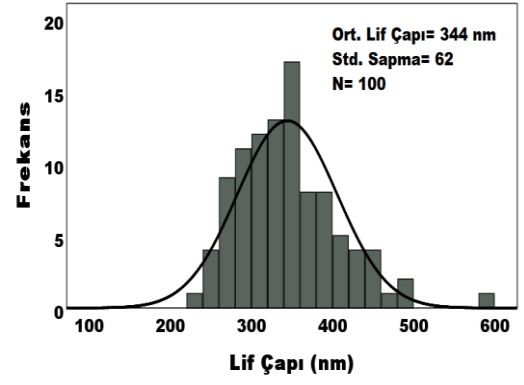
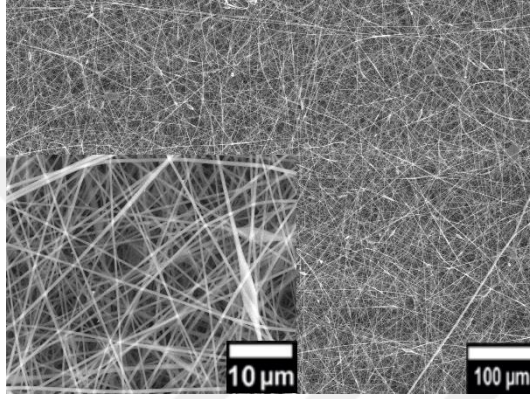
Çizelge 4.2. Farklı PCL konsantrasyonlarında hazırlanmış çözelti özellikleri

Numune Kodu	PCL Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	Kloroform:DMF Oranı	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Viskozite (mPa.s)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
PCL4	4	80:20	0,45	62	18,51
PCL5	5	80:20	0,29	106	18,58
PCL7	7	80:20	0,24	436	28,86
PCL9	9	80:20	0,28	917	20,97

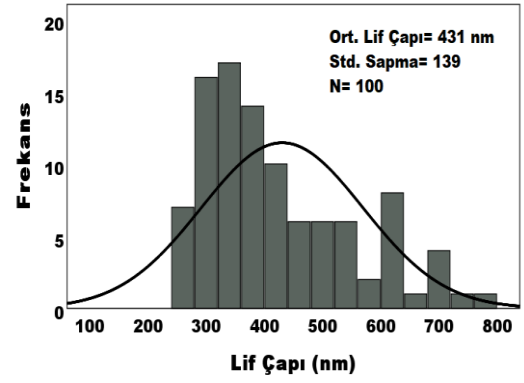
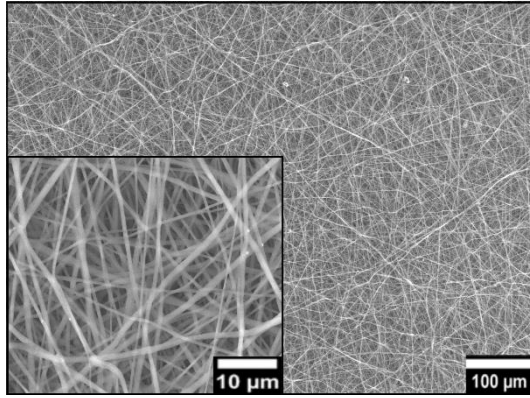
PCL polimer konsantrasyonuna ilişkin optimizasyon çalışmalarında üretilen nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri Şekil 4.3’te gösterilmektedir.



PCL4

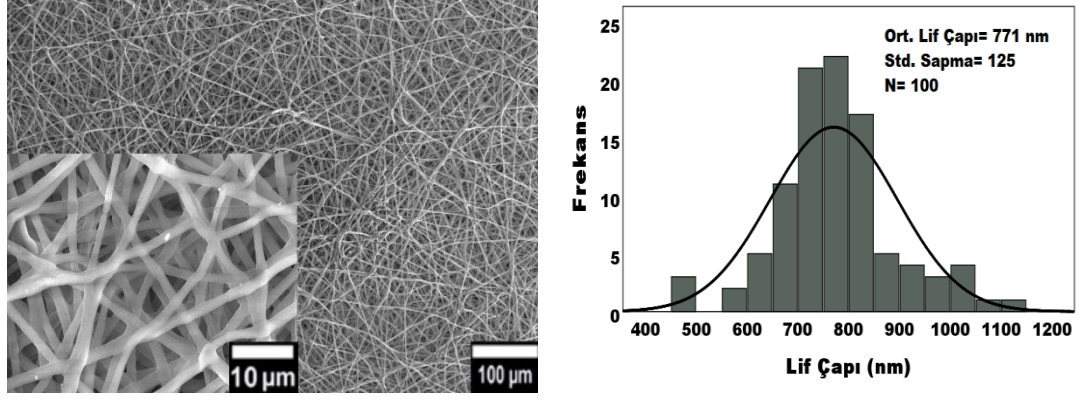


PCL5



PCL7

Şekil 4.3. PCL polimer konsantrasyonu optimizasyonuna ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri



PCL9

Şekil 4.3. PCL polimer konsantrasyonu optimizasyonuna ait SEM görüntüleri ve histogram grafikleri (Devam)

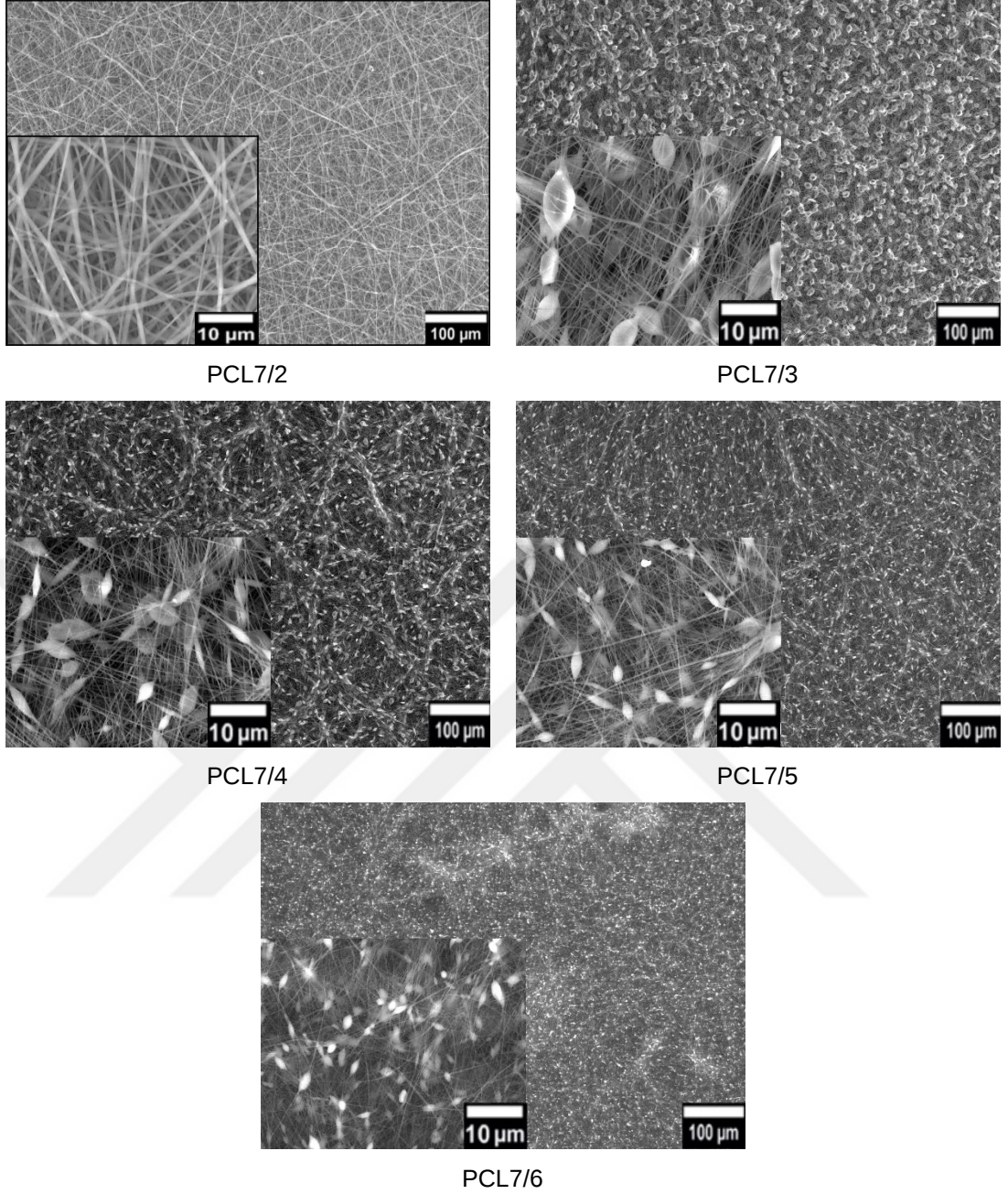
Şekil 4.3'teki SEM görüntüleri incelendiğinde %4 PCL konsantrasyonuna sahip nanoliflerde boncuklu yapıların oluştuğu, düzgün bir yüzey elde edilemediği açıkça görülmektedir. Diğer numunelerde ise düzgün ve pürüzsüz yüzeyler ve nanolifli yapılar üretilebilmiştir. Ortalama lif çaplarına bakıldığında ise %9 PCL konsantrasyonuna sahip numuneden elde edilen nanoliflerin oldukça kalın (771 nm) olduğu görülmektedir. %5 ve %7 konsantrasyona sahip PCL5 ve PCL7 kodlu numunelerde ise düzgün pürüzsüz ve ince lifler üretmek mümkün olmuştur. Lif morfolojisi, nanolifli yüzey yapısı ve lif çekim performansı açısından değerlendirildiğinde, %7 konsantrasyona sahip PCL7 numunesi optimum numune olarak tespit edilmiştir.

PCL polimeri ile gerçekleştirilen optimizasyon çalışmasının ikinci aşaması ise solvent oranlarının tespitine yöneliktir. PCL polimeri ile çözelti hazırlamak için kloroform ve DMF solventleri tercih edilmiştir (Luo vd., 2012; Narayanan, 2014). Kloroform ve DMF solventleri farklı oranlarda kullanılarak nanolifli yüzeyler elde edilmiş ve en ideal numuneye karar verilmiştir. Çizelge 4.3'te %7 PCL konsantrasyonunda farklı oranlarda solvent karıştırılarak hazırlanan çözeltilere ait değerler ile birlikte çözeltilerin iletkenlik, viskozite ve yüzey gerilimi özellikleri verilmiştir.

Çizelge 4.3. Farklı Kloroform:DMF oranlarında çözünmüş %7'lik PCL çözelti özellikleri

Numune Kodu	Kloroform:DMF Oranı	İletkenlik ($\mu\text{S/cm}$)	Viskozite (mPa.s)	Yüzey Gerilimi (mN/m)
PCL7/1	100:0	0,00	614	26,96
PCL7/2	80:20	0,24	436	28,86
PCL7/3	60:40	0,43	243	30,01
PCL7/4	40:60	0,81	171	18,41
PCL7/5	20:80	0,99	104	20,96
PCL7/6	0:100	0,60	74	21,30

Şekil 4.4'te farklı Kloroform:DMF oranlarında hazırlanan çözeltilerle elde edilen nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri bulunmaktadır. Üretim çalışmalarında saf kloroform solventi ile PCL esaslı nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilememiştir. Bu hususta, Çizelge 4.3'de de görüldüğü üzere elektro lif çekim performansı açısından önemli bir parametre olan iletkenlik değerinin sıfır olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.4. Farklı Kloroform:DMF oranlarında hazırlanan çözeltilerle elde edilen PCL nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri (x1000 ve x10000)

Şekil 4.4 incelendiğinde PCL7/2 numunesinin nano ağ yapısı kalitesinin yüksek olduğu, ince, pürüzsüz ve üniform liflerden oluştuğu görülmektedir. Diğer numelerde ise boncuklu yapılar, hem yüzeyde hem de liflerin yapısında görülmektedir. Bu sebeple tezin bundan sonraki kısmında ağırlıkça %7 PCL polimer konsantrasyonu ve ağırlıkça 80:20 karışım oranında Kloroform:DMF solventleri ile çalışılmaya karar verilmiştir.

4.2. PCL Çözelti Özelliklerine Ait Bulgular

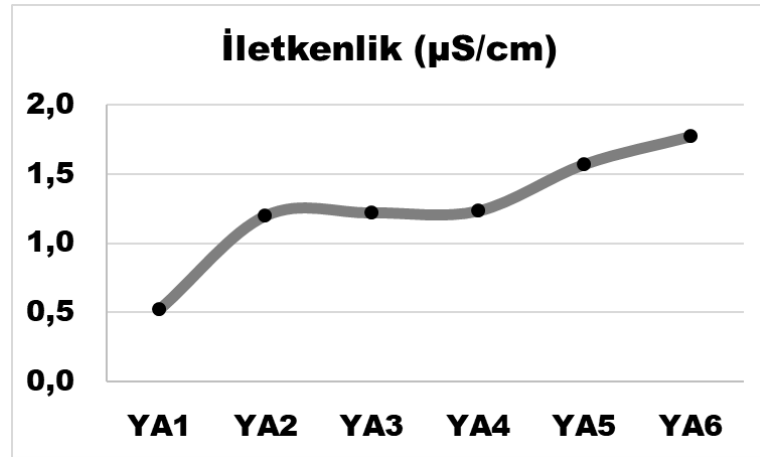
Tez çalışmasında nanolifli yüzeyler üretmek için hazırlanan ve içerisinde farklı konsantrasyonlarda yumurta akı ve albümin etken maddeleri bulunan PCL çözeltilerinin, iletkenlik, viskozite, yüzey gerilimi ve yoğunluk değerleri gibi özellikleri belirlenmiştir.

Çizelge 4.4'de yumurta akı içeren çözeltilere ait iletkenlik, viskozite, yüzey gerilimi ve yoğunluk gibi çözelti özellikleri bulunmaktadır.

Çizelge 4.4. Yumurta akı içeren numunelere ait çözelti özellikleri

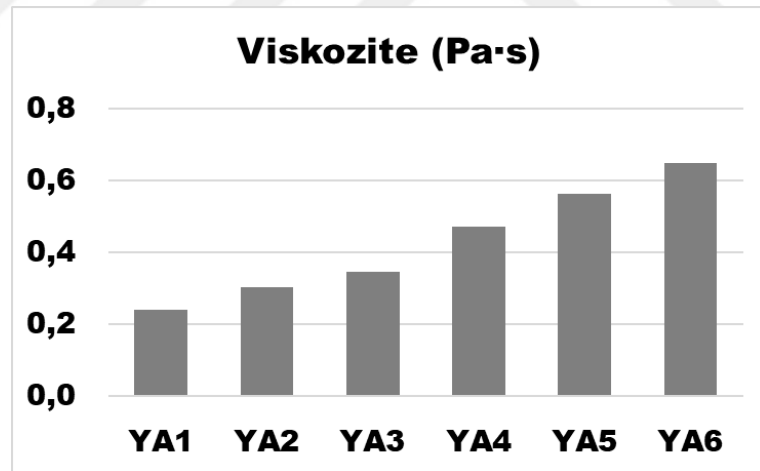
Numune Kodu	İletkenlik ($\mu\text{S/cm}$)	Viskozite (Pa·s)	Yüzey Gerilimi (mN/m)	Yoğunluk (kg/L)
YA1	0,52	0,24	30,05	1,31
YA2	1,20	0,31	26,60	1,31
YA3	1,22	0,35	28,18	1,31
YA4	1,23	0,47	29,29	1,30
YA5	1,57	0,56	30,06	1,29
YA6	1,77	0,65	30,76	1,30

Şekil 4.5'deki iletkenlik değerlerine ait grafik incelendiğinde YA1 kodlu içerisinde yumurta akı bulunmayan numunenin iletkenliğinin oldukça düşük olduğu görülmektedir. Diğer numunelerin değerlerine bakıldığında yumurta akı ilavesiyle iletkenlik değerinin belirgin bir şekilde arttığı ve elde edilen bu sonuçların literatür ile de uyumlu olduğu görülmektedir (Wongsasulak vd., 2010; Rathna vd., 2011). En yüksek iletkenlik değeri 1,77 $\mu\text{S/cm}$ ile yumurta akı konsantrasyonu en yüksek olan YA6 kodlu numuneye aittir.



Şekil 4.5. YA etken madde içeren PCL çözeltilerine ait iletkenlik grafiği

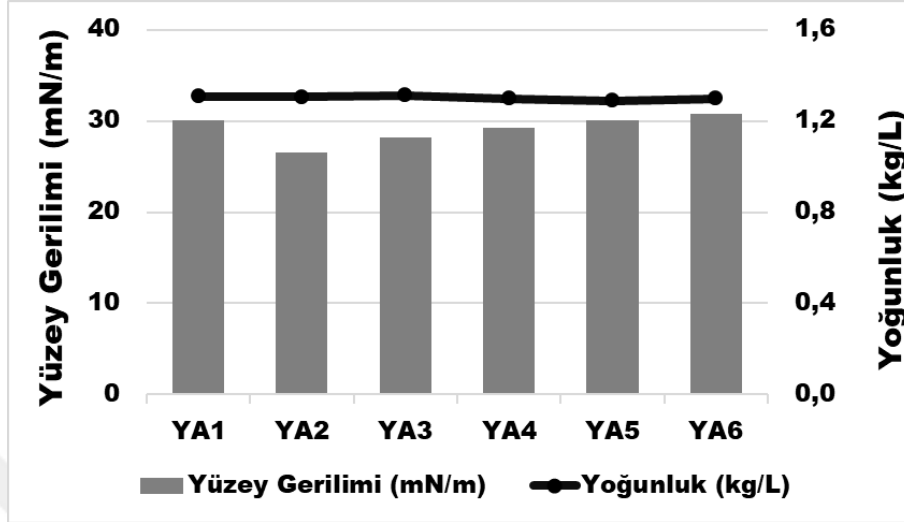
Şekil 4.6'daki grafik incelendiğinde yumurta akı ilavesinin viskoziteyi artırdığı görülmektedir. Saf PCL içeren YA1 kodlu numunenin viskozite değeri (0,24 Pa·s) en düşük değer olmakla birlikte, yumurta akı konsantrasyonu arttıkça viskozite değeri de artmıştır. YA6 kodlu numune 0,65 Pa·s değeri ile en yüksek viskoziteye sahiptir (Rathna vd., 2011).



Şekil 4.6. YA etken madde içeren PCL çözeltilerine ait viskozite grafiği

Şekil 4.7'deki grafik incelendiğinde; yumurta akı ilavesi ile yüzey geriliminin azaldığı görülmekte olup, yumurta akı konsantrasyonu arttıkça yüzey geriliminin yeniden arttığı belirlenmiştir (Wongsasulak vd., 2010). Sadece PCL ile hazırlanan çözeltinin (YA1) yüzey gerilimi 30,05 mN/m iken, YA2 kodlu numunede %1 yumurta akı ilavesi ile bu değer 26,6 mN/m olarak tespit edilmiştir. Ağırlıkça %7'lik yumurta akı konsantrasyonuna sahip YA5 kodlu

numunenin yüzey gerilimi değeri, YA1 kodlu numune ile oldukça yakındır. Sonuç olarak, yumurta akı konsantrasyonunun çözelti yüzey gerilimi özelliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı söylenebilir.



Şekil 4.7. YA etken madde içeren PCL çözeltilerine ait yüzey gerilimi ve yoğunluk grafiği

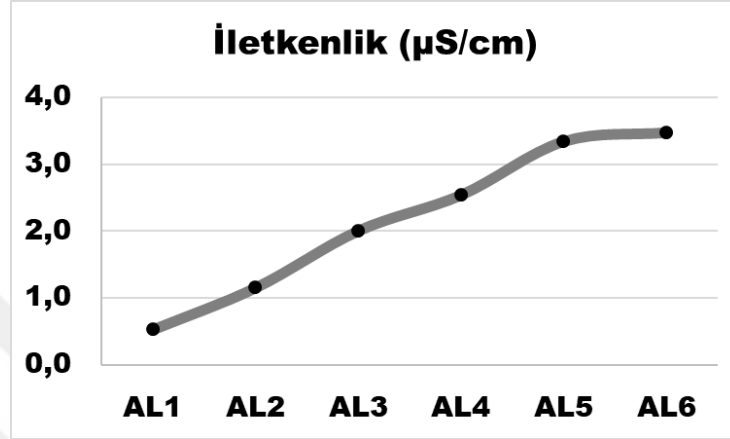
Ayrıca yoğunluk değerlerine bakıldığında yine numuneler arasında çok fazla bir farklılık olmadığı görülmektedir. Numunelerin yoğunluk değerleri 1,29 kg/L ile 1,31 kg/L arasında değişmektedir.

Çizelge 4.5’de farklı konsantrasyonlarda albümin içeren çözeltilerin iletkenlik, viskozite, yüzey gerilimi ve yoğunluk değerleri bulunmaktadır.

Çizelge 4.5. Albümin içeren PCL esaslı numunelere ait çözelti özellikleri

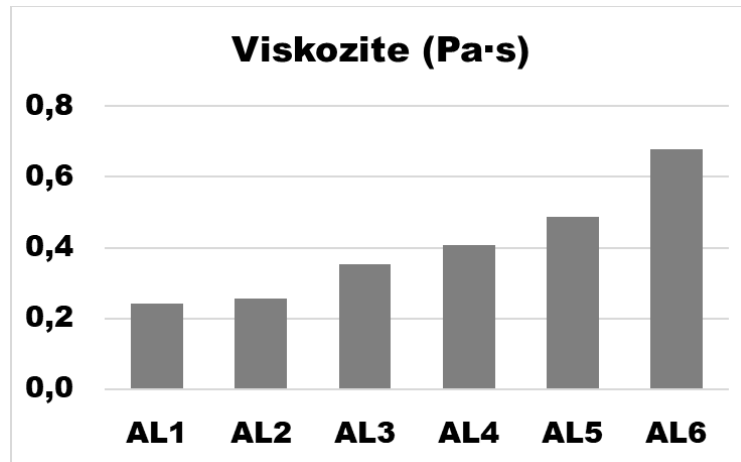
Numune Kodu	İletkenlik (μS/cm)	Viskozite (Pa·s)	Yüzey Gerilimi (mN/m)	Yoğunluk (kg/L)
AL1	0,52	0,24	30,05	1,31
AL2	1,15	0,26	26,75	1,33
AL3	2,00	0,35	27,72	1,31
AL4	2,53	0,41	28,86	1,31
AL5	3,33	0,49	29,29	1,31
AL6	3,47	0,68	30,31	1,31

Çizelge 4.5'deki albümin içermeyen AL1 kodlu numunenin iletkenlik değeri diğer numunelere kıyasla oldukça düşüktür. İletkenlik değerlerine ait grafik Şekil 4.8'de verilmiş olup, çözeltilere albümin eklenmesi ile çözeltinin iletkenlik değerinde artış olduğu ve bu artışın albümin konsantrasyonu artışı ile de devam ettiği görülmektedir (Ramakrishna vd., 2005).



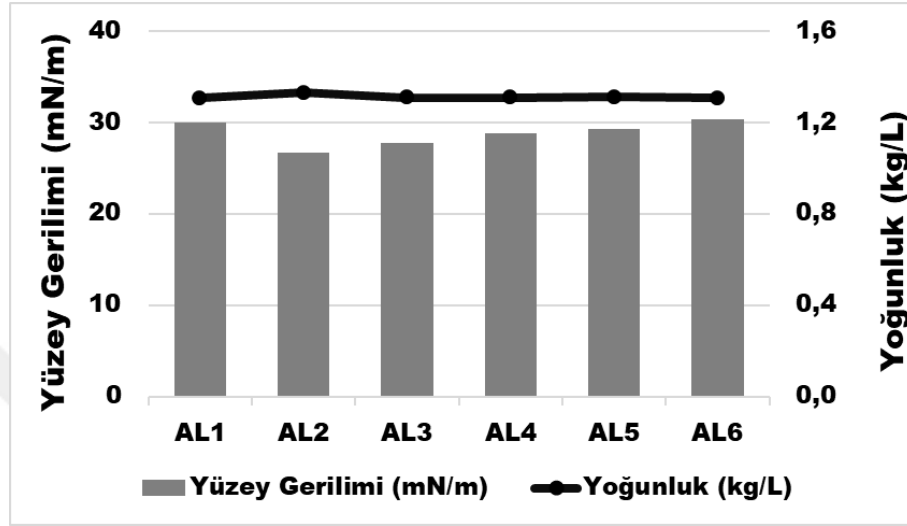
Şekil 4.8. AL etken madde içeren PCL çözeltilerine ait iletkenlik grafiği

Şekil 4.9'daki viskozite sonuçlarına ait grafik değerlendirildiğinde elektrik iletkenliğine benzer bir sonuç ile karşılaşılmıştır. Albümin ilavesi viskoziteyi artırmıştır ve ayrıca albümin konsantrasyonu arttıkça da viskozite artışının devam ettiği görülmüştür. En yüksek viskozite değerine (0,68 Pa·s) %9 oranında albümin içeren AL6 kodlu numune sahiptir (Martín-Alfonso vd., 2018).



Şekil 4.9. AL etken madde içeren PCL çözeltilerine ait viskozite ve yoğunluk grafiği

Şekil 4.10'daki yüzey gerilimi değerleri analiz edildiğinde, AL1 kodlu numuneye albümin ilave edilmesiyle ilk başta yüzey geriliminin azaldığı, daha sonra ise albümin konsantrasyonu arttıkça yüzey gerilim değerlerinin de arttığı görülmektedir. Elde edilen bu sonuç, yumurta akı etken maddesi ile benzerdir (Wongsasulak vd., 2010).



Şekil 4.10. AL etken madde içeren PCL çözeltilerine ait yüzey gerilimi grafiği

Şekil 4.10 incelendiğinde yoğunluk değerlerinin AL2 dışında tüm numunelerde aynı olduğu tespit edilmiştir. Albümin konsantrasyonunun yoğunluk üzerinde ise önemli bir etkisi olmadığı görülmektedir.

Yumurta akı ve albümin etken maddeleri ile hazırlanan çözelti özellikleri incelendiğinde her iki etken maddenin de benzer davranış sergilediği görülmektedir. Tüm çözeltilerin iletkenlik değerleri 0,52 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ile 3,47 $\mu\text{S}/\text{cm}$ arasında değişmekte olup, elektro lif çekim yöntemi için istenen değerlerin oldukça altındadır (Çallıoğlu ve Güler, 2020; Nekounam vd., 2021). İletkenlik değerlerinin bu kadar düşük olması, solvent olarak kullanılan kloroformdan kaynaklanmaktadır. Çözeltilerin hazırlanmasında büyük oranda kullanılan saf kloroform solventinin iletkenliği, 0,13 $\mu\text{S}/\text{cm}$ değerindedir (Sanatgar vd., 2012; Luo vd., 2012). Çözeltinin iletkenliği, iyon ilavesi ile artırılabilirdiği gibi ilaç veya protein etken maddeleri de çözündüğünde iyon oluşturmaktadır (Ramakrishna vd. 2005). Çözeltilerdeki YA veya AL etken madde ilavesi ile iletkenliğin artışı da, bu etken maddelerin çözelti içerisinde çözünerek iyon oluşturmamasından

kaynaklanmaktadır. Çözeltilerin iletkenlik, viskozite ve nispeten yüzey gerilimi değerleri, etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak artış göstermektedir (Rathna vd., 2011). Yoğunluk değerlerinde ise konsantrasyona bağlı bir değişim söz konusu değildir.

4.3. PCL Esaslı Nanolifli Yüzeylerin Karakterizasyon Bulguları

4.3.1. PCL esaslı nanoliflerin morfolojik analizi

Çalışmanın bu bölümünde farklı konsantrasyonlarda yumurta akı ve albümin içeren PCL esaslı nanoliflerin morfolojik analizleri için SEM görüntüleri alınmıştır. SEM görüntüleri aracılığıyla nanoliflerin ortalama lif çapı, minimum ve maksimum lif çapı, ağırlıkça ortalama, standart sapma ve lif çapı üniformite katsayıları hesaplanmıştır. Ayrıca lif çapı histogram eğrileri de oluşturulmuştur.

4.3.1.1. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflerin morfolojilerine ait bulgular

YA etken maddesi içerikli nanolifli yüzeylerin morfolojik analizlerinden elde edilen bulgular Çizelge 4.6'da verilmiştir.

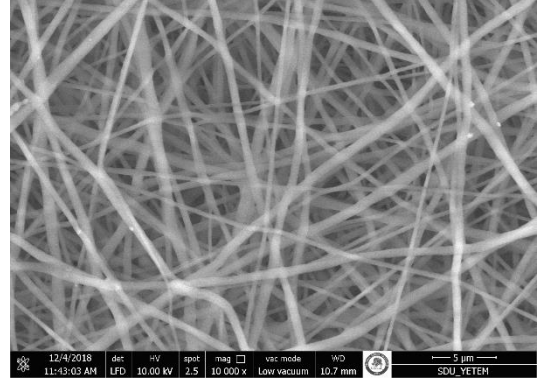
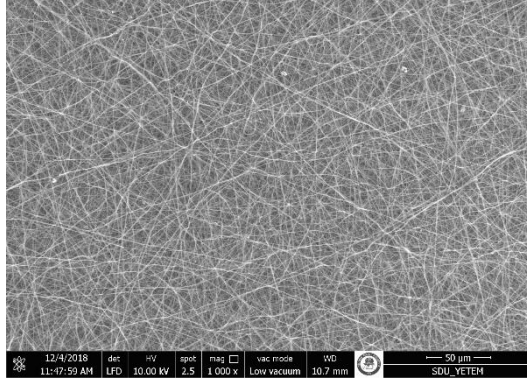
Çizelge 4.6. YA içeren nanoliflere ait morfolojik bulgular

Numune Kodu	YA Etken Madde Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	En Küçük Lif Çapı (nm)	En Büyük Lif Çapı (nm)	Sayıca Lif Çapı Ortalaması (nm)	Ağırlıkça Lif Çapı Ortalaması (nm)	Standart Sapma	Lif Çapı Üniformite Katsayısı
YA1	0	244	918	431	475	139	1,10
YA2	1	126	516	255	276	74	1,08
YA3	3	184	554	324	338	67	1,04
YA4	5	147	433	263	274	55	1,04
YA5	7	167	490	281	295	63	1,05
YA6	9	218	445	305	313	50	1,03

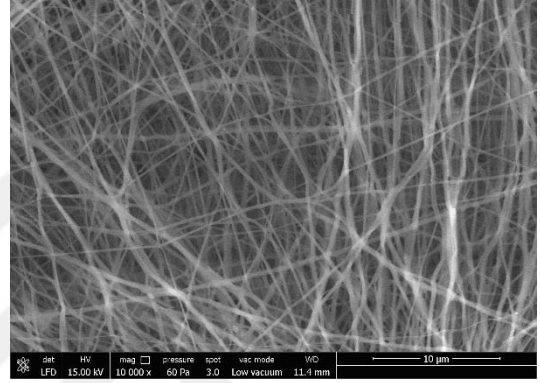
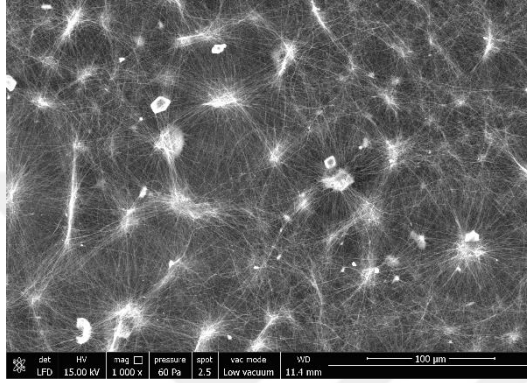
Çizelge 4.6 incelendiğinde YA etken maddesi ilavesi ile lif çaplarında belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. İçerisinde YA etken maddesi bulunmayan

YA1 numunesinin ortalama lif çapı 431 nm iken %1 YA içeren YA2 numunesinde lif çapı 255 nm'ye düşmüştür. Etken madde ilavesi ile lif çaplarındaki bu azalma literatür ile de desteklenmektedir (Saraç, 2015; Fatehi ve Abbasi, 2020). Çözeltilerdeki YA etken madde içeren nanoliflerde ise konsantrasyon değişimi ile lif çapı arasında anlamlı bir ilişki oluşmamıştır. YA etken madde içeren nanoliflerin ortalama lif çapları 255 nm ile 324 nm arasında değişim göstermiştir. YA etken madde ilavesi lif çapı üniformite katsayısında ise olumlu bir etki göstermiştir. YA1 numunesinin lif çapı üniformite katsayısı 1,10 iken YA6 numunesinde bu değer 1,03 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, YA etken madde ilavesi ile daha düzgün liflerin elde edilmesi ile ilişkilidir. Lif çapı üniformite katsayısı, YA etken madde konsantrasyonu arttıkça optimum değer olan 1 değerine yaklaşmıştır. YA etken madde ilavesi ile lif çekim performansının iyileştiği görülmüş olup, elde edilen sonuçlar literatür ile de uyumluluk göstermiştir (Wongsasulak vd., 2010).

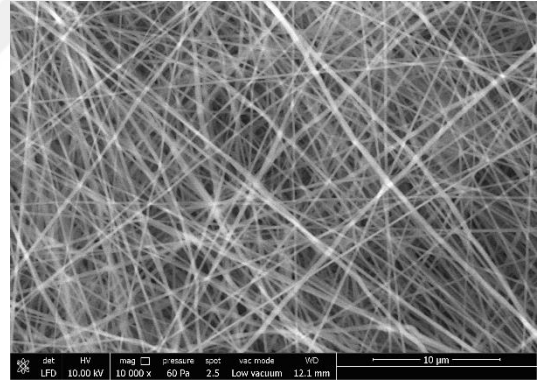
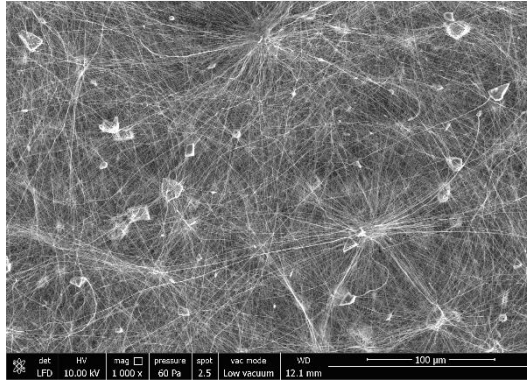
YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000) Şekil 4.11'de verilmiştir.



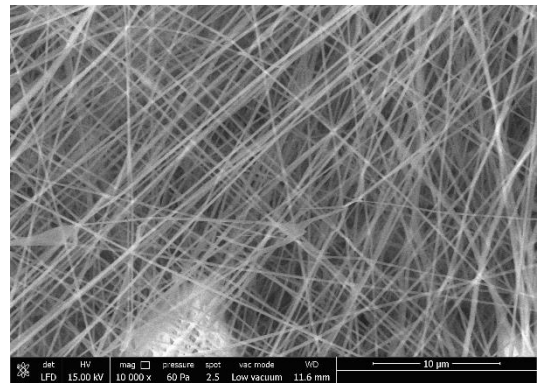
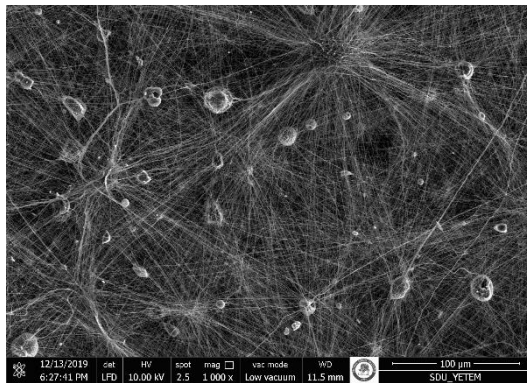
YA1



YA2

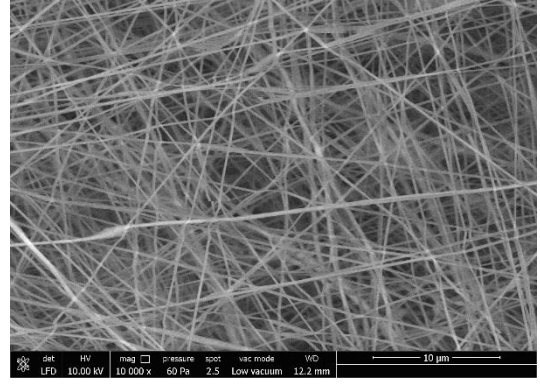
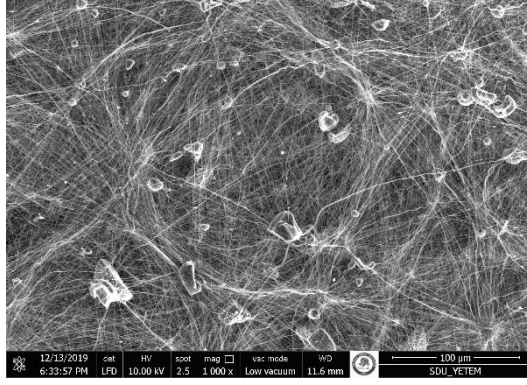


YA3

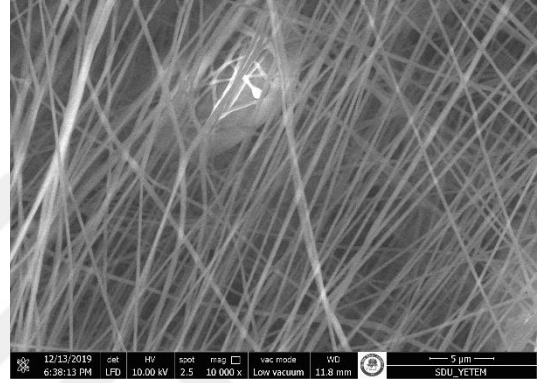
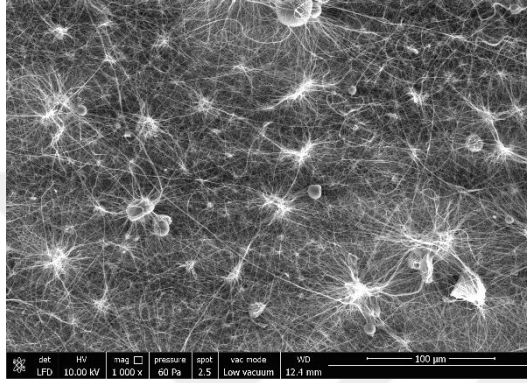


YA4

Şekil 4.11. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000)



YA5



YA6

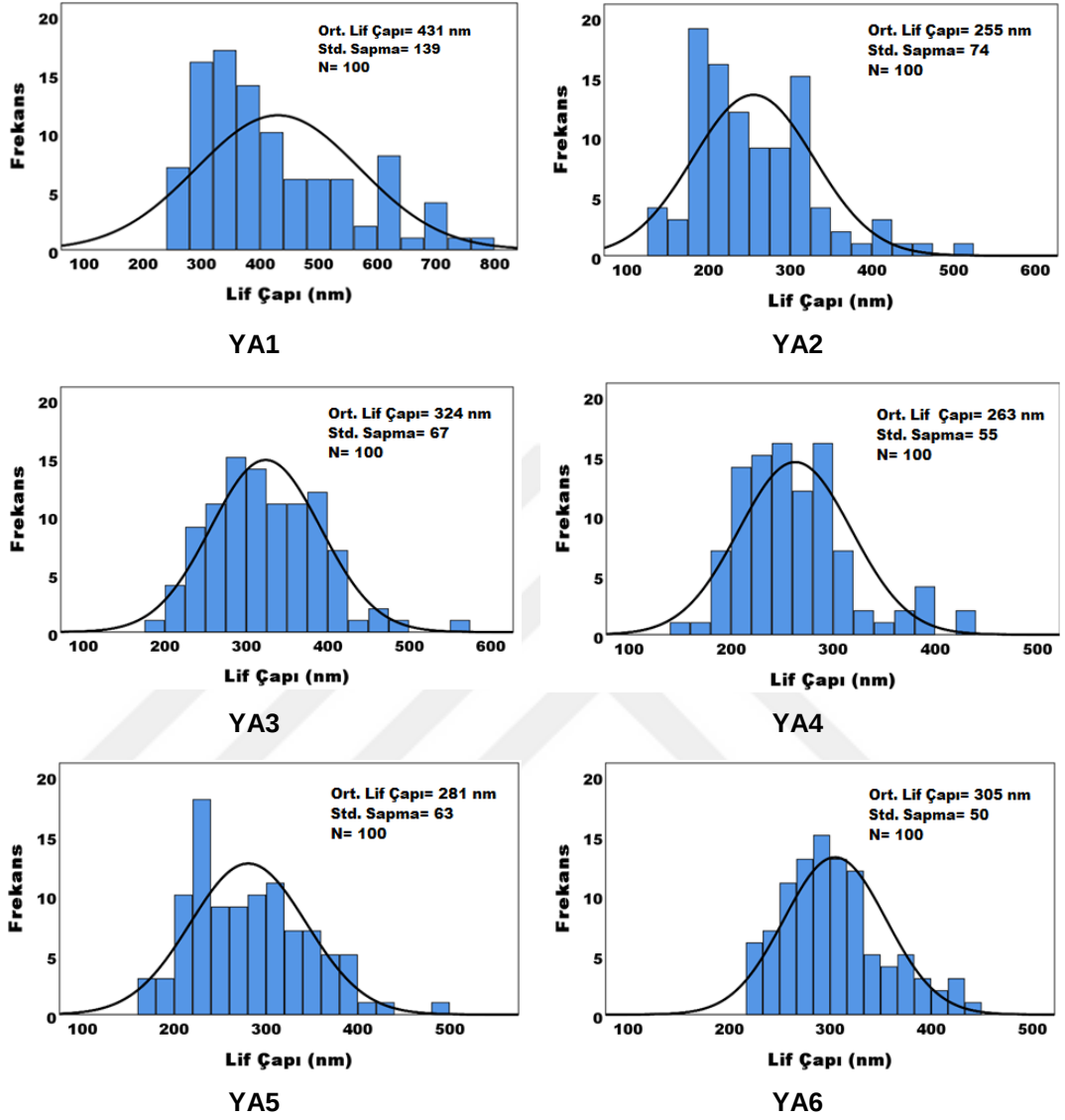
Şekil 4.11. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000) (Devam)

YA1 kodlu nanoliflere ait SEM görüntüleri incelendiğinde, etken madde içermeyen, sadece PCL polimeri ile boncuksuz ve düzgün nanoliflerin elde edildiği tespit edilmiştir. Elde edilen nanolifli yapının yüzeyinin pürüzsüz bir yapıda olduğu da görülmektedir.

YA2 numunesine ait SEM görüntüleri incelendiğinde ise elde edilen nanolifli yüzeylerde partiküllerin olduğu görülmektedir. Etken madde ilavesinden sonra oluşan bu partiküllerin yumurta akı parçacıkları olduğu düşünülmektedir. SEM görüntülerinde 10000 kat büyütmede ise nanoliflerin ince ve pürüzsüz bir yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir.

YA3, YA4, YA5, YA6 numunelerine ait SEM görüntüleri incelendiğinde de önceki numunede olduğu gibi nanoliflerin yüzeyinde partikül varlığı tespit edilmiştir. SEM görüntüsü 10000 kat büyütüldüğünde ise oluşan nanoliflerin boncuksuz, ince bir yapıda ve pürüzsüz olduğu görülmektedir.

YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait histogram grafikleri Şekil 4.12'de bulunmaktadır.



Şekil 4.12. YA etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait histogram grafikleri

YA1 kodlu numuneye ait nanoliflerin çap dağılımını gösteren histogram grafiğinde, ortalama 431 nm çapında, standart sapması nispeten yüksek (139), farklı çap dağılımında liflerin üretildiği görülmüştür. Çok geniş çap aralığında üretilen bu nanoliflerin en küçüğünün çapı 244 nm, en büyüğünün çapı ise 918 nm'dir.

YA2 numunesine ait nanoliflerin çap dağılımını gösteren histogram grafiğinde ise etken madde ilavesi ile lif çaplarının azaldığı net bir şekilde görülmüştür. YA2 kodlu numuneden rastsal olarak seçilen 100 adet life ait ortalama çap değeri 255 nm olarak ölçülmüştür. Histogram grafiği değerlendirildiğinde tek tepeli bir grafik olduğu, lif çapı dağılımının ise üniform yapıya yakın (1,08) olduğu tespit edilmiştir.

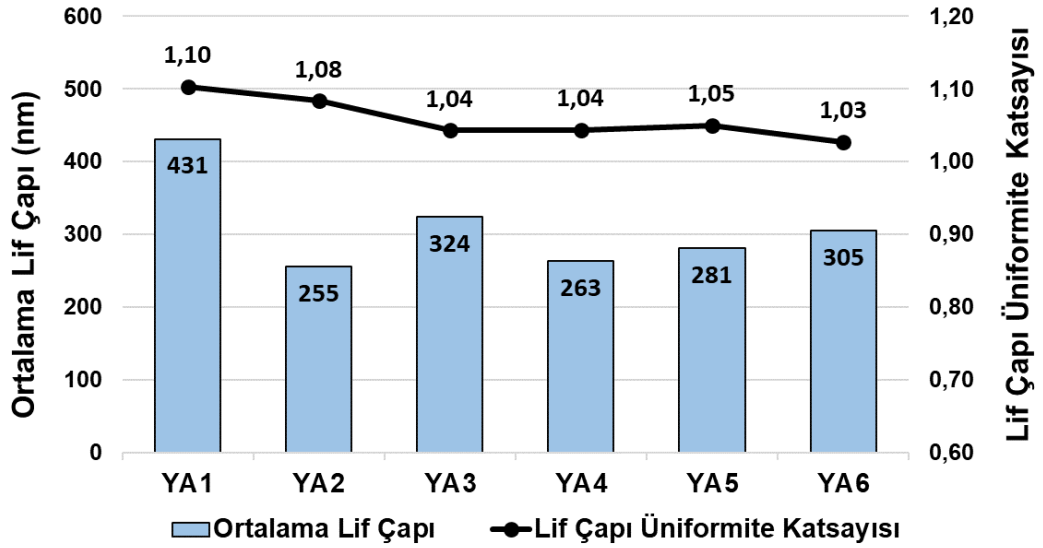
YA3 numunesine ait histogram grafiğinde nanoliflerin ortalama lif çapı 324 nm olarak hesaplanmıştır. Rastgele seçilen nanoliflerin en küçüğünün çapı 184 nm, en büyüğünün çapı ise 554 nm olarak ölçülmüştür. Bu numunenin histogram grafiği üniform bir yapıya sahiptir, yani lif çapları dengeli olarak dağılmıştır.

YA4 numunesine ait histogram grafiği değerlendirildiğinde rastgele seçilen 100 adet nanolifin çaplarının ortalamasının 263 nm olduğu belirlenmiştir. Ayrıca grafikte tek tepeli, üniform bir eğrinin olduğu da tespit edilmiştir. YA4 numunesi ile en küçük 147 nm çapında nanolif elde edilirken, en büyük nanolif çapı ise 433 nm olarak ölçülmüştür.

YA5 numunesinin histogram grafiği incelendiğinde lif çapı ortalamasının 281 nm olduğu belirlenmiştir. Bu numunede en küçük lif çapı 167 nm, en büyük lif çapı ise 490 nm olarak ölçülmüştür.

YA6 kodlu numuneye ait histogram grafiği değerlendirildiğinde rastgele seçilen 100 adet nanolifin lif çaplarının ortalaması 305 nm olarak hesaplanmıştır. Bu numunede ölçülen en küçük lif çapı 218 nm, en büyük lif çapı ise 445 nm'dir. ekilde de görüldüğü gibi histogram grafiği tek tepeli ve üniform bir yapıdadır.

Ortalama lif çaplarına ve liflerin düzgünlüğüne ilişkin lif çapı üniformite katsayısına ait değerler ekil 4.13'te verilmiştir.



Şekil 4.13. YA etken maddesi içeren PCL esaslı nanoliflerin ortalama lif çapları ve lif çapı üniformite katsayısı

Şekil 4.13 incelendiğinde en yüksek ortalama lif çapının 431 nm ile yumurta akı etken maddesi içermeyen YA1 numunesine ait olduğu belirlenmiştir. Etken madde ilavesi ile nanolif çaplarında düşme olduğu net bir şekilde görülmektedir. Bu sonuç yumurta akı etken maddesinin lif çapında olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir. En küçük lif çapı YA2 numunesinde (255 nm) tespit edilmiştir, fakat bu numunenin lif çapı üniformite katsayısı diğer numunelere göre daha yüksektir. Yani YA2 kodlu numuneden elde edilen nanolifler diğerlerine göre daha düzgünsüzdür. YA3, YA4, YA5 ve YA6 numunelerinin ortalama lif çapları ise sırasıyla 324 nm, 263 nm, 281 nm ve 305 nm olarak ölçülmüştür. Lif çapı üniformite katsayıları ise konsantrasyon artışı ile düşme eğilimindedir. En yüksek değer 1,10 ile YA1 numunesinde, en küçük değer ise 1,03 ile YA6 numunesinde tespit edilmiştir. YA2 numunesinde lif çapı üniformite katsayısı 1,08 iken YA3, YA4 ve YA5 numunelerinde çok fazla değişmeyip 1,04 ile 1,05 arasında hesaplanmıştır.

4.3.1.2. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflerin morfolojilerine ait bulgular

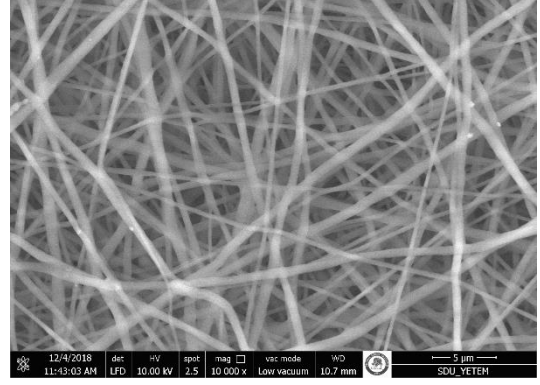
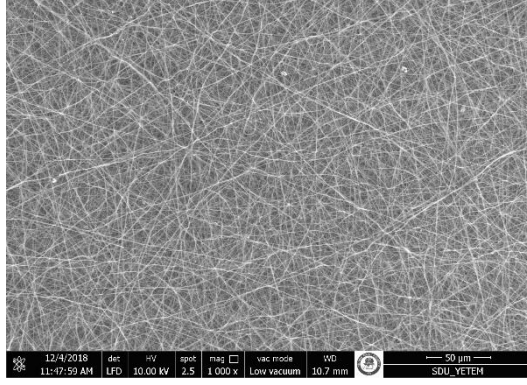
AL etken maddesi içeren nanolifli yüzeylerin morfolojik bulguları Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. AL içeren nanoliflere ait morfolojik bulgular

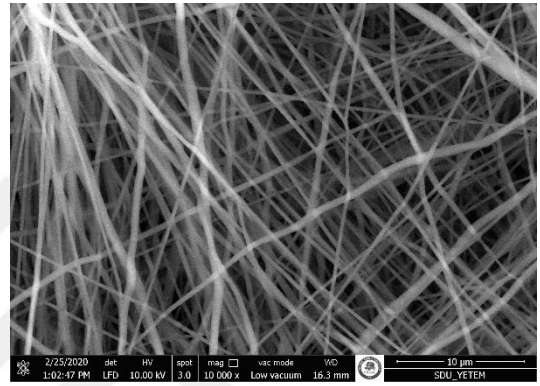
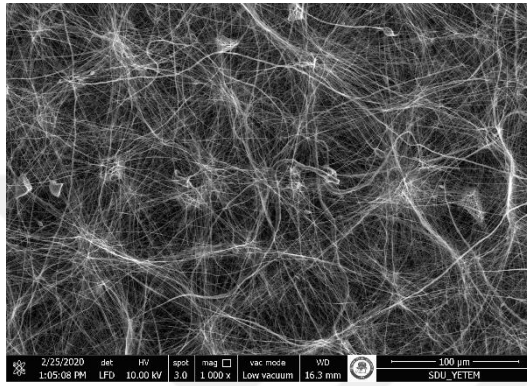
Numune Kodu	AL Etken Madde Konsantrasyonu (ağırlıkça %)	En Küçük Lif Çapı (nm)	En Büyük Lif Çapı (nm)	Sayıca Lif Çapı Ortalaması (nm)	Ağırlıkça Lif Çapı Ortalaması (nm)	Standart Sapma	Lif Çapı Üniformite Katsayısı
AL1	0	244	918	431	475	139	1,10
AL2	1	213	702	343	373	102	1,09
AL3	3	192	616	337	367	100	1,09
AL4	5	162	542	338	358	84	1,06
AL5	7	206	509	315	327	63	1,04
AL6	9	204	565	333	349	73	1,05

Çizelge 4.7'deki veriler değerlendirildiğinde, AL ilavesinin lif morfolojisine olumlu katkısı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Ortalama lif çapı verilerine göre etken madde içermeyen AL1 numunesinin ortalama lif çapı 431 nm boyutunda iken AL ilavesi sayesinde lif çapları yaklaşık 100 nm civarında düşüş göstermiştir. AL2 numunesinin ortalama lif çapı 343 nm, AL3 numunesinin ortalama lif çapı ise 337 nm olarak hesaplanmıştır. AL4, AL5 ve AL6 numunelerinin ortalama lif çapları sırasıyla 338 nm, 315 nm ve 333 nm olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara bakıldığında AL etken madde ilavesi ile ortalama lif çaplarının düşüş gösterdiği görülmektedir. Diğer yandan AL konsantrasyonunun artışı, ortalama lif çapındaki değişim üzerinde önemli bir etki sağlamamıştır. Çizelge 4.7'deki verilerde lif çaplarına ait standart sapma sonuçlarına bakıldığında, AL etken madde konsantrasyonu artışı ile standart sapma değerleri düşüş eğilimi göstermiştir. Çizelgedeki bir diğer kritik veri olan lif çapı üniformite katsayılarına ait veriler değerlendirildiğinde ise, en yüksek değer, yani en düzgünsüz liflerin AL1 numunesinde olduğu görülmektedir. AL ilavesi ile lif çapı üniformitesindeki iyileşme bu verilerle de doğrulanmaktadır. AL etken madde eklenmesi lif çekim performansını artırmış olup, elde edilen sonuçlar literatür ile de uyumluluk göstermektedir (Zahedi ve Fallah-Darrehchi, 2015; Martín-Alfonso vd., 2018).

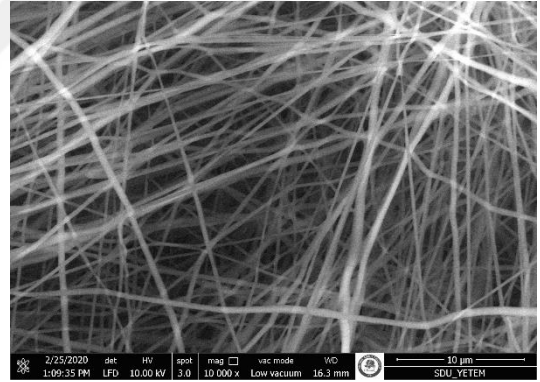
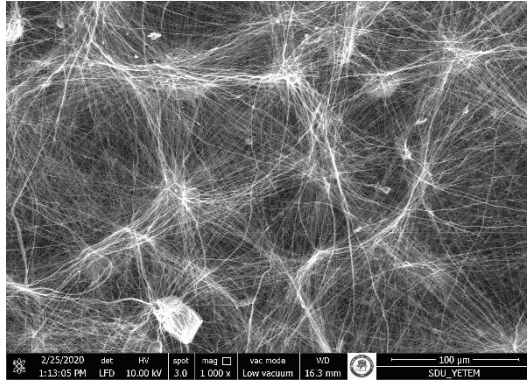
AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000) Şekil 4.14'de verilmiştir.



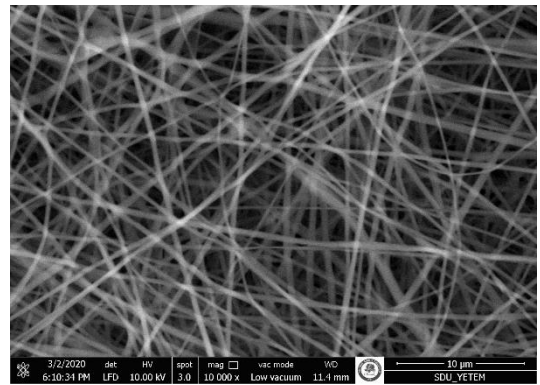
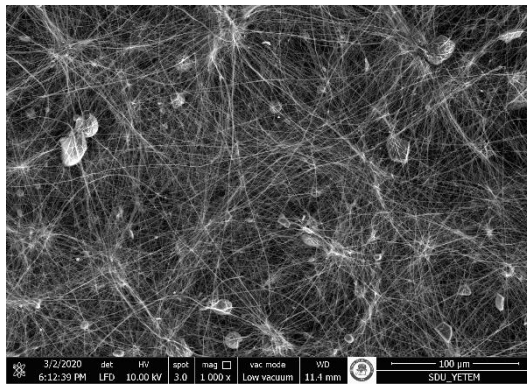
AL1



AL2

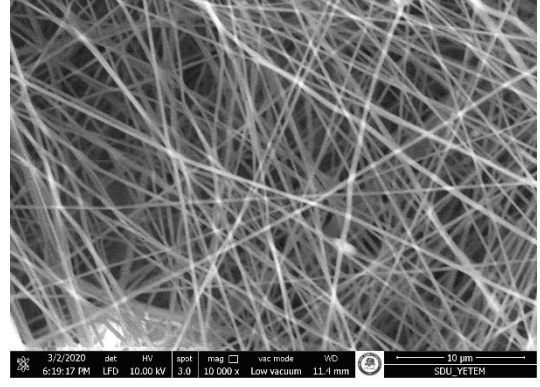
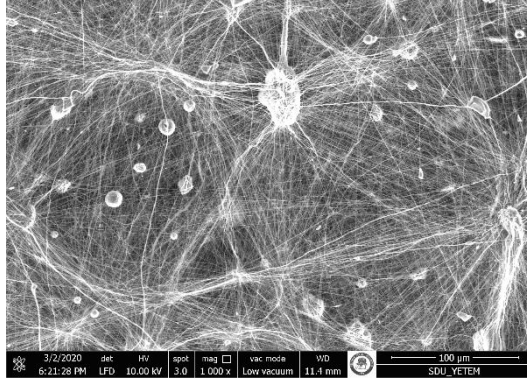


AL3

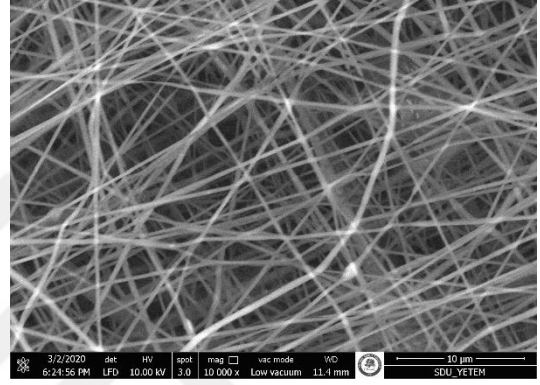
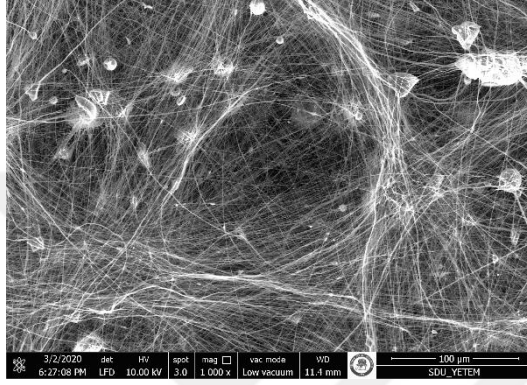


AL4

Şekil 4.14. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000)



AL5



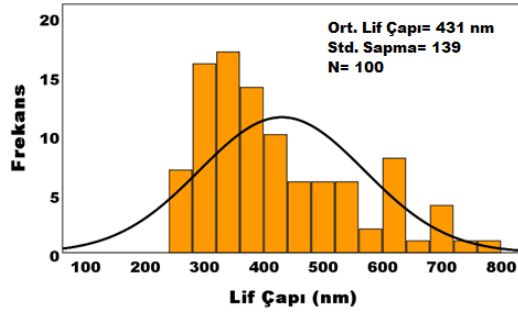
AL6

Şekil 4.14. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait SEM görüntüleri (x1000, x10000) (Devam)

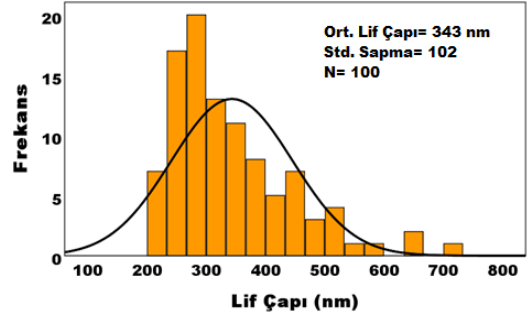
AL1 kodlu numune ve YA1 kodlu numune etken madde içermeyen kontrol numunesidir. Bu sebeple AL1 kodlu numune, YA1 kodlu numune ile aynı özellikleri göstermektedir. Bu numuneye ait SEM görüntüleri incelendiğinde, boncuksuz ve düzgün nanoliflerin elde edildiği, ayrıca nanolifli yapının yüzeyinin de pürüzsüz bir yapıda olduğu tespit edilmiştir.

AL2, AL3, AL4, AL5 ve AL6 numunelerine ait 1000 kat ve 10000 kat büyütme SEM görüntüleri bulunmaktadır. 1000 kat büyütmedeki nanolifli yüzeylerin üzerinde yumurta akı albüminlerine ait olduğu düşünülen partiküllerin varlığı tespit edilmiştir. SEM görüntüleri 10000 kat büyütmede incelendiğinde ise bu partiküller görülmemekle birlikte liflerin ince, üniform, pürüzsüz ve boncuksuz bir yapıda olduğu ortaya çıkmıştır.

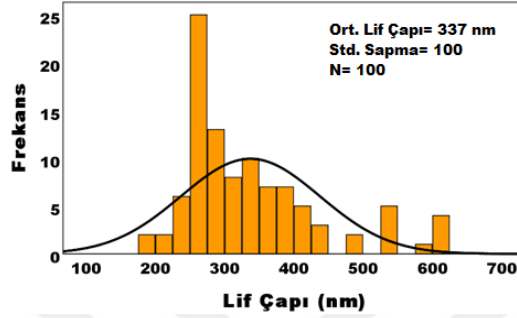
AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait histogram grafikleri Şekil 4.15'de bulunmaktadır.



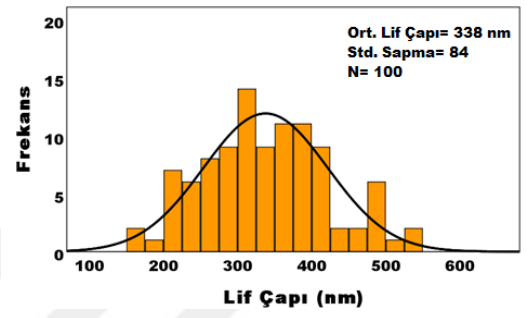
AL1



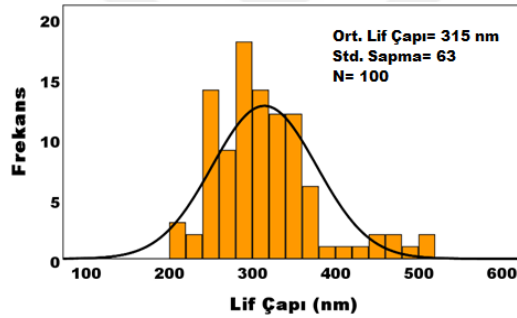
AL2



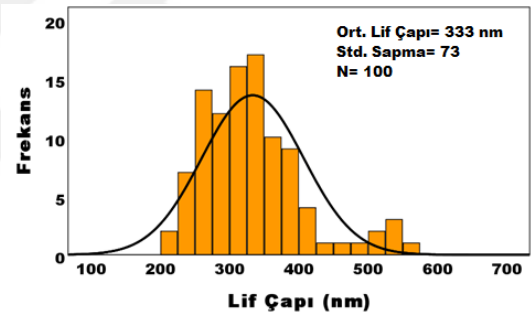
AL3



AL4



AL5



AL6

Şekil 4.15. AL etken madde içeren PCL esaslı nanoliflere ait histogram grafikleri

AL1 ile YA1 numuneleri eşdeğer (etken madde içermeyen PCL/Kloroform:DMF çözeltisi) numunelerdir ve YA1 numunesine ait histogram verileri önceki bölümde verilmiştir.

AL2 numunesinin lif çaplarına ait histogram grafiklerine göre, rastgele seçilen 100 adet lifin ortalama lif çapı 343 nm olarak ölçülmüştür. Bu numunenin ölçülen en küçük lif çapı 213 nm olup, en büyük lif çapı 702 nm olarak tespit edilmiştir. Numuneye ait standart sapma 102 olarak hesaplanmıştır. Histogram eğrisi tek tepeli olup, sağa yatık dağılım göstermiştir.

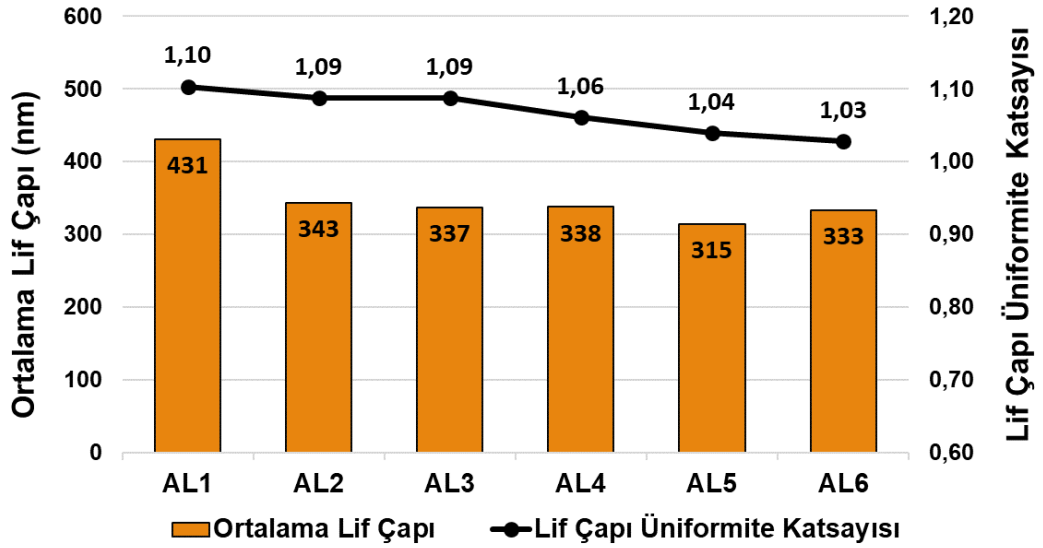
AL3 numunesinin histogram grafiği değerlendirildiğinde ise, ortalama lif çapı 337 nm olarak belirlenmiştir. Standart sapma ise 100 olarak hesaplanmıştır. Bu numuneden elde edilen en kk lif çapı 192 nm, en bk lif çapı ise 616 nm olarak llmştr. Bu sonuçtan lif çapı dağılım aralığının geniş olduğu düşünülmektedir.

AL4 numunesinin histogram grafiği incelendiğinde, yine rastgele seçilerek çapı ölçülen 100 adet lifin ortalaması 338 nm olarak tespit edilmiştir. Standart sapma ise 84 olarak hesaplanmıştır. AL4 numunesinden ölçülen en kk lif çapı 162 nm, en yüksek lif çapı ise 542 nm olarak ortaya çıkmıştır. Histogram grafiğinde tek tepeli ve üniform bir yapı elde edilmiştir.

AL5 numunesinden elde edilen ortalama lif çapı 315 nm boyutunda olup, en ince lif çapı 206 nm, en kalın lif çapı ise 509 nm boyutundadır. Standart sapma değeri 63 olarak hesaplanmıştır.

AL6 numunesinin SEM görüntülerinden ortalama lif çapı 333 nm olarak belirlenmiş olup, en kk lif çapı 204 nm, en yüksek lif çapı ise 565 nm olarak llmştr. Histogram grafiği incelendiğinde, lif çap dağılımının oldukça üniform bir yapıda olduğu görülmektedir. Ayrıca lif çaplarına ait standart sapma değeri de 73 ile düşük değerde ortaya çıkmıştır.

Farklı konsantrasyonlarda AL içeren PCL esaslı nanolifli yüzeylerin ortalama lif çapları ve lif çapı üniformite katsayılarına ilişkin grafik şekil 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.16. AL etken maddesi içeren PCL esaslı nanoliflerin ortalama lif çapları ve lif çapı üniformite katsayısı

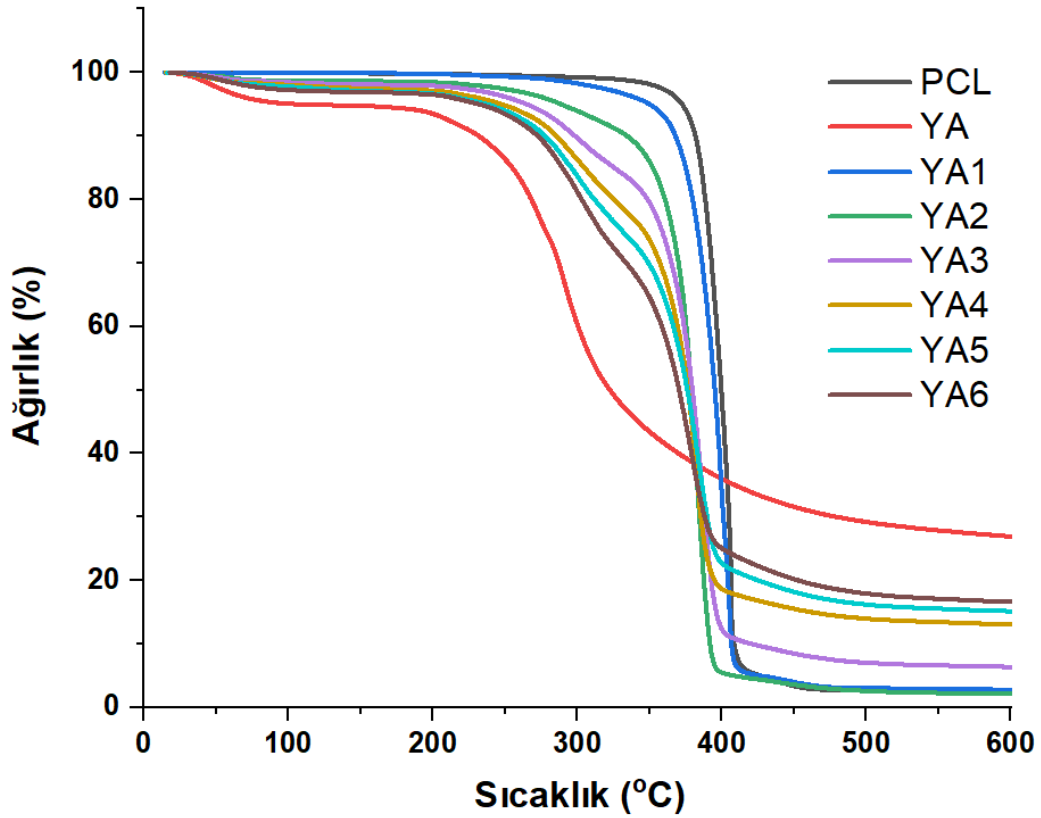
Şekil 4.16'daki verilere göre, AL1 numunesinin ortalama lif çapı 431 nm olarak görülmekte iken, çözeltiye AL etken maddesinin eklenmesi ile ortalama lif çapı 330 nm bandında tespit edilmiştir. AL etken maddesi konsantrasyonu artışı ile ortalama lif çapında ise çok fazla bir değişiklik meydana gelmemiştir. AL etken madde konsantrasyonu, ortalama lif çapından ziyade lif çapı üniformite katsayısı üzerinde daha etkili olmuştur. Konsantrasyon artışı ile katsayıda düşüş eğilimi görülmüştür. Dolayısı ile daha üniform lifler elde edilmiştir. AL1 numunesinin lif çapı üniformite katsayısı 1,1 iken AL2 ve AL3 numunelerinin 1,09'dur. AL4, AL5 ve AL6 numunelerinin lif çapı üniformite katsayıları ise sırasıyla 1,06, 1,04 ve 1,03 değerindedir. Bu veriler ışığında en üniform lif yapısı AL6 kodlu numuneden elde edilmiştir.

4.3.2. Termal analizlere ait bulgular

Kullanılan polimerler, etken maddeler ve üretilen nanoliflere ait termal karakterizasyonlar TGA, DTG ve DSC analizleri olarak üç başlık altında incelenmiştir.

4.3.2.1. TGA analizine ait bulgular

Şekil 4.17’de PCL polimeri, yumurta akı tozu ve yumurta akı içeren nanoliflere ait TGA eğrileri görülmektedir.

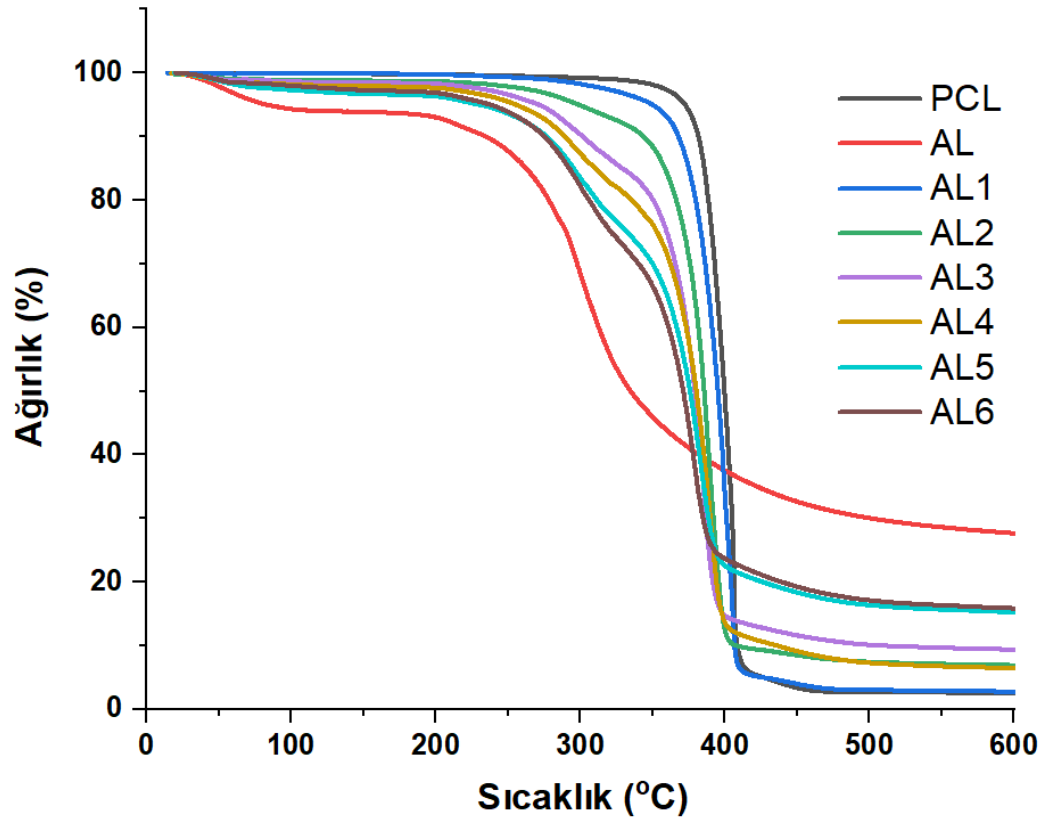


Şekil 4.17. PCL, yumurta akı tozu ve nanoliflere ait TGA termogramları

PCL polimerinin TGA eğrilerinde, 335–461 °C sıcaklık aralığında tek aşamalı bir termal bozunma görülmüştür (Wan vd., 2009; Chakrapani vd; 2012; Çakman, 2016; Heydari vd., 2017). Yaklaşık 0-250 °C aralığında, suyun buharlaşmasından kaynaklanan bir ağırlık kaybının olmaması, PCL’nin hidrofobik yapısının göstergesi olduğu düşünülmektedir (Wan vd., 2009; Renkler Değirmenci, 2019). YA’nın TGA profili analiz edildiğinde, bozunma yaklaşık olarak 196-350 °C sıcaklık aralığında gerçekleştiği ve 600 °C sıcaklıkta numunenin %73’ünün bozunduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında yukarıdaki değerlerin literatür ile de uyumlu olduğu görülmektedir (Renkler Değirmenci, 2019). Ayrıca, başlangıçta suyun buharlaşmasından kaynaklı olarak %5’lik bir ağırlık kaybı da söz konusudur. YA içeren nanoliflerin

TGA termogramlarında ise hem PCL'nin hem de YA'nın dekompozisyonunu ayırt etmek mümkündür. Nanoliflerin termogramları incelendiğinde, nanoliflerdeki YA miktarı arttıkça, YA'nın bozunma değeri ile daha çok benzerlik gösterme eğilimindedir. Bileşenlerin birbiri ile etkileşiminden kaynaklı olarak YA1 numunesinde başlangıçtaki su kaybı söz konusu değilken diğer numunelerde %1 ile %3 arasında değişim göstermektedir. Numunelerdeki YA oranı arttıkça, başlangıçtaki su kaybı da artmaktadır. Analiz sonunda 600 °C sıcaklıkta PCL polimerinin yaklaşık %97'si dekompoze olmuştur. Nanoliflerde ise YA6 nolu numunede %18, YA5 nolu numunede %16, YA4 nolu numunede %14, YA3 nolu numunede %7'si atık olarak kalmıştır. Bu veriler, numunedeki YA oranı ile analiz sonunda kalan atık miktarının doğru orantılı olduğunu göstermektedir. YA1 ve YA2 kodlu numunelerde ise PCL polimerine benzer olarak %3'lük bir atık söz konusudur.

Şekil 4.18'de PCL, albümin etken maddesi ve etken madde içeren nanoliflere ait TGA termogramları verilmiştir.

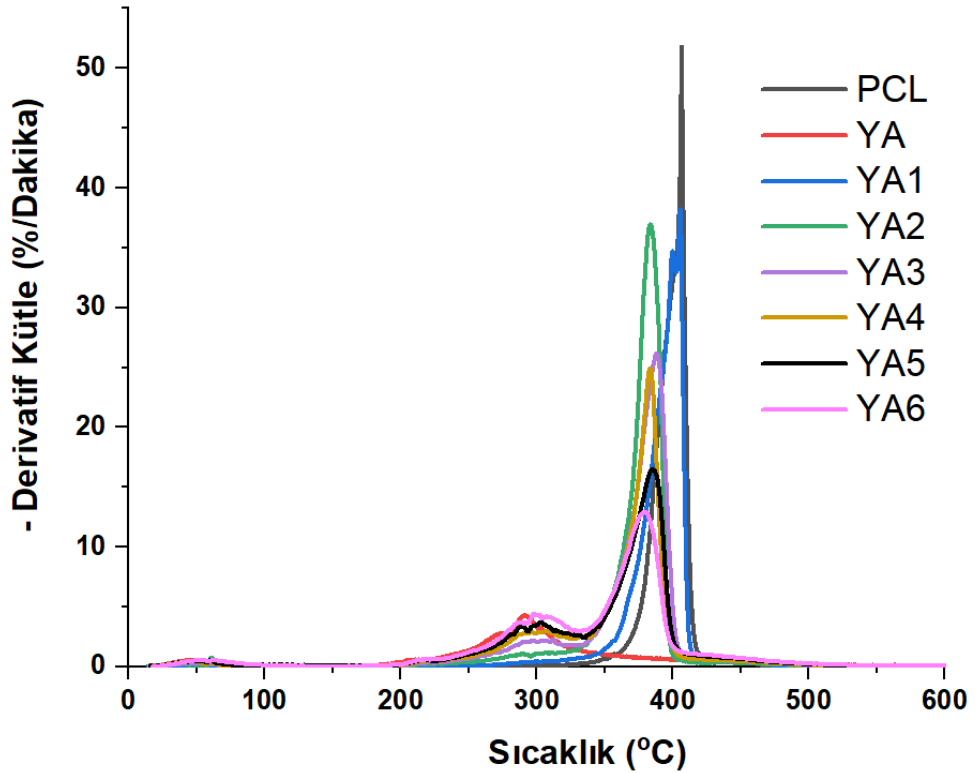


Şekil 4.18. PCL, albümin etken maddesi ve nanoliflere ait TGA termogramları

PCL polimerine ait veriler Şekil 4.18’de değerlendirilmiş olup, AL etken maddesinde yaklaşık 200-370 °C arasında degradasyon gerçekleşmiş ve 600 °C sıcaklıkta %27,6 miktarda kalıntı kalmıştır. Bu değerler literatür ile de uyumluluk göstermektedir (Zhang vd., 2021). Nanoliflerdeki bozunmaya başlama sıcaklıkları da numunelerde bulunan etken madde oranı ile doğrudan ilişkilidir. Nanoliflerdeki etken madde miktarı arttıkça, bozunmaya başlama sıcaklığı düşmektedir. AL1 kodlu, içerisinde etken madde bulunmayan numune PCL polimerinde olduğu gibi %3 kalıntı bırakmıştır. AL2, AL3, AL4, AL5 ve AL6 kodlu numuneler ise sırasıyla %7, %9, %6, %15 ve %16 kalıntı bırakmışlardır. AL4 kodlu numune dışında, nanoliflerdeki etken madde miktarı arttıkça kalıntı miktarı da artış göstermiştir.

4.3.2.2. DTG analizine ait bulgular

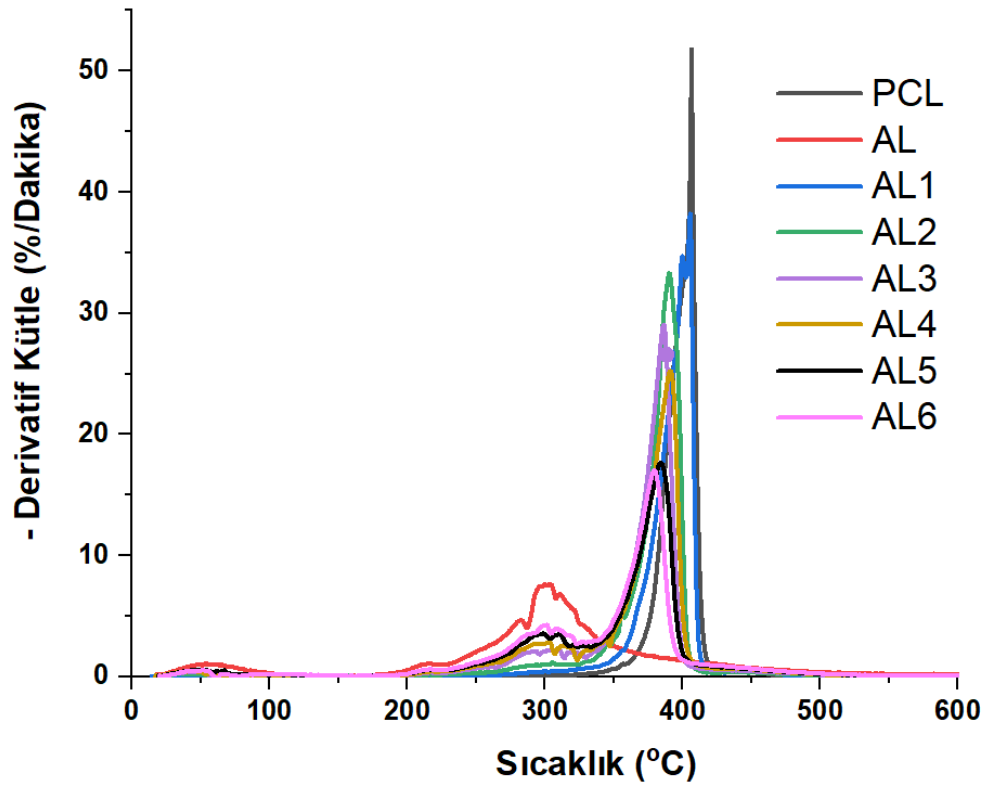
Şekil 4.19’deki verilen DTG eğrileri, PCL polimerinin, yumurta akı tozunun ve yumurta akı eklenmiş nanoliflerin maksimum bozunma hızının sıcaklıklarını tanımlamaktadır.



Şekil 4.19. PCL, yumurta akı tozu ve nanoliflerin DTG eğrileri

DTG eğrileri incelendiğinde PCL polimeri ve YA1 nanolifi tek pik noktasına sahiptir. YA2 ve YA3 kodlu nanoliflerde tam bir pik oluşmayıp bozunma hızı sıcaklığı YA etken maddesinin sıcaklığına doğru yaklaşmaktadır. YA4, YA5 ve YA6 nolu numunelerde iki pik değeri görülmüştür. Bu piklerden ilki YA'nın bozunmasına atfedilirken ikinci pik PCL nin bozunma piki ile ilişkilidir. PCL polimerinin bozunma sıcaklığı 406 °C'de, YA'nın bozunma sıcaklığına ait pik ise 291 °C'de belirlenmiştir. İçerisinde yumurta akı bulunmayan YA1 kodlu nanolif tek pik göstermiş olup, bozunma sıcaklığı 406 °C olarak ölçülmüştür. Yumurta akı içeren YA2, YA3, YA4, YA5 ve YA6 kodlu numunelerin yumurta akına ait bozunma pikleri 300 °C civarında belirirken, PCL polimerine ait maksimum bozunma sıcaklıkları sırasıyla 384 °C, 388 °C, 383 °C, 384 °C ve 379 °C'de pikler olarak görülmüştür. Saf PCL polimerinin maksimum bozunma sıcaklığı daha yüksek olmasına karşın, YA eklenmesi ile nanoliflerdeki maksimum bozunma sıcaklıklarının düşme eğiliminde olduğu görülmektedir.

Albümin içeren nanoliflere ait DTG eğrileri Şekil 4.20'de verilmektedir.

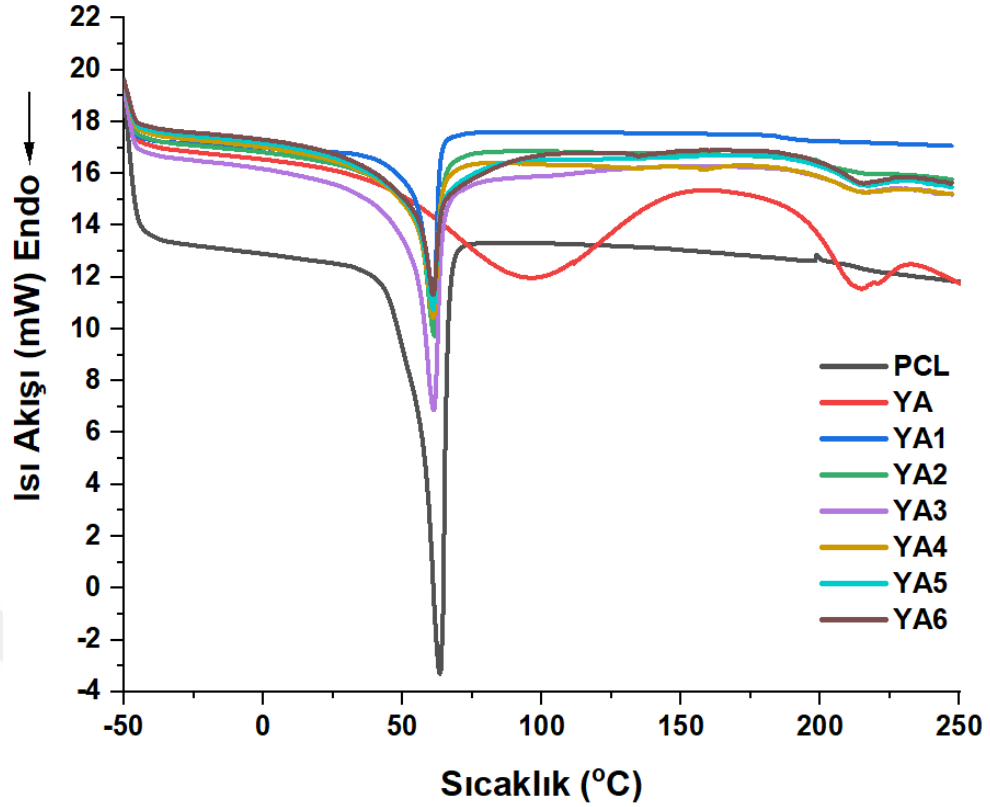


Şekil 4.20. PCL, albümin ve nanoliflerin DTG eğrileri

Albümin içeren nanoliflere ait Şekil 4.20'deki DTG eğrileri incelendiğinde; PCL polimeri ile birlikte AL1 ve AL2 numunelerinde tek pik noktası görülürken AL3, AL4, AL5 ve AL6 kodlu numunelerde iki pik değeri görülmüştür. Bunlardan ilki AL'nin bozunması ile ilgili piki temsil etmektedir. İkincisi ise PCL nin bozunma pikine atfedilebilir. Albümine ait bozunma değeri piki 303 °C'de belirmiştir. AL içeren nanoliflere ait ilk bozunma pikleri de 300 °C civarında görülmektedir. PCL polimerinin ve beraberinde AL içermeyen nanolifin maksimum bozunma sıcaklığı 406 °C'de pik olarak görülmektedir. AL içeren nanoliflerin eğrileri incelendiğinde, ikinci pikler daha düşük sıcaklıklarda ortaya çıkmıştır. AL2 kodlu nanolife ait numunenin maksimum bozunma sıcaklığı 390 °C'de, AL3 kodlu numunenin 385 °C, AL4 kodlu numunenin 391 °C, AL5 nolu numunenin 384 °C'de ve son olarak AL6 nolu numunenin maksimum bozunma sıcaklığı 379 °C' de pikler olarak ortaya çıkmıştır. AL eklenmesi ile bozunma sıcaklıklarının daha düşük derecelerde ortaya çıkması söz konusu olmuştur.

4.3.2.3. DSC analizine ait bulgular

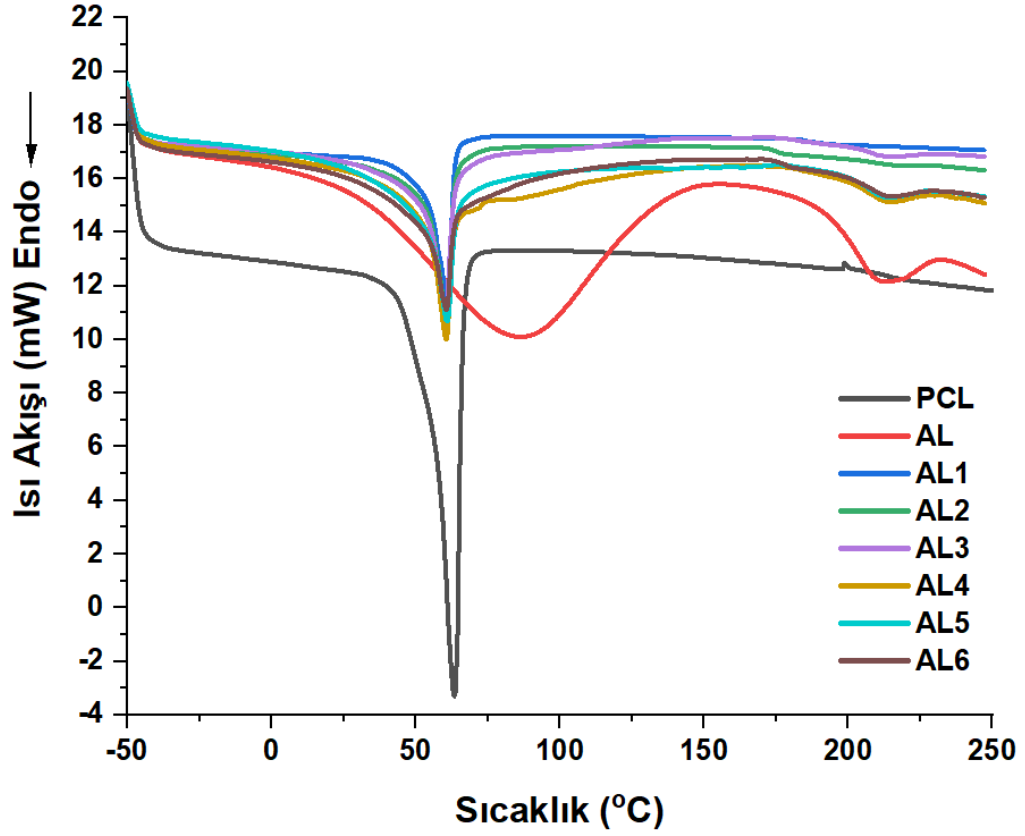
Şekil 4.21'de PCL polimeri, YA etken madde ve nanoliflere ait DSC termogramları görülmektedir.



Şekil 4.21. PCL polimeri, YA etken madde ve nanoliflere ait DSC termogramları

PCL polimerine ait DSC termogramı incelendiğinde, yarı kristalin PCL polimerinin karakteristik erime piki 63 °C de gözlenmiştir (Kim vd., 2012; Aghdam vd., 2012). Yumurta akı tozunun DSC termogramı incelendiğinde ise, 95 °C'de denatüre ve 211 °C'de bozunma endotermik pikleri görülmektedir. Yumurta akı içeren nanoliflere ait pik değeri PCL polimerinin erime noktasına doğru kaymış olup, 61 °C'de görülmüştür. Proteinlere ait bozunmanın başlangıç fazına atfedilen pikler YA1 ve YA2 kodlu numunelerde görülmezken, YA3 ve YA4 nolu numunelerde 215 °C, YA5 ve YA6 nolu numunelerde ise 216 °C'de görülmektedir. Bu veriler yumurta akı tozunun nanoliflerdeki varlığının termal olarak kanıtıdır.

PCL polimeri, AL etken madde ve nanoliflere ait DSC termogramları Şekil 4.22'de verilmiştir.

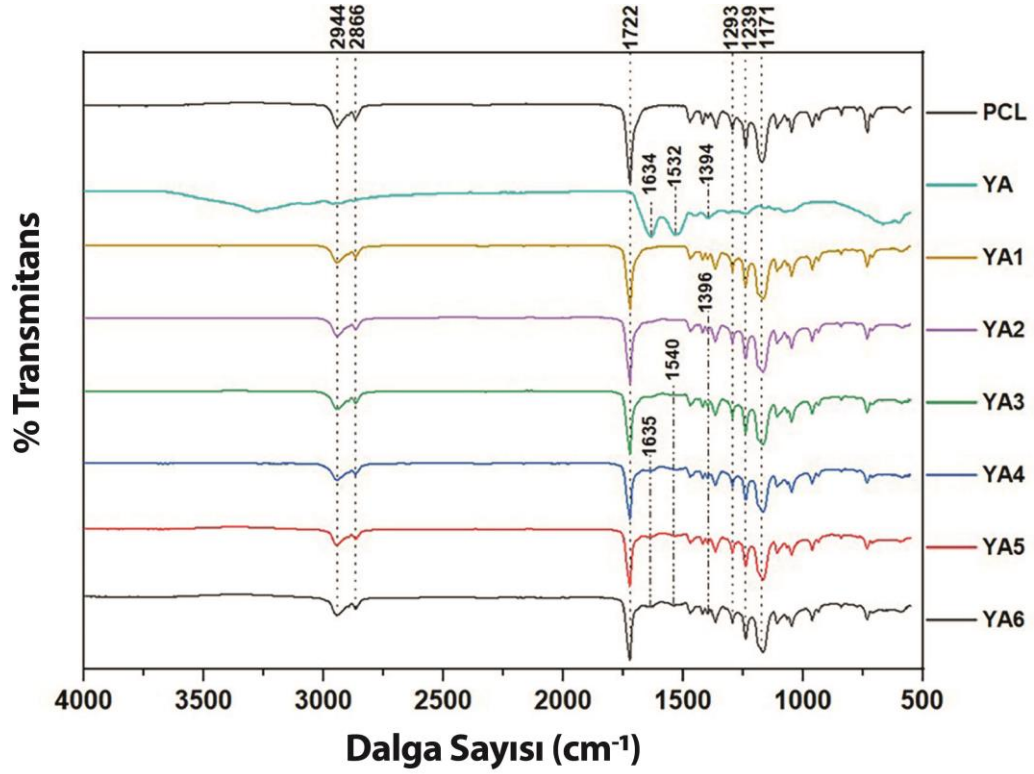


Şekil 4.22. PCL polimeri, AL etken madde ve nanoliflere ait DSC termogramları

Albümin matrisinin DSC analizinde, albüminin denatürasyonunun göstergesi olan 85 °C'de endotermik bir tepe görülmüştür (Govender vd., 2016). Ayrıca albümin termogramında protein bozunmasının başlangıç fazı olan 211 °C'de diğer bir endotermik tepe belirmiştir. Şekil 4.22 incelendiğinde, albümin içeren nanoliflerin denatürasyon pikleri 61 °C'de görülmektedir. Albümin içeren termogramlar incelendiğinde AL1 ve AL2 kodlu numunelerde bozunma piki görülmemektedir. Buna karşın proteinlere ait bozunma piki AL3 ve AL5'te 214, AL4 ve AL6 kodlu numunelerde ise 215 °C'lerde görülmektedir. Elde edilen bu veriler sayesinde nanoliflerdeki albümin varlığı termal olarak ispatlanmıştır.

4.3.3. FT-IR analiz bulguları

PCL esaslı nanoliflerde yumurta akı ve albümin etken maddelerin kimyasal olarak doğrulanması amacı ile FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.23'de PCL, YA etken maddesi ve YA içeren nanoliflere ait FT-IR spektralleri görülmektedir.

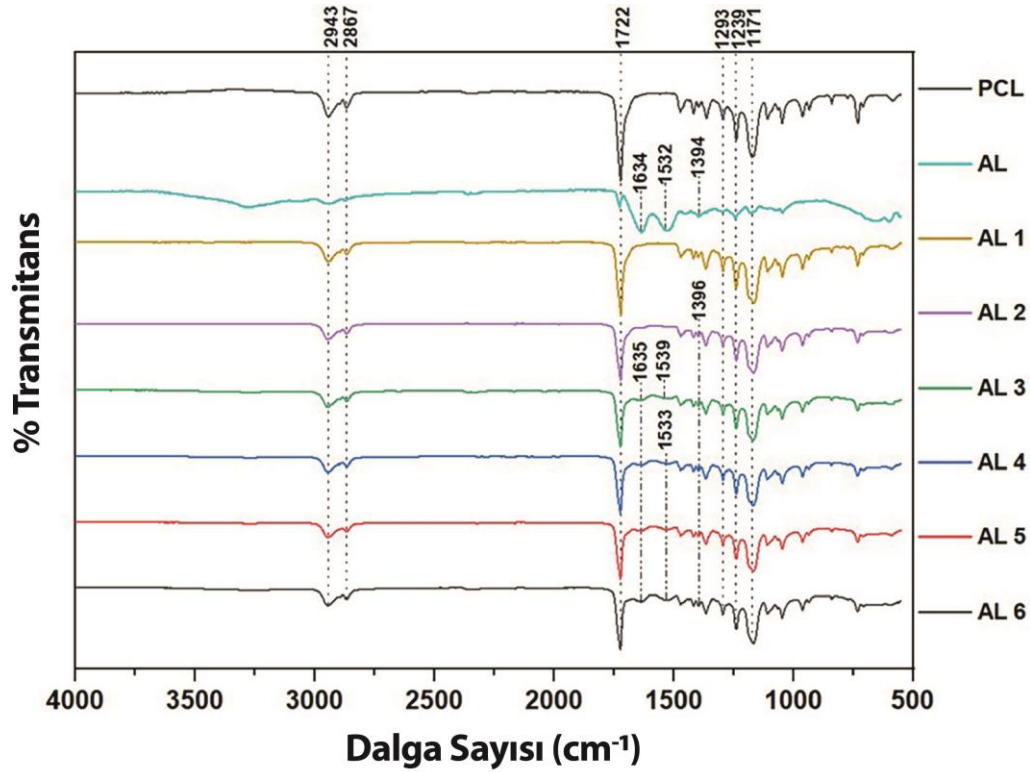


Şekil 4.23. PCL, YA etken madde ve nanoliflere ait FT-IR spektralleri

PCL polimerine ve nanoliflere ait spektrumlar değerlendirildiğinde; 2944 cm^{-1} dalga boyunda görülen asimetrik CH_2 bağları gerilme piki, PCL esaslı tüm nanoliflerde 2944 cm^{-1} ve 2945 cm^{-1} dalga boylarında görülmüştür. Benzer şekilde PCL spektrumunda 2866 cm^{-1} dalga boyunda görülen simetrik CH_2 piki tüm nanoliflerde 2866 ve 2877 dalga boylarında gözlenmiştir. Karakteristik karbonil piki 1722 cm^{-1} dalga boyunda keskin bir pik olarak açıkça görülmektedir. Bu keskin pik nanoliflerde sırasıyla 1721 , 1722 , 1722 , 1723 , 1723 ve 1723 cm^{-1} dalga boylarında YA1, YA2, YA3, YA4, YA5 ve YA6 numunelerinde tespit edilmiştir. Kristalin fazda C-O ve C-C bağları ve asimetrik C-O-C bağları sırasıyla 1293 cm^{-1} ve 1239 cm^{-1} dalga boylarındaki pikler PCL spektrumunda tanımlanmıştır. Bu pikler PCL esaslı tüm nanoliflerde sırasıyla 1293 - 1294 cm^{-1} ve 1239 cm^{-1} dalga boylarında gözlenmiştir. Simetrik C-O-C bağları ise 1171 cm^{-1} dalga boyunda görülmektedir. Bu simetrik bağlar PCL esaslı tüm nanoliflerde 1164 cm^{-1} ve 1166 cm^{-1} dalga boylarında tanımlanmıştır. Tüm bu değerler nanoliflerde PCL varlığının kimyasal olarak göstergesidir (Elzubair vd., 2006; Gautam vd., 2013; Viana vd., 2014; Biscaia vd., 2015).

YA etken maddesi ve elde edilen nanoliflere ait spektrumlar bir arada değerlendirilmiştir. Yumurta akının spektrumunda 1634 cm^{-1} dalga boyunda görülen pik, proteinlerin karakteristik piki olan Amid I ($1700\text{ cm}^{-1} - 1600\text{ cm}^{-1}$) pikidir (Abrosimova vd., 2016; Luo vd., 2016; Guo vd., 2019). YA1, YA2 ve YA3 kodlu nanolif numunelerine ait spektrumlarında bu pike rastlanmazken YA4, YA5 ve YA6 kodlu numunelerde bu pik 1635 cm^{-1} dalga boyunda görülmektedir. 1532 cm^{-1} dalga boyunda görülen pik ise Amid II pikidir (Zaffino vd., 2015; Renkler Değirmenci, 2019; Uysal ve Boyacı, 2020; Zhang vd., 2022). Karakteristik olan bu pik, YA1 ve YA2 nolu numunelerde görülmemektedir. Bu pike, YA3, YA4, YA5 ve YA6 kodlu numunelerde ise sırasıyla 1540 cm^{-1} , 1540 cm^{-1} , 1539 cm^{-1} ve 1539 cm^{-1} dalga boylarında rastlanmaktadır. YA spektrumunda amino asit kalıntılarının alifatik yan gruplarına ait C-H bükülmesi piki 1394 cm^{-1} dalga boyunda görülmüştür (Zaffino vd., 2015; Zhang vd., 2022). Nanoliflerin spektrumunda bu pik $1396-1397\text{ cm}^{-1}$ dalga boylarında gözlenmiştir. Nanoliflere ait spektrumlarda nanoliflerin bazılarında görülmeyen piklere ait durum; YA konsantrasyonu düşük olan numunelerde karakteristik piklerin görülmediği, buna karşın konsantrasyon arttıkça piklerin ortaya çıktığı şeklinde yorumlanabilir.

Şekil 4.24'de PCL, AL etken maddesi ve AL etken madde içeren nanoliflere ait FT-IR spektralleri verilmiştir.



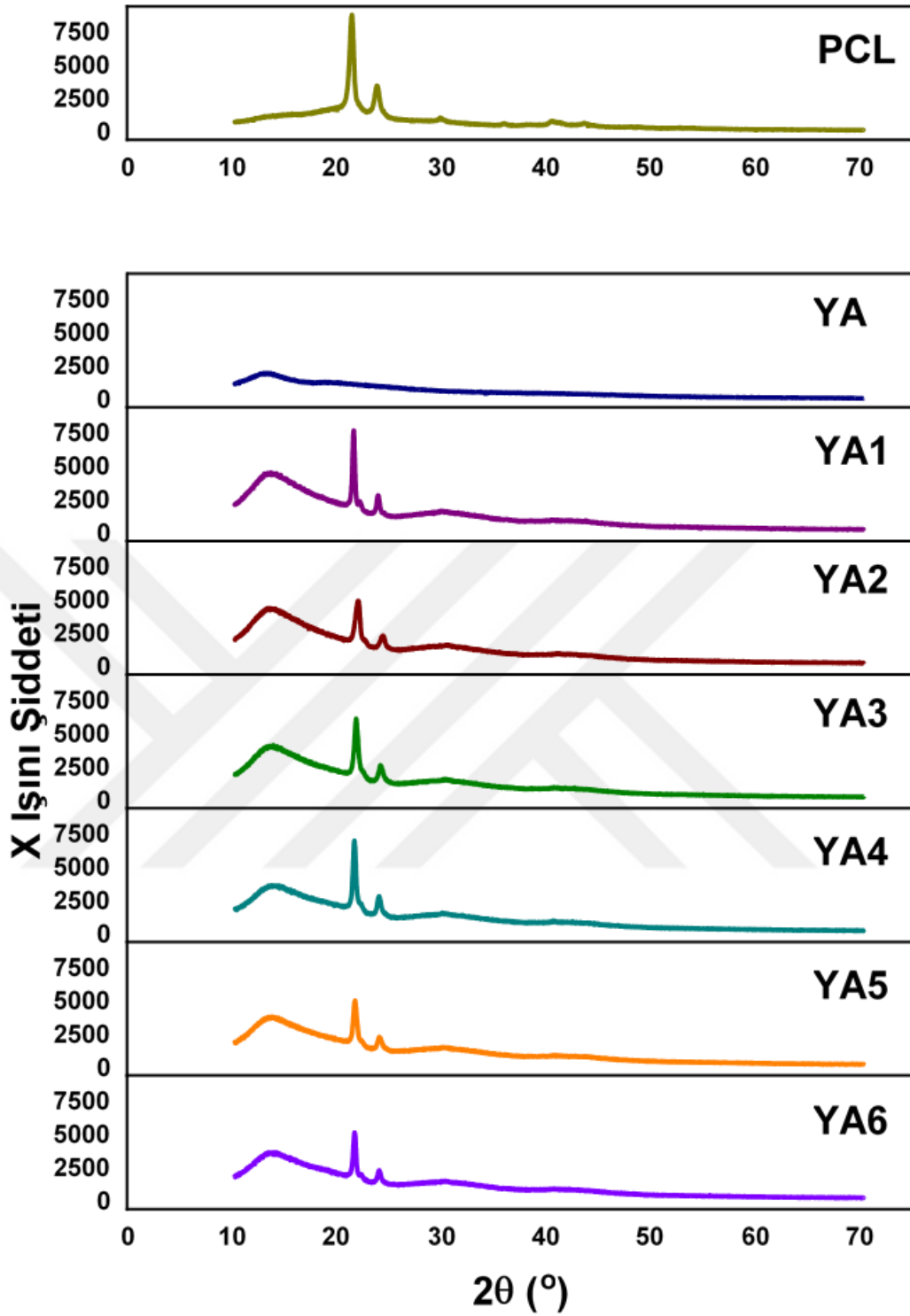
Şekil 4.24. PCL, AL etken maddesi ve nanoliflere ait FT-IR spektralleri

PCL polimeri ile nanoliflerin beraber değerlendirilmesi durumunda; PCL spektrumunda 2943 cm^{-1} dalga boyunda görülen asimetrik CH_2 bağları gerilme piki, PCL esaslı tüm nanoliflerde 2944 cm^{-1} ve 2945 cm^{-1} dalga boylarında tanımlanmıştır. PCL spektrumunda 2867 cm^{-1} dalga boyunda görülen simetrik CH_2 piki, nanoliflerde 2866 ve 2867 dalga boylarında görülmüştür. 1722 cm^{-1} dalga boyunda keskin bir pik olarak açıkça görülen karbonil piki AL1 kodlu numunede 1721 cm^{-1} , AL2 kodlu numunede 1722 cm^{-1} , AL3, AL4, AL5 ve AL6 kodlu numunelerde 1723 cm^{-1} dalga boyunda belirmiştir. Kristalin fazdaki C-O ve C-C bağları 1293 cm^{-1} dalga boyunda görülmekle birlikte nanoliflerde bu değer 1293 cm^{-1} ve 1294 cm^{-1} gerilimleriyle kendini göstermiştir. PCL spektrumunda asimetrik C-O-C bağları 1239 cm^{-1} dalga boyunda belirmiş olup, tüm nanoliflerde de 1239 cm^{-1} olarak tanımlanmıştır. PCL spektrumunda simetrik C-O-C bağları ise 1171 cm^{-1} dalga boyunda ortaya çıkmıştır. Spektrum incelendiğinde bu değer nanoliflerde AL1 numunesinde 1164 cm^{-1} , AL2 numunesinde 1166 cm^{-1} , AL3, AL4, AL5 ve AL6 numunelerinde ise 1167 cm^{-1} dalga boylarında görülmüştür (Elzubair vd., 2006; Gautam vd., 2013; Viana vd., 2014; Biscaia vd., 2015).

Yumurta albümin etken maddesine ait FT-IR spektrumlarında proteinin varlığını gösteren, Amid I bandına ithafen 1634 cm^{-1} 'de C=O gerilmesi (Furlan vd., 2007; Jana vd., 2014; Xu vd., 2017; Jayanti vd., 2018) ve Amid II bandına ithafen de 1532 cm^{-1} 'de N-H bükme modu ile C-N gerilmesi karakteristik pikleri görülmüştür (Bakkialakshmi ve Barani, 2013; Jana vd., 2014; Mahobia vd., 2016; Xu vd., 2017). Nanoliflerin spektrumları incelendiğinde, Amid I bandına ait pikler AL1 ve AL2 nolu numunelerde gözlenmezken, AL3'de 1635 cm^{-1} 'de AL4'te 1634 cm^{-1} 'de, AL5 ve AL6'da yine 1635 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Diğer taraftan aynı spektrumda Amid II pikleri AL1 ve AL2 de yine ortaya çıkmamış olup, AL3 numunesinde 1539 cm^{-1} değerine doğru kaymıştır. AL4 numunesinde Amid II piki 1532 cm^{-1} 'de, AL5 ve AL6 numunesinde ise 1533 cm^{-1} dalga boyunda belirmiştir. Amino asit kalıntılarının alifatik yan gruplarına ait C-H bükülmesi piki, AL spektrumunda 1394 cm^{-1} dalga boyunda ortaya çıkmıştır (Bakkialakshmi ve Barani, 2013; Jana vd., 2014; Mahobia vd., 2016). Nanoliflerin spektrumunda ise bu pik $1396\text{-}1397\text{ cm}^{-1}$ dalga boylarında görülmüştür. Nanoliflerin spektrumlarında bazı numunelerde piklerin ortaya çıkmaması durumu, etken madde konsantrasyonu ile açıklanabilir. AL1 kodlu numune saf PCL ile üretildiği için proteinin karakteristik piklerinin görülmemesi doğal bir durumdur. AL2 kodlu numunede ise %1'lik bir albümin konsantrasyonu mevcuttur ve bu düşük konsantrasyon nedeniyle piklerin belirmede, diğer numunelerde ise giderek artan konsantrasyon sebebiyle piklerin görüldüğü düşünülmektedir.

4.3.4. XRD analizine ait bulgular

PCL polimerinin, yumurta akı tozu ve albümin etken maddelerinin ve nanoliflerin kristal yapısını aydınlatmak için X-ışını kırınımı (XRD) kullanılarak kristalografik analiz yapılmıştır. PCL, YA etken maddesi ve YA içeren nanoliflere ait XRD kırınım desenleri Şekil 4.25'de verilmiştir.

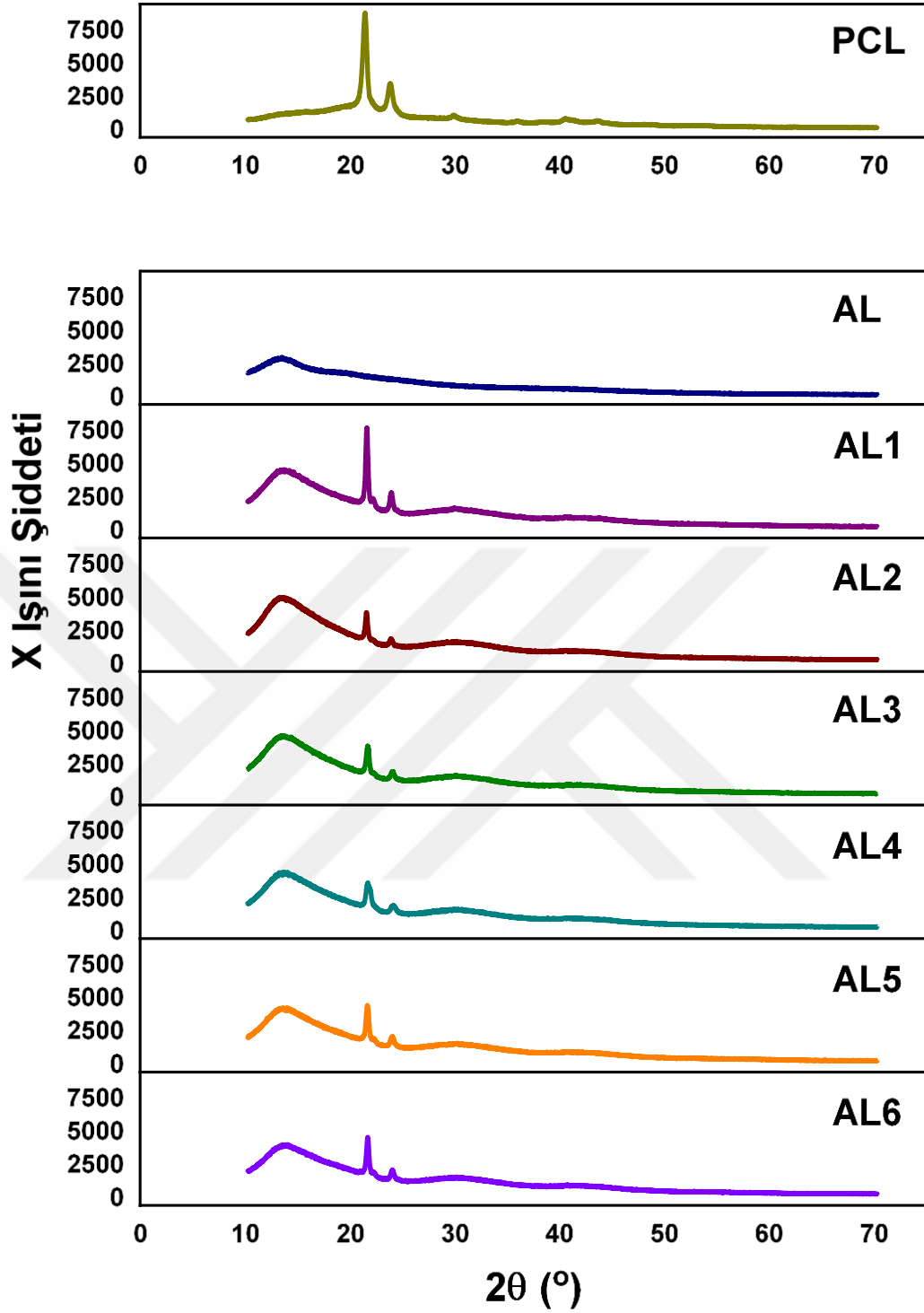


Şekil 4.25. PCL, YA ve nanoliflere ait XRD kırınım desenleri

Saf PCL polimeri, 2θ 'da 21.43° 'de keskin pik noktası ve 23.85° 'de nispeten düşük yoğunlukta bir pik göstermiştir ve bu durum, yarı kristalin PCL'nin kristal yapısını ortaya koymaktadır. YA'ya ait XRD difraktogramı incelendiğinde, herhangi bir pike rastlanmadığı görülmüştür. Bu yapı YA'nın amorf bir yapıya

sahip olduğunun göstergesidir. Nanoliflerin XRD spektrumları incelendiğinde, tüm nanoliflerde 2θ 'da 10° ile 20° arasında amorf bir yapının oluştuğu ve pik şiddetinin nispeten azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni nanolif üretiminde polimerin molekül zincirlerinde oluşan etkileşimler olduğu söylenebilir (Rathna vd., 2011). YA etken madde içermeyen YA1 kodlu numune PCL polimerine benzer bir yapı sergilemiştir. Polimerin yapısı nanolif oluşumu esnasında bir miktar amorfa dönmekle birlikte PCL'nin karakteristik pikleri $21,61^\circ$ ve $23,95^\circ$ 'lerde belirgin bir şekilde difragtrogramda görülmektedir. İçerisinde YA etken madde içeren tüm nanoliflere ait difragtrogramlarda, PCL'nin karakteristik pikleri belirirken piklerin şiddetinde azalmalar görülmüştür. Bu durum, yarı kristalin PCL polimeri ile ve amorf YA etken madde molekülleri arasında etkileşimlerin olduğu anlamına gelmektedir. YA2 kodlu numunede 2θ 'da $22,05^\circ$ ve $24,37^\circ$, YA3 kodlu numunede $21,82^\circ$ ve $24,18^\circ$, YA4 kodlu numunede $21,67^\circ$ ve $24,03^\circ$, YA5 kodlu numunede $21,74^\circ$ ve $24,10^\circ$, YA6 kodlu numunede $21,68^\circ$ ve $24,04^\circ$ değerlerinde PCL polimerine atfedilen pikler görülmüştür. Ayrıca etken madde miktarı arttıkça, 2θ 'da 10° ile 20° arasındaki tepeye ait genişliğin de arttığı görülmektedir. Bu değer nanoliflerde YA etken madde miktarı arttıkça, amorfliğin arttığı anlamına gelmektedir.

Şekil 4.26'da PCL polimeri, albümin etken maddesi ve albümin etken maddesi içeren nanoliflerin XRD kırınım desenleri verilmiştir.



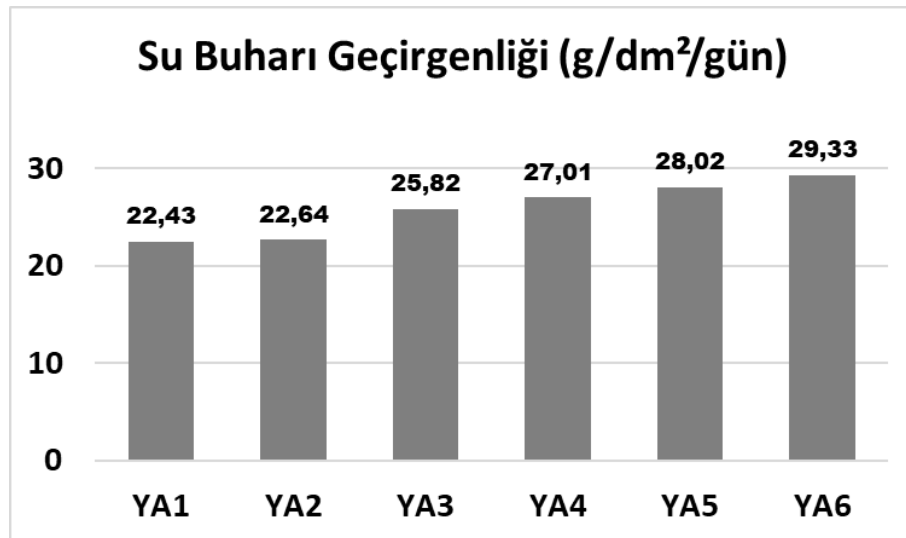
Şekil 4.26. PCL, AL ve nanoliflere ait XRD kırınım desenleri

Yarı kristalin PCL polimerinin karakteristik pikleri (2θ 'da 21.43°'de ve 23.85°) XRD difraktogramında net bir şekilde belirmiştir. AL etken maddesinin amorf yapısı nedeniyle XRD kırınım deseninde herhangi bir pik oluşmamıştır. Nanoliflere ait XRD difraktogramları incelendiğinde, tüm desenlerde 2θ 'da 10° ile 20° arasında amorf bir yapının olduğu ve pik şiddetinin de azaldığı

görülmüştür. Bu amorf yapı, elektro lif çekim yöntemi ile nanolif üretiminde polimerin molekül zincirlerinde bazı etkileşimler olması nedeniyle olduğu şeklinde açıklanabilir (Rathna vd., 2011). Bütün nanoliflere ait XRD difraktogramlarında PCL polimerinin karakteristik pikleri görülmüştür. AL1 numunesinde bu pikler $21,55^\circ$ ve $23,93^\circ$, AL2 nolu numunede $21,55^\circ$ ve $23,89^\circ$, AL3 kodlu numunede $21,65^\circ$ ve $24,08^\circ$, AL4 nolu numunede $21,74^\circ$ ve $24,14^\circ$, AL5 numunesinde $21,76^\circ$ ve $24,00^\circ$ ve son olarak AL6 nolu numunede $21,66^\circ$ ve 24° lerde pikler olarak ortaya çıkmıştır (Kim vd., 2012; Aghdam vd., 2012; Gautam vd., 2013). AL içeren PCL esaslı nanoliflere ait XRD difraktogramları incelendiğinde, etken madde miktarı arttıkça pik şiddetinde azalma, tepe genişliğinde ise artma eğilimi olduğu görülmektedir. Bu sonuç, etken madde miktarı arttıkça malzemenin amorflik derecesinin arttığı şeklinde yorumlanabilmektedir.

4.4. Su Buharı Geçirgenliği Analizine Ait Bulgular

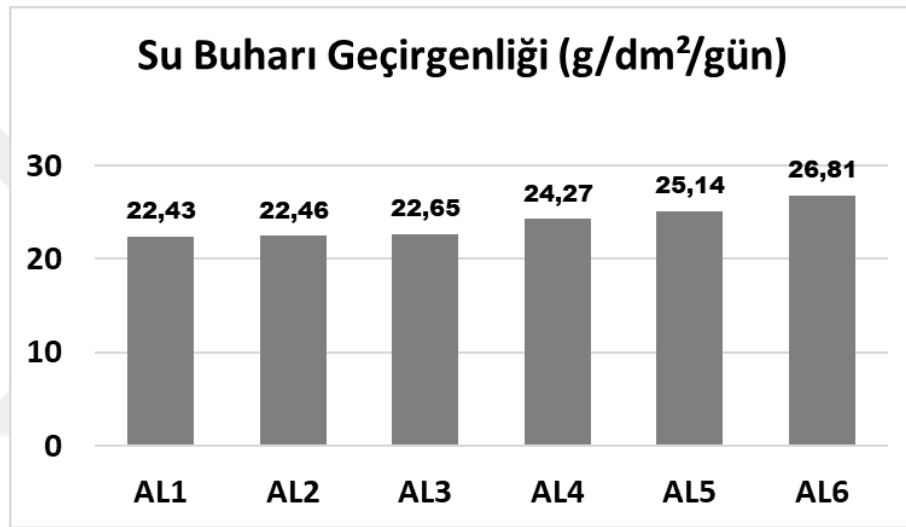
İdeal bir yara örtüsünün yara bölgesini nemli tutması gerekir, ayrıca gereken nemi de sağlaması için su buharı geçirgenliği optimum düzeyde olmalıdır. Şekil 4.27'de yumurta akı içeren nanoliflerin su buharı geçirgenlik değerlerine ait grafik bulunmaktadır.



Şekil 4.27. Yumurta akı içeren nanoliflerin su buharı geçirgenliği

Grafik incelendiğinde içerisinde yumurta akı etken maddesi bulunmayan nanolifin (YA1) su buharı geçirgenlik değeri 22,43 g/dm²/gün olarak tespit edilmiştir. Yumurta akı ilavesi ile su buharı geçirgenlik değerinde az miktarda bir artış olduğu gözlenmekle birlikte, yumurta akı içeren nanoliflerin su buharı geçirgenlik değerleri sırasıyla 22,64 g/dm²/gün, 25,82 g/dm²/gün, 27,01 g/dm²/gün, 28,02 g/dm²/gün ve 29,33 g/dm²/gün olarak ölçülmüştür.

Şekil 4.28'de albümin içeren nanoliflerin su buharı geçirgenlik grafiği görülmektedir.



Şekil 4.28. Albümin içeren nanoliflerin su buharı geçirgenliği

Grafik değerlendirildiğinde albümin içeren nanoliflerdeki albümin konsantrasyonu arttıkça, su buharı geçirgenlikleri artış göstermekle birlikte aralarında çok fazla fark olmadığı görülmektedir. AL1 kodlu numune albümin içermemektedir ve su buharı geçirgenliği 22,43 g/dm²/gün olarak ölçülmüştür. AL2 kodlu numunenin su buharı geçirgenliği ise 22,64 g/dm²/gün değerindedir. AL3, AL4, AL5 ve AL6 kodlu numuneler sırasıyla 22,65 g/dm²/gün, 24,27 g/dm²/gün, 25,14 g/dm²/gün ve 26,81 g/dm²/gün su buharı geçirgenliği değerlerine sahiptir.

Mi-Long vd. kitosan membranı ile geliştirdiği yara örtüsünün su buharı geçirgenlik değerlerini 21,09-27,92 g/dm²/gün arasında tespit etmişlerdir. (Mi-Long vd., 2001). Gu ve arkadaşları PLLA ve PLGA nanolifleri ile geliştirdikleri

yara örtüsünün su buharı geçirgenlik değerlerini ise sırasıyla 29,40 ve 31,39 g/dm²/gün olarak bulmuşlardır (Gu vd., 2008).

Bu değerler incelendiğinde tez çalışması kapsamında yara örtüsü olarak üretilen yumurta akı ve albümin içerikli nanoliflerin su buharı geçirgenlik değerleri literatür ile uyum göstermektedir.

4.5. Antimikrobiyallik Aktivite Analizine Ait Bulgular

YA ve AL etken maddeleri içeren 10 farklı nanolifin ve içerisinde etken madde bulunmayan sadece PCL polimeri ile üretilmiş nanolifin antibakteriyel aktiviteleri, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus bakterileri* ile Gram-pozitif, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas bakterileri* ile de Gram-negatif olarak araştırılmıştır. Ayrıca antifungal etkiyi de belirlemek amacıyla *Candida albicans* mantarı ile disk difüzyon yöntemi ile antifungal aktivitesi belirlenmiştir. Şekil 4.29'da YA ve AL etken madde içeren nanoliflerin antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon test yöntemi ile değerlendirilmesine ait petri kabı görüntüleri verilmiştir

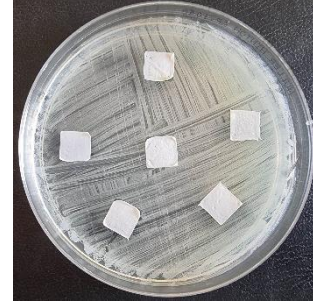
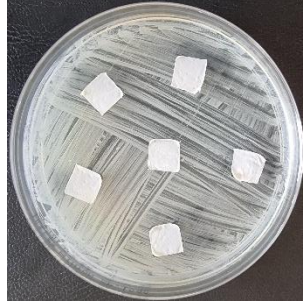
Bakteri / Mantar
Türü

YA İçeren Nanoliflerin
Antimikrobiyal Aktivitesi

AL İçeren Nanoliflerin
Antimikrobiyal Aktivitesi

Gram-Pozitif

Staphylococcus aureus

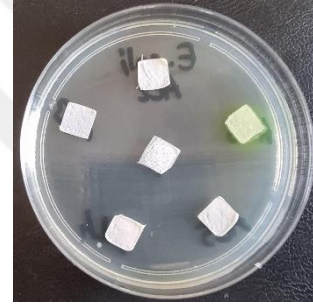
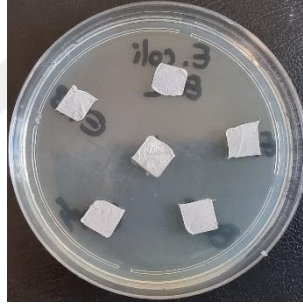


Enterococcus faecalis

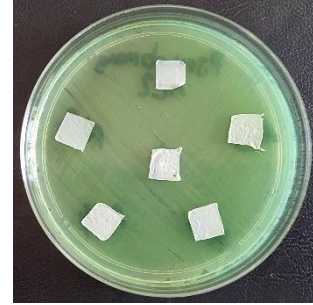
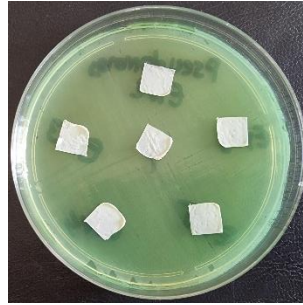


Gram-Negatif

Escherichia coli

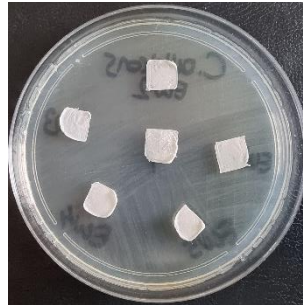


*Pseudomonas
aeruginosa*



Fungal

Candida albicans



Şekil 4.29. YA ve AL etken madde içeren nanoliflerin antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon test yöntemi ile değerlendirilmesi

Onbir farklı numune içeren petri kapları 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiş ve sonuçlar görsel olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalardan YA'nın bileşenlerinden olan lizozimin antibakteriyel özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Vilgis, 2015; Hu vd., 2022). Bu sebeple YA içeren nanoliflerin de antibakteriyel etkiye sahip olduğu teorik olarak düşünülmektedir. Çalışma sonunda YA etken maddesi de içeren numunelerde 24 saat sonrasında zon çapı oluşmadığı görülmüş yani herhangi bir antimikrobiyal aktiviteye rastlanmamıştır. Numunelerde kullanılan YA etken maddesinin az oluşu ve ayrıca YA içerisindeki lizozim miktarının sadece %3,4 oranında bulunması böyle bir sonucun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (Vilgis, 2015).

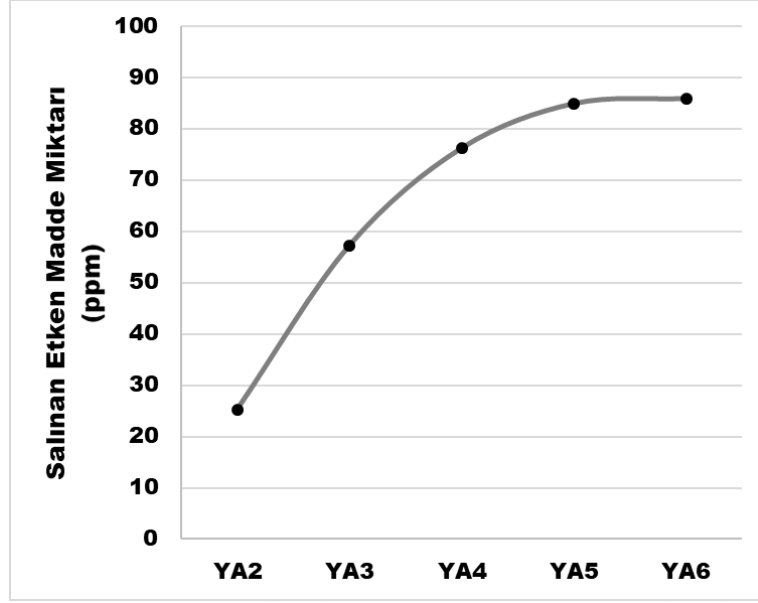
Ayrıca AL etken maddesi içeren nanoliflerin de antimikrobiyal özellikleri incelendiğinde, literatür sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda (Zahedi, 2015) AL içeren nanoliflerde antibakteriyel aktivite beklenmektedir. Yapılan çalışma sonunda ise Şekil 4.29'da da görüldüğü üzere, AL içeren nanoliflerin petri kapları içerisinde herhangi bir zon çapı oluşturmadığı, dolayısıyla nanoliflerin antibakteriyel bir özellik göstermediği görülmüştür.

4.6. Nanolifli Yüzeylerin In-vitro Salım Bulguları

Tezin bu bölümünde, yumurta akı ve albümin etken maddesi içeren PCL esaslı nanoliflerden etken madde salımına ilişkin analizler gerçekleştirilmiştir. Analizde, konsantrasyona bağlı salım kapasiteleri ve zamana bağlı % kümülatif salım değerleri tespit edilmiştir.

4.6.1. PCL Esaslı Nanolifli yüzeylerden YA etken madde salım bulguları

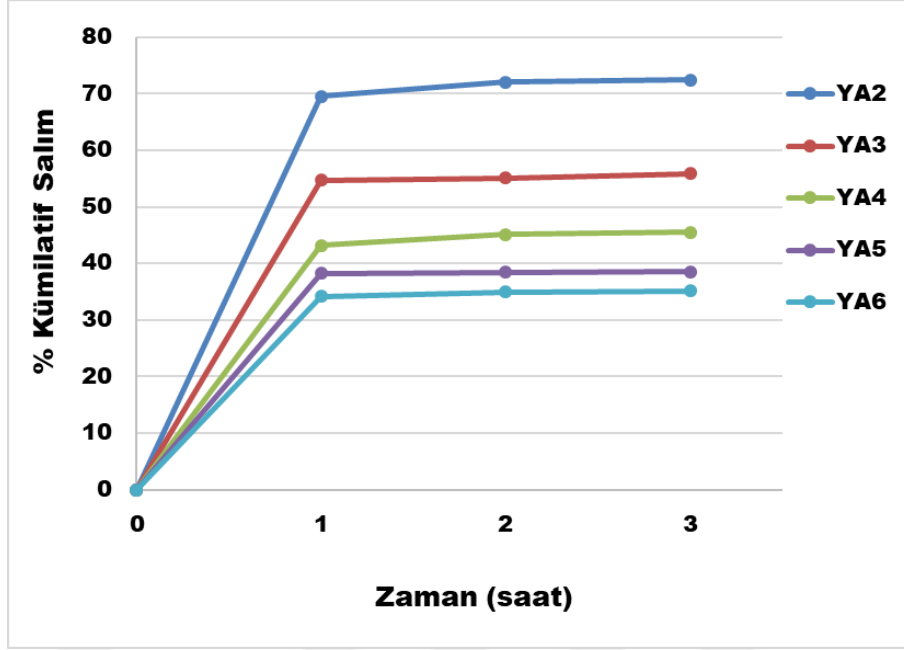
Şekil 4.30'da PCL esaslı nanoliflerden YA konsantrasyonuna bağlı olarak salım kapasitesi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.30. PCL esaslı nanoliflerden YA konsantrasyonuna bağlı salım kapasitesi grafiği

Bu grafikte YA etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak PCL esaslı nanolifli yüzeyden salınabilecek etken madde miktarı ppm cinsinden verilmiştir. YA2 numunesinin salılabileceği etken madde miktarı 25,3 ppm olarak belirlenmiştir. YA3 kodlu numunenin salım yapabileceği değer ise 57,3 ppm hesaplanmıştır. YA4, YA5 ve YA6 kodlu numunelerin salım yapabileceği miktar ise sırasıyla, 76,3 ppm, 85 ppm ve 86 ppm'dir. Konsantrasyon arttıkça, belirli bir noktaya kadar lineere yakın artış görülmekte olup, konsantrasyon artışı devam edince grafik düzlemsel yapıya geçmiştir. Bunun anlamı, YA6 numunesinde maksimum salınabilecek etken madde konsantrasyonuna ulaşılmış demektir. Konsantrasyon artırılmak istense de ortama daha fazla YA etken madde geçişi olmayacaktır.

Şekil 4.31'de YA etken madde içeren nanolifli yüzeylerin % kümülatif salım profili bulunmaktadır.



Şekil 4.31. YA etken madde içeren PCL nanolifli yüzeylerin zamana bağlı % kümülatif salım profili

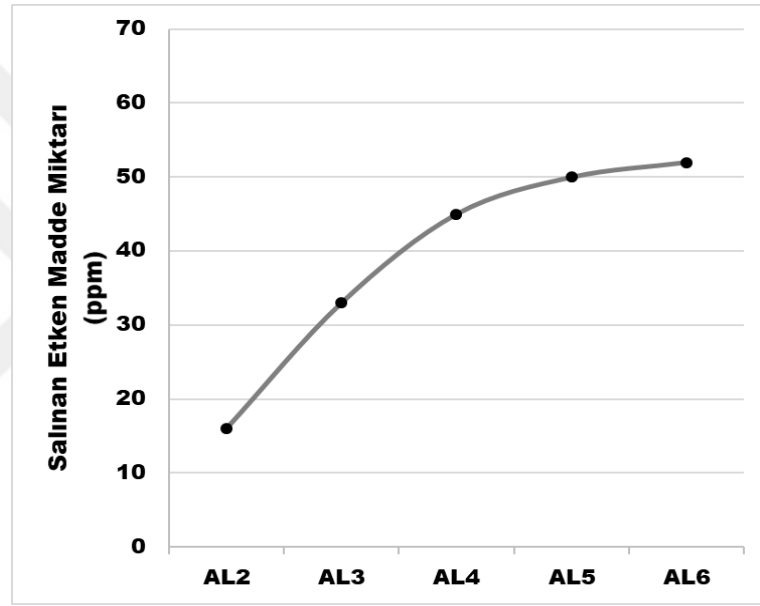
PCL esaslı nanolifli yüzeylerin % kümülatif salım profili incelendiğinde, tüm yüzeylerin ilk 1 saatte salımlarını tamamladığı görülmektedir. YA etken madde konsantrasyonu arttıkça, nanolifli yüzeylerdeki % kümülatif salım miktarı azalmaktadır. YA2 kodlu numunede 1 saatlik süre içerisinde nanolifli yüzeyde bulunan etken maddenin %69,50'si salınmıştır. YA2 numunesinin 3 saat sonunda toplam etken maddenin %72,48'ini saldıgı görülmektedir. YA3 kodlu numune 1 saat içerisinde etken maddenin %54,70'ini salmıştır. 3 saat sonunda toplam %55,91 etken madde salınmıştır. YA4 kodlu nanolifli yüzeyin salım profili incelendiğinde, ilk 1 saat sonunda %43,17 oranında etken madde salımı gerçekleşmiştir. YA5 ve YA6 kodlu numuneler 1 saat sonunda sırasıyla %38,21 ve %34,22 oranında etken madde salmışlardır. Bu iki numune 3 saat sonunda ise sırasıyla %38,57 ve %35,13 oranında etken madde salımı gerçekleştirmişlerdir.

PCL esaslı nanoliflerden YA etken madde salınımı ilk 1 saat içerisinde maksimum seviyeye ulaşmıştır. Bu sonucun en büyük nedeninin, YA etken maddesinin suya olan affinitesi olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında, nanoliflerin lif çaplarının oldukça düşük olmasından kaynaklı olarak, özgül yüzey alanı ve gözeneklilik artmış ve yüksek gözeneklilik ile etken maddenin

difüzyon hızı artarak salım için elverişli ortam oluşmuş olabilir. Ayrıca, üretilen nanolifli yüzeylerin oldukça ince yapıda olması nedeniyle etken maddenin çözücü ortam ile kolayca etkileşime girerek ani salım olduğu düşünülmektedir (Akduman, 2015).

4.6.2. PCL Esaslı Nanolifli yüzeylerden AL etken madde salım bulguları

Şekil 4.32’de, PCL esaslı nanoliflerden AL etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak değişen salım kapasitesi grafiği verilmiştir.

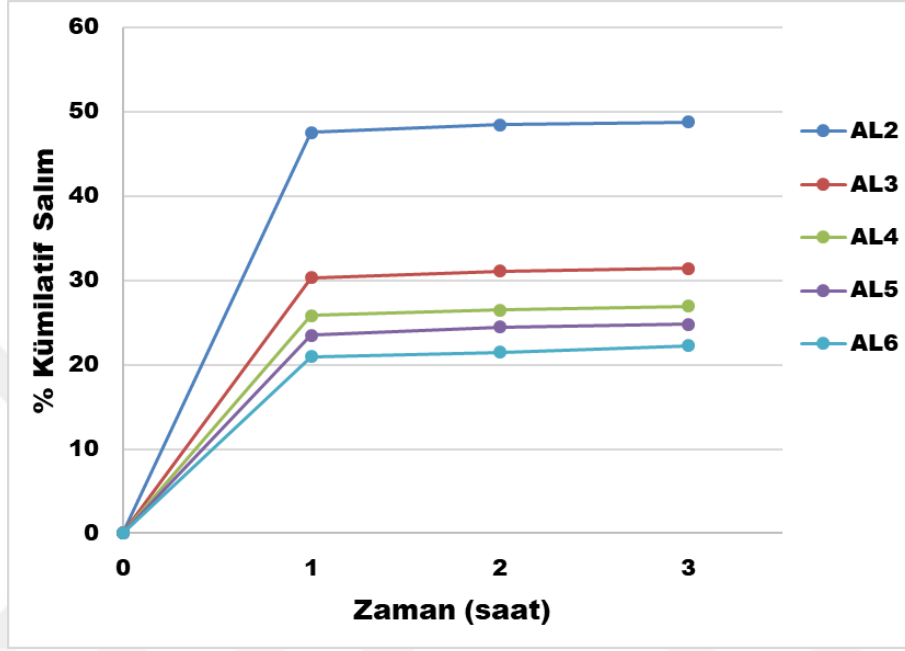


Şekil 4.32. PCL esaslı nanoliflerden AL konsantrasyonuna bağlı salım kapasitesi

AL etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak nanolifli yüzeyden salınabilecek etken madde miktarı ile ilgili Şekil 4.32 incelendiğinde, AL2 kodlu numunenin salılabileceği etken madde miktarı 16,09 ppm olarak hesaplanmıştır. AL3 kodlu numunenin salım yapabileceği değer ise 33,74 ppm olarak belirlenmiştir. AL4, AL5 ve AL6 kodlu numunelerin yapabilecekleri salım miktarı sırasıyla, 45,29 ppm, 50,19 ppm ve 51,73 ppm olarak hesaplanmıştır. YA etken maddesinde olduğu gibi AL etken maddesinde de benzer bir profil ortaya çıkmıştır. Konsantrasyona bağlı salınan etken madde miktarı artışı belirli bir noktaya kadar lineer devam etmiş daha sonra ise grafik düzlemsel

yapıya geçmiştir. Bu salım profilinde, AL6 kodlu numune ile maksimum salınabilecek etken madde konsantrasyonuna ulaşıldığı düşünülmektedir.

Şekil 4.33'de AL etken madde içeren PCL nanolifli yüzeylerin zamana bağlı % kümülatif salım profili verilmiştir.



Şekil 4.33. AL etken madde içeren nanolifli yüzeylerin zamana bağlı % kümülatif salım profili

Şekil 4.33'deki salım profiline bakıldığında, tüm numunelerin salım yapabileceği maksimum kapasiteye yine 1 saat içerisinde ulaştığı görülmektedir. Numunelerdeki etken madde konsantrasyonu artışı ile % kümülatif salım değerleri düşmektedir. AL2 kodlu numunedeki etken madde miktarının yaklaşık yarısının (%48,8) salımı 3 saat içerisinde gerçekleşmiştir. YA3 kodlu numunede ise etken maddenin, ilk 1 saatin sonunda %30,35'inin, 3 saatin sonunda ise %31,42'sinin salımı gerçekleşmiştir. Bir saatin sonunda AL4, AL5 ve AL6 numunelerindeki etken maddelerin sırasıyla %25,85'i, %23,47'si ve %20,99'u salınmıştır. Üç saatin sonunda ise bu değerler sırasıyla, %26,94, %24,83 ve %22,24 olarak gerçekleşmiştir. AL etken maddesinin salım davranışı da YA etken maddesi ile benzerlik göstermiştir. Literatürdeki benzer sonuçlar gibi AL etken maddesi ani salınım göstermiştir. Literatürdeki AL etken maddesi içeren nanolifli yüzeylerin salım profili

incelendiğinde toplam salım miktarının %25 civarında olduğu görülmüş olup, elde edilen veriler de literatür çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir (Zahedi ve Fallah-Darrehchi, 2015).

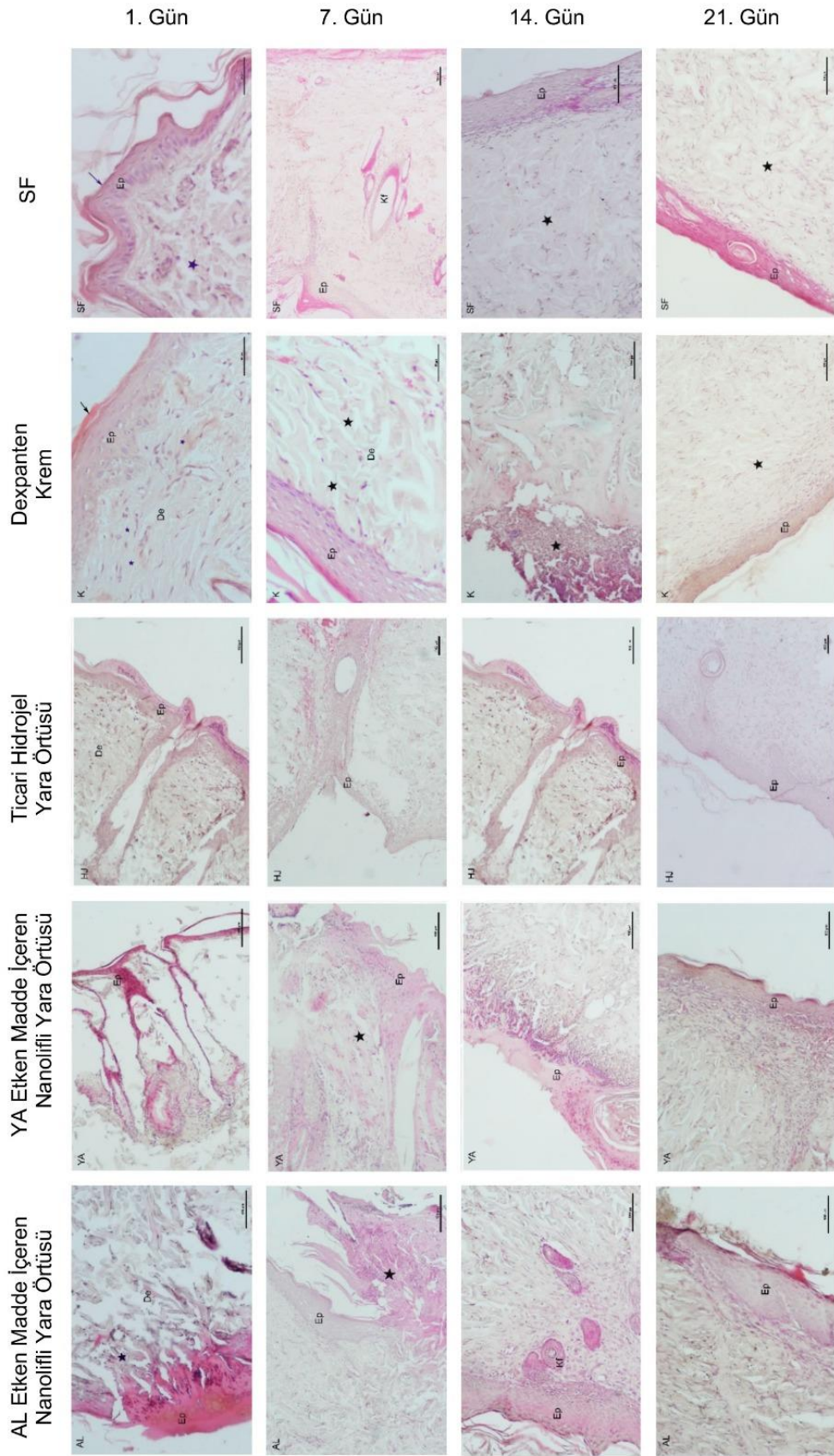
4.7. Nanolifli Yara Örtüleri ile Hayvan Deneylerine Ait (In-vivo) Bulgular

Çalışmada üretilen YA ve AL etken madde içeren nanolifli yara örtülerinin ikinci derece yanık yaralarının tedavisindeki etkinliğini analiz etmek için in-vivo uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Nanolifli yara örtüleri, SF, Dexpanthen krem ve ticari hidrojel yanık yara örtüsü ile karşılaştırılmış ve etkinlik düzeyi ölçülmüştür. Hayvan deneyindeki çalışmada sıçanlar, 1, 7, 14 ve 21 günlük gruplara ayrılmış ve yara iyileşme süreci Şekil 4.34'deki gibi takip edilmiştir.



Şekil 4.34. Sıçanlarda oluşturulan ikinci derece yanıkların günlere göre yara iyileşme süreçleri

Çalışma kapsamında geliştirilen yumurta akı ve albümin içeren nanolifli yara örtüleri, ticari yanık yarası iyileştirici krem, hidrojel ve serum fizyolojik (SF) in-vivo uygulamaları ile elde edilen histopatolojik analiz sonuçları Şekil 4.35'de verilmiştir.



Şekil 4.35. Histopatolojik analiz görüntüleri

Yanık üzerine SF uygulanan 1. güne ait grupta, çok tabakalı yassı epitelin kalınlığında bir azalma görülmüş olup, üstünde yer alan ve ok ile gösterilen keratinize tabakadaki bütünlük de kaybolmuştur. Aynı şekilde epidermisin altında yer alan dermis tabakasındaki yıldız ile gösterilen kollajen liflerinin de düzeni bozulmuştur. 1. güne ait Dexpanten krem uygulanan sıçan deri dokuları incelendiğinde, yanık yarasında normal deri dokusu görünümü izlenmektedir. Ok işareti ile gösterilen, epidermisin (Ep) üstünde yer alan keratinize tabaka net bir biçimde gözlenmektedir. Epidermis tabakası oldukça düzenli olup, hemen altında dermis (De) tabakası görülmektedir. Dermis tabakasındaki yıldız işareti ile gösterilen kollajen lifler, düzenli bir şekilde yerleşim göstermektedir. Ticari hidrojel yanık yara örtüsünün uygulandığı 1. güne ait görüntüde ise, epidermis ve dermis tabakalarının normal deri dokusu görünümüne daha yakın olduğu izlenmektedir. YA etken madde içeren nanolifli yüzeyin uygulandığı yanık yarasına ait 1. gün grubunda, epidermis ve dermis tabakalarının yapısı bozulmuş bariz bir şekilde doku kaybı gözlenmektedir. Ayrıca dermis tabakasında inflamatuvar hücrelerin sayısında da artış izlenmektedir. AL etken madde içeren nanoliflerin uygulandığı 1. gün grubunda da, epidermis ve dermis tabakalarının yapısı tamamen bozulmuş, yer yer inflamasyon alanları izlenmektedir.

Şekil 4.35’de bulunan 7. güne ait görüntüler incelendiğinde, SF grubunda epidermisin üstünde ince bir keratize tabaka 1. güne göre daha kompakt gözükse de henüz ince bir tabaka olarak yer almaktadır. Dermis tabakasında ise, Kf harfleri ile belirtilmiş kıl follikülleri izlenmektedir. Dexpanten krem uygulanan yanık yarasına ait görüntü, 1. gün ile karşılaştırıldığında, epidermis ve dermis tabakalarının yapılarında bozulma başladığı görülmektedir. Düzenli sıkı bağ dokusunu oluşturan, yıldız işareti ile işaretlenmiş, kollajen liflerinin düzeninde de yer yer bozulmalar ve düzensizlikler izlenmektedir. Ticari hidrojel yanık yara örtüsünün uygulandığı yaraya ait görüntüde, 1. güne göre bariz bir düzelme gözlenmemektedir. YA etken madde içeren nanoliflerin uygulandığı yanık yarasında, 1. güne göre doku kaybı azalmış, epidermis tabakasında belirgin bir düzelme başlamış, keratinizasyon tabakası ise henüz oluşmamıştır. 7. güne ait, AL etken madde içeren nanolifli yüzeyin uygulandığı yanık yarasının görüntüsü incelendiğinde, 1. güne göre epidermis tabakasında hızlı

bir iyileşme izlenmektedir. Dermis tabakasında doku kaybının azalmış olduğu gözlenirse de henüz kollajen liflerdeki düzensizlik dikkat çekicidir. Ayrıca epidermis ve keratinize tabakada inflamatuvar hücreler görülmektedir.

14. gün sıçan deri dokusuna ait görüntüler incelendiğinde, SF uygulanan yanık yarasında, epidermisin üstünde ince bir keratinize tabaka oluşmaya başlamış ve giderek daha kompakt bir görünüm izlenmektedir. Dermis tabakasında, yıldız ile işaretlenmiş kollajen lifler düzenli yapısına kavuşmuş durumdadır. Dexpanthen krem uygulanan yanıkta, 1. gün ve 7. gün karşılaştırıldığında, epidermis ve dermis tabakalarının yapılarında ileri derecede bozulma izlenmektedir. Yıldız ile işaretlenmiş, çok sayıda inflamatuvar hücrenin varlığı da dikkat çekmektedir. Ticari hidrojel yanık yara örtüsünün uygulandığı yanıkta ise, 1. gün ve 7. güne göre bir düzelme gözlemlenmemiştir. YA etken madde içeren nanolifli yüzeyin uygulandığı yanık yarasında, 1. gün ve 7. güne göre doku kaybı azalmış, epidermis tabakasında belirgin bir düzelme başlamış ama keratinizasyon tabakası henüz oluşmamıştır. YA etken maddenin bulunduğu nanolifli yapının uygulamasında, yanık yarasında iyileşme süreci görülmekle birlikte iyileşme oldukça yavaş seyretmektedir. AL içerikli nanolifli yüzeylerin uygulamasında, dermis tabakasında kıl follikülleri (Kf) izlenmekte, epidermis ve dermis tabakasındaki düzelmeler de dikkat çekmektedir.

Gerçekleştirilen hayvan deneyinin 21. gününün sonunda, sıçanlardan alınan yanık yara doku örneklerine ait görüntülere göre, SF uygulamasında, epidermisin üstünde ince bir keratinize tabaka oluşmaya başlamış ve giderek daha kompakt bir görünüm izlenmektedir. Dermis tabakasında, görüntüde yıldız ile gösterilen kollajen lifler düzenli yapısına kavuşmuş durumdadır. Dexpanthen krem uygulanan yanık yarasına ait görüntü 14. gün ile karşılaştırıldığında, epidermis ve dermis tabakalarının yapılarında belirgin bir düzelme izlenmektedir. Ticari hidrojel yanık yarasına yönelik yara örtüsünün uygulandığı yanık yarasının 21. gün sonundaki görüntüsü 14. gün ile kıyaslandığında, epidermis ve dermis tabakalarında kısmen iyileşme gözlenmektedir. YA etken maddesi içeren nanolifli yara örtüsünün uygulandığı yanık yarasının 21. gününe ait görüntü incelendiğinde, epidermis tabakası üzerinde keratinizasyon tabakası oluşmuş ancak dikkat çekici şekilde

epidermisin hemen altında yoğun inflamatuvar hücreler izlenmektedir. AL etken maddesi içeren nanolifli yara örtüsünün uygulandığı yarada, 21 gün olmasına rağmen henüz epidermis tabakası normal yapısına kavuşamamıştır. Dermis tabakasında ise kollajen lifler düzenli yapıda görülmektedir.

Bu bulgular neticesinde, ikinci derece yanık yaralarının tedavisine yönelik tez çalışmasında geliştirilen YA ve AL etken madde içeren nanolifli yara örtülerinin uygulandığı yaraların, inflamasyon evresine hızlı bir şekilde geçtiği ve epidermis tabakada belirgin düzelme olduğu görülmüştür. Bu sonucun umut verici olduğu düşünülmektedir. 21 günlük periyot değerlendirildiğinde, SF ve Dexpanten kremin yara iyileşmesine etkisi belirgin bir şekilde görülmekle birlikte ticari yanık yara örtüsünün uygulandığı yarada kısmi iyileşme görülmüştür. YA ve AL etken maddelerini içeren nanolifli yara örtüleri, ticari hidrojel yanık yara örtüsü, SF ve Dexpanten ile karşılaştırıldığında, nanoliflerin ani iyileşme sağladığı, ilk 14 günlük sonuçlarda yara iyileşmesinde daha etkin olduğu ve daha hızlı epitel doku oluşumuna katkı sağladığı görülmüştür. Ayrıca Şekil 4.36'da görüldüğü gibi, ticari yanık yara örtüsü ile gerçekleştirilen uygulamalarda, yara örtüsünün yaraya yapıştığı ve örtü değişimi esnasında yaraya zarar verdiği tespit edilmiştir. Bu durum yara örtülerinde istenmeyen bir özelliktir. Tez çalışmasında geliştirilen YA ve AL etken madde içeren nanolifli yara örtülerinde ise yaraya herhangi bir yapışma görülmemiş olup, bu açıdan istenen sonuç elde edilmiştir.



Şekil 4.36. Ticari hidrojel yanık yara örtüsünün yaraya yapışması

YA ve AL etken madde içeren nanolifli yara örtülerinin kendi arasındaki kıyaslamada ise, YA etken madde içeren nanolifli yara örtüsünün uygulandığı yarada epitel tabakanın üzerinde keratinizasyon tabakası oluştuğu, buna karşın AL etken madde içeren nanolifli yara örtüsünün uygulandığı yarada ise 21 günlük periyotta epitel dokunun henüz oluşmadığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlara göre, YA etken maddesinin AL etken maddesine kıyasla ikinci derece yanık yaralarının iyileşmesinde daha etkin olduğu belirlenmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışmasında, ikinci derece yanık yaralarının tedavisine yönelik iki katmanlı nanolifli yara örtüsü geliştirilmesi hedeflenmiş ve bu kapsamda, nanolifli yüzeylerin optimizasyon, üretim, karakterizasyon işlemleri ile birlikte, in-vitro salım davranışları, antimikrobiyellik analizi yapılmış ve son olarak yanık yarası iyileştirici performansının belirlenmesi amacı ile deney hayvanları üzerinde in-vivo uygulamalar gerçekleştirilmiştir.

Optimizasyon çalışmaları, hem kullanılan polimer/solvent, hem de etken maddelerin optimum konsantrasyon değerlerini belirlemek amaçlı yapılmıştır. İlk olarak tez çalışmasında üretimi gerçekleştirilen nanolifli yara örtüsünün birinci katmanını oluşturan PAA esaslı nanolifli yüzeyin optimizasyonu yapılmıştır. Bu aşamada ilk olarak, PAA polimer çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan solvent oranlarının optimizasyonu yapılmıştır. PAA konsantrasyonu daha önceki çalışmalar dikkate alınarak %5 olarak belirlenmiş, optimum lif morfolojisini ve lif çekim performansını elde edebilmek için farklı oranlarda saf su ve etanol solventleri (0:100, 10:90, 30:70, 50:50, 70:30, 90:10, 100:0) karıştırılarak PAA çözeltisi hazırlanmıştır. Daha sonra ise elektro lif çekim yöntemi ile nanolif üretim prosesini etkileyen ve lif çekim performansı ve lif morfolojisi ile yakından ilişkili olan viskozite, iletkenlik, yüzey gerilimi ve yoğunluk gibi çözelti özellikleri tespit edilmiştir. Çözelti özellikleri incelendiğinde; çözeltilerdeki saf su oranı arttıkça, iletkenlik ve yüzey gerilimi değerlerinde artış olduğu görülmektedir. Viskozite değeri ise önce yükselmiş ve oran eşitlendikten sonra düşmeye başlamıştır. En yüksek viskozite değeri saf su:etanol oranı 50:50 iken elde edilmiştir. Optimizasyon çalışmaları kapsamında lif morfolojilerinin incelenmesi amacıyla SEM görüntüleri alınmıştır. SEM görüntüleri incelendiğinde, artan saf su oranı ile lif çaplarının incelendiği görülmektedir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, lif morfolojisi, nanolifli yüzey kalitesi ve lif çekim performansı açısından 70:30 saf su:etanol karışım oranının optimum olduğu sonucuna varılmıştır. Nanolifli yara örtüsü üretiminde ilk katman için PAA esaslı süper emici nanolifli tabaka optimum koşullarda üretilmiş ve sonrasında çapraz bağlanmıştır. Çapraz bağlama çalışmalarında, PAA esaslı nanoliflere, 155 °C sıcaklıkta 8 saat etüv içerisinde ısı ile fiziksel

Çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Çapraz bağlama işlemi sonrasında oda sıcaklığında saf su içerisinde 24 saat bekletilen PAA esaslı nanoliflerin, su içerisinde bozunmadığı, suyu emerek hidrojel bir yapıya dnüştüğü gözlemlenmiştir. Böylece apraz bağlama işlemi ile PAA esaslı nanolifli suda çözünürlüğü önlenmiştir.

Optimizasyon çalışmalarının ikinci aşamasında, PCL polimer konsantrasyonu ve kloroform:DMF solvent oranları tespit edilmiştir. Optimizasyon çalışmasında, farklı konsantrasyonlarda PCL polimeri (%4-5-7-9) ve farklı karışım oranlarında kloroform:DMF (100:0, 80:20, 60:40, 40:60, 20:80, 0:100) solventleri kullanılmıştır. Hazırlanan özeltilerin iletkenlik, viskozite ve yüzey gerilimi özellikleri belirlenmiş ve ardından elektro lif çekim yöntemi ile üretilen nanoliflerin SEM görüntüleri alınmıştır. Çözeltilerdeki PCL polimer konsantrasyonunun artışı, iletkenlik ve yüzey gerilim değerlerine çok fazla etki etmemiştir. PCL polimer konsantrasyonunun artışı ile çözeltilerin viskozitelerinde artış olduğu tespit edilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde, %4 PCL konsantrasyonuna sahip çözeltiden boncuklu yapıda lifler elde edilmiş, %5, %7 ve %9 PCL konsantrasyonlarındaki çözeltilerden elde edilen nanoliflerin ise düzgün ve pürüzsüz yüzeye sahip olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber viskoziteye bağlı lif çaplarının da arttığı görölmüştür. Elde edilen sonuçlar, lif morfolojisi, nanolifli yüzey yapısı ve lif çekim performansı açısından değerlendirildiğinde, %7 PCL polimer konsantrasyonuna ve 80:20 kloroform:DMF solvent oranına sahip çözelti, optimum olarak tespit edilmiştir.

Polimer ve solvent optimizasyon çalışmaları sonrasında, optimum olarak belirlenen PCL çözeltisine bu tez çalışmasında etken madde olarak kullanılan yumurta akı veya albümin proteinleri farklı konsantrasyonlarda (%0-1-3-5-7-9) ilave edilerek etken madde konsantrasyon belirleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu optimizasyon ile tez çalışmasında ikinci katman olarak üretilcek PCL esaslı nanolifli yüzey özellikleri tespit edilmiştir. Diğer optimizasyon çalışmalarında olduğu gibi, hazırlanan çözeltilerin viskozite, iletkenlik, yüzey gerilimi ve yoğunluk özellikleri belirlenmiştir. Çözeltilere eklenen yumurta akı veya albümin, çözelti özelliklerinde benzer etkiler göstermiştir. Her iki etken maddede de, iletkenlik ve viskozite etken madde

konsantrasyonuna bağılı olarak artmıştır. PCL polimer çözeltisine etken madde ilavesi her ne kadar yüzey gerilimini düşürmüş olsa da, etken madde konsantrasyonu ile yüzey gerilimi değeri de tekrar yükselmiştir. Yoğunluk değerleri ise etken madde konsantrasyonu ile değişiklik göstermemiştir. Etken madde konsantrasyonundaki artış ile, özellikle iletkenlik değerinin artışı, lif çekim performansını olumlu yönde etkilemiştir. Bu sonuç, etken madde konsantrasyonunun lif morfolojisine etkisini görmek için alınan SEM görüntülerinde de gözlemlenmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde, yumurta akı veya albümin ilavesi ile lif çaplarının düştüğü görülmüş olup, etken madde konsantrasyonundaki artışın ise, lif çapında önemli bir etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir. SEM görüntülerinde, nanoliflerin yüzeyinde partikül varlığı tespit edilmiş, görüntü büyütüldüğünde ise, nanoliflerin, boncuksuz, ince bir yapıda ve pürüzsüz olduğu görülmüştür. Çözelti özellikleri, lif morfolojileri ve lif çekim performansı dikkate alınarak her iki etken madde için de optimum konsantrasyon %9 olarak belirlenmiştir.

Tezin bundan sonraki aşamasında, PCL esaslı nanoliflerin, FT-IR, TGA, DSC ve XRD analizleri ile kimyasal ve termal açıdan karakterizasyonları yapılmıştır. FT-IR analizi ile üretilen nanolifli yüzeylerde hem PCL polimerinin hem de yumurta akı veya albümin etken maddesinin varlığı kimyasal olarak kanıtlanmıştır. Düşük etken madde konsantrasyonuna (%1) sahip numunelerde, etken maddenin karakteristik pikleri ortaya çıkmamıştır. Etken madde konsantrasyonu arttıkça, karakteristik pikler daha belirgin hale gelmiştir. TGA ve DSC analizleri ile üretilen nanoliflerde PCL ile birlikte yumurta akı veya albümin varlığı termal olarak ispatlanmıştır. Üretilen tüm nanolifler, hem PCL polimerinin hem de etken maddelerin karakteristik yapısını ortaya koymuştur. XRD analizi ile, PCL polimerinin, yumurta akı tozu ve albümin etken maddelerinin ve çalışmada üretilen nanoliflerin kristal yapısı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda, PCL polimerinin yarı kristal yapısı, etken maddelerin ise amorf yapısı ortaya çıkmıştır. Üretilen nanoliflerin kristal yapısı incelendiğinde, hem PCL polimerinin hem de etken maddelerin kristal yapılarını temsil ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca etken madde konsantrasyonunun artışına bağılı olarak nanoliflerdeki amorflik derecesi de artış göstermiştir.

Öte yandan tez çalışmasında farklı konsantrasyonlarda üretilen nanoliflerin antimikrobiyellik aktivite analizleri, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas* bakterileri ile birlikte, *Candida albicans* mantarı kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi, literatür çalışmaları dikkate alındığında, içerisinde lizozim bulunan yumurta akının ve ayrıca albümin etken maddesinin antibakteriyel özellik gösterdiği bilinmektedir. Fakat bu çalışmada üretilen nanoliflerle gerçekleştirilen antimikrobiyellik aktivite analizlerinde herhangi bir antibakteriyel veya antifungal etkiye rastlanmamıştır.

Daha sonra üretilen nanoliflerden etken maddenin salım performansı belirlenmiştir. Yumurta akı veya albümin etken maddeleri içeren PCL esaslı nanoliflerden gerçekleştirilen salım analizlerinde, %9 etken madde konsantrasyonuna sahip malzemelerin salımlarının doygunluk seviyesine ulaştığı görülmüştür. Ayrıca, yumurta akı veya albümin etken maddeleri içeren PCL esaslı nanolifli yüzeylerin % kümülatif salım profilleri incelendiğinde, tüm yüzeylerden etken madde salımlarının ilk 1 saatte tamamlandığı tespit edilmiştir. %9 yumurta akı etken maddesini içeren nanolifli yüzeyden 1 saat sonunda toplam etken madde miktarının %34,22'si salınmıştır. %9 albümin etken maddesi içeren nanoliften ise toplamda %20,99 salım gerçekleşmiştir. Salım sürelerinin kısa olmasının başlıca nedeninin etken maddelerin suya olan afiniteleri olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında, elde edilen nanoliflerin, çaplarının çok ince olması, özgül yüzey alanlarının yüksek olması, etken maddelerin nanolifli yüzeydeki gözenekler arasına ve liflerin etrafına tutunmuş olması hızlı salınım olmasına neden olarak gösterilebilir.

Optimizasyon çalışmaları yapıp karakterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra, iki katmanlı nanolifli yüzeylere su buharı geçirgenlik analizi yapılmıştır. Yumurta akı veya albümin etken maddesi içeren iki katmanlı nanolifli malzemelerin su buharı geçirgenlik değerleri etken madde içermeyen nanolifli malzemeye göre az miktarda artmıştır. Ayrıca etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak bu artışın devam ettiği de belirlenmiştir. Etken madde içermeyen nanolifli malzemenin su buharı geçirgenlik değeri 22,43 g/dm²/gün iken in-vivo hayvan deneylerinde kullanılan, %9 yumurta akı içeren nanolifli yüzeyde bu

değer 29,33 g/dm²/gün, %9 albümin içeren nanolifli malzemede ise 26,81 g/dm²/gün olarak tespit edilmiştir.

Tez çalışmasının son aşamasında, iki katmanlı üretilen nanolifli yüzeylerin, deney hayvanları üzerinde in-vivo analizleri yapılarak, geliştirilen malzemenin ikinci derece yanık yarası üzerindeki iyileştirici performansı histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, tez çalışmasında geliştirilen yumurta akı veya albümin etken maddesini içeren nanolifli yara örtülerinin uygulandığı yaraların, inflamasyon evresine hızlı bir şekilde geçtiği ve epidermis tabakada belirgin düzelmeye neden olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun umut verici olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, 21 günlük periyotta, yumurta akı içeren nanolifli yara örtüsünün albümin içeren nanolifli yara örtüsüne göre ikinci derece yanık yaralarının tedavisinde daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Tez çalışmasında antimikroyellik analizinden elde edilen bulgular, beklenenin aksi yönünde sonuçlanmıştır. Disk difüzyon yöntemi dışında bir antimikrobiyellik analiz yöntemi kullanılarak beklenen sonuçları almanın mümkün olacağı düşünülmektedir.

Çalışmada geliştirilen nanolifli yüzeylerden etken madde salınımı çok kısa sürede tamamlanmıştır. Sonraki çalışmalarda, emülsiyon veya koaksiyel elektro lif çekim yöntemleri kullanılarak, nanolif toplama süresi artırılarak veya sandviç yapılar hazırlanarak salım sürelerinin uzatılacağı ön görülmektedir.

Salım süreleri, in-vivo çalışmaları da etkilemektedir. Hayvanlara uygulanan yara örtülerinin değişim süreleri, salım süresi göz önünde bulundurularak, günlük olarak planlanmıştır. Günlük pansuman değişimi hayvan deneylerinde süreci zorlaştırdığı için değişim sürelerinin uzatılmasının süreci olumlu yönde etkileyeceği varsayılmaktadır.

Hayvan deneyleri analizi sonuçlarına göre, geliştirilen nanolifli yüzeylerin ilk 14 günde başarılı olduğu fakat 21 günlük periyotta yarayı tam olarak iyileştirmedeği görülmüştür. Buna karşın dexpanthen yanık kreminin uygulandığı

yanık yaralarında, ilk süreçte yavaş bir iyileşme görüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, her iki yapının beraber kullanılabileceği bir çalışmanın yara iyileşme sürecini iyileştireceği ve bu tez çalışmasında geliştirilen yanık yara örtüsünün performansını artıracığı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abdelgawad, A.M., Hudson, S.M., Rojas, O.J. 2014. Antimicrobial wound dressing nanofiber mats from multicomponent (Chitosan/Silver-NPs/Poly(vinyl alcohol)) systems. *Carbohydrate Polymers*, 100, 166-178.
- Abrosimova, K.V., Shulenina, O.V., Paston, S.V., 2016. FTIR study of secondary structure of bovine serum albumin and ovalbumin. *Journal of Physics: Conference Series*, 769(1), 012-016.
- Aghdam, R.M., Najarian, S., Shakhesi, S., Khanlari, S., Shaabani, K., Sharifi, S., 2012. Investigating the effect of PGA on physical and mechanical properties of electrospun PCL/PGA blend nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 124(1), 123-131.
- Ahmadian, A., Shafiee, A., Aliahmad, N., ve Agarwal, M. 2021. Overview of nano-fiber mats fabrication via electrospinning and morphology analysis. *Textiles*, 1(2), 206-226.
- Ahmed, F.E., Lalia, B.S., Hashaikh, R., 2015. A review on electrospinning for membrane fabrication: Challenges and applications. *Desalination*, 356, 15-30.
- Akduman, Ç., 2015. Elektrolif Çekim Yöntemi ile Elde Edilen ve İlaç Salımı Yapabilen Tekstil Yüzeylerinin Geliştirilmesi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 268s, İzmir.
- Alghoraibi, I., Alomari, S., 2018. Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In *Handbook of Nanofibers*, (1-46), Springer, Cham.
- Almeida, I.B., Teixeira, L.G.B., de Carvalho, F.O., Silva, É.R., Nunes, P.S., Dos Santos, M.R.V., de Souza Araújo, A.A., 2021. Smart dressings for wound healing: a review. *Advances In Skin & Wound Care*, 34(2), 1-8.
- Alotaibi, B.S., Shoukat, M., Buabeid, M., Khan, A.K., Murtaza, G., 2022. Healing potential of neomycin-loaded electrospun nanofibers against burn wounds. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 103502.
- Altay, P., Başal, G., 2010. Yara örtüleri. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4(1), 109-121.
- Ambekar, R.S., Kandasubramanian, B., 2019. Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *European Polymer Journal*, 117, 304-336.
- Andrady, A.L., 2008. *Science and Technology of Polymer Nanofibers*. Research Triangle Institute, (81-110), John Wiley & Sons.

- Anonim, 2020. Erişim Tarihi: 05.10.2020.
https://www.atum.itu.edu.tr/tr/?page_id=309
- Anonim, 2021. Erişim Tarihi: 21.12.2021. <https://www.chickens.allotment-garden.org/eggs/structure-egg>
- Anonim, 2022. Erişim Tarihi: 10.05.2022. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Dermis>
- Anumolu, S.S., Menjoge, A.R., Deshmukh, M., Gerecke, D., Stein, S., Laskin, J., Sinko, P.J., 2011. Doxycycline hydrogels with reversible disulfide crosslinks for dermal wound healing of mustard injuries. *Biomaterials*, 32(4), 1204-1217.
- Ardahan Akgöl E., 2021. Deneyisel Yanık Modelinde Topikal Propolis Uygulamasının Yanık İyileşmesine Etkisi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 122s, İzmir, Türkiye.
- Aydın A., 2017. Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Nar Çekirdeği Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 103s, Kayseri, Türkiye.
- Aydın, R.S.T., Eroğlu, A.N., Karakeçili, A., Çalımlı, A., 2016. Designing double-layered nanofibrous membranes as a wound dressing material. *Fibers and Polymers*, 17(11), 1765-1775.
- Azimi, B., Nourpanah, P., Rabiee, M., Arbab, S., 2014. Poly (ϵ -caprolactone) fiber: an overview. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 9(3), 74-90.
- Bakkialakshmi, S., Barani, V., 2013. Ftir Study on the Interaction of Quercetin and Amantadine With Egg Albumin. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*, 3(3), 559-564.
- Bandeira, M., Chee, B.S., Frassini, R., Nugent, M., Giovanela, M., Roesch-Ely, M., Crespo, J.d.S., Devine, D.M., 2021. Antimicrobial PAA/PAH electrospun fiber containing green synthesized zinc oxide nanoparticles for wound healing. *Materials*, 14(11), 2889.
- Bayat, S., Amiri, N., Pishavar, E., Kalalinia, F., Movaffagh, J., Hashemi, M., 2019. Bromelain-loaded chitosan nanofibers prepared by electrospinning method for burn wound healing in animal models. *Life Sciences*, 229, 57-66.
- Bayraktar T., 2022. Deneyisel Yara İyileşmesi Modelinde Red Ginseng ve Aloe Veranın Etkinliklerinin Karşılaştırılması Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye.

- Bergshoef, M.M., Vancso, G.J., 1999. Transparent nanocomposites with ultrathin, electrospun nylon-4,6 fiber reinforcement. *Advanced Materials*, 11, 1362–1365.
- Bhardwaj, N., Kundu, S.C., 2010. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 28, 325–347.
- Bianchi, J., 2012. Protecting the integrity of the periwound skin. *Wound Essentials*, 1, 58-64.
- Bikiaris, D.N., Papageorgiou, G.Z., Achilias, D.S., Pavlidou, E., Stergiou, A., 2007. Miscibility and enzymatic degradation studies of poly (ϵ -caprolactone)/poly (propylene succinate) blends. *European Polymer Journal*, 43(6), 2491-2503.
- Bingöl, G., 1972. Proteinler. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınevi. (1-15).
- Biscaia, S.I., Viana, T.F., Almeida, H.A., Bártolo, P.J., 2015. Production and characterisation of PCL/es scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Today: Proceedings*, 2(1), 208-216.
- Bozkaya, O., 2021. Centella Asiatica Bitki Özütü İle Kaplı Gümüş Nanopartikül İçeren Polimer Liflerin Yara İyileştirici Etkisinin In Vitro Ve In Vivo Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 210s, Ankara, Türkiye.
- Bozkaya, O., Arat, E., Gök, Z.G., Yiğitoğlu, M., Vargel, İ., 2022. Production and characterization of hybrid nanofiber wound dressing containing Centella asiatica coated silver nanoparticles by mutual electrospinning method. *European Polymer Journal*, 166, 111023.
- Bozkurt, A.S. 2018. Fare Embriyonik Fibroblastlardan İzole Edilen Eksozomların Deneysel Diyabetik Fare Modelinde Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Gaziantep Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 114s, Gaziantep.
- Cai, Z.P., Liang, Y., Li, W.S., Xing, L.D., Liao, Y.H., 2009. Preparation and performances of LiFePO₄ cathode in aqueous solvent with polyacrylic acid as a binder. *Journal of Power Sources*, 189(1), 547-551.
- Calderón, M. Á. R., Zhao, W., 2014. Applications of polymer nanofibers in bio-materials, biotechnology and biomedicine: A review. In *TMS 2014: 143rd Annual Meeting & Exhibition (401-414)*. Springer, Cham.
- Celep Ş., 2007. Nanoteknoloji ve Tekstilde Uygulama Alanları. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 182s, Adana.
- Cengiz Çallıoğlu, F., Kesici Güler, H., 2019. Fabrication of polyvinylpyrrolidone nanofibers with green solvents. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14(2), 352-366.

- Cengiz Çallıoğlu, F., Kesici Güler, H., 2020. Production of essential oil-based composite nanofibers by emulsion electrospinning. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 26(7), 1178-1185.
- Chakrapani, V.Y., Gnanamani, A., Giridev, V.R., Madhusoothanan, M., Sekaran, G., 2012. Electrospinning of type I collagen and PCL nanofibers using acetic acid. Journal of Applied Polymer Science, 125(4), 3221-3227.
- Charernsriwilaiwat, N., Opanasopit, P., Rojanarata, T., Ngawhirunpat, T., 2012. Lysozyme-loaded, electrospun chitosan-based nanofiber mats for wound healing. International Journal of Pharmaceutics, 427(2), 379-384.
- Charuchinda, A., Molloy, R., Siripitayananon, J., Molloy, N., Sriyai, M., 2003. Factors influencing the small-scale melt spinning of poly (ϵ -caprolactone) monofilament fibres. Polymer International, 52(7), 1175-1181.
- Chen, H., Snyder, J.D., Elabd, Y.A. (2008). Electrospinning and solution properties of Nafion and poly (acrylic acid). Macromolecules, 41(1), 128-135.
- Chen, K., Wang, S., Guo, X., 2019. Confinement effect on the aqueous behaviors of free poly (acrylic acid) and poly (acrylic acid) grafted on a nanoparticle surface. Colloid and Polymer Science, 297(9), 1223-1231.
- Chinta, S.K., Veena, K.V., 2013. International Journal of Latest Trend in Engineering and Technology. IJLTET, 2-1, 142-145.
- Cipitria, A., Skelton, A., Dargaville, T.R., Dalton, P.D., Hutmacher, D.W., 2011. Design, fabrication and characterization of PCL electrospun scaffolds—a review. Journal of Materials Chemistry, 21(26), 9419-9453.
- Çakmak Kafadar G., 2022. Sıçanlarda Oral Yağ Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 126s, İstanbul, Türkiye.
- Çakman, G., 2016. Pcl/halloysit Film Hazırlanması ve Karakterizasyonu. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 82s, Ankara.
- Çaycı E., 2022. Sıçanda Eksizyon ile Oluşturulan Yara Modelinde Propolis Pomad ve Mupirosin Pomad'ın Yara İyileşmesine Etkileri. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 63s, Bursa, Türkiye.
- Çetinkale, O., 2008. Yanık Yarası Tedavisi. Yara Bakımı ve Tedavisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 67, 107-117.

- Dalkıranoglu, S., 2011. EGF ile Desteklenmiş PCL/kollajen Bazlı Nanofibröz Doku İskeleleri ile Deri Doku Mühendisliği. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 145s, Ankara.
- De la Garza, D., De Santiago, F., Materon, L., Chipara, M., Alcoutlabi, M., 2019. Fabrication and characterization of centrifugally spun poly (acrylic acid) nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(19), 47480.
- Demir, A., Cevher, E., 2011. Biopolymers as Wound Healing Materials: Challenges and New Strategies. In *Biomaterials Applications for Nanomedicine*, (383–406), BoD – Books on Demand.
- Demiral, A., Mert, F., 2022. Polimerik yara örtülerinde 3b baskı teknolojisi uygulamaları. *Gazi University Journal Of Science Part C: Design And Technology*, 10(2), 348-359.
- Demirel, T., 2022. Suni ve Sentetik Liflerin Termal Olarak Stabilize Edilmesi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 436s, Kayseri, Türkiye.
- Ding, B., Wang, M., Wang, X., Yu, J., Sun, G., 2010. Electrospun nanomaterials for ultrasensitive sensors. *Mater. Today*, 13, 16–27.
- Doğan, Z. 2012. Nanolif Yara Örtücü Yüzeylerin Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 129s, İstanbul.
- Doshi, J., Reneker, D.H., 1995. Electrospinning process and applications of electrospun fibers. *Journal of Electrostatics*, 35(2-3), 151-160.
- Duling, R.R., Dupaix, R.B., Katsube, N., Lannutti, J., 2008. Mechanical characterization of electrospun polycaprolactone (PCL): a potential scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomechanical Engineering*, 130(1).
- Ebrahimi-Hosseinzadeh, B., Pedram, M., Hatamian-Zarmi, A., Salahshour-Kordestani, S., Rasti, M., Mokhtari-Hosseini, Z.B., Mir-Derikvand, M., 2016. In vivo evaluation of gelatin/hyaluronic acid nanofiber as burn-wound healing and its comparison with chitoheal gel. *Fibers and Polymers*, 17-6, 820-826.
- Eğri, Ö., 2020. Production of lavender oil loaded antibacterial polymeric membranes. *Cumhuriyet Science Journal*, 41(1), 160-168.
- El Fawal, G., Hong, H., Mo, X., Wang, H., 2021. Fabrication of scaffold based on gelatin and polycaprolactone (PCL) for wound dressing application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102501.

- Elmalı, C., Muhammet, U., Şahin, E., Çirkin, D.S., 2020. Elektro çekim yöntemi ile çörek otu ve yün yağı takviyeli yara örtüsü geliştirilmesi. *International Periodical of Recent Technologies in Applied Engineering*, 2(1), 1-14.
- Elzubair, A., Elias, C.N., Suarez, J.C.M., Lopes, H.P., Vieira, M.V.B., 2006. The physical characterization of a thermoplastic polymer for endodontic obturation. *Journal of Dentistry*, 34(10), 784-789.
- Eroğlu, N., 2022. Cildin Anatomik Yapısı. Erişim Tarihi: 08.06.2022. <https://www.nuketeroglu.com/estetik-uygulamalar/cildin-anatomik-yapisi/>
- Fatehi, P., Abbasi, M., 2020. Medicinal plants used in wound dressings made of electrospun nanofibers. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 14(11), 1527-1548.
- Furlan, P.Y., Scott, S.A., Peaslee, M.H., 2007. FTIR-ATR study of pH effects on egg albumin secondary structure. *Spectroscopy Letters*, 40(3), 475-482.
- Gautam, S., Dinda, A.K., Mishra, N.C., 2013. Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method. *Materials Science and Engineering: C*, 33(3), 1228-1235.
- Ghaee, A., Bagheri-Khoulenjani, S., Afshar, H.A., Bogheiri, H., 2019. Biomimetic nanocomposite scaffolds based on surface modified PCL-nanofibers containing curcumin embedded in chitosan/gelatin for skin regeneration. *Composites Part B: Engineering*, 177, 107339.
- Gibson, P., Schreuder-Gibson, H., Rivin, D., 2001. Transport properties of porous membranes based on electrospun nanofibers. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 187, 469-481.
- Gobi, R., Ravichandiran, P., Babu, R.S., Yoo, D.J., 2021. Biopolymer and synthetic polymer-based nanocomposites in wound dressing applications: A review. *Polymers*, 13(12), 1962.
- Goins, A., Ramaswamy, V., Dirr, E., Dulany, K., Irby, S., Webb, A., Allen, J., 2017. Development of poly (1, 8 octanediol-co-citrate) and poly (acrylic acid) nanofibrous scaffolds for wound healing applications. *Biomedical Materials*, 13(1), 015002.
- Gopal, R., Kaur, S., Ma, Z., Chan, C., Ramakrishna, S., Matsuura, T., 2006. Electrospun nanofibrous filtration membrane. *Journal of Membrane Science*, 281(1-2), 581-586.
- Govender, M., Choonara, Y. E., van Vuuren, S., Kumar, P., Du Toit, L. C., Erlwanger, K., Pillay, V., 2016. A dual-Biotic system for the concurrent delivery of antibiotics and probiotics: in vitro, ex vivo, in vivo and in silico

evaluation and correlation. *Pharmaceutical Research*, 33(12), 3057-3071.

Greiner, A., Wendorff, J.H., 2007. Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angewandte Chemie International Edition*, 46, 5670–5703.

Gu, S., Wang, Z., Ren, J., Zhang, C., 2008. Fabrication and Characterization of Electrospun Poly (L-Lactic Acid) and Poly (L-Lactide-Co-Glycolide) Mats as Wound Dressing. In 2008 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (pp. 1514-1517). IEEE.

Guo, W., Zhao, Y., Yao, Y., Wu, N., Xu, M., Du, H., Tu, Y., 2019. Relationship between protein structure changes and in vitro digestion of preserved egg white during pickling. *International Journal of Biological Macromolecules*, 138, 116-124.

Güler, B., 2019. Süper Emici Nano Lifli Malzeme Üretimi ve Karakterizasyonu. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 171s, Isparta, Türkiye.

Güler, B., Cengiz Çallıoğlu, F., 2021. Comparative analysis of superabsorbent properties of PVP and PAA nanofibres. *Industria Textila*, 72(4), 460-466.

Hadisi, Z., Farokhi, M., Bakhsheshi-Rad, H.R., Jahanshahi, M., Hasanpour, S., Pagan, E., Dolatshahi-Pirouz, A., Zhang, Y.S., Kundu, S.C., Akbari, M., 2020. Hyaluronic acid (HA)-based silk fibroin/zinc oxide core–shell electrospun dressing for burn wound management. *Macromolecular Bioscience*, 20(4), 1900328.

Haghi, A. K., 2009. Some practical hints in electrospinning of nanofibers. *Nanotechnology science and technology series*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2009b, 73-92.

Harma B., 2011. Çocuklarda İkinci Derece Yanık Tedavisinde Beş Farklı Yara Örtüsünün Etkinliklerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Cerrahisi A.B.D., Malatya, Türkiye.

Hassan, M.I., Sun, T., Sultana, N., 2014. Fabrication of nanohydroxyapatite/poly (carbonate) composite microfibers using electrospinning technique for tissue engineering applications. *Journal of Nanomaterials*, 1–7.

He, J.H., Liu, Y., Mo, L.F., Wan, Y.Q., Xu, L., 2008. Electrospun nanofibres and their applications. Shawbury United Kingdom: ISmithers.

Heydari, Z., Mohebbi-Kalhari, D., Afarani, M.S., 2017. Engineered electrospun polycaprolactone (PCL)/octacalcium phosphate (OCP) scaffold for

bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 81, 127-132.

Hu, X., Liu, Y., Zhu, D., Jin, Y., Jin, H., Sheng, L., 2022. Preparation and characterization of edible carboxymethyl cellulose films containing natural antibacterial agents: Lysozyme. *Food Chemistry*, 385, 132708.

Huang, Y.J., Huang, C.L., Lai, R.Y., Zhuang, C.H., Chiu, W.H., Lee, K.M., 2021. Microstructure and Biological Properties of Electrospun In Situ Polymerization of Polycaprolactone-Graft-Polyacrylic Acid Nanofibers and Its Composite Nanofiber Dressings. *Polymers*, 13(23), 4246.

Hutmacher, D.W., David, T.W., Chen, F., 2005. Polysaccharides in Tissue Engineering Applications. In *Handbook of Carbohydrate Engineering*, (838–876), CRC Press.

Ismail, I., Bakar, N.A., Ling, T.H., Ideris, N., Zain, Z.H.M., Radacsi, N., 2019. Morphology and conductivity evaluation of electrospun polyacrylic acid (PAA) microfiber. *Materials Today: Proceedings*, 17, 574-583.

Jalili-Firoozinezhad, S., Filippi, M., Mohabatpour, F., Letourneur, D., Scherberich, A. (2020). Chicken egg white: Hatching of a new old biomaterial. *Materials Today*, 40, 193-214.

Jana, S., Manna, S., Nayak, A.K., Sen, K.K., Basu, S.K., 2014. Carbopol gel containing chitosan-egg albumin nanoparticles for transdermal aceclofenac delivery. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 114, 36-44.

Jayanti, G.E., Widyarti, S., Sabarudin, A., Sumitro, S.B., 2018. Egg white albumin form complex with aspirin and caffeine and its role as free radical scavenger. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(7), 340-344.

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.

Kabay, G., Meydan, A.E., Can, G.K., Demirci, C., Mutlu, M., 2017. Controlled release of a hydrophilic drug from electrospun amyloid-like protein blend nanofibers. *Materials Science and Engineering: C*, 81, 271-279.

Kadajji, V.G., Betageri, G.V. (2011). Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3(4), 1972-2009.

Karacabay, K., 2019. Yaşlılıkta Yara İyileşmesi ve Genel Özellikleri. Ders Sunusu. Erişim Tarihi: 13.01.2021. <http://hmyo.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/438/2019/03/Ya%C5%9Fl%C4%B1l%C4%B1kt-a-Yara-%C4%B0yile%C5%9Fmesi.pdf>

- 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. *Materials Science and Engineering: C*, 112667.
- Kaya S., 2020. Yaşlı Ratlarda Oluşturulan İkinci Derece Derin Yanık Yarası Modelinde; Yaşlı Ve Yanık Travmalı Rat Platelet Zengin Plazması (Prp) İle Genç Ve Sağlıklı Rat Platelet Zengin Plazmasının (Prp) İyileşmeye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 63s, İstanbul, Türkiye
- Kesici Güler, H., Cengiz Çallıoğlu, F., Sesli Çetin, E., 2019. Antibacterial Pvp/Cinnamon Essential Oil Nanofibers by Emulsion Electrospinning. *The Journal of The Textile Institute*, 110-2, 302-310.
- Khajeh, H.G., Sabzi, M., Ramezani, S., Jalili, A.A., Ghorbani, M., 2022. Fabrication of a wound dressing mat based on Polyurethane/Polyacrylic acid containing Poloxamer for skin tissue engineering. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 633, 127891.
- Khampieng, T., Wnek, G.E., Supaphol, P., 2014. Electrospun DOXY-h loaded-poly (acrylic acid) nanofiber mats: in vitro drug release and antibacterial properties investigation. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25(12), 1292-1305.
- Khan, M.T., Al Mamun, M.A., Rony, M.I.A., Anchang, X.U., Rashid, M.M., 2021. Effect of Different Solvent Systems on Fiber Morphology and Property of Electrospun PCL Nano Fibers. *Tekstil ve Mühendis*, 28(122), 61-76.
- 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*, 67B-2, 675-679.
- Khorasani, M.T., Joorabloo, A., Moghaddam, A., Shamsi, H., Mansoori Moghadam, Z., 2018. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application. *International journal of biological macromolecules*, 114, 1203-1215.
- Kırgız Ö., 2021. Ratlarda Deneysel Yara Modelinde Biyoaktif Cam'ın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi (Vet) Anabilim Dalı, 92s, Hatay, Türkiye.
- Kim, B., Park, H., Lee, S.H., Sigmund, W.M., 2005. Poly (acrylic acid) nanofibers by electrospinning. *Materials Letters*, 59(7), 829-832.

- Kim, B.S., Kim, I.S., 2011. Recent nanofiber technologies. *Polymer Reviews*, 51(3), 235-238.
- 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.
- Kim, Y.J., Park, M.R., Kim, M.S., Kwon, O.H., 2012. Polyphenol-loaded polycaprolactone nanofibers for effective growth inhibition of human cancer cells. *Materials Chemistry and Physics*, 133(2-3), 674-680.
- Kocaağa, A.B., 2021. Kontrollü Aktif Molekül Salımı Yapan Pektin Temelli Hidrojellerin Geliştirilmesi. Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 294s, İstanbul, Türkiye.
- Kuba, M.C., 2017. Ratlarda Oluşturulan Deneysel Yara Modelinde Yara İyileşmesi Üzerine Lokal Rosmarinik Asit ve Topikal Dexpanthenol Uygulamalarının Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 54s, Diyarbakır, Türkiye.
- Kul, B., 2012. Radyasyon Zeminindeki Yarada Trombositten Zengin Plazmanın Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 82s, İstanbul, Türkiye.
- Lazarus, G.S., Cooper, D.M., Knighton, D.R., Percoraro, R.E., Rodeheaver, G., Robson, M.C., 1994. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen*, 2(3), 165-70.
- Li, L., Hsieh, Y.L., 2005a. Ultra-fine polyelectrolyte fibers from electrospinning of poly (acrylic acid). *Polymer*, 46(14), 5133-5139.
- Li, L., Hsieh, Y.L., 2005b. Ultra-fine polyelectrolyte hydrogel fibres from poly (acrylic acid)/poly (vinyl alcohol). *Nanotechnology*, 16(12), 2852.
- Li, Z., Wang, C., 2013. Effects of Working Parameters on Electrospinning. In *One-Dimensional Nanostructures*, (15-28). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Li-Chan, E.C., Powrie, W.D., Nakai, S., 2013. The chemistry of eggs and egg products. In *Stadelman, W.J., Cotterill O.J. (Ed.), Egg science and technology*. (105-175), 711p, Third Avenue, New York.
- Lim, C.T., 2017. Nanofiber technology: current status and emerging developments. *Progress in Polymer Science*, 70, 1-17.

- Lin, J., Li, C., Zhao, Y., Hu, J., Zhang, L.M., 2012. Co-electrospun nanofibrous membranes of collagen and zein for wound healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 4(2), 1050-1057.
- Liu, H., Wang, C., Li, C., Qin, Y., Wang, Z., Yang, F., Li, Z., Wang, J.A., 2018. functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Advances*, 8(14), 7533-7549.
- 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.
- Liu, S.J., Kau, Y.C., Chou, C.Y., Chen, J.K., Wu, R.C., Yeh, W.L., 2010. Electrospun PLGA/collagen nanofibrous membrane as early-stage wound dressing. *Journal of Membrane Science*, 355(1-2), 53-59.
- Lu, T., Zou, Q., Zhu, K., Yuan, D., Ma, M., Ye, C., 2021. Electrospun egg white/polyvinyl alcohol fiber dressing to accelerate wound healing. *Journal of Polymer Research*, 28(2), 1-15.
- Lubasova, D., Niu, H., Zhao, X., Lin, T., 2015. Hydrogel properties of electrospun polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone/poly (acrylic acid) blend nanofibers. *RSC Advances*, 5(67), 54481-54487.
- Luo, C. J., Stride, E., Edirisinghe, M., 2012. Mapping the influence of solubility and dielectric constant on electrospinning polycaprolactone solutions. *Macromolecules*, 45(11), 4669-4680.
- Luo, Y., Li, M., Zhu, K.X., Guo, X.N., Peng, W., Zhou, H.M., 2016. Heat-induced interaction between egg white protein and wheat gluten. *Food Chemistry*, 197, 699-708.
- Mahobia, S., Bajpai, J., Bajpai, A.K., 2016. An in-vitro investigation of swelling controlled delivery of insulin from egg albumin nanocarriers. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 15(4), 695.
- Majd, S.A., Khorasgani, M.R., Mahna Mapar, M., Asadollahi, N.Z.M., Talebi, A., Karimi, H., 2017. The Possibility of Diabetic Wound Healing Using Electro spun PLA Nano Fibers.
- Mani, M.P., Jaganathan, S.K., 2018. Blood Compatibility Assessments of Novel Electrospun Pva/Egg White Nanocomposite Membrane. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*, 7-4, 213-218.
- Martín-Alfonso, J.E., Cuadri, A.A., Greiner, A., 2018. The combined effect of formulation and pH on properties of polyethyleneoxide compositefiber containing egg albumen protein. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 996–1004.

- Mast, B.A., Cohen, I.K., 2000. Normal Wound Healing. In Bruce, M.A., Robert, C.R. (Ed.), *Plastic Surgery: Indications, Operations, Outcomes*. (37-52). Mosby, St Louis.
- McKeen, L.W. (2013). *Introduction to Use of Plastics in Food Packaging*. In *Plastic Films in Food Packaging* (1-15). William Andrew Publishing.
- Merrell, J.G., McLaughlin S.W., Tie, L., Laurencin, C.T., Chen, A.F., Nair, L.S., 2009. Curcumin-loaded poly(ϵ -caprolactone) nanofibres: diabetic wound dressing with anti-oxidant and anti-inflammatory properties. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36-12, 1149-1156.
- Mi, F.L., Shyu, S.S., Wu, Y.B., Lee, S.T., Shyong, J.Y., Huang, R.N., 2001. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing. *Biomaterials*, 22(2), 165-173.
- Miele, D., Catenacci, L., Rossi, S., Sandri, G., Sorrenti, M., Terzi, A., Bonferoni, M.C., 2020. Collagen/PCL nanofibers electrospun in green solvent by DOE assisted process. An insight into collagen contribution. *Materials*, 13(21), 4698.
- Moeini, A., Pedram, P., Makvandi, P., Malinconico, M., d'Ayala, G.G., 2020. Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers*, 233, 115839.
- Mofidfar, M., Kim, E.S., Larkin, E.L., Long, L., Jennings, W.D., Ahadian, S., Ghannoum, M.A., Wnek, G.E., 2019. Antimicrobial activity of silver containing crosslinked poly (acrylic acid) fibers. *Micromachines*, 10(12), 829.
- Mohamed, R.M., Yusoh, K. 2016. A review on the recent research of polycaprolactone (PCL). *Advanced Materials Research*, 1134, 249-255.
- Nadaf, A., Gupta, A., Hasan, N., Ahmad, S., Kesharwani, P., Ahmad, F.J., 2022. Recent update on electrospinning and electrospun nanofibers: current trends and their applications. *RSC Advances*, 12(37), 23808-23828.
- Narayanan, G., 2014. *Electrospinning of Poly (ϵ -caprolactone) Fibers Functionalized with Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*. North Carolina State University.
- Nekounam, H., Kandi, M.R., Shaterabadi, D., Samadian, H., Mahmoodi, N., Hasanzadeh, E., Faridi-Majidi, R., 2021. Silica nanoparticles-incorporated carbon nanofibers as bioactive biomaterial for bone tissue engineering. *Diamond and Related Materials*, 115, 108320.

- Nergiz, S., 2014. Ratlarda yüzeysel ve derin yanık modellerinin karşılaştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 61s, Sivas.
- Nural, S.K., 2019. Deneysel İkinci Derece Derin Yanık Modelinde Kültüre Edilmemiş Hücre Spreyi Kullanımı. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 62s, Ankara, Türkiye.
- Özel Demiralp, F.D., İğci, N., Peker, S., Ayhan, B., 2014. Temel Proteomik Stratejiler. Ankara Üniversitesi Yayınları, 122s, Ankara.
- Öztopalan, D.F., Recep, I., Durmuş, A.S., 2017. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 10(1), 83-88.
- Öztürk, A.B., Akgüner, Z.P., 2020. İpek fibroin/polivinil alkol esaslı ilaç taşıyıcı yara örtüleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 24(1), 25-34.
- Park, H.K., Kong, B.S., Oh, E.S., 2011. Effect of high adhesive polyvinyl alcohol binder on the anodes of lithium ion batteries. Electrochemistry Communications, 13(10), 1051-1053.
- Patel, P R., Pandey, K., Killi, N., & Gundloori, R.V.N., 2021. Manipulating hydrophobicity of polyester nanofiber mats with egg albumin to enhance cell interactions. Polymer Engineering & Science, 61(10), 2496-2510.
- Pawar, M.D., Rathna, G.V.N., Agrawal, S., Kuchekar, B.S., 2015. Bioactive thermoresponsive polyblend nanofiber formulations for wound healing. Materials Science and Engineering: C, 48, 126-137.
- Pillai, C.K.S., Sharma, C.P., 2010. Absorbable polymeric surgical sutures: chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. Journal of Biomaterials Applications, 25(4), 291-366.
- Prisacaru, A.I., Andritoiu, C.V., Andriescu, C., Havarneanu, E.C., Popa, M., Motoc, A.G., Sava, A., 2013. Evaluation of the wound-healing effect of a novel Hypericum perforatum ointment in skin injury. Rom J Morphol Embryol, 54(4), 1053-1059.
- Rajendran S., Anand S.C., 2002. Developments in medical textiles. Textile Progress, 32(4), 1-42.
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.E., Lim, T.C., Ma, Z., 2005. An Introduction to Electrospinning and Nanofibers. World Scientific Publishing Co., 381s, Singapore.

- Ranjbari, E., Bazgir, S., Shirazi, M.M.A., 2020. Needleless electrospinning of poly (acrylic acid) superabsorbent: Fabrication, characterization and swelling behavior. *Polymer Testing*, 84, 106403.
- Rathna, G.V.N., Jog, J.P., Gaikwad, A.B., 2011. Development of non-woven nanofibers of egg albumen-poly (vinyl alcohol) blends: influence of solution properties on morphology of nanofibers. *Polymer Journal*, 43(7), 654-661.
- Razi, S., Motamedzadegan, A., Shahidi, S., Rashidinejad, A., 2018. Basil seed gum enhances the rheological and physical properties of egg albumin foams. *Food & Nutrition Journal*, 3, 1-10.
- Renkler Değirmenci, N.Z., 2019. Doğal protein katkılı biyobozunur polimer doku matrikslerinin geliştirilmesi ve adipoz kök hücreler ile etkileşiminin araştırılması. Yalova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 74s, Yalova.
- Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., Ramakrishna, S., 2019. Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27), 1–12.
- Sanatgar, R.H., Borhani, S., Ravandi, S.A.H., Gharehaghaji, A.A., 2012. The influence of solvent type and polymer concentration on the physical properties of solid state polymerized PA66 nanofiber yarn. *Journal of Applied Polymer Science*, 126(3), 1112-1120.
- Saraç G.N., 2015. Yara İyileşmesinde Nanofibriler Yara Pansuman Malzemelerinin Etkisi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 196s, Ankara, Türkiye.
- Schreuder-Gibson, H., Gibson, P., Senecal, K., Sennett, M., Walker, J., Yeomans, W., 2002. Protective textile materials based on electrospun nanofibers. *Journal of Advanced Materials*, 34(3), 44-55.
- Sepe, M.P., 1997. Thermal analysis of polymers. *Rapra*, 8(11), 3-11.
- Serdengeçti, Ç., 2019. Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılmak Üzere, Polimerik Tabanlı Kompozit Malzemelerin Üretimi ve Karakterizasyonu. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 151s, İzmir.
- Sezer, A.D. (2006). Fukoidan İçeren Farmasötik Şekillerin Yanık Tedavisinde Eğerlendirilmesi. Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Sezer, A.D., Cevher, E., Hatipoğlu, F., Oğurtan, Z., Baş, A.L., Akbuğa, J., 2008. Preparation of fucoidan-chitosan hydrogel and its application as burn healing accelerator on rabbits. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 31, 2326–33.

- Shaabani, Y., Sirousazar, M., Kheiri, F., 2016. Crosslinked swellable clay/egg white bionanocomposites. *Applied Clay Science*, 126, pp. 287-296.
- Sheng, L., Huang, M., Wang, J., Xu, Q., Hammad, H.H.M., Ma, M., 2018. A study of storage impact on ovalbumin structure of chicken egg. *Journal of Food Engineering*, 219, 1-7.
- Shitole, A.A., Raut, P., Giram, P., Rade, P., Khandwekar, A., Garnaik, B., Sharma, N., 2020. Poly (vinylpyrrolidone)-iodine engineered poly (ϵ -caprolactone) nanofibers as potential wound dressing materials. *Materials Science and Engineering: C*, 110, 110731.
- Shukla, N.B., Darabonia, N., Madras, G., 2009. Ultrasonic degradation of poly (acrylic acid). *Journal of Applied Polymer Science*, 112(2), 991-997.
- Sill, T.J., Recum, H.A.V. 2008. Electrospinning: Application in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*, 29, 1989–2006.
- Stashak TS. (1991). Principles of Wond Healing. In Statashak, T.S. (Ed.), *Equine Wound Management* (1st ed.) 1-15. Lea&Febiger, Malvern, Pennsylvania.
- Stone, II R., Natesan, S., Kowalczewski, C.J., Mangum, L.H., Clay, N.E., Clohessy, R.M., Carlsson, A.H., Tassin, D.H., Chan, R.K., Rizzo, J., Christy, R.J., 2018. Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. *Frontiers in Pharmacology*, 9(9), 672.
- Subramanian, A., Krishnan, U.M., Sethuraman, S., 2012. Fabrication, characterization and in vitro evaluation of aligned PLGA–PCL nanofibers for neural regeneration. *Annals of Biomedical Engineering*, 40(10), 2098-2110.
- Tamayol, A., Najafabadi, A.H., Mostafalu, P., Yetisen, A.K., Commotto, M., Aldahri, M., Abdel-Wahab, M.S., Najafabadi, Z.I., Latifi, S., Akbari, M., 2017. Biodegradable elastic nanofibrous platforms with integrated flexible heaters for on-demand drug delivery. *Scientific Reports*, 7(1), 1-10.
- Tanabe, S., Tesaki, S., Watanabe, M., 2000. Producing a low ovomucoid egg white preparation by precipitation with aqueous ethanol. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 64(9), 2005-2007.
- Tavakoli, J., Mirzaei, S., Tang, Y., 2018. Cost-effective double-layer hydrogel composites for wound dressing applications. *Polymers*, 10, 305.
- Tekin, M.D., 2020. Biyolojik Tabanlı Nanofiberlerin Elektrospin Yöntemi İle Üretilmesi, Karakterizasyonu ve Bazı Eser Metallerin Zenginleştirilmesinde Kullanılabilirliğinin Araştırılması. *Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Doktora Tezi*, 130s, Kütahya.

- Temtem, M., Casimiro, T., Mano, J.F., Aguiar-Ricardo, A., 2008. Preparation of membranes with polysulfone/polycaprolactone blends using a high pressure cell specially designed for a CO₂-assisted phase inversion. *The Journal of Supercritical Fluids*, 43(3), 542-548.
- Thomas, R., Soumya, K.R., Mathew, J., Radhakrishnan, E.K., 2015. Electrospun polycaprolactone membrane incorporated with biosynthesized silver nanoparticles as effective wound dressing material. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 176(8), 2213-2224.
- Tiwari, V.K., 2012. Burn wound: How it differs from other wounds? *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 364-373.
- Topyıldız M., 2020. Propolisin Krem ve Solüsyon Tarzında Farmasötik Şekillerinin Geliştirilmesi ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 151s, Ankara, Türkiye
- Tort, S., 2016. Elektro-Çekim Yöntemiyle Hazırlanan Nanolif Yara Örtülerinin In Vitro. In Vivo Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 290s, Ankara, Türkiye.
- Tort, S., Acartürk, F., 2015. Yara Tedavisi ve Nanolif Yapısındaki Yara Örtüleri. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 4.
- Tsala, D.E., Amadou, D., Habtemariam, S., 2013. Natural wound healing and bioactive natural products. *Phytopharmacology*, 4(3), 532-560.
- Ullah, S., Hashmi, M., Khan, M.Q., Kharaghani, D., Saito, Y., Yamamoto, T., Kim, I.S., 2019. Silver sulfadiazine loaded zein nanofiber mats as a novel wound dressing. *RSC Advances*, 9(1), 268-277.
- Uppal, R., Ramaswamy, G.N., Arnold, C., Goodband, R., Wang, Y., 2011. Hyaluronic acid nanofiber wound dressing—production, characterization, and in vivo behavior. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 97(1), 20-29.
- Uysal, R.S., Boyacı, I.H., 2020. Authentication of liquid egg composition using ATR-FTIR and NIR spectroscopy in combination with PCA. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(2), 855-862.
- Üstündağ, C.G. 2009. Elektrospinning Yöntemi İle Biyomedikal Kullanıma Yönelik Nanolif Yüzey Üretimi ve Uygulaması. Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 195s, Bursa.
- Üstündağ, G.C., Karaca, E., 2009. Elektroüretim Yöntemi ile Polivinilalkol/Sodyum Alginat Nanolifli Yüzey Üretimi. 7. Tekstil Teknolojisi ve Kimyasındaki Son Gelişmeler Sempozyumu Bildirisi. 6-8 Mayıs 2009, Bursa, 125-133.

- Van der Schueren, L., De Schoenmaker, B., Kalaoglu, Ö I., De Clerck, K., 2011. An alternative solvent system for the steady state electrospinning of polycaprolactone. *European Polymer Journal*, 47(6), 1256-1263.
- Vaneau, M., Chaby, G., Guillot, B., Martel, P., Senet, P., Téot, L., Chosidow, O. (2007). Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Archives of Dermatology*, 143(10), 1291-1294.
- Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V., 2009. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal Of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542.
- Venugopal, E., Sahanand, K.S., Bhattacharyya, A., Rajendran, S., 2019. Electrospun PCL nanofibers blended with Wattakaka volubilis active phytochemicals for bone and cartilage tissue engineering. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 21, 102044.
- Viana, T., Biscaia, S., Almeida, H.A., Bártolo, P.J., 2014. PCL/Eggshell scaffolds for bone regeneration. In *Engineering Systems Design and Analysis* (Vol. 45837, p. V001T03A003). American Society of Mechanical Engineers.
- Vilgis, T.A., 2015. Soft matter food physics—the physics of food and cooking. *Reports on Progress in Physics*, 78(12), 124602.
- Vivcharenko, V., Przekora, A., 2021. Modifications of wound dressings with bioactive agents to achieve improved pro-healing properties. *Applied Sciences*, 11(9), 4114.
- Wan, Y., Lu, X., Dalai, S., Zhang, J., 2009. Thermophysical properties of polycaprolactone/chitosan blend membranes. *Thermochimica Acta*, 487(1-2), 33-38.
- Wasim, M., Sabir, A., Shafiq, M., Jamil, T., 2019. Electrospinning: a fiber fabrication technique for water purification. In *Nanoscale materials in water purification*. (pp. 289-308). Elsevier.
- Wongsasulak, S., Patapeejumruswong, M., Weiss, J., Supaphol, P., Yoovidhya, T., 2010. Electrospinning of food-grade nanofibers from cellulose acetate and egg albumen blends. *Journal of Food Engineering*, 98(3), 370-376.
- 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.
- Xiao, S., Shen, M., Ma, H., Guo, R., Zhu, M., Wang, S., Shi, X., 2010. Fabrication of water-stable electrospun polyacrylic acid-based nanofibrous mats for removal of copper (II) ions in aqueous solution. *Journal of Applied Polymer Science*, 116(4), 2409-2417.

- Xu, K., Liu, Y., Bu, S., Wu, T., Chang, Q., Singh, G., Xing, M., 2017. Egg albumen as a fast and strong medical adhesive glue. *Advanced Healthcare Materials*, 6(19), 1700132.
- Xu, X., Zhou, M., 2008. Antimicrobial gelatin nanofibers containing silver nanoparticles. *Fibers and Polymers*, 9(6), 685-690.
- Yadav, R., Kandasubramanian, B., 2013. Egg albumin PVA hybrid membranes for antibacterial application. *Materials Letters*, 110, 130-133.
- YAGI & Co, 2022. Erişim Tarihi: 11.04.2022.
<https://nanoxera.com/en/brand/technology/nano.html>
- Yang, J., Yu, J., Fan, J., Sun, D., Tang, W., Yang, X., 2011. Biotemplated preparation of CdS nanoparticles/bacterial cellulose hybrid nanofibers for photocatalysis application. *Journal of Hazardous Materials*, 189(1-2), 377–383.
- Yew, C.H.T., Azari, P., Choi, J.R., Muhamad, F., Pingguan-Murphy, B., 2018. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a reaction membrane for lateral flow assay. *Polymers*, 10(12), 1387.
- Yüccer, M., Temizkan, R., Caner, C., 2012. Fonksiyonel gıda olarak yumurta: bileşenleri ve fonksiyonel özellikleri. *Akademik Gıda*, 10(4), 70-76.
- Zaffino, C., Guglielmi, V., Faraone, S., Vinaccia, A., Bruni, S., 2015. Exploiting external reflection FTIR spectroscopy for the in-situ identification of pigments and binders in illuminated manuscripts. Brochantite and posnjakite as a case study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 1076-1085.
- Zahedi, P., Fallah-Darrehchi, M., 2015. Electrospun egg albumin-PVA nanofibers containing tetracycline hydrochloride: Morphological, drug release, antibacterial, thermal and mechanical properties. *Fibers and Polymers*, 16(10), 2184-2192.
- Zahiri, M., Khanmohammadi, M., Goodarzi, A., Ababzadeh, S., Farahani, M. S., Mohandesnezhad, S., Behrami, N., Nabipour, I., Ai, J., 2020. Encapsulation of curcumin loaded chitosan nanoparticle within poly (ϵ -caprolactone) and gelatin fiber mat for wound healing and layered dermal reconstitution. *International Journal of Biological Macromolecules*, 153, 1241-1250.
- Zarghami, A., Irani, M., Mostafazadeh, A., Golpour, M., Heidarinasab, A., Haririan, I., 2015. Fabrication of PEO/chitosan/PCL/olive oil nanofibrous scaffolds for wound dressing applications. *Fibers and Polymers*, 16(6), 1201-1212.

- Zhang, H.H., Huang, G.Q., Geng, X., Teng, J., Xiao, J.X, 2021. Interaction between ovalbumin and pectin and coacervate characterization. *Colloid and Polymer Science*, 299(6), 943-953.
- Zhang, K., Wang, L., Tie, F., Yang, F., Liu, Y., Zhang, Y., 2022. A preliminary study on the characteristics of Lime-Based mortars with egg white addition. *International Journal of Architectural Heritage*, 16(8), 1184-1198.
- Zong, X., Kim, K.S., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B.S., Chu, B., 2002. Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer*, 43, 4403–4412.

