

**AMOKSİSİLİN BASKILANMIŞ POLİMERİK
NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ NANOLİFLİ YÜZEYİN
HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Azize ÇERÇİ



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMOKSİSİLİN BASKILANMIŞ POLİMERİK NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ
NANOLİFLİ YÜZEYİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALIM
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Azize ÇERÇİ
0000-0002-3965-8841

Prof. Dr. Bilgen OSMAN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMALZEMELER ANABİLİM DALI

BURSA – 2022
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AMOKSİSİLİN BASKILANMIŞ POLİMERİK NANOPARTİKÜL GÖMÜLÜ NANOLİFLİ YÜZEYİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Azize ÇERÇİ

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomalzemeler Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Bilgen OSMAN

Bu çalışmada, elektro çekim yöntemi kullanılarak amoksisilin (AMOX) baskılanmış poli (hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-L-glutamik asit metil ester) (AMOX-MIP) nanopartikül gömülü polivinil alkol (PVA) /sodyum aljinat (SAlg) nanolifli yüzey (PVA/SAlg/AMOX-MIP) hazırlandı. Nanopartiküller moleküler baskılama metodu kullanılarak sentezlendi ve Fourier Transform infrared spektroskopisi (FTIR), alan emisyonlu taramalı elektron mikroskopisi (FE-SEM), konvansiyonel geçirimli elektron mikroskopisi (CTEM) ve Zeta potansiyel analizi ile karakterize edildi. Moleküler baskılama metodu kalıp molekül, fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı oranlarının değiştirilmesi ile optimize edildi. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey, PVA/SAlg elektro çekim çözeltisine %15 (w/v) oranında AMOX-MIP nanopartikül eklenmesi ile hazırlandı. Nanolifli yüzey glutaraldehit (GA) ile çapraz bağlandı ve FTIR, SEM, temas açısı ölçümü, şişme, degradasyon ve kalınlık testleri ile karakterize edildi. AMOX-MIP ve baskılanmamış (NIP) nanopartiküller ile PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden ilaç salım çalışmaları yapıldı. İlaç salım kinetiği sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modelleri kullanılarak araştırıldı.

AMOX-MIP nanopartiküller 50 nm çapında olup -36,4 mV Zeta potansiyel değerine sahiptir. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin ortalama lif çapı $304,5 \pm 92,9$ nm, kalınlığı $0,658 \pm 0,01$ mm, şişme oranı %333 ve temas açısı $52^\circ \pm 1,02^\circ$ dir. 20 gün sonunda degradasyon oranı %7,8'dir. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden ilaç salımı ilk 30 dakikada sırasıyla %76,8 ve %93,8'dir ve 4 saat süre sonunda %85,7 ve %97,6 değerine ulaşmaktadır. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımı ise ilk 30 dakikada %48, 4 saatte %77,3 ve 4 gün sonunda %100'dür. İlaç salımı Korsmeyer-Peppas modeline uygundur. Elde edilen sonuçlara göre, PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey antibiyotik salımı yapan yara örtüsü uygulamalarında yüksek bir kullanım potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Moleküler baskılama, ilaç salımı, yara örtüsü, nanopartikül, amoksisilin, elektro çekim, nanolif
2022, vii + 138 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

DESIGN OF AMOXICILLIN IMPRINTED POLYMERIC NANOPARTICLE-EMBEDDED NANOFIBROUS MAT AND INVESTIGATION OF ITS DRUG RELEASE CHARACTERISTICS

Azize ÇERÇİ

Bursa Uludag University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biomaterials

Supervisor: Prof. Dr. Bilgen OSMAN

In this study, amoxicillin (AMOX) imprinted poly(hydroxyethyl methacrylate-N-methacryloyl-amido-L-glutamic acid methyl ester) (AMOX-MIP) nanoparticle embedded polyvinyl alcohol (PVA)/sodium alginate (SAIg) nanofiber surface (PVA/SAIg/AMOX-MIP) was prepared via electrospinning method. Nanoparticles were synthesized by molecular imprinting method and they were characterized by Fourier Transform infrared spectroscopy (FTIR), field-emission scanning electron microscopy (FE-SEM), conventional transmission electron microscopy (CTEM) and Zeta potential analysis. The molecular imprinting method was optimized by changing the ratios of the template molecule, the functional monomer and the crosslinker. The PVA/SAIg/AMOX-MIP nanofiber surface was prepared by adding 15% (w/v) AMOX-MIP nanoparticles to the PVA/SAIg electrospinning polymer solution. The nanofiber surface was crosslinked with glutaraldehyde (GA) and characterized by FTIR, SEM, contact angle and thickness measurements, swelling and degradation tests. Drug release studies were performed for AMOX-MIP nanoparticles, non-imprinted (NIP) nanoparticles and PVA/SAIg/AMOX-MIP nanofiber surface. The drug-release kinetics were investigated using zero-order, first-order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas models.

AMOX-MIP nanoparticles have a diameter of 50 nm and a Zeta potential of -36.4 mV. The average fiber diameter of the crosslinked PVA/SAIg/AMOX-MIP nanofibrous mat was 304.5 ± 92.9 nm, the thickness was 0.658 ± 0.01 mm, the swelling rate was 333%, and the contact angle was $52^\circ \pm 1.02$. Degradation percent of the nanofiber was 7.8% after 20 days. In the first 30 minutes, the drug release from AMOX-MIP and NIP nanoparticles was 76.8% and 93.8%, respectively and after 4 hours, these values reached 85.7% and 97.6%. In the first 30 minutes, AMOX release from PVA/SAIg/AMOX-MIP nanofiber surface was 48%, 77.3% in 4 hours and 100% at the end of 4 days. The release data were fitted with Korsmeyer-Peppas model. According to these results, PVA/SAIg/AMOX-MIP nanofibers have a high application potential as an antibiotic releasing wound dressing.

Key words: Molecular imprinting, drug release, wound dressing, nanoparticle, amoxicillin, electrospinning, nanofiber

2022, vii + 138 pages.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince bilgi birikiminden ve insani değerlerinden faydalandığım, deneylerimin her bir aşamasının planlanmasında desteğini ve motivasyonunu hiçbir zaman esirgemeyen, en yoğun anlarında dahi odasına gülüyüzle kabul eden çok kıymetli danışman hocam Sayın Prof Dr. Bilgen Osman’a,

Çalışmalarımın yürütülmesinde teknik bilgi ve becerisinden faydalandığım, harika enerjisi ve gülüyüzüyle moral bulduğum kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Elif Tümay Özer’e,

Tekstil Mühendisliği Araştırma Laboratuvarı’nın imkânlarından faydalanmamı sağlayan, bilgi ve deneyimini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Esra Karaca’ya ve ekibine,

Deneyisel çalışmalarımın birçok aşamasında desteğini gördüğüm, güzel kalpli arkadaşım İlkay Altuntuğ Cesur’a,

Tevazusu ve anlayışlı kişiliğinden dolayı aynı laboratuvar da çalışmaktan keyif aldığım hocam Sayın Doç. Dr. Aslı Göçenoğlu Sarıkaya’ya

Bu zorlu süreçte laboratuvar ortamını neşeli hale getiren, her şartta yardımlarını ve motivasyonlarını gördüğüm sevgili kardeşlerim Melike Küçük ve Nawal Aljayyousi’ye,

Sözlü ve yazılı ifadedeki yeteneği ile tez yazımda çok desteğini gördüğüm, bana hep inanan, herşeyden önce iyi ve doğru insan olmayı öğreten, maddi ve manevi desteğini sonuna kadar yanımda hissettiğim canım babam Mehmet Yaşar Çerçi’ye; sonsuz sevgisi ve sabrıyla yüksek lisans sürecimi kolaylaştıran, yanında daima moral ve huzur bulduğum canım annem Leyla Çerçi’ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Ayrıca, FHIZ-2021-555 ve FGA-2022-861 nolu projeler ile tez çalışmamı destekleyen BUÜ BAP birimine de teşekkür ederim.

Azize ÇERÇİ
27/05/2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI	9
2.1. Moleküler Baskılama	9
2.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri	17
2.2.1. MIPLerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımı.....	19
2.3. Yara ve yara iyileşmesi	20
2.4. Yara Örtüleri	27
2.4.1. Modern yara örtüleri	29
2.5. Elektro çekim yöntemi	32
2.5.1. Nanolifli yara örtüleri.....	34
2.6. Amoksisilin	36
2.6.1. Amoksisilin salım sistemleri ve uygulamaları	40
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	59
3.1. Materyal (Kimyasallar)	59
3.2. Yöntem	60
3.2.1 Fonksiyonel monomerin sentezi ve karakterizasyonu	60
3.2.2 Amoksisilin baskılanmış nanopartiküllerin sentezi	60
3.2.3. Adsorpsiyon çalışmaları.....	61
3.2.4. MAGA/AMOX ve EGDMA/MAGA mol oranının AMOX adsorpsiyon kapasitesine etkisinin araştırılması.....	61
3.2.5 Nanopartiküllerin karakterizasyonu	62
3.2.5.1 FTIR analizi	62
3.2.5.2 Zeta potansiyel analizi.....	62
3.2.5.3 Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) analizi	63
3.2.5.4 Konvansiyonel geçirimli elektron mikroskobu (CTEM) analizi	63
3.2.6. Nanolifli yüzeylerin hazırlanması	63
3.2.6.1 AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllere AMOX yüklenmesi	63
3.2.6.2. PVA/SAIlg nanolifli yüzeyin hazırlanması.....	64
3.2.6.3. PVA/SAIlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hazırlanması	64
3.2.6.4. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması ve karakterizasyonu.....	65
3.2.7. İlaç salım çalışmaları.....	66
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	69
4.1. MAGA monomerinin karakterizasyonu.....	69
4.2. AMOX-MIP nanopartiküllerin karakterizasyonu	69
4.2.1. FTIR analizi	69
4.2.2. Zeta potansiyel analizi.....	72
4.2.3. FE-SEM ve CTEM analizi	72
4.4. PVA/SAIlg ve PVA/SAIlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu.....	76
4.5. Çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu.....	81

4.5.1. FTIR analizi	81
4.5.2. SEM analizi	86
4.5.3. Kalınlık ölçümü.....	88
4.5.4. Temas açısı ölçümü.....	88
4.5.5. Hidrolitik degradasyon ve şişme özellikleri.....	90
4.6. İlaç salım çalışmaları.....	92
5. SONUÇ	102
KAYNAKLAR	105
ÖZGEÇMİŞ	131



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
Q	Adsorpsiyon kapasitesi
C_o	Adsorpsiyon öncesi çözeltideki AMOX derişimi
V	Çözelti hacmi
C	Adsorpsiyon sonrası çözeltideki AMOX derişimi
m	Nanopartikül miktarı
Q_1	Salınan ilaç miktarı
Q_0	Çözeltideki ilacın başlangıç miktarı
t	Zaman
K_0	Sıfırcı dereceden salım sabiti
K_1	Birinci dereceden salım sabiti
K_H	Higuchi çözünme sabiti
f_t	t zamanında salınan ilaç miktarı
F	Belirli bir zamanda ilaç salımının kesri
M_t	İlaç salım miktarı
M_∞	Dozaj formundaki ilacın toplam miktarı
K_m	Yapısal ve geometrik sabit
n	Salım üsseli

Kısaltmalar	Açıklama
ECM	Ekstraselüler matriks
MIP	Moleküler baskılanmış polimer
NIP	Baskılanmamış polimer
PVA	Polivinil alkol
PU	Poli üretan
PCL	Poli(ϵ -kaprolakton)
PLLA	Poli (L- laktik asit)
PDLLA	Poli(D,L-laktik asit)
PEO	Poli etilen oksit
PVP	Polivinil pirolidon
PLA	Poli laktik asit
PLGA	Poli (D,L- laktid-ko-glikolid)
AMOX	Amoksisilin
SAIg	Sodyum aljinat
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi
DVB	Divinilbenzen
BF	Baskılama faktörü
BSA	Sığır serum albumin
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
MRSA	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
SAF	Süper absorblayıcı köpük
SAP	Süper absorblayıcı polimer
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
TNF- α	Tümör nekroz faktörü
MeTro	Rekombinant insan tropoelastin proteini
MHRA	İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu
ESCMID	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
PEUU	Poli(ester-üretan) üre
PMSQ	Polimetilsiloksan
BHA	Sığır hidroksiapatit
SBF	Simüle vücut sıvısı
PIEC	Domuz endotel hücreleri
SGF	Simüle mide sıvısı
ALP	Alkalen fosfataz enzimi
SFI	Siyatik fonksiyonel indeks
MIC	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
HEMA	2-Hidroksietil metakrilat
APS	Amonyum persülfat
SDS	Sodyum dodesil sülfat
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
GA	Glutaraldehit

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Deri yenilenmesi ve yara tedavisinde kullanılan nano ilaç salım sistemleri.....	3
Şekil 1.2. Moleküler baskılanmış polimer (MIP) ve baskılanmamış polimerde (NIP) bağlanma bölgelerinin oluşumu.....	7
Şekil 2.1. Moleküler baskılama metodunun şematik gösterimi	9
Şekil 2.2. Kovalent etkileşimler yoluyla moleküler baskılama prensibi	10
Şekil 2.3. Moleküler baskılamada kovalent ve kovalent olmayan yaklaşımlar...	11
Şekil 2.4. MIPlerin biyolojik uygulamalarında kullanılan kalıp moleküller....	14
Şekil 2.5. Moleküler baskılamada kullanılan fonksiyonel monomerler	15
Şekil 2.6. Moleküler baskılamada kullanılan çapraz bağlayıcılar.....	16
Şekil 2.7. Nano taşıyıcılardan ilaç salım mekanizmaları	18
Şekil 2.8. İnsan deri anatomisi	21
Şekil 2.9. Yaranın sınıflandırılması	22
Şekil 2.10. Deri yarası iyileşme evreleri	24
Şekil 2.11. Elektro çekim sisteminin şematik çizimi	33
Şekil 2.12. pKa değerlerine göre amoksisilinin farklı formları	37
Şekil 2.13. Amoksisilinin farklı yapıdaki kimyasal formları.....	38
Şekil 4.1. MAGA monomerinin sentez reaksiyonu	69
Şekil 4.2. MAGA monomerinin FTIR spektrumu	70
Şekil 4.3. AMOX baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin FTIR spektrumu.....	71
Şekil 4.4. AMOX-MIP nanopartiküllerin FE-SEM fotoğrafları.....	73
Şekil 4.5. AMOX-MIP nanopartiküllerin CTEM fotoğrafları.....	73
Şekil 4.6. Moleküler baskılanmış ve baskılanmamış polimer matrikslerinin ilaç salım kontrolü üzerine etkisi	75
Şekil 4.7. Farklı besleme hızı ve düze-toplayıcı arası mesafelerde üretilen PVA/SAlg nanolifli yüzeylerin SEM fotoğrafları.....	79
Şekil 4.8. %15(w/v) AMOX-MIP nanopartikül içeren PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin (a)1000x (b)3000x (c)5000x ve (d)10.000x büyütme oranlarındaki SEM fotoğrafları	80
Şekil 4.9. PVA ile GA arasındaki çapraz bağlanma reaksiyonu.....	81
Şekil 4.10. PVA/SAlg ve çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları.....	83
Şekil 4.11. PVA/SAlg/AMOX-MIP ve çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları	84
Şekil 4.12. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzey, çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey ve AMOX-MIP nanopartiküllerin FTIR spektrumları.....	85
Şekil 4.13. PVA/SAlg,PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanma öncesi ve sonrası SEM fotoğrafları ve boyut dağılım histogramları.....	87
Şekil 4.14. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeyin temas açısı değişimi	89
Şekil 4.15. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin temas açısı değişimi	90
Şekil 4.16. Çapraz bağlı PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait şişme kinetikleri	91

Şekil 4.17. Çapraz bağlı PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait degradasyon kinetikleri	92
Şekil 4.18. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller için % kümülatif salım-zaman grafikleri	95
Şekil 4.19. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin % kümülatif salım-zaman grafiği.....	98
Şekil 4.20. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımına ilişkin salım modellerine ait grafikler ve parametreler.....	101



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. AMOX yüklü nanopartikül gömülü nanolifli yüzeyler ile hazırlanmış ilaç salım sistemleri	6
Çizelge 2.1. Kovalent ve kovalent olmayan moleküler baskılamamanın avantaj ve dezavantajları.....	12
Çizelge 2.2. Moleküler baskılamada yaygın olarak kullanılan kalıp moleküller...	13
Çizelge 2.3. Akut ve kronik yaralarda bulunan mikroorganizma türleri	26
Çizelge 2.4. Yara örtüsü uygulamalarında kullanılan ideal nanoliflerin özellikleri.....	35
Çizelge 2.5. Amoksisilin trihidrat için bildirilen deneysel çözünürlük değerleri .	40
Çizelge 3.1. Kinetik modeller ve modellere ait parametreler	68
Çizelge 4.1. Farklı MAGA/AMOX mol oranlarında sentezlenen AMOX-MIP nanopartiküllerin AMOX adsorpsiyon kapasitesi.....	74
Çizelge 4.2. Farklı EGDMA/MAGA mol oranlarında sentezlenen AMOX-MIP nanopartiküllerin AMOX adsorpsiyon kapasitesi ve BF değerleri....	75
Çizelge 4.3. Çözelti parametreleri.....	78
Çizelge 4.4. Nanolifli yüzeylerin ortalama lif çapları.....	86
Çizelge 4.5. Farklı n değerleri için salım mekanizmaları	94
Çizelge 4.6. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden % kümülatif salım değerleri.....	96
Çizelge 4.7. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden AMOX salım modellerine ait parametreler.....	97
Çizelge 4.8. PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden % kümülatif salım değerleri.....	99

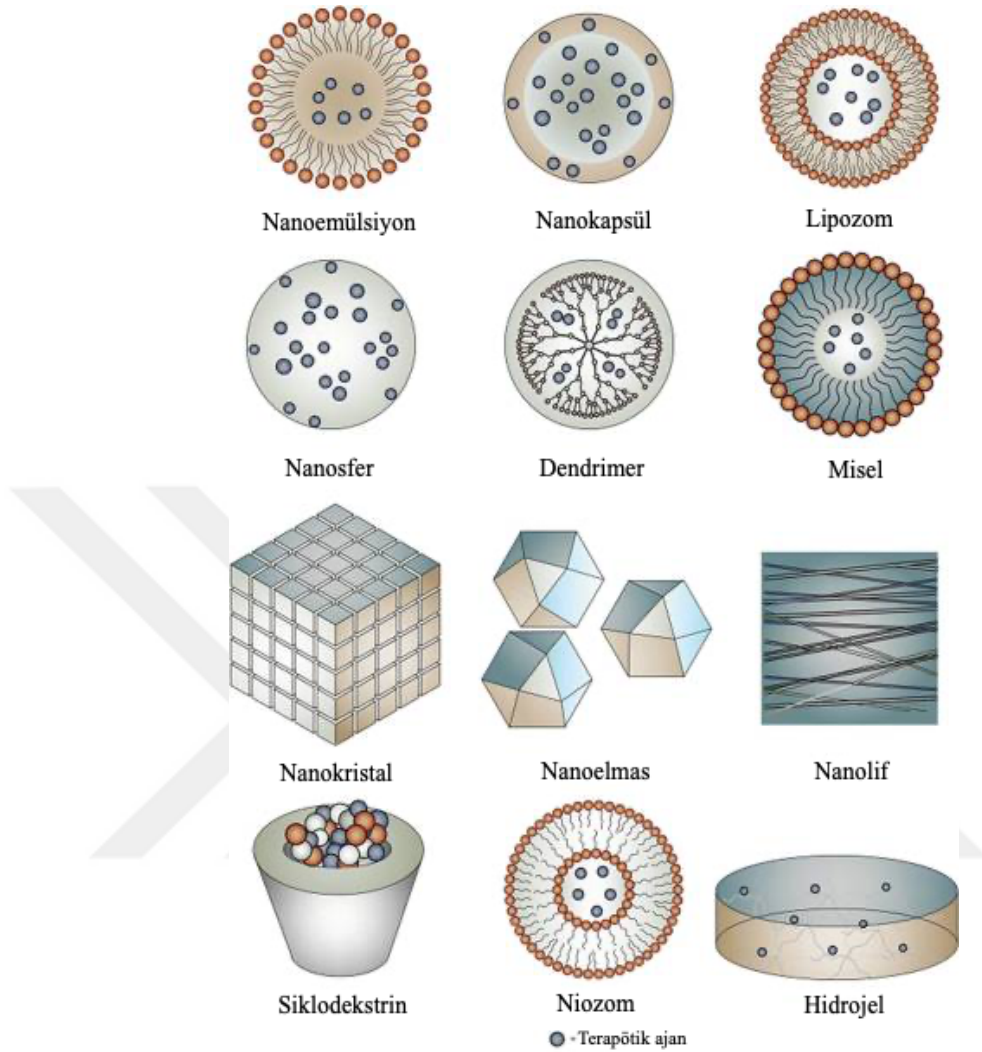
1. GİRİŞ

Yara bir travma sonucu deri ya da mukozanın bütünlüğünün bozulması ile meydana gelir. Yaralanma durumunda; kan damarları, adale ve sinir gibi yapılar da etkilenebilir. Akut yaralar; mekanik hasar ya da yüksek ısıya, elektrik şokuna ve korozyif kimyasallara maruz kalınması sonucu oluşur. Bu tip yaralar uygun bir şekilde tedavi edilirse çok kısa bir zamanda iyileşir. Kronik yaralar ise diyabet gibi bazı hastalıklarda komplikasyon olarak ortaya çıkar. Bu yaraların iyileşmesi daha uzun zaman alır ve temel nedeni oluşturan hastalık tedavi edilmezse tekrarlama şansı yüksektir.

Yara iyileşmesi; çeşitli hücreleri, medyatörleri, ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerini, büyüme faktörlerini ve proteinazları içeren karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Yara iyileşmesinin ilk aşaması olan inflamasyon fazı genellikle hasarın oluşumundan sonraki ikinci ile beşinci gün arasında tamamlanır. Yara oluşuktan hemen sonra damar içi plateletler (trombositler) tarafından hemostaz başlatılır, pıhtı oluşur ve kanama durdurulur. Ayrıca büyüme faktörleri salgılanır ve yaralı dokuya difüze olur. Büyüme faktörleri; nötrofilleri, monositleri, lökositleri ve makrofajları uyaran biyolojik sinyaller olarak görev yapar. Söz konusu immün sistem hücreleri; inflamasyonu kontrol eder, ani bir enfeksiyon oluşumunu engeller ve yara iyileşmesini hızlandıracak daha fazla büyüme faktörü oluşturur. Yaranın oluşumundan sonraki üçüncü gün ile ikinci hafta arasında proliferatif faz gerçekleşir. Yara iyileşmesinin ikinci aşaması olan bu fazda, hücre proliferasyonu ve migrasyonu gerçekleşir. Yara alanı içindeki inflamatuvar hücreler ve plateletler tarafından salgılanan pro-anjiojenik ajanların öncülüğü ile aşamalı olarak yeni kan damarları ve kapillerler oluşur. Anjiyogenez ile eş zamanlı olarak fibroblast göçü gerçekleşir. Fibroblastların toplanması ve çoğalması ile kollajen, proteoglikan ve elastin içeren yeni ECM üretilir. Hatta bazı fibroblastlar miyofibroblast hücrelerine farklılaşarak yaralı bölgenin kasılmasında rol oynarlar. Yara etrafında bulunan aktive olmuş keratinositler ise epitel oluşumunu tamamlamak için hasarlı bölgeye göç ederler. Üçüncü aşama olan re-epitelizasyon ve yeniden oluşum (restorasyon) aşamasının süresi üç hafta ile iki yıl arasında değişir. Yeni sentezlenen ECM'deki kollajen III, aşamalı olarak kollajen I ile yer değiştirir. Yeni oluşan kollajen fiberleri daha organize örgü yapısına ve daha yüksek gerilme direncine sahip sağlıklı deri formuna dönüşür.

Yara örtüleri, yara iyileşme sürecini kolaylaştıran biyomalzemelerdir. Yara örtülerinin geleneksel kullanım amacı yarayı kontaminasyondan korumaktır (Jones ve ark., 2006). Ayrıca yara bölgelerine biyoaktif moleküllerin salımı için platformlar olarak da kullanılabilirler. Biyoaktif ajanların; çözeltiler, kremler ve merhemler şeklinde topikal kullanımı, sıvıyı hızla absorbladıkları ve bu süreçte reolojik özelliklerini kaybedip hareketli hale geldikleri için çok etkili değildir (Boateng ve ark., 2008). Bu nedenle, eksüdatif yaralar söz konusu olduğunda yara örtülerinin kullanılması tercih edilir. Çünkü yara örtüleri daha iyi bir eksüda kontrolü sağlar ve yara bölgesinde uzun süreli bir ikame görevi görür. Eczacılık ve mikro/nanoteknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde, ilacın yara ortamına salımını kontrol edebilen veya ilacı doğrudan iyileştirici dokuya ya da hücrelere iletebilen ilaç taşıyıcı sistemler hazırlanabilmektedir. Yara iyileşme sürecinde aktif rol almayan gazlı bez ve pamuk gibi geleneksel yara örtülerinin aksine gelişmiş yara örtüleri, kendi başına biyolojik aktiviteye sahip olacak şekilde ya da yara örtüsü içine dahil edilen ilaçların salımını sağlayacak özellikte tasarlanabilmektedir (Boateng ve ark., 2008). İlaç yüklü yara örtüleri nekrotik dokuyu uzaklaştırarak, dolaylı veya doğrudan doku rejenerasyonunu artırıp, iyileşme sürecini teşvik etmek için kullanılabilmektedir. Hastaların genellikle uzun tedavilere ve sık pansuman değişikliklerine maruz kaldığı kronik yaralar söz konusu olduğunda; yara bölgesine kontrollü bir şekilde ilaç salımı yapan bir sistem, hasta uyumluluğunu ve terapötik sonuçları iyileştirebilmektedir (Boateng ve Catanzano, 2015). Biyoadeziv ve polimerik (sentetik, yarı sentetik veya doğal) yara örtüleri; yüksek sistemik dozların kullanımına engel olmanın yanı sıra, daha yüksek lokal antibiyotik derişimlerine ulaşmanın yararlı olabileceği lokal enfeksiyonların tedavisi için büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bu sayede hastanın yara bölgesinde gerekli olanın haricinde aşırı ilaç derişimlerine maruz kalması engellenmektedir (Langer, 1980). Yara bölgelerine ilaç/antibiyotik salımı için yara örtülerinin kullanılması; doku uyumluluğu, düşük bakteri direnci oluşumu ve yara iyileşmesine müdahalenin azalması gibi avantajları ile kolaylık sağlamaktadır (Murphy ve Evans, 2012).

Nano ilaç taşıma sistemleri, ilacın degradasyonunun önlenmesi ve ilaç salımının sağlanması için ilacın terapötik etkinliğinin artırılmasında çok büyük bir potansiyele sahiptir. Şekil 1.1'de deri yenilenmesi ve yara tedavisinde kullanılan nano ilaç salım sistemleri görülmektedir.



Şekil 1.1. Deri yenilenmesi ve yara tedavisinde kullanılan nano ilaç salım sistemleri (Occhiutto ve ark., 2020)

İdeal bir yara örtüsü dışarıdan gelecek olan kontaminasyona karşı uygun bir bariyer olmalı ve yara eksüdasını absorblamalıdır. Yaranın su buharı geçirgenliği, yara örtüsü materyalinin belirlenmesinde önemli diğer bir parametredir (Queen ve ark., 1987). Hava ventilasyonu, mikroorganizmaların yaraya girişinin engellenmesi ve yara alanına adhezyon en önemli parametrelerdir. Elektro çekim yöntemi ile hazırlanan nanolif temelli sistemler yara örtüleri için önemli avantajlar sağlamaktadır. Nanolifler yüksek gözeneklilikleri ile hücresel solunuma yardım ederek yara iyileşmesi için ideal bir ortam oluşturur (Kamble ve ark., 2017). Yara örtüsünün altındaki nem, iyileşmeye yardım ederek sitokin ve proteinlerin etrafını saran yara eksüdasına uygun bir bariyer sağlar.

Antibiyotikler nanolif yapısına başarılı bir şekilde dahil edilebilmektedir. Siprofloksasin; poli(vinil alkol) (PVA) ve polivinil asetat (Jannesari ve ark., 2011), poliüretan (PU) ve dekstran (Unnithan ve ark., 2012), PVA ve sodyum aljinat (SAlg) (Kataria ve ark., 2014) ve poli(D,L-laktik asit) (PDLLA) ve poli etilen oksit (PEO) (Ahire ve ark., 2015) polimerleri ile yara iyileştirilmesinde kullanılmıştır. Biyobozunur poli (ϵ -kaprolakton) (PCL) nanolifli yüzey tetrasiklin salımı için kullanılmıştır. Tetrasiklin yüklü nanolifli yüzeyin yara iyileştirme kapasitesinin povidon iyot kremden daha iyi olduğu gösterilmiştir (Chellamani ve ark., 2014). Amoksisilin (AMOX) yüklenmiş gellan/PVA nanolif fare modelinde çalışılmış ve nanoliflerin ECM'yi taklit ettiği belirlenmiştir. Fare modelindeki in vivo bulgular; erken fazdaki yeni epitel oluşumunun ve son fazdaki kollajen oluşumunun tetiklendiğini ve bu sayede deri yapısının daha hızlı bir restorasyona uğradığını göstermiştir (Vashisth ve ark., 2016).

İlaç yüklü nanolif temelli yara örtüsü üretimindeki temel zorluklardan birisi ilacın yara örtüsünden hızlı salımını engellemektir (Sofokleous ve ark., 2013). İlaç salım profili, travma başlangıcından sonra mikroorganizmalardan kaynaklanan yüksek enfeksiyon riskine karşı yara iyileşmesinin başlangıcında yeterli ilaç salımı sağlamalıdır. Devamında ise gizli (belirti vermeden) gelişebilecek enfeksiyon dönemi için etkin ve kontrollü bir ilaç salımı gerçekleştirmelidir (Elsner ve Zilberman, 2009). Bu amaçla genellikle düşük molekül ağırlıklı hidrofilik bir ilaç, su moleküllerinin girişini ve ilacın dışarı difüzyonunu geciktirecek şekilde hidrofobik bir biyobozunur polimer içerisinde tutuklanır (Fredenberg ve ark., 2011). Bu sayede ilacın polimer matriksi içinde kalması ile kontrollü bir salım profili elde edilmeye çalışılır. Nanolif yapısına bağlı olan ilaç uygun bir başlangıç salımı gerçekleştirir. Ardından polimerik matriksin degradasyonundan kaynaklanan sistematik bir kontrollü salım gerçekleşir (Shah ve ark., 1992).

AMOX penisilin ailesinin en önemli antibiyotiklerinden biridir. Geniş bir antimikrobiyal aktiviteye, bakterisidal etkiye ve yüksek bir terapötik indekse sahiptir. Ayrıca oldukça ucuz olup Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) esansiyel ilaçlar listesinde yer almaktadır. İnsan vücuduna oral, kas içi ya da damar yoluyla uygulanması güvenlidir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ilaç taşıma sistemlerinde kullanılabilirliği onaylanmış

bir ilaçtır. AMOX'un kullanımındaki dezavantajları; serum içerisine katılarak verildiğinde 1 saat gibi kısa bir biyolojik yarı ömre sahip olması ve sulu ve tampon çözeltilerde kararsız olmasıdır (Mollo ve Corrigan, 2002). Birçok araştırmacı seyreltik sulu çözeltide ve farklı ortamlarda AMOX degradasyonunu araştırmıştır (Xu ve Czernuszka, 2008). Sabit pH, sıcaklık ve iyonik şiddette degradasyon birinci derece ya da ikinci derece kinetiğe uymaktadır (Bird, 1994). AMOX'un sulu çözelti ya da tampon çözeltiler içerisindeki degradasyon hızı U şeklinde bir eğri oluşturarak, farklı pH değerleri için değişkenlik göstermektedir. AMOX'un kararlı olduğu pH aralığı 4.0-7.0'dir. Maksimum kararlılık pH 6.0'da sağlanmaktadır (Hong ve ark., 2012). Degradasyon ürünleri fenilatlar (Kokubo ve Takadama, 2006) ve piperazin-2,5-diondur (Kim ve Burgess, 2002).

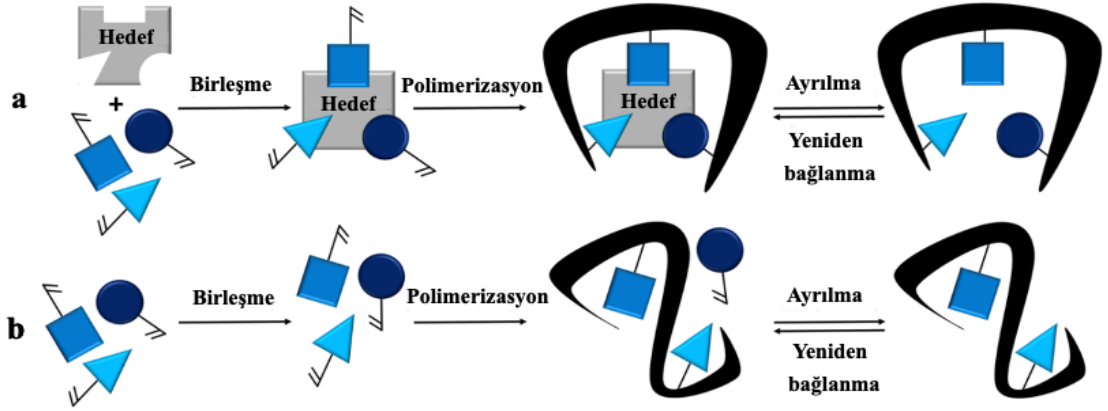
AMOX'un kontrollü salımı için nanolifli yüzey (Vashisth ve ark. 2016), hidrojel (Qu ve ark. 2019), polimerik film (Carnaval ve ark. 2017), mikropartikül (Altun ve ark. 2018), sünger (sponge) (Ye ve ark. 2018) ve dikiş ipliği (Choudhury ve ark. 2016) formunda çok sayıda biyomalzeme hazırlanmıştır. Ancak tüm ilaç salım sistemlerindeki en önemli problem, patlama salımı ile ilaç salımının kısa sürede sonlanmasıdır. Patlama salımını engellemek ve kontrollü salımı sağlamak için son yıllarda kullanılan yaklaşım; ilaç molekülünü inorganik/polimerik bir nanopartikül ya da misel yapısına yükleyerek biyomalzeme (yara örtüsü, doku iskelesi, transdermal yama vb) yapısına dahil etmektir. Literatürde son zamanlarda kullanılmaya başlanan bu yaklaşımı kullanan çalışma sayısı oldukça azdır. Çizelge 1.1'de, AMOX yüklü nanopartikül gömülü nanolifli yüzeyler ile hazırlanmış ilaç salım sistemleri özetlenmiştir.

Moleküler baskılama, biyolojik sistemlerdeki moleküler tanıma olayının (enzim-substrat, ligand-reseptör, antijen-antikor vb) sentetik polimerik malzemelere aktarılmasına olanak sağlayan bir tekniktir. Hedef (kalıp) molekülleri seçici olarak bağlayabilen moleküler baskılanmış polimerler (MIPler) önemli uygulama alanlarına sahiptir. Kendine has özellikleri sayesinde MIPler; ayırma ve saflaştırma (Caro ve ark., 2005), sensörler (Reddy ve ark., 2012), kataliz (Brüggemann, 2001) ve ilaç salımını (Hiratani ve ark., 2005) içeren farklı uygulama alanları için oldukça ilginç araçlar haline gelmiştir.

Çizelge 1.1. AMOX yüklü nanopartikül gömülü nanolifli yüzeyler ile hazırlanmış ilaç salım sistemleri

Nanolifli yüzey	Referans
Nano-hidroksiapatit gömülü PCL	Furtos ve arkadaşları, (2017)
Pluronic® VR F127 nanomisel gömülü PCL	Yu ve arkadaşları, (2019)
Çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) gömülü PCL/ipek fibroini	Liu ve arkadaşları, (2020)
Laponit (LAP) nanodiskleri gömülü poli[(D,L)-laktid-ko-glikolid] (PLGA)	Wang ve arkadaşları, (2012)
Çift katmanlı hidroksit (LDH) nanopartikül gömülü PCL	Valarezo ve arkadaşları, (2013)
Nano-hidroksiapatit (n-HA) gömülü PLGA	Zheng ve arkadaşları, (2013)
Nanotüp gömülü poli laktik asit (PLA)	Sepahi ve arkadaşları, (2021)
Halloit nanokil gömülü kitosan/PLGA	Tohidi ve arkadaşları, (2016)
Kitosan nanopartikül gömülü PCL	Guarino ve arkadaşları, (2017)

Moleküler baskılama tekniğinde, polimerleşebilen fonksiyonel monomer ile kalıp molekülün etkileşiminin sağlandığı bir ön organizasyon aşaması yer alır. Fonksiyonel monomerlerin polimerleşebilen grupları ile seçilen uygun bir çapraz bağlayıcı arasında polimerizasyon gerçekleştirilerek polimerik bir ağ yapısı elde edilir. Kalıp molekülün ise uygun bir desorpsiyon ajanıyla çapraz bağlı polimerik yapıdan uzaklaştırılması sağlanır. Böylece kalıp moleküle özgü bağlanma bölgeleri oluşturulur (Lofgreen ve Ozin, 2014). Kalıp molekül varlığında hazırlanan moleküler baskılanmış polimer (MIP) ve kalıp molekül yokluğunda hazırlanan baskılanmamış polimerde (NIP) bağlanma bölgelerinin oluşumu Şekil 1.2’de özetlenmiştir.



Şekil 1.2. a) Moleküler baskılanmış polimer (MIP) ve b) baskılanmamış polimerde (NIP) bağlanma bölgelerinin oluşumu (Herrera-Chacón ve ark., 2021)

MIPlerin en umut verici uygulama alanlarından biri ilaç salım sistemleridir. İlaç salımı, optimum bir terapötik etki elde etmek için farmasötik bileşiğin dozunun ve süresinin ayarlanmasını gerektirir. Özellikle uygulamadan sonra hızla metabolize olup vücuttan atılan ilaçların etkinliğinin artırılması ve maksimum bir terapötik etkinin elde edilmesi için, bazı ilaçların uzun bir süre ile uygulanması gerekmektedir (Zaidi, 2016). MIPler çapraz bağlı polimerik yapıları nedeniyle düşük molekül ağırlıklı ilaçlar için rezervuar görevi görürler. İlacın salım oranını azaltarak vücutta kalma süresini artırabilirler. Ayrıca MIPler, dar terapötik indekse sahip ilaçların vücuttaki derişimini olumsuz yan etkilerin baskın hale geldiği derişimin altında tutabilirler.

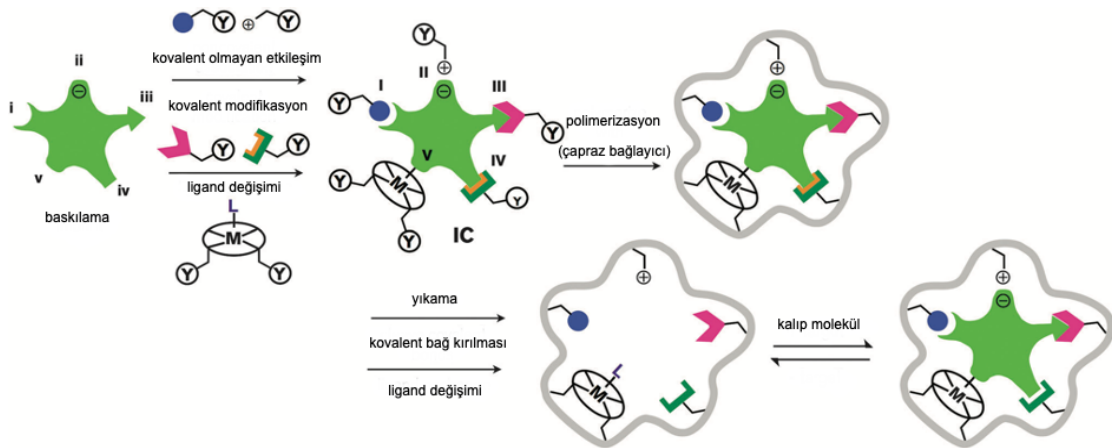
Literatürde kontrollü ilaç salımı için moleküler baskılanmış polimerik nanopartiküllerin, nanolifli yüzeylerin yapısına dahil edildiği sadece üç çalışma rapor edilmiştir. Koudehi ve Zibaseresht (2020); gentamisin baskılanmış nanopartikülleri elektro çekim yöntemi ile PVA ve jelatin nanolif yapısına dahil ederek, yara örtüsü amaçlı kullanımını araştırmıştır. Zahedi ve arkadaşları (2017) deksametazon baskılanmış nanopartikülleri elektro çekim yöntemi ile hazırlanmış PCL nanolif ile birlikte kullanarak ilaç salım özelliklerini araştırmışlardır. Darrehchi ve ark. (2021) süspansiyon polimerizasyon yöntemi ile metakrilik asit (MAA) monomerini kullanarak 4-aminopiridin (4-AP) baskılanmış polimerik nanopartiküller (MIP_{4-AP}) sentezlemiştir. Bu nanopartikülleri elektroçekim metodu ile poli(L-laktid-ko-D,L-laktid) (PLDLLA) ve çok duvarlı karbon nanotüp karışımına gömerek nanolifli doku iskelesi üretmişlerdir.

Bu tez çalışmasında; AMOX antibiyotigi kalıp molekül olarak kullanılarak AMOX baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester) [poli(HEMA-MAGA)] nanopartiküller sentezlendi. Moleküler baskılama metodu; kalıp molekül (AMOX), çapraz bağlayıcı (etilen glikol dimetakrilat) (EGDMA) ve fonksiyonel monomer (N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester) (MAGA) oranlarının değiştirilmesi ile optimize edildi. En yüksek AMOX adsorpsiyon kapasitesine sahip kalıp molekül, fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı oranında sentezlenen nanopartiküller Fourier Transform Infrared spektroskopisi (FTIR), alan emisyonlu taramalı elektron mikroskopisi (FE-SEM), konvansiyonel geçirimli elektron mikroskopisi (CTEM) ve Zeta potansiyel analizleri ile karakterize edildi. AMOX yüklenmiş AMOX-MIP nanopartiküllerin elektro çekim yöntemi ile polivinil alkol/sodyum aljinat (PVA/SAlg) nanolifli yüzeyin yapısına dahil edilmesi ile PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey hazırlandı. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey glutaraldehit (GA) ile çapraz bağlandı. AMOX yüklenmiş AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden ilaç salım çalışmaları gerçekleştirildi. Elde edilen verilerin sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uygunluğu araştırıldı. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey SEM, FTIR, kalınlık ölçümü, temas açısı ölçümü, şişme ve degradasyon testleri ile karakterize edildi. Bu tez çalışmasında yara iyileştirme özelliği kanıtlanmış olan PVA/SAlg nanolifli yüzeye moleküler baskılama tekniği kullanılarak kontrollü ilaç salım özelliği kazandırıldı.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

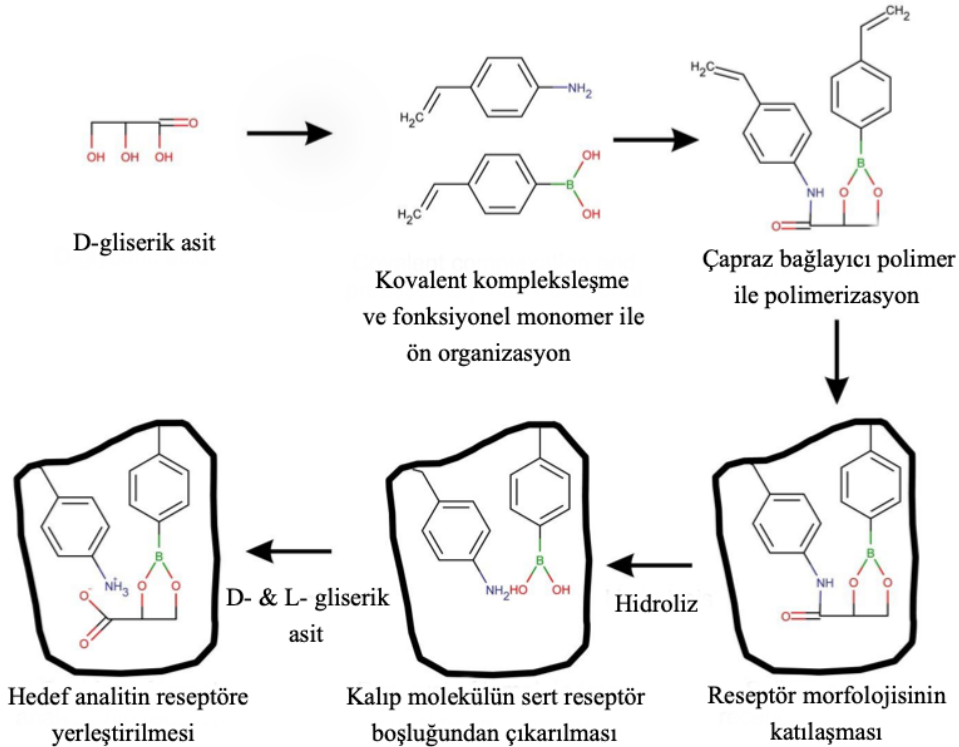
2.1. Moleküler Baskılama

Moleküler baskılama; fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı monomerlerin, kalıp molekül olarak adlandırılan bir hedef molekül varlığında polimerleştirilmesi ile hedef molekül için seçici tanıma bölgelerine sahip polimerlerin elde edildiği bir tekniktir (Arshady ve Mosbach, 1981; Haupt, 2003; Wulff ve Sarhan, 1972). MIPlar; kalıp molekül, fonksiyonel monomerler ve çapraz bağlayıcının uygun bir çözücü içerisinde (sıklıkla aprotik ve polar olmayan bir çözücü ile) radikal bir başlatıcı ile karıştırılması ile hazırlanır. Hazırlanan ön polimerizasyon karışımı, polimerizasyonu başlatmak için UV ışığı ile ışınlanır veya ısıya maruz bırakılır. Polimerizasyon sırasında kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler arasında oluşan kompleksler, elde edilen sert ve yüksek oranda çapraz bağlı polimer içinde stabilize olur. Polimerizasyonun ardından kalıp molekül (hedef molekül) polimerik yapıdan uzaklaştırılır. Bu sayede şekil, boyut ve fonksiyonel gruplar açısından kalıp moleküle özgü bağlanma bölgeleri içeren MIPlar elde edilir (Şekil 2.1). MIPlerin yüksek derecede çapraz bağ içermesi, mikro boşlukların kalıp molekül çıkarıldıktan sonra da şeklini korumasını sağlar. Bu sayede fonksiyonel gruplar kalıp molekülün yeniden bağlanması için en uygun konfigürasyonda tutulur ve reseptörün orijinal substratı 'tanımasına' izin verir (Shea ve Sassaki, 1989).



Şekil 2.1. Moleküler baskılama metodunun şematik gösterimi (Lofgreen ve Ozin, 2014)

Moleküler baskılama fikrinin, 1930'lu yılların başlarında Polyakov'un kromatografik uygulamalar için silika matrisleri üzerinde yaptığı çalışmalar ile başladığı rapor edilmektedir (Polyakov, 1931). Çalışmada; silika polimerizasyonu sırasında ortama benzen, toluen veya ksilen eklendiğinde, polimerik yapının söz konusu çözücülerini daha yüksek bir oran ile yeniden bağlayabildiği gözlemlenmiştir. Moleküler baskılama tekniğinde kovalent bağlar ve kovalent olmayan etkileşimlere dayanan iki farklı yaklaşım ise sırasıyla Wulff ve Sarhan (1972) ile Mosbach ve arkadaşları (1981) tarafından önerilmiştir. Wulff, kalıp molekül ve fonksiyonel monomer arasındaki kovalent bağlara dayanan MIP sentezini tanımlamıştır (Wulff ve Sarhan, 1972). Gözenekli ve şişmeyen bir polimer elde etmek için bir kalıp molekül varlığında divinilbenzeni (DVB) vinil grupları aracılığı ile polimerleştirmiştir. D-gliserik asit p-vinil anilid'in 2,3-O-p-vinilfenil boronik asit esterini kalıp molekül olarak belirlemiştir. Polimerizasyondan sonra gliserik asit hidroliz ile uzaklaştırılmış, kalıp molekülün kiralitesi nedeniyle asimetric olarak düzenlenmiş fonksiyonel gruplar bağlanma bölgelerinin oluşmasını sağlamıştır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kovalent etkileşimler yoluyla moleküler baskılama prensibi (Bates, 2016)

Mosbach ve arkadaşları (1981) kalıp molekül ve monomerler arasındaki zayıf etkileşimlerden yararlanarak kovalent olmayan moleküler baskılama metodunu geliştirmiştir. Bu yaklaşımda; kalıp molekül ve fonksiyonel monomerler arasında hidrojen bağları, iyonik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler veya π - π etkileşimleri ve Van der Waals etkileşimleri gibi kovalent olmayan etkileşimler gerçekleşmektedir. Rijit bağlanma bölgelerinin elde edilmesi için, polimerizasyon çapraz bağlayıcının varlığında gerçekleştirilmektedir (Arshady ve Mosbach, 1981). Kovalent ve kovalent olmayan yaklaşımların temel prensipleri Şekil 2.3’de, avantaj ve dezavantajları ise Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Moleküler baskılamada kovalent ve kovalent olmayan yaklaşımlar (Yoshikawa ve ark., 2016)

Moleküler baskılama tekniğinde kalıp olarak kullanılan bir molekül, üç gereksinimi karşılamalıdır. Sahip olduğu fonksiyonel gruplar polimerizasyona engel olmamalı, polimerizasyon reaksiyonu sırasında mükemmel bir kimyasal stabilite göstermeli ve fonksiyonel monomerler ile kompleks oluşturabilen fonksiyonel gruplar içermelidir (Chen ve ark., 2011). İyonlar, organik moleküller (ilaçlar, pestisitler, amino asitler vb.) ve biyolojik makromoleküller ile virüs ve bakteriler kalıp molekül olarak kullanılabilir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.1. Kovalent ve kovalent olmayan moleküler baskılamanın avantaj ve dezavantajları (Komiya ve ark., 2004)

	Kovalent baskılama	Kovalent olmayan baskılama
Avantajlar	• Daha homojen tanıma bölgelerinin elde edilmesini ve sitokiyometrinin kontrol edilmesini sağlar. • Elde edilen MIPlar çok kararlı ve seçicidir.	• Monomer/kalıp molekül kompleksi moleküller arası kuvvetler aracılığıyla kendiliğinden bir araya gelme ile oluşur. • Kalıp molekül kolayca ortamdan uzaklaştırılır ve yüksek seçicilikte tanıma bölgeleri elde edilir.
Dezavantajlar	• Sınırlı sayıda fonksiyonel grup kalıp moleküller ile etkileşime girer ve elde edilen bağlanma bölgeleri yavaş bir bağlanma kinetiği sergiler. • Kalıp molekülü uzaklaştırmak ve yeniden bağlamak zordur. • Biyolojik sistemde görülen moleküler düzeyde gerçekleşen tanımadan farklıdır.	• Kalıp molekül/fonksiyonel monomer etkileşimi daha zayıftır. • Kalıp molekül/monomer kompleksinin oluşumu için aşırı fonksiyonel monomerin kullanılması homojen olmayan bağlanma bölgelerinin oluşumuna yol açar.

Çevre, biyoloji, farmasötik, kimya, endüstri ve klinik gibi alanlarda kullanılan çok sayıda kimyasal molekül, MIPlerin sentezinde kalıp molekül olarak yaygın şekilde

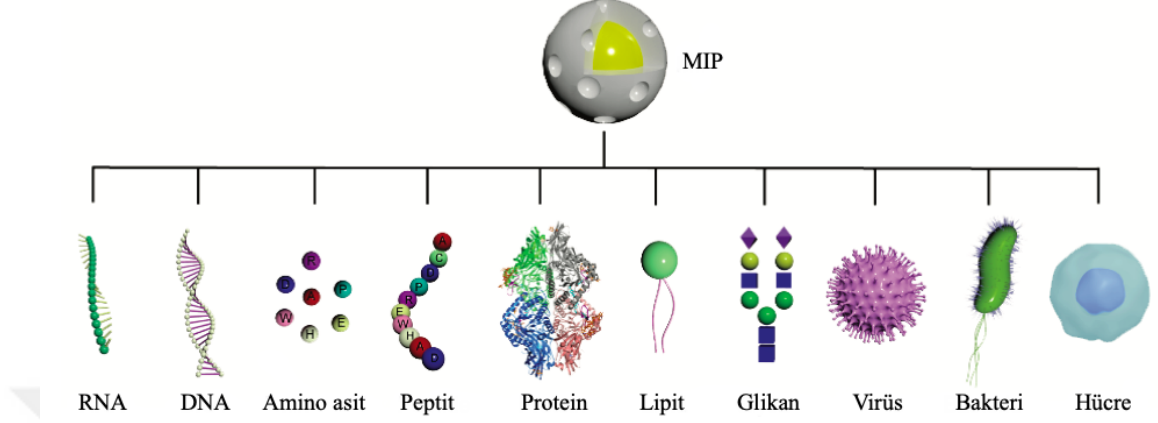
kullanılmaktadır. Toksik ağır metaller ve organik moleküller (atrazin, tetrasiklin, tirozin vb.) MIPIlerin hazırlanmasında kalıp molekül olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Çizelge 2.2. Moleküler baskılamada yaygın olarak kullanılan kalıp moleküller (Chen ve ark., 2016)

Tür	Karakteristik örnekler
İyonlar	Pb(II), Sr(II), Hg(II), CH ₃ Hg(I), Cd(II), Cu(II), Cr(III), Fe(III), Ni(II), UO ₂ ²⁺ , Th(IV), Eu(III), As(III), PO ₄ ³⁻
Organik moleküller	⇒ Pestisitler; atrazin, 2,4-diklorofenoksiasetik asit, benziimidazol, fungusitler ⇒ Endokrin bozucu kimyasallar; bisfenol A, estradiol, estron, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ⇒ Patlayıcılar; 2,4,6 trinitrotoluen (TNT) ⇒ İlaçlar; tetrasiklin, kinolonlar, propranolol, digoksin, sülfonamidler ⇒ Amino asitler ve peptitler; tirozin, alanin, tripeptitler, helikal peptitler, kinkona alkaloidler, dipeptitlerin N-terminal histidin dizisi ⇒ Şekerler; D-fruktoz, D-glukoz, D-galaktoz
Biyomakromoleküller	Lizozim, adenozin, 3,5- siklik monofosfat (cAMP), sığır serum albümin (BSA)
Hücreler ve virüsler	Tütün mozaik virüsü, sığır lösemi virüsü, dang virüsü, bağırsak hedefleyici T hücreleri

Proteinler veya virüsler gibi biyolojik makromoleküller de benzer yaklaşımlarla baskılanabilmektedir. Ancak bu kalıp moleküller için moleküler baskılama tekniğinin uygulanması büyük zorluklar içermektedir (Chen ve ark., 2016). Çünkü proteinler gibi makromoleküller, son derece karmaşık bir kimyasal yapıya ve yüklü grupların varlığı nedeniyle yüzeylerinde spesifik olmayan tanıma bölgelerine sahiptir. Ayrıca yüksek

molekül ağırlığı, bir proteinin yoğun polimer ağı boyunca difüzyonunu daha da zorlaştırmaktadır. Şekil 2.4’de, MIPlerin biyolojik uygulamalarına yönelik olarak kullanılan kalıp moleküller gösterilmiştir.

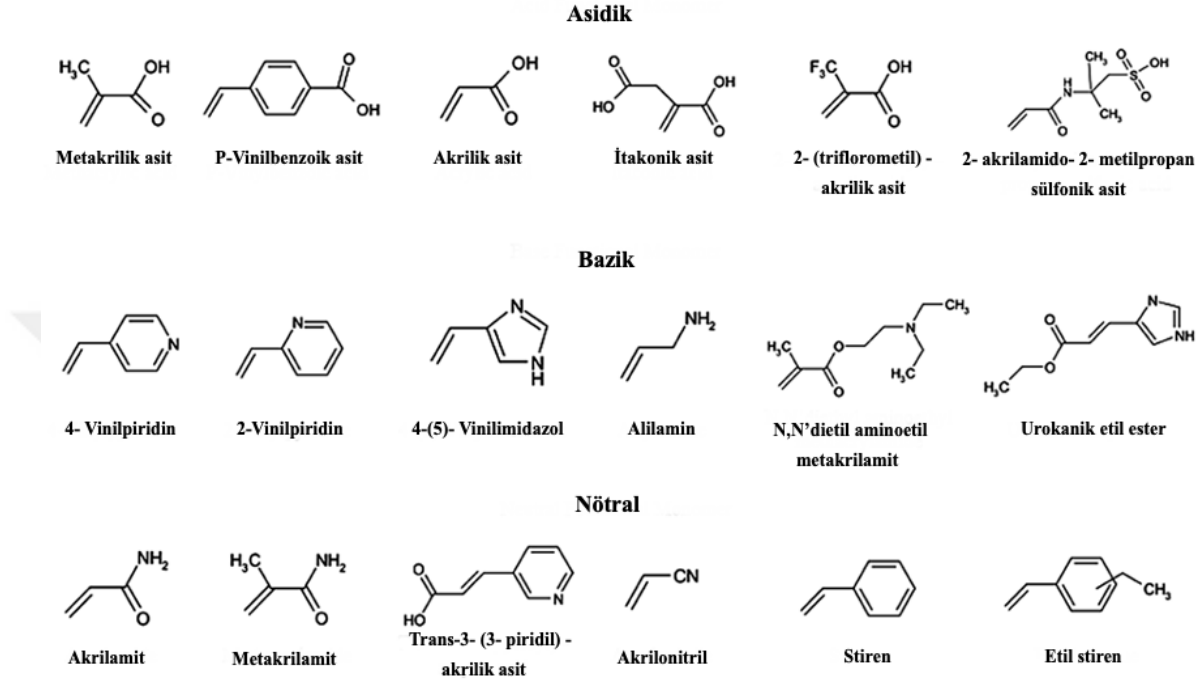


Şekil 2.4. MIPlerin biyolojik uygulamalarında kullanılan kalıp moleküller (El-Schich ve ark., 2020)

Moleküler baskılamada fonksiyonel monomerin görevi, kalıp molekül ile bir ön polimerizasyon kompleksi oluşturarak polimerik matrikse fonksiyonel gruplar sağlamaktır. Kalıp molekül ile güçlü bir şekilde etkileşime girebilecek ve polimerizasyondan önce spesifik donör-reseptör veya antikor-antijen benzeri kompleksler oluşturabilecek uygun bir fonksiyonel monomer seçmek önemlidir. Genel olarak fonksiyonel bir monomer iki bölümden oluşur: Tanıma bölümü ve polimerize edilebilir bölüm (vinil grubu vb.) (Chen ve ark., 2016). Tanıma bölümü kalıp molekül ile moleküller arası etkileşime girerken; polimerize edilebilir bölüm çapraz bağlayıcı ve başlatıcı varlığında kalıp molekül etrafında polimerizasyonun gerçekleşmesini sağlar. Şekil 2.5’te, moleküler baskılamada yaygın olarak kullanılan fonksiyonel monomerler verilmiştir.

Polimerizasyon sırasında fonksiyonel monomerleri kalıp molekülünün etrafında sabitlemek için çapraz bağlayıcı kullanılır. Böylece kalıp molekülün polimerik yapıdan uzaklaştırılmasından sonra çapraz bağlı sert bir polimer ağı elde edilir. Çapraz bağlayıcının türü ve miktarı, MIPlerin bağlanma kapasitesi ve seçiciliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Yan ve Row, 2006). Çok düşük miktarda çapraz bağlayıcı kullanılması, düşük çapraz bağlanma derecesi nedeniyle, polimerin kararsız mekanik

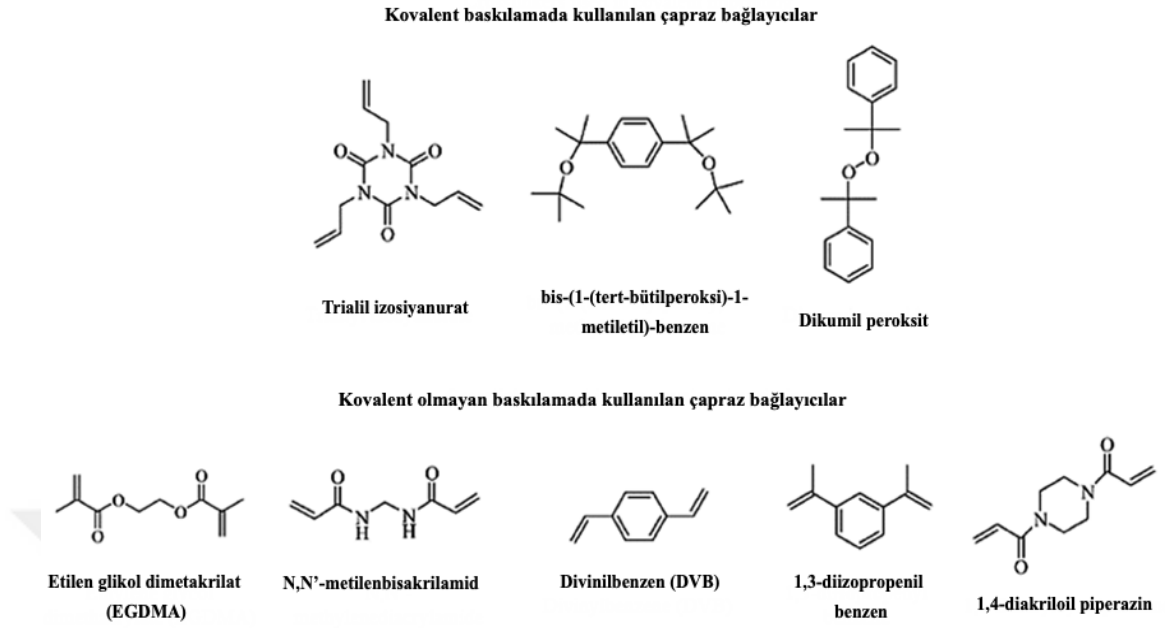
özelliklere sahip olmasına neden olur. Kullanılan çapraz bağlayıcı miktarının çok yüksek olması ise, MIPlerin birim kütlesi başına düşen tanıma bölgelerinin sayısını azaltır (Chen ve ark., 2016). Şekil 2.6’da, moleküler baskılanmış polimerlerin sentezinde sıklıkla kullanılan çapraz bağlayıcılar yer almaktadır.



Şekil 2.5. Moleküler baskılamada kullanılan fonksiyonel monomerler (Pratama ve ark., 2020)

MIPler; gözenekli mikroküreler, nanoküreler, nanoteller, ince filmler, nanoyapılı filmler, nanokompozitler ve yarı çözünür nanojeller gibi çeşitli fiziksel formlarda sentezlenebilmektedir (Haupt ve ark., 2012). Membranlar, (nano) monolitler, filmler, mikro ve nanoyapılı yüzeyler gibi daha karmaşık MIP formlarının hazırlanması için yeni stratejiler geliştirilmekte ve farklı uygulamalarda kullanılmaktadır. MIP kürelerin boyutlarını nanometre aralığına indirmek için başarılı girişimler yapılmıştır.

Nanopartiküller, nanokapsüller, nanolifler ve çapraz bağlanmış polimer kolloidler (mikrojeller) gibi moleküler baskılanmış “nano nesneler” hazırlanabilmektedir. Bu malzemelerde, MIPlerin yüzey/hacim oranı en üst düzeye çıkarılmış ve bu sayede polimerik yapının içine gömülecek olan baskılı alanların erişilebilirliği iyileştirilmiştir (Biffis ve ark., 2012).



Şekil 2.6. Moleküler baskılamada kullanılan çapraz bağlayıcılar (Pratama ve ark., 2020)

MIPlar yüksek seçicilikleri nedeniyle biyoteknolojik uygulamalarda geniş çapta kullanılmaktadır. En önemli kullanım alanlarından biri seçici ayırmadır. MIPlar; gıda, biyoakışkanlar, çevresel örnekler ve bitkiler de dahil olmak üzere çok sayıda matriksten hedef bileşiklerin ekstraksiyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Seçici MIPlar istenmeyen bileşenlerin ortamdan uzaklaştırılmasında ya da düşük derişimdeki analitlerin zenginleştirilmesinde katı faz ekstraksiyon materyali olarak kullanılabilir (Tse Sum Bui ve Haupt, 2010; Turiel ve Martin-Esteban, 2010).

MIPlar benzer afinite ve seçicilikleri ile immünoassaylerde kullanılan antikorları taklit edebilmektedirler (Ye ve Haupt, 2004). Protein yapısında bileşikler olan antikorlar ile kıyaslandığında; MIPlar daha kararlı, sağlam ve ucuzdurlar. Karmaşık biyolojik örneklerde analiz için MIPlerin kullanımı immünotanı yöntemine bir alternatif oluşturmaktadır (Moreno-Bondi ve ark., 2012).

Biyosensörler, biyolojik uyaranlara (enzimler, DNA, antikorlar vb.) duyarlı kemosensörlerin bir alt sınıfıdır. Biyosensörlerde tanıma elemanları olarak kullanılan biyolojik reseptörler ligandları için yüksek afiniteye sahiptir. Ancak yüksek üretim maliyetleri ve sınırlı stabiliteleri (pH, sıcaklık, iyonik mukavemet, organik çözücüler ve

diğer katkı maddeleri) nedeniyle biyolojik reseptörlerin kullanımları sınırlıdır. MIPler ise mükemmel tanıma özellikleri yanında, mekanik stabilite ve sağlamlığa sahiptirler. Bu nedenle MIPler, farklı biyomimetik sensör tiplerinde seçici tanıma elemanları olarak kullanılmaktadır. Tanıma elemanları olarak MIPler; çevresel numunelerdeki ve gıdalardaki kirleticilerin, biyolojik sıvılardaki biyobelirteçlerin, ilaçlar gibi küçük moleküllerin ve hatta proteinler ve hücrelerin tespiti için son derece seçici algılama cihazlarının geliştirilmesinde avantaj sağlamaktadır (Uzun ve Turner, 2016).

2.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri

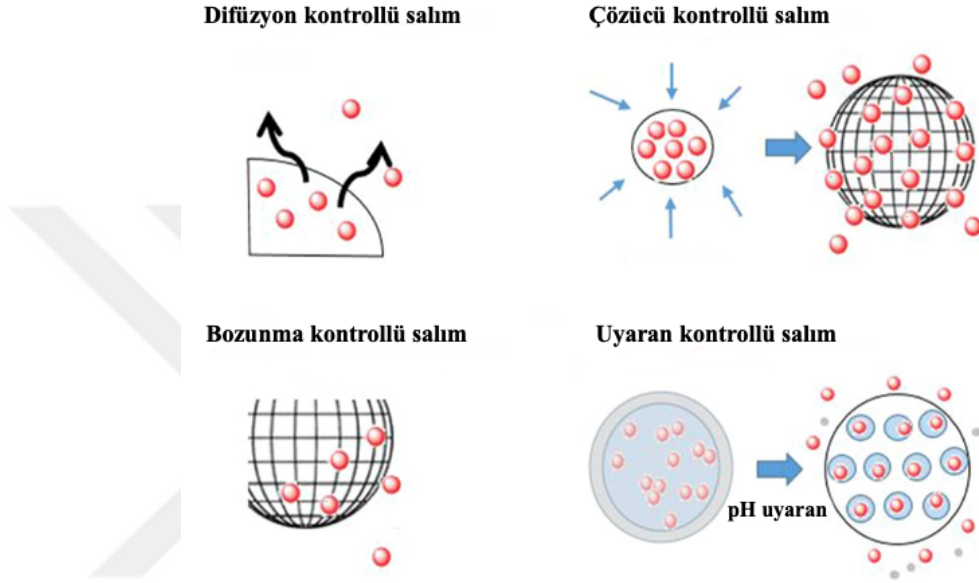
Kontrollü bir ilaç salım sistemi, ilacın etkinliğini ve güvenliğini en üst düzeye çıkararak vücudun uygun bölgesinde uygun bir terapötik dozda salım yapılmasını sağlamaktadır. Böylece ilacın farmakolojik aktivite süresinin uzaması, yan etkilerinin azalması ve uygulama sıklığının azalması ile hasta uyumluluğunun artması mümkün olmaktadır (Wang ve von Recum, 2011).

İlaç salım sistemlerinin kullanım amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Coelho ve ark., 2010):

- 1- İlacın etki süresinin uzatılması ve biyoyararlanımının artırılması
- 2- Hedefleme ile ilacın degradasyonunun ve kaybının en aza indirilmesi
- 3- İlacın olumsuz yan etkilerinin önlenmesi
- 4- Önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu sağlayacak şekilde dozlama sıklığının azaltılması
- 5- Plazma seviyesindeki ilaç derişim dalgalanmalarının en aza indirilmesi
- 6- Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için uygulama kolaylığının sağlanması (Bruno ve ark., 2013).

Kontrollü ilaç salımının temel hedeflerinden biri, kandaki ilaç derişimini terapötik aralıkta tutmaktır (Siegel ve Rathbone, 2012). Bu nedenle ideal olan yaklaşım, düşük dozlama sıklığına sahip kontrollü ilaç salımını sağlayan ilaç taşıyıcıları geliştirmektir. Bu amaçla, ilacın istenilen salım özelliklerini sergilediği, sıfırıncı dereceden ilaç salım kinetiğine sahip ilaç salım sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (Bajpai ve ark., 2008).

Bir nano taşıyıcıdan ilaç salımı; bileşimi oluşturan maddeler (ilaç, polimer ve yardımcı madde), bileşimin oranı, bileşenler arasındaki fiziksel veya kimyasal etkileşim ve üretim yöntemleri dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir. İlaç salımı difüzyon kontrollü, çözücü kontrollü, bozunma kontrollü ve uyaran kontrollü olmak üzere dört farklı şekilde gerçekleşir (Şekil 2.7) (Langer ve Peppas, 2006).



Şekil 2.7. Nano taşıyıcılardan ilaç salım mekanizmaları (Son ve ark., 2017)

Difüzyon kontrollü ilaç salımı; ilacın bir çekirdekte çözündüğü veya dağıldığı kapsül benzeri sistemlerde meydana gelir (Cauchetier ve ark., 2003). İlacın difüzyonu, derişim farklılığından kaynaklanır (Crank, 1975). Bu durumda ilaç orta kısımda çözünür ve daha sonra yayılır. Matriks tipi nanoküreler, ilaç moleküllerinin polimer matriksinde eşit olarak dağıldığı difüzyon kontrollü bir salım profiline sahiptir. Matriks tipi sistemler difüzyon için bariyer görevi görebilecek membranlara sahip değildir. Bu nedenle, bu tür sistemler genellikle yüksek bir başlangıç salımı değerine sahiptir. Ancak zamanla taşıyıcı içindeki ilaç molekülünün difüzyon mesafesi arttıkça salım oranı azalır.

Çözücü kontrollü ilaç salımı; ozmotik ve şişme kontrollü salımı içerir (Langer ve Peppas, 2006). Ozmotik kontrollü salım yarı geçirgen bir polimer membran ile desteklenmiş taşıyıcılarda meydana gelir. Su molekülleri düşük ilaç derişimine sahip bir ortamdan,

yüksek ilaç derişimine sahip taşıyıcının merkezine taşınır. Bu mekanizmanın bir sonucu olarak, sıfırncı dereceden kinetiğe sahip ilaç salımı gerçekleşir. Şişme kontrollü salım ise; ağ yapısının ilaç salım davranışını kontrol ettiğı, hidrojel gibi üç boyutlu çapraz bağı bir ağ yapısına sahip polimer malzemelerden oluşur. (Lin ve Metters, 2006).

Bozunma kontrollü salımda; poliesterler, poliamidler ve polisakkaritler gibi biyolojik olarak bozunabilen polimerlerden oluşan ilaç taşıyıcıları, ester veya amid bağlarını hidroliz eden enzimler aracılığı ile ilacı serbest bırakır (Lee ve ark., 2011). Poli(laktid-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(laktik asit) (PLA) veya PCL gibi polimerlerden oluşan bir matriks bozunmaya uğrar ve kütle aşınması (bulk erosion) gerçekleşir. Buna karşılık polimerik anhidritlerden veya ortoesterlerden hazırlanan bir matriks, tipik olarak yüzeyden merkeze doğru aşınır (surface erosion) ve suyun polimerik matriks içerisine difüzyonundan daha hızlı bir şekilde polimerin bozulmasına neden olur (Von Burkersroda ve ark., 2002).

Uyaranlara cevap veren nanotaşıyıcılardan ilaçların salımı; sıcaklık, pH, iyonik şiddet, elektrik veya manyetik alan gibi bir uyaran tarafından kontrol edilir (Abouelmagd ve ark., 2014). Bu tür taşıyıcılarda uyarının (pH, sıcaklık vb.) yerinin belirlenmesi mümkün olduğundan, belli bir bölgede ilaç salımı gerçekleştirmek mümkün olmaktadır. Bazı tümörlerin zayıf asidik olma özelliklerinden yararlanılarak pH'a duyarlı nanotaşıyıcılar, bölgeye özgü ilaç salım taşıyıcıları olarak kullanılmıştır (Min ve ark., 2010). Isıya duyarlı ilaç salım sistemlerinde ise polimerin ısıya bağı faz geçiş sıcaklığı kullanılarak ilaç salımı gerçekleşir (Li ve ark., 2011).

2.2.1. MIPlerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımı

MIPler rijit bağlanma bölgelerinin oluşumunu sağlamak için yüksek oranda çapraz bağı içerirler. Bu nedenle ilaç molekülleri için bir rezervuar olarak kullanılırlar. MIPlerin üstün özelliklerinden biri yüksek sıcaklıkta, aşırı asidik ya da bazik ortamlardaki yüksek mekanik dayanımları ve kimyasal kararlılıklarıdır. Bu özellikleri nedeniyle MIPler insan vücudunda, özellikle de polimerik olmayan formülasyonlarda patlamalı salıma yol açan asidik gastrointestinal koşullarda, kontrollü ilaç salımı için uygun adaylar haline gelmektedir. MIPlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılmasının bir başka avantajı;

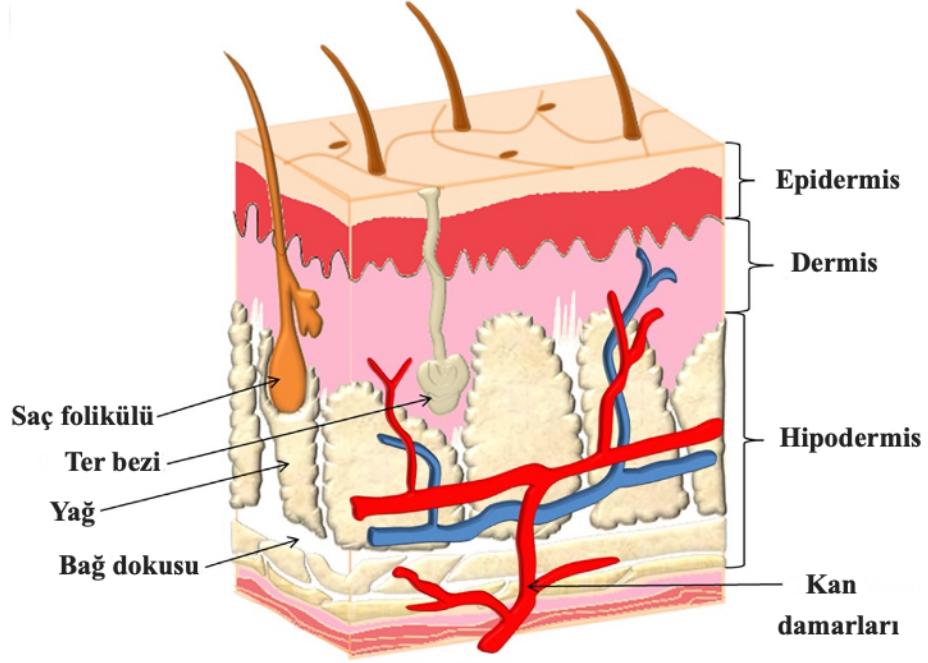
kovalent veya kovalent olmayan preparatlarının ilacın polimer yapısında kalma süresini artırması ve ilacın vücutta yüksek derişimde bulunmasından kaynaklanan yan etkilerini azaltabilmesidir. Bu nedenle MIPler, hedef molekülün fonksiyonel monomere olan afinitesi nedeniyle sürekli ilaç salımına olanak sağlar (Zaidi, 2016).

MIPlerin doğal yapısı ilaç salımında önemli bir rol oynar. İlaç salım sistemlerinde, MIPlerin kullanımında moleküler baskılama sürecini etkileyen değişkenler dikkate alınmalıdır. Çünkü kullanılacak yaklaşım (kovalent ya da kovalent olmayan) bağlanma bölgelerinin özgülüğü ve ilaç molekülün bağlanma/salım kinetiği üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Kovalent yaklaşım genellikle daha özgül bağlanma bölgelerinin elde edilmesini sağlar. Fakat bağlanma ve salım kinetiği yavaş olma eğilimindedir. Bilinen tersinir kovalent etkileşimler sınırlı sayıda olduğundan, genellikle yeni bir hedef molekül fonksiyonel monomer kompleksi sentezlemek gerekir. Bir ilaç salım sistemine yeni bir sentetik bileşiğin dahil edilmesi, fizyolojik koşullar altında moleküler baskılanmış polimerden reaksiyona girmemiş fonksiyonel monomer hedef molekül kompleksinin sızması riski nedeniyle güvenlik sorunlarına neden olabilmektedir. Son yıllarda kovalent olmayan yaklaşım daha fazla tercih edilmektedir. Bu yaklaşım ile sentezlenen MIPler, daha uygun bağlanma ve salım kinetiğine sahiptir. Ayrıca kovalent olmayan baskılamada kullanılan fonksiyonel monomerlerin fizyolojik özellikleri araştırılmış ve biyomalzemelerin sentezinde kullanılmıştır (Cunliffe ve ark., 2005).

2.3. Yara ve yara iyileşmesi

Deri insan vücudunun en büyük organıdır. Epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç tabakadan oluşur (Şekil 2.8). Epidermis, vücut ısını korumaya yardımcı olan keratinositler, melanositler, langerhans ve merkel hücrelerinden oluşur (Tsutsumi ve Denda, 2007). Dermis, epidermise olan mesafesine göre papiller bölge ve retiküler bölge olarak adlandırılan iki bölgeye ayrılabilir. Dermis; saç folikülleri, ter bezleri, yağ bezleri, apokrin bezleri, lenfatik ve kan damarlarını içerir. Bağ dokusundan oluşur ve dış stresi azaltarak vücudu rahatlatma etkisi sağlar (Hendriks ve ark., 2006). Hipodermis bir deri bölümü olmayıp; fibroblastlar, makrofajlar ve adiposit hücrelerinden oluşan ve dermisin altında bulunan deri altı dokudur. Dermisin kemik ve kaslarla birleşmesine yardımcı olur. Bakteri sayısı cildin farklı bölgelerine göre değişir. Derinin üst tabakasında az sayıda zararlı olmayan *Staphylococci* türleri (Grice ve ark., 2009) bulunur. Ancak gram negatif

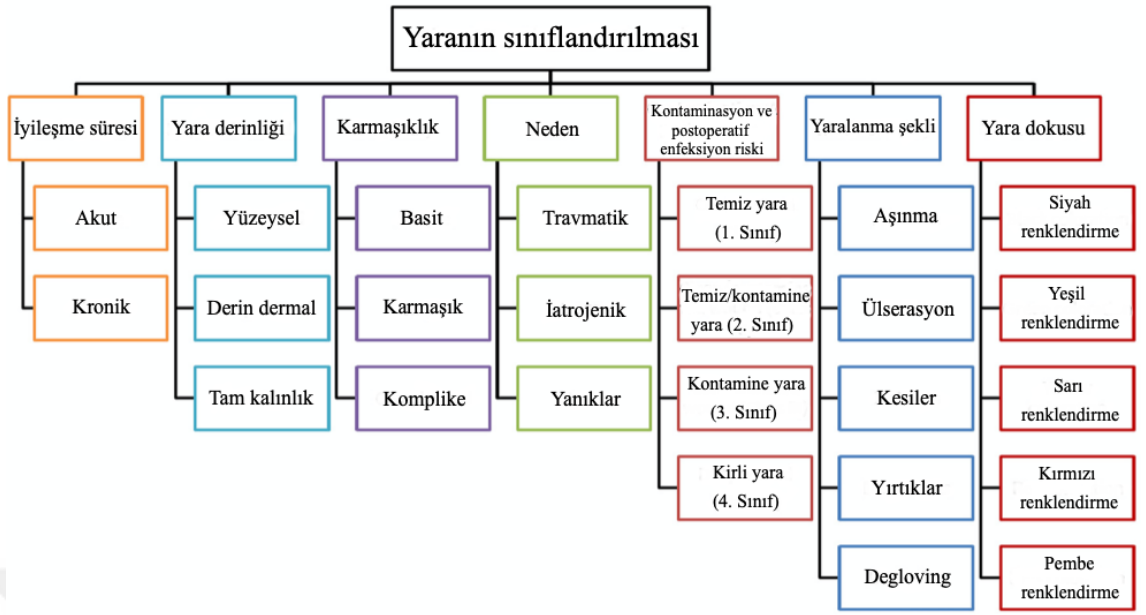
bakteriler zararlıdır ve cildin kesilmesi durumunda yara enfeksiyonuna neden olur (Silvola ve ark., 1967).



Şekil 2.8. İnsan deri anatomisi (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019)

Yara; ciltte termal, fiziksel, mekanik ve elektriksel hasar nedeniyle ortaya çıkabilecek, normal anatomik yapı ve fonksiyon bozulması olarak tanımlanmaktadır. Dış hasar, alt dermisin üstünde yüzeysel bir yara ile sonuçlanabilir. Dermis, epidermis ve deri altı dokuya ve bazen ter bezlerine, saç foliküllerine ve kan damarlarına zarar verilmesi durumunda derin yaralar oluşur (Bharambe ve ark., 2013). Yaralar; iyileşme süresi, derinlik, karmaşıklık, oluşma nedeni, kontaminasyon ve postoperatif enfeksiyon riski, yaralanma şekli ve yara dokusu gibi kriterlere göre sınıflandırılır (Şekil 2.9).

İyileşme süresine göre yaralar, akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut yara dış destek olmadan minimum sürede iyileşen yaradır (Li ve ark., 2007). Kronik yara ise diyabetik ülser nedeniyle iyileşmesi daha uzun zaman alan gecikmiş akut yaradır. Akut yara düzenli bir şekilde iyileşir. Ancak kronik yara, iyileşme aşamalarının sırasını takip etmez (Stojadinovic ve ark., 2005).



Şekil 2.9. Yaranın sınıflandırılması (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019)

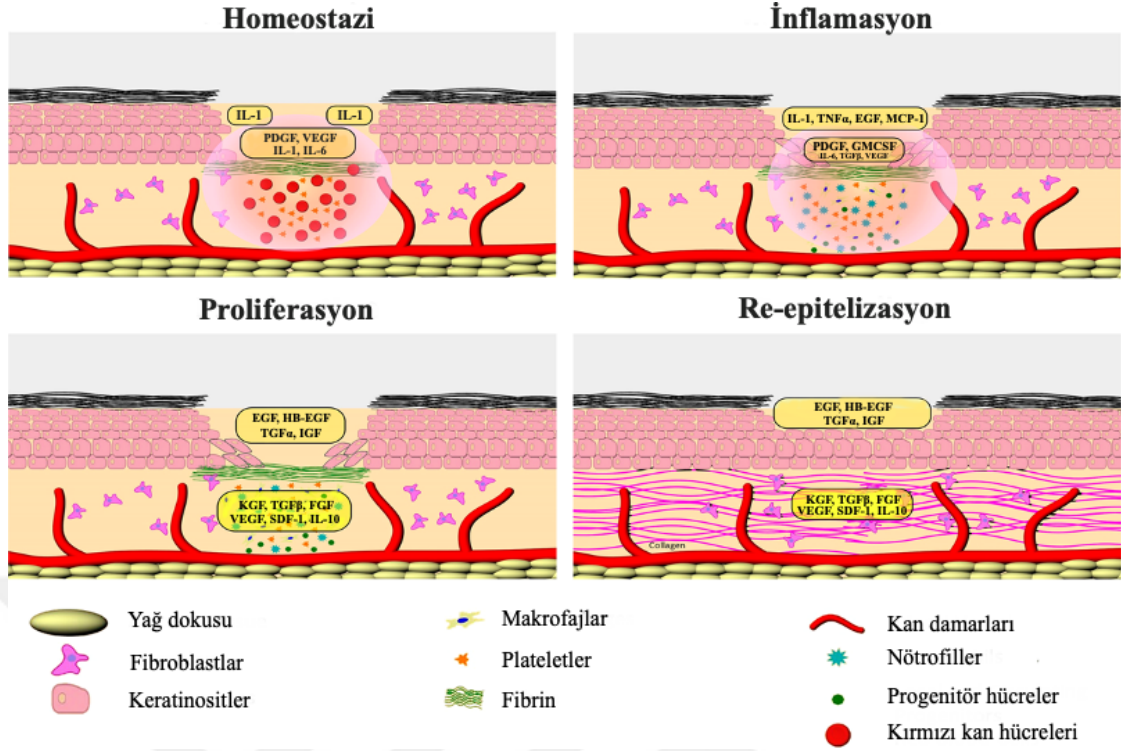
Yaralar *derinliğine göre* de sınıflandırılır. Sadece cildin epidermal tabakasını içeren yüzeysel yara 10 gün içinde iz bırakmadan iyileşmeye uğrar (Debats ve ark., 2009). Derin dermal yara (kısmi kalınlıkta yara), iz oluşumu ve yeniden epitelizasyon yoluyla 10-21 gün içinde iyileşir (Chong ve ark., 2007). Tam kalınlıkta yara, dermisin yanı sıra hipodermisin hasar görmesi nedeniyle oluşur ve daha fazla iyileşme süresi gerektirir (> 21 gün) (Roh ve ark., 2006). *Karmaşıklığına göre* yaralar; basit, karmaşık ve komplike yaralar olarak sınıflandırılır. Basit yara, cilt dokusu veya dermal tabaka ile ilgilidir (Berk ve ark., 1992). Karmaşık yara ise ciddi doku kaybı ile (Denham ve Hauer-Jensen, 2002) enfekte olmuş kompleks bir yaradır (Kendrick ve ark., 1982). *Nedenine göre* yaralar; travmatik, iyatrojenik ve yanık yarası olabilir. İyatrojenik yara, tıbbi muayene veya ameliyat nedeniyle oluşur. (Rodríguez ve ark., 1997). Yanık yarası ciltte termal şoka bağlı olarak ortaya çıkar. Yanmış yaranın bir kısmı makrofajların ve nötrofillerin hasar görmesi nedeniyle bakteriyel saldırıya duyarlıdır (Church ve ark., 2006). *Kontaminasyon veya postoperatif enfeksiyona göre* yapılan sınıflandırmada yara; enfeksiyon içermeyen temiz yara (sınıf I) olarak adlandırılır. Ancak ciltte var olan bakteriler yarayı kirletir. Temiz / kirlenmiş yara (sınıf II), doku sıvısı kaybı olmaksızın beslenme ve solunum sistemindeki yaraları içerir. Bulaşıcı yara (sınıf III) iltihap içermezken, kirli yara (sınıf IV) iltihap içerir (Fernandez ve ark., 1992). Yaralar, *yaralanma şekline göre* de sınıflandırılabilir.

Aşınmalı yaranın iyileşmesi deri altı tabakayı içerir. Epidermisdeki kan sızması, aşınmalı yara olduğunu gösterir (Ker-Woon ve ark., 2015). Ülserli yara iyileşmesi, basınç ülserleri, venöz bacak ülserleri, diyabetik nöropatik ayak ülserleri vb. gibi farklı ülser tiplerinin iyileşmesi için altı aydan fazla zamana ihtiyaç vardır (Brem ve ark., 2000). İnsizyon, cildin cerrahi kesilmesiyle oluşan bir yaradır. Bu tip yaralar ideal olarak altı saat içinde hızlı bir kapanmaya uğrar (Franz ve ark., 2001). Laserasyon, cildin körelmiş bir cisimle teması veya ağır yüzme nedeniyle ortaya çıkan bir yaradır. Bu yara en çok tatlı suda bulunan *Aeromonas hydrophila* bakterileri ile enfekte olur (Hanson ve ark., 1977). Degloving, cildin altta bulunan fasya tabakasından kopması nedeniyle oluşur. Bu durumda yara iyileşmesi, altta yatan dokunun ödemi ve kanaması nedeniyle zordur (Hudson ve ark., 1992). *Zararlı ve kirlenmiş dokunun rengine göre yapılan sınıflandırmada; nekrotik doku siyah, enfekte doku yeşil, ölü doku sarı, granülasyon dokusu kırmızı ve epitel dokusu pembe renk sergiler* (Wannous ve ark., 2011).

Herhangi bir dokudaki yara iyileşmesi normal bir biyolojik prosestir ve üç kompleks aşamada gerçekleşir (Şekil 2.10):

- 1) Homeostazi / Koagülasyon
- 2) İnflamasyon, migrasyon ve proliferasyon
- 3) Re-epitelizasyon ve restorasyon

Yara iyileşmesinin her bir aşaması; plateletler ve sitokinler, inflamasyon hücreleri, hücreler ve ECM, proteinazlar, büyüme faktörleri ve inhibitörler gibi bir seri temel mediatörden etkilenir. Hemostatik ve inflamasyon aşamaları genellikle hasarın oluşmasından hemen sonra gerçekleşir. Fakat inflamasyon aşamasının tamamlanması altı gün sürebilir. Proliferasyon aşaması, damar oluşumu (anjyogenez) ve ECM oluşumunun başlangıcı olarak kabul edilir. İnflamasyon ve/veya proliferatif fazın uzaması iyileşmeyi geciktirir ve skar doku oluşumu ihtimalini artırır. Aynı matriksin tekrar oluşması (restorasyon) tipik olarak hasardan üç hafta sonra başlar ve tamamıyla oluşması iki yıl kadar sürebilir. İyileştirme tedavilerinin maksimum düzeyde optimize edilebilmesi için; söz konusu aşamalar ile her bir aşamada görev alan hücrelerin, zamanlamanın ve moleküler sinyallerin dikkate alınması gerekmektedir.



Şekil 2.10. Deri yarası iyileşme evreleri (Hamdan ve ark., 2017)

Proliferasyon aşaması her zaman yara oluşumundan üç gün sonra başlar. Bu aşama fibroblastların aktivitesine ve temel maddeler ile kollajenin üretilmesine bağlıdır. Bölgede yer alan fibroblastlar ile kandan üretilen fibroblastlar çoğalır, göç eder ve yara granülasyon dokusu ile yeni bir ECM oluşturur. İlaveten; çok sayıda fibroblast yara kapanmasını hızlandırmak için miyofibroblasta farklılaşır. Miyofibroblast; fenotip olarak bir fibroblast ve düz kas hücresi arasında olan ve yaraların büzüşmesinde ana rol oynayan işçi bir hücredir. Kasılma yeteneğine sahip olduğundan, geniş yüzeyli yaralarda yara yüzeyinin daralmasında önemli görevler üstlenir.

Oluşmuş olan ECM, yara iyileşme sürecindeki hücrelerin performansının kontrolünde temel olarak integrinler tarafından gerçekleştirilen moleküler sinyal üretimi aracılığı ile belirleyici bir rol oynar. Daha sonra çoğalma, farklılaşma ve hatta apoptozis gibi hücrel aktiviteler bu sinyaller tarafından tetiklenir. Keratinositler ve fibroblastlar, integrinleri salgılayan temel deri hücreleridir. ECM proteinleri aynı zamanda sitokinlerin ve dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor- β , TGF- β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (platelet-derived growth factor, PDGF) davranışlarını

düzenler. TGF- β ve PDGF sırasıyla makrofajlar ve aktif plateletler tarafından salgılanır. ECM'nin hücrel aktivitedeki düzenleyici rolü daha sonra onun fibröz proteini tarafından desteklenir. Hücreler bu fibröz yapıya tutunur, vasküler bir ağ yapısı oluşur ve büyüme faktörleri degradasyona karşı korunur (Homaeigohar ve Boccaccini, 2020).

Derinin mikrobiyota çeşitliliği ve alt mikro çevresi (kuru, nemli ya da yağlı) yara iyileşme sürecini ve deri enfeksiyonlarının oluşumunu etkileyebilmektedir. Deride yaygın olan dört bakteri filumu vardır; asetinobakteriler, proteobakteriler, firmicutesler (gram pozitif) ve bakteriodetesler. Bu grupta yer alan mikroorganizmalar biyofilm oluşturarak deri enfeksiyonlarında yer alırlar.

Deri bozulduğunda; normal alt florada yer alan tipik mikroorganizmalar, eksojen bakteriler ve mantarlar hızlıca iç dokuya ulaşır. Bu bölge uygun nem, ısı ve besin sağlayarak normal gelişimi olanaklı kılar. Ancak iyileşme geciktiğinde yaranın normal biyotası değişir ve daha agresif mikrobiyal türler yerleşir. Bu durumda açık bir yara, mikrobiyal proliferasyon ve kolonizasyon için elverişli bir alan haline gelir. Kronik yara gelişiminin ilk aşamalarında gram pozitif bakteriler; çoğunlukla da *Staphylococcus aureus*, ilerleyen aşamalarında ise daha çok gram negatif türler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas* türleri) görülür. Bakteriler dermisin derin tabakalarına kadar ulaşarak dokuyu enfekte ederler. İlaveten; yaraların %50'sinde *Cocci* türleri bulunur. Yaralı bölgede kontaminasyon ile başlayan enfeksiyon, akut kolonizasyon ve yara enfeksiyonu ile devam eder. Kontaminasyon bakteri çoğalmasının başladığı ilk aşamadır ve kronik yaralarda mutlaka gerçekleşir. Kolonizasyon bakterilerin herhangi bir immün cevap oluşumuna neden olmayacak şekilde çoğalmasındır. Akut kolonizasyon aşamasında çoğalan bakteriler, orta şiddette lokal bir reaksiyona neden olurlar. Canlı mikroorganizma yükündeki bu artış yara iyileşmesini geciktirebilir. Mikroorganizmalar çoğalarak dokuya girdiğinde enfeksiyon ortaya çıkar ve sistemik bir immün cevaba neden olur. Mikroorganizmaların üremesi durdurulamaz ise yavaşlamış ve uzamış inflamasyon aşaması nedeniyle yara kapanması gecikebilir. Akut ve kronik yaralarda yerleşen mikroorganizma türleri Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Akut ve kronik yaralarda bulunan mikroorganizma türleri (Negut ve ark., 2018)

Türler	Etki alanları	Referans
<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Kronik yaralar Akut yaralar Kronik yaralar	Ortines ve arkadaşları, 2017 Peerayeh ve arkadaşları, 2016 Regev ve arkadaşları, 1998
<i>P. aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	Kronik yaralar Akut yaralar	Lu ve arkadaşları, 2016 Church ve arkadaşları, 2013 Moet ve arkadaşları, 2007 Kishore, 2012 Cardona ve Wilson, 2015 Lee ve arkadaşları, 2014
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Kronik yaralar	Howard ve arkadaşları, 2012

Kronik yaralardaki enfeksiyon genellikle polimikrobiyaldir. Mikroorganizmalar, sinerjistik etkileri artırarak üreme için gerekli koşulları elverişli hale getirirler. Aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar birbirlerinin çoğalmasını ve kalıcı olmasını sağlar. Bu toplu etki genellikle oksijen tüketimi ile desteklenir. Aerobik bakteriler doku hipoksisinin oluşumunu destekleyerek anaerobik çoğalma için elverişli bir ortam sağlarlar. Anaerobik türler ortaya çıktığında, kısa zincirli yağ asitleri üreterek diğer mikroorganizmaların fagositozunu engellerler. Ayrıca bir bakteriden besin akışı, başka bir bakterinin gelişim ve proliferasyonunu sağlayabilir. Çoğu kronik yara türünde *S. aureus* ve *P. aeruginosa* beraberce yer alır. Yarada çok sayıda patojen birbirine yapışabilir ve biyofilm oluşturabilir. Biyofilmlerin etrafı polimerik çevre ile sarılır ve antibiyotiklerin ve ev sahibi organizmanın immün modülatörlerinin öldürücü etkisi engellenir. Biyofilmler yara iyileşmesinin fiziksel engeli olarak kabul edilir ve inflamasyon fazının olağan sürecini uzatır. Yağ asitleri formundaki bakteriyel yan ürünler; nötrofilleri, kemotaksisi (kimyasal bir maddeye yönelim) ve *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakteri hücrelerinin

fagositozunu engelleyebilir. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları vücudu bakteriyel ve fungal diğer enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirir ve zaman içerisinde tedavi edilmesi zor olan çok çeşitli yara enfeksiyonlarına sebep olabilir. MRSA, yara izolatlarının %40'ını oluşturur ve yanık yaraları bulunan hastaların %14-17'sini enfekte eder. Ayrıca çoğu durumda yanık yaraları *Candida* türleri tarafından enfekte edilir. Bağışıklığı zayıflamış bir bireyde bakteriler daha derin dokulara girebilir. Yara iyileştirmesini hızlandırmak için topikal antimikrobiyallerin kullanılması şiddetli şekilde enfekte olmuş yaraların tedavisini hızlandırabilir. Hem *in vitro* testler hem de hastalardan toplanan veriler ile hazırlanan antimikrobiyal yara örtüleri, biyofilmler tarafından etkilenen yaraların tedavisinde yardımcı olabilir.

2.4. Yara Örtüleri

Yara örtüleri yara iyileşme sürecinde hayati rol oynayan biyomalzemelerdir. Yara örtüsü yarayı mikroorganizmalara karşı korur ve ağrı oluşumunu engeller. Yara örtüleri; yaranın tipi, derinliği, yeri, içeriği, iltihap miktarı, enfeksiyon ve yapışma gibi niteliklerine göre belirlenir (Kus ve Ruiz, 2020). Yaranın değerlendirilmesine bağlı olarak yara örtüsünün belirlenmesinde aşağıdaki kriterler dikkate alınır:

- a) Nemli bir ortam sağlama ve sürdürme
- b) Epidermal göçü teşvik etme
- c) Neovaskülarizasyonu (yeni damar oluşumu) ve bağ dokusu sentezini artırma
- d) Doku ve çevre arasında gaz değişimine izin verme
- e) Uygun doku sıcaklığını ve dolaşımını koruma
- f) Bakteriyel enfeksiyonu önleme
- g) Yaraya yapışmama
- h) Debridman (yaradan doku artığının temizlenmesi) etkisi sağlama
- i) Toksik veya alerjik olmama (steril olma)
- j) Yara ağrısını hafifletme
- k) Uygun maliyet

Yara örtülerinin önemli bir işlevi eksüda tedavisidir. Yara eksüdaları fazla miktarda inflamatuvar sitokin ve kemokinler içerir ve bakteri üremesi için uygundur. Yara örtüleri

yanık ve kronik yara durumunda eksüdalari absorblamak için kullanılır. Yara yatağı ortamı yara iyileşmesinde önemli faktörlerden biridir ve nemli yaranın kuru yaradan daha verimli iyileştiği rapor edilmektedir (Queen ve ark., 2004). İdeal bir yara örtüsü; yarayı örtmeli, vücudun su içeriğini korumalı, büyüyen dokulara oksijen erişimini sağlayabilmek için oksijen geçirgen olmalı ve yara iyileşmesine müdahale etmeden çevresel patojenlerin büyümesini önlemelidir (Vuerstaek ve ark., 2006). Yara örtüsü hazırlamada kullanılan malzemeler biyouyumlu ve bozunmaz olmalı ve çıkarılması esnasında oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için hücre büyümesini ve hücresel yapışmayı desteklememelidir. İdeal yara örtüsü fibroblast proliferasyonunu teşvik etmeli ve re-epitelizasyona izin vermelidir (Jones ve ark., 2006).

Pasif yara örtüleri olarak da adlandırılan geleneksel yara örtüleri (gazlı bez, pamuklu pedler ve bandajlar), düşük maliyetleri ve basit üretim süreçleri nedeniyle en yaygın kullanılan klinik yara örtüleridir (Broughton ve ark., 2006). Ancak, yara yatağını nemli tutmanın zorluğu ve granülasyon dokusuna yapışma eğilimi gibi bazı eksiklikler uygulamalarını sınırlar (Moore ve Webster, 2013).

Temas tabakalı yara örtüleri, dokuyu diğer yara örtüleri veya ajanlarla doğrudan temastan koruyan bir ara yüz sağlamak amacıyla açık yara yataklarına yerleştirilen ince ve yapışmaz tabakalardır. Şekilsel uyumu sağlayacak kadar esnekler ve gözenekli yapıları sayesinde ikincil bir yara örtüsü tarafından eksüdanın absorblanmasına olanak sağlarlar (Abdelrahman ve Neon, 2011). Temas tabakalı yara örtüleri; ağırlı yaralar, kırılğan yaralar, yanıklar, açık damarlar, cilt yırtıkları ve sıyrıklar için kullanışlıdır. Ancak ağır eksüdatif yaralar için önerilmezler.

Modern yara örtüleri, nemli bir ortam sağlayabilme özellikleri nedeniyle yara iyileşmesi için daha uygundur (Heyer ve ark., 2013). Geleneksel yara örtüleriyle karşılaştırıldığında modern yara örtüleri daha etkili biyouyumluluk, bozunabilirlik ve nem tutma özellikleri ile karakterize edilirler. Modern yara örtülerinin bu avantajları ağrıyı hafifletir ve hipoksik veya anaerobik ortamı iyileştirir (Hopper ve ark., 2012). Klinik uygulamada en sık kullanılan modern yara örtüleri; hidrojel, hidrokolloidler, aljinatlar, köpükler ve filmlerdir.

2.4.1. Modern yara örtüleri

Klinik uygulamada öne çıkan modern yara örtüleri; yarı geçirgen filmler, köpük yara örtüleri, hidrokolloidler, hidrofiber yara örtüleri, süper emici yara örtüleri, hidrojel, kompozit yara örtüleri, ilaç yüklü yara örtüleri, püskürtülebilir yara örtüleri, sodyum aljinat yara örtüleri ve film yara örtüleridir.

Yarı geçirgen filmler; şeffaf, yapışkan, gaz ve su buharına geçirgen, iltihap ve bakterileri sızdırmayan poliüretan tabakalardır. İnce ve esnek olduklarından karmaşık şekil ve açılara sahip yaralara kolayca uyarlar. Nar kabuğu ekstresi ile takviye edilmiş yarı geçirgen filmler ile *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermis*'e karşı antimikrobiyal aktivite elde edilmiştir (Abouzekry ve ark., 2020). Yarı geçirgen filmler absorpsiyon özelliğine sahip değildir. Bu durum aşırı eksüda birikmesine ve yara kenarlarının yumuşamasına neden olabilmektedir. Yarı geçirgen filmler; epitelize edici yaraları tedavi etmek ve intravenöz geçit kapakları, hafif ayrılmış kalınlıkta deri greftleri için donör bölgeleri, yüzeysel laserasyonlar veya düşük eksüda içeren sıg yaralar için yararlıdır (Broussard ve Powers, 2013).

Köpük yara örtüleri; yarı geçirgen, bakteriyel bariyerli, hidrofilik veya hidrofobik özelliktedir (Sedlarik, 1994). Poliüretan veya silikon bazlı olup, orta ve yüksek hacimli yara eksüdalarının tedavisi için uygundur (Marks ve Ribeiro, 1983). Köpük yara örtüleri; ısı yalıtımı sağlar, yaranın nemini korur ve çıkarıldığında yaranın hasar görmesini önler. Enfekte yaralar için topikal bir antimikrobiyal ajan ile hidrojel veya aljinat yara örtülerine destek yara örtüsü olarak da kullanılabilirler (Davies ve ark., 2017). Köpükler absorblayıcı ve otolitik debridman özellikleri sayesinde; alt bacak ülserleri, granüle edici yaralar ve orta ve yüksek hacimli eksüdatif yaralarda kullanıma uygundur (Gist ve ark., 2009). Son çalışmalar poliüretan köpüklerin nişasta, yüksek molekül ağırlıklı kitosan ve jelatin ile daha sert ve daha gözenekli; aljinat, karboksimetilselüloz veya hidroksipropil metilselüloz eklenmesi durumunda ise daha emici hale getirilebileceğini göstermektedir.

Hidrokolloidler; elastomerler ve aljinatlar ile kolloidal malzemelerin karışımından hazırlanırlar. Genellikle biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumludurlar. Yara eksüdaları ile temas ettiğinde, hidrokolloidler sıvıyı absorblar ve bir jel oluşturur

(Broussard ve Powers, 2013). Hidrokolloidler az ve orta hacimde eksüdayı absorblayabilir. Bu nedenle sıyrıklar, küçük yanıklar, şok yaralanmaları, ameliyat sonrası yaralar veya sıg basınç ülserleri için etkili yara örtüleridir. Ayrıca yara pH'ını düşürebilir ve bakteri üremesini inhibe edebilirler (Ghomi ve ark., 2019). Hidrokolloid yara örtüleri; daha derin ve özellikle iyileşme hızının artması için oksijene ihtiyaç duyan enfeksiyonlu yaralar için uygun değildir (Vowden ve Vowden, 2017).

Hidrofiber yara örtüleri; hidrokolloidlerin özelliklerini, sodyum karboksimetilselüloz tabakaların veya şeritlerin gelişmiş absorplama özelliği ile birleştirir. Hidrofiberler eksüdayı absorbladığında, nemli ortamı koruyan ve otolitik debridmanı teşvik eden jellere dönüşür. Hidrofiberler aljinatlara benzer şekilde işlev görür, ancak absorblama kapasiteleri aljinatlardan üç kat daha fazladır. Şerit hidrofiberlerin iç bükey boşluklara doldurulabilir olması onları derin yaralar için yararlı kılar. Hidrofiber yara örtüleri kısmi kalınlıktaki donör bölgeler veya yanıklar için de uygundur (Blome-Eberwein ve ark., 2010; Muangman ve ark., 2010).

Süper emici yara örtüleri; orta ve yüksek miktarda eksüdayı absorblamak ve yara iyileşmesi için ideal nem seviyesini korumak üzere tasarlanmıştır. Hidrofilik, doğrusal veya dallanmış polimerlerin çapraz bağlanması, yara örtülerinin büyük miktarlarda su, tuz veya fizyolojik çözeltileri absorblamasını sağlar (Capanema ve ark., 2018). Hem süper absorblayıcı köpük (SAF) hem de süper absorblayıcı polimer (SAP) yara örtüsü formlarının, yara yatağı mikro çevresinde uygun sıcaklık ve nem seviyesini korumada eşit derecede yetkin olduğu gösterilmiştir (Call ve ark., 2019). Süper emici venöz yara örtüleri; bacak ülserleri, diyabetik ayak ülserleri ve bazı basınç ülserleri gibi kapsamlı sıvı ve eksüda yönetimi gerektiren yaralar için idealdir (Van Leen ve ark., 2014).

Hidrojel; polietilen glikol, poliakrilamid veya karboksimetil selüloz gibi sentetik polimerlerden veya kitosan, kollajen, genipin, keratin ve pektin dahil olmak üzere doğal biyopolimerlerden hazırlanabilir. Çeşitli çapraz bağlama teknikleriyle oluşturulan hidrofilik polimerik ağ yapısı metabolit geçişine olanak sağlar. Biyolojik dokuyu tahriş etmez ve reaktif değildir (Selvan ve ark., 2020). Hidrojellerin yumuşak, elastik özellikleri kolay uygulamaya izin verir. Şeffaflığı, yara örtüsünü çıkarmadan yaranın takip

edilmesine olanak sağlar. Ayrıca algılanan ağrıyı azaltan bir soğutma ve yatıştırıcı bir etki sağlar (Ghomi ve ark., 2019). Hidrojeller %70-%90 oranında su içerdiği için, nemli bir ortam sağlayarak nekrotik dokunun otolitik debridmanını kolaylaştırır. Rehidrasyon yetenekleri ve sınırlı absorblama kapasitesi hidrojelleri; yanıklar, cilt yırtıkları ve sığ ülserler gibi kuru ve yüzeysel yaralar için uygun hale getirir. Biyomimetik özellikleri, büyüme faktörleri ve keratinositlerin salımı gibi doku mühendisliği uygulamaları için hidrojelleri mükemmel araçlar haline getirir (Selvan ve ark., 2020).

Kompozit yara örtüleri; genellikle her biri biyolojik olarak farklı özellikte olan üç katmana sahiptir. Dış tabaka mekanik koruma sağlamak ve mikrobiyal istilayı önlemek için tasarlanmıştır. Orta tabaka genellikle nem seviyesini korumak ve otolitik debridmanı teşvik etmek için absorblayıcı bir malzemeden oluşur. İç tabaka, yara örtüsünün çıkarılmasıyla oluşabilecek ağrı ve doku hasarını önlemek için yapışkan olmayan bir malzemeden yapılmıştır (Ghomi ve ark., 2019). Kompozit yara örtüleri kısmi ve tam kalınlıktaki yaralar için çok yönlü ve etkilidir, ancak esneklikleri az ve daha pahalıdır (Dhivya ve ark., 2015).

İlaç yüklü yara örtüleri; yara örtüleri içerisine terapötik ajanların dahil edilmesi ile yara iyileşme hızının artmasını teşvik eder. Antibiyotikler enfeksiyonu önlemek için kullanılabilir, büyüme faktörleri doku rejenerasyonunu teşvik edebilir, vitamin ve mineral takviyeleri ise ölü dokunun atılmasına yardımcı olabilir. PDGF veya fibroblast büyüme faktörü (FGF) ile desteklenmiş yara örtüleri, insan uygulaması için FDA onayı almıştır. PDGF yüklü yara örtüleri güçlenmiş bir kemotaktik etki, neovaskülarizasyon ve hücrelerin proliferasyonunda artış sağlamıştır (Catanzano ve Boateng, 2020). Bazı ilaç yüklü yara örtüleri, nekrotik dokuyu sindirmeye yardımcı olmak için papain ve kollajenaz gibi enzimlerle güçlendirilir. Kollajenaz ve papain-üre ile tedavi edilen yaralarda bakteriyel yükte önemli bir azalma gözlenmiştir. Bakteriyel yükün ve nekrotik dokunun azaltılması, iyileşme oranının artmasına katkıda bulunmuştur (Payne ve ark., 2008).

Püskürtülebilir yara örtüleri; geleneksel yara örtüleri genellikle prefabrik bir boyuttadır ve fiksasyon için yapışkan bir kaplama tabakası gerektirir. Birikmiş eksüda nedeniyle sık sık değişim yapılması durumunda ağrıya neden olarak dokuya zarar verebilirler. Bu

özellikleri geleneksel yara örtülerini geniş yüzey alanı olan yaralar için yetersiz hale getirir. Uygulanabilir seçeneklerin sayısını artırmak amacıyla; püskürtülebilir, elastik, biyouyumlu kompozit hidrojel araştırılmaktadır (Daristotle ve ark., 2020). Jelatin metakrilol (GelMA) ve metakrilol biyopolimerlerinin çapraz bağlanması ile antimikrobiyal peptid Tet213 ile konjuge edilmiş rekombinant insan tropoelastin proteinine (MeTro) alternatif püskürtülebilir bir kompozit hidrojel üretilmiştir. Bu yara örtüsünün enfeksiyonu önlediği ve hayvan modellerinde kronik yaraların iyileşmesini desteklediği kanıtlanmıştır (Annabi ve ark., 2017). Büyük, kronik, iyileşmesi zor yaralar için püskürtülebilir yara örtüleri; yapışma, antimikrobiyal fonksiyon ve daha az yara örtüsü değişimi avantajları ile önemli bir alternatif sunar.

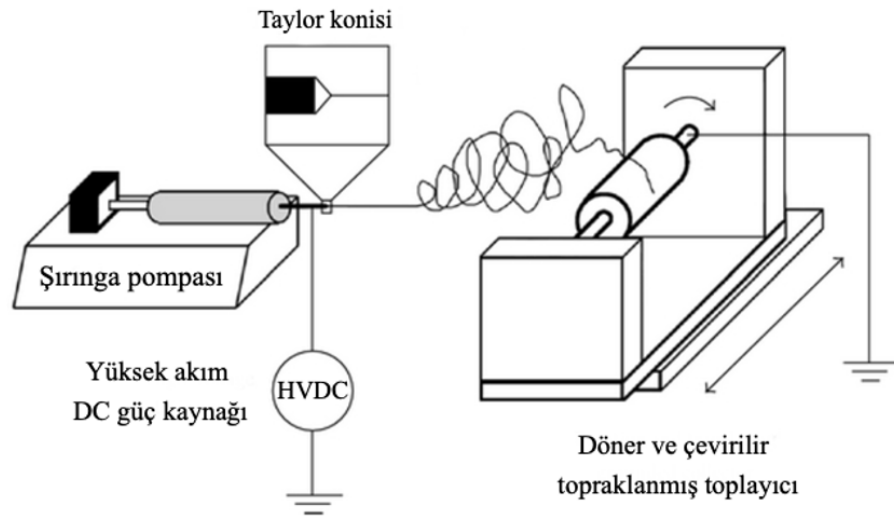
Sodyum aljinat yara örtüleri; yara eksüdasını absorblayarak jelleşebilen lifli bir yapıya sahiptir (Dumville ve ark., 2013c). Aljinik asit, mannuronik ve guluronik asidin sodyum ve kalsiyum tuzlarını içerir ve yaralarda bulunan sıvı ile temas ettiğinde hidrofilik bir jel ve esnek lifler oluşturur (Suganya ve ark., 2011). Yüksek gözeneklilik ve yapışma özellikleri aljinat yara örtülerinin aşırı yara iltihaplarını (ağırlıklarının 15-20 katına kadar) absorblamasını sağlar (Jones ve ark., 2006). Ayrıca aljinatın tümör nekroz faktörü (TNF- α) üretmek için yara makrofajlarını aktive ettiği ve yara iyileşmesini hızlandırmak için enflamatuvar sinyalleri başlattığı da rapor edilmektedir (Thomas ve ark., 2000).

Film yara örtüleri; yapışkan, gözenekli ve şeffaf poliüretandan hazırlanır. Yaradan gelen oksijen, karbondioksit ve su buharı yara örtüsünden geçerken sıvı ve bakteriler yara örtüsü tarafından iyi bir şekilde izole edilir. Film yara örtüleri otolitik debridman özellikleri sergiler (Fletcher, 2003). Epitelize edici ve eksüda hacmi az olan yüzeysel yaralarda kullanım için uygundur (Imran ve ark., 2004).

2.5. Elektro çekim yöntemi

Elektro çekim yöntemi; mikrondan nanometre boyutlarına kadar çok ince polimer lifleri üretmek amacıyla elektrostatik kuvvetlerden yararlanan, basit ve çok yönlü bir tekniktir. Elektro çekim yöntemi ile sentetik (Ma ve ark., 2005), doğal (Chen ve ark., 2008), biyolojik olarak bozunabilir (Maretschek ve ark., 2008) ve bozunmaz (Verreck ve ark.,

2003) polimerler veya bu polimerlerin karışımları ile çok çeşitli polimer lifleri üretmek mümkün olmaktadır. Elektro çekim yöntemi, nispeten düşük maliyetli olması ve basit bir ekipman gerektirmesi nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Elektro çekim ile diğer geleneksel lif şekillendirme teknikleriyle kolayca elde edilemeyen ultra ince lifleri üretmek mümkündür. Elektro çekim yönteminde polimer çözeltisine yüksek voltajlı bir elektrik alan uygulanır. Elektrik alanının uygulanması ile yüzey gerilimi elektrostatik kuvvetler tarafından dengelenirken, polimer damlacığı uzar ve ‘Taylor konisi’ adı verilen bir koniye doğru genişler. Elektrik alanının gücü, sıvının yüzey gerilimini aşmak için yeterli olduğunda, Taylor konisinin ucundan ince bir elyaf jeti atılır. Elyaf jeti atmosferden geçerken çözücü buharlaşır ve katı polimer lifleri topraklanmış bir toplayıcı üzerinde bir meş ya da doku iskelesi oluşturacak şekilde biriktirilir. Şekil 2.11’de elektro çekim sisteminin çalışma prensibi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Elektro çekim sisteminin şematik çizimi (Liu ve ark., 2013)

Nanolifli yüzeyler olarak yapılandırılmış elektro çekilmiş nanoliflerin iki ana özelliği vardır. Bu özellikler nanolifli yüzeyleri ilaç taşıyıcı sistemler olarak dikkat çekici kılar. Birincisi, elektro çekilmiş nanoliflerin yüzey alanı/hacim oranındaki çarpıcı artıştır. Yüksek yüzey alanları nedeniyle diğer geleneksel yöntemlere göre daha yüksek miktarda ilaç yüklemek mümkündür. Ayrıca yüksek yüzey alanı ve gözenekliliğin yapıyla bağlantısı ilaç difüzyonundaki kısıtlamaları azaltarak, salınan ilacın toplam kesrinde bir artışa neden olur. İkincisi ise, elektro çekim yöntemi ile işlem değişkenlerinin ve malzeme

türünün değiştirilmesi ile çap, gözeneklilik, morfoloji gibi matriks özelliklerinin kontrol edilebilmesidir. Böylece, ilaç salım profili kolayca düzenlenebilmektedir. Nanolifli taşıyıcılar vücudun belli bir bölgesine birden fazla ilacın salımına da imkan sağlarlar. Nanolifli yüzeylerden ilaç salımı; nanolif yüzeyinden desorpsiyon, nanoliflerin kanalları ve gözenekleri boyunca difüzyon veya matriks bozunması gibi mekanizmalar ile gerçekleşir (Sill ve Von Recum, 2008). İlaç salım kinetiği, polimer seçimi ve elektro çekim sırasında nanolif çapı, gözeneklilik, geometri ve morfoloji gibi özellikleri değiştirerek kontrol edilebilir.

2.5.1. Nanolifli yara örtüleri

İnsan dokularının çoğu hiyerarşik nanolifli yapılardan oluşur ve elektro çekilmiş lif iskeleleri biyolojik yapılarla büyük benzerlikler gösterir. Nanolifli yara örtülerinin üretilmesinde kullanılan elektro çekim yöntemi geleneksel proseslere kıyasla potansiyel olarak birçok avantaj sunar. Elektro çekim işlemi, ECM'nin doğal yapısına benzer nano ölçekli lifler ile birbirine bağlı ağ yapısının üretilmesini sağlar. Bu sayede nanolifli yüzeyler hücrelerin bağlanma ve çoğalma gibi normal işlevlerini destekler (Azimi ve ark., 2019). Hava/sıvı geçirgenliğini ve gerekli fiziksel özellikleri (pasif yara örtüleri) sağlayabilir; hatta bazıları bakteri üremesini sınırlayabilir (etkileşimli yara örtüleri) (Abrigo ve ark., 2014). Geniş yüzey alanı / hacim oranına sahip elektro çekilmiş fibröz ağların gözenekliliği sayesinde hemostatik bir ajan kullanılmadan yara bölgesindeki hemostazın iyileşmesi söz konusudur (Çizelge 2.4).

Nanolifler, hasarlı dokunun onarılması için gerekli olan kollajen ve çeşitli sitokinler (büyüme faktörleri ve anjiyojenik faktörler) gibi önemli hücre dışı matris bileşenlerini salgılayan fibroblastları dermal tabakaya çeker (Kanani ve Bahrami, 2010). Belirtilen fiziksel özellikler sayesinde nanolifler, eksüdayı en iyi şekilde absorblar ve hücre solunumu ve çoğalması için nemli bir ortam sağlar. Nanolifler küçük gözenek yapısı sayesinde bakteriyel enfeksiyonu azaltır, yüksek geçirgenlik sağlar ve yaralı dokuyu dehidrasyondan korur (Azimi ve ark., 2020). Optimum bir iyileşme performansı elde etmek için elektro çekilmiş nanolif yara örtülerine genellikle gümüş nanopartiküller (AgNP) (Tra Thanh ve ark., 2018), küçük moleküller (Lowe ve ark., 2015), polimerler

(Spasova ve ark., 2010), ilaçlar (Kataria ve ark., 2014) veya büyüme faktörleri (Dwivedi ve ark., 2019) gibi antibakteriyel ajanlar yüklenir.

Çizelge 2.4. Yara örtüsü uygulamalarında kullanılan ideal nanoliflerin özellikleri (Abrigo ve ark., 2014)

Özellikler	Avantajlar	Referans
Lif çapı (50-500 nm)	ECM'nin fiziksel yapısının taklit edilmesi	Bhattarai ve arkadaşları, 2005
Yüksek yüzey alanı/hacim oranı	Hemostazı iyileştirme Yüzey işlevselleştirme	Zhang ve arkadaşları, 2005
Yüksek gözeneklilik (%60-90)	Hücre solunumu Gaz geçirgenliği Yara dehidrasyonun önlenmesi	Kanani ve Bahrami, 2010
Birbiri ile bağlantılı nano gözeneklilik	Mikrobiyal infiltrasyonu ve hücresinin içe doğru büyümesini önleme	Sill ve Von Recum, 2008
Mekanik dayanım	Doğal cilt yapısına benzerlik	McManus ve arkadaşları, 2006

Nanolifli yara örtüleri, yara yatağına yerleştirildikten sonra uyumluluk, esneklik ve rahatlık sağlar. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin elektro çekimi ile üretilen yara örtüleri, kan ve dokularla yüksek uyumlulukları nedeniyle iyileşmeyi teşvik eder ve hücre büyüme hızını artırır. Bozunma hızı doku rejenerasyon hızı ile ayarlanabilir (Yang ve ark., 2020). PCL, PVA, jelatin, kitosan, kollajen ve karışımlarını içeren polimerik nanoliflerin, ECM yapısına benzerlikleri nedeniyle yara iyileşmesi için olağanüstü özelliklere sahip olduğu rapor edilmektedir (Chong ve ark., 2007). Yara iyileşme sürecinde birden fazla aşamayı hedef alan veya çeşitli terapötik ajanların salımını yapabilen elektro çekilmiş lifler hala pratik uygulamadan uzaktır. Yara örtüsü uygulamalarında kaydedilen ilerlemelere rağmen, ilacın patlamalı salımı, biyoaktif moleküllerin etkisini yitirmesi ve çekim işlemlerinin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması gibi konular elektro çekilmiş liflerin potansiyel uygulamalarını ciddi şekilde

sınırlandırmaktadır. İlacın, yüksek patlamalı salımı toksisite problemlerine yol açabilir ve yüksek maliyetler büyük ölçekli lif üretimini sınırlayabilir (Zhang ve ark., 2021).

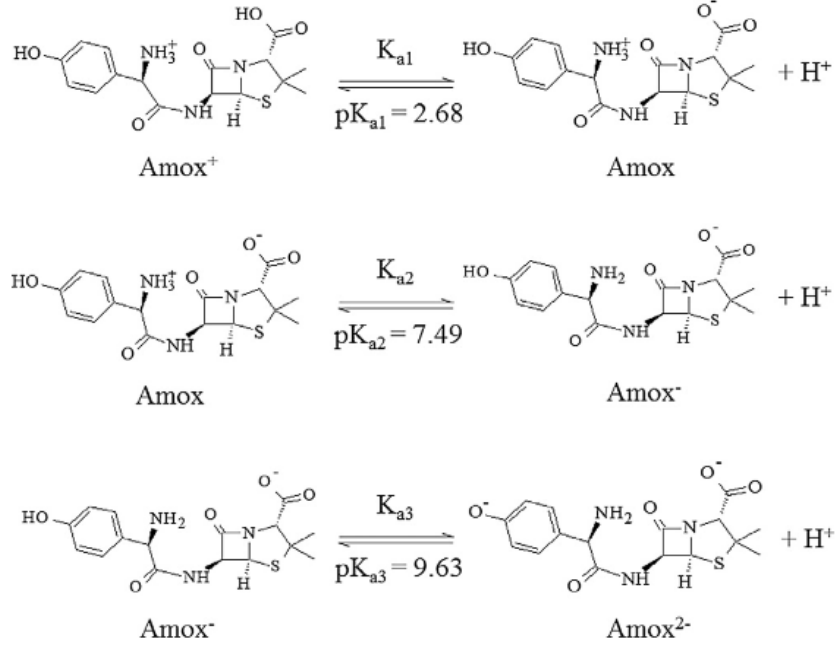
2.6. Amoksisilin

Yapı ve etki mekanizmasına göre antibiyotikler; beta-laktamlar, makrolidler, florokinolonlar, tetrasiklinler ve aminoglikozitler gibi çeşitli gruplara ayrılır (Beahdy, 1974). Amoksisilin ((2S, 5R, 6R)- 6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil) asetil] amino] - 3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilik asit) ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) beta-laktam grubuna ait ve genellikle bakteriyel enfeksiyon tedavisi için kullanılan bir antibiyotiktir (Anastopoulos ve ark., 2020; Yazidi ve ark., 2020). AMOX bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder (Yerra ve Mamatha, 2020). Gram pozitif bakterilere, anaeroblara, klamidy ve mikoplazmaya karşı mükemmel bir aktiviteye sahiptir (Liu ve ark., 2014). Beta-laktamlar toplam dünya antibiyotik pazarının %65'ini oluşturmaktadır (Elander, 2003). AMOX molekülü yapısında $-COOH$ ($pK_{a1}=2,68$), $-NH_2$ ($pK_{a2}=7,49$) ve $-OH$ ($pK_{a3}=9,63$) gibi üç ana fonksiyonel grup içerdiğinden amfoteriktir (Şekil 2.12). AMOX'un %80'inden fazlası 2 saat sonra insan vücudundan idrarla atılmaktadır. (Gálico ve ark., 2013). AMOX kısa bir biyolojik yarı ömüre sahiptir ve bağırsakta AMOX emilimini sınırlayan bazı farmakokinetik kısıtlamalar söz konusudur (Song ve ark., 2005).

AMOX'un farmasötik preperasyonları sodyum tuzu formunda da olabilmektedir. Amoksisilin (susuz), amoksisilin sodyum ve amoksisilin trihidratın kimyasal yapıları Şekil 2.13'de verilmiştir. Geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotiği olan AMOX, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkilidir.

AMOX; üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, bel soğukluğu, ağız enfeksiyonları, orta kulak iltihabı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, ürogenital sistem enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, şarbon, endokardit profilaksisi ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinin bir parçası olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Sweetman, 2007). Mikrobiyolojik aktivite çalışmaları amoksisilinin; *Escherichia coli* ($MIC_{50} = 5 \mu g/mL$), *Bifidobacterium* ($MIC_{50} = 0,06 \mu g/mL$), *Clostridium* ($MIC_{50} = 0,1 \mu g/mL$), *Bacteroides* ($MIC_{50} = 0,5 \mu g/mL$), *Lactobacillus* ($MIC_{50} = 0,25 \mu g/mL$), *Fusobacterium*

(MIC₅₀ = 0,1 µg/mL), *Eubacterium* (MIC₅₀ = 0,1 µg/mL), ve *Peptostreptococcus* (MIC₅₀ = 0,1 µg/mL) için etkili olduğunu göstermiştir (Ghimire ve ark., 2011).

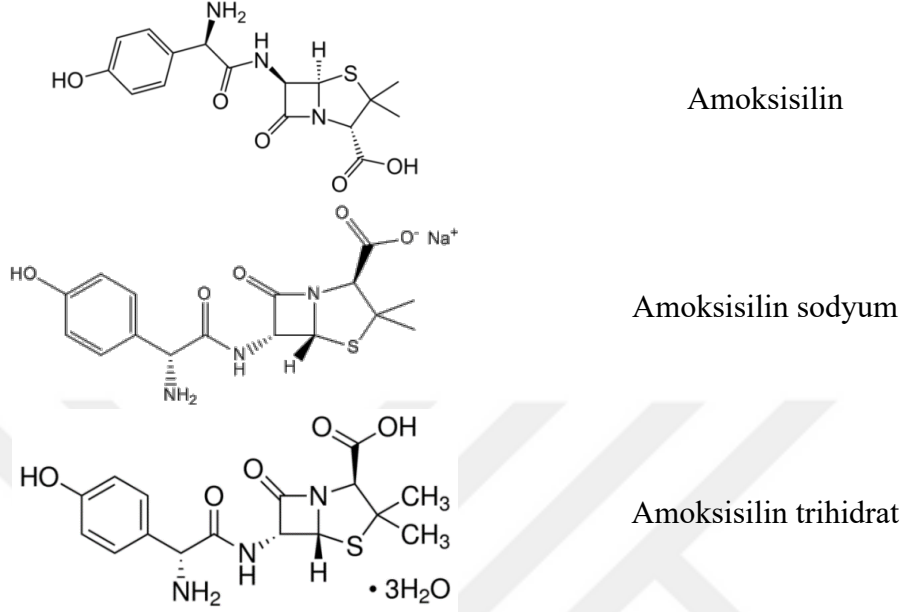


Şekil 2.12. pKa değerlerine göre amoksisilinin farklı formları (Homsirikamol ve ark., 2016)

AMOX geniş bir terapötik indekse sahiptir ve oral yolla kullanıldığında iyi bir şekilde tolere edilir. İshal en yaygın bildirilen yan etkidir (10 vakada 1 veya daha fazla) (Kaur ve ark., 2011). Bulantı, kusma, alt gastrointestinal kanalda iritasyon, mukokutanöz kandidiyazis ve deri döküntüleri de amoksisilinin yaygın olan istenmeyen yan etkileridir (Kaur ve ark., 2011). Penisiline aşırı duyarlılık durumunda AMOX kullanımı tedaviyi olumsuz yönde etkiler. AMOX alerjenleri, hem ana bileşiği hem de metaboliti içerir. Hayvan çalışmaları teratojenik etkinin olmadığını göstermiştir (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), PL17907/0220).

Kısa süreli toksisite çalışmalarında tok erkek sıçan ve fareler için AMOX'un LD₅₀ değeri (ölümcül doz) 5000 mg/kg, dişi köpeklerde ise 20,000 mg/kg'dan fazla olduğu bildirilmiştir (Ghimire ve ark., 2011). AMOX'un diğer bazı ilaçlar ile etkileşimi de rapor edilmiştir. MHRA değerlendirme raporuna göre (MHRA, PL17907/0220), AMOX oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Değerlendirme raporunda AMOX'un ayrıca

antikoagülanlarla etkileşime girerek protrombin süresinin uzamasına neden olduğu bildirilmektedir.



Şekil 2.13. Amoksisilin farklı yapıdaki kimyasal formları

Ayrıca AMOX'un antibakteriyel aktivitesinin; makrolidler, tetrasiklinler, sülfonamidler veya kloramfenikol ile birlikte uygulanması durumunda azalabileceği de belirtilmiştir (MHRA, PL17907/0220). Sonuç olarak literatürdeki çalışmalara göre AMOX dar bir terapötik indekse sahip olmayıp, diğer birçok ilaçla birlikte penisilin alerjisi olanlar dışında güvenli bir şekilde çok sayıda hastada kullanılabilmektedir.

AMOX zayıf lipofilik ve amfoterik bir maddedir (Chulavatnatol ve Charles, 1994). Seyreltik sulu çözeltilerde, birinci veya sıfırıncı dereceden bozulma gösterir, pH 6,0'da bozunma hızı minimumdur (Tsuji ve ark., 1978). Amoksisilin trihidratın düşük bir derişimde ($5 \cdot 10^{-3}$ M) tamponlanmış çözeltilerde bozunması birinci derecedendir (Tsuji ve ark., 1978). Tamponlanmamış çözeltide pH 6,0' ya yakın pH'da AMOX'un bozunmasına ilişkin yalancı-birinci dereceden hız sabiti, k_{pH} , 10^{-3} saat⁻¹ olarak rapor edilmiştir (Tsuji ve ark., 1978). Tamponlanmış çözeltilerde AMOX'un bozunması asit-baz katalizinden kaynaklanır. Fosfat tamponlarında bozunma 10 kat daha fazladır. Aynı zamanda sitrat iyonları AMOX degradasyonunu katalizlemektedir (Kaur ve ark., 2011). Alkali ortamda

AMOX'un bozunması iyonik şiddetin artması ile artarken, asidik ortamda iyonik şiddetin artması ile azalır (Kaur ve ark., 2011).

AMOX'un monohidrat, dihidrat ve trihidrat formları bulunmaktadır. Hidratize formları arasında en kararlı olanı amoksisilin trihidrattır (Shahhet ve ark., 2011). Yüksek sıcaklık ve nem koşullarında amoksisilin trihidrat formu susuz formuna göre daha karardır (Hickey ve ark., 2007). AMOX'un seyreltik asit ve seyreltik alkali hidroksit çözeltilerinde çözünür olduğu rapor edilmektedir (Moffat ve ark., 2004). Ayrıca AMOX'un sudaki çözünürlüğü, çözeltinin iyonik şiddetinin ve sıcaklığının artmasıyla artmaktadır (Crea ve ark., 2012). Literatürde amoksisilin trihidrat için rapor edilen çözünürlük değerleri ve ilave deneysel veriler Çizelge 2.5'te özetlenmiştir. Bu verilere göre amoksisilin trihidratın sudaki çözünürlüğü 1-10 mg/mL arasındadır. Sudaki çözünürlük değerinin pH 5,0 ve 37 °C sıcaklıkta 5,4 mg/mL olarak bildiren bir çalışma dışında literatürde çözünürlük ile ilgili diğer çalışmalarda kullanılan analitik yöntem bildirilmemiştir. Ayrıca çözünürlük ile ilgili çalışmaların çoğunda çözeltinin pH değeri ve çalışmanın yürütüldüğü sıcaklık rapor edilmemiştir. Literatürde, çözünürlük çalışmalarının gerçekleştirildiği tüm koşulların verildiği bir çalışmada, amoksisilin trihidratın pH değerine bağlı U-şekilli bir çözünürlük eğrisine sahip olduğu ve pH 5,0'de 37 °C'de 5,4 mg/mL çözünürlük değerinin minimuma ulaştığı rapor edilmektedir (Sjövall ve ark., 1985). Glomme ve arkadaşları (2005) tarafından tanımlanmış bir yöntem ile AMOX'un pH 1,2, 4,5 ve 6,8 tamponlarındaki çözünürlüğü 37 °C'de incelenmiştir. En düşük denge çözünürlüğü (3,55 mg/mL) pH 4,5'te elde edilmiştir. pH 1,2'de AMOX 24 saatte bozunmaya uğramıştır. AMOX'un pH 1,2' deki çözünürlüğünü belirlemek için numuneler 2 saat süresince kuvvetlice karıştırılmış ve derişimi 7,6 mg/mL olarak belirlenmiştir. Ayrıca 2 saatlik süre içerisinde AMOX'un %20 oranında bozunmaya uğradığı tespit edilmiştir. Oral olarak alınan AMOX 6-8 saat içinde yaklaşık %60 oranında idrarla atılır. AMOX serum düzeyi oral uygulamadan 8 saat sonra tespit edilebilir (Ullah ve ark., 2010). AMOX β -laktam halkasının hidrolizi ile penisilloik aside parçalanır (Cole ve ark.,1973) ve verilen dozun %10-25'ine eşdeğer miktarlarda inaktif penisilloik asit idrar ile atılır (Cole ve ark.,1973). AMOX ayrıca β -laktamaz üreten bakteriler tarafından penisilloik aside inaktive edilir (Bird,1994). AMOX'un plazmadan eliminasyon yarı ömrü 1-1,5 saattir (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), 2010).

Çizelge 2.5. Amoksisilin trihidrat için bildirilen deneysel çözünürlük değerleri (Thambavita ve ark., 2017)

Bildirilen çözünürlük	Çözünürlük (mg/mL)	pH	Sıcaklık (°C)	Referans
Suda 1/400 oranında çözünür	2,5	d.	d.	Moffat ve arkadaşları, 2004
1-10 mg/mL	1-10	d.	15-25	Bird, 1994
3,43 mg/mL	3,43	d.	d.	Fox, 2014
0,4 % v/w	4	d.	Oda sıcaklığı	Sutherland ve arkadaşları, 1972
5,5 mg/mL	5,5	5	37	Sjövall ve arkadaşları, 1985
5,4 mg/mL	5,4	d.	37	Tsuji ve arkadaşları, 1978
4,4 mg/mL	4,4	5	37	Thambavita ve arkadaşları, 2017
3,55 mg/mL	3,55	4,5	37	Thambavita ve arkadaşları, 2017
5,4 mg/mL	5,4	6,8	37	Thambavita ve arkadaşları, 2017
7,69 mg/mL	7,69	1,2	37	Thambavita ve arkadaşları, 2017
4 mg/mL	4	d.	d.	Yalkowsky ve arkadaşları, 2010
4,48 g/L (suda)	4,48	d.	20	Kurochkina ve arkadaşları, 2011
350 mL suda 1 g katı	2,86	d.	d.	Remington ve arkadaşları, 1975
370 mL suda 1 g	2,7	d.	d.	NIH, 2015
1 mg/mL	1	d.	d.	TSRL, 2014
d., Saptanan bir sıcaklık ya da pH mevcut değil				

2.6.1. Amoksisilin salım sistemleri ve uygulamaları

AMOX yüklü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasına dair çalışmalar incelendiğinde elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzeylerin hazırlanmasına ilişkin çok sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda; ilaç salımı için selüloz asetat (CA)/polivinil pirolidon (PVP) (Castillo-Ortega ve ark., 2011; Castillo-Ortega ve ark., 2012), CA/jelatin (GL) (Kiatyongchai ve ark., 2014) , transdermal yama olarak gellan/ PVA (Vashisth ve ark., 2016), yara örtüsü olarak poli akrilamid-ko-akrilik asit (Gupta ve Purwar, 2020), yönelimli doku yenilenmesi için poli (laktid ko-glikolik asit/ hidroksiapatit)/kollajen

(Tang ve ark., 2016) , dört duvarlı kemik içi hasarının onarımı için PLGA/kollajen (Chen ve ark., 2013), doku iskelesi olarak sodyum montmorillonit (Na –MMT) /poli (ester-üretan) üre (PEUU)/GL (Yu ve ark., 2017), yara örtüsü olarak PLGA (Sofokleous ve ark., 2013), ilaç salımı için Bombyx mori ipek fibroini/ PVA (Ojah ve ark., 2020) ve kitosan (Ch) (Li ve ark., 2013) nanolifli yüzeyler hazırlanmıştır. AMOX salımı için ayrıca hidrojel, polimerik film, mikropartikül, sünger (sponge) ve dikiş ipliği formunda malzemeler de hazırlanmıştır. Osteomyelitis tedavisi için polimetilsiloksan (PMSQ) / Ch / sıgır hidroksiapatit (BHA) / altıgen bor nitrür (hBN) içeren içi boş mikropartiküller (Altun ve ark., 2018); yanık yara örtüsü için ipek fibroin (Yerra ve Mamatha, 2021), yara örtüsü için Guar sakızı/dimer asiti/PVA (Bajpai ve Raj, 2020) ve dişçilikte meş uygulamaları için poli L-laktik asit (PLLA) polimerik filmler (Carnaval ve ark., 2017); yara örtüsü için rejenere bakteriyel selüloz sünger (Ye ve ark., 2018); yara iyileşmesi için ipek fibroin dikiş ipliği (Choudhury ve ark., 2016); antimikrobiyal aktiviteye sahip bakteriyel selüloz hidrojel membran (Lemnaru Popa ve ark., 2020), doku iskesi olarak kollajen/jelatin ve Ch/aljinat hidrojeller (Elsayyad ve ark., 2020), biyobozunur enjekte edilebilir hidrojel olarak karboksietil kitosan (CEC)/oksitlenmiş hyaluronik asit-graft-anilin tetramer (Qu ve ark., 2019) hidrojel yapılı ilaç salım sistemleri hazırlanmıştır.

Castillo-Ortega ve ark. (2011), CA ve PVP kullanarak elektro çekim yöntemiyle nanolifli membranlar üretmiştir. Kompozit membranlara daldırma metodu ile AMOX yüklenerek, kontrollü ilaç salım özellikleri araştırılmıştır. İlaç salım kinetiklerine göre, pH 3,0'de CA/PVP/CA membrandan salınan maksimum AMOX miktarı 0,28 mmol (102,3 mg) iken, pH 7,2 'de 0,92 mmol (336,0 mg) olarak belirlenmiştir. AMOX salım süresi 15 gün olarak belirlenmiş ve pH 7,2'deki ilaç salım oranının pH 3,0 'teki salım oranından üç kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durumun AMOX'un pH 3,0'de membran bileşenleri ile daha fazla sayıda hidrojen bağı oluşturma yeteneğinden kaynaklandığı rapor edilmiştir.

Castillo-Ortega ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada CA ve PVP kullanılarak, elektro çekim yöntemi ile AMOX yüklü lifli kompozit membran üretimi yapılmıştır. Membrandan AMOX salımı, Ritger ve Peppas (1987) tarafından önerilen model kullanılarak pH 7,2 ve 3,0'te değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; pH 7,2'de, 48 saatte salınan AMOX oranı %79 iken pH 3,0 de %61'dir. pH 7,2'deki salım oranının,

pH 3,0' teki salım oranından daha yüksek olması, pH 3,0'te AMOX'un lif yapısındaki kimyasal gruplar ile hidrojen bağı oluşturma kapasitesinin yüksek olması ile açıklanmıştır. Ayrıca, AMOX salım oranının ortamın pH değerinin artışı ile arttığı gözlenmiştir.

Wang ve ark. (2012) AMOX yüklenmiş laponit (LAP) nanodiskleri elektro çekim yöntemi ile PLGA nanolifleri içerisine dahil ederek PLGA/LAP/AMX nanokompozit lifler elde etmiştir. PLGA/AMX ve PLGA/LAP/AMX nanolifleri ile AMOX'un salım oranı önemli ölçüde azalmış ve sürekli bir salım davranışı gözlenmiştir. AMOX'un PLGA/AMX nanoliflerinden serbest salımı ilk gün için %31,8 oranında olmuştur. Daha sonra serbest salım hızı yavaşlamış, 9. günde ise yaklaşık %100 ilaç salım oranına ulaşılmıştır. PLGA/AMX nanoliflerinden AMOX salım hızının, LAP/AMX nanodisklerine göre daha düşük olmasının; AMOX molekülünün hidroksil, amino ve karboksil grupları ile PLGA polimerinin karboksil grubu arasındaki etkili hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimlerinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. PLGA/LAP/AMX kompozit nanoliflerden AMOX salım profili, ilk anda hızlı ve 12 saat sonra ise sürekli salım fazı ile karakterize edilen iki fazlı bir salım modelini takip etmiştir. İlk 12 saat içinde AMOX'un %40,2'si salınırken, 14. günde ise bu oran %63,5 olarak gerçekleşmiştir. Antibakteriyel test sonuçlarına göre, PLGA/AMX ve PLGA/LAP/AMX nanoliflerin bakteriyel inhibisyonu (*S. aureus*) yüklenen ilaç miktarı ile artmış ve %90'dan daha yüksek bir inhibisyon oranı gözlenmiştir. PLGA/LAP/AMX kompozit nanolifler ile PLGA nanoliflerin hücre içi uyumluluklarının karşılaştırılması için domuz endotel hücreleri (PIEC) kullanılmıştır. Hücreler 8 saat sonra her iki nanolifli yüzeye de tutunmuş ve 3 gün sonra hücreler fenotipik bir görünüm sergilemiştir. Bu sonuç, hücrelerin doğal hücre dışı matrise benzer şekilde nanolifli yüzeylere göç edebileceğini kanıtlamıştır.

Chen ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, PLGA ve kollajen kullanılarak elektro çekim metodu ile AMOX, metronidazol ve lidokain yüklü bir nanofibröz kollajen membran üretilmiştir. Başlangıç aşamasında her üç ilaç için patlamalı salım davranışı kaydedilmiştir. İlk aşamada, lidokain en hızlı salınan ilaç olmuş ve en yüksek salım oranını sergilemiştir. İkinci aşamada metronidazol, AMOX ve lidokaine kıyasla daha

hızlı bir salım göstermiştir. Son aşamada ise, salım eğrileri her üç ilaç için sabit hale gelmiştir. AMOX yüklü kollajen membran *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı ortalama %50,5 oranında biyoaktivite göstermiştir.

Li ve ark. (2013) elektroçekim yöntemiyle Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ce^{2+} gibi farklı metal iyonları, ibuprofen ve AMOX ilaçları yüklenmiş kitosan nanolifli yüzeyleri hazırlamışlardır. Termogravimetrik analiz sonuçlarına göre, ibuprofen ve AMOX yüklü elektro çekilmiş nanoliflerin bozunma eğrilerinde dört farklı sıcaklık aralığı gözlenmiştir. İkinci sıcaklık aralığı, ibuprofen ve AMOX'un buharlaşmasından kaynaklanmıştır. Metal iyonları, ibuprofen ve AMOX yüklü elektro çekilmiş nanoliflerin daha iyi bir termal performansa sahip olduğu gösterilmiştir.

Sofokleous ve ark. (2013) AMOX'u elektro çekim yöntemi ile PLGA nanoliflerin içerisine yükleyerek nanofibröz bir yara örtüsü üretmişlerdir. Kontrollü AMOX salımı 21 gün boyunca üç farklı ortamda takip edilmiştir. En düşük AMOX salım oranı PBS ortamında olmuştur. 21 gün sonunda saf su, PBS ve simüle vücut sıvısı (SBF) (tazelenmemiş) ve SBF (tazelenmiş) ortamına salınan AMOX oranları sırasıyla %68, %22, %67 ve %81 olarak belirlenmiştir. SBF ortamına salınan AMOX miktarının yüksek olması, SBF ortamında PLGA yapısında bulunan ester bağlarının hidroliz olması ile açıklanmıştır. Her UV ölçümünden sonra SBF taze stok ile yenilendiğinde, SBF tazelenmemiş ortama göre daha fazla kütle kaybı gerçekleşmiş ve daha fazla miktarlarda ilaç salımı gerçekleşmiştir (21 gün içinde ~%60).

Valarezo ve ark. (2013) beraber çöktürme metodu ile AMOX yüklenmiş çift katmanlı hidroksit (LDH) nanopartikülleri, elektro çekim metodu ile PCL nanolifli yüzeye (PCL-LDH/AMOX) dahil etmişlerdir. İlk patlamalı salımdan sonra, AMOX salımında nanolifli yüzey içindeki LDH/AMOX miktarına bağlı olarak doğrusal ve günlere yayılan bir artış gözlemlenmiştir. 20 gün sonra PCL-LDH/AMOX3 nanolifli yüzeyden (%3 LDH/AMOX) AMOX'un tamamı salınırken, PCL-LDH/AMOX5 (%5 LDH/AMOX) nanolifli yüzey için bu oran %82 ve PCL-LDH/AMOX7 (%7 LDH/AMOX) için ise %71 olarak belirlenmiştir.

Zheng ve ark. (2013) fiziksel adsorpsiyon ile AMOX yüklenmiş nano-hidroksiapatit (n-HA) kullanarak, elektro çekim yöntemi ile PLGA kompozit nanoliflerini (AMX/n-HA/PLGA) elde etmişlerdir. Üretilen bu nanoliflerden AMOX salımı, ilk anda hızlı salım ve ardından sürekli salım fazı ile karakterize edilen iki fazlı bir salım profili sergilemiştir. AMOX'un %16'sı ilk 24 saat içinde salınırken, 18. günde %35 salım oranına ulaşılmıştır. AMX/n-HA/PLGA nanolifli yüzeyin antibakteriyel aktivitesinin AMOX derişimine bağlı olduğu ve düşük AMOX derişimlerinde (20-40 mg/mL) %90'dan büyük bakteriyel inhibisyon (*S. aureus*) oranlarına ulaşamadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle; AMX/n-HA/PLGA nanolifli yüzey yalnızca 60 mg/mL AMOX derişiminde, %90'dan fazla bakteriyel inhibisyon etkinliğine ulaşabilmiştir. L929 fare fibroblast hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen hücre içi uyumluluk testi sonuçlarına göre, AMX/n-HA/PLGA nanolifli yüzeyin hücre tutunma özelliğine sahip olduğu görülmüştür. Fenotipik bir şekil sergilemesi, hücrelerin doğal ECM yapısına benzer şekilde nanolifli yüzeye nüfuz edebileceğini kanıtlamıştır.

Kiatyongchai ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, polietilen glikol (PEG) içinde dağılmış AMOX (çekirdek), elektro çekim tekniği kullanılarak CA-jelatin kompozit liflerin (kabuk) içerisinde kapsüllenmiştir. AMOX'un liflerden salınması, Fickian difüzyonuna uygun ve salım süresi yaklaşık 5 saattir. Patlamalı salım gözlenmemiş ve simüle mide sıvısı (SGF) ile muamele edilen lifler 24 saat sonra bile bozulmamıştır. Çekirdek-kabuk liflerinin kapsüllenmiş AMOX'un sürekli salımını sağladığı ve patlamalı salımı önlediği rapor edilmiştir.

Valarezo ve ark. (2015) elektroçekim yöntemiyle AMOX yüklü PLA ve PCL kompozit nanolifler (PLA/PCL/AMOX) üretmişlerdir. Kompozit nanolifli yüzeyler, ilk 8 saat içinde hızlı bir ilaç salım profili sergilemesine rağmen, sürekli bir salım davranışı göstermişlerdir. İkinci aşamada ise ilaç moleküllerinin polimer matrisinden ortama difüzyonundan kaynaklandığı düşünülen yavaş bir ilaç salımı görülmüştür. AMOX salım oranları karışımdaki ilaç derişiminin ve PCL içeriğinin artması ile artmıştır. %3 AMOX yüklü PLA nanolifli yüzey için %12,94 oranında ilaç salımı gözlenirken, %3 AMOX yüklü PCL nanolifli yüzey için salım oranı %83,05'tir. PLA ve PCL kompozitten AMOX salım kinetiği, polimerlerin karışımdaki oranına bağlı olarak değişkenlik göstermiştir.

Choudhury ve ark. (2016) düşük sıcaklık O₂ plazma metodu ile hazırladıkları *Antheraea assama* ipek liflerinden (AASF/O₂), ameliyat sonrası bakteriyel enfeksiyonları önleyebilecek antibiyotik salımı (amoksisilin trihidrat) yapan dikiş ipliği (AASF/O₂/AMOX) geliştirmiştir. AASF/O₂/AMOX ile 12 saatte %55 ± 1,1 oranında patlamalı salım gözlenmiştir. İlk 24 saat içinde, AMOX salım oranı %64 ± 1,8 olarak belirlenmiştir. İnkübasyon süresi 24 saatin üzerine çıkarıldığında AMOX salımı yavaş ve sürekli (≤ 336 saat) hale gelmiştir. AASF/O₂/AMOX, *S. aureus* ve *E. coli* suşlarına karşı güçlü antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Aynı inhibisyon bölgesi, her iki bakteriye karşı 60 saate kadar etkili bir şekilde korunmuştur. Histopatolojik doku incelemesine göre, AASF/O₂/AMOX ile dikilen kesik yara, 7 gün içerisinde iyileşmesini tamamlamış, saç folikülleri ve ter bezleri gibi normal cilt adneksal yapılarına sahip fibro kollajenaz subepidermal dokunun varlığı gözlenmiş ve dolayısıyla tam doku yenilenmesinin sağlandığı anlaşılmıştır.

Tang ve ark. (2016) elektro çekim metodu ile çekirdek kısmı PLGA / hidroksiapatit ve kabuk kısmı AMOX yüklü kollajenden oluşan nanolifli membranlar üretmiştir. SBF'e daldırma başlangıcında tüm çekirdek/kabuk nanolif membranlarda patlamalı salım gözlenmiştir. Toplam AMOX salımı ilk saatte %60 ile %80 oranında gerçekleşmiştir. Ağırlıkça %4 kollajen içeren çekirdek/kabuk nanolif membranlarda ilaç salım oranı 2 saat sonra %60 olup toplam salım süresi ise yaklaşık 40 saat sürmüştür. 2 saat sonra AMOX salım oranı azalmış ve kararlı bir sıfırıncı mertebe salımı sağlanmıştır. Kabuktaki AMOX salımı, Fick'in difüzyon yasasına uygun olarak gerçekleşmiştir.

Tohidi ve ark. (2016) AMOX ile yüklenen hallosit nanotüpleri (HNTs) elektro çekim yöntemi ile kitosan ve PLGA'e dahil ederek, kompozit nanofibröz yüzeyler (PLGA/HNTs/AMX/kitosan) hazırlamışlardır. HNTs içermeyen PLGA/AMX/kitosan yüzey ile belirgin bir ilk patlama salımı gözlenmiştir. AMOX'un %85' inin ilk 9 saatte salındığı ve ardından ilaç salımının kademeli olarak artarak, 24. saatte sabit bir yüzdeye ulaştığı belirlenmiştir. HNTs/AMX ve PLGA/HNTs/AMX/kitosan yüzeylerde sürekli salım profili gözlenmiştir. İlk 24 saatte patlamalı salım gerçekleşmemiş ve düşük bir ilaç salım oranı gözlenmiştir. MTT analizi ile; hallosit nanotüplerin sitotoksik bir etki göstermediği ve hücre canlılığı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna

varılmıştır. Ayrıca üretilen nanofibröz yüzey, hücrelerin göçünü teşvik eden üç boyutlu bir yapı sağlamıştır.

Vashisth ve ark. (2016), gellan ve PVA kullanarak elektro çekim yöntemi ile AMOX ile işlevselleştirilmiş nanolifli transdermal ikameler (gellan/PVA-Amx) üretmiştir. In vivo çalışmalarda, gellan/PVA-Amx nanolifleri ile 5. günde %86 yara kapanma oranına ulaşılmıştır. Kontrol grubunda bu oran %42,2'dir. Histolojik değerlendirmeler gellan/PVA-Amx nanolifleri ile tedavi edilen yarada önemli miktarda kollajen birikimi olduğunu ve daha yüksek miktarda miyofibroblast oluştuğunu göstermiştir. Biyokimyasal hidroksiprolin analiz verilerine göre; 2 hafta sonra AMOX ile işlevselleştirilmiş gellan/PVA nanolifleri ile tedavi edilen sıçanların, tedavi edilmemiş sıçanlardaki yaranın aksine en yüksek hidroksiprolin/kollajen düzeyine (34,2 µg / 100 mg) sahip olduğu açıkça gözlenmiştir. Çalışmada; nanoliflerden salınan AMOX'un hücre çoğalmasını ve canlılığını engellemediği; aksine, hücre büyümesi için sterilize bir ortam sağladığı belirlenmiştir. Üretilen gellan/PVA-Amx nanolifleri, eksüdaların emilimi ile yara arayüzünde nemli bir ortam ve mikrobiyal koruma sağlamıştır (Lee M.W. ark. 2010). In vitro hücre proliferasyonu testleri, gellan bazlı elektro çekilmiş nanoliflerin, kontrol ve PVA nanoliflerine kıyasla insan keratinositlerinin çoğalmasını ve artan hücre yapışmasını da destekleyebileceği sonucunu doğrulamıştır.

Carnaval ve ark. (2017) AMOX, metronidazol, klindamisin ve azitromisin içeren PLLA ile döküm yöntemi kullanarak film (F) ve elektro çekim yöntemi ile de meş (M) üretmişlerdir. İlaç salım profillerine göre, AMOX eğrileri her iki durumda da depolamadan sonra benzer şekiller göstermiş, pH 7,4'ten pH 5,0'e aşağı doğru bir eğri izlemiştir. PLLA filmde, maksimum salım oranına pH 7,4'te %38,73 (8 saat) ve pH 5,0'de %61,44 (144 saat) ulaşılırken, PLLA meşte pH 7,4 için %18,63 (168 saat) ve pH 5,0 için ise %47,93 (96 saat) salım oranları elde edilmiştir. AMOX ve azitromisin filmler ve meşler tarafından üretilen *P. gingivalis*'in inhibisyon bölgelerinin standart kağıt disklerden (kontrol grubu) daha büyük olduğu dolayısıyla polimerin kağıttan daha fazla antimikrobiyal madde salımı sağladığını göstermiştir (p<0,05). AMOX film ve meş, çalışma boyunca daha yüksek düzeyde canlı fibroblastlar vermiştir. Bu artan fibroblast

büyümesi, gözenekler ve ara bağlantılar ile hücre dışı matrisi taklit eden mikroliflerin sağladığı artan yüzey alanı ile ilişkilendirilmiştir (Wang ve ark., 2014).

Furtos ve ark. (2017)'nin yaptığı bir çalışmada, nano-hidroksiapatit (nHAp) ve PCL kullanılarak elektro çekim yöntemi ile AMOX yüklü nanokompozit membranlar üretilmiştir. Bir günün sonunda A1-H20 (%1 amx + %20 nHAp) membrandan salınan AMOX oranı %40 iken, A1.5-H20 (%1,5 amx + %20 nHAp) membran için bu oran %38 olarak belirlenmiştir. AMOX'un nHAp içermeyen membranlardan (A1-H0 ve A1.5-H0) tamamen salımı sadece 7 gün içinde gerçekleşirken, ağırlıkça %10 nHAp içeren membranda bu süre 21 gündür. Çalışmada antibakteriyel aktivite testleri için AMOX'e karşı kanıtlanmış in vitro duyarlılıkları nedeniyle *Staphylococcus* (gram pozitif), *Micrococcus* (gram pozitif) ve *Salmonella* (gram negatif) bakteri suşları seçilmiştir. Ağırlıkça %1,5 AMOX içeren membranların, %1 AMOX içeren membranlara göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Guarino ve ark. (2017) elektro püskürtme metodu ile AMOX (AMX-DHT) yüklü kitosan (CS) nanopartiküllerini sentezlemiş, sıralı ve eş zamanlı olarak elektro çekim yöntemi ile nanopartikülleri PCL nanolifleri içerisine dahil etmişlerdir. İlaç salım sonuçlarına göre, sıralı elektro çekim durumunda, AMOX salım eğrisi hızla %100 oranına ulaşmıştır. %90'ın üzerinde belirgin bir başlangıç patlamasının ardından, iki saat boyunca sürekli bir salım gözlenmiştir. Bu durum nanolifli yüzey boyunca sıralanmış CS taşıyıcıların çözünme mekanizması ile ilişkilendirilmiştir. Eş zamanlı çekim durumunda ise daha kademeli bir AMOX salımı meydana gelmiştir. Daha azalmış bir patlama etkisi (%50'den daha az) ve ardından daha uzun sürekli bir ilaç salımı gerçekleşmiştir. Bu durum, hidrofobik PCL ağı yoluyla sıvı geçirgenliği üzerindeki etkinin, derin bölgelere gömülü nanopartiküllerin çözünmesini yavaşlatması ile açıklanmıştır. Antibakteriyel test sonuçlarına göre, AMOX'un CS/PCL yüzeyden salımı durumunda $18,05 \pm 2,63$ mm inhibisyon çapı ile *S. aureus* için yüksek bir etki gözlenmiştir. *E. coli* bakterisi için ise $12,10 \pm 1,33$ mm çapında bir inhibisyon gözlenmiştir.

Rossi ve ark. (2017), atrofik vajinit (vajina iltihaplanması) tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik yüklü kitosan askorbat nanopartiküller (CSA NPler) hazırlamıştır.

Amoksisilin trihidrat yüklü CSA NPlar, pentasodyum tripolifosfat (TPP) varlığında iyonotropik jelleşme metodu ile elde edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite, iki standart suş olan *Enterococcus hirae* (ATCC 10541) ve *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615) için minimum inhibitör derişimi (MIC) değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir. AMOX varlığı antibakteriyel aktivitede artışa neden olmuştur. Yüklü ve yüksüz CSA NPlar, fibroblast proliferasyonunu ve yara iyileşme sürecini, karşılık gelen kitosan sulu çözeltisi (0,135% w/w CSA) ile aynı ölçüde artırmıştır. Yara iyileşmesindeki bu gelişmenin, fibroblastlar ile daha verimli bir etkileşimden sorumlu olan CSA NPlerin geniş yüzey alanından kaynaklanabileceği rapor edilmiştir.

Yu ve ark. (2017), setil trimetil amonyum bromür (CTAB) ile modifiye edilmiş doğal Na–MMT kiline AMOX yüklemişlerdir. AMOX yüklü modifiye organik montmorillonit (AMX@CTAB-OMMT), PEUU ve jelatin kullanarak elektro çekim yöntemiyle ilaç yüklü nanolifli doku iskelesi (AMX@CTAB-OMMT-PU75) hazırlamıştır. Salım profillerine göre, AMX@CTAB-OMMT-PU75 sürekli bir AMOX salımı sergilemiştir. AMX@CTAB-OMMT-PU75 doku iskelesinin 75 saatte AMOX salım oranı %45 olmuştur. AMX-CTAB-OMMT-PU75 doku iskelesinin ilaç salım süreci bir dereceye kadar yavaşlamış olup, bu yavaşlama AMOX moleküllerinin CTAB-OMMT yüzeyine bağlanmasından ve montmorillonitin katmanlı yapısının AMOX moleküllerinin göçünü engellemesinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. MTT hücre metabolik aktivite testleri sonucu, deneyde kullanılan tüm grupların hücre infiltrasyonuna katkıda bulunduğu ve hücrelerin nanolif boyunca büyüyüp yayılma eğilimine girdikleri belirlenmiştir. Üretilen doku iskelesinin deride alerjik yanıt oluşturma kapasitesinin varlığını araştırmak için anafilaktik reaksiyon testi uygulanmış, AMX@CTAB-OMMT-PU75 nanolifleri için deney hayvanının arka bölgesinde herhangi bir alerjik reaksiyon veya iltihaplanma olmadığı görülmüştür.

Altun ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, elektro çekim yöntemi ile AMOX yüklü PMSQ/kitosan/BHA/hBN kullanılarak içi boş (hollow) PCBB mikropartiküller üretilmiştir. Mikropartiküller, $87 \pm 0,7$ kapsülleme verimliliğine, $52 \pm 1,9$ ilaç yüküne ve $68 \pm 1,1$ oranında yüksek bir verimliliğe sahiptir. AMOX salım kinetiğini incelemek için, PBS ortamı kullanılmış ve pH 7,4'te 540 dakika boyunca $94 \pm 1,8\%$ oranında salım gözlenmiştir. PCBB3 (%40 PMSQ + %2 BHA + %1 Ch + %0,3 hBN) mikropartiküllerin

biyoyuymumluluğu ve yüklenen AMOX miktarının etkisi U2OS insan kemiği kanser hücreleri kullanılarak araştırılmıştır. AMOX yüklü PCBB3 mikropartiküller ile 48 saat sonunda, U2OS hücrelerinin metabolik aktivitelerini geri kazandığı ve proliferasyonun başladığı, hücre canlılığının da %93'e yükseldiği belirlenmiştir.

Macha ve ark. (2018) elde dokuma yöntemi ile hazırlanan AMOX yüklü kumaşa solvent döküm tekniği ile PLA ekleyerek, pamuklu polilaktik asit (PLA) kompozitini geliştirmiştir. Fazla miktarda ilaç yüklü kompozitler ile yüksek salım oranları elde edilmiştir. İlaç yüklü kumaşa salım, patlama etkisi ve gecikmiş ilaç salımı olmak üzere iki aşamada gerçekleşmiştir. İlaç yüklü kumaş ile elde edilen salım oranı, kompozitler (PLA dahil edilmiş) ile elde edilen salım oranından yüksektir. *Staphylococcus aureus* için AMOX minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) 16 µg/mL olarak belirlenmiştir (Rubin ve ark., 2011).

Ye ve ark. (2018) rejenere bakteriyel selüloz (RBC) üzerine AMOX'u aşılayarak biyoyumlu sünger (sponge) bir yara örtüsü hazırlamıştır. AMOX miktarının artmasıyla birlikte, AMOX yüklü RBC yapıların *E. coli* inhibisyon etkisi artmıştır. Bakteriyel büyüme, en yüksek miktarda AMOX yüklü RBC5 sünger tarafından tamamen inhibe edilmiştir. *C. albicans* ve *S. aureus* suşları için de benzer sonuçlar bulunmuştur. RBC ve RBC5 ile gerçekleştirilen in vivo yara iyileşme çalışmalarında, RBC5 ile 3 günlük tedaviden sonra %45 bir yara kapanma oranı gözlenirken, RBC ile yara kapanma oranı %20 olmuştur. 12. günde, kontrol grubu %65 oranında yara kapanması gösterirken, RBC ile tedavi edilen gruplarda %80 oranında yara kapanması gözlenmiştir. RBC5 ile 12 günlük tedaviden sonra yara kapanma oranı %100 e ulaşmıştır. Bu sonuçlar RBC5 yapının yara iyileştirici performansını ortaya koymuştur.

Ojah ve ark. (2019), elektro çekim yöntemiyle AMOX yüklü ipek fibroin (BMSF) (çekirdek) ve PVA (kabuk) nanolifli membranlar (AMOX-BMSF/PVA) üretmişlerdir. Nanolifli membranlara dielektrik bariyer deşarjı (DBD) oksijen (O₂) plazma uygulayarak (AMOX-BMSF/PVA/O₂) yüzey kimyasındaki etkilerini araştırmışlardır. PBS ortamına 24 saat daldırıldıktan sonra AMOX-BMSF/PVA nanolifli membran ile %40, AMOX-BMSF/PVA/O₂ nanolifli membran ile %24 oranında ilaç salımı gözlenmiştir. Nanolifli membranlardan AMOX salım profili Weibull modeli (1951) ile uyumludur. AMOX-

BMSF/PVA nanolifli membrandan AMOX salım profili, bir platoya ulaştıktan sonra, 200 saate kadar sürekli ve sabit bir ilaç salımı (%60) şeklindedir. Öte yandan, 55 saatlik daldırmadan sonra AMOX-BMSF/PVA/O₂ nanolifleri için salım profili, plazma ile muamele edilmemiş nanoliflere kıyasla nispeten daha hızlı bir ilaç salımı (%54) ve ardından 120 saate kadar sürekli bir salım (%62) şeklinde gerçekleşmiştir. AMOX-BMSF/PVA ve AMOX-BMSF/PVA/O₂ nanolifli membranlardan 314 saat süresince ilacın sürekli salımı, PBS ortamında BMSF'nin şişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Antimikrobiyal test sonuçlarına göre; 220 saatte AMOX-BMSF/PVA/O₂ nanoliflerin *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı inhibisyon etkinliği AMOX-BMSF/PVA nanoliflerine kıyasla daha yüksektir.

Qu ve ark. (2019), biyoyumlu bir polimer olan N-karboksietil kitosan (CEC) ve oksitlenmiş hyaluronik asit-graft-anilin tetramer (OHA-AT) polimerini fizyolojik koşullar altında etkileştirerek (Schiff bazı oluşumu), iletken antioksidan hidrojeller (OHA-AT/CEC) üretmiştir. Model ilaç AMOX, yara iyileşme sürecinde anti-bakterisidal ve anti-inflamatuar ajan olarak hidrojel matrisinde kapsüllenmiştir. 48 saat inkübasyondan sonra OHA/CEC, OHA-AT5/CEC, OHA-AT10/CEC, OHA-AT15/CEC ve OHA-AT20/CEC matrislerinden sırasıyla %63, %65, %67, %70 ve %73 oranında AMOX salımı gerçekleşmiştir. AMOX salım oranı, hidrojellerdeki AT içeriğinin artmasıyla artmıştır. AMOX kapsüllenmiş hidrojeller, ilk gün *S. aureus* ve *E. coli* için önemli bir inhibisyon bölgesi oluşturmuştur. D-OHA-AT10/CEC'in en iyi yara iyileştirici matris olduğu kanıtlanmıştır.

Yu ve ark. (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada film dispersiyon-hidrasyon yöntemi ile AMOX yüklü pluronik® VR F127 nanomiselleri (NM) hazırlanmış ve elektro çekim metodu kullanılarak, ilaç yüklü nanomisel gömülü PCL nanolifli yüzey (NM-in-NFs) üretilmiştir. İlaç yüklü misellerin kapsülleme etkinliği $82,3 \pm 5,1$ ($n_1 \geq 45$) ve ilaç yükleme kapasitesi $1,6 \pm 0,2$ ($n_1 \geq 45$) olarak belirlenmiştir. NM-in-NFs yüzeyin potansiyel sitotoksitesini değerlendirmek için fare L929 fibroblast hücreleri ile MTT testi uygulanmıştır. Sonuçlar, NM-in-NFs yüzeyin 2-10 mg/mL derişim aralığında L929 hücreleri için toksik olmadığını göstermiştir. Nanomisel ve NM-in-NFs ilaç taşıyıcı sistemleri, ilk olarak patlamalı salım (4 saat) ve ardından sürekli olmak üzere (4 saat ila

7 gün arası) iki fazlı bir salım profili ortaya koymuştur. İlk patlamalı salım sırasında nanomisellerin ilaç salımı $68,9 \pm 4,5$ NM-in-NFs yüzeyin ise sadece $13,4 \pm 2,7$ olduğu belirlenmiştir. Antibakteriyel test sonuçlarına göre ilaç yüklü olmayan NM-in-NFs yüzey, *E. coli* ve *S. aureus* kültürleri üzerinde bir inhibisyon bölgesi oluşturmaz iken, ilaç yüklü NM-in-NFs yüzey açık inhibisyon bölgeleri üretmiştir. İnhibisyon bölgeleri *E. coli* için 9,2 mm ve *S. aureus* için 7,3 mm olarak gözlenmiştir.

Elsayyad ve ark. (2020) dondurarak kurutma metodu ile AMOX yüklü doku iskeleleri hazırlamıştır. Polimer (kollajen/jelatin, kitosan/aljinat), çapraz bağlayıcı türü, polimer/çapraz bağlayıcı oranı (70:30, 60:40) ile toplam polimer yüzdesinin (%4, %16), doku iskelelerinin gözeneklilik ve sertliğine ve in vitro AMOX salımı üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmanın temel amacı, AMOX yüklü iskeleleri, yara iyileşmesini hızlandıracak ve iyileşme sürecinde yaranın enfeksiyonunu önleyecek ikili bir etkiye sahip olacak şekilde formüle etmektir. AMOX miktarı, topikal patojenik bakterilere karşı minimum AMOX inhibitör derişiminden ($2 \mu\text{g/mL}$) 12,500 kat daha yüksek bir miktar olan 25 mg olarak seçilmiştir. Böylece, yara iyileşme sürecinde bakteriyel enfeksiyonun başarılı bir şekilde önlenmesi sağlanmıştır. Hazırlanan tüm iskeleler, 24 saatte salınan ilaç miktarı (% Q24) açısından değerlendirildiğinde $77,44 \pm 3,71$ ile $100,11 \pm 5,94$ arasında değişen yüksek salım verimliliği sergilemiştir. Salım profili ilk 2 saat için patlamalı, kalan 22 saat için ise daha yavaş bir salım ile karakterize edilmiştir. AMOX yüklü iskeleler ile pozitif kontrole kıyasla 6,6 kat ve düz tedaviye kıyasla 0,5 kat anlamlı ($p < 0,05$) yara küçülmesi ($95,82 \pm 3,11$) sağlanmıştır.

Gupta ve ark. (2020) elektro çekim yöntemini kullanarak AMOX yüklü poli akrilamid-ko-akrilik asit hidrojel nanolifli yüzeyler hazırlamıştır. Çapraz bağlayıcı olarak polietilen glikol (PEG) kullanılmıştır. Elektro çekilmiş yüzeyler, çapraz bağlama reaksiyonunu (esterleşme) indüklemek için 150°C 'de ısıtma işlemine tabi tutulmuştur. Gram pozitif bakteri *S. aureus* için 13,5 mm yaklaşık, gram negatif bakteri *E. coli* için ise 12 mm ortalama inhibisyon çapı bulunmuştur. Sonuçlar, AMOX'un nanolifli yüzeylerden kolayca salındığını ve numunenin etrafında çok iyi bir inhibisyon bölgesi gösterdiğini kanıtlamıştır. Tüm pH değerlerinde önemli miktarda salım gözlenmiş ancak maksimum

salım pH 7,0'de gerçekleşmiştir. İlk 9 saat içinde AMOX salım oranı %68'dir. İlaç salım kinetiği Fickian difüzyonunu takip etmiştir ($n < 0,5$).

Jafari ve ark. (2020) PCL'in mekanik özelliklerini, jelatinin biyolojik özelliklerini (hücre tutunması ve hızlandırılmış hücre proliferasyonu), çinko oksit nanopartiküllerinin (n-ZnO) biyoaktivitesini ve AMOX'un antibakteriyel aktivitesini bir araya getirerek, elektro çekim yöntemi ile iki katmanlı nanolifli doku iskeleleri üretmişlerdir. İskelelerin üst tabakası, farklı derişimlerde AMOX yüklü PCL/jelatin, alt tabakası ise n-ZnO gömülü PCL/jelatin nanoliflerden oluşmuştur. %2 ve %4 n-ZnO derişimine sahip çift katmanlı iskeleler; ilk 24 saatte hızlı, daha sonraki test süresi boyunca (144 saat) ise sürekli bir salım profili sergilemiştir. Nanolifli yüzeylerin *S. aureus* için antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir ($n = 3$). Sonuçlara göre; nanoliflerdeki yüksek AMOX içeriği inhibisyon bölgesi çapını artırmıştır. In vivo deneylerde yaraların 13 gün sonra iyileştiği görülmüştür. n-ZnO4 / AMX15 (15 % AMX) nanolifleri 6. ve 10. günlerde $69,44 \pm 3,65\%$ ve $95,60 \pm 2,99\%$ oranında yara kapanma yüzdesi sağlamıştır.

Lemnaru (Popa) ve ark. (2020) tarafından yürütülen bir çalışmada, basitrasin ve AMOX yüklü yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip bakteriyel selüloz (BC) membranlar hazırlanmıştır. Membranın hazırlanmasında liyofilizasyon tekniği kullanılmıştır. Su tutma kapasitesi; %1 AMOX içeren membran için %1500, %3 AMOX içeren membran için ise %1100 olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar BC membranların su, eksüda ve antibiyotikleri (basitrasin ve AMOX) adsorbe edebildiği ve antibiyotik salımı yaptığını göstermiştir. Antibiyotik yüklü BC, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı yüksek bir etkinlik göstermiştir.

Liu ve ark. (2020), fiziksel adsorpsiyon ile AMOX yüklenmiş çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT), PCL ve ipek fibroini (SF) (40:60 w/w) kullanarak elektro çekim yöntemi ile nanolifli bir meş (PCL/SF-AMX@MWCNTs) üretmişlerdir. AMX@MWCNTs ve PCL/SF-AMX@MWCNTs meşlerinden in vitro AMOX salım kinetiği 72 saat boyunca araştırılmıştır. Buna göre, ilk patlamalı salımdan sonra PCL/SF-AMX@MWCNTs'den AMOX salımının AMX@MWCNTs'den AMOX salımına göre daha yavaş gerçekleştiği görülmüştür. 72 saat sonra, PCL/SF-AMX@MWCNT'den toplam AMOX salım oranı %11 iken, AMX@MWCNTs'den salım oranı %34,7'ye ulaşmıştır ($P < 0,05$).

Antibakteriyellik testleri, AMX@MWCNTs'nin antibakteriyel etkinliğinin, yüklenen AMOX derişiminin artırılması ile %25'ten %80'e ($P<0,05$) yükseldiğini göstermiştir. PCL / SF-AMX@ MWCNT için *E. coli* büyümesini önleme kapasitesi $4,3 \pm 0,7$ mg / cm²'dir ($P<0,05$). In vivo histolojik değerlendirmelere göre PCL/SF-AMX@ MWCNTs meş, enflamatuar hücre infiltrasyonunu ve 7 gün sonra ise granülomatöz doku oluşumunu indüklemiştir. 14 günlük implantasyon sonucunda, enflamatuar yanıt yavaş yavaş azalmış, PCL/SF-AMX@MWCNT meşi gevşek ve dağınık bağ dokusu oluşumu ile PCL/SF matrisinden daha hafif bir enflamatuar yanıt oluşturmuştur.

Ojah ve ark. (2020) elektro çekim yöntemi ile Bombyx mori ipek fibroini ve PVA kullanarak AMOX yüklü nanolifli yüzey üretmişlerdir. Antibiyotik salım profilini optimize etmek adına DBD O₂ plazma kullanmışlardır. İlaç salım verilerine göre, tüm nanoliflerin 3 güne kadar hızlı ve sürekli bir ilaç salım profili sergilediği gözlenmiştir. Plazma ile muamele edilen nanolifler ile; 1, 3, 5 ve 10 dakikalık plazma işleminden sonra sırasıyla %85,83, %90,97, %91,55 ve %91,71 ilaç salım oranlarına ulaşılmıştır. İlaç salımı 24 saat içinde gerçekleşmiştir. Plazma ile muamele edilmemiş ipek/AMOX/PVA nanolifli yüzey ile *E. coli* ve *S. aureus* için sırasıyla $21,45 \pm 4,36$ mm ve $31,87 \pm 5,36$ mm inhibisyon çapları elde edilmiştir. İnhibisyon bölgeleri 72 saat sonra kaybolmuştur. Plazma ile muamele edilmiş nanolifler (1,3 ve 5 dakika) ise 48 saat süresince açık bir inhibisyon bölgesi sergilemiştir. Hücre canlılık testi sonuçlarına göre; 1 ve 3 dakika O₂ plazma ile muamele edilmiş nanolifler ile 48 saat sonra %100'den fazla hücre canlılığı gözlenmiş ve iyi hücre tutunması ile hücre yayılması da teşvik edilmiştir.

Bajpai ve ark. (2021) guar sakızı (GG) ve dimer asitini (DA) mikrodalga destekli polikondenzasyon tekniği ile modifiye ederek hidrofobik guar sakızı (HMG) hazırlamıştır. Elde ettikleri HMG'yi, gentamisin sülfat (GS) ve AMOX varlığında PVA ile karıştırarak, ilaç yüklü HMGG ve HMGA filmler üretmişlerdir. İlaç salım profili incelendiğinde, ilk 10 dakikada patlamalı (Singh ve Kumar, 2020) ve ardından sabit bir salım olduğu görülmüştür. Sudaki çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle, HMGG filminden GS salım hızı, HMGA filminden AMOX salım hızından daha yüksektir. AMOX salımı, HMGA filmin aşamalı erozyona uğramasıyla gerçekleşmiştir. Difüzyon katsayısı (n) $\leq 0,5$ olduğundan, AMOX salımı Fickian (1855) difüzyon kontrollü salıma uygunluk

göstermiştir. Elde edilen sonuçlar; ilaç salım hızının, HMGA filmin AMOX ve hidrofobik bölgeler arasındaki moleküller arası etkileşimler tarafından belirlendiğini göstermiştir. Antibakteriyel etkinlik *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi yaraları enfekte eden mikroorganizmalar kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar HMGG filmin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliğinin, HMGA filme göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. In vivo yara iyileşme çalışmaları, HMGG ve HMGA filmlerin, yara eksüdalarını adsorplayarak, hücre çoğalmasını ve hızlı iyileşmeyi sağlayan nemli yara yüzeyini koruyabildiğini ispatlamıştır.

Sepahi ve ark. (2021), sülfürik asit muamelesi ile halosit nanotüpler (eHNTs) hazırlamış ve bu nanotüplere AMOX yüklemişlerdir. İlaç yüklü eHNTs nanotüpleri ve PLA kullanılarak elektro çekim metodu ile nanokompozit lifler (PLA/eHNTs/AMX) üretilmiştir. In vitro salım diyagramlarına göre; ilaç çözeltisinde yüksek miktarda HNTs bulunduğu temas yüzeyi arttığından, ilaç yükleme oranı ve yükleme verimliliğinde artış sağlanmıştır. HNT's için ilaç yükleme yüzdesi %14,7 iken, eHNT's için bu oran %18 olmuştur. Modifiye nanopartiküllerdeki (eHNTs) yükleme verimliliği %44,97 olup, HNT'lerin %29,07 oranındaki yükleme verimliliğine kıyasla 1,5 kat daha yüksektir. HNTs/AMX ve PLA/HNTs/AMX örnekleri için patlamalı salım ilk 24 saat boyunca görülmemiş ve bu süre zarfında ilaç salım oranı çok düşük olmuştur. Elde edilen sonuçlara göre, yeterli miktarda eHNTs ilk patlamalı salımı azaltmış ve 168 saat boyunca sürekli bir AMOX salım profili elde edilmiştir. 148 saat sonra, PLA/eHNTs/AMX yüzeyi için AMOX salım miktarı PLA/AMX yüzeyine göre %73 ve PLA/HNTs/AMX yüzeyine göre ise %12,5 oranında azalmıştır. MTT testine göre, PLA/eHNTs/AMX yüzeyi ile 48 saat boyunca %83,55 $\pm$ 3,73 canlılık oranı elde edilmiştir.

Yerra ve Mamatha (2021) tarafından, siprofloksasin, AMOX ve nistatin antibiyotikleri içeren ipek fibroin filmler (ABSF) geliştirilmiştir. Antimikrobiyal etki, beş patojenik bakteri suşu ve bir mantar suşu ile birincil tarama metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AMOX içeren filmin, düşük derişimde (<20 μ g) *P. aeruginosa* üzerinde herhangi bir antimikrobiyal aktivite göstermediği, ancak *S. aureus*, *P. aeruginosa* (>20 μ g), *K. pneumonia*, *A. baumannii* ve *E. coli* suşları üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. AMOX (15 μ g) içeren film ile gram pozitif bakteri *S. aureus* için maksimum inhibisyon değerine

ulaşılmıştır. AMOX bazlı ABSF'in en iyi inhibisyon yeteneğine sahip olduğu belirlenmiştir. ABSF filmler, L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde yapılan hücre canlılığı ve hücre tutunması testlerinde de başarılı sonuçlar vermiştir.

Bohlouli ve ark. (2020), poli (L- laktid-D, L-laktid) (PLDLLA) ve poli akrilik asit (PAA) polimer karışımının elektro çekimi ile nanofibröz doku iskelesi (PLDLLA/PAAc-10) üretmişlerdir. Bu iskelenin osteogenez etkinliğini artırmak için emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile HEMA monomeri varlığında deksametazon (dekse) baskılanmış nanopartiküller sentezlemişlerdir. PBS ortamında gerçekleştirilen ilaç salım sonuçlarına göre, ilk 12 saat içerisinde baskılanmamış nanopartiküllerden dekse salımı, dekse baskılanmış nanopartiküllere göre 2 kat daha fazla olmuştur. Baskılanmamış nanopartiküllerden dekse salımı 40 saate kadar %72 oranında iken, dekse baskılanmış nanopartiküllerden ilaç salımı ise 72 saat için %61 oranında belirlenmiştir. MIP6 NPs'in uzun süreli ilaç salım profili sergilemesinin nedeni, partiküller ile dekse arasındaki kovalent olmayan etkileşimler ve polimerik matriste deksaya özgü bağlanma boşluklarının varlığı ile açıklanmıştır. MTT verileri, nanopartikül varlığında PLDLLA/PAAc-10'un yüksek hücre canlılığı sergilediği ve herhangi bir sitotoksik etki göstermediğini ortaya koymuştur. Osteojenik besi yerinde 21 günlük inkübasyon sonucunda, PLDLLA/PAAc-10 iskelesi üzerinde yüksek oranda kalsiyum minerali birikimi gözlenmiştir.

Literatürde moleküler baskılanmış nanopartiküllerin nanolifli yüzeylere dahil edildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Hazırlanan nanolifli yüzeyler genellikle katı faz ekstraksiyonu için afinite materyali olarak kullanılmıştır. Beigzadeh ve ark. (2020) 5-florourasil (5-FU) kalıp molekülü ile moleküler baskılanmış nanopartiküller sentezlemiş ve bu nanopartikülleri elektro çekim yöntemi ile polietilen teraftalat (PET) nanolifleri içerisine dahil ederek, moleküler baskılanmış membranlar (MIMs) üretmişlerdir. Bu çalışma idrar örneklerinden 5-FU'in seçici ekstraksiyonu için uygun bir adsorban (MIMSPE) geliştirmek amacıyla yapılmıştır. Sonuçlara göre, MIMSPE tarafından 5-FU için tespit sınırı 0,07 µg/L olarak bulunmuştur. 5-FU'in idrar örneğinden geri kazanım oranları ise %92,95±3,85 ile %94,85±2,85 arasında değişmiştir. Yoshimatsu ve ark. (2008), propranolol kalıp molekülü ile moleküler baskılanmış nanopartiküller

sentezlemiş ve nanopartikülleri elektro çekim yöntemi ile PET nanolifleri içerisine gömerek kompozit nanolifli membranlar hazırlamışlardır. Bu çalışmanın amacı, MIP nanopartiküllerindeki bağlanma bölgelerinin kapsülmeden sonra bozulmadan kalabileceğini ve daha da önemlisi kompozit malzemelerin, ortamlardaki eser analitleri verimli bir şekilde ekstrakte edebileceğini doğrulamaktır. Üretilen kompozit nanolifli membranlar ile musluk suyundaki eser miktarda propranolol (1 ng/mL) kolaylıkla tespit edilebilmiştir. Kapsülmeden sonra üretilen membranların, uygun seçici tanıma özelliklerini kaybetmeden 10 defadan fazla tekrar kullanılabilir olduğu kanıtlanmış ve farklı çözücü sistemlerinde yüksek stabiliteye sahip oldukları bildirilmiştir. Chronakis ve ark. (2006) teofilin ve 17 β - estradiol kalıp moleküllerini kullanarak moleküler baskılanmış nanopartiküller (MIP-TH, MIP-ES) sentezlemişler ve bu nanopartikülleri de elektro çekim metodu ile PET nanolifli matrisine dahil ederek kompozit nanolifli membranlar üretmişlerdir. Bu kompozit nanolifler, analitik uygulamalarda katı faz ekstraksiyonunda kullanılabilecek filtrasyon matrislerine alternatif olarak sunulmuştur. Kompozit nanolifler içerisine yüklenen MIP nanopartiküllerinin oranı %25-38 arasında olmuştur. Üretilen kompozit nanolifler iyi bir morfoloji sergileyerek mükemmel bir hedef molekül tanıma performansı göstermiştir. Piperno ve ark. (2011), floresan amino asit türevi dansil-L-fenilalanin (dansil-L-Phe) baskılanmış nanopartiküller sentezlemiş ve nanopartikülleri elektro çekim yöntemini kullanarak PVA nanoliflerine dahil etmişlerdir. Çalışmanın amacı, biyolojik uygulamalarda (biyosensörler, kontrollü ilaç salım sistemleri) kullanılmak üzere su ile uyumlu bir malzeme geliştirmektir. Nanolifler, kalıp molekülün yeniden bağlanması ve ekstraksiyon işleminde %100'e yakın geri kazanım göstermiştir. PVA sulu çözeltisinin elektro çekimi yapılabildiğinden, sentezlenen kompozit nanolifler sulu ortamlarda kullanılacak MIPlar için bir alternatif olmuştur. Chen ve Ye (2012), propranolol yardımcı kalıp molekülünü kullanarak atrazin baskılanmış nanopartikül sentezlemiş ve bu baskılanmış nanopartikülleri elektro çekim yöntemi ile PET nanoliflerinin içerisine dahil etmişlerdir. MIP nanopartiküllerinin boyutu ve homojenliğini ayarlamak için destek kalıp molekül olarak propranolol kullanılmıştır. Sonuçlara göre, önpolimerizasyon aşamasında propranolol ilavesi, atrazin baskılanmış polimerlerin homojenitesi üzerinde önemli bir iyileşme sağlamış ve partikül boyutu kontrol edilebilmiştir. Moleküler bağlanma kabiliyetine sahip kompozit nanoliflerin, atrazin ve propranololü ekstrakte etmek için afinite matrisleri halinde kullanılabileceği

önerilmiştir. Liu ve ark. (2012), rodamin B (RhB) baskılanmış mikroküreler sentezleyerek, bu mikroküreleri elektro çekim metodu ile PET nanoliflerine dahil etmişlerdir. Çalışmanın amacı ise gıda veya çevresel su örneklerinden RhB'yi ayırmak ve biriktirmek için etkili bir yöntem sunmak olmuştur. Baskılanmış nanolifler iyi bir morfoloji ve fiziksel stabilite sergilemişlerdir. HPLC analizi, nehir suyundan ayırma ve zenginleştirmede, RhB'nin geri kazanım oranının %97,8–117,1'e ulaşabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar üretilen baskılanmış membranların etkili bir seçicilikte adsorpsiyon yaptığını doğrulamıştır. Zhang ve ark. (2014), p-nitrofenol (paraokson hidroliz ürünü) baskılanmış nanopartiküller sentezlemişlerdir. Bu nanopartikülleri de elektro çekim yöntemi ile poliakrilonitril (PAN) nanoliflerine gömerek nanolifli yüzeyler elde etmişlerdir. Bu çalışma ile baskılanmış polimerler ile paraoksonun hidroliz oranını hızlandırmak ve aynı zamanda çevresel kirlenici olan p-nitrofenolü de ortamdan uzaklaştırmak amaçlanmıştır. Baskılanmış nanopartiküllere eklenen paraoksonun hidroliz hızı $2,83 \times 10^{-7}$ mol/ (L×dk) olarak elde edilmiş ve böylece baskılanmamış nanopartiküllere kıyasla 3,7 kat, doğal hidrolize göre ise 12,7 kat daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

İlaç taşıyan moleküler baskılanmış nanopartikül içeren nanolifli yüzeylerden ilaç salım özelliklerinin araştırıldığı **sadece üç çalışma mevcuttur. Literatürde AMOX salımı için moleküler baskılama temelli bir ilaç salım sistemi rapor edilmemiştir.** Koudehi ve Zibaseresht (2020), gentamisin baskılanmış polimerik nanopartikülleri emülsiyon polimerizasyon metodu ile sentezlemiş ve elektro çekim yöntemi ile PVA / jelatin yapısına dahil ederek nanolifli doku yüzeyleri (PVA/jelatin/MIP) üretmişlerdir. Polimerizasyon için farklı derişimlerde PVA sulu çözeltilerine, glutaraldehit (çapraz bağlayıcı) ve gentamisin (kalıp molekül) ilave etmişlerdir. In vitro salım profillerine göre, NIP'ten ilacın %85'i ilk 8 saatte salınmıştır. Bu yüksek hızda salım, NIP 'in kalıp molekül için seçici tanıma bölgelerine sahip olmamasına atfedilmiştir. MIP nanopartiküllerden ilaç salımı 110 saat sonra %98'e ulaşmıştır. MTT testlerine göre, fibroblast hücreler nanolifli yüzey ile (PVA/jelatin/MIP) 72 saat temas ettikten sonra hücre proliferasyonu üzerinde herhangi bir azalma tespit edilmemiştir. In vivo sonuçlara göre, 14 gün sonunda gentamisin yüklü MIP nanolifli yüzey ile tedavi edilen yara tamamen iyileşirken, MIP içermeyen nanolifli yüzey ile tedavi edilen yara sadece 5 mm kadar iyileşme göstermiştir.

Zahedi ve ark. (2017), çöktürme polimerizasyonu ile metakrilik asit fonksiyonel monomeri ve kalıp molekül deksametazon varlığında deksametazon baskılanmış polimerik nanopartiküller sentezlemişlerdir. Elde ettikleri nanopartikülleri elektro çekim yöntemi ile PCL nanolif içerisine dahil ederek MIP/PCL nanolifli yüzey üretmişlerdir. In vitro salım çalışmasına göre, PCL nanoliflerine gömülü NIP, ilacı ilk 24 saat boyunca yaklaşık %75 oranında salmıştır. PCL nanoliflerine gömülü MIP ise 10 saat içinde ilacın sadece yarısını salmış ve kalan miktarın salımı, salım profilinde hafif bir eğimle gerçekleşmiştir. 4 günün sonunda ilacın yaklaşık %61'inin salımının olduğu gözlenmiştir. Yalnızca deksametazon yüklü elektro çekilmiş PCL nanoliflerden 10 saat boyunca ilacın patlamalı salım sergilediği, ardından salımın 96 saate kadar %82 oranında sabit bir şekilde gerçekleştiği bildirilmiştir. Deksametazon baskılanmış nanopartiküllerden ilaç salımı ise PBS ortamında 96 saate kadar %69 oranındadır. İlaç salımı kinetiğinin Higuchi modelini takip ettiği belirlenmiştir. Darrehchi ve ark. (2021) süspansiyon polimerizasyon yöntemi ile metakrilik asit (MAA) monomerini kullanarak 4-aminopiridin (4-AP) baskılanmış polimerik nanopartiküller (MIP_{4-AP}) sentezlemiştir. Bu nanopartikülleri elektro çekim metodu ile poli (L-laktid-ko-D,L-laktid) ve çok duvarlı karbon nanotüp karışımının içerisine gömerek nanolifli doku iskelesi (PLDLLA/MWCNT/MIP_{6/4-AP}) üretmişlerdir. Çalışmada periferik sinir rejenerasyonu tedavisine alternatif bir nanofibröz sinir kanalı geliştirmek amaçlanmıştır. İlaç salım profiline göre, MIP_{6/4-AP} ilk 12 saatte 4-AP'nin yaklaşık %40'ını salmıştır. Bu durum, polimer yüzeyinde adsorblanan fazla ilacın salımına atfedilmiştir. Kalan ilacın (~%65) 96 saate kadar yavaş salım profili sergilediği bildirilmiştir. 96 saat sonunda, PLDLLA/MWCNT/MIP_{6/4-AP} nanolifli yüzeyden ilacın %61'inin salındığı belirlenmiştir. İlaç salım kinetiği, Fickian difüzyon mekanizmasını takip etmiştir (n=0,53). Adrenal feokromositoma hücre hattı kültür ortamında yapılan çalışma, PLDLLA/MWCNT/MIP_{6/4-AP} nanolifinin kontrol gruplarına göre en yüksek hücre canlılığı ve çoğalması gösterdiğini ortaya koymuştur. Hasarlı sinirin iyileşme derecesini belirleyen siyatik fonksiyonel indeksi (SFI) PLDLLA/MWCNT/MIP_{6/4-AP} nanolifi için -60 olup, bu değer ile en iyi iyileştirme performansı göstermiştir. Histopatolojik sonuçlar, PLDLLA/MWCNT/MIP_{6/4-AP} nanolifli siyatik sinir kanalının sağlıklı siyatik sinire çok benzediğini kanıtlamıştır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal (Kimyasallar)

Kimyasal adı	Marka	Kod numarası
Polivinil alkol	Aldrich	341584
Etilen glikol dimetakrilat ($[H_2C=C(CH_3)CO_2CH_2]_2$)	Sigma-Aldrich	33568-1
Hidroksietil metakrilat ($C_6H_{10}O_3$)	Merck	8.00588
Sodyum dodesil sülfat (SDS $C_{12}H_{25}NaO_4S$)	Merck	8.22050
Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$)	Sigma	S5761
Sodyum bisülfat ($NaHSO_3$)	Sigma-Aldrich	7631-90-5
Amonyum persülfat ($(NH_4)_2S_2O_8$)	Sigma-Aldrich	A3678
Amoksisilin trihidrat ($C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$)	Alfa Aesar	J61290
Dimetil sülfoksit (DMSO)	Merck	S5604824
Trietilamin ($C_6H_{15}N$)	AcrossOrganics	157910010
Etil asetat ($C_4H_8O_2$)	Sigma-Aldrich	437549
L-glutamik asit 5-metil ester ($CH_3OCOCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$)	Aldrich	858269
Metakriloil klorür (C_4H_5ClO)	Fluka	64120
Diklormetan (CH_2Cl_2)	Merck	JA070654
Etil alkol (C_2H_5OH)	CarloErba	4146082
Aseton	Merck	I462812
Sodyum aljinat	Sigma-Aldrich	W201502
Polivinil alkol	Aldrich	363081
Glutaraldehit	Merck	S5223003

3.2. Yöntem

3.2.1 Fonksiyonel monomerin sentezi ve karakterizasyonu

Moleküler baskılanmış nanopartiküllerin hazırlanmasında fonksiyonel monomer olarak N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA) kullanıldı. MAGA monomerinin sentezi için ilk olarak, 5,0 g L-glutamik asit 5-metil ester diklorometan içerisinde çözüldü. Çözelti 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine sırasıyla trietilamin ve metakriloil klorür yavaş bir şekilde ilave edildi ve ardından oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra MAGA monomeri etil asetat ile ekstrakte edildi. Etil asetat fazı döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve diklorometanda çözülerek 4 °C saklandı (Yeşilova ve ark., 2019). Elde edilen MAGA monomerinin karakterizasyonu, FTIR analizi (Perkin Elmer Spektrum 100 Waltham, MA, ABD) ile yapıldı. FTIR spektrumu ATR aparatı kullanılarak 400-4000 cm⁻¹ frekans aralığında kaydedildi.

3.2.2 Amoksisilin baskılanmış nanopartiküllerin sentezi

AMOX baskılanmış poli(hidroksietil metakrilat-N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester) [poli(HEMA-MAGA)] (AMOX-MIP) nanopartiküllerin sentezinde emülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanıldı. Polimerizasyon için iki ayrı sulu faz ve bir organik faz (yağ fazı) hazırlandı. Birinci sulu faz için polivinil alkol, sodyum dodesil sülfat (SDS) ve NaHCO₃ saf suda çözüldü. Organik faz; hidroksietil metakrilat (HEMA), etilenglikol dimetakrilat (EGDMA), AMOX ve MAGA monomerinin ön organizasyonu ile hazırlandı. İkinci sulu faz için, 50 mg PVA ve 50 mg SDS saf su içerisinde (50 mL) çözüldü. Polimerizasyon karışımını hazırlamak için, organik faz birinci sulu faza eklenerek 15 000 rpm'de 10 dakika homojenize edildi (Ultra torrax, IKA). Sonrasında elde edilen karışım ikinci sulu faza eklendi. Polimerizasyon karışımına NaHSO₃ ve amonyum persülfat (APS) (başlatıcı) eklenerek, karışım 40°C'da 24 saat süre ile polimerleştirildi. Elde edilen AMOX-MIP nanopartiküller reaksiyona girmemiş monomerlerin ve diğer safsızlıkların ortamdaki uzaklaştırılması için etanol ve saf su ile yıkandı. Yıkama işlemlerinde nanopartiküller ultrasantrifüjleme (Beckman Coulter-Allegro 64R) ile ortamdaki ayrıldı (20 000 rpm, 45 dak). Kalıp molekül AMOX'un

uzaklaştırılması için nanopartiküller süpernatanda UV spektrofotometrede 227 nm dalga boyunda absorbans gözlenmeyene kadar 0,5 M NaCl ve ardından pH 7,4 (0,1 M) fosfat tamponu ile yıkandı. Elde edilen AMOX-MIP nanopartiküller etüvde kurutularak 4 °C’de saklandı. AMOX baskılanmamış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller (NIP), AMOX ilâvesi olmaksızın aynı metod ile sentezlendi.

3.2.3. Adsorpsiyon çalışmaları

AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllere AMOX adsorpsiyon çalışmaları kesikli (batch) sistemde yapıldı. Bu amaçla nanopartiküller AMOX çözeltisi (pH 7,0, 0,1 M fosfat tamponu) ile 400 rpm hızda 24 saat karıştırıldı. Nanopartiküller ortamdan santrifüjlenerek ayrıldı (20 000 rpm, 1 saat, Beckman Coulter-Allegre 64R). Adsorplanan AMOX miktarının hesaplanması için, çözeltilerin absorbans değerleri (adsorpsiyon öncesi ve sonrası) 227 nm dalga boyunda (AMOX çözeltisinin maksimum absorbansa sahip olduğu dalga boyu) UV spektrofotometrede (Shimadzu, UV-1700) ölçüldü. Kalibrasyon eğrisi 1-50 mg/L (pH 7,0; 0,1 M fosfat tamponu) derişim aralığındaki AMOX çözeltileri kullanılarak hazırlandı. Adsorplanan AMOX miktarı Q (mg AMOX / g nanopartikül) Denklem 3.1 kullanılarak hesaplandı.

$$Q = \frac{[(C_o - C)V]}{m} \quad (3.1)$$

Denklem 3.1’de, Q ; g nanopartikül başına adsorplanan mg AMOX miktarını (mg /g), C_o ve C sırasıyla adsorpsiyon öncesi ve sonrası çözeltideki AMOX derişimini (mg/L), V çözelti hacmini (L) ve m ise adsorpsiyonda kullanılan nanopartikül miktarını (g) ifade etmektedir.

3.2.4. MAGA/AMOX ve EGDMA/MAGA mol oranının AMOX adsorpsiyon kapasitesine etkisinin araştırılması

Fonksiyonel monomer kalıp molekül oranı ve çapraz bağlayıcı fonksiyonel monomer oranı, moleküler baskılanmış polimerlerdeki bağlanma bölgelerinin sayısını ve afinitesini etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Bu amaçla ilk olarak MAGA/AMOX mol oranı değiştirilerek, 4 farklı AMOX-MIP nanopartikül (AMOX-MIP1, AMOX-MIP2,

AMOX-MIP3 ve AMOX-MIP4) ve NIP nanopartikül hazırlandı. AMOX-MIP1, AMOX-MIP2, AMOX-MIP3 ve AMOX-MIP4 için MAGA/AMOX mol oranı sırasıyla 50, 30, 10 ve 5 olarak belirlendi. Hazırlanan AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller AMOX adsorpsiyonunda kullanıldı. Bu amaçla, 0,05 g nanopartikül, 2000 mg/L derişimindeki AMOX çözeltisi (5 mL, pH 7,0) ile 400 rpm karıştırma hızında 24 saat inkübe edildi. Nanopartiküllere adsorplanan AMOX miktarı Denklem 3.1 kullanılarak hesaplandı. En yüksek AMOX adsorpsiyon kapasitesinin elde edildiği MAGA/AMOX belirlendi.

Polimerizasyon karışımındaki MAGA/AMOX oranı 50 olan ön organizasyon kompleksinin miktarı 2, 4, 6 ve 8 kat artırılarak; EGDMA/MAGA mol oranı sırasıyla 4,4; 2,2; 1,47 ve 1,1 olan 4 farklı AMOX-MIP nanopartikül (AMOX-MIP12, AMOX-MIP14, AMOX-MIP16 ve AMOX-MIP18) ve 4 farklı NIP (NIP12, NIP14, NIP16, ve NIP18) nanopartikül hazırlandı. 0,05 g nanopartikül (AMOX-MIP ve NIP) 5000 mg/L derişimindeki AMOX çözeltileri (5 mL, pH 7,0) ile 400 rpm karıştırma hızında 24 saat inkübe edildi ve adsorplanan AMOX miktarı (Q_{MIP} ve Q_{NIP}) Denklem 3.1 kullanılarak hesaplandı. Q_{MIP} ve Q_{NIP} değerleri baskılama faktörünün (BF) hesaplanmasında kullanıldı (Denklem 3.2).

$$BF = (Q_{MIP}/Q_{NIP}) \quad (3.2)$$

3.2.5 Nanopartiküllerin karakterizasyonu

3.2.5.1 FTIR analizi

AMOX-MIP nanopartiküllerin FTIR analizi 400-4000 cm^{-1} frekans aralığında gerçekleştirildi. Analiz ATR aparatı içeren FTIR spektrofotometresi (Perkin Elmer Spektrum 100 Waltham, MA, ABD) kullanılarak yapıldı.

3.2.5.2 Zeta potansiyel analizi

Zeta potansiyeli, molekül ağırlığı ve hidrodinamik boyut hakkında bilgi veren önemli bir parametredir. AMOX-MIP nanopartiküllerinin zeta potansiyel analizi ODTÜ merkez laboratuvarında hizmet alımı ile gerçekleştirildi (Nano Zetasizer, NanoS, Malvern Instruments, Londra, İngiltere).

3.2.5.3 Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) analizi

AMOX-MIP nanopartiküllerinin morfolojisi alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (QUANTA 400F Field Emission SEM, Oregon, ABD) ile ODTÜ merkez laboratuvarında hizmet alımı aracılığıyla araştırıldı. Analiz edilecek nanopartiküller ince bir altın tabaka (100 Å) ile kaplandıktan sonra vakum altında farklı büyütme oranlarında yüksek çözünürlüklü görüntüleri alındı.

3.2.5.4 Konvansiyonel geçirimli elektron mikroskobu (CTEM) analizi

AMOX-MIP nanopartiküller konvansiyonel geçirimli elektron mikroskop (FEI Tecnai G² Spirit BioTwin, Hillsboro, ABD) ile ODTÜ merkez laboratuvarından hizmet alımı yapılarak görüntülendi. Nanopartiküller etanol içerisinde ultrasonik banyoda bekletilerek homojen bir şekilde çözeltide dağıtıldı. 10 µL kadar süspansiyon çözeltisi mikropipet ile sabitlenmiş karbon kaplı ızgara yüzeyine yerleştirildi. Nanopartiküller kuruyana kadar ızgara üzerinde bekletildi. Aydınlık alan kırınım görüntülemesi tekniği ile nanopartiküllerin CTEM mikroskobu altında farklı büyütme oranlarında fotoğrafları hazırlandı.

3.2.6. Nanolifli yüzeylerin hazırlanması

3.2.6.1 AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllere AMOX yüklenmesi

İlaç salım çalışmalarında ve PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hazırlanmasında kullanılacak olan AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllere AMOX adsorpsiyonu gerçekleştirildi. Bu amaçla nanopartiküller (AMOX-MIP ya da NIP, 0,25 g); 0,1 M (pH 7,0) fosfat tamponu ile hazırlanmış olan 5 mL, 5000 mg/L (Amoksisilin trihidratın maksimum çözünürlüğü) AMOX çözeltisi ile 400 rpm karıştırma hızında 24 saat karıştırıldı. Adsorpsiyon sonrası nanopartiküller 20 000 rpm'de 45 dakika santrifüjlenme (Beckman Coulter-Allegra 64R) ile ortamdan ayrıldı ve adsorplanmayan AMOX'un uzaklaştırılması için 5 kez 10 mL pH 7,0 fosfat tamponu (0,1 M) ile yıkandı. Nanopartiküller 30 °C'de etüvde kurutuldu ve kullanıma kadar 4 °C'de saklandı. AMOX yüklü AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller; 5 mL PBS ortamında 25 °C'da 30 dakika 400 rpm karıştırma hızında inkübe edildi ve salım ortamı 30 dakika zaman aralıkları ile 5 mL taze PBS ile değiştirildi. Bu sayede adsorplanan AMOX'un nanopartiküllerden

desorpsiyonu sağlanarak g nanopartikül (AMOX-MIP ya da NIP) başına yüklenen mg AMOX miktarı belirlendi. Belirlenen mg AMOX/g nanopartikül (AMOX-MIP ya da NIP) miktarı, nanolifli yüzeylere yüklenen AMOX miktarının hesaplanmasında kullanıldı. PBS ortamındaki AMOX miktarı, UV-Vis spektrofotometrede (Shimadzu, UV-1700) 227 nm dalga boyundaki absorbans ölçümü ile takip edildi ve 1-50 mg/L AMOX derişim aralığında hazırlanan kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı.

3.2.6.2. PVA/SAlg nanolifli yüzeyin hazırlanması

PVA/SAlg elektro çekim çözeltisi, %12 (w/v) PVA ve %1(w/v) SAlg çözeltilerinin 2/1 (v/v) oranında karıştırılması ile hazırlandı. Bu amaçla ilk olarak PVA'nın (hidroliz derecesi %87-89) saf suda 90 °C'de 6 saat karıştırılması ile %12'lik PVA (w/v) çözeltisi hazırlandı. %1 (w/v)'lik SAlg çözeltisi için sodyum aljinat saf suda manyetik karıştırıcıda 3 saat karıştırıldı. Her iki çözelti de oda sıcaklığında 24 saat bekletildi. Ardından %12 PVA ile %1 SAlg çözeltilerinin 2/1 (v/v) oranında karıştırılması ile hazırlanan PVA/SAlg çözeltisi, oda sıcaklığında 4 saat karıştırılarak homojen hale getirildi. Polimer çözeltilerinin (PVA, SAlg, PVA/SAlg) viskozitesi (Brookfield RV-DV II Viskozimetre), yüzey gerilimi (KSV Attention Tetha temas açısı ve yüzey gerilimi ölçüm cihazı), elektrik iletkenliği (HANNA HI-98129 iletkenlik ölçüm cihazı) ve pH'ı (HANNA HI2020-02 Edge Dijital pH-metre) belirlendi. Tüm ölçümler 25 °C sıcaklıkta gerçekleştirildi.

Nanolifli yüzey üretimleri Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Inovenso marka elektro çekim cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Çözelti besleme hızı (mL/saat) ve düze ile toplayıcı silindir arasındaki mesafe (cm); 0,7 mL/saat; 20 cm, 0,7 mL/saat; 15 cm, 0,5 mL/saat; 20 cm ve 0,5 mL/saat; 15 cm olarak değiştirilerek PVA/SAlg nanolifli yüzeyin hazırlanması için optimum proses parametreleri belirlendi. PVA/SAlg nanolifli yüzeylerin incelenmesi için SEM analizi gerçekleştirildi.

3.2.6.3. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hazırlanması

%12 PVA ile %1 SAlg çözeltilerinin 2/1 (v/v) oranında karıştırılması ile hazırlanan 20 mL homojen PVA/SAlg çözeltisine, %15 (w/v) oranında AMOX-MIP nanopartikül eklenerek PVA/SAlg/AMOX-MIP elektro çekim karışımı hazırlandı. Karışım ilk olarak

nanopartiküllerin homojen bir şekilde dağılmasını sağlamak için 20 000 rpm karıştırma hızında 5 dakika süre ile homojenize edildi. Elektro çekim işlemi 0,5 mL/saat besleme hızı ve 15 cm mesafede (düze ile toplayıcı silindir arası) 25 kV'da gerçekleştirildi. Hazırlanan PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifin yüzey morfolojisi SEM analizi ile incelendi.

3.2.6.4. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması ve karakterizasyonu

PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyler (2 cm x 2 cm), %0,5 (v/v) oranında glutaraldehit (GA) içeren çözeltide 20 dak bekletilerek çapraz bağlandı (Pakolpakçıl, A., ve ark, 2019; Pakolpakçıl, A., ve ark, 2021). Çapraz bağlama çözeltisi aseton ve HCl kullanılarak hazırlandı. Çapraz bağlama işlemi sonrası nanolifli yüzeyler PBS çözeltisi ile yıkanıp 35 °C'de kurutuldu. Nanolifli yüzeyler SEM, FTIR, kalınlık ölçümü, temas açısı ölçümü, şişme ve degradasyon testleri ile karakterize edildi.

Çapraz bağlanmış ve bağlanmamış PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyler FTIR ve SEM analizleri ile kimyasal ve morfolojik olarak karakterize edildi. FTIR analizleri için Perkin Elmer Spektrum 100 model FTIR Spektrofotometresi kullanılarak 400-4000 cm⁻¹ frekans aralığında spektrumlar hazırlandı. SEM analizleri Fizik Bölümü Mikroskopi Laboratuvarında bulunan Carl Zeiss Evo marka taramalı elektron mikroskobu kullanılarak gerçekleştirildi. Nanolifli yüzeylerin SEM fotoğraflarından Image J görüntü işleme programı aracılığı ile ortalama lif çapı ve lif çapı dağılımı belirlendi.

Çapraz bağlanmış PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin kalınlıkları Insize marka dijital mikrometre kullanılarak ölçüldü. Kalınlık 10 farklı noktadan alınan ölçümlerin ortalaması olarak standart sapma değeri ile birlikte hesaplandı. Kalınlık ölçümü Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çapraz bağlanmış PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin ıslanabilirlik özellikleri su ile yaptıkları temas açısı ölçümleri (KSV Attention Tetha) ile karakterize edildi. Temas açısının ölçümünde durağan damla (sessile drop) metodu

kullanıldı. Temas açısı, nanolifli yüzeylerin farklı bölgelerinde su damlalarının 40 ayrı fotoğrafının çekilmesi ve cihaz yazılımının kullanılması ile belirlendi.

Çapraz bağlanmış PVA/SAIlg ve PVA/SAIlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin şişme testi 37 °C’de pH 7,4 PBS tamponunda gerçekleştirildi. Bu amaçla; ilk olarak nanolifli yüzeylerin kuru ağırlığı belirlendi ve ardından yüzeyler 10 mL pH 7,4 PBS tamponunda bekletildi. Nanolif üzerindeki tampon çözeltinin fazlası dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra ıslak ağırlığı belirlendi. Belirli zaman aralıklarında ıslak örneklerin ağırlıkları belirlenerek şişmenin dengeye geldiği süreler tespit edildi. Deneyler 3 kez tekrarlandı ve % şişme oranı Denklem 3.3 kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ Şişme oranı} = \frac{W_s - W_i}{W_i} \times 100 \quad (3.3)$$

Denklem 3.3’de W_i ; nanolifin kuru ağırlığı (g) ve W_s ; nanolifin ıslak ağırlığıdır (g).

Çapraz bağlanmış PVA/SAIlg ve PVA/SAIlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin hidrolitik degradasyon özellikleri, nanolifli yüzeylerin pH 7,4 PBS tamponunda bekletilmesi ve belli aralıklar ile kurutulup tartılması ile belirlendi. Deneyler 3 kez tekrarlandı ve % degradasyon oranı Denklem 3.4 ile hesaplandı.

$$\% \text{ Degradasyon} = \frac{W_i - W_t}{W_i} \times 100 \quad (3.4)$$

Denklem 3.4’de W_i ; nanolifin kuru ağırlığı (g), W_t ; t süre boyunca tamponda bekletilmiş nanolifin kuru ağırlığıdır (g).

3.2.7. İlaç salım çalışmaları

AMOX yüklü AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile çapraz bağlı PVA/SAIlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salım profili belirlendi.

AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerin AMOX salım profilinin belirlenmesi için 0,25 g AMOX yüklü nanopartiküller 5 mL PBS (pH 7,4) içerisine ilave edildi ve manyetik karıştırıcıda 250 rpm’de karıştırıldı. Belli zaman aralıklarında salım ortamından 1,5 mL çözelti alınarak, yerine eşit hacimde taze PBS eklendi. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller salım ortamından 20 000 rpm’de 1 saat santrifüjlenerek (Beckman

Coulter-Allegre 64R) ayrıldı. AMOX miktarı UV-Vis spektrofotometrede 227 nm dalga boyundaki absorpsiyon ölçümü ile takip edildi ve salınan AMOX miktarı kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı.

PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden (2 cm x 2 cm) AMOX salımı, nanolifli yüzeyin 3 mL PBS (pH 7,4) içerisine daldırılması ve belli zaman aralıkları ile çözeltinin 3 mL taze PBS ile yenilenmesi ile belirlendi. Salım çalışmaları oda sıcaklığında inkübatörde 60 rpm karıştırma hızında gerçekleştirildi. PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin içerdiği nanopartikül miktarı (g nanopartikül/ g nanolif), 3 cm x 3 cm boyutlarındaki çapraz bağlanmamış PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin 5 mL saf suda çözülmesi ile belirlendi. Elde edilen karışım 20 000 rpm'de 1 saat santrifüjlenerek nanopartiküller ayrıldı. Ardından nanopartiküller 3 kez saf su ile yıkanarak kurutuldu ve tartıldı. Deneyler 3 kez tekrarlandı.

AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımına ilişkin % kümülatif salım-zaman grafikleri hazırlandı. % Kümülatif salım değerleri Denklem 3.5 kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{Kümülatif salım} = \frac{W_t}{W_c} \times 100 \quad (3.5)$$

Denklem 3.5'te W_t ; t anında ortama salınmış toplam AMOX miktarı (g), W_c ; yüklenen toplam AMOX miktarıdır (g).

Elde edilen veriler kullanılarak AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salım kinetiği belirlendi. Bu amaçla; her bir salım sistemi için elde edilen verilerin sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellere uygunluğu araştırıldı. Kullanılan kinetik modellere ait eşitlikler Çizelge 3.1'de verilmiştir.

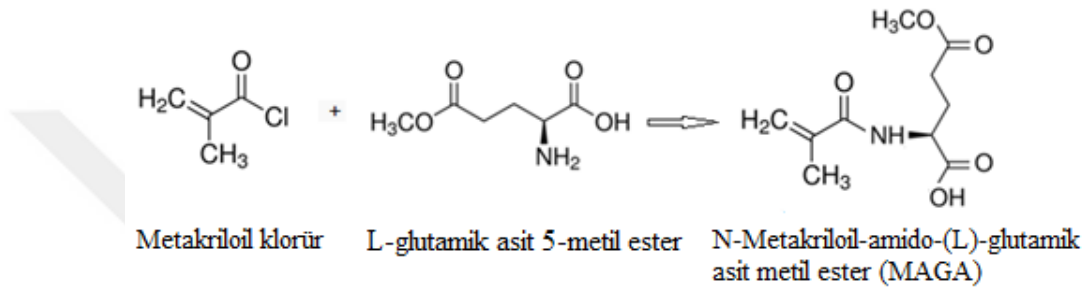
Çizelge 3.1. Kinetik modeller ve modellere ait parametreler

Kinetik model	Modele ait eşitlik	Parametre
Sıfırıncı derece	$Q_t = Q_o + K_o t$	Q_t (%); t anında salınan AMOX miktarı Q_o (%); başlangıçta tampon çözeltideki AMOX miktarı K_o (dak⁻¹); sıfırıncı dereceden salım sabiti
Birinci derece	$\log Q_t = \log Q_o + \frac{K_1 t}{2,303}$	Q_t (%); t anında salınan AMOX miktarı Q_o (%); başlangıçta tampon çözeltideki AMOX miktarı K_1 (dak⁻¹); birinci dereceden salım sabiti
Higuchi	$Q_t = K_H \cdot t^{1/2}$	Q_t (%); t anında salınan AMOX miktarı K_H (dak^{-1/2}); Higuchi modeli salım sabiti
Korsmeyer-Peppas	$\log \frac{Q_t}{Q_\infty} = \log K_m + n \log t$	Q_t (%); t anında salınan AMOX miktarı Q_1 (%); Dengedeki AMOX miktarı K_m (dak⁻¹); Korsmeyer-Peppas modeli salım sabiti n; salım üsseli

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. MAGA monomerinin karakterizasyonu

MAGA monomeri AMOX-MIP sentezi için fonksiyonel monomer olarak kullanıldı. MAGA monomeri Şekil 4.1’de verilen L-glutamik asit 5-metil ester ile metakriloil klorürün reaksiyonu ile sentezlendi. MAGA monomerinin kimyasal karakterizasyonu FTIR analizi ile gerçekleştirildi (Şekil 4.2).



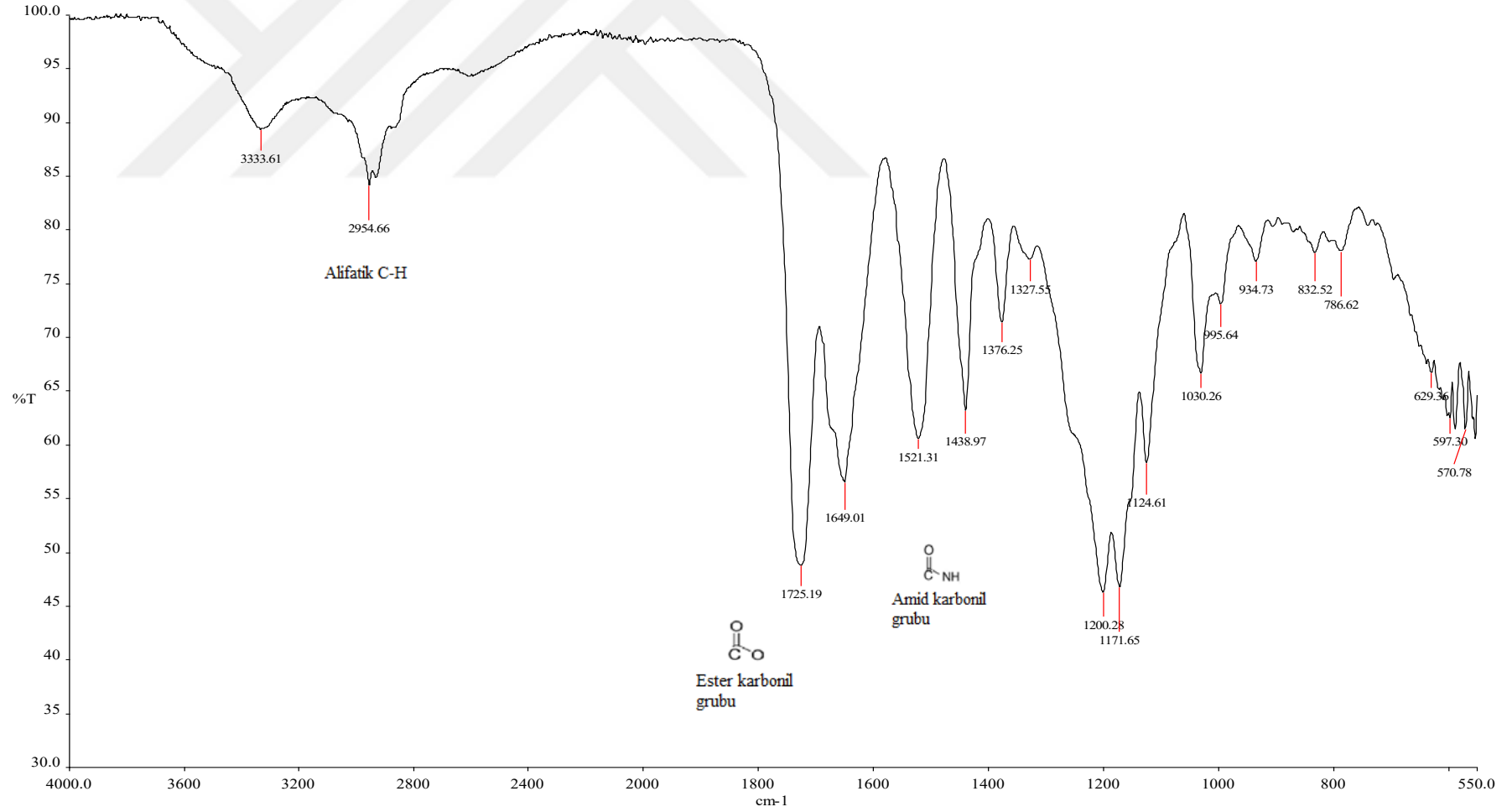
Şekil 4.1. MAGA monomerinin sentez reaksiyonu

Şekil 4.2’de verilen FTIR spektrumunda; 1649 cm^{-1} ‘de amid karbonil grubuna ait gerilme bandı, 1725 cm^{-1} ‘de ise ester karbonil grubuna ait gerilme bandı gözlenmiştir. Alifatik C-H titreşim bandı $2850\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ ‘de, N-H gerilme titreşimine ait absorpsiyon bandı 3350 cm^{-1} ‘de yer almaktadır (Yeşilova ve ark., 2018). 1649 cm^{-1} ‘de gözlenen amid karbonil grubuna ait absorpsiyon bandı Şekil 4.1’de verilen amidleşme tepkimesinin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

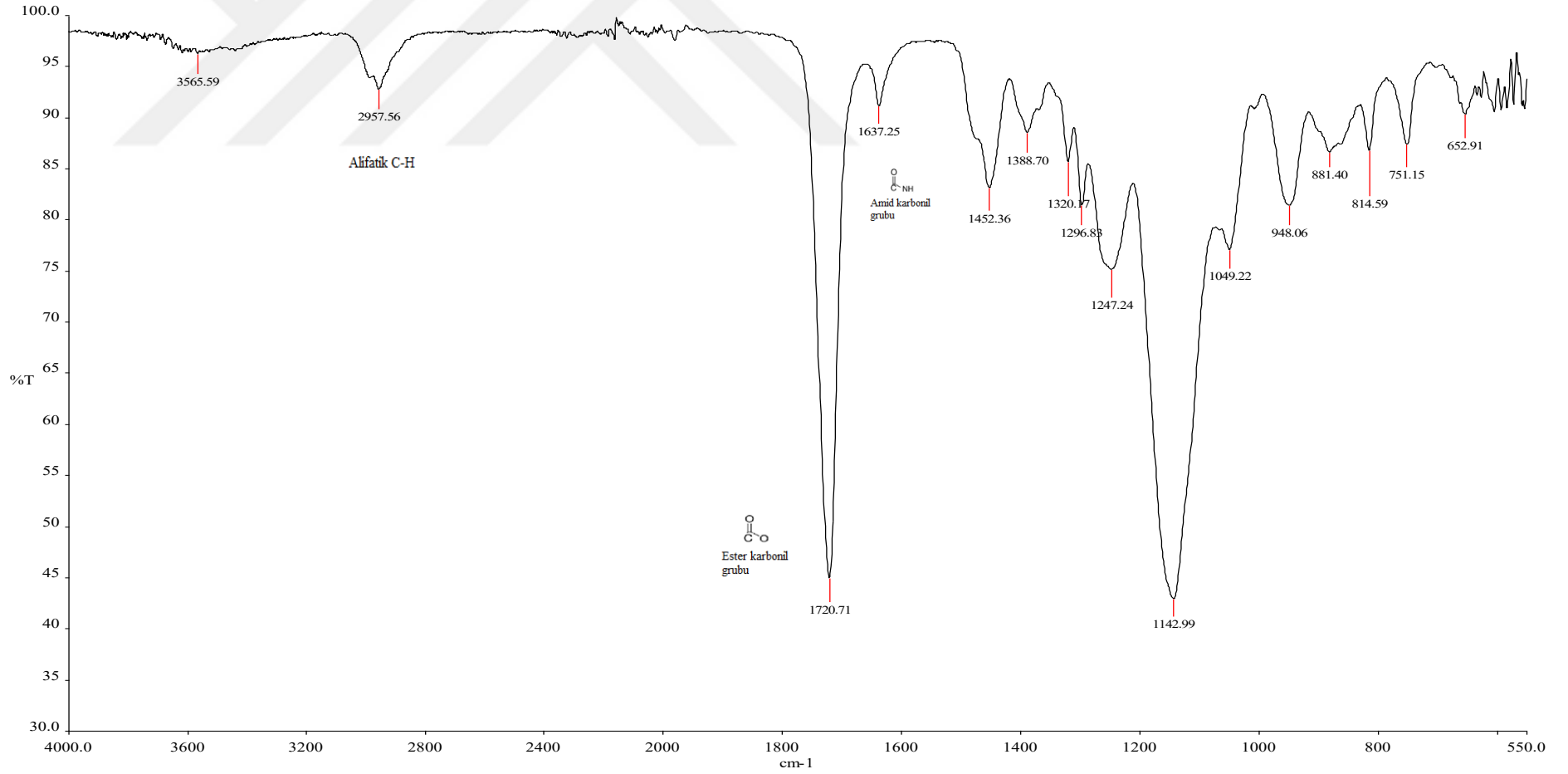
4.2. AMOX-MIP nanopartiküllerin karakterizasyonu

4.2.1. FTIR analizi

AMOX-MIP nanopartiküllerin kimyasal karakterizasyonu FTIR analizi ile gerçekleştirildi (Şekil 4.3). FTIR spektrumunda 1637 cm^{-1} ‘de amid karbonil grubuna (C=O) ait gerilme bandı, 1720 cm^{-1} ‘de ise ester karbonil (C=O) grubuna ait absorpsiyon bandı yer almaktadır. Polimer yapısında tekrarlanan alifatik C-H bağlarına ait gerilmeler, 2957 cm^{-1} ‘de gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar AMOX-MIP nanopartiküllerin başarıyla sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



Şekil 4.2. MAGA monomerinin FTIR spektrumu



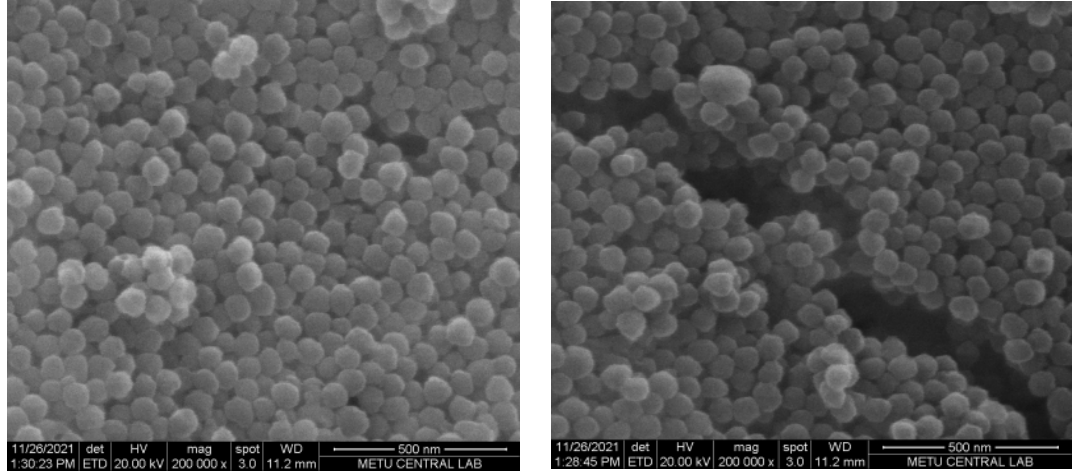
Şekil 4.3. AMOX baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküllerinin FTIR spektrumu

4.2.2. Zeta potansiyel analizi

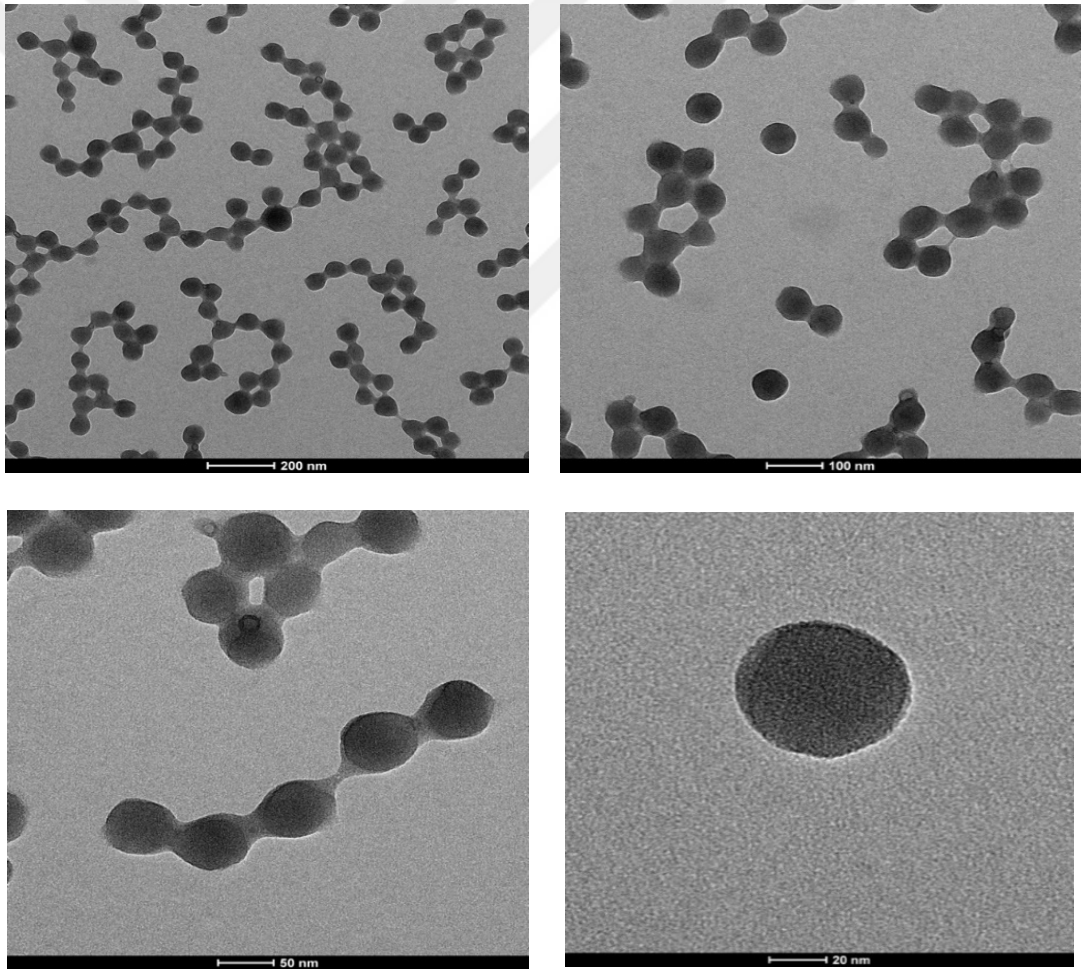
Zeta potansiyel nanopartiküllerin agregasyon stabilitesini gösteren önemli bir parametredir. Çünkü stabiliteyi nanopartiküller arası elektrostatik itme belirlemektedir. Yüzey kimyası, nanopartikül miktarı ve boyutu, ortamın pH'ı, sıcaklık, çözücü ve iyonik kuvvet gibi birçok parametre nanopartiküllerin Zeta potansiyel değerini etkilemektedir. +25 mV'den fazla veya -25 mV'den düşük bir Zeta potansiyelinin partikül agregasyonunu önlemek için yeterli itme kuvveti sağladığı bilinmektedir (Mudalige ve ark., 2019). AMOX-MIP nanopartiküllerin zeta potansiyel değeri -36,4 mV olarak belirlenmiştir. PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin hazırlanması sırasında AMOX-MIP nanopartiküller PVA ve SAIg içeren elektro çekim çözeltisi içerisinde dağıtılmaktadır. AMOX-MIP nanopartiküllerin Zeta potansiyel değerinin (-36.4 mV) nanopartiküllerin çözeltide agregasyonunu engelleyerek homojen bir elektro çekim çözeltisinin hazırlanmasını sağlayacağı belirlenmiştir.

4.2.3. FE-SEM ve CTEM analizi

AMOX-MIP nanopartiküller emülsiyon polimerizasyonu metodu ile sentezlendi. Sentezlenen nanopartiküllerin geometrik yapısı, boyutu ve morfolojisi ilaç salım profili ve PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hazırlanabilmesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu nedenle; sentezlenen AMOX-MIP nanopartiküller, FE-SEM ve CTEM analizleri ile morfolojik olarak karakterize edildi. Farklı büyütme oranlarında hazırlanan FE-SEM ve CTEM fotoğrafları sırasıyla Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir. FE-SEM ve CTEM fotoğrafları incelendiğinde, AMOX-MIP nanopartiküllerin küresel yapıda ve eş boyutlu olduğu açıkça görülmektedir. Nanopartiküller yaklaşık 50 nm çapındadır. PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzey, AMOX-MIP nanopartiküllerin elektro çekim işlemi ile nanoliflerin yapısına dahil edilmesi ile hazırlanmaktadır. Nanolifler 500 nm ve daha küçük lif çapında olabilmektedir. 50 nm çap büyüklüğüne sahip olan AMOX-MIP nanopartiküllerin boyutu nanoliflerin yapısına dahil edilmeye uygundur. Elde edilen FE-SEM ve CTEM fotoğrafları AMOX-MIP nanopartiküllerin sentezinde kullanılan emülsiyon polimerizasyon metodunun başarılı olduğunu da kanıtlamaktadır.



Şekil 4.4. AMOX-MIP nanopartiküllerin FE-SEM fotoğrafları



Şekil 4.5. AMOX-MIP nanopartiküllerin CTEM fotoğrafları

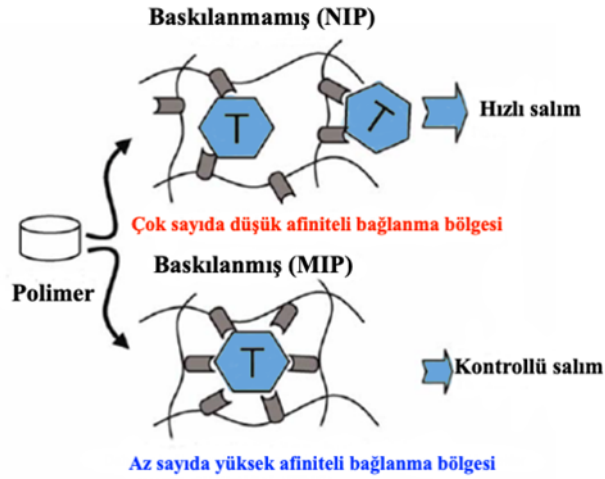
4.3. Moleküler baskılama metodunun optimizasyonu

Fonksiyonel monomerin kalıp moleküle oranı ön organizasyon kompleksinin oluşumunda büyük bir öneme sahiptir. Çünkü bu oran oluşan bağlanma bölgelerinin sayısı, yapısı ve kalıp moleküle olan afinitesi açısından belirleyicidir. Bu amaçla; MAGA/AMOX oranı 5-50 arasında değiştirilerek dört farklı AMOX-MIP nanopartikül sentezlenmiş ve AMOX adsorpsiyon kapasitesi belirlenmiştir. Farklı MAGA/AMOX mol oranlarında sentezlenen AMOX-MIP nanopartiküller için elde edilen Q_{MIP} (mg AMOX/g nanopartikül) değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, MAGA/AMOX mol oranı 50 olduğunda (AMOX-MIP1), en yüksek AMOX adsorpsiyon kapasitesine ulaşılmıştır. Bu sonuç; AMOX’a özgü ve yüksek afiniteli bağlanma bölgelerinin elde edildiğini göstermektedir.

Çizelge 4.1. Farklı MAGA/AMOX mol oranlarında sentezlenen AMOX-MIP nanopartiküllerin AMOX adsorpsiyon kapasitesi (Nanopartikül miktarı, 0,05 g; AMOX çözeltisi derişimi, 2000 mg/L (pH 7,0); Çözelti hacmi, 5 mL)

Nanopartikül	MAGA/AMOX mol oranı	Q_{MIP} (mg/g)
AMOX-MIP1	50	8,55
AMOX-MIP2	30	1,21
AMOX-MIP3	10	5,70
AMOX-MIP4	5	2,53

Moleküler baskılama işleminin etkinliğini belirleyen temel parametre, baskılama faktörüdür (BF). BF kalıp molekülün MIP’e bağlanma kapasitesinin (Q_{MIP} , mg/g), NIP’e bağlanma kapasitesine (Q_{NIP} , mg/g) oranıdır (Luliński, 2017). NIP sentezi kalıp molekül ilavesi olmaksızın aynı şartlarda gerçekleştirilir. BF değerinin sayısal değeri moleküler baskılama ile elde edilen bağlanma bölgelerinin kalıp moleküle olan afinitesini gösterir. MIPlar; şişme özellikleri yanında çok sayıda fonksiyonel grup kalıntısı ve üç boyutlu uyum nedeniyle kalıp molekül salımının gecikmesini sağlarlar (Şekil 4.6). Kalıp molekülün ilaç olması durumunda; polimerik yapıdaki bağlanma bölgeleri ile ilaç arasındaki etkileşimin gücü, ilacın devamlı salımından sorumludur (Yañez ve ark., 2011).



Şekil 4.6. Moleküler baskılanmış ve baskılanmamış polimer matrikslerinin ilaç salım kontrolü üzerine etkisi (Yañez ve ark., 2011)

En yüksek Q_{MIP} değerinin elde edildiği MAGA/AMOX oranında (AMOX-MIP1), MAGA-AMOX ön organizasyon kompleksinin miktarı değiştirilerek farklı EGDMA/MAGA mol oranlarına sahip AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller hazırlanmıştır. Nanopartiküller AMOX adsorpsiyonu için kullanılmış ve elde edilen Q (mg/g) değerleri ve BF değerleri Çizelge 4.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.2. Farklı EGDMA/MAGA mol oranlarında sentezlenen AMOX-MIP nanopartiküllerin AMOX adsorpsiyon kapasitesi ve BF değerleri (Nanopartikül miktarı, 0,05 g; AMOX çözeltisi derişimi, 5000 mg/L (pH 7,0); Çözelti hacmi, 5 mL)

Nanopartikül	EGDMA/MAGA mol oranı	Q (mg /g)	BF
AMOX-MIP 12	4,4	56,32	$\approx \infty$
NIP 12		0	
AMOX-MIP 14	2,2	24,64	3,6
NIP 14		6,84	
AMOX-MIP 16	1,47	15,92	2,88
NIP 16		5,51	
AMOX-MIP 18	1,1	2,39	2,91
NIP 18		0,82	

Elde edilen sonuçlara göre, EGDMA/MAGA mol oranı 4,4 olduğunda (AMOX-MIP12) en yüksek BF değerine ulaşılmıştır. Bu sonuç polimerik yapıda AMOX’a özgü yüksek

afiniteli bağlanma bölgelerinin oluştuğunu ve baskılamanın etkili bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. EGDMA/MAGA mol oranı azaldıkça AMOX-MIP nanopartiküllerin bağlanma bölgelerinin seçiciliği ve kalıp molekül olan AMOX'a olan afinitesi azalmaktadır.

Sonuç olarak; optimum MAGA/AMOX mol oranı 50, EGDMA/MAGA mol oranı ise 4,4 olarak belirlenmiştir. Belirtilen mol oranlarında hazırlanan AMOX-MIP nanopartiküller PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hazırlanmasında kullanılmıştır.

4.4. PVA/SAIg ve PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

Elektro çekim işlemi ile istenilen özellikte nanolifli yüzeylerin üretilmesi; polimer derişimi, molekül ağırlığı, çözücü seçimi, elektriksel iletkenlik gibi çözelti parametreleri; uygulanan voltaj, besleme hızı, toplayıcı tipi, toplayıcı mesafesi, düze çapı gibi üretim; sıcaklık ve nem gibi ortam parametrelerine bağlıdır.

Elektro çekim işleminde yüklü jetin gerilmesi, polimer çözeltisinin derişimindeki değişiklikten önemli ölçüde etkilenir. Polimer çözeltisinin derişimi düşük olduğunda; uygulanan elektriksel alan ve yüzey gerilimi karışık polimer zincirlerinin toplayıcıya ulaşmadan önce ayrılmasına ve boncuklu nanolif oluşumuna neden olur (Pillay ve ark., 2013). Polimer çözeltisinin derişiminin artması viskoziteyi artırarak polimer zincirleri arasındaki zincir dolaşıklığının artmasını sağlar. Artan zincir dolaşıklığı yüzey gerilim kuvvetlerini yener ve düzgün ve boncuksuz elektro çekilmiş nanolifler meydana gelir. Ancak, polimer derişiminin kritik bir değerin (homojen nanoliflerin oluştuğu derişim) üzerinde olması, çözeltinin düze ucundan akışını engeller ve boncuklu nanolifler oluşur (Haider ve ark., 2013). Boncuksuz nanolifler çözeltinin yüzey gerilimini azaltarak elde edilir. Çözeltinin yüzey gerilimi arttıkça, damlacıkları oluşturan jetlerin kararsızlığı nedeniyle elektro çekim engellenir. Düşük yüzey gerilimi, daha düşük bir elektriksel alanda nanoliflerin oluşumuna yardımcı olur (İbrahim ve Klingner, 2020).

Çözeltinin iletkenliği sadece Taylor konisinin oluşumunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nanoliflerin çapını kontrol etmeye de yardımcı olur. İletkenlik düşük olduğunda, damlacığın yüzeyi Taylor konisi oluşturacak bir yüke sahip olmadığından elektro çekim

gerçekleşmemektedir. Çözeltinin iletkenliğini kritik bir değere yükseltmek, sadece Taylor konisini oluşturmak için damlacığın yüzeyindeki yükü artırmakla kalmaz, aynı zamanda lif çapının azalmasına da neden olur (Sun ve ark., 2014).

Besleme hızının kritik bir değerin üzerinde olması gözenek boyutu ve lif çapının artmasına ve aynı zamanda nanolif jetinin düze ile toplayıcı arasındaki uçuşu sırasında tam kurumaması nedeniyle boncuk oluşumuna da yol açar. Jet oluşumu sırasında ayrılan polimer çözeltisi ile çözeltinin yenisiyle değişimi arasında bir denge sağlamak için minimum besleme hızı tercih edilir (Megelski ve ark., 2002).

Düze ile toplayıcı arasındaki mesafenin etkisini inceleyen çok sayıda çalışmada; söz konusu mesafenin kısa olduğu durumda, kusurlu ve kalın nanoliflerin oluştuğu ve mesafe arttıkça nanolif çapının azaldığı rapor edilmektedir (Wang ve Kumar, 2006). Ancak, düze ile toplayıcı arasındaki mesafenin değişimi sonucunda nanolif morfolojisinin etkilenmediği durumlarda rapor edilmektedir (Zhang ve ark., 2005).

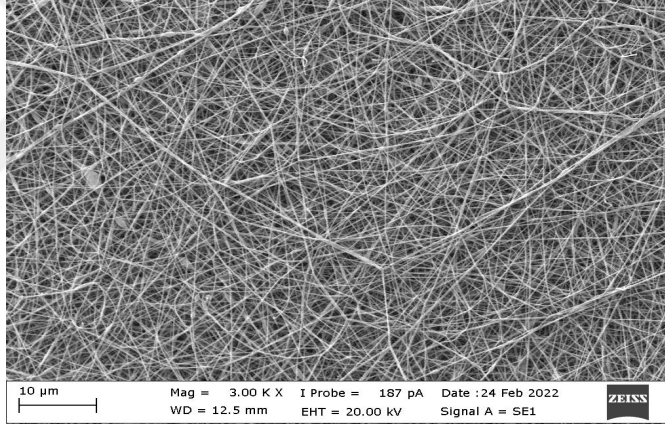
PVA (%12, w/v), SAlg (%1, w/v) ve PVA/SAlg (2/1, v/v) çözeltileri için çözelti parametreleri (viskozite, pH, yüzey gerilimi ve iletkenlik) belirlendi (Çizelge 4.3). PVA ve SAlg çözeltilerinin çözelti parametreleri karşılaştırıldığında; SAlg çözeltisinin eklenmesinin PVA çözeltisinin pH ve yüzey gerilimi değerlerinde büyük bir değişime neden olmadığı, ancak viskozitede önemli ölçüde bir düşüşe neden olduğu görülmektedir. Hazırlanan PVA/SAlg çözeltisinin viskozitesi içerdiği sodyum aljinat miktarından etkilenmiştir. PVA çözeltisine SAlg ilavesi birim hacime düşen PVA miktarını azaltarak PVA/SAlg viskozitesini önemli ölçüde düşürmüştür. PVA'ya göre yüksek yüzey gerilimine sahip olan SAlg, PVA/SAlg çözeltisinin yüzey geriliminde az miktarda artışa neden olmuştur. Yapısında bulunan COO^- grupları nedeniyle yüksek iletkenliğe sahip SAlg çözeltisi, PVA/SAlg çözeltisinin iletkenliğini de büyük ölçüde artırmıştır.

Çizelge 4.3. Çözelti parametreleri

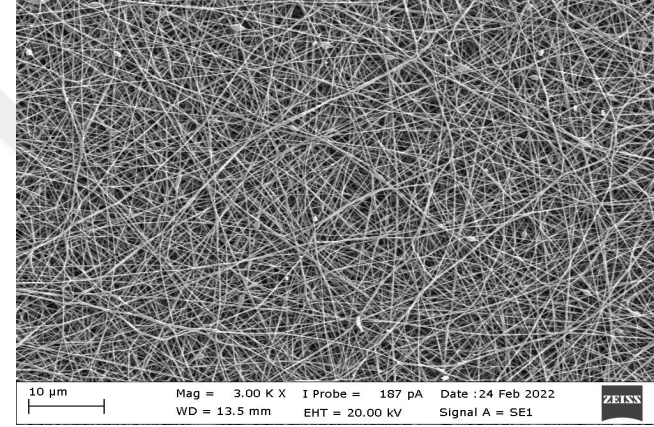
Çözelti	Viskozite (cp)	pH	Yüzey gerilimi (N/m)	İletkenlik (μS/cm)
%12 PVA	1069	5,67	56,90	384
%1 SAlg	32	6,44	84,37	1785
PVA/SAlg (2/1, v/v)	211,2	5,40	58,88	1188

PVA/SAlg nanolifli yüzey üretimi için uygun proses parametrelerini belirlemek amacıyla; çözelti besleme hızı (mL/saat) ve düze ile toplayıcı arasındaki mesafe: 0,7 mL/saat; 20 cm, 0,7 mL/saat; 15 cm, 0,5 mL/saat; 20 cm ve 0,5 mL/saat; 15 cm olarak değiştirildi. Ardından elde edilen PVA/SAlg nanolifli yüzeylerin morfolojik yapısı SEM analizi ile incelendi. Üretilen PVA/SAlg nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri Şekil 4.7’de verilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde; 0,5 mL/saat besleme hızı ve 15 cm düze ile toplayıcı arası mesafede boncuksuz ve homojen dağılım gösteren liflerin elde edildiği görülmektedir. Bu parametreler uygun proses parametreleri olarak belirlenmiş ve PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin üretiminde kullanılmıştır.

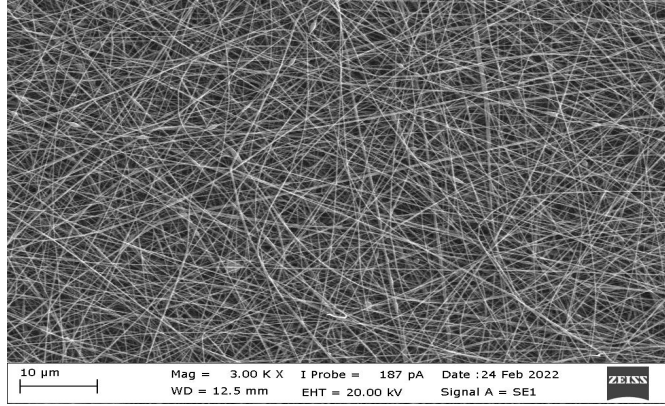
%15 (w/v) oranında AMOX-MIP içeren PVA/SAlg/AMOX-MIP karışımının elektro çekimi ile hazırlanan PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin farklı büyütme oranlarında elde edilen SEM fotoğrafları Şekil 4.8’de verilmektedir. Elde edilen SEM görüntüleri AMOX-MIP nanopartiküllerin PVA/SAlg nanoliflerin yapısına dahil olduğunu ve dolayısıyla PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifli yüzeyin başarıyla üretildiğini kanıtlamaktadır.



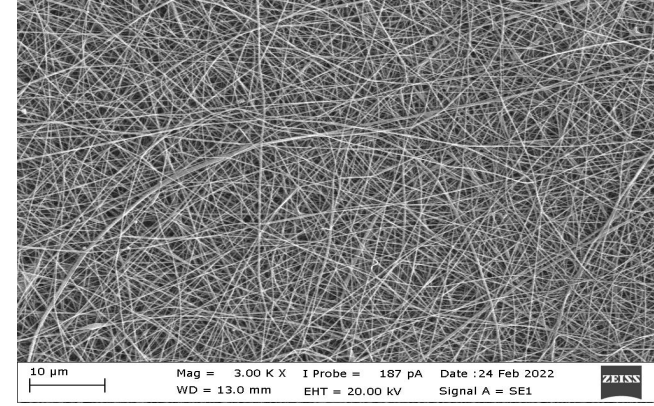
(a) 0,7 mL/saat; 20 cm



(b) 0,7 mL/saat; 15 cm

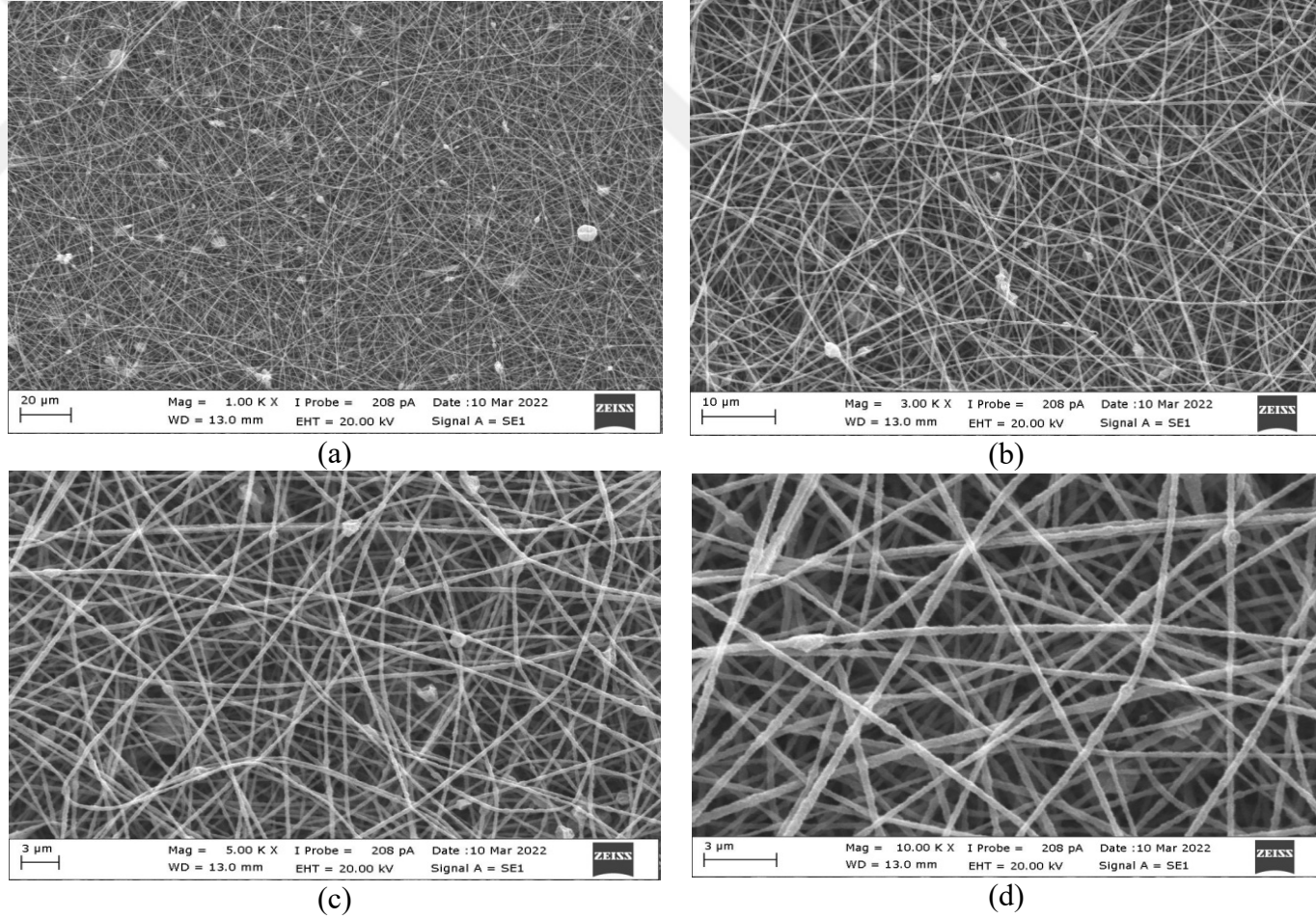


(c) 0,5 mL/saat; 20 cm



(d) 0,5 mL/saat; 15 cm

Şekil 4.7. Farklı besleme hızı (mL/saat) ve düze-toplayıcı arası mesafelerde (cm) üretilen PVA/SAlg nanolifli yüzeylerin SEM fotoğrafları (Büyütme oranı:3000x)

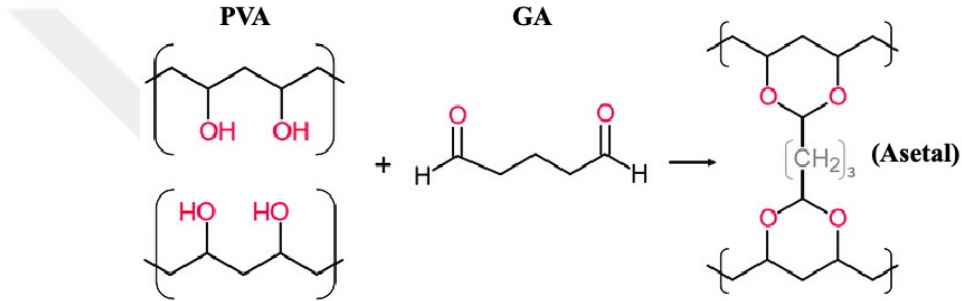


Şekil 4.8. %15 (w/v) AMOX-MIP nanopartikül içeren PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin (a)1000x (b)3000x (c)5000x ve (d)10.000x büyütme oranlarındaki SEM fotoğrafları (Besleme hızı, 0,5 mL/saat; mesafe, 15 cm)

4.5. Çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

4.5.1. FTIR analizi

PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyler, hidrolitik degradasyonun engellenmesi için çapraz bağlanmıştır ve çapraz bağlama ajanı olarak glutaraldehit (GA) kullanılmıştır. GA, PVA ve SAlg moleküllerinin -OH grupları ile tepkimeye girerek asetal bağları (C-O-C) oluşturur (Şekil 4.9). Çapraz bağlama ile PVA ve SAlg yapısına hidrofilik özellik kazandıran -OH grupları kovalent olarak bağlanır. Bu sayede polimerler suda çözünmeye karşı dayanıklı hale gelir.



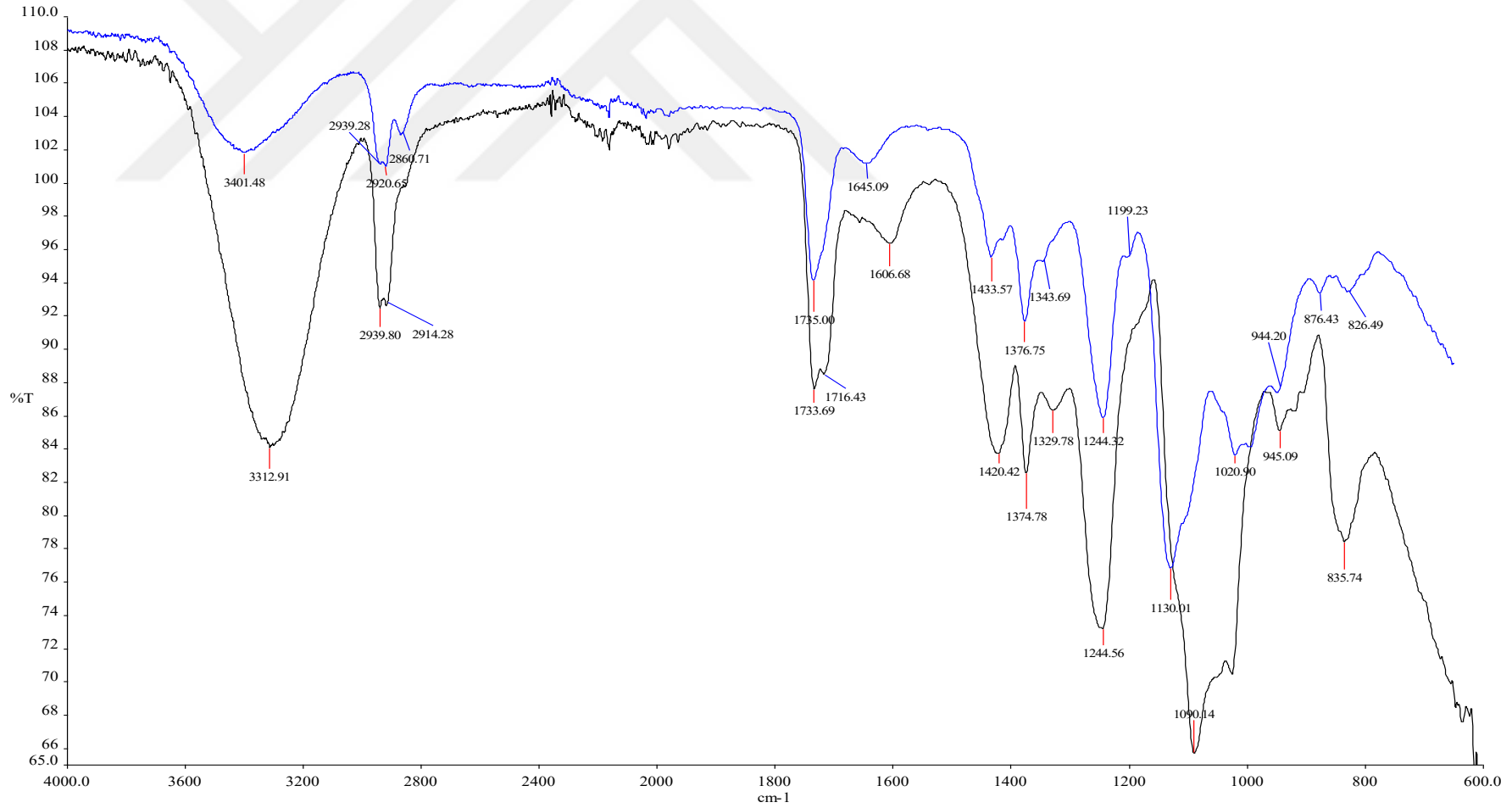
Şekil 4.9. PVA ile GA arasındaki çapraz bağlanma reaksiyonu (Long ve ark., 2019)

Hazırlanan nanolifli yüzeylerin kimyasal karakterizasyonu için; PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrası FTIR spektrumları hazırlandı. Ayrıca çapraz bağlı PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları AMOX-MIP nanopartiküllerin FTIR spektrumu ile karşılaştırıldı. PVA/SAlg ve çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları Şekil 4.10’da, PVA/SAlg/AMOX-MIP ve çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları Şekil 4.11’de verilmiştir. Şekil 4.12’de ise çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzey, çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey ve AMOX-MIP nanopartiküllere ait FTIR spektrumları yer almaktadır.

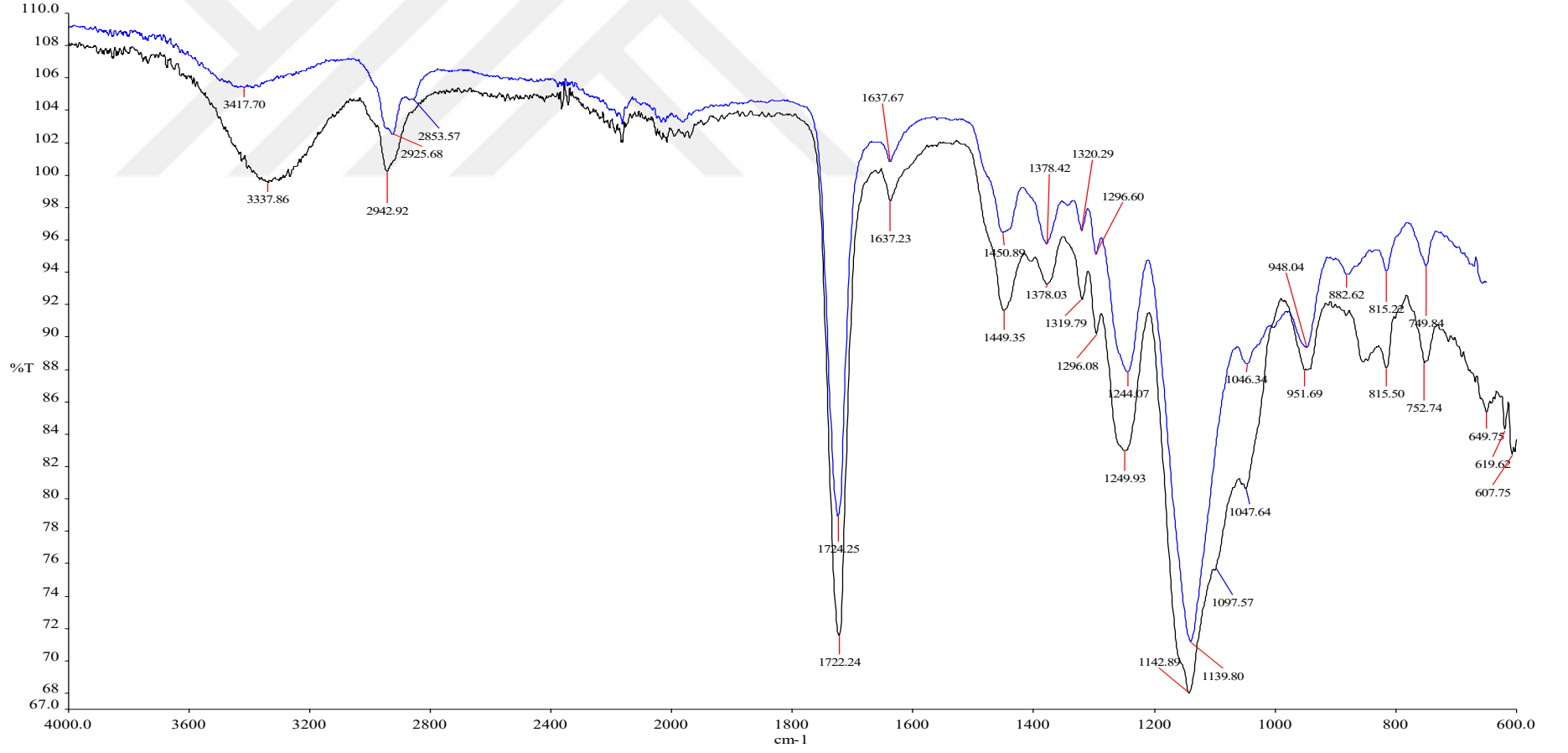
Şekil 4.10’da yer alan FTIR spektrumları incelendiğinde, çapraz bağlama öncesi PVA’nın -OH grubuna ait absorpsiyon bandının 3312 cm^{-1} ’de, çapraz bağlanmış PVA/SAlg için ise geniş bir absorpsiyon bandı şeklinde 3401 cm^{-1} ’de olduğu görülmektedir. Absorpsiyon bandının şiddetindeki azalış, GA ile çapraz bağlama sonrası serbest -OH

gruplarının azaldığını göstermektedir. Bu sonuç çapraz bağlama işleminin başarısını kanıtlamaktadır. Çapraz bağlama öncesi ve sonrası C-H alkil grubunun asimetrik gerilme titreşimi sırasıyla 2914 cm^{-1} ve 2920 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. C-H alkil grubu simetrik gerilme titreşimleri 2939 cm^{-1} 'de yer almaktadır. 2860 cm^{-1} 'de görülen aldehit grubu C-H gerilme bandı her iki ucundan da reaksiyona girmeyen GA moleküllerinin bulunduğunu göstermektedir. PVA'nın C = O (ester karbonil) grubuna ait gerilme titreşim bandı çapraz bağlama öncesi ve sonrasında sırasıyla 1733 cm^{-1} ve 1735 cm^{-1} 'de görülmüştür. Bu absorpsiyon bandının görülmesinin nedeni, PVA'nın polivinil asetatın hidrolizi ile hazırlanan yarı kristalin yapıda bir polimer olmasıdır (Wang ve ark., 2014). SAlg karboksilik asit grubunun gerilme titreşimlerine ait absorpsiyon bandı 1716 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır. PVA ve SAlg'ın C-O gerilme titreşiminden kaynaklanan absorpsiyon bandı ise 1090 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeye ait FTIR spektrumunda 1136 cm^{-1} 'de gözlenen asetal bağlarına (C-O-C) ait absorpsiyon bandı, PVA/SAlg nanolifli yüzeyin GA ile başarıyla çapraz bağlandığını kanıtlamaktadır (Pakolpakçıl ve ark., 2020).

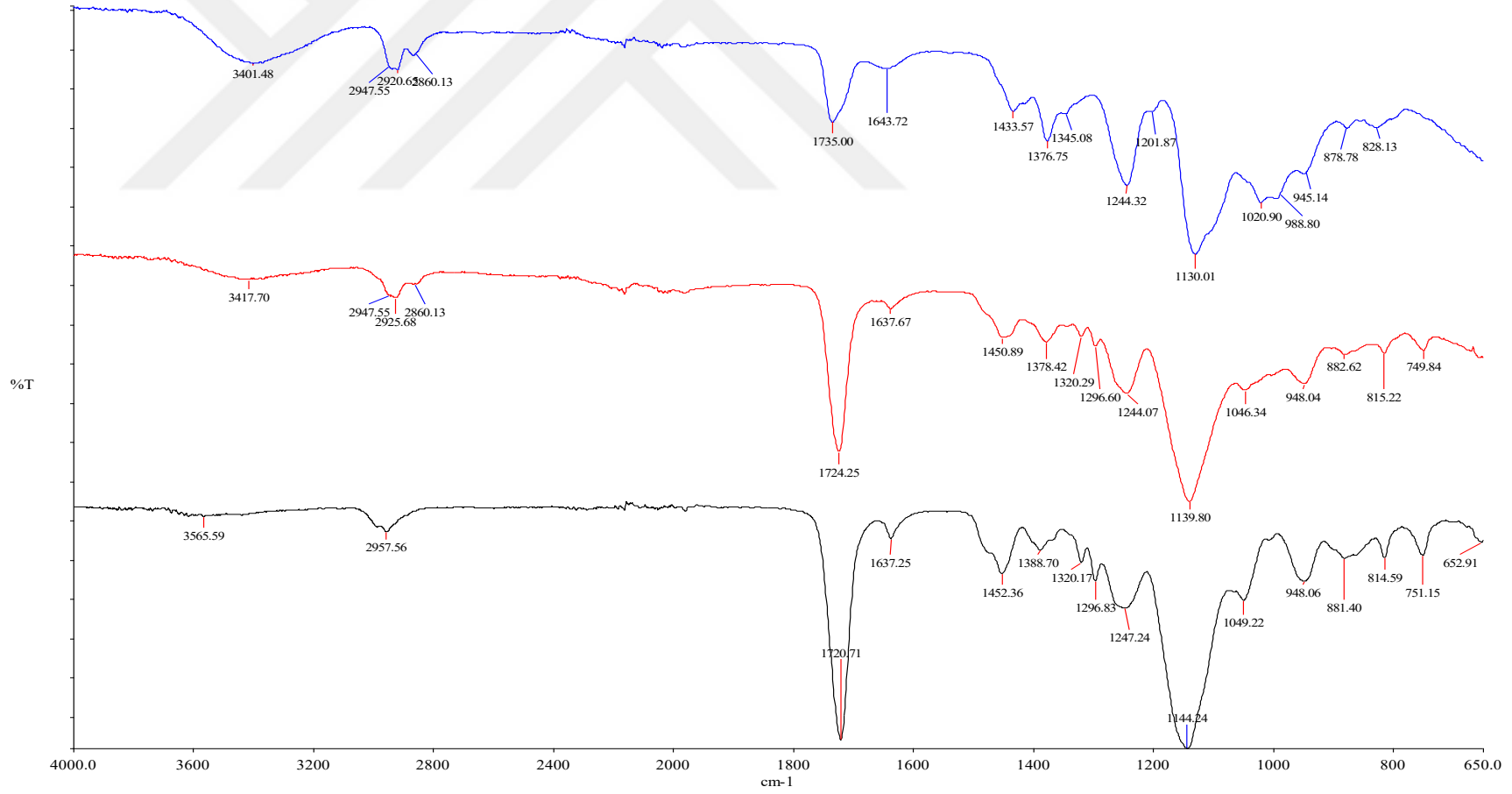
Şekil 4.11'de yer alan FTIR spektrumları incelendiğinde; PVA'nın -OH grubuna ait absorpsiyon bandının PVA/SAlg/AMOX ve çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX için sırasıyla 3337 cm^{-1} ve 3417 cm^{-1} 'de yer aldığı görülmektedir. Çapraz bağlama sonrası band şiddeti azalmıştır. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli kompozit yapıda yer alan alifatik C-H bağlarının gerilmeleri sırasıyla 2942 cm^{-1} ve 2925 cm^{-1} 'de görülmüştür. GA ile çapraz bağlama sonucunda 2853 cm^{-1} 'de aldehit grubuna ait C-H gerilme titreşim bandı oluşmuştur. 1722 cm^{-1} 'de yer alan ester karbonil (C=O) grubuna ait absorpsiyon bandı, çapraz bağlanmış PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yapı için 1724 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeye ait FTIR spektrumunda 1139 cm^{-1} 'de gözlenen asetal bağlarına (C-O-C) ait absorpsiyon bandı, PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyinde GA ile başarıyla çapraz bağlandığını kanıtlamaktadır. Şekil 4.12'de yer alan FTIR spektrumları ise; AMOX-MIP yapısında yer alan karakteristik absorpsiyon bantlarının, çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin FTIR spektrumunda da yer aldığını ve dolayısıyla kompozit yapının başarıyla hazırlandığını kanıtlamaktadır.



Şekil 4.10. PVA/SAIg (siyah) ve çapraz bağlı PVA/SAIg (mavi) nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları



Şekil 4.11. PVA/SAlg/AMOX-MIP (siyah) ve çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP (mavi) nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları



Şekil 4.12. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzey (mavi), çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey (kırmızı) ve AMOX-MIP nanopartiküllerin (siyah) FTIR spektrumları

4.5.2. SEM analizi

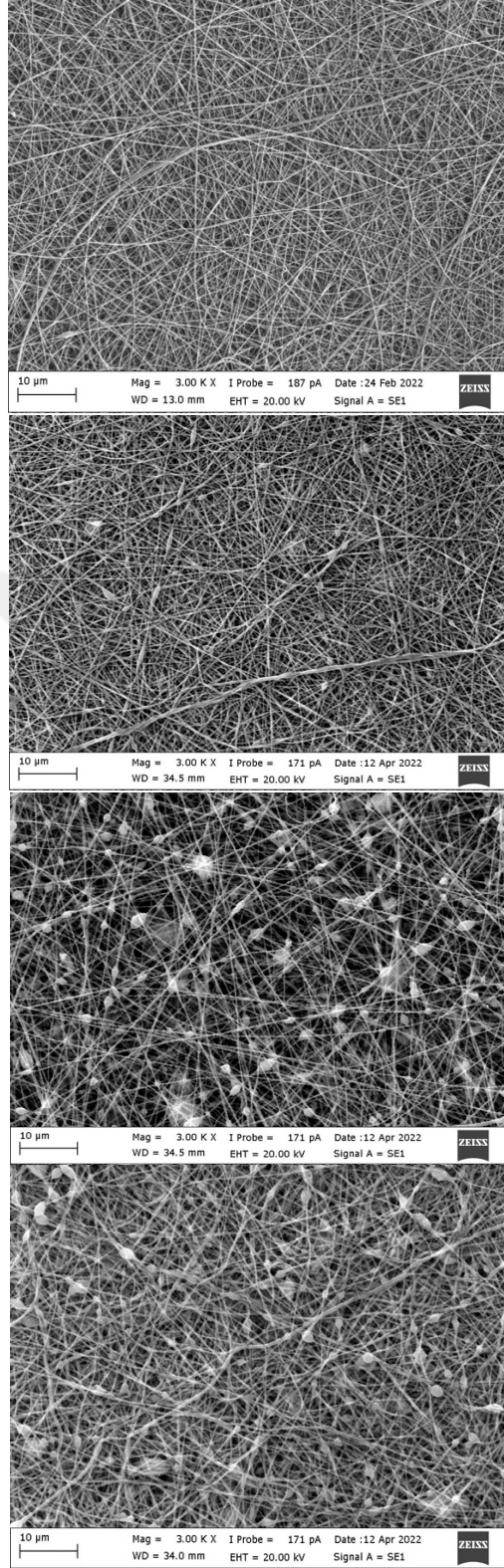
PVA/SAI_g ve PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrası morfolojik özellikleri SEM analizi ile karakterize edildi. Nanoliflerin yapısına AMOX-MIP nanopartiküllerin dahil edilmesinin ve çapraz bağlama işleminin lif morfolojisine ve lif çapına etkisi incelendi. Ortalama lif çapları ve lif çapı dağılımları, SEM görüntüleri ve ImageJ programı kullanılarak belirlendi ve Çizelge 4.4’de özetlendi. PVA/SAI_g, PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanma öncesi ve sonrası SEM fotoğrafları ve boyut dağılım histogramları ise Şekil 4.13’de yer almaktadır.

Çizelge 4.4. Nanolifli yüzeylerin ortalama lif çapları

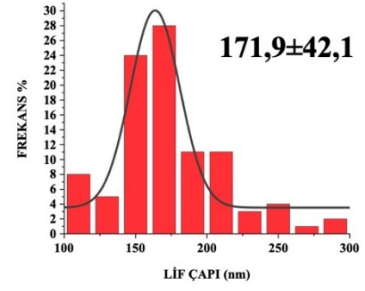
Nanolifli Yüzey	Ortalama lif çapı (nm)
PVA/SAI _g	171,9±42,1
Çapraz bağlı PVA/SAI _g	248,4±75,6
PVA/SAI _g /AMOX-MIP	229,4±69,5
Çapraz bağlı PVA/SAI _g /AMOX-MIP	304,5±92,9

PVA/SAI_g ve PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait SEM fotoğrafları incelendiğinde; glutaraldehit ile çapraz bağlama sonrası nanolif yapısının korunduğu ancak lifler arasında temas (birleşme) olduğu gözlenmiştir. Sulu çözeltide glutaraldehit ile çapraz bağlanan nanolifli yapıların hızlıca yoğun bir membrana dönüştüğü rapor edilmektedir (Rho ve ark., 2006). Çapraz bağlanmış PVA/SAI_g ve PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait SEM görüntüleri, kullanılan çapraz bağlama metodunun nanolifli yapıyı koruduğunu kanıtlamaktadır. PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait SEM fotoğrafları ise; AMOX-MIP nanopartiküllerin nanolif yapısına başarıyla dahil edildiğini kanıtlamaktadır. Çapraz bağlanmamış PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeye ait SEM fotoğrafında nanoliflerin bazı bölgelerinde nanopartiküllerin bir araya geldiği görülmektedir.

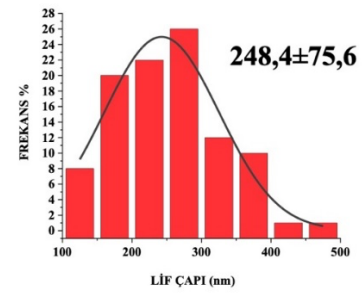
Nanolifli yüzeylere ait ortalama lif çapları incelendiğinde, çapraz bağlama işleminin lif çapını artırdığı görülmektedir. Çapraz bağlama sonrası; PVA/SAI_g nanolifli yüzeyin lif çapı 171,9 ±42,1 nm’den 248,4 ±75,6 nm’ye, PVA/SAI_g/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin lif çapı ise 229,4±69,5 nm’den 304,5±92,9 nm değerine yükselmiştir.



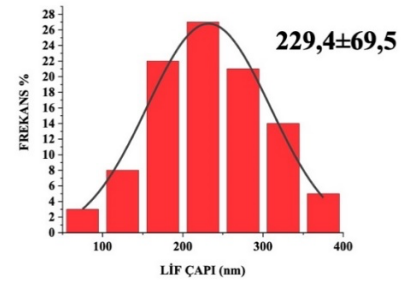
PVA/SAIg



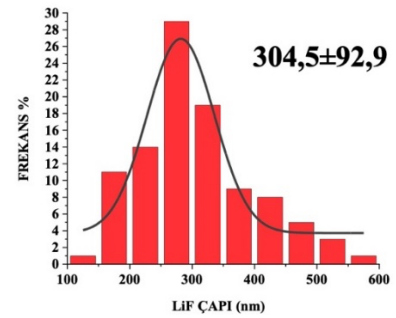
Çapraz bağlı PVA/SAIg



PVA/SAIg/AMOX-MIP



Çapraz bağlı PVA/SAIg/AMOX-MIP



Şekil 4.13. PVA/SAIg, PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanma öncesi ve sonrası SEM fotoğrafları ve boyut dağılım histogramları

Yapılan çalışmalarda, oluşan çapraz bağların lifleri sıkıştırdığı ve lifli yapıda kalan bir miktar çözücünün sonradan buharlaşarak yassı liflerin oluşumuna neden olduğu rapor edilmektedir. (Baji ve ark., 2010). Çapraz bağlanmamış PVA/SAIg/AMOX-MIP nanoliflerin ortalama lif çapının ($229,4 \pm 69,5$), PVA/SAIg nanoliflerden ($171,9 \pm 42,1$ nm) büyük olması ise nanopartiküllerin varlığından kaynaklanmaktadır.

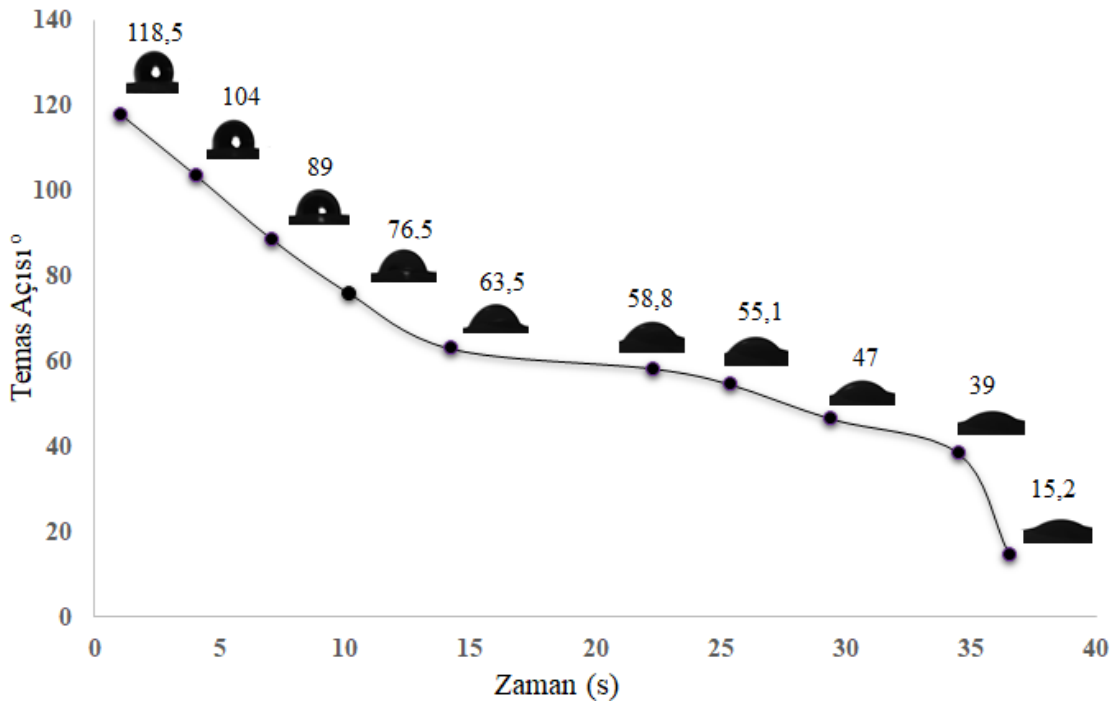
4.5.3. Kalınlık ölçümü

Bir yara örtüsünün hava geçirgenliği biyomalzemenin kalınlığından etkilenmektedir. Kalınlık arttıkça hava geçirgenliği azalmaktadır. Tıbbi bir yara örtüsü gazlar için geçirgen olmalıdır. Ancak aşırı hava geçirgenliği yaranın kurumasına neden olarak iyileşme sürecini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Maver ve ark., 2015). Bu nedenle yara örtülerinin hava geçirgenliği açısından uygun bir kalınlıkta olması gerekmektedir. Çapraz bağlı PVA/SAIg ve çapraz bağlı PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin kalınlıkları sırasıyla $0,167 \pm 0,02$ mm ve $0,658 \pm 0,01$ mm olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar; PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin, içerdiği AMOX-MIP nanopartiküller nedeniyle PVA/SAIg nanolifli yüzeye oranla oldukça kalın (4 kat) olduğunu göstermektedir. PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzey yara örtüsü olarak kullanıma uygun bir kalınlığa sahiptir (Üstündağ Okur ve ark., 2019).

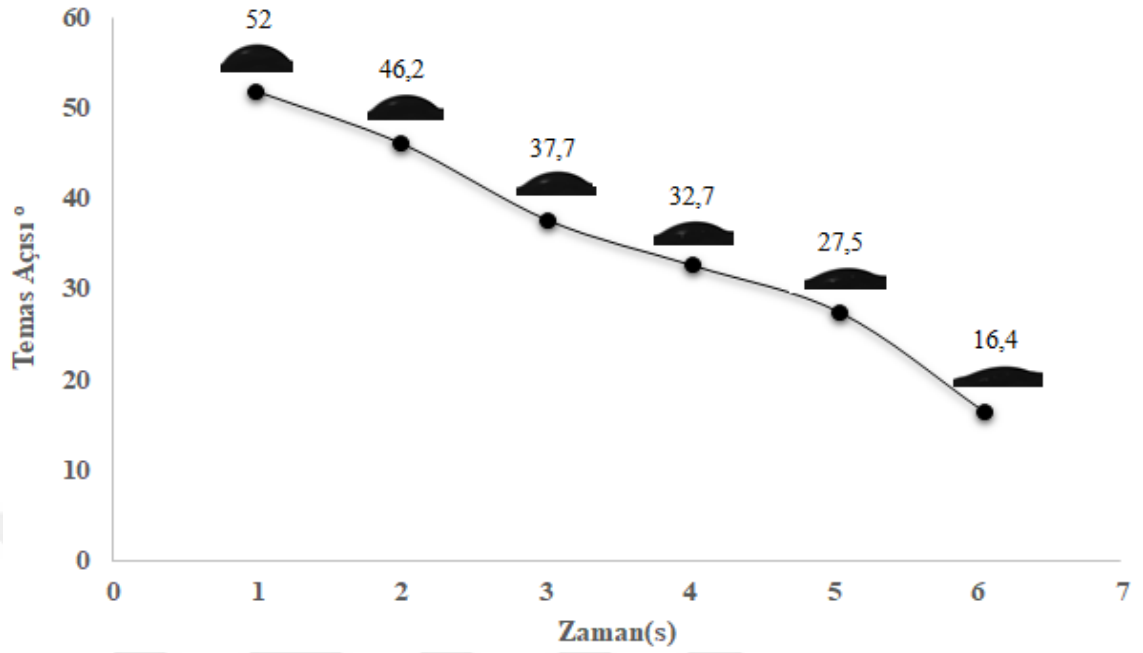
4.5.4. Temas açısı ölçümü

Yüzeyin su ile yaptığı temas açısı malzemenin hidrofilitesi hakkında önemli bilgiler verir. Hidrofilik bir yüzey daha düşük temas açısı değerlerine sahiptir (Cai ve ark., 2002). Hidrofilite, biyomalzemelerin hücre içi uyumluluğunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hücrelerin büyük bir kısmı hidrofilik yüzeylere bağlandığında, hücre tutunması ve büyümesi yüzeylerin ıslanabilirliğinden doğrudan etkilenmektedir (Esposito ve ark., 2007).

Çapraz bağlı PVA/SAlg ve çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin temas açısı ölçülerek 1s aralıklar ile temas açısındaki değişim belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'te verilmiştir. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeyin temas açısı ilk saniyede $118,5^\circ \pm 3,2$ 'dir. 36 s sonrasında temas açısı 20° 'den daha düşük bir değere ulaşmakta ve ardında damla tamamen kaybolmaktadır. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin temas açısı ise ilk saniyede $52^\circ \pm 1,02$ olup, 6. saniyede 20° 'den daha düşük bir değere ulaşmaktadır. Elde edilen sonuçlar PVA/SAlg nanolifli yüzeyin hidrofilisitesinin ve su emiciliğinin daha düşük olduğunu göstermektedir. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yapıya dahil edilen nanopartiküller, nanolifli yüzeyin pürüzlülüğünü artırarak nanolifli yüzeyin hidrofilisitesinin (ıslanabilirliği) ve su emiciliğinin artmasına neden olmuştur. Bu özelliğin, PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin yara eksüdasının absorplanması ve enfeksiyon riskine karşı AMOX salımının hızlı bir şekilde başlaması açısından bir avantaj olacağı sonucuna varılabilir.



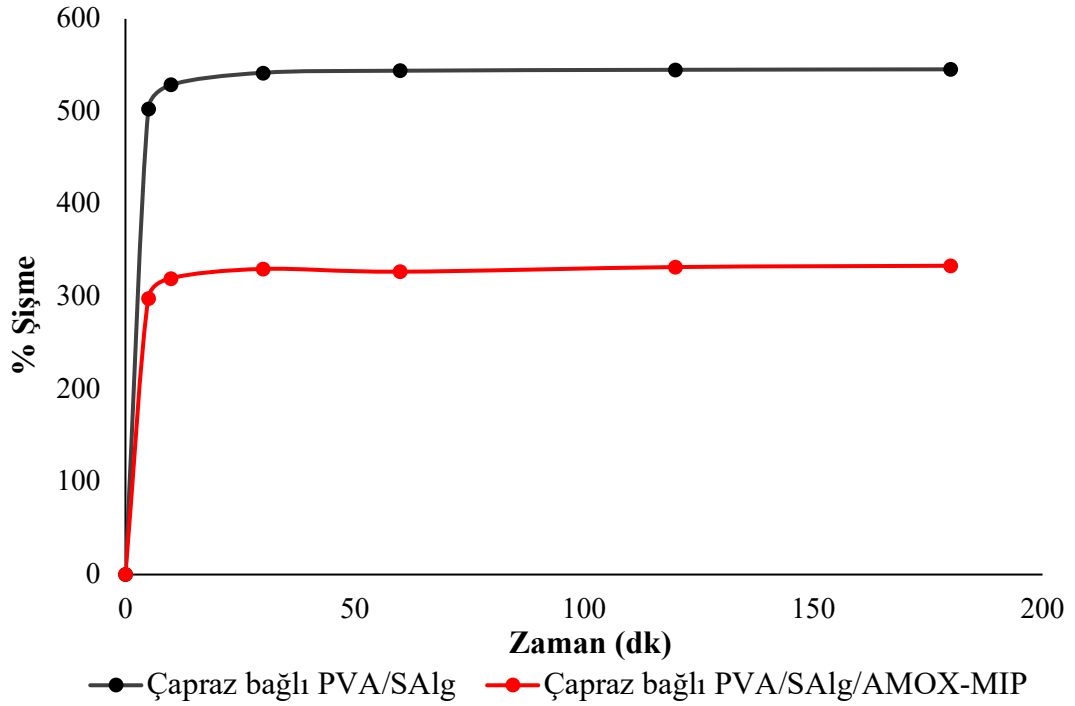
Şekil 4.14. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeyin temas açısı değişimi



Şekil 4.15. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin temas açısı değişimi

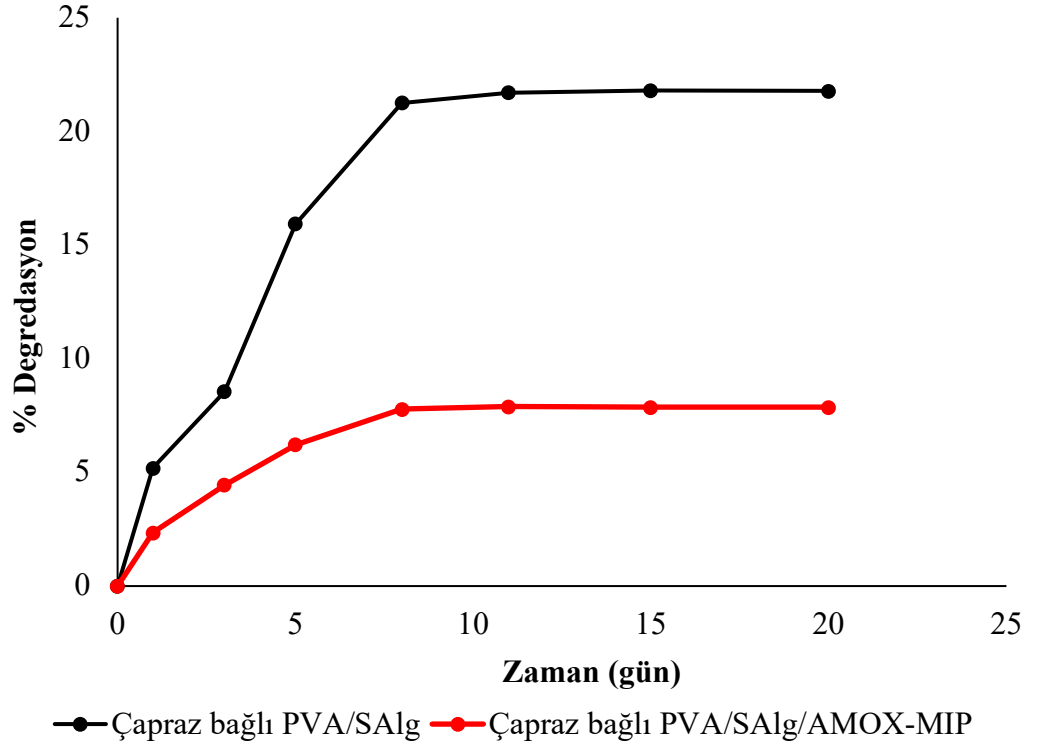
4.5.5. Hidrolitik degradasyon ve şişme özellikleri

Yara örtülerinin uygun derecede şişme özelliği sergilemesi fazla eksüdayı absorblayarak yara bölgesinde nemli bir mikro ortam oluşmasını sağlar. Bu sayede yara enfeksiyonlardan korunur. Nem, yara iyileşme süreci için faydalıdır. Çünkü yara oluşumunu azaltarak, yara örtülerinin ağrısız bir şekilde çıkarılmasına olanak sağlar (Jiang ve ark., 2018). Çapraz bağlı PVA/SAlg ve çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin şişme kinetikleri incelendiğinde (Şekil 4.16); her iki yüzeyin % şişme oranının 10 dak sonra denge değerine ulaştığı görülmektedir. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzey %545, PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey ise %333 şişme oranına sahiptir (Şekil 4.16). PVA/SAlg nanolifli yüzey homojen bir polimer dağılımına sahiptir. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyde ise polimer dağılımı homojen değildir ve nanopartikül varlığı % şişme oranında bir azalışa neden olmuştur. Ancak PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey %333 şişme oranı ile yara örtüsü olarak kullanıma uygun bir şişme değerine sahiptir (Morgado ve ark., 2015).



Şekil 4.16. Çapraz bağlı PVA/SAIg ve PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait şişme kinetikleri

Yara örtüsünün bozunabilirliği, potansiyel biyomedikal uygulamalarda önemli bir rol oynar. Biyobozunur yara örtüleri, hedef bölgeye terapötik ajanın kontrollü salımını mümkün kılar (Su ve Kang, 2020). Kısmi bozunabilirlik hücre difüzyonuna, besin akışına ve yara örtüsünün konak doku ile entegre olmasına izin verir (Capanema ve ark., 2018). Çapraz bağlı PVA/SAIg ve çapraz bağlı PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylerin hidrolitik degradasyon kinetikleri incelendiğinde (Şekil 4.17); PVA/SAIg nanolifli yüzeyin 20 gün sonunda %21,8 oranında, PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin ise aynı süre sonunda %7,8 oranında degrade olduğu görülmektedir (Şekil 4.17). Her iki yüzeyin degradasyon oranı 8 gün içinde denge değerine ulaşmaktadır. Elde edilen sonuçlar çapraz bağlı PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hidrolitik degradasyona çok daha dayanıklı olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.17. Çapraz bağlı PVA/SAlg ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeylere ait degradasyon kinetikleri

4.6. İlaç salım çalışmaları

Salım profillerini karşılaştırmak için kullanılan yöntemler, veri analizi, matematiksel veya istatistiksel modelleme olarak kategorize edilir (O'Hara ve ark., 1998). Matematiksel formüller kullanıldığında elde edilen değerlerin nicel analizinin yapılması daha kolaydır. İlaç, ilacın polimorfik formu, kristallığı, partikül büyüklüğü, çözünürlüğü ve dozaj formundaki ilaç miktarı salım kinetiğini etkilemektedir (Costa ve Lobo, 2001). En çok kullanılan salım kinetik modelleri sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modelidir.

Sıfırıncı derece kinetik modelde, zaman ve ilaç derişiminden bağımsız bir oranda ilaç salımı söz konusudur. Zaman içinde sabit miktarda ilaç salınır. Bu model, transdermal sistemler veya düşük çözünürlükteki ilaçları içeren matris tabletleri de dahil olmak üzere ilacı kontrollü bir şekilde salmayan dozaj formlarından ilaç salımını temsil etmektedir. Modele ait eşitlik Denklem 4.1 ile ifade edilir (Costa ve Lobo, 2001).

$$Q_1 = Q_0 + K_0 t \quad (4.1)$$

Denklemde; Q_1 , salınan ilaç miktarı, t , zaman, Q_0 , çözeltideki ilacın başlangıç miktarı ve K_0 , sıfırıncı dereceden salım sabitidir.

Birinci derece kinetik model, bazı ilaçların absorblanmasını ve elimine edilmesini tanımlamak için kullanılır. Bu modelde, birim zamanda salınan ilaç miktarı matriste kalan ilaç miktarı ile orantılı olarak azalır. Bu profile uygun dozaj formları, gözenekli matris içerisinde suda çözünür ilaçlardan oluşur. Model aşağıdaki Denklem 4.2 ile ifade edilir (Costa ve Lobo, 2001).

$$\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2.303} \quad (4.2)$$

Denklemde; Q_1 , salınan ilaç miktarı, t , zaman, Q_0 , çözeltideki ilacın başlangıç miktarı ve K_1 , birinci dereceden salım sabitidir.

Higuchi modeli, yarı katı veya katı bir matriste bulunan suda çözünen ve düşük çözünürlüğe sahip ilaçların salımını incelemek için kullanılır. Bu model, ilaç salımını Fick yasasına dayanan bir difüzyon süreci olarak tanımlar. Higuchi modeli, transdermal sistemler ve suda çözünür ilaçlara sahip matris tabletler gibi değiştirilmiş salım yapabilen sistemlerden ilaç salımını ifade eder. Bu model Denklem 4.3 ile ifade edilir (Costa ve Lobo, 2001).

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (4.3)$$

Denklemde; K_H , Higuchi çözünme sabiti, t , zaman ve f_t , t zamanında salınan ilaç miktarıdır.

Korsmeyer-Peppas modeli, ilacın geçen süreye göre eksponansiyel olarak salımını gösteren basit bir modeldir. Farklı salım mekanizmaları, bir levhaya veya silindire bağlı olarak farklılık gösteren bir n değeri kullanılarak karakterize edilir. Bu model, iyi bilinen bir salım mekanizmasına sahip olmayan veya aynı anda birden fazla salım türüne sahip

olmayan polimerik dozaj formlarını analiz etmek için kullanılır. Model Denklem 4.4 ile ifade edilir (Costa ve Lobo, 2001).

$$F = \left(M_t / M_{\infty} \right) = K_m t^n \quad (4.4)$$

Denklemde; F , belirli bir zamanda ilaç salımının kesri, M_t , ilaç salım miktarı, M_{∞} , dozaj formundaki ilacın toplam miktarı, K_m , yapısal ve geometrik sabit ve n , salım üsselidir. Farklı n değerleri için salım mekanizmaları Çizelge 4.5'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.5. Farklı n değerleri için salım mekanizmaları (Nagaich ve Gulati, 2016)

“n” değerleri	Difüzyon mekanizması	Zaman fonksiyonu
$n < 0,5$	Yarı-Fickian difüzyon (şişmeyen matriks difüzyonu)	$t^{0,5}$
$n = 0,5$	Fickian difüzyon (şişmeyen matriks difüzyonu)	$t^{0,5}$
$0,5 < n < 1$	Non-Fickian difüzyon (difüzyon ve bozunma)	t^{n-1}
$n = 1$	Durum II (Non-Fickian) (sıfırıncı derece salım)	Sıfırıncı derece
$n > 1$	Süper durum II (Non-Fickian) (bozunma)	t^{n-1}

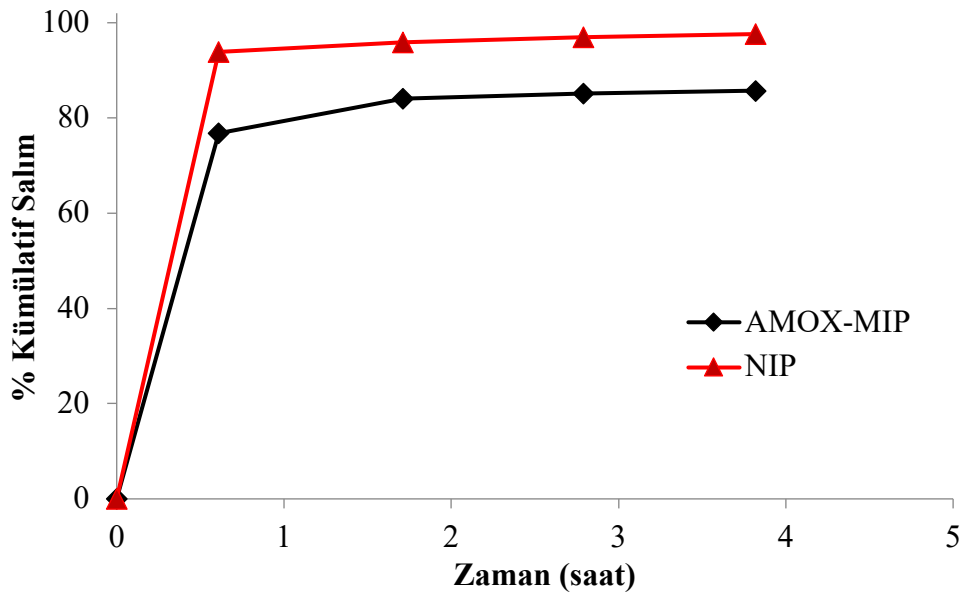
Fickian difüzyonda (Durum I), $n = 0,5$ olup ilaç salımı difüzyon ile kontrol edilir. Çözücü taşıma hızı polimerik zincirin gevşemesinden çok daha fazladır. Polimerik yüzeyde absorpsiyon dengesi hızla oluşur ve zamana bağlı bir salım gerçekleşir.

$n = 1$ olduğunda (Durum II), ilaç salım hızı sıfırıncı dereceden salım kinetiğine karşılık gelir. İlaç salımını yönlendiren mekanizma polimerik zincirlerin şişmesi veya gevşemesidir. Çözücünün sistemden difüzyonu, jel-vitröz polimerik arayüzey üzerindeki gevşeme işlemine kıyasla çok hızlıdır; bu belirli bir zamanda çözücü dağılımı anlamına gelir. Bazen Durum II sonunda çözücünün absorpsiyon hızında hızlı bir artış gözlemlenebilir. Bu durumda, Durum II taşınımı Süper Durum II'ye ($n > 1$) dönüşür (Bruschi, 2015).

$0.5 < n < 1$ Non-Fickian durumunda ilaç salım mekanizması difüzyon ve şişme ile gerçekleşir. Difüzyon ve şişme oranları karşılaştırılabilir. Eş zamanlı olarak meydana gelen difüzyon işlemi ve polimerik zincirlerin yeniden düzenlenmesi, zamana bağlı beklenmeyen etkilere neden olur.

$n < 0,5$ Yarı Fickian difüzyon mekanizması hidrolize dayanır. Çünkü polimer su absorplar ve şişer. Daha sonra ilaç, şişmiş polimer matrisinden dışarıya difüze olur ve sonuçta kinetik salımı yavaşlatır (Mabrouk ve ark., 2013).

Bu çalışmada; AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile PVA/SAIg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salım profilleri araştırıldı. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllere yüklenen AMOX miktarı sırasıyla 4,72 mg AMOX/g nanopartikül ve 4,39 mg/g nanopartikül olarak belirlendi. AMOX-MIP ve NIP nanopartikülden (0,25 g), 5 mL PBS çözeltisine AMOX salımı belli zamanlarda ortamın 1,5 mL taze PBS ile değiştirilmesi ile takip edildi. Elde edilen % kümülatif salım kinetikleri karşılaştırıldı ve kinetik modellere uygunluk araştırıldı. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden AMOX salımına ilişkin % kümülatif salım-zaman grafikleri Şekil 4.18’de, AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile elde edilen % kümülatif salım değerleri ise Çizelge 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.18. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller için % kümülatif salım-zaman grafikleri

AMOX-MIP ve NIP nanopartiküller ile elde edilen % kümülatif salım değerleri incelendiğinde (Çizelge 4.6); ilk 36 dakikada patlama salımı ile NIP nanopartiküllerden AMOX'un %93,8'inin, AMOX-MIP nanopartiküllerden ise %76,8'inin salındığı görülmektedir. Moleküler baskılama nedeniyle AMOX-MIP ile AMOX etkileşimi spesifik ve NIP ile AMOX etkileşimine göre daha kuvvetlidir. Patlama salımlarındaki bu farklılık AMOX-MIP nanopartiküllerin AMOX moleküllerine özgü yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri içerdiğini de kanıtlamaktadır. Ayrıca; NIP nanopartiküllerden AMOX salımı 230 dak (yaklaşık 4 saat) sonra %97,6'ya ulaşırken; AMOX-MIP nanopartiküllerden AMOX salımı aynı süre sonunda %85,7 'dir. Bu sonuçlar; AMOX-MIP nanopartiküllerde AMOX bağlanma bölgelerinin oluştuğunu ve AMOX salımının NIP nanopartiküllere göre daha kontrollü bir şekilde gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.

Çizelge 4.6. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden % kümülatif salım değerleri

Zaman (saat)	% Kümülatif Salım	
	AMOX-MIP	NIP
0,61	76,8	93,8
1,71	84,0	95,8
2,79	85,1	97,0
3,82	85,7	97,6

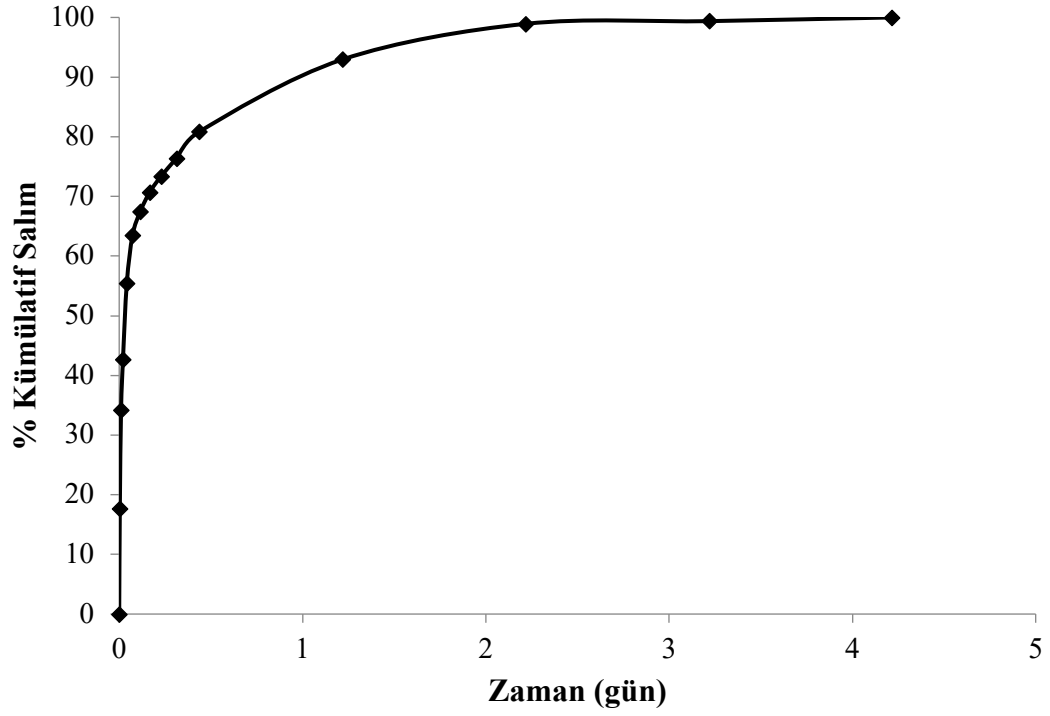
AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden AMOX salımına ilişkin % kümülatif salım verilerinin sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modellerine uygunluğu araştırıldı ve elde edilen model parametreleri ile korelasyon katsayıları (R^2) Çizelge 4.7'de özetlendi. NIP nanopartiküllerden AMOX salımı tüm modellere yüksek korelasyon katsayıları ($R^2 \geq 0,9411$) ile uyum göstermektedir. En yüksek R^2 değerine sahip model Korsmeyer-Peppas modelidir ($R^2=0,9984$). Modele ait n üsseli parametresi 0,022 olup n <0,5'dir. Bu sonuca göre NIP nanopartiküllerden AMOX salımı yarı-Fickian şişmeyen matriks difüzyonu ile açıklanabilmektedir. AMOX-MIP nanopartiküllerden AMOX salımı için en yüksek R^2 değerine sahip model Korsmeyer-Peppas modelidir ($R^2=0,9586$). Diğer modeller düşük korelasyon katsayılarına sahiptir ($R^2 \leq 0,8617$). Korsmeyer-Peppas modeline ait n üsseli parametresi 0,071 olup n <0,5'dir. Bu sonuca

göre AMOX-MIP nanopartiküllerden AMOX salımı da yarı-Fickian şişmeyen matriks difüzyonu ile gerçekleşmektedir.

Çizelge 4.7. AMOX-MIP ve NIP nanopartiküllerden AMOX salım modellerine ait parametreler

Modeller ve parametreler		AMOX-MIP	NIP
Sıfıncı derece $Q_t = Q_o + K_o t$	Denklem	$y = 0,0439x + 77,05$	$y = 0,0197x + 93,447$
	R^2	0,7660	0,9435
	K_o (dak ⁻¹)	0,0439	0,0197
	Q_o (%)	77,05	93,44
Birinci derece $\log Q_t = \log Q_o + \frac{K_1 t}{2,303}$	Denklem	$y = 2 \times 10^{-4}x + 1,8869$	$y = 9 \times 10^{-5}x + 1,9706$
	R^2	0,7593	0,9411
	K_1 (dak ⁻¹)	$4,6 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$
	Q_o (%)	77,04	93,45
Higuchi $Q_t = K_H \cdot t^{1/2}$	Denklem	$y = 0,984x + 72,037$	$y = 0,4256x + 91,373$
	R^2	0,8617	0,9870
	K_H (dak ^{-1/2})	0,984	0,426
Korsmeyer-Peppas $\log \frac{Q_t}{Q_\infty} = \log K_m + n \log t$	Denklem	$y = 0,071x + 1,776$	$y = 0,022x + 1,9378$
	R^2	0,9586	0,9984
	K_m (dak ⁻¹)	59,70	86,65
	n	0,071	0,022

AMOX-MIP nanopartiküllerin elektro çekim işlemi ile PVA/SAlg nanolifli yüzeye eklenmesi ile hazırlanan PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımı, nanolifli yüzeyin 5 mL PBS içerisine daldırılması ve salım ortamının belli aralıklar ile 5 mL taze PBS ile değiştirilmesiyle incelendi. Nanolifli yüzeye yüklenen AMOX-MIP miktarı 0,6663 g AMOX-MIP/g nanolif olarak belirlendi ve başlangıç AMOX miktarının hesaplanmasında kullanıldı. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımı 5 gün süre ile takip edildi. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımına ilişkin % kümülatif salım-zaman grafikleri Şekil 4.19’da, PVA/SAlg/AMOX-MIP ile elde edilen % kümülatif salım değerleri ise Çizelge 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.19. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin % kümülatif salım-zaman grafiği

Elde edilen % kümülatif salım değerleri incelendiğinde (Şekil 4.19 ve Çizelge 4.8), kontrollü bir salımın gerçekleştiği açıkça görülmektedir. İlk 5 dakikada AMOX'un %20'sinin, ilk 30 dakikada %48'i ve ilk 1 saatte %61,2'si salınmıştır. Enfeksiyon riskine karşı; ilaç salımı yapan bir yara örtüsünden ilk bir saatte yüksek bir ilaç salımının olması gerekmektedir (Bal-Öztürk ve ark., 2021). İlk 1 saatten sonra AMOX salımı yavaşlamakta 4 saat sonra %77,3; 30 saat sonra %95,8 ve 100 saat sonra (yaklaşık 4 gün) %100'e ulaşmıştır. Bu sonuçlar; PVA/SAlg nanoliflerin nanopartiküllerden AMOX salımı sırasında bir bariyer görevi gördüğünü kanıtlamaktadır.

Literatürde ilaç yüklü moleküler baskılanmış nanopartikül içeren nanolifli yüzeylerden ilaç salım özelliklerinin araştırıldığı üç çalışma yapılmıştır. Koudehi ve Zibaseresht (2020), gentamisin baskılanmış PVA nanopartikülleri emülsiyon polimerizasyon metodu ile sentezlemiş ve elektro çekim yöntemi ile PVA/jelatin yapısına dahil etmiştir. Sadece nanopartiküllerden ilaç salımı incelenmiş olup, MIP PVA nanopartiküllerden ilacın %85'i ilk 8 saatte salınmıştır. NIP nanopartiküllerden ilaç salımı ise 110 saat sonra %98'e ulaşmıştır.

Zahedi ve ark. (2017), çöktürme polimerizasyonu metodu ile metakrilik asit fonksiyonel monomeri kullanarak, kalıp molekül deksametazon varlığında deksametazon baskılanmış polimerik nanopartiküller sentezlemişlerdir. Elde edilen nanopartiküller elektro çekim yöntemi ile PCL nanolifli yüzeye dahil edilmiştir. In vitro salım çalışmasına göre, NIP gömülü PCL nanoliften ilaç salımı ilk 24 saat boyunca yaklaşık %75 oranında gerçekleşmiştir. MIP gömülü PCL nanoliflerden ise 10 saat içinde ilacın sadece %50'si salınmış ve 4 günün sonunda ilacın yaklaşık %61'inin salındığı belirlenmiştir. İlaç salım kinetiğinin Higuchi modeline uygun olduğu rapor edilmiştir.

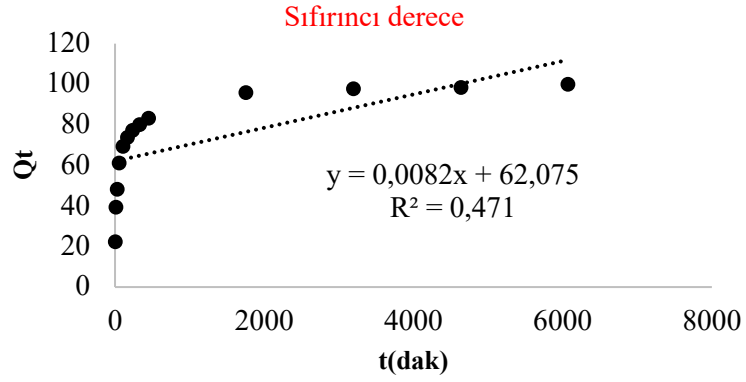
Darrehchi ve ark. (2021) süspansiyon polimerizasyon yöntemi ile metakrilik asit (MAA) monomerini kullanarak 4-aminopiridin (4-AP) baskılanmış polimerik nanopartiküller sentezlemiştir. Nanopartikülleri elektroçekim metodu ile poli (L-laktid-ko-D,L-laktid) ve çok duvarlı karbon nanotüp karışımının içerisine gömerek nanolifli doku iskelesi üretmişlerdir. İlaç salım profiline göre, MIP nanopartiküller ilk 12 saatte 4-AP'nin yaklaşık %40'ını salmıştır. Kalan ilacın (~%65) 96 saate kadar yavaş salım profili sergilediği bildirilmiştir. AMOX-MIP nanopartikül gömülü PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey ile elde edilen ilaç salım profili literatür ile karşılaştırılabilecek düzeydedir.

Çizelge 4.8. Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden % kümülatif salım değerleri

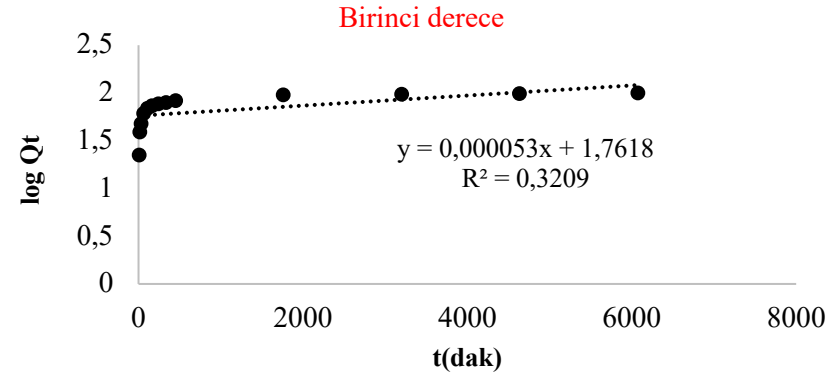
Zaman (gün)	Zaman (saat)	%Kümülatif Salım
0,003	0,083	22,4
0,010	0,24	39,5
0,020	0,5	48,2
0,041	1	61,2
0,073	1,7	69,5
0,12	2,7	73,9
0,17	3,9	77,3
0,23	5,5	80,1
0,31	7,5	83,1
1,22	29,2	95,8
2,22	53,2	97,8
3,22	77,2	98,2
4,22	101,1	100

PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımına ilişkin % kümülatif salım verilerinin sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modellerine ait grafikler ve elde edilen model parametreleri ile korelasyon katsayıları (R^2) Şekil 4.20’de yer almaktadır. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımına ait veriler değerlendirildiğinde, en yüksek R^2 değerine sahip modelin Korsmeyer-Peppas modeli olduğu belirlenmiştir ($R^2=0,9427$). Diğer modeller için elde edilen korelasyon katsayıları 0,657’den küçüktür. Korsmeyer-Peppas modeline ait n üsseli parametresi 0,29 olarak hesaplanmıştır. n üsseli 0,5’den küçük bir değere sahiptir. Bu sonuca göre PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımı; AMOX-MIP nanopartiküllere benzer şekilde, yarı-Fickian şişmeyen matriks difüzyonu ile gerçekleşmektedir.

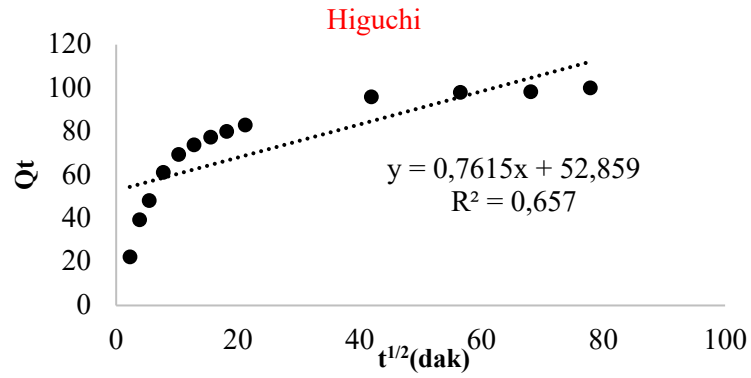
PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin ağırlıkça %90’ı AMOX-MIP nanopartiküllerden oluşmaktadır. PVA/SAlg nanolifi oluşturan polimerler ağırlıkça %10 oranında olmasına karşın, nanolifli yapı AMOX salımı sırasında bir bariyer etkisi sağlayarak 4 gün süren kontrollü bir salım profilinin elde edilmesini sağlamıştır. Yara örtüsünün hazırlanmasında kullanılan yaklaşım, nanolif yapısına dahil edilen AMOX-MIP nanopartikül miktarının azaltılması ve çapraz bağ oranının artırılması ile kontrollü salım profilinin değiştirilmesine imkân sağlayacak niteliktedir. Elde edilen sonuçlar, hazırlanan AMOX-MIP nanopartikül gömülü PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin yara örtüsü olarak yüksek bir kullanım potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.



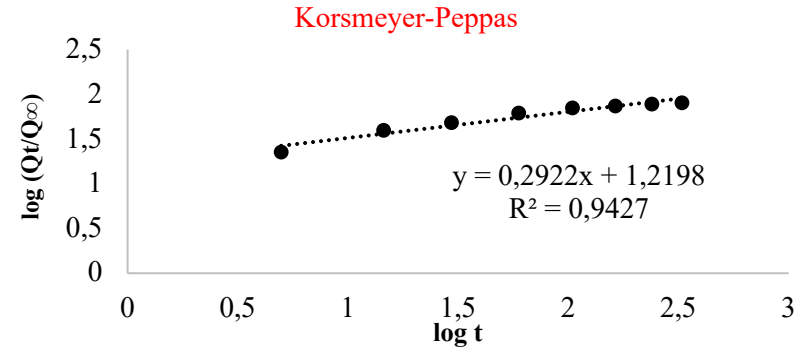
$$K_o = 0,0082 \text{ dak}^{-1} ; Q_o = \% 62,08$$



$$K_1 = 1,22 \times 10^{-4} \text{ dak}^{-1} ; Q_o = \% 57,78$$



$$K_H = 0,7615 \text{ dak}^{-1/2}$$



$$K_m = 16,58 \text{ dak}^{-1} ; n = 0,29$$

Şekil 4.20.Çapraz bağlı PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden AMOX salımına ilişkin salım modellerine ait grafikler ve parametreler

5. SONUÇ

Yapılan çalışmada, amoksisilin (AMOX) baskılanmış polimerik nanopartikül gömülü nanolifli yara örtüsü hazırlandı. İlk olarak, AMOX'u yüksek seçicilikte tanıyan baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller sentezlendi ve bu nanopartiküller elektroçekim yöntemi ile PVA/SAlg polimer karışımına gömülerek, kontrollü ilaç salımı yapabilen nanolifli bir biyomalzeme üretildi. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir:

- Fonksiyonel monomer N-metakriloil-amido-(L)-glutamik asit metil ester (MAGA) sentezlendi ve FTIR tekniği ile karakterize edildi.
- MAGA monomeri ile AMOX kalıp molekülü ile hazırlanan ön organizasyon kompleksi, çapraz bağlayıcı EGDMA, komonomer HEMA ve başlatıcı ajan APS ilavesiyle AMOX baskılanmış poli(HEMA-MAGA) nanopartiküller emülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılarak sentezlendi.
- Moleküler baskılama metodunun optimizasyonu için farklı fonksiyonel monomer/kalıp molekül (MAGA/AMOX) ve çapraz bağlayıcı/fonksiyonel monomer (EGDMA/MAGA) mol oranlarında nanopartikül sentezi yapıldı. Optimum MAGA/AMOX mol oranı 50, EGDMA/MAGA mol oranı ise 4,4 olarak belirlendi.
- AMOX-MIP nanopartiküller FTIR, Zeta potansiyel, FE-SEM ve CTEM analizleri ile karakterize edildi ve PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin hazırlanmasında kullanıldı.
- AMOX-MIP nanopartiküllerin zeta potansiyel değeri -36,4 mV olarak belirlendi. Zeta potansiyel değeri nanopartiküllerin çözeltide agrege olmadan kalabileceğini gösterdi. FE-SEM ve CTEM analiz sonuçlarına göre sentezlenen nanopartiküller küresel formda olup boyutu yaklaşık 50 nm çapındadır.
- PVA/SAlg nanolifli yüzeyin elektro çekimi farklı akış hızı ve düze ile toplayıcı arası mesafelerde (0,7 mL/saat; 20 cm, 0,7 mL/saat; 15 cm, 0,5 mL/saat; 20 cm ve 0,5 mL/saat; 15 cm) optimize edildi. SEM ile karakterize edilen nanoliflerden en homojen yapıya sahip nanolifli yüzeyin 0,5 mL/saat; 15 cm mesafede üretildiği belirlendi.

- 2/1 (v/v) PVA/SAlg çözeltisine %15 (w/v) oranında AMOX-MIP nanopartikül eklenerek PVA/SAlg/AMOX-MIP elektro çekim karışımı hazırlandı.
- Üretilen PVA/SAlg nanolifi ve PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifli yüzeyler %0,5 (v/v) glutaraldehit çözeltisi ile 20 dakika süre ile çapraz bağlandı. Çapraz bağlanan yüzeyler SEM, FTIR, kalınlık ölçümü, temas açısı ölçümü, şişme ve degradasyon testleri ile karakterize edildi.
- SEM görüntüleri ImageJ programı ile analiz edildi. Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifinin ortalama lif çapı $248,4 \pm 75,6$ nm, PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifinin ortalama lif çapı ise $304,5 \pm 92,9$ nm olarak belirlendi.
- PVA/SAlg nanolifli yüzeyin kalınlığı $0,167 \pm 0,02$ mm, PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifli yüzeyin kalınlığı ise $0,658 \pm 0,01$ mm olarak ölçüldü. Bu sonuç PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifinin yara örtüsü olarak kullanıma uygun bir kalınlıkta olduğunu kanıtladı.
- Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifin temas açısı $118,5^\circ \pm 3,2$ iken PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin temas açısı $52^\circ \pm 1,02$ 'dir. PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzey AMOX-MIP nanopartiküllerin varlığı nedeniyle daha hidrofildir.
- Çapraz bağlı PVA/SAlg nanolifli yüzeyin şişme oranı %545, PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyin ise %333 olarak belirlendi. Bu sonuç PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit yüzeyinin yara örtüsü olarak uygun bir şişme davranışı sergilediğini kanıtladı.
- Degradasyon testi, 20 gün sonunda PVA/SAlg nanolifinin %21,8, PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifin ise %7,8 oranında degrade olduğunu ortaya koydu. Bu sonuçlar, PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifinin hidrolitik degradasyona daha dayanıklı olduğunu gösterdi.
- AMOX-MIP ve NIP nanopartikülleri ile gerçekleştirilen ilaç salım çalışmaları, ilk 36 dakikada AMOX-MIP nanopartiküllerden AMOX'in %76,8'inin, NIP nanopartiküllerden ise AMOX'un %93,8'inin patlama salımı ile salındığını gösterdi. Patlama salımlarındaki bu farklılık AMOX-MIP nanopartiküllerin AMOX moleküllerine özgü yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri içerdiğini kanıtladı.

- NIP nanopartiküllerden AMOX salımı 230 dak (yaklaşık 4 saat) sonra %97,6'ya ulaşırken; AMOX-MIP nanopartiküllerden AMOX salımı aynı süre sonunda %85,7 'dir. Bu sonuçlar; AMOX-MIP nanopartiküllerde AMOX bağlanma bölgelerinin oluştuğunu ve AMOX salımının NIP nanopartiküllere göre daha kontrollü bir şekilde gerçekleştiğini ortaya koydu.
- AMOX salımı NIP ($n=0,022$; $n<0,5$) ve AMOX-MIP ($n=0,071$; $n<0,5$) nanopartiküller için yarı-Fickian şişmeyen matriks difüzyonu ile Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uygun şekilde gerçekleşti.
- PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifi ile gerçekleştirilen ilaç salım çalışmaları, AMOX'in ilk 5 dakikada %20'sinin, 1 saatte ise %61,2'sinin salındığı ve 1 saatten sonra ise salımın yavaşladığını gösterdi. 4 saat sonunda kümülatif salım %77,3 olup, yaklaşık 4 gün sonra da salım %100'e ulaştı. Bu sonuçlar PVA/SAlg nanolifinin nanopartiküllerden AMOX salımı sırasında bir bariyer görevi gördüğünü doğruladı.
- PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifli yüzeyden AMOX salımının Korsmeyer-Peppas modeline uygun olduğu belirlendi ($n=0,29$; $n<0,5$).
- Yüksek oranda nanopartikül içeriğine rağmen, nanolifli yapı bariyer işlevi yaparak PVA/SAlg/AMOX-MIP nanolifli yüzeyden 4 gün boyunca kontrollü bir AMOX salım profili elde edilmesini sağladı.
- Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar; PVA/SAlg nanolifli yapıya dahil edilen AMOX-MIP nanopartikül miktarının azaltılması ve çapraz bağ oranının artırılması ile ilaç salım süresinin uzatılabileceğine dair de bir ön veri sağlamıştır.
- Sonuç olarak, hazırlanan PVA/SAlg/AMOX-MIP kompozit nanolifli biyomalzeme, yara örtüsü olarak yüksek bir kullanım potansiyeline sahiptir. Bundan sonraki çalışmalarda; geliştirilen AMOX yüklü kompozit nanolifli yara örtüsünün, in vitro antibakteriyellik, biyouyumluluk ve in vivo yara iyileştirme deneylerinin yapılması ile etkinliğinin daha ileri düzeyde değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdelrahman, T. ve Neon, H. (2011). Wound dressings: principles and practice. *Surgery*, 29(10), 491–495. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.06.007>
- Abouelmagd, S. A., Hyun, H. ve Yeo, Y. (2014). Extracellularly activatable nanocarriers for drug delivery to tumors. *Expert opinion on drug delivery*, 11(10), 1601–1618. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.930434>
- Abouzekry, S.S., Abdellatif, A. ve Azzazy, H.M.E. (2020) Fabrication of pomegranate/honey nanofibers for use as antibacterial wound dressings. *Wound Medicine*, 28,100181. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2020.100181>
- Abrigo, M., McArthur, S. L. ve Kingshott, P. (2014). Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects. *Macromolecular bioscience*, 14(6), 772–792. <https://doi.org/10.1002/mabi.201300561>
- Ahire, J. J., Neveling, D. P., Hattingh, M. ve Dicks, L. M. (2015). Ciprofloxacin-eluting nanofibers inhibits biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PloS one*, 10(4), e0123648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123648>
- Altun, E., Aydoğdu, M. O., Koç, F., Kutlu, Ö., Gözüaçık, D., Yücel, S. ve Gündüz, O. (2018). Amoxicillin loaded hollow microparticles in the treatment of osteomyelitis disease using single-nozzle electrospinning. *Bionanoscience*, 8(3), 790–801. <https://doi.org/10.1007/s12668-018-0539-y>
- Ambekar, R.S. ve Kandasubramanian, B. (2019). Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *European Polymer Journal*, 117, 304–336. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.020>
- Anastopoulos, I., Pashalidis, I., Orfanos, A. G., Manariotis, I. D., Tatarchuk, T., Sellaoui, L., Bonilla-Petriciolet, A., Mittal, A. ve Núñez-Delgado, A. (2020). Removal of caffeine, nicotine and amoxicillin from (waste)waters by various adsorbents. A review. *Journal of environmental management*, 261, 110236. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110236>
- Annabi, N., Rana, D., Shirzaei Sani, E., Portillo-Lara, R., Gifford, J. L., Fares, M. M., Mithieux, S. M. ve Weiss, A. S. (2017). Engineering a sprayable and elastic hydrogel adhesive with antimicrobial properties for wound healing. *Biomaterials*, 139, 229–243. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.05.011>
- Arshady, R. ve Mosbach, K. (1981). Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Makromolecular Chemistry and Physics*, 182(2), 687–692. <https://doi.org/10.1002/macp.1981.021820240>

Azimi, B., Maleki, H., Zavagna, L., De la Ossa, J. G., Linari, S., Lazzeri, A. ve Danti, S. (2020). Bio-Based Electrospun Fibers for Wound Healing. *Journal of functional biomaterials*, 11(3), 67. <https://doi.org/10.3390/jfb11030067>

Azimi, B., Milazzo, M., Lazzeri, A., Berrettini, S., Uddin, M. J., Qin, Z., Buehler, M. J. ve Danti, S. (2019). Electrospinning Piezoelectric Fibers for Biocompatible Devices. *Advanced healthcare materials*, 9(1), e1901287. <https://doi.org/10.1002/adhm.201901287>

Baji, A., Mai, Y., Wong, S.C., Abtahi, M. ve Chen, P. (2010). Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties. *Composites Science and Technology*, 70, 703-718. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2010.01.010>

Bajpai A.K., Shukla S.K., Bhanu S. ve Kankane S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33(11), 1088–1118. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.07.005>

Bajpai, A. ve Raj, V. (2021). Hydrophobically modified guar gum films for wound dressing. *Polymer Bulletin*, 78, 4109-4128. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03302-4>

Bal-Öztürk, A., Özkahraman, B., Özbaş, Z., Yaşayan, G., Tamahkar, E. ve Alarcin, E. (2021). Advancements and future directions in the antibacterial wound dressings—A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 109(5), 703-716. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34736>

Bates, F. (2016). *Design and development of molecularly imprinted polymers and imprinted sensors* (Doctoral dissertation, Universitat Autònoma de Barcelona). https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_399170/feba1de1.pdf

Beahdy, J. (1974). Recent developments of antibiotic research and classification of anti-biotics according to chemical structure. *Advances in Applied Microbiology*, 18, 309–406. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(08\)70573-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)70573-2)

Beigzadeh, Z., Golbabaei, F., Khadem, M., Omid, F., Someah, M.S. ve Shahtaheri, S.J. (2020). Development of Molecularly Imprinted Membranes for Selective Determination of Urinary Ultra-Trace 5-Fluorouracil as Antineoplastic Drug Used in Chemotherapy. *Macromolecular Research*, 28, 390–399. <https://doi.org/10.1007/s13233-020-8051-y>

Belyadi, H., Fathi, E. ve Belyadi, F. (2019). *Hydraulic fracturing in unconventional reservoirs: theories, operations, and economic analysis*. Gulf Professional Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817665-8.00008-4>

Berk, W. A., Welch, R. D. ve Bock, B. F. (1992). Controversial issues in clinical management of the simple wound. *Annals of emergency medicine*, 21(1), 72–80. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)82245-0](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)82245-0)

Bharambe, S.V., Darekar, A.B. ve Saudagar, R.B. (2013). Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *International Journal of Pharmacy and Technology*, 5(3), 2764-2786.

Bhattarai, N., Edmondson, D., Veiseh, O., Matsen, F. A. ve Zhang, M. (2005). Electrospun chitosan-based nanofibers and their cellular compatibility. *Biomaterials*, 26(31), 6176–6184. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.03.027>

Biffis, A., Dvorakova, G. ve Falcimaigne-Cordin, A. (2012). Physical forms of MIPS. *Topics in current chemistry*, 325, 29–82. https://doi.org/10.1007/128_2010_110

Bird, A.E. (1994). Amoxicillin. H.G. Brittain (Ed.), *Analytical profiles of drug substances and excipients* (1. Baskı, s. 1-52) içinde. Academic Press.

Blome-Eberwein, S., Johnson, R. M., Miller, S. F., Caruso, D. M., Jordan, M. H., Milner, S., Tredget, E. E., Sittig, K. M. ve Smith, L. (2010). Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites: a randomized evaluation of two protocols of care. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 36(5), 665–672. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.06.193>

Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. ve Eccleston, G. M. (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(8), 2892–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>

Boateng, J. ve Catanzano, O. (2015). Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing--A Review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(11), 3653–3680. <https://doi.org/10.1002/jps.24610>

Brem, H., Balledux, J., Bloom, T., Kerstein, M. D. ve Hollier, L. (2000). Healing of diabetic foot ulcers and pressure ulcers with human skin equivalent: a new paradigm in wound healing. *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 135(6), 627–634. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.6.627>

Broughton, G., 2nd, Janis, J. E. ve Attinger, C. E. (2006). A brief history of wound care. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7 Suppl), 6S–11S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225429.76355.dd>

Broussard, K. C. ve Powers, J. G. (2013). Wound dressings: selecting the most appropriate type. *American journal of clinical dermatology*, 14(6), 449–459. <https://doi.org/10.1007/s40257-013-0046-4>

Bruno, B. J., Miller, G. D. ve Lim, C. S. (2013). Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. *Therapeutic delivery*, 4(11), 1443–1467. <https://doi.org/10.4155/tde.13.104>

Bruschi, M. L. (2015). Mathematical models of drug release. *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems* (1. Baskı, s. 63-84 içinde). Woodhead Publishing.

Brüggemann, O. (2001). Catalytically active polymers obtained by molecular imprinting and their application in chemical reaction engineering. *Biomolecular engineering*, 18(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/s1389-0344\(01\)00076-4](https://doi.org/10.1016/s1389-0344(01)00076-4)

Cai, K., Yao, K., Cui, Y., Yang, Z., Li, X., Xie, H., Qing, T. ve Gao, L. (2002). Influence of different surface modification treatments on poly(D,L-lactic acid) with silk fibroin and their effects on the culture of osteoblast in vitro. *Biomaterials*, 23(7), 1603–1611. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00287-3](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00287-3)

Call, E., Oberg, C., Streit, I. ve Rappl, L.M. (2019). Comparing fluid handling and microclimate conditions under superabsorbent polymer and superabsorbent foam dressings over an artificial wound. *World Council of Enterostomal Therapists Journal*, 39(4), 11-23. <http://dx.doi.org/10.33235/wcet.39.4.11-23>

Capanema, N., Mansur, A., de Jesus, A. C., Carvalho, S. M., de Oliveira, L. C. ve Mansur, H. S. (2018). Superabsorbent crosslinked carboxymethyl cellulose-PEG hydrogels for potential wound dressing applications. *International journal of biological macromolecules*, 106, 1218–1234. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.124>

Cardona, A. F. ve Wilson, S. E. (2015). Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(2), S69–S78. <https://doi.org/10.1093/cid/civ528>

Carnaval, T.G., Gonçalves, F., Romano, M.M., Catalani, L., Mayer, M., Arana-Chavez, V., Nishida, A.C., Lage, T.C., Francci, C. ve Adde, C. (2017). In vitro analysis of a local polymeric device as an alternative for systemic antibiotics in Dentistry. *Brazilian oral research*, 31, e92. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0092>

Caro, E., Marce, R. M., Cormack, P.A.G., Sherrington, D. C. ve Borrull, F. (2005). Synthesis and application of an oxytetracycline imprinted polymer for the solid-phase extraction of tetracycline antibiotics. *Analytica Chimica Acta*, 552(1-2), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.07.047>

Castillo-Ortega, M. M., Montaña-Figueroa, A. G., Rodríguez-Félix, D. E., Munive, G. T. ve Herrera-Franco, P. J. (2012). Amoxicillin embedded in cellulose acetate-poly (vinyl pyrrolidone) fibers prepared by coaxial electrospinning: Preparation and characterization. *Materials Letters*, 76, 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.02.093>

Castillo-Ortega, M.M., Nájera-Luna, A., Rodríguez-Félix, D.E., Encinas, J.C., Rodríguez-Félix, F., Romero, J. ve Herrera-Franco, P.J. (2011). Preparation,

characterization and release of amoxicillin from cellulose acetate and poly(vinyl pyrrolidone) coaxial electrospun fibrous membranes. *Materials Science and Engineering: C*, 31(8), 1772–1778. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.08.009>

Catanzano, O. ve Boateng, J. (2020). Local Delivery of Growth Factors Using Wound Dressings. *Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications*, 291–314. <https://doi.org/10.1002/9781119433316.ch13>

Cauchetier, E., Deniau, M., Fessi, H., Astier, A. ve Paul, M. (2003). Atovaquone-loaded nanocapsules: influence of the nature of the polymer on their in vitro characteristics. *International journal of pharmaceutics*, 250(1), 273–281. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00556-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00556-2)

Chellamani, K., Balaji, R. ve Veerasubramanian, D. (2014). Development of Wound Dressing Made of Electro Spun Tetracycline Hydrochloride Drug Incorporated PCL (Poly (E- Caprolactone)) Nanomembrane. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 4(4), 1-6.

Chen, D. W., Lee, F. Y., Liao, J. Y., Liu, S. J., Hsiao, C. Y. ve Chen, J. K. (2013). Preclinical experiments on the release behavior of biodegradable nanofibrous multipharmaceutical membranes in a model of four-wall intrabony defect. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(1), 9–14. <https://doi.org/10.1128/AAC.00506-12>

Chen, J. P., Chang, G. Y. ve Chen, J. K. (2008). “Electrospun collagen/chitosan nanofibrous membrane as wound dressing,” *Colloids and Surfaces A*, 313–314, 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2007.04.129>

Chen, L., Wang, X., Lu, W., Wu, X. ve Li, J. (2016). Molecular imprinting: perspectives and applications. *Chemical Society reviews*, 45(8), 2137–2211. <https://doi.org/10.1039/C6CS00061D>

Chen, L., Xu, S. ve Li, J. (2011). Recent advances in molecular imprinting technology: Current status, challenges and highlighted applications. *Chemical Society Reviews*, 40(5), 2922–2942. <https://doi.org/10.1039/c0cs00084a>

Chen, Z. ve Ye, L. (2012). Controlling size and uniformity of molecularly imprinted nanoparticles using auxiliary template. *Journal of molecular recognition: JMR*, 25(6), 370–376. <https://doi.org/10.1002/jmr.2161>

Chong, E. J., Phan, T. T., Lim, I. J., Zhang, Y. Z., Bay, B. H., Ramakrishna, S. ve Lim, C. T. (2007). Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution. *Acta biomaterialia*, 3(3), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.01.002>

Choudhury, A. J., Gogoi, D., Chutia, J., Kandimalla, R., Kalita, S., Kotoky, J., Chaudhari, Y. B., Khan, M. R. ve Kalita, K. (2016). Controlled antibiotic-releasing

Antheraea assama silk fibroin suture for infection prevention and fast wound healing. *Surgery*, 159(2), 539–547. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.022>

Chronakis, I. S., Jakob, A., Hagström, B. ve Ye, L. (2006). Encapsulation and selective recognition of molecularly imprinted theophylline and 17beta-estradiol nanoparticles within electrospun polymer nanofibers. *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*, 22(21), 8960–8965. <https://doi.org/10.1021/la0613880>

Chulavatnatol, S. ve Charles, B. G. (1994). Determination of dose-dependent absorption of amoxycillin from urinary excretion data in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 38(3), 274–277. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04353.x>

Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B. ve Lindsay, R. (2006). Burn wound infections. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 403–434. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.403-434.2006>

Church, D., Lloyd, T., Peirano, G. ve Pitout, J. (2013). Antimicrobial susceptibility and combination testing of invasive *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 45(4), 265–270. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.732240>

Coelho, J. F., Ferreira, P. C., Alves, P., Cordeiro, R., Fonseca, A. C., Góis, J. R. ve Gil, M. H. (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *The EPMA Journal*, 1(1), 164–209. <https://doi.org/10.1007/s13167-010-0001-x>

Cole, M., Kenig, M. D. ve Hewitt, V. A. (1973). Metabolism of penicillins to penicilloic acids and 6-aminopenicillanic acid in man and its significance in assessing penicillin absorption. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 3(4), 463–468. <https://doi.org/10.1128/AAC.3.4.463>

Costa, P. ve Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*, 13(2), 123–133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)

Crank, J. (1975). *The mathematics of diffusion*. Clarendon Press, Oxford.

Crea, F., Cucinotta, D., De Stefano, C., Milea, D., Sammartano, S. ve Vianelli, G. (2012). Modeling solubility, acid-base properties and activity coefficients of amoxicillin, ampicillin and (+)6-aminopenicillanic acid, in NaCl(aq) at different ionic strengths and temperatures. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 47(4), 661–677. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.08.005>

Cunliffe D., Kirby, A. ve Alexander, C. (2005). Molecularly imprinted drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(12), 1836–1853. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.015>

Daristotle, J. L., Lau, L. W., Erdi, M., Hunter, J., Djoum, A., Jr, Srinivasan, P., Wu, X., Basu, M., Ayyub, O. B., Sandler, A. D. ve Kofinas, P. (2019). Sprayable and biodegradable, intrinsically adhesive wound dressing with antimicrobial properties. *Bioengineering & translational medicine*, 5(1), e10149.<https://doi.org/10.1002/btm2.10149>

Davies, P., McCarty, S. ve Hamberg, K. (2017). Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data. *Journal of wound care*, 26(Sup6a), S1–S32.<https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup6a.S1>

Debats, I. B., Wolfs, T. G., Gotoh, T., Cleutjens, J. P., Peutz-Kootstra, C. J. ve Van der Hulst, R. R. (2009). Role of arginine in superficial wound healing in man. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 21(3-4), 175–183.<https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.07.006>

Denham, J. W. ve Hauer-Jensen, M. (2002). The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 63(2), 129–145.[https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00060-9](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00060-9)

Dhivya, S., Padma, V. V. ve Santhini, E. (2015). Wound dressings-a review. *BioMedicine*, 5(4), 22.<https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>

Dumville, J. C., O'Meara, S., Deshpande, S. ve Speak, K. (2013). Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6, CD009110.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009110.pub3>

Dwivedi, C., Pandey, H., Pandey, A. C., Patil, S., Ramteke, P. W., Laux, P., Luch, A. ve Singh, A. V. (2019). In Vivo Biocompatibility of Electrospun Biodegradable Dual Carrier (Antibiotic + Groh Factor) in a Mouse Model-Implications for Rapid Wound Healing. *Pharmaceutics*, 11(4), 180.<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040180>

Elander, R. P. (2003). Industrial production of beta-lactam antibiotics. *Applied microbiology and biotechnology*, 61(5-6), 385–392.<https://doi.org/10.1007/s00253-003-1274-y>

Elsayyad, N., Salama, A. ve Noshi, S. (2020). Concurrent tissue engineering and infection prophylaxis utilising stable dual action amoxicillin loaded scaffolds. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101788.<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101788>

El-Schich, Z., Zhang, Y., Feith, M., Beyer, S., Sternbæk, L., Ohlsson, L., Stollenwerk, M. ve Wingren, A. G. (2020). Molecularly imprinted polymers in biological applications. *BioTechniques*, 69(6), 406–419.<https://doi.org/10.2144/btn-2020-0091>

Elsner, J. J. ve Zilberman, M. (2009). Antibiotic-eluting bioresorbable composite fibers for wound healing applications: microstructure, drug delivery and mechanical

properties. *Acta biomaterialia*, 5(8), 2872–2883. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.04.007>

Esposito, A. R., Lucchesi, C., Ferreira, B. M. ve Duek, E. A. (2007). Study of vero cells/PLGA interaction after surface modification by oxygen plasma. *Matéria (Rio de Janeiro)*, 12(1), 164-172. <https://doi.org/10.1590/S1517-70762007000100021>

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2010, 22 Kasım). Amoxicillin: Rationale for the EUCAST Clinical Breakpoints, Version 1.0. https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/

Fallah-Darrehchi, M., Zahedi, P., Safarian, S., Ghaffari-Bohlouli, P. ve Aeinehvand, R. (2021). Conductive conduit based on electrospun poly (l-lactide-co-D, l-lactide) nanofibers containing 4-aminopyridine-loaded molecularly imprinted poly (methacrylic acid) nanoparticles used for peripheral nerve regeneration. *International journal of biological macromolecules*, 190, 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.009>

Fernandez, M. C., Gottlieb, M. ve Menitove, J. E. (1992). Blood transfusion and postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion*, 32(4), 318–322. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1992.32492263444.x>

Fletcher, J. (2003). Using film dressings. *Nursing times*, 99(25), 57.

Fox, S.C. (2014). *Remington Education: Pharmaceuticals* (1. baskı). Pharmaceutical Press.

Franz, M. G., Smith, P. D., Wachtel, T. L., Wright, T. E., Kuhn, M. A., Ko, F. ve Robson, M. C. (2001). Fascial incisions heal faster than skin: a new model of abdominal wall repair. *Surgery*, 129(2), 203–208. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.110220>

Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M. ve Axelsson, A. (2011). The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems--a review. *International journal of pharmaceutics*, 415(1-2), 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.049>

Furtos, G., Rivero, G., Rapuntean, S. ve Abraham, G. A. (2017). Amoxicillin-loaded electrospun nanocomposite membranes for dental applications. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 105(5), 966–976. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33629>

Gálico, D. A., Guerra, R. B., de Oliveira Legendre, A., Schnitzler, E., Mendes, R. A. ve Bannach, G. (2013). Solid state thermal and spectroscopic studies on the antibiotic amoxicillin trihydrate. *Brazilian Journal of Thermal Analysis*, 2(1), 45–49. <http://dx.doi.org/10.18362/bjta.v2i1.10>

Ghimire, C.S., Cerniglia, C. & Ritter, L. (2011, November, 8-17). *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. The seventy-fifth meeting of

the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization, Rome, Italy.

Ghomi, R.E., Khalili, S., Khorasani, N.S., Neisiany, E.R. ve Ramakrishna, S. (2019), Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136, 47738. <https://doi.org/10.1002/app.47738>

Ghaffari-Bohlouli, P., Zahedi, P. ve Shahrousvand, M. (2020). Enhanced osteogenesis using poly (l-lactide-co-d, l-lactide)/poly (acrylic acid) nanofibrous scaffolds in presence of dexamethasone-loaded molecularly imprinted polymer nanoparticles. *International journal of biological macromolecules*, 165(Pt B), 2363–2377. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.078>

Gist, S., Tio-Matos, I., Falzgraf, S., Cameron, S. ve Beebe, M. (2009). Wound care in the geriatric client. *Clinical interventions in aging*, 4, 269–287. <https://doi.org/10.2147/cia.s4726>

Glomme, A., März, J. ve Dressman, J. B. (2005). Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/jps.20212>

Grice, E.A., Kong, H.H., Conlan, S., Deming, C.B., Davis, J., Young, A.C., Bouffard, G.G., Blakesley, R.W., Murray, P.R., Green, E.D., Turner, M.L. ve Segre, J.A. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 324(5931), 1190–1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>

Guarino, V., Cruz-Maya, I., Altobelli, R., Abdul Khodir, W. K., Ambrosio, L., Alvarez Pérez, M. A. ve Flores, A. A. (2017). Electrospun polycaprolactone nanofibres decorated by drug loaded chitosan nano-reservoirs for antibacterial treatments. *Nanotechnology*, 28(50), 505103. <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6528/aa9542>

Gupta, P. ve Purwar, R. (2020). Electrospun pH responsive poly (acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel nanofibrous mats for drug delivery. *Journal of Polymer Research*, 27,296. <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02236-9>

Haider, S., Al-Zeghayer, Y., Ahmed Ali, F. A., Haider, A., Mahmood, A., Al-Masry, W. A., Imran, M. ve Aijaz, M. O. (2013). Highly aligned narrow diameter chitosan electrospun nanofibers. *Journal of Polymer Research*, 20(105), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s10965-013-0105-9>

Hamdan, S., Pastar, I., Drakulich, S., Dikici, E., Tomic-Canic, M., Deo, S. ve Daunert, S. (2017). Nanotechnology-Driven Therapeutic Interventions in Wound Healing: Potential Uses and Applications. *ACS central science*, 3(3), 163–175. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00371>

Hanson, P. G., Standridge, J., Jarrett, F. ve Maki, D. G. (1977). Freshwater wound infection due to *Aeromonas hydrophila*. *JAMA*, 238(10), 1053–1054.

Haupt, K. (2003). Molecularly imprinted polymers: the next generation. *Analytical chemistry*, 75(17), 376A–383A. <https://doi.org/10.1021/ac031385h>

Haupt, K., Linares, A. V., Bompart, M. ve Bui, B. T. (2012). Molecularly imprinted polymers. *Topics in current chemistry*, 325, 1–28. https://doi.org/10.1007/128_2011_307

Hendriks, F. M., Brokken, D., Oomens, C. W., Bader, D. L. ve Baaijens, F. P. (2006). The relative contributions of different skin layers to the mechanical behavior of human skin in vivo using suction experiments. *Medical engineering & physics*, 28(3), 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2005.07.001>

Herrera-Chacón, A., Cetó, X. ve Del Valle, M. (2021). Molecularly imprinted polymers- towards electrochemical sensors and electronic tongues. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03313-8>

Heyer, K., Augustin, M., Protz, K., Herberger, K., Spehr, C. ve Rustenbach, S. J. (2013). Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 226(2), 172–184. <https://doi.org/10.1159/000348331>

Hickey, M. B., Peterson, M. L., Manas, E. S., Alvarez, J., Haeffner, F. ve Almarsson, O. (2007). Hydrates and solid-state reactivity: a survey of beta-lactam antibiotics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(5), 1090–1099. <https://doi.org/10.1002/jps.20919>

Hiratani, H., Fujiwara, A., Tamiya, Y., Mizutani, Y. ve Alvarez-Lorenzo, C. (2005). Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contactlenses. *Biomaterials*, 26(11), 1293–1298. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.04.030>

Homaeigohar, S. ve Boccaccini, A. R. (2020). Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings. *Acta biomaterialia*, 107, 25–49. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.022>

Homsirikamol, C., Sunsandee, N., Pancharoen, U. ve Nootong, K. (2016). Synergistic extraction of amoxicillin from aqueous solution by using binary mixtures of Aliquat 336, D2EHPA and TBP. *Separation and Purification Technology*, 162, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2016.02.003>

Hong, K.H., Woo, S.H. ve Kang, T.J. (2012). In vitro degradation and drug- release behavior of electrospun, fibrous webs of poly(lactic-co- glycolic acid). *Journal of Applied Polymer Science*, 124(1), 209–14. <https://doi.org/10.1002/APP.33357>

Hoover, J. E ve Osol, A. (Ed). (1975). *Remington's pharmaceutical sciences* (15. Baskı). Easton (Pa.): Mack.

Hopper, G. P., Deakin, A. H., Crane, E. O. ve Clarke, J. V. (2012). Enhancing patient recovery following lower limb arthroplasty with a modern wound dressing: a

prospective, comparative audit. *Journal of wound care*, 21(4), 200–203. <https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.4.200>

Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A. ve Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>

Hudson, D. A., Knottenbelt, J. D. ve Krige, J. E. (1992). Closed degloving injuries: results following conservative surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 89(5), 853–855. <https://doi.org/10.1097/00006534-199205000-00013>

Ibrahim, H. M. ve Klingner, A. (2020). A review on electrospun polymeric nanofibers: Production parameters and potential applications. *Polymer Testing*, 90, 106647. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2020.106647>

Imran, D., Sassoon, E. ve Lewis, D. (2004). Protection of dressings and wounds by cling film. *Plastic and reconstructive surgery*, 113(3), 1093–1094. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000107737.67371.d7>

Jafari, A., Amirsadeghi, A., Hassanajili, S. ve Azarpira, N. (2020). Bioactive antibacterial bilayer PCL/gelatin nanofibrous scaffold promotes full-thickness wound healing. *International journal of pharmaceutics*, 583, 119413. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119413>

Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M. ve Zamani, M. (2011). Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *International journal of nanomedicine*, 6, 993–1003. <https://doi.org/10.2147/IJN.S17595>

Jiang, S., Ma, B. C., Huang, W., Kaltbeitzel, A., Kizisavas, G., Crespy, D., Zhang, K. ve Landfester, K. (2018). Visible light active nanofibrous membrane for antibacterial wound dressing. *Nanoscale Horizons*, 3(4), 439-446. <https://doi.org/10.1039/C8NH00021B>

Jones, V., Grey, J. E. ve Harding, K. G. (2006). Wound dressings. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 332(7544), 777–780. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7544.777>

Kamble, P., Sadarani, B., Majumdar, A. ve Bhullar, S. (2017). Nanofiber based drug delivery systems for skin: A promising therapeutic approach. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.003>

Kanani, A.G. ve Bahrami, S.H. (2010). Review on Electrospun Nanofibers Scaffold and Biomedical Applications. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 24(2), 93-115.

Kataria, K., Gupta, A., Rath, G., Mathur, R. B. ve Dhakate, S. R. (2014). In vivo wound healing performance of drug loaded electrospun composite nanofibers transdermal patch. *International journal of pharmaceutics*, 469(1), 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.047>

Kaur, S. P., Rao, R. ve Nanda, S. (2011). Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 30-37.

Kendrick, J. H., Casali, R. E., Lang, N. P. ve Read, R. C. (1982). The complicated septic abdominal wound. *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 117(4), 464–468. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1982.01380280048010>

Ker-Woon, C., Ghafar, N.A., Kien Hui, C., Yusof, Y.A.M. ve Ngah, W.Z.W. (2015). The effects of acacia honey on in vitro corneal abrasion wound healing model. *BMC Cell Biology*, 16, 2. <https://doi.org/10.1186/s12860-015-0053-9>

Kiatyongchai, T., Wongsasulak, S. ve Yoovidhya, T. (2014). Coaxial electrospinning and release characteristics of cellulose acetate–gelatin blend encapsulating a model drug. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(8), 40167. <https://doi.org/10.1002/app.40167>

Kim, H. ve Burgess, D. J. (2002). Effect of drug stability on the analysis of release data from controlled release microspheres. *Journal of microencapsulation*, 19(5), 631–640. <https://doi.org/10.1080/02652040210140698>

Kishore J. (2012). Isolation, identification & characterization of *Proteus penneri*--a missed rare pathogen. *The Indian journal of medical research*, 135(3), 341–345.

Kokubo, T. ve Takadama, H. (2006). How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, 27(15), 2907–2915. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.017>

Komiyama, M., Takeuchi, T., Mukawa, T. ve Asanuma, H. (2004). Fundamentals of Molecular Imprinting. M. Komiyama (Ed.), *Molecular Imprinting: From Fundamentals to Applications* (1. Baskı, s. 9-19) içinde. Wiley-VCH Press.

Koudehi, M.F. ve Zibaseresht, R. (2020). Synthesis of molecularly imprinted polymer nanoparticles containing gentamicin drug as wound dressing based polyvinyl alcohol/gelatin nanofiber. *Materials Technology*, 35(1), 21-30. <https://doi.org/10.1080/10667857.2019.1649888>

Kurochkina, V. B., Sklyarenko, A. V., Satarova, J. E. ve Yarotsky, S. V. (2011). Ionization constants and solubility of compounds involved in enzymatic synthesis of aminopenicillins and aminocephalosporins. *Bioprocess and biosystems engineering*, 34(9), 1103–1117. <https://doi.org/10.1007/s00449-011-0560-9>

Kus, K.J.B. ve Ruiz, E.S. (2020). Wound Dressings – A Practical Review. *Current Dermatology Reports*, 9, 298–308.<https://doi.org/10.1007/s13671-020-00319-w>

Langer R. ve Peppas N. (2006). Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review. *Journal of Macromolecular Science Part C*, 23(1), 61–126.<https://doi.org/10.1080/07366578308079439>

Langer, R. (1980). Invited review polymeric delivery systems for controlled drug release. *Chemical Engineering Communications*, 6(1-3), 1–48.<https://doi.org/10.1080/00986448008912519>

Lee, M. J., Pottinger, P. S., Butler-Wu, S., Bumgarner, R. E., Russ, S. M. ve Matsen, F. A., 3rd (2014). Propionibacterium persists in the skin despite standard surgical preparation. *The Journal of bone and joint surgery*, 96(17), 1447–1450.<https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01474>

Lee, S. H., Mok, H., Lee, Y. ve Park, T. G. (2011). Self-assembled siRNA-PLGA conjugate micelles for gene silencing. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 152(1), 152–158.<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.12.007>

Lemnaru Popa, G. M., Trușcă, R. D., Ilie, C. I., Țiplea, R. E., Fica, D., Oprea, O., Stoica-Guzun, A., Fica, A. ve Dițu, L. M. (2020). Antibacterial Activity of Bacterial Cellulose Loaded with Bacitracin and Amoxicillin: In Vitro Studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(18), 4069.<https://doi.org/10.3390/molecules25184069>

Li, J., Chen, J. ve Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 9–18.<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>

Li, Q., Guan, L., Hong, W., Liu, J. ve Xing, G. (2013). Preparation and Research of Electrospinning Chitosan Nanofiber Sustained-Release Carrier. *Integrated Ferroelectrics*, 144(1), 48-55.<https://doi.org/10.1080/10584587.2013.787235>

Li, W., Li, J., Gao, J., Li, B., Xia, Y., Meng, Y., Yu, Y., Chen, H., Dai, J., Wang, H. ve Guo, Y. (2011). The fine-tuning of thermosensitive and degradable polymer micelles for enhancing intracellular uptake and drug release in tumors. *Biomaterials*, 32(15), 3832–3844.<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.075>

Lin, C. C. ve Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 58(12-13), 1379–1408.<https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.004>

Liu, H., Lei, X., Zhai, Y. ve Li, L. (2012). Electrospun Nanofiber Membranes Containing Molecularly Imprinted Polymer (MIP) for Rhodamine B (RhB). *Advances*

in *Chemical Engineering and Science*, 2, 266-274. <http://dx.doi.org/10.4236/aces.2012.22031>

Liu, H., Ding, X., Zhou, G., Li, P., Wei, X. ve Fan, Y. (2013). Electrospinning of nanofibers for tissue engineering applications. *Journal of Nanomaterials*, Article ID 495708. <https://doi.org/10.1155/2013/495708>

Liu, T., Liu, H., Wu, Z., Chen, T., Zhou, L., Liang, Y., Ke, B., Huang, H., Jiang, Z., Xie, M. ve Wu, T. (2014). The use of poly(methacrylic acid) nanogel to control the release of amoxycillin with lower cytotoxicity. *Materials science & engineering: C*, 43, 622–629. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.067>

Liu, Z., Zhu, X. ve Tang, R. (2020). Electrospun Scaffold with Sustained Antibacterial and Tissue-Matched Mechanical Properties for Potential Application as Functional Mesh. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 4991-5004. <https://doi.org/10.2147/IJN.S248970>

Lofgreen, J.E. ve Ozin, G.A. (2014). Controlling morphology and porosity to improve performance of molecularly imprinted sol–gel silica. *Chemical Society Reviews*, 43(3), 911-933. <https://doi.org/10.1039/c3cs60276a>

Long, J., Nand, A. V., Bunt, C. ve Seyfoddin, A. (2019). Controlled release of dexamethasone from poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Pharmaceutical development and technology*, 24(7), 839–848. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1602632>

Lowe, A., Bills, J., Verma, R., Lavery, L., Davis, K. ve Balkus, K. J., Jr (2015). Electrospun nitric oxide releasing bandage with enhanced wound healing. *Acta biomaterialia*, 13, 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.11.032>

Lu, J., Yang, M., Zhan, M., Xu, X., Yue, J. ve Xu, T. (2017). Antibiotics for treating infected burn wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(7), CD012084. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012084.pub2>

Luliński, P. (2017). Molecularly imprinted polymers based drug delivery devices: a way to application in modern pharmacotherapy. A review. *Materials science and engineering: C*, 76, 1344–1353. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.138>

Ma, Z., Kotaki, M., Yong, T., He, W. ve Ramakrishna, S. (2005). Surface engineering of electrospun polyethylene terephthalate (PET) nanofibers towards development of a new material for blood vessel engineering. *Biomaterials*, 26(15), 2527–2536. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.07.026>

Mabrouk, M., Mostafa, A. A., Oudadesse, H., Mahmoud, A. A., Gaafar, A. M. ve El-Gohary, M. I. (2013). Fabrication, characterization and drug release of ciprofloxacin loaded porous polyvinyl alcohol/bioactive glass scaffold for controlled drug delivery. *Bioceram. Dev. Appl.*, 1(1), 2-5. <http://dx.doi.org/10.4172/2090-5025.S1-009>

Macha, J.I., Muna, M.M. ve Magere, J.L. (2018). In vitro study and characterization of cotton fabric PLA composite as a slow antibiotic delivery device for biomedical applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 172–177.<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.10.005>

Maretschek, S., Greiner, A. ve Kissel, T. (2008). Electrospun biodegradable nanofiber nonwovens for controlled release of proteins. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 127(2), 180–187.<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.01.011>

Marks, J. ve Ribeiro, D. (1983). Silicone foam dressings. *Nursing times*, 79(19), 58–60.

Maver, T., Hribernik, S., Mohan, T., Smrke, D. M., Maver, U. ve Stana-Kleinschek, K. (2015). Functional wound dressing materials with highly tunable drug release properties. *RSC advances*, 5(95), 77873–77884.
<https://doi.org/10.1039/C5RA11972C>

McManus, M. C., Boland, E. D., Koo, H. P., Barnes, C. P., Pawlowski, K. J., Wnek, G. E., Simpson, D. G. ve Bowlin, G. L. (2006). Mechanical properties of electrospun fibrinogen structures. *Acta biomaterialia*, 2(1), 19–28.<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2005.09.008>

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) (2018, 24 Mart). Public assessment report; amoxicillin 250mg, 500mg capsules. Vol PL 17907/0220-1.<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/2762306883b6b7ff749aae4679025b7fc8e09638>

Megelski, S., Stephens, J. S., Chase, D. B. ve Rabolt, J. F. (2002). Micro-and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules*, 35(22), 8456–8466. <https://doi.org/10.1021/ma020444a>

Min, K. H., Kim, J. H., Bae, S. M., Shin, H., Kim, M. S., Park, S., Lee, H., Park, R. W., Kim, I. S., Kim, K., Kwon, I. C., Jeong, S. Y. ve Lee, D. S. (2010). Tumoral acidic pH-responsive MPEG-poly(beta-amino ester) polymeric micelles for cancer targeting therapy. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 144(2), 259–266.<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.02.024>

Moet, G. J., Jones, R. N., Biedenbach, D. J., Stilwell, M. G. ve Fritsche, T. R. (2007). Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 57(1), 7–13.<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.05.009>

Moffat, A.C., Osselton, M.D. ve Widdop, B. (Ed). (2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Pharmaceutical Press: London.

Mollo, A. R. ve Corrigan, O. I. (2002). An investigation of the mechanism of release of the amphoteric drug amoxycillin from poly(D,L-lactide-co-glycolide) matrices. *Pharmaceutical development and technology*, 7(3), 333–343. <https://doi.org/10.1081/pdt-120005730>

Moore, Z. E. ve Webster, J. (2013). Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8, CD009362. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009362.pub2>

Moreno-Bondi, M. C., Benito-Peña, M. E., Urraca, J. L. ve Orellana, G. (2012). Immuno-like assays and biomimetic microchips. *Topics in current chemistry*, 325, 111–164. https://doi.org/10.1007/128_2010_94

Morgado, P. I., Aguiar-Ricardo, A. ve Correia, I. J. (2015). Asymmetric membranes as ideal wound dressings: An overview on production methods, structure, properties and performance relationship. *Journal of Membrane Science*, 490, 139-151. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2015.04.064>

Muangman, P., Pundee, C., Opananon, S. ve Muangman, S. (2010). A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *International wound journal*, 7(4), 271–276. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2010.00690.x>

Mudalige, T., Qu, H., Van Haute, D., Ansar, S. M., Paredes, A. ve Ingle, T. (2019). Characterization of nanomaterials: Tools and challenges. *Nanomaterials for food applications*, 313-353. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814130-4.00011-7>

Murphy, P. S. ve Evans, G. R. (2012). Advances in wound healing: a review of current wound healing products. *Plastic surgery international*, 190436. <https://doi.org/10.1155/2012/190436>

Nagaich, U. ve Gulati, N. (2016). Nanostructured lipid carriers (NLC) based controlled release topical gel of clobetasol propionate: design and in vivo characterization. *Drug delivery and translational research*, 6(3), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0291-1>

Najar Peerayeh, S., Jazayeri Moghadas, A. ve Behmanesh, M. (2016). Prevalence of Virulence-Related Determinants in Clinical Isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Jundishapur journal of microbiology*, 9(8), e30593. <https://doi.org/10.5812/jjm.30593>

National Institutes of Health (2015). PubChem Compound Summary for CID 62883, Amoxicillin Trihydrate. Retrieved August 28, 2021 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amoxicillin_trihydrate#section=Top

Negut, I., Grumezescu, V. ve Grumezescu, A. M. (2018). Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(9), 2392. <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>

Nestora, S. (2017). *Molecularly imprinted polymers as selective sorbents for recognition in complex aqueous samples* (Doctoral dissertation, Université de Technologie de Compiègne). <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01587767>.

Occhiutto, M. L., Maranhão, R. C., Costa, V. P. ve Konstas, A. G. (2020). Nanotechnology for Medical and Surgical Glaucoma Therapy-A Review. *Advances in therapy*, 37(1), 155–199. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01163-6>

O'Hara, T., Dunne, A., Butler, J. ve Devane, J. (1998). A REVIEW OF METHODS USED TO COMPARE DISSOLUTION PROFILE DATA. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1(5), 214-223. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(98\)00053-4](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(98)00053-4)

Ojah, N., Borah, R., Ahmed, G. A., Mandal, M. ve Choudhury, A. J. (2020). Surface modification of electrospun silk/AMOX/PVA nanofibers by dielectric barrier discharge plasma: physiochemical properties, drug delivery and in-vitro biocompatibility. *Progress in biomaterials*, 9(4), 219–237. <https://doi.org/10.1007/s40204-020-00144-1>

Ojah, N., Saikia, D., Gogoi, D., Baishya, P., Ahmed, G.A., Ramteke, A. ve Choudhury, A.J. (2019). Surface modification of core-shell silk/PVA nanofibers by oxygen dielectric barrier discharge plasma: Studies of physico-chemical properties and drug release behavior. *Applied Surface Science*, 475, 219-229. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.12.270>

Ortines, R.V., Cheng, L., Cohen, T.S., Gami, A., Dillen, C.A., Ashbaugh, A.G., Miller, R.J., Wang, Y., Tkaczyk, C., Sellman, B.R. ve Miller, L.S. (2017). Anti-alpha-toxin immunoprophylaxis reduces disease severity against a *Staphylococcus aureus* full-thickness skin wound infection in immunocompetent and diabetic mice. *The Journal of Immunology*, 198 (1), 77.20.

Pakolpakçıl, A., Osman, B., Özer, E. T., Şahan, Y., Becerir, B., Göktalay, G. ve Karaca, E. (2020). Halochromic composite nanofibrous mat for wound healing monitoring. *Materials Research Express*, 6(12), 1250c3.

Pakolpakçıl, A., Osman, B., Göktalay, G., Özer, E. T., Şahan, Y., Becerir, B. ve Karaca, E. (2021). Design and in vivo evaluation of alginate-based pH-sensing electrospun wound dressing containing anthocyanins. *Journal of Polymer Research*, 28(2), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02400-1>

Payne, W. G., Salas, R. E., Ko, F., Naidu, D. K., Donate, G., Wright, T. E. ve Robson, M. C. (2008). Enzymatic debriding agents are safe in wounds with high bacterial bioburdens and stimulate healing. *Eplasty*, 8, e17.

Pillay, V., Dott, C., Choonara, Y. E., Tyagi, C., Tomar, L., Kumar, P., du Toit L.C. ve Ndesendo, V. M. (2013). A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials*, 789289. <https://doi.org/10.1155/2013/789289>

Piperno, S., Tse Sum Bui, B., Haupt, K. ve Gheber, L. A. (2011). Immobilization of molecularly imprinted polymer nanoparticles in electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers. *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*, 27(5), 1547–1550. <https://doi.org/10.1021/la1041234>

Polyakov, M.V. (1931). Adsorption properties and structure of silica gel. *Zhurnal Fizieskoj Khimii*, 2, 799–805.

Pratama, K. F., Manik, M., Rahayu, D. ve Hasanah, A. N. (2020). Effect of the Molecularly Imprinted Polymer Component Ratio on Analytical Performance. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 68(11), 1013–1024. <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00551>

Qu, J., Zhao, X., Liang, Y., Xu, Y., Ma, P. ve Guo, B. (2019). Degradable conductive injectable hydrogels as novel antibacterial, anti-oxidant wound dressings for wound healing. *Chemical Engineering Journal*, 362, 548–560. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.01.028>

Queen, D., Gaylor, J. D., Evans, J. H., Courtney, J. M. ve Reid, W. H. (1987). The preclinical evaluation of the water vapour transmission rate through burn wound dressings. *Biomaterials*, 8(5), 367–371. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(87\)90007-x](https://doi.org/10.1016/0142-9612(87)90007-x)

Queen, D., Orsted, H., Sanada, H. ve Sussman, G. (2004). A dressing history. *International Wound Journal*, 1(1), 59–77. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2004.0009.x>

Reddy, S.M., Phan, Q.T., El-Sharif, H., Govada, L., Stevenson, D. ve Chayen, N.E. (2012). Protein crystallization and biosensor applications of hydrogel-based molecularly imprinted polymers. *Biomacromolecules*, 13(12), 3959–3965. <https://doi.org/10.1021/bm301189f>

Regev, A., Weinberger, M., Fishman, M., Samra, Z. ve Pitlik, S. D. (1998). Necrotizing fasciitis caused by *Staphylococcus aureus*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 17(2), 101–103. <https://doi.org/10.1007/BF01682164>

Rho, K. S., Jeong, L., Lee, G., Seo, B. M., Park, Y. J., Hong, S. D., Roh, S., Cho, J. J., Park, W. H. ve Min, B. M. (2006). Electrospinning of collagen nanofibers: effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing. *Biomaterials*, 27(8), 1452–1461. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.08.004>

Rodríguez, G., Ortégón, M., Camargo, D. ve Orozco, L. C. (1997). Iatrogenic Mycobacterium abscessus infection: histopathology of 71 patients. *The British journal of dermatology*, 137(2), 214–218. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.18081891.x>

Roh, D. H., Kang, S. Y., Kim, J. Y., Kwon, Y. B., Young Kweon, H., Lee, K. G., Park, Y. H., Baek, R. M., Heo, C. Y., Choe, J. ve Lee, J. H. (2006). Wound healing effect of silk fibroin/alginate-blended sponge in full thickness skin defect of rat. *Journal of materials science: Materials in medicine*, 17(6), 547–552. <https://doi.org/10.1007/s10856-006-8938-y>

Rossi, S., Vigani, B., Puccio, A., Bonferoni, M. C., Sandri, G. ve Ferrari, F. (2017). Chitosan Ascorbate Nanoparticles for the Vaginal Delivery of Antibiotic Drugs in Atrophic Vaginitis. *Marine drugs*, 15(10), 319. <https://doi.org/10.3390/md15100319>

Rubin, J. E., Ball, K. R. ve Chirino-Trejo, M. (2011). Antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus and Staphylococcus pseudintermedius isolated from various animals. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 52(2), 153–157.

Sedlarik, K. M. (1994). Moderne Wundauflagen. Teil 5: Schaumstoffverbände [Modern wound dressings. 5: Foam dressings]. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung*, 88(2), 141–143.

Selvan, N., Shanmugarajan, T. ve Uppuluri, V.N. (2020). Hydrogel based scaffolding polymeric biomaterials: Approaches towards skin tissue regeneration. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101456. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101456>

Sepahi, S., Kalae, M., Mazinani, S., Abdouss, M. ve Hosseini, S.M. (2021). Introducing electrospun polylactic acid incorporating etched halloysite nanotubes as a new nanofibrous web for controlled release of Amoxicillin. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 11, 245–258. <https://doi.org/10.1007/s40097-020-00362-w>

Shah, S.S., Cha, Y. ve Pitt, C.G. (1992). Poly (glycolic acid-co-dl-lactic acid): diffusion or degradation controlled drug delivery? *Journal of Controlled Release*, 18(3), 261–70. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(92\)90171-M](https://doi.org/10.1016/0168-3659(92)90171-M)

Shahhet, L., Alraghban, D. ve Chehna, D. (2011). Improvement of the physicochemical properties of amoxicillin trihydrate powder by recrystallization at different pH values. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 92–100.

Shea, K.J. ve Sassaki, D.Y. (1989). On the control of microenvironment shape of functionalized network polymers prepared by template polymerization. *Journal of the American Chemical Society*, 111(9), 3442–3444. <https://doi.org/10.1021/ja00191a059>

- Siegel, R.A. ve Rathbone, M.J. (2012). Overview of controlled release mechanisms. J. Siepmann (Ed.), *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery* (1. baskı, s. 21-22) içinde. Springer.<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9>
- Sill, T. J. ve von Recum, H. A. (2008). Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*, 29(13), 1989–2006.<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.011>
- Silvola, H., Tala, P. ve Orko, R. (1967). Skin Bacteriology and Surgical Wound Infection. *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1(1), 61–63.<https://doi.org/10.3109/14017436709131843>
- Singh, B. ve Kumar, A. (2020). Graft and crosslinked polymerization of polysaccharide gum to form hydrogel wound dressings for drug delivery applications. *Carbohydrate Research*, 489, 107949.<https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107949>
- Sjövall, J., Alván, G. ve Westerlund, D. (1985). Dose-dependent absorption of amoxycillin and bacampicillin. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 38(3), 241–250.<https://doi.org/10.1038/clpt.1985.166>
- Sofokleous, P., Stride, E. ve Edirisinghe, M. (2013). Preparation, characterization, and release of amoxicillin from electrospun fibrous wound dressing patches. *Pharmaceutical research*, 30(7), 1926–1938.<https://doi.org/10.1007/s11095-013-1035-2>
- Son, G.H., Lee, B.J., ve Cho, C.W. (2017). Mechanisms of drug release from advanced drug formulations such as polymeric-based drug-delivery systems and lipid nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 47, 287–296.<https://doi.org/10.1007/s40005-017-0320-1>
- Song, M., Li, N., Sun, S., Tiedt, L. R., Liebenberg, W. ve de Villiers, M. M. (2005). Effect of viscosity and concentration of wall former, emulsifier and pore-inducer on the properties of amoxicillin microcapsules prepared by emulsion solvent evaporation. *IL Farmaco*, 60(3), 261–267.<https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.11.009>
- Spasova, M., Manolova, N., Paneva, D., Mincheva, R., Dubois, P., Rashkov, I., Maximova, V. ve Danchev, D. (2010). Polylactide stereocomplex-based electrospun materials possessing surface with antibacterial and hemostatic properties. *Biomacromolecules*, 11(1), 151–159.<https://doi.org/10.1021/bm901016y>
- Stojadinovic, O., Brem, H., Vouthounis, C., Lee, B., Fallon, J., Stallcup, M., Merchant, A., Galiano, R. D. ve Tomic-Canic, M. (2005). Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *The American journal of pathology*, 167(1), 59–69.[https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)62953-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)62953-7)

Su, S. ve Kang, P. M. (2020). Systemic review of biodegradable nanomaterials in nanomedicine. *Nanomaterials*, 10(4), 656. <https://doi.org/10.3390/nano10040656>

Suganya, S., Senthil Ram, T., Lakshmi, B.S. ve Giridev, V.R. (2011), Herbal drug incorporated antibacterial nanofibrous mat fabricated by electrospinning: An excellent matrix for wound dressings. *Journal of Applied Polymer Science*, 121(5), 2893-2899. <https://doi.org/10.1002/app.33915>

Sun, B., Long, Y. Z., Zhang, H. D., Li, M. M., Duvail, J. L., Jiang, X. Y. ve Yin, H. L. (2014). Advances in three-dimensional nanofibrous macrostructures via electrospinning. *Progress in Polymer Science*, 39(5), 862-890. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.06.002>

Sutherland, R., Croydon, E. A. ve Rolinson, G. N. (1972). Amoxycillin: a new semi-synthetic penicillin. *British medical journal*, 3(5817), 13–16. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5817.13>

Sweetman, S.C. (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press.

Tang, Y., Chen, L., Zhao, K., Wu, Z., Wang, Y. ve Tan, Q. (2016). Fabrication of PLGA/HA (core)-collagen/amoxicillin (shell) nanofiber membranes through coaxial electrospinning for guided tissue regeneration. *Composites Science and Technology*, 125, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2016.02.005>

Thambavita, D., Galappatthy, P., Mannapperuma, U., Jayakody, L., Cristofolletti, R., Abrahamsson, B., Groot, D. W., Langguth, P., Mehta, M., Parr, A., Polli, J. E., Shah, V. P. ve Dressman, J. (2017). Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *Journal of pharmaceutical sciences*, 106(10), 2930–2945. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.068>

Therapeutic Systems Research Laboratories (TSRL), Inc (2014). Biopharmaceutical Classification System (BCS). Retrieved July 30, 2014 from <http://www.tsrlinc.com/resources/services/>

Thomas, A., Harding, K. G. ve Moore, K. (2000). Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor- α . *Biomaterials*, 21(17), 1797–1802. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00072-7](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00072-7)

Tohidi, S., Ghaee, A. ve Barzin, J. (2016). Preparation and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid)/chitosan electrospun membrane containing amoxicillin-loaded halloysite nanoclay. *Polymers for Advanced Technologies*, 27(8), 1020– 1028. <https://doi.org/10.1002/pat.3764>

Tra Thanh, N., Ho Hieu, M., Tran Minh Phuong, N., Do Bui Thuan, T., Nguyen Thi Thu, H., Thai, V. P., Do Minh, T., Nguyen Dai, H., Vo, V. T. ve Nguyen Thi, H. (2018). Optimization and characterization of electrospun polycaprolactone coated

with gelatin-silver nanoparticles for wound healing application. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 91, 318–329. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.039>

Tse Sum Bui, B. ve Haupt, K. (2010). Molecularly imprinted polymers: synthetic receptors in bioanalysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398 (6), 2481–2492. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4158-x>

Tsuji, A., Nakashima, E., Hamano, S. ve Yamana, T. (1978). Physicochemical properties of amphoteric beta-lactam antibiotics I: Stability, solubility, and dissolution behavior of amino penicillins as a function of pH. *Journal of pharmaceutical sciences*, 67(8), 1059–1066. <https://doi.org/10.1002/jps.2600670810>

Tsutsumi, M. ve Denda, M. (2007). Paradoxical effects of beta-estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. *The British journal of dermatology*, 157(4), 776–779. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08115.x>

Turiel, E. ve Martín-Esteban, A. (2010). Molecularly imprinted polymers for sample preparation: A review. *Analytica Chimica Acta*, 668 (2), 87–99. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.04.019>

Ullah, A., Azad, M.A.K., Sultana, R., Kabir, E.R., Latif, A.H.M.M. ve Hasnat, A. (2010). Pharmacokinetic Study of Amoxicillin Capsule in Healthy Bangladeshi Subjects using Urinary Excretion Data. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 53–59. <http://dx.doi.org/10.3329/dujps.v8i1.5336>

Unnithan, A. R., Barakat, N. A., Pichiah, P. B., Gnanasekaran, G., Nirmala, R., Cha, Y. S., Jung, C. H., El-Newehy, M. ve Kim, H. Y. (2012). Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl. *Carbohydrate polymers*, 90(4), 1786–1793. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.07.071>

Uzun, L. ve Turner, A. P. F. (2016). Molecularly-imprinted polymer sensors: realizing their potential. *Biosensors and Bioelectronics*, 76, 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.07.013>

Üstündağ Okur, N., Hökenek, N., Okur, M. E., Ayla, Ş., Yoltaş, A., Siafaka, P. I. ve Cevher, E. (2019). An alternative approach to wound healing field; new composite films from natural polymers for mupirocin dermal delivery. *Saudi pharmaceutical journal*, 27(5), 738–752. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.010>

Valarezo, E., Tammam, L., González, S., Malagón, O. ve Vittoria, V. (2013). Fabrication and sustained release properties of poly(ϵ -caprolactone) electrospun fibers loaded with layered double hydroxide nanoparticles intercalated with amoxicillin. *Applied Clay Science*, 72, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2012.12.006>

Valarezo, E., Tammaro, L., Malagón, O., González, S., Armijos, C. ve Vittoria, V. (2015). Fabrication and Characterization of Poly(lactic acid)/Poly(ϵ -caprolactone) Blend Electrospun Fibers Loaded with Amoxicillin for Tunable Delivering. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 15(6), 4706–4712. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9726>

Van Leen, M., Rondas, A., Neyens, J., Cutting, K. ve Schols, J. M. (2014). Influence of superabsorbent dressings on non-healing ulcers: a multicentre case series from the Netherlands and the UK. *Journal of wound care*, 23(11), 543–550. <https://doi.org/10.12968/jowc.2014.23.11.543>

Vashisth, P., Srivastava, A. K., Nagar, H., Raghuwanshi, N., Sharan, S., Nikhil, K., Pruthi, P. A., Singh, R. P., Roy, P. ve Pruthi, V. (2016). Drug functionalized microbial polysaccharide based nanofibers as transdermal substitute. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, 12(5), 1375–1385. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.01.019>

Verreck, G., Chun, I., Rosenblatt, J., Peeters, J., Dijck, A. V., Mensch, J., Noppe, M. ve Brewster, M. E. (2003). Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 92(3), 349–360. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(03\)00342-0](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(03)00342-0)

Von Burkersroda, F., Schedl, L. ve Göpferich, A. (2002). Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. *Biomaterials*, 23(21), 4221–4231. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00170-9](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00170-9)

Vowden, K. ve Vowden, P. (2017). Wound dressings: principles and practice. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 489-494. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.005>

Vuerstaek, J.D., Vainas, T., Wuite, J., Nelemans, P., Neumann, M.H. ve Veraart, J.C. (2006). State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (VAC) with modern wound dressings. *Journal of vascular surgery*, 44(5), 1029–1037. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.07.030>

Walker, H.M. (2012). *A preliminary study of the interaction of acidic and basic drugs using ethyl cellulose microspheres* (Master thesis, The University of Toledo). https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws_olink/r/1501/10?p10_etd_subid=55837&clear=10

Wang, N. X. ve von Recum, H. A. (2011). Affinity-based drug delivery. *Macromolecular bioscience*, 11(3), 321–332. <https://doi.org/10.1002/mabi.201000206>

Wang, S., Zheng, F., Huang, Y., Fang, Y., Shen, M., Zhu, M. ve Shi, X. (2012). Encapsulation of amoxicillin within laponite-doped poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibers: preparation, characterization, and antibacterial activity. *ACS applied materials & interfaces*, 4(11), 6393–6401. <https://doi.org/10.1021/am302130b>

Wang, T. ve Kumar, S. (2006). Electrospinning of polyacrylonitrile nanofibers. *Journal of applied polymer science*, 102(2), 1023-1029. <https://doi.org/10.1002/app.24123>

Wang, T., Turhan, M. ve Gunasekaran, S. (2004). Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan–poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Polymer International*, 53, 911-918. <https://doi.org/10.1002/pi.1461>

Wang, W., Lu, K. J., Yu, C. H., Huang, Q. L., & Du, Y. Z. (2019). Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0514-y>

Wang, Z., Shen, Y. ve Haapasalo, M. (2014). Dental materials with antibiofilm properties. *Dental materials*, 30(2), e1–e16. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.12.001>

Wannous, H., Lucas, Y. ve Treuillet, S. (2011). Enhanced Assessment of the Wound-Healing Process by Accurate Multiview Tissue Classification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(2), 315-326. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2077739>

Wulff, G. ve Sarhan, A. (1972). The Use of Polymers with Enzyme-Analogous Structures for the Resolution of Racemates. *Angewandte Chemie International Edition*, 11, 341-344.

Xu, Q. ve Czernuszka, J. T. (2008). Controlled release of amoxicillin from hydroxyapatite-coated poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 127(2), 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.01.017>

Yalkowsky, S.H., He, Y. ve Jain, P. (2010). *Handbook of Aqueous Solubility Data* (2.Baskı). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/EBK1439802458>

Yan, H. ve Row, K. (2006). Characteristic and synthetic approach of molecularly imprinted polymer. *International Journal of Molecular Sciences*, 7(5), 155-178. <https://doi.org/10.3390/i7050155>

Yañez, F., Chauhan, A., Concheiro, A. ve Alvarez-Lorenzo, C. (2011). Timolol-imprinted soft contact lenses: Influence of the template: Functional monomer ratio and the hydrogel thickness. *Journal of Applied Polymer Science*, 122(2), 1333-1340. <https://doi.org/10.1002/app.34022>

Yang, X., Li, L., Yang, D., Nie, J. ve Ma, G. (2020). Electrospun Core–Shell Fibrous 2D Scaffold with Biocompatible Poly(Glycerol Sebacate) and Poly-L-Lactic Acid for Wound Healing. *Advanced Fiber Materials*, 2, 105–117. <https://doi.org/10.1007/s42765-020-00027-x>

Yazidi, A., Atrous, M., Edi Soetaredjo, F., Sellaoui, L., Ismadji, S., Erto, A., Bonilla-Petriciolet, A., Luiz Dotto, G. ve Ben Lamine, A. (2020). Adsorption of amoxicillin and tetracycline on activated carbon prepared from durian shell in single and binary systems: experimental study and modeling analysis. *Chemical Engineering Journal*, 379(1), 122320. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122320>

Ye, L. ve Haupt, K. (2004). Molecularly imprinted polymers as antibody and receptor mimics for assays, sensors and drug discovery. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378 (8), 1887-1897. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2450-8>

Ye, S., Jiang, L., Wu, J., Su, C., Huang, C., Liu, X. ve Shao, W. (2018). Flexible Amoxicillin-Grafted Bacterial Cellulose Sponges for Wound Dressing: In Vitro and in Vivo Evaluation. *ACS applied materials & interfaces*, 10(6), 5862–5870. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b16680>

Yerra, A. ve Mamatha D. M. (2021). Antibiotic-based silk fibroin films for burn wound healing. *Polymers for Advanced Technologies*, 32(2), 861– 871. <https://doi.org/10.1002/pat.5137>

Yeşilova, E., Osman, B., Kara, A. ve Özer, E. T. (2018). Molecularly imprinted particle embedded composite cryogel for selective tetracycline adsorption. *Separation and Purification Technology*, 200, 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.02.002>

Yoshikawa, M., Tharpa, K. ve Dima, Ş. O. (2016). Molecularly Imprinted Membranes: Past, Present, and Future. *Chemical reviews*, 116(19), 11500–11528. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00098>

Yoshimatsu, K., Ye, L., Lindberg, J. ve Chronakis, I. S. (2008). Selective molecular adsorption using electrospun nanofiber affinity membranes. *Biosensors & bioelectronics*, 23(7), 1208–1215. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2007.12.002>

Yu, H., Chen, X., Cai, J., Ye, D., Wu, Y. ve Liu, P. (2019). Dual controlled release nanomicelle-in-nanofiber system for long-term antibacterial medical dressings. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*, 30(1), 64–76. <https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1549771>

Yu, K., Zhu, T., Wu, Y., Zhou, X., Yang, X., Wang, J., Fang, J., El-Hamshary, H., Al-Deyab, S. S. ve Mo, X. (2017). Incorporation of amoxicillin-loaded organic montmorillonite into poly(ester-urethane) urea nanofibers as a functional tissue engineering scaffold. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 151, 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.12.034>

Zahedi, P., Fallah-Darrehchi, M., Nadoushan, S.A., Aeinehvand, R., Bagheri, L. ve Najafi, M. (2017). Morphological, thermal and drug release studies of poly (methacrylic acid)-based molecularly imprinted polymer nanoparticles immobilized in electrospun poly (ϵ -caprolactone) nanofibers as dexamethasone delivery

system. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 34(7), 2110-2118. <https://doi.org/10.1007/s11814-017-0078-1>

Zaidi, S. A. (2016). Latest trends in molecular imprinted polymer based drug delivery systems. *RSC Advances*, 6(91), 88807–88819. <https://doi.org/10.1039/C6RA18911C>

Zaidi, S. A. (2016). Molecular imprinted polymers as drug delivery vehicles. *Drug delivery*, 23(7), 2262–2271. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.970297>

Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y. ve Sheng, J. (2005). Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European polymer journal*, 41(3), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.027>

Zhang, L., Guo, Y., Chi, Wh., Shi, Hg., Ren, Hq. ve Guo, Ty. (2014). Electrospun nanofibers containing p-nitrophenol imprinted nanoparticles for the hydrolysis of paraoxon. *Chinese Journal of Polymer Science*, 32, 1469–1478. <https://doi.org/10.1007/s10118-014-1530-x>

Zhang, X., Shi, X., Gautrot, J.E. ve Peijs, T. (2021). Nanoengineered electrospun fibers and their biomedical applications: a review. *Nanocomposites*, 7(1), 1-34. <https://doi.org/10.1080/20550324.2020.1857121>

Zhang, Y., Lim, C. T., Ramakrishna, S. ve Huang, Z. M. (2005). Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *Journal of materials science: materials in medicine*, 16(10), 933-946. <https://doi.org/10.1007/s10856-005-4428-x>

Zheng, F., Wang, S., Wen, S., Shen, M., Zhu, M. ve Shi, X. (2013). Characterization and antibacterial activity of amoxicillin-loaded electrospun nano-hydroxyapatite/poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers. *Biomaterials*, 34(4), 1402–1412. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.071>