

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ALLANTOİN İÇEREN ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKTE
POLİÜRETAN/POLİKAPROLAKTON TEMELLİ YARA ÖRTÜ
MALZEMELERİNİN ELEKTROSPİNNİNG YÖNTEMİ İLE
HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI**

AYŞE BAŞAK ÇAKMEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

ARALIK 2019

Tezin Başlığı: Allantoin İçeren Antibakteriyel zellikte Poliüretan/Polikaprolakton Temelli Yara rt Malzemelerinin Elektrosinning Yöntemi ile Hazırlanması ve Uygulanması

Tezi Hazırlayan: Ayşe Başak ÇAKMEN

Sınav Tarihi: 19.12.2019

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi yeleri (ilk isim jüri başkanı, ikinci isim tez danışmanı)

Prof. Dr.Fikret KARATAŞ

Fırat Üniversitesi

Prof. Dr. İsmet YILMAZ (Danışman)

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Burhan ATEŞ

İnönü Üniversitesi

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Kazım TÜRK

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Allantoin İçeren Antibakteriyel Özellikte Poliüretan/Polikaprolakton Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Elektrospinning Yöntemi ile Hazırlanması ve Uygulanması**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Ayşe Başak ÇAKMEN



Aileme...



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALLANTOİN İÇEREN ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKTE POLİÜRETAN/POLİKAPROLAKTON TEMELLİ YARA ÖRTÜ MALZEMELERİNİN ELEKTROSPİNNİNG YÖNTEMİ İLE HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI

Ayşe Başak ÇAKMEN

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

107 + xii sayfa

2019

Danışman: Prof. Dr. İsmet YILMAZ

Yara örtü materyallerinde istenilen temel özellikler, yaradaki nem düzeyini dengelemeli, gaz geçirgenliğine sahip olmalı, yarayı dış etkenlerden koruyan bir bariyer olmalı, biyoyumlu, biyobozunur, antibakteriyel, ulaşılabilir olmalı ve en önemlisi de yara iyileşmesini hızlandıran ekstra özellikler içermelidir. Bu çalışma kapsamında yara iyileşmesine katkı sağlayacak özellikleri üzerinde barındıran, allantoin içeren ve allantoin salınımına bağlı olarak yara iyileşmesi ve doku yenilenmesini hızlandıran, antibakteriyel özellikte yara örtü materyallerinin elektrospinning yöntemi ile üretilmesi amaçlanmıştır.

Bu tez kapsamında 3 farklı moleküler ağırlığa sahip trimetilolpropan etoksilat içeren poliüretan sentezlenmiştir. Sentezlenen poliüretanlara polikaprolakton eklenerek oluşturulan malzemeler FTIR, AFM, TGA, DTA ve DSC ile karakterize edilmiştir. Karakterizasyonu gerçekleşen polimerlere %1, %3, %5 oranlarında allantoin molekülü ve %1 gentamisin sülfat katkılanarak elektrospinning yöntemi ile yara örtü malzemesine dönüştürülmüştür. Bu aşamadan sonra hazırlanan yara örtü malzemelerinin morfolojik, mekanik mukavemet ve fleksibilite, biyobozunurluk, antibakteriyel, allantoin salınım düzeyi *invitro* biyoyumluluk ve hücre yapışma testleri gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, elde edilen TMPE temelli yara örtü malzemeleri yaklaşık 300 °C termal sıcaklığa dayanımlı ve kolay işlenebilir formdadır. Yara örtü malzemelerinin fiber çapları yaklaşık olarak 544 ± 180 , 1328 ± 349 , 1495 ± 492 nm şeklindedir. Yapılar esnek, homojen görünümlü olup mekanik kopma kuvveti yaklaşık 4,6 MPa civarındadır. Her bir yara örtü malzemesi 72 saat süre ile düzenli allantoin salınımı gerçekleştirmiş olup, gram negatif (-), gram pozitif (+) bakterilere karşı antibakteriyel özellik göstermektedir. Biyoyumlulukları grade 1 düzeyindedir. Sonuç olarak, hedeflenen çalışma ile TMPE temelli poliüretan/polikaprolakton kombinasyonlu, antibakteriyel ve allantoin içeren potansiyel yara örtü malzemeleri geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yara örtü malzemesi, poliüretan, polikaprolakton, allantoin, biyoyumluluk.

ABSTRACT

MASTER THESIS

PREPARATION AND APPLICATION OF ANTIBACTERIAL POLYURETHANE/POLYCAPROLACTONE BASED WOUND MATERIALS CONTAINING ALLANTOIN BY ELECTROSPINNING METHOD

Ayşe Başak ÇAKMEN

İNÖNÜ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

107 + xii pages

2019

Supervisor: Prof. Dr. İsmet YILMAZ

The basic properties required in wound dressings should balance the moisture level in the wound, have gas permeability, be a barrier to protect the wound from external factors, be biocompatible, biodegradable, antibacterial, accessible, and most importantly include extra properties that accelerate wound healing. The aim of this study is to produce antibacterial wound dressing materials which contain allantoin and accelerate wound healing and tissue regeneration due to allantoin release by electrospinning method.

In this thesis, polyurethane containing trimethylolpropane ethoxylate having 3 different molecular weights was synthesized. The materials formed by adding polycaprolactone to synthesized polyurethanes were characterized by FTIR, AFM, TGA, DTA and DSC. 1%, 3%, 5% allantoin molecules and 1% gentamicin sulphate were added to the polymers which were characterized and converted into wound dressing by electrospinning method. Morphological, mechanical strength and flexibility, biodegradability, antibacterial, allantoin release level, *in vitro* biocompatibility and cell adhesion tests of wound dressings prepared after this stage were performed. As a result, the obtained TMPE-based dressings are thermostable up to approximately 300 and are easily processable. Fiber diameters of the wound dressings are approximately 544 ± 180 , 1328 ± 349 , 1495 ± 492 nm. The structures are flexible, homogeneous and have mechanical properties of approximately 4,6 MPa. Each dressing material produced a regular release of allantoin for 72 hours and showed antibacterial properties against gram negative (-) and gram positive (+) bacteria. Their biocompatibility is around grade 1. As a result, with the targeted study, TMPE based polyurethane/polycaprolactone combination, potential wound dressings containing antibacterial and allantoin have been developed.

Keywords: Wound dressing material, polyurethane, polycaprolactone, allantoin, biocompatibility.

TEŞEKKÜR

Bu yola çıktığım andan itibaren hiçbir desteğini benden esirgemeyen engin bilgi ve tecrübesinin yanı sıra eşsiz akademik vizyonu sayesinde tezimin başlangıcından sonuna kadar öğrenme azmimi perçinleyen yüksek bir motivasyonla birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum çok değerli hocam, danışmanım Sayın Prof. Dr. İsmet YILMAZ'a

Her zaman ilgi ve desteğiyle yanımda olan bilimsel bilgi ve birikimiyle yoluma ışık tutan, farklı yaklaşım yollarını gösteren İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Turgay SEÇKİN'e

Tezimin birçok aşamasında katkılarıyla yer alan ve deneysel çalışmalarım bana bütün olanakları sağlayan, çıktığım akademik yolda benden yardımını ve desteğini hiç eksik etmeyen Sayın Prof. Dr. Burhan ATEŞ'e

Çalışmalarımı coşku ve heyecanla yürütmemi sağlayan, ihtiyaç duyduğum her an desteğini ve bilgilerini benden esirgemeyen, kapısını sonuna kadar açarak tezime büyük katkı sunan Sayın Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE'ye

Akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de sonsuz desteğiyle gelişmeme katkıda bulunan ilgi, öneri ve yardımlarını hiç esirgemeyen Dr. Ensar EREL'e

Bilimsel çalışmalarda beni her zaman destekleyen Öğr. Gör. Dr. İdil KARACA AÇARI'ya,

Çalışmalarım boyunca yardım, destek ve ilgileriyle her an yanımda olan laboratuvar arkadaşlarım, Dr. Merve Gökşin KARAASLAN ve Dr. Büşra Aksoy ERDEM'e

Deneysel çalışmalarım süresince değerli yardım ve katkılarından dolayı Samir Abbas Ali NOMA ve Araş. Gör. Canbolat GÜRSES'e

Minnettarlığımı kelimelerle anlatamayacağım, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen ve hayatımın her anında yanımda olan aileme'e, sevgi ve desteğini her zaman ve her koşulda gösteren sevgili abim Veysel Burak ÇAKMEN ve sevgili kardeşim Muhammed ÇAKMEN'e, bana ve yaptıklarına olan inançlarını hiç kaybetmeyen, bu günlere gelmemde büyük katkı ve emekleri olan Anneannem, ANNEM ve BABAM'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Çalışmayı IUBAP-FYL-2018-1073 no'lu ve "Allantoin İçeren Antibakteriyel Özellikte Poliüretan/Polikaprolakton Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Elektrospinning Yöntemi ile Hazırlanması ve Uygulanması" başlıklı proje ile finansal destek sunan, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGE DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. Deri	4
2.2. Ekstraselüler Matriks (ECM-Hücre dışı matriks).....	5
2.3. Yara Nedir.....	6
2.4. Yara İyileşmesi	7
2.4.1. Yara iyileşmesinde etkili temel faktörler	9
2.5. Yara Örtü Materyalleri.....	10
2.5.1. Geleneksel ve modern (yeni jenerasyon) yara örtü materyalleri.....	11
2.5.2. Etken madde içeriğine göre modern yara örtü materyalleri.....	17
2.5.2.1. Antibakteriyel ajan içeren yara örtü materyalleri	17
2.5.2.2. Büyüme faktörü içeren yara örtü materyalleri.....	17
2.5.2.3. Antioksidan, vitamin ve mineral içeren yara örtü materyalleri	18
2.6. Nanofiberler	20
2.6.1. Nanofiber malzemelerin avantajları	20
2.6.2. Elektroçirme ile nanolif üretimi	21
2.7. Elektroçirme Tarihçesi.....	22
2.7.1. Elektroçirme üretim yöntemi	24
2.7.2. Elektroçirme uygulama aşamaları	26
2.7.3. Elektroçirme yöntemi için kullanılan düzenek çeşitleri	28
2.8. Allantoin İçerikli Yara Örtü Materyali	30
2.9. Allantoin	30
2.10. Poliüretan Temelli Yara Örtü Materyalleri.....	32

2.11. Amaç	34
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	35
3.2. Kullanılan Cihazlar	35
3.3. Poliüretanların Sentezi	37
3.4. Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Yapısal ve Yüzeysel Özelliklerinin Karakterizasyonu	39
3.5. Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Termal Özelliklerinin İncelenmesi .	40
3.6. Poliüretan ve Polikaprolakton İçeren Yapılara Allantoin Katkılanması.....	41
3.7. Poliüretanlara Gentamisin Sülfat Katkılanması.....	41
3.8. Poliüretan/PCL Elektroeğirme ile Örülmesi	42
3.9. Yara Örtü Malzemelerinin Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi	42
3.10. Elektroeğirilmiş Yara Örtü Malzemesi Allantoin Salım Testi	43
3.11. Yara Örtü Materyallerinin Mekanik Dayanıklılık Testi	43
3.12. Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Biyobozunurluk Testleri.....	43
3.13. <i>İn Vitro</i> Hücre Kültür Sisteminde Poliüretanların Biyoyumluluk Özelliklerinin Ölçülmesi	44
3.14. İstatistiksel Hesaplamalar	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	46
4.1. NPU-TMPE1 Yapılı Poliüretanlara Ait Yapısal Analiz Sonuçları.....	46
4.2. NPU-TMPE2 Yapılı Poliüretanlara Ait Yapısal Analiz Sonuçları.....	52
4.3. NPU-TMPE3 Yapılı Poliüretanlara Ait Yapısal Analiz Sonuçları.....	56
4.4. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Yapısal Karakterizasyonu	61
4.5. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Mekanik Özellikleri	73
4.6. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Allantoin Salım Özellikleri ..	74
4.7. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Antibakteriyel Özellikleri	75
4.8. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Biyobozunurluk Özellikleri .	79
4.9. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Biyoyumluluk Özellikleri ..	80
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	86
6. KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	105

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Derinin yapısı (Metcalf ve Ferguson, 2007).	4
Şekil 2.2. Yara iyileşmesinin fazları	9
Şekil 2.3. Nanolif uygulama alanları.....	21
Şekil 2.4. Formhals deney düzeneği (Mohan, 2002).....	22
Şekil 2.5. Taylor deney düzeneği (Mohan, 2002).	23
Şekil 2.6. Elektroçirime düzeneği	24
Şekil 3.1. TMPE temelli poliüretan sentez reaksiyonu.	39
Şekil 3.2. TMPE temelli poliüretan fiber yara örtü materyallerinin hazırlanma şeması.	41
Şekil 4.1. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait FTIR spektrumları.	47
Şekil 4.2. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait TGA termogramları.	48
Şekil 4.3. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait DTA termogramları.	49
Şekil 4.4. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC termogramları.....	50
Şekil 4.5. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri.	51
Şekil 4.6. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait FTIR spektrumları.	52
Şekil 4.7. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait TGA termogramları.	53
Şekil 4.8. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait DTA termogramları.	54
Şekil 4.9. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC spektrumları.	55
Şekil 4.10. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri.	55
Şekil 4.11. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait FTIR spektrumları.....	57
Şekil 4.12. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait TGA spektrumları.	57
Şekil 4.13. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait DTA termogramları.	59
Şekil 4.14. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC spektrumları.	59
Şekil 4.15. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri.	60
Şekil 4.16. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait FTIR spektrumları.	61
Şekil 4.17. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL, NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait TGA spektrumları.....	63
Şekil 4.18. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait DTA spektrumları.	64
Şekil 4.19. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait DSC spektrumları.....	64
Şekil 4.20. NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapılarına ait SEM görüntüleri.	65

Şekil 4.21. NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapılarına ait SEM görüntüleri.	66
Şekil 4.22. NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait SEM görüntüleri.	67
Şekil 4.23. NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapılarına ait fiber çap dağılım grafiği.	68
Şekil 4.24. NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapılarına ait fiber çap dağılım grafiği.	68
Şekil 4.25. NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait fiber çap dağılım grafiği.	69
Şekil 4.26. NPU-TMPE1-T3 yapılarına ait optik görüntüleri.	70
Şekil 4.27. NPU-TMPE2-T3 yapılarına ait optik görüntüleri.	71
Şekil 4.28. NPU-TMPE3-T2 yapılarına ait optik görüntüleri.	72
Şekil 4.29. Yara örtü materyallerinin mekanik test sonuçları (a: NPU-TMPE1-T3-A:PCL, b: NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve c: NPU-TMPE3-T2-A:PCL) ve mekanik çekme görüntüsü.	73
Şekil 4.30. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örneklerine ait kopma kuvveti, Young modülü, uzama (%) ve kopma uzaması grafiği.	74
Şekil 4.31. Yara örtü materyallerinin allantoin salım sonuçları.	75
Şekil 4.32. Şekil Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılanan NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE1-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE1-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE1-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 1), Bacillus subtilis üzerinde gentamisin katkılanan NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE1-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE1-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE1-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 2).	76
Şekil 4.33. Şekil Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılanan, NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE2-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE2-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE2-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 1), ve Bacillus subtilis üzerinde gentamisin katkılanan NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE2-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE2-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE2-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 2).	76
Şekil 4.34. Şekil Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılanan, NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL, a: NPU-TMPE3-T2-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE3-T2-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE3-T2-G-A3:PCL, (-)	

Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 1) ve Bacillus subtilis üzerinde gentamisin katkılanan, NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL polimer disklerine [(+)	
Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL, a: NPU-TMPE3-T2-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE3-T2-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE3-T2-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 2).	77
Şekil 4.35. Biyobozunurluk deneyi sonuçları.	79
Şekil 4.36. Biyouyumluluk deneyi sonuçları.	81
Şekil 4.37. Hazırlanan örneklerin biyouyumluluk testindeki hücre kültür sonuçları.....	81
Şekil 4.38. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örnekleri üzerine yapışmış L-929 hücrelerinin farklı büyütmelerdeki (1000X ve 2500X) SEM görüntüleri (Kırmızı oklar örneklere yapışan hücreleri, mavi oklar ise sentez sırasında oluşan fiber boncukları göstermektedir.)	82
Şekil 4.39. NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapısına ait AFM görüntüleri.....	83
Şekil 4.40. NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapısına ait AFM görüntüleri.....	84
Şekil 4.41. NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapısına ait AFM görüntüleri.....	85

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 2.1. Yara iyileşmesini etkileyen sistemik ve lokal faktörler	9
Çizelge 2.2. Pasif yara örtü materyalleri	13
Çizelge 2.3. Etkileşimli yara örtü materyalleri.....	14
Çizelge 2.4. İleri yara örtü materyalleri	15
Çizelge 2.5. Biyoaktif yara örtü materyalleri	16
Çizelge 3.1. Sentez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, özellikleri ve yapısal formülleri.....	36
Çizelge 3.2. TMPE ve Tween içerikli nanofiber yapılarının sentezinde kullanılan farklı %'lik oran içeren polimer çözeltilerine ait parametreler.....	38
Çizelge 4.1. Gentamisin katkılanan NPU-TMPE-T polimerlerine ait zon çapları.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

TMPE 170	Trimetilolpropan etoksilat 170
TMPE 450	Trimetilolpropan etoksilat 450
TMPE 1014	Trimetilolpropan etoksilat 1014
PEG	Polietilen glikol
TWEEN 40	Polyoksietilensorbitan monopalmitat (T)
HMDI	Hegzametilen diizosiyanat
PCL	Polikaprolakton
Allantoin	A
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
Gentamisin sülfat	G
DCM	Diklorometan
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofur
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
TGA	Termogravimetrik analiz
TMA	Termomekanik analiz
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetri
DTA	Diferansiyel termal analiz
FTIR	Fourier transform infrared spektroskopisi
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
AFM	Atomik kuvvet mikroskobu
T_g	Camsı geçiş sıcaklığı
PU	Poliüretan
NPU	Aromatik olmayan poliüretan

TMPE1	Trimetilolpropan etoksilat 170
TMPE2	Trimetilolpropan etoksilat 450
TMPE3	Trimetilolpropan etoksilat 1014
T1	Tween %5
T2	Tween %10
T3	Tween %15
NPU-TMPE1-T1	Trimetilolpropan etoksilat 170 ve Tween %5 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE1-T2	Trimetilolpropan etoksilat 170 ve Tween %10 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE1-T3	Trimetilolpropan etoksilat 170 ve Tween %15 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE2-T1	Trimetilolpropan etoksilat 450 ve Tween %5 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE2-T2	Trimetilolpropan etoksilat 450 ve Tween %10 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE2-T3	Trimetilolpropan etoksilat 450 ve Tween %15 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE3-T1	Trimetilolpropan etoksilat 1014 ve Tween %5 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE3-T2	Trimetilolpropan etoksilat 1014 ve Tween %10 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE3-T3	Trimetilolpropan etoksilat 1014 ve Tween %15 içeren aromatik olmayan poliüretan
NPU-TMPE1-T3-A:PCL	Trimetilolpropan etoksilat 170, Tween %15 ve Allantoin içeren aromatik olmayan poliüretan/polikaprolakton

NPU-TMPE2-T3-A:PCL	Trimetilolpropan etoksilat Allantoin içeren poliüretan/polikaprolakton	450, Tween aromatik	%15 ve olmayan
NPU-TMPE3-T2-A:PCL	Trimetilolpropan etoksilat Allantoin içeren poliüretan/polikaprolakton	1014, Tween aromatik	%10 ve olmayan



1. GİRİŞ

Yara iyileşme sürecinde kullanılan yara örtü materyalleri son zamanlarda oldukça yoğun olarak kullanılmaktadır. Özellikle yara türlerindeki farklılıklar ve çeşitlilikler bu materyallerin kullanılmasını hayati zorunluluk haline getirmiştir. Bu amaç için yara iyileşmesini hızlandıran farklı ve üstün özelliklere sahip yara örtü materyallerinin hazırlanması oldukça önemli bir ihtiyaçtır. Ticari olarak birçok farklı özellikte kombinasyonlar taşıyan yara örtü materyalleri mevcuttur. Bununla beraber yara iyileşmesinin optimum koşullarının tümünü sağlayan yara örtü malzemeleri ile ilgili çalışmalar da yoğun olarak devam etmektedir. Bu bağlamda alternatif yara örtü malzemeleri ve bu malzemelerin geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar oldukça önemlidir.

Günümüzde farklı kaynaklara dayanan ve farklı amaçlar için kullanım alanı bulunan çok sayıda biyolojik ve sentetik temelli yara örtü malzemeleri mevcuttur. Geleneksel ve yeni jenerasyon yara örtüleri hızlı iyileşme ve daha az enfeksiyon açısından kıyaslanmaktadır. Modern yara örtü malzemesi yaklaşımlarında özellikle yara iyileşmesini hızlandırmak için nemli ortam sağlanması oldukça önemlidir. Bu kapsamda hidrokolloidler, aljinatlar gibi hidrojel literatürde çokça kullanılmaktadır. Özellikle hazırlanan materyalin vücudun kendi matriksine benzer yapıda olması çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Yara örtü malzemeleri yara iyileşme süresince yara yüzeyinde istenilen optimum koşulları sağlayan biyomalzemeler olarak tanımlanabilmektedir. Yara örtü malzemelerinin en temel görevi iyileşme sürecinde cilt ve mukozayı oluşturan yapıların bütünlüğünün ve fonksiyonel devamlılığının yeniden kazanılmasını sağlamaktır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, antibakteriyel özellikli poliüretan yara örtü materyallerinin önemli bir araştırma alanı olduğu oldukça açıktır. Ancak bu yara örtü materyallerinin antibakteriyel özellikleri antibiyotiklerin emdirilmesi veya nano partiküllerin katılanması ile kazandırılmış olup polimerik yapıların bu özelliği taşımadığı görülmektedir. Ayrıca hem yara iyileşmesi ve doku yenilenmesini hızlandıran hemde antibakteriyel özellikte bir yara örtü malzemesi literatürde de mevcut değildir. Bu bağlamda yara iyileşmesi ve doku yenilenmesini hızlandıran, haricen yapısal olarak antibakteriyel özellikte yara örtü materyal tasarımı oldukça önemlidir. Özellikle yaraların tedavisinde doğal yara iyileşme sürecini hızlandıran biyolojik malzemeleri içeren bir yara örtüsünün kullanılması sürecin oldukça başarılı sonuçlanmasını sağlayacaktır. Tedavi sürecinde sağlanmış olan bu başarı iyileşme sürecinde paralel olarak deri yüzeyinde meydana gelen

iz (skar) oluşumunun engellenmesiyle nitelendirilebilir. Bu nedenle yara iyileşme sürecinde olumlu etkilere sahip olduğu bilinen allantoin maddesi özellikle dikkat çekmektedir. Allantoin doku hücrelerinin hızlı bir biçimde yenilenme göstermesinde önemli etkilere sahip bir maddedir. Allantoinin yara iyileştirici etkisi hücresel proliferasyonu uyarırken, hücre çoğalması (nekrotik doku çıkarılması) ve cilt büyümesini teşvik etmesinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Böylece yara yüzeyindeki keratin tabakasını kaldırarak keratolitik etki gösterdiği de bilinmektedir. Bu etki sayesinde allantoin kuru ve hasarlı hücreleri temizlemekte ve yüzeyin pürüzsüz, yumuşak ve parlak olmasını sağlayacak estetiksel bir görünüm kazandırmaktadır. Ayrıca allantoin molekülünün yatıştırıcı etkisi ile kaşıntıyı engelleyerek deri yüzeyindeki tahrişi azalttığı ve yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu bilinen diğer önemli bir özelliktir.

Hedeflenen çalışma ile allantoin molekülünün sahip olduğu bu üstün özelliklerin ve gentamisin sülfat içeren antimikrobiyal özelliğın yara örtü malzemelerine elektroğırme yöntemi ile taşınması sağlanmıştır.

Poliüretan polimerleri biyoyumluluğu ve stabilitesi sayesinde literatürde özellikle yara örtü materyallerinde sıkça kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle elektroğırme uygulamalarında da poliüretanlar tercih sebebidir. Elektroğırme denilen yöntem, polimer esaslı nanoliflerin üretimi için en etkin, en yaygın ve avantajlı elektro üretim yöntemidir. Bu yöntem, elektrik alan kuvvetleri yardımıyla polimer çözeltilerinden nano boyutlarda lif oluşumu temeline dayalıdır. Nanofiberler dayanıklı, hafif, küçük gözenek boyutlu malzemeler olmalarının yanı sıra ekstraselüler matrikse benzer vücuttaki farklı yapıları taklit edebilme yeteneğiyle de bilinmektedir. Bu özellikleri sebebiyle doku iskeleleri, yara örtü malzemeleri, ilaç taşıyıcı sistemler vb. doku mühendisliği ve biyomedikal alanlarda önemli bir yere sahiptir. Nanofiberlerin doğal yapısı gereği göstermiş oldukları bu özelliklerine ek olarak yara örtü malzemelerinden de istenen biyoyumluluk, biyobozunurluk, antibakteriyel, yüksek emicilik, mekanik mukavemet vb. özelliklerin biraraya gelmesiyle birlikte bu fiber yapılarının yeni jenerasyon yara örtü malzemesi olarak kullanımını mümkün kılmıştır. Ayrıca nanofiberlerin spesifik yüzey alan özelliği sayesinde de yaralı bölgedeki kanamayı hızlı bir şekilde durdurucu etki gösterirler. Küçük gözenek çapları ve yüksek gözenekli yapıları ile bakteriyel ve mikrobiyal enfeksiyonlara sebep olacak yabancı maddelerin geçişini engellerken, gaz geçirgenliğine de imkan sağlar. Nanofiberlerin bizatihi sahip olmadığı bir takım özellikler ise kullanılacak olan polimerler, etken maddeler, biyoaktif moleküller vb. ile kazandırılabilir. Yara örtü malzemesi amacıyla geliştirilen

nanofiberlerin üretimi yapılırken genellikle biyoyumlu, biyobozunur vb. özellikler gösteren doğal ya da sentetik polimerler kullanılmaktadır. Elektroeğirme yöntemi kullanılarak polimer çözeltileriyle elde edilen nanofibröz doku iskeleleri, günümüzde çoğu araştırmacının dikkatini çekerek üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bir alandır. Çeşitli nedenlerle hasar almış veya fonksiyonunu yitirmiş olan farklı hücre veya dokuların (epitel doku, bağ doku, yağ doku, kan doku, kıkırdak doku, kemik doku, sinir doku) rejenerasyonu amacıyla istenilen çeşitlilikte tasarlanan bu iskeleler ile ilgili çalışmalar son yıllarda büyük ivme kazanmıştır. Sonuç olarak bu doku iskeleleri, genellikle doğal veya sentetik polimerlerden ya da her ikisinin karışımlarından elde edilir ve ekstraselüler matriksin (ECM) hücrelere sağlamış olduğu yapısal destek ile hücre-hücre etkileşimleri, hücrelerin yapışması, çoğalması, göçü, farklılaşması ve aynı zamanda biyolojik, kimyasal ve fiziksel değişikliklere cevap verme vb. özelliklerini taklit edebilecek bir şekilde tasarlanmaktadır.

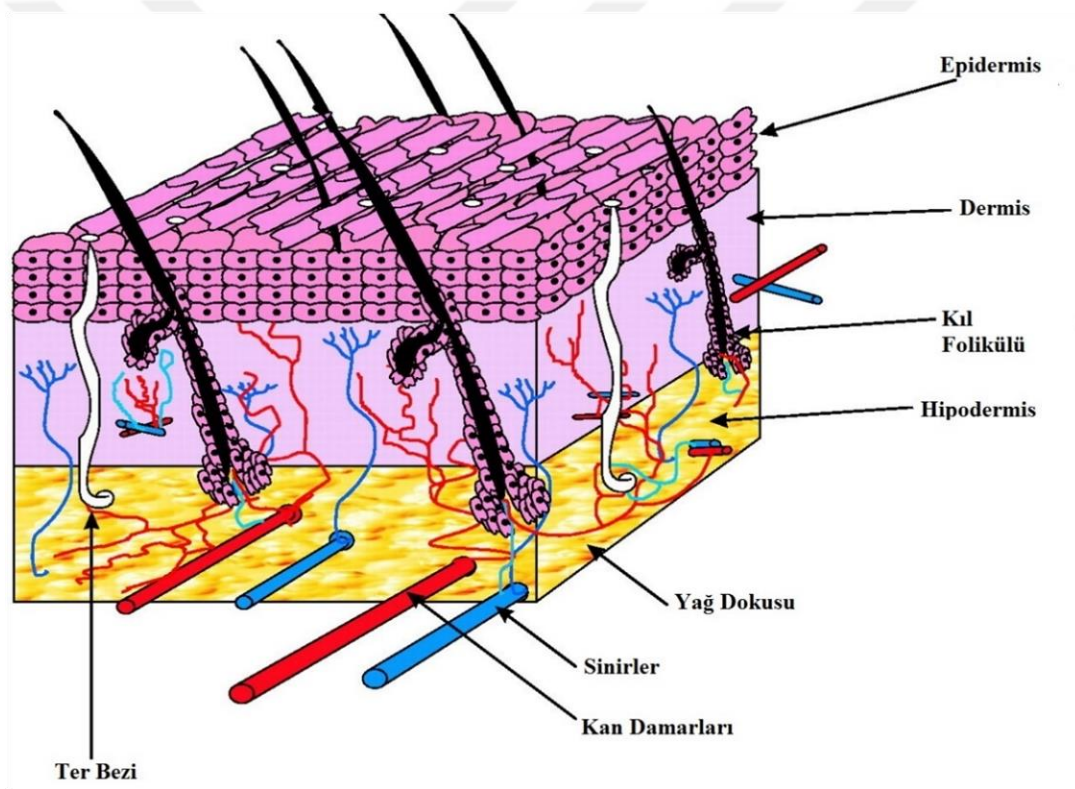
Tez kapsamında 3 farklı moleküler ağırlığa sahip (TMPE 170, TMPE 450 ve TMPE 1014) TMPE (Trimetilolpropan etoksilat), ile zincir uzatıcı diol kaynağı PEG (polietilen glikol) kullanılarak istenilen düzeyde porozite ve nem düzeyi sağlanarak bir poliüretan mimarisi oluşturulmuştur. İzosiyanat kaynağı olarak HMDI (Hegzametilen diizosiyanat) kullanılmıştır. Poliüretanlar sentezlenip, PCL (polikaprolakton) ile 1:3 oranında karıştırılarak allantoin ve gentamisin sülfat kompleksleri oluşturulmuştur. Bu kompleksler elektroeğirme ile örülerek FTIR, SEM, AFM, TGA, DTA, DSC ile karakterize edilip, daha sonra hazırlanan yara örtü malzemelerinin morfolojik, mekanik mukavemet ve fleksibilite, biyobozunurluk, antibakteriyel, allantoin salınım düzeyi *invitro* biyoyumluluk ve hücre yapışma testleri gerçekleştirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Deri

Vücudumuzun dış kısmını kaplayan en büyük organ olarak tanımlanan cilt, organizmanın hayatı boyunca gerekli olan bütün fonksiyonları yerine getirerek vücudu saran ve dış faktörlerden gelebilecek etkilere karşı koruyan bir bariyer niteliğinde olup, yetişkin bir bireyin vücut ağırlığının tahmini %16 'sına karşılık gelir ve histolojik olarak 3 ayrı tabakadan oluşur.

Bu tabakalar vücudun en dış tabakasından en iç tabakasına doğru sırasıyla; epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarıdır (Lippincott, 2018).



Şekil 2.1. Derinin yapısı (Metcalf ve Ferguson, 2007).

Derinin ilk tabakası olan epidermis, vücudun en dış tabakasıdır. Bu tabaka, keratinize olmuş çok katlı yassı epitel dokudan oluşmuştur. Deriye rengini veren melanin adlı pigment bu tabakada yer almaktadır. Epitel dokunun kalınlığı vücudun bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Epidermis tabakası, fiziksel bir bariyer olmasının yanı sıra birçok muazzam görevleri arasından en önemlileri immünolojik savunma hattına olan desteği, derideki nem

kaybının önüne geçmekte görevli olan lipitlerin üretimi ve korunmasını da sağlamaktır (Hürdağ, 2013; Lippincott, 2018; Şenol, 2013).

Dermis tabakası, derinin gözle görünmeyen epidermis ile hipodermis arasındaki ikinci tabakadır. Bu tabaka deri alt hücrelerine dayanak sağlayan, kan damarları açısından zengin ve derinin üzerinde bulunan duyu almaçları ile dokunma, ağrı, acı, basınç vb. hisleri algılayan zengin sinir uçlarına sahip bir tabakadır. Ayrıca bu tabaka ECM (hücre dışı matriksin) su ve mineral dengesinin ayarlanmasını sağlayarak, ter bezlerinin etkili faaliyetleriyle, vücuttaki atık maddelerin uzaklaştırılmasından sorumlu bir tabakadır (Hürdağ, 2013; Lippincott, 2018; Karahaliloğlu, 2009).

Buna ek olarak yine bu tabakada bağ dokusu elemanlarından olup fibroblastlar tarafından üretilen uzun, lifli, yapısal bir protein olan kollajenin, elastin ile ortaklaşa etkinliğiyle, cildin beslenme ihtiyaçlarını karşılayarak cilde esneklik, nem, parlaklık ve güç kazandırmaktadır (Merkel vd. 1988).

Hipodermis tabakası ise derinin en alt tabakası olup, deriyi iç kısımdaki organlara bağlayan vücut yağlarının en fazla depo edildiği adipoz (yağ doku) ve bağ dokusundan meydana gelmektedir. Yalıtım işlevinin yanı sıra enerjinin depolandığı yer olup, metabolik olarak da dinamik bir organdır (Şenol, 2013; Coelho vd. 2013).

2.2. Ekstraselüler Matriks (ECM-Hücre dışı matriks)

Hücrelere destek sağlayan bu yapı; hücrelerin özelleşmesi, morfolojisi, proliferasyonu (çoğalması), göçü, apoptozisi gibi işlevlerinin olması bakımından oldukça önemli bir ortamdır. Hücreler arası matriksteki ana fonksiyonel biyomolekülleri; proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar (GAG) ve kollajenler şeklindedir. Bu biyomoleküllerin birkaçı hücreler arası matrikste bulunmalarıyla birlikte hücre yüzey reseptörleri olarak da işlev gösterirler. Bu işlevsellikleri hücre-matriks etkileşimlerinin sağlanması açısından sinyal iletiminde de büyük bir öneme sahiptir. Böylece hücre içi ile hücre dışı ortam arasındaki bağlantı sağlanmış olacaktır. Hücrelerin birbirleri arasında uyumlu bir halde yerleşim göstermeleri ve dokulardaki gelişim sürecine etki ederek bu uyumlu yerleşimi sürekli olarak devam ettirmeleri, güzel bir şekilde organize olan ECM denilen bu yapı ile yakından ilişkilidir (Cenan vd. 2018).

Bu bağlamda hasar görmüş olan doku ve/veya organın yerine gelmesi istenen ve doku mühendislik uygulamaları kullanılarak elde edilebilecek doğal kaynaklı biyomalzeme

üretimleri için ECM ile oluşturulan, muhteşem lif mimarisine sahip iskele yapıları, ilerleyici ve yenileyici tıp yaklaşımlarında gün geçtikçe artan bir değer kazanmaktadır (Badylak, 2007; Crapo vd. 2011).

2.3. Yara Nedir

Yara biyolojik, kimyasal, fiziksel, mekanik ve/veya termal hasarlar sonucunda cilt yüzeyinde meydana gelen yaralanma veya yırtılma olarak tanımlanabilir. Daha bilimsel bir tanımla yara, derinin doğal anatomik yapı ve işlevsel bütünlüğünde oluşan bir kesintidir (Lazarus, 1994).

Herhangi bir yaralanma sonucu ile vücutta değişik seviyelerde olumsuz etkilenmeler ve ciddi hasarlar meydana gelebilmektedir. Yaralanmanın oluşturduğu hasara bağlı olarak yaralar, basit anlamda bir yaralanma olabileceği gibi organizmayı ölüme kadar götürebilecek seviyede ileri düzeyde de olabilir. Bu sebeple yara tedavi ve yöntemleri oldukça önem arz etmektedir. Cerrahinin temel ve öncelikli konularından bir tanesi oluşan yaranın, yara iyileşme sürecinde cilt ve mukozayı meydana getiren yapıların işlevsel bütünlüğünün ve fonksiyonel sürekliliğinin yeni baştan kazanılmasını sağlamaktır (Singer ve Clark, 1999; Cruse ve Foord, 1980).

Bu bağlamda yara çeşitlerini ve iyileşme mekanizmalarını daha kapsamlı bir şekilde anlayabilmek ve tedavi yöntemlerini doğru ve etkin bir şekilde geliştirebilmek için yaraları kategorize etmek gerekir. Yaralar pek çok değişik yolla farklı kategorilerde sınıflandırılabilir ancak bu sınıflandırmalardan en basiti düzenli ve düzensiz yara sınıfıdır.

Düzenli yara; herhangi bir kesici aletin oluşturduğu (bıçak, cam ve cerrahi kesiler vb.) ölü doku içermeyen, dikiş ve doku yapıştırıcı gibi yara kapayıcıları kullanılan, birincil tedavi yöntemleriyle tedavi edilebilen yara sınıfıdır.

Düzensiz yara; herhangi bir dış etken sonucu oluşan (çarpma, kırılma, yırtılma, kopma, vasküler incinme ve yanık vb.) ölü doku içeren yara sınıfıdır. Bu tür yaraların iyileşmesi genel olarak daha zordur ve ölü dokunun temizlenmesi gerekebilir. Bundan dolayı yara örtü materyalleri çoğunlukla düzensiz yara sınıfı için üretilmektedir (Sarabahi ve Tiwari, 2011).

Yaralar bir de, yaşına (oluşum zamanı) göre akut ve kronik olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır.

Akut yaralar, en sık karşılaşılan yara çeşidi olup, cerrahi bir işlem sonucu ya da aniden oluşan ve çoğunlukla herhangi bir komplikasyon etkisine rastlanmaksızın normal koşullar ve beklenen süreç (8 ile 12 gün) içerisinde hasar bırakmadan hızla iyileşen yaralardır. Örneğin; cerrahi ve travmatik yaralar (Malya, 2014).

Kronik yaralar da, derinin yapısal ve işlevsel bütünlüğünün bozulması ile belirlenmiş bir zaman süreci içinde iyileşmeyen ve çoğu kez tekrar eden, iyileşmesi 12 hafta ya da daha uzun süre alan yaralara denir. Bu yara çeşidinde de özellikle yara iyileşme sürecini oldukça etkileyen ileriki bölümde bahsedeceğimiz lokal ve sistemik faktörlerde etkilidir. Örneğin; Vasküler ve diyabetik ülserler (Malya, 2014).

Oluşum mekanizmalarına göre başlıca yara çeşitleri; mekanik travmaya bağlı, fiziksel travmaya bağlı, kimyasal travmaya bağlı ve biyolojik kökenli yaralar olarak dört farklı gruba ayrılır (Ekizoğlu ve Arıcan, 2009).

Mekanik travma ile oluşabilen yaralar; kesici, yırtıcı, delici alet yaraları, ateşli silah yaraları, kemik kırıkları ve sıyrık şeklindeki yaralardır. Fiziksel travma ile oluşabilen yaralar; termal kaynaklı, ışık kaynaklı, yanık, donma, elektrik akımı ve yıldırım çarpması gibi sebeplerle oluşan yaralardır.

Kimyasal travma ile oluşabilen yaralar; asit, baz ve diğer kimyasal maddeler kaynaklı yaralardır. Biyolojik kökenli travma ile oluşabilen yaralar ise; toksin maddeler, yılan, akrep, böcek gibi vahşi hayvan ısırıklarından kaynaklanan yaralardır.

2.4. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, yeni hücrelerin çoğalması, doku bütünlüğünün restorasyonu ve yaranın anatomik, fizyolojik ve histolojik yapısının geri kazanılmasıyla ortaya çıkan karmaşık, dinamik, biyokimyasal ve sitolojik olayların tamamına denir. Bu işlem, iltihaplanma, hücre göçü, anjiyogenez, matris sentezi, yeni kollajen oluşumu ve reepitelizasyon gibi çeşitli hücresel, biyokimyasal ve moleküler aşamaları içerir (Lippincott, 2018; Altay ve Başal, 2010; Kılınç, 2003; Aygen, 2013; Karaçulha, 2010).

Doku bütünlüğü basit bir bakteriyel enfeksiyondan, kompleks çok hücreli organizmaların meydana getirdiği enfeksiyon hastalıklarına kadar birçok patojene karşı en önemli savunma mekanizmalarından birisidir. Bu yüzden doku onarımı ve yenilenmesi organ fonksiyonları için hayati önem taşır. Normal anatomik yapıda meydana gelen her doku

hasarı yara olarak tanımlanabilir ve bulunduğu organda fonksiyon kaybına neden olabilir (Reinke ve Sorg, 2012).

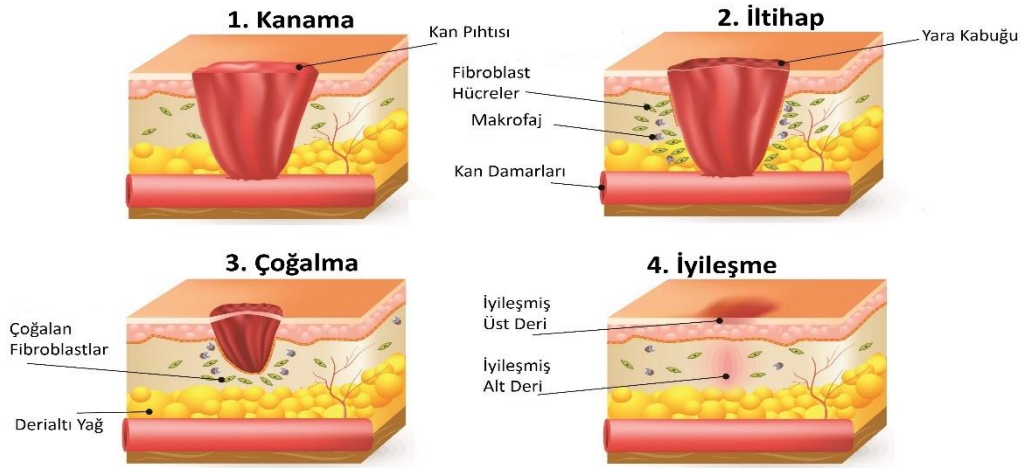
Yara iyileşme süreci bir travma sonucu oluşan yaranın çeşidine ve yara oluşumundaki faktörlerin etkisine bağlı olarak her yara türü için farklı değişkenliklerde olup kompleks bir prosestir. Genellikle bu doğal süreç farklı birçok faktörün etkisiyle uzayabilir ve oluşan bu yaraların onarımı ve iyileşmesi gecikebilir. Olumsuz bazı sebeplerden kaynaklı olarak yara iyileşmesi, bazen de hiç gözlenmeyebilir (Ergin, 2009).

Yara iyileşmesi biyokimyasal, fizyolojik ve hücrel olaylar bütünü olup yara çeşitlerine göre farklılık gösterse de temel mekanizmaları aynıdır.

Yara bir travma ile oluşur oluşmaz vücut bu yarayı iyileştirme sürecini doğal bir tepki olarak başlatır ve en kısa süre içerisinde onarım ve yenilenme aşamaları ile kısmen iç içe geçmiş olan fazlarla yapı bütünlüğünü tekrar geri sağlayarak iyileşmeyi gerçekleştirme süreci devam eder. Bu sürece yara iyileşmesi denir. Bu süreç oldukça karmaşık ve dinamik olmakla birlikte yarayı oluşturan etmenler, yara özellikleri, sistematik ve lokal faktörlerde yara iyileşme sürecine etki etmektedir (Lippincott, 2018; Altay ve Başal, 2010; Kılınç, 2003; Aygen, 2013; Karaçulha, 2010).

Cerrahide yara iyileşmesi; yaralanmalardan hemen sonra, hücrel seviyede inflamasyon ve proliferasyon ile başlayan, yeniden yapılanma süreciyle devam eden temel iyileşme süreçlerini kapsayan bütünsel bir cevaptır (Lippincott, 2018; Altay ve Başal, 2010; Kılınç, 2003; Aygen, 2013; Karaçulha, 2010).

Yara iyileşmesi birbiri ile örtüşen fazlardan oluşmaktadır. Bu fazlar, homeostasis, inflamatuvar faz (inflamasyon), proliferatif faz (hücre çoğalması) ve matürasyon (remodelizasyon) fazı şeklindedir.



Şekil 2.2. Yara iyileşmesinin fazları.

Sonuç olarak herhangi bir sebeple oluşan yaradaki tamamen iyileşme süreci, yaralanmayı takiben ikinci ve üçüncü hafta arasında başlayarak yaklaşık bir yılı kapsayan bir süreci içermektedir.

2.4.1. Yara iyileşmesinde etkili temel faktörler

Yara iyileşmesi kompleks ve dinamik bir süreç olması dolayısıyla her yara türü için değişkenlik göstereceğinden bu süre uzayabilir, gecikebilir yahut hiç gözlenmeyebilir (Ergin, 2009). Yara iyileşmesini etkileyen bu temel faktörler sistemik ve lokal faktörler olarak ikiye ayrılır (Kılınç, 2003).

Çizelge 2.1. Yara iyileşmesini etkileyen sistemik ve lokal faktörler.

SİSTEMİK FAKTÖRLER	LOKAL FAKTÖRLER
Beslenme	Uygun olmayan cerrahi teknikler
Dolaşım bozuklukları	Oksijen seviyesi
Kalıtsal hastalıklar	Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi
Hormonlar	Lokale enfeksiyon
Büyüme faktörleri	Yabancı cisim ile kontaminasyon
Yaş	Mekanik stres
Cinsiyet	Ölü boşluklar
Menapoz	Sütürler
İrk	Yara hidrasyonu
Kronik hastalıklar	Sıcaklık
İlaçlar	Hematom, Ödem
	Yaranın lokalizasyonu
	Kanser, Kronik radyasyon
	Sigara kullanımı

2.5. Yara Örtü Materyalleri

Yara örtü materyalleri, yara bölgesinin kapatılması ve belirli ihtiyaçları karşılamak amacıyla istenen şekillerde ve özellikle dizayn edilmiş çoğunlukla medikal ve cerrahi alanlarda kullanım potansiyeline sahip tekstillerdir. Yara örtü malzemeleri kullanımının temel amacı, yaranın hızlı ve iyileşmeyi teşvik edecek en elverişli koşulları ve mümkün olan en uygun estetik onarımını sağlayarak, yaranın iyileşmesine katkı sunmaktır (Karaçulha, 2010).

Ayrıca oluşabilecek enfeksiyonları önlemek için de iyi bir antibakteriyel özelliğe sahip olmakla birlikte gaz ve sıvı değişimlerine izin verecek bir yapıda olmalıdır (Liu vd. 2017).

Yara örtü materyalleri, yarayı dış etkilere korumak amaçlı mikrobiyal kontrol ve fiziksel bir bariyer oluşturarak yara yüzeyini örtmek, yaranın etrafındaki ısı ve nem ortamını koruyarak mekanik yalıtımı sağlamak, aşırı yara sıvısının emilimini sağlamak, yaranın doğasından kaynaklı olan kokusunu emmek, yaraların iyileşmesini kolaylaştırmak ve iyileşme süresini kısaltmak için kullanılır (Deitzel vd. 2001).

Yara örtülerinin yaraya yapışmayan ve kolayca çıkarılabilir olması değiştirme aşamalarında herhangi bir travmaya sebep olmaması gerekir. Toksik herhangi bir etki göstermemeli biyoyumlu ve biyobozunur olmalı, alerjik olmamalı, steril ve aralıksız kullanıma uygun nitelikte olmalıdır. Ayrıca kolay ulaşılabilir ve ucuz olmalıdır. Ağrıyı azaltmalı, içerdiği özellikleriyle tatmin edici olmalıdır. İdeal bir yara sargısı akıllı bir cihaz gibi olmalı, her türlü yarayı tedavi etmek için uyarlanabilir olmalı, dokulardaki koşulları izleyebilmeli, bütün bu iyileşme sürecini hızlandırarak, katkı sağlamalıdır. Eski sağlıklı yapıyı ve işlevi geri yüklemelidir.

Bir yara tipine ve iyileşmesine bağlı olarak, en uygun yara örtü materyal sistemi kullanılmalıdır. Genellikle hızlı bir yara iyileşmesi için, farklı tipte yara pansuman malzemeleri kullanılabilir. Son yıllarda, nanofiber doku iskeleleri biyoyumlu, biyobozunur vb. özellikleriyle doğal veya sentetik polimerlerden yahut her ikisinin karışımlarından elde edilmektedir (Mogoşanu ve Grumezescu, 2014; Zahedi vd. 2009).

2.5.1. Geleneksel ve modern (yeni jenerasyon) yara örtü materyalleri

Teknolojik gelişmelerle birlikte geliştirilen birçok farklı özellik ve çeşitte geleneksel yara örtü malzemelerinin yara iyileşmesinde ve tedavisinde büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra, bu örtü malzemeleri kimi zaman etkin yara iyileşmesinin sağlanması açısından yetersiz kalabilmektedir. Bu bakımdan, yeni nesil tasarım ve üretim teknikleriyle hazırlanan yara örtülerinin günümüzdeki önemi ortaya konmuştur.

Geliştirilmesi hedeflenen yara örtü malzemeleri istenen amaçlar doğrultusunda iyileşmeyi teşvik edebilmeli, ısı yalıtımını sağlamalı, yaradan aşırı sızıntıları emebilmeli, mekanik travma ve enfeksiyon oluşumunun önüne geçebilmeli, gaz ve sıvı geçişlerine izin verecek yapıda olmalı, travma oluşturmadan değiştirilebilir olmalı, toksik ve alerjik yapıda olmamalıdır (Lionelli ve Lawrence, 2003).

Bu amaç doğrultusunda, geçmişte yara pansumanlarını yapabilmek için yıllarca kullanılmış olan bal hamuru, bitkisel lifler ve hayvansal yağlar ile yapılan yara iyileştirme çalışmaları ileriki yıllarda yerini geleneksel yara örtülerine bırakmış ve günümüzde ise daha fazla gelişmiş performanslara sahip yeni nesil yara örtü malzemeleri kullanılmaktadır (Doğan, 2012).

Geleneksel yara örtü malzemeleri, pansuman değişimleri esnasında iyileşme ile yeni oluşan doku veya dokulara hasar vererek travmaya sebep olmalarından dolayı dezavantaj sağlamaktadır (Harma, 2011).

Modern (yeni nesil) yara örtü malzemeleri, yaranın iyileşme aşamalarına katkı sağlayarak yaranın ihtiyaç ve gereksinimlerini doğru tespit ederek en uygun cevabı verecek nitelikte olması ve optimum nem seviyesinin sağlaması açısından ortaya çıkmış bir anlayıştır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009). Modern yara örtü malzemesi yaklaşımlarında özellikle yara iyileşmesini hızlandırmak için nemli ortam sağlanması büyük önem taşımaktadır.

1962'de Winter'ın yara iyileşmesinde nemli ortamın kuru bir ortama nazaran daha hızlı iyileştirici etkisinin olduğu üzerine çalışmaları dikkat çekmiş ve modern yara örtü malzemelerinin kullanımı açısından yeni bir çağ başlatmıştır. Nemli yara ortamı yara iyileşmesi açısından birçok yarar sağlamaktadır. Bu nemli ortam enfeksiyon oluşumu ve ağrıları azaltarak, yara dehidrasyonunu önleyerek, proliferasyon ve büyüme faktörlerinin salımı, hücre gelişiminin teşviki, anjiyogenezin hızlandırılması ve klinik enfeksiyon riskinin önlenmesi açısından oldukça önemlidir (Martin, 2011; Güneş ve Eşer, 2006).

Bu amaç için hidrokolloidler, köpükler, hidrojeller, aljinat gibi oklusif pansumanlar literatürde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür yara örtü malzemeleri epitel doku oluşumunu hızlandırır ve aynı zamanda tasarlanan bu materyalin vücudun doğal matriksine benzer yapıda olması da bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmaların temelini oluşturmaktadır (Yao vd. 2017; Lee vd. 2014; Kim vd. 2016).

Günümüzde kullanılmakta olan mevcut yara örtü materyalleri verilen tedavi şekline göre dört ana kategoride sınıflandırılabilir. Bunlar pasif, etkileşimli, ileri ve biyoaktif yara örtüleridir. Bu kategorilere ait yara örtü materyallerinin ayrıntılı açıklamaları Çizelge 2.2, 2.3, 2.4, 2.5’de verilmiştir.



Çizelge 2.2. Pasif yara örtü materyalleri.

Materyal kategorisi	Kaynak
Gazlı bez; Pamuk veya suni ipek gibi polyester ya da her ikisinin birleşiminden yapılmış materyallerdir. Doku maserasyonunu önlemek amacıyla düzenli olarak değiştirilmesi gerekmektedir. Temiz ve kuru yaralarda kullanılır.	(Boateng vd. 2008).
Tül; Tül, gazlı bez ve petrol jelinden yapılmış yağlı gazlı bezlerdir. Yara yatağına yapışmazlar. Kullanımı hafif ve orta derecede sızıntılı düz ve sığ yara tipleri için uygundur.	(Zahedi vd. 2009; Watson ve Hodgkin, 2005).
Bandajlar; Doğal (pamuk yünü ve selüloz) veya sentetik (poliamid) malzemelerden elde edilirler. Genel olarak diğer yara örtü materyallerine destek amaçlı kullanılırlar.	(Boateng vd. 2008).
Düşük yapışma sargısı; Tül veya çok katmanlı gözenekli plastik filmler şeklinde üretilir. Yara yüzeyine olan yapışma çok az bir düzeydedir. Daha hassas cilt yapılı hastaların hafif düzeydeki yaraları için kullanılır.	(Jones vd. 2006; Watson ve Hodgkin, 2005).

Pasif yara örtüleri, yara yatağının mekanik travmaya ve bakteriyel sızıntıya karşı korunmasını sağlar. Yapıları kurudur ve yaradaki nem seviyelerini kontrol edemezler, bu nedenle yara yatağına yapışabilirler ve çıkarıldığında ağrı ve mekanik travmaya sebep olabilirler (Lionelli ve Lawrence, 2003; Jones vd. 2006).

Çizelge 2.3. Etkileşimli yara örtü materyalleri.

Materyal kategorisi	Kaynak
Yarı geçirgen filmler; Poliüretan yapılı hipoalerjenik akrilik yapıştırıcı ile kaplı, gözenekli, su buharı ve gazlara karşı geçirgen bir yapıdadır. Şeffaf, elastik ve esnek yapısı sayesinde yara kontrolünü sağlamak kolaydır. Açık yara yatağına uyum göstermeyip yalnızca hafif ve orta dereceli sığ yaralar için kullanılmaktadır.	(Boateng vd. 2008; Zahedi vd. 2009).
Yarı geçirgen köpükler; Poliüretan veya silikon köpükten yapılmış, koruyucu, buhar ve oksijen değişimine izin veren, ısı yalıtımı sağlayan, yüksek emiciliğe sahip materyallerdir. Genel olarak yapışkan yapılı olmayıp, ikinci bir yara örtü malzemesi gerektirirler. Düz ve orta dereceli yaralarda kullanılırken sızıntılı yaralarda kullanımı uygun değildir.	(Jones vd. 2006; Watson ve Hodgkin, 2005; Weller ve Sussman, 2006).
Amorf hidrojeller; Çözünmeyen, şişebilen hidrofilik polimerlerden (polimetakrilatlar ve polivinilpirolidondan) yapılmıştır. Şekilsiz jel, elastik, katı tabaka veya film formları bulunmaktadır. Yaradaki nem düzeyini koruyarak, buhar ve oksijen alışverişine yardımcı olurlar. Ancak materyal içerisindeki fazla sıvı birikimi deride maserasyona ve bakteriyel proliferasyona neden olabilir.	(Lionelli ve Lawrence, 2003; Zahedi vd. 2009).

Etkileşimli pansumanlar, nem ve oksijene karşı saydam ve geçirgen olan polimerik filmler ve/veya köpüklerle üretilirler, dış ortamdan kaynaklı olarak yara yüzeyine bakteri veya diğer mikroorganizmaların nüfuz etmesine karşı etkili bir bariyer sağlarlar (Weller ve Sussman, 2006; Skorkowska vd. 2011).

Çizelge 2.4. İleri yara örtü materyalleri.

Materyal kategorisi	Kaynak
Hidrokolloidler; Kolloidal malzemelerden yapılmış, elastomerlerle veya yapışkan malzemelerle birleştirilmiştir. İnce film tabakaları ve kompozit sargı şeklindedir. Jel, yaranın yüzeyinde nemi muhafaza ederek gaz ve sıvı değişimine izin veren bir yapıdadır. Enfekte olmuş, nekrotik veya ağır dereceli yaralar için kullanımı uygun değildir.	(Lionelli ve Lawrence, 2003; Watson ve Hodgkin, 2005).
Aljinatlar; Aljinik asidin kalsiyum ve sodyum tuzlarından üretilmiştir. Dondurulmuş olarak kurutulmuş gözenekli tabakalar (köpükler) veya esnek lifler şeklindedir. Yüksek emiciliğe sahip olup, yaraya optimum ısı ve nem sağlayan bir yapıdadır. Ayrıca pıhtılaşma mekanizmalarını teşvik eder. Kuru ve nekrotik yaralar için kullanımı uygun değildir.	(Ovington, 2007; Weller ve Sussman, 2006).
Hidrofiberler; Sodyum karboksimetil selüloz liflerinden üretilmiştir. Yara eksudalarını emici ve yara yatağına nem sağlayıcı bir yapıdadır. Yara yatağı pH'ı bakteriyel büyümeyi sınırlandırılması için azaltılmıştır. Kuru veya hafif sızıntı yapan yaralar için uygun değildir.	(Weller ve Sussman, 2006; Skorkowska vd. 2011).
Dekstranomerler; Toz veya macun formunda mevcut olan hidrofilik polisakkarit granülleri şeklindedir. Yüksek emicilik özelliği ile optimum nem seviyesi sağlar. Aşırı ağır ve orta enfekte yaralar için kullanılabilir.	(Skorkowska vd. 2011).

Hidrokolloidler ve aljinatlar gibi ileri yara örtü materyalleri ise, yara çevresinde nemli bir ortam sağlama ve bu özelliğini koruma yeteneğine sahiptir, bundan dolayı iyileşme sürecini kolaylaştırır (Skorkowska vd. 2011).

Çizelge 2.5. Biyoaktif yara örtü materyalleri.

Materyal kategorisi	Kaynak
İlaç teslimi; Etkileşimli veya biyoaktif sargılara yüklenen antimikrobiyal ajanlar ile (bal, iyot, gümüş, poliheksametilen biguanid ve klorheksidin glukonat) yara ortamına sürekli salım sağlanabilir. Yara enfekte değilse bile bu ajanlar optimize edilip oranları ayarlanarak ortama serbest bırakılabilir. Enfekte veya yüksek derecede kontamine olmuş yaralar için kullanımı uygundur.	(Boateng vd. 2008; Yudanova ve Reshetov, 2006).
Biyolojik pansumanlar; Doğal veya biyolojik sistemlerden (mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar) veya biyolojik başlangıç malzemelerinden (nişasta, doğal yağlar, yağlar ve şekerler) kimyasal olarak sentezlenir. Kollajen, jelatin, kitosan, hyaluronik asit bazı yara örtü malzemeleri fibroblast aktivitesini ve endotel hücrelerinin göçünü teşvik eder. Temiz, enfekte ve nekrotik olmayan yaralar için kullanımı uygundur.	(Ovington, 2007; Boateng vd. 2008).
Cilt yerine; Doku kültürüyle implante edilecek hücre tabakaları oluşturularak veya doku mühendisliği ile doğal ve sentetik polimerler kültür hücrelerine matriks olarak kullanılırlar. Cildin önemli bir bölümünün kaybı ile ciddi yanıklar veya kronik yaraların tedavilerinde önemli bir yer teşkil eder. Temiz, enfekte ve nekrotik olmayan yaralar için kullanımı uygundur.	(MacNeil, 2007; Jones vd. 2002).

Dördüncü biyoaktif yara örtü malzemeleri de, hücre yanıtlarını aktive ederek, iyileşme sürecinde aktif rol oynayan, ilaç salım sistemleri, cilt ikameleri ve biyolojik örtü materyallerini içerirler (Boateng vd. 2008; MacNeil, 2007). Biyoaktif yara örtüleri, kronik yaraları iyileştirebilen etkili sistemlerin geliştirilmesine yönelik olarak atılmış önemli bir adım niteliğindedir. Bütün bunlarla birlikte, araştırmalar hala oldukça yoğundur, çünkü bu sistemler henüz belirli türdeki yaralar için uygun olup, maliyet ve üretim teknikleri yüksek olabilir. Ayrıca ilaç salım profilleri ve oranlarının belirlenmesi amacıyla daha iyi bir kontrol yapılması bugüne denk optimize edilmemiş önemli bir parametredir (Abrigo, 2014).

2.5.2. Etken madde içeriğine göre modern yara örtü materyalleri

Etken madde içeriğine göre modern yara örtüleri; antibakteriyel ajan, büyüme faktörü, antioksidanlar, vitamin ve mineral içeren yara örtüleri olarak sınıflandırılabilir.

2.5.2.1. Antibakteriyel ajan içeren yara örtü materyalleri

Bu tür yara örtü malzemelerinin uygulama amacı, cerrahi operasyon veya kaza sonucunda oluşan yaralardaki enfeksiyon riskini önlemek veya gidermektir. Bu tip durumlarda bağışıklık sistemi zayıf olduğundan dolayı yaralı bölgenin enfeksiyon kapma riski oldukça yüksektir. Bu nedenle antibakteriyel ajanlar enfeksiyonlarla savaşarak yara iyileşmesini hızlandırılır. Bu amaç için kullanılan antibakteriyel ajan içeren yara örtülerinin kullanımı oldukça yaygındır. Yara örtü malzemelerinin iyileştirici özelliklerinin yanı sıra antibakteriyel özellikte olması yeni modern yara örtülerinde istenilen bir özellik olup belli oranlarda kullanılan antibakteriyel ajanlar yaranın daha etkin bir şekilde iyileşmesine katkı sağlamaktadır (Harihara vd. 2006).

Literatürde yara örtü materyal çalışmalarında sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlar gümüş iyonları ve nanopartikülleri (Fonder vd. 2008), bal (Wang vd. 2012), siprofloksasin HCl (Unnithan vd. 2012), povidon iyodin (Liakos vd. 2013), gentamisin (Singh vd. 2013), poliheksametilen biguanid (Dilamian vd. 2013), metal iyonları (Shalumon vd. 2011) ve uçucu yağlardır (Liakos vd. 2013).

Ping ve ark., poliüretan polimere gümüş katkılayarak elektroçirime ile ördükleri yara örtü materyalinin su absorblama kapasitesini attırmak amacıyla kollajen katkılamışlardır. Yapılan antimikrobiyal test sonuçlarında %100'e kadar bakteri inhibisyonunun etkisini gözlemlemişlerdir. Hayvan deneylerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı bir şekilde yaranın kapandığını ve doku rejenerasyonun yeniden sağlandığını rapor etmişlerdir (Chen ve Chiang, 2010).

2.5.2.2. Büyüme faktörü içeren yara örtü materyalleri

Büyüme faktörleri; protein ve polipeptid yapısında olup yara iyileşmesinin bütün aşamalarında kritik görevleri üstlenirler. Ayrıca protein ve enzim üretiminde görev alırlar (Bariantos vd. 2008).

Büyüme faktörleri, yeni damar oluşumu (anjyogenez) ve hücrel üremeyi aktive ederek yara iyileştirici etki gösterirler. Bundan dolayı büyüme faktörleri yara iyileşmesinin bütün aşamalarında önemli bir yer teşkil etmektedir (Kurtoğlu ve Karataş, 2009).

Pek çok çalışmada büyüme faktörlerin farklı yara örtüleriyle kullanımları incelenmiştir. Lee ve ark., (Cho Lee vd. 2005) yapmış oldukları bir çalışmada antibakteriyel etkisi olan gümüş sülfadiazinin tek başına kullanımı ile yara iyileşmesine katkı sağlamadığını fakat epidermal büyüme faktörü ile birlikte kullanıldığında yara iyileşmesini pozitif yönde etkilediğini gözlemlemişlerdir. Kollajen ve hiyaluronik asit ile birlikte hazırlanan kompozit yara örtü materyali çalışmasında da tobramisin antibiyotiği ile fibroblast büyüme faktörü bulunan malzemenin yalnızca antibiyotik içeren malzemelere göre yara iyileşmesinde daha yüksek etkisinin olduğu belirlenmiştir (Park vd. 2004). Bu bağlamda büyüme faktörlerinin salınımı, yaraya uygun örtü materyalinin seçimi ve yara bölgesindeki etkinliği açısından oldukça önem taşımaktadır (Khan ve Davies, 2006).

2.5.2.3. Antioksidan, vitamin ve mineral içeren yara örtü materyalleri

Yara tedavisinde iyileşmeyi hızlandıran bir diğer grup bileşikler de vitamin ve minerallerdir. Özellikle A, C, E vitaminleri ile çinko ve bakır mineralleri önem taşımaktadır. Vücuttaki eksiklikleri iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyerek ciddi problemlerin oluşumuna sebebiyet verebilir.

A Vitamini, retinoidler ailesinden olup, insan vücudunda sentezlenemeyen ve diyetten alınması gereken, yağda çözünen esansiyel bir mikro besindir (Suter ve Russell, 2018). A vitamini eksikliği bir hastalık, yaralanma veya diğer fiziksel stres durumlarında önemli sorunlar oluşturabilir (Roman Zinder vd. 2019). A vitamini eksikliği olan hayvanlar ve insanlar tipik olarak enfeksiyona daha duyarlıdır ve yeterli A vitamini seviyesine sahip bireylerden daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (Arrieta vd. 1992). A vitaminin yara iyileşmesinde faydalı olduğu ve eksikliğinde oluşan yaraların kapanmasında ciddi aksamalar ve bozunmalara sebep olduğu belirtilmiştir (Molnar vd. 2014). A vitamini, epitel büyümesini, fibroblastları ve granülasyon dokusunu uyarma kabiliyetiyle bilinir. A vitamini, monosit ve makrofaj sayısını artırarak açık yaralarda epitel hücre farklılaşmasını kolaylaştırır ve böylece bir anti-enflamatuvar ajan olarak işlev görür (Molnar vd. 2014). Bu nedenle A vitamininin vücuda çeşitli gıdalar ile alınımının sağlanarak eksikliği giderilmelidir (Roman Zinder vd. 2019).

Vitamin C, askorbik asit olarak da bilinen suda çözünen bağışıklık sistemimizi koruyan bir vitamindir. Kozmetik ve farmasötik alanlardaki kullanımını açısından güçlü bir antioksidandır. Eksikliğinin, doku kırılabilirliği, zayıf iyileşme ve kılcal kırılabilirlik ile karakterize hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (Sunil vd. 2017). Vitamin C alerjik reaksiyonların oluşumunu önleyerek vücuda alınması gereken demir, kalsiyum, folik asidinde emilimine yardımcı olmaktadır (Mastrangelo vd. 2017). Ayrıca fibroblast proliferasyonuna yol açan hücre içi sinyal kaskadında önemli bir rol oynar (Duarte vd. 2009; Stamford, 2012). Vitamin C kullanımındaki en büyük zorluk, stabilitesini korumaktır. Vitamin C, sulu ortamda, yüksek pH'da, oksijen ve metal iyonları varlığında kolayca çözünebilir. Bu sürece genellikle formülasyonlarda, yavaş yavaş daha sarımsı hale gelen renk değişimi eşlik eder (Stamford, 2012). Bu sonuçları sınırlandırmak için bazı stratejiler geliştirilerek daha kararlı Vitamin C türevlerinin kullanılması ve mikro ve nano kapsüllenmiş dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi gibi stratejiler son yıllarda vurgulanmıştır (Ziming ve Parr, 2006; Parhizkar vd. 2018).

Yara iyileşmesinde uzun bir geçmişe sahip olan Vitamin E doğada bulunan sekiz vitaminden bir tanesi olup antioksidan özellikte ve yağda çözünen bir vitamindir. α -tokoferol Vitamin E'nin en aktif formu olup diyetdeki ikinci en çok bulunan moleküldür (Bramley vd. 2000). Radikal süpürücü, enzim aktivatörlüğü, fotoprotektif, aterosklerotik makrofajdaki gen ifadesini susturarak bağ dokusunu büyüme faktörünü aktive etme, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu ve trombosit koagülasyonunu engelleme etkileri vardır (Bramley vd. 2000; Taepaiboon vd. 2007). Antioksidan ve membran stabilizasyon özellikleri sayesinde yara örtü materyallerinde, ilaç salım çalışmalarında ve özellikle kozmetik ürünlerde kullanımı oldukça yaygındır (Sheng, 2013; Celebioglu ve Uyar, 2017). Fakat suda çözünürlüğünün az olması, oksijene, ışığa ve pH'a duyarlı olması gibi özellikleri Vitamin E'nin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bundan dolayı yara örtü materyalleriyle kompleks olarak Vitamin E'nin antioksidan etkisinin muhafaza edildiği ve ışık hassasiyetinin azaltıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur (Celebioglu ve Uyar, 2017; Aytac vd. 2017).

Çinko, temel mikro besin maddesi olup insan vücudundaki önemli eser elementlerden biridir (Scrimshaw ve Young, 1976; McCance ve Widdowson, 1942). Çinko eksikliği belirtileri arasında depresyon, diyare, gecikmiş yara iyileşmesi sayılabilir (Prasad vd. 1963). Çinko, hücre içi olarak ve hücre dışı matrikse (ECM), epidermal ve dermal dokularda, hücre zarlarının bir stabilizatörü ve esansiyel bir kofaktör olarak görev yaptığı ve mitoz, göç ve olgunlaşmada merkezi bir rol oynadığı formunda bulunur (Ågren, 1990;

Molokhia, 1969). Sistemik çinkonun yara iyileşmesindeki etkinliğini belirlemek için tasarlanan çalışmaların çoğu, kronik yaraları olan hastalarda yapılmıştır. Kronik ülser hastalarında genellikle anormal çinko metabolizması düşük serum çinko seviyeleri gözlenmiştir (Hawkins vd. 1976; Raffoul vd. 2006; Rojas ve Phillips, 1999). Ayrıca çinko, antimikrobiyal ve antienflamatuar bir ajandır (Lansdown vd. 2007).

Bakır, protein sentezinde gerekli bir kofaktördür ve yara iyileşmesinde kollajen oluşumu için önemlidir. Bu nedenle, bakır eksikliği, yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabilir (Patel, 2005; Stechmiller, 2010).

Sonuç olarak, vitaminler ve mineraller de dahil olmak üzere tüm besin substratları iyileşmiş yaranın başarısı için esastır.

2.6. Nanofiberler

Nano kelimesi lif kalınlığını belirtmektedir. Çapı 100 nanometreden daha az olan fiberler nanofiber olarak adlandırılır. Potansiyel avantajları düşünüldüğü zaman temel ekipmanlarla düşük güç kullanılarak üretilebilen nanofiber teknolojisine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır (Ko, 2004).

2.6.1. Nanofiber malzemelerin avantajları

Nanomalzemeler; son derece özelleşmiş yüksek yüzey alanına sahip, hafif, mikro fiberlerden daha güzel esneklik ve mekanik mukavemeti sayesinde tekstilden havacılık sektörüne kadar geniş bir yelpazede birçok uygulama alanı için tercih sebebi olmaktadır. Nanometre boyutunda bulunan nanofiber malzemeler mükemmel gözeneklere sahip özellikleriyle, biyolojik sistemlerin yapı taşını oluşturmaktadır. 1.5 nanometrelik çift sarmallı DNA molekülünden, saç hücreleri, gözdeki çubuk hücreleri gibi duyu hücrelere kadar uzanan bu nano lifli yapılar yüksek performansa sahip daha hafif ve dayanıklı malzeme üretiminde büyük önem kazanmıştır (Ko, 2004).

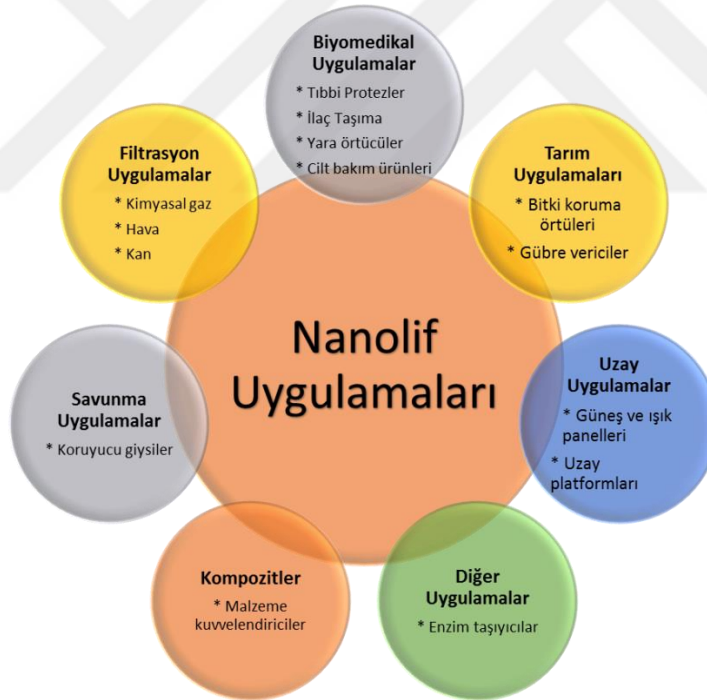
Nanofiberlerin diğer önemli özellikleri aşağıda verilmiştir (Daşdemir, 2006):

- Filtrasyonda yüksek performanslı ürün elde edebilme,
- Su geçirmezlik, leke ve kırışıklık direnci gibi kumaş performans özelliklerinde önemli derecede artış,
- Gözenek boyutunu kontrol edebilme yeteneği,
- Mekanik dayanım ve ECM yapısına benzerlik.

Nanoteknolojinin en önemli avantajlarından biride, biyobenzer hücresel yapı tamiri ve doku üretimine yönelik seçilen malzemeden istenilen şekilde ve boyutta tasarlanabilen fonksiyonel nanofibröz iskeleler oluşturmaktır (Goh vd. 2013; Berthiaume vd. 2011). Nano lifli ağların seçilmesi de bu amaç doğrultusunda iyi bir seçenektir.

2.6.2. Elektroğirme ile nanolif üretimi

Elektroğirme genel olarak farklı sentetik veya doğal içerikli polimer esaslı nanoliflerin mikrometrelerden nanometrelere kadar değişen çaplarda üretilmesinde tek aşamalı, basit, güvenilir, etkili ve ucuz bir teknik olarak kabul edilmektedir (Yang vd. 2018; Kai vd. 2014). Elektroğirme yöntemi ile polimer içerikli nanolif üretimi, nanolif üretim yöntemleri arasındaki en avantajlı yöntem olup, kullanıcıya çeşitli biyomalzeme üretimi açısından geniş bir yelpaze sunar. Bu yöntem sayesinde üretilmiş nanoliflerin kullanım alanları oldukça fazladır. Elektroğirme yöntemiyle üretilen nanoliflerin uygulama alanları Şekil 2.3'te özet olarak verilmiştir.



Şekil 2.3. Nanolif uygulama alanları.

Son zamanlarda, elektroğirmeye tasarlanan nanolifli polimer malzemeler, yüksek yüzey alanı-hacim, değişken gözenek büyüklükleri ve en-boy oranları, oksijen geçirgenlikleri gibi benzersiz özellikleri nedeniyle tercih sebebi olmuş ve büyük ilgi çekmiştir. Bu özellikler, elektroğirilmiş elyaflarından oluşan dokunmamış matları, yara

örtüleri ve ilaç dağıtım sistemleri gibi çeşitli uygulamalar için mükemmel adaylar yapar (Abrigo vd. 2014; Huang ve Jiang, 2006).

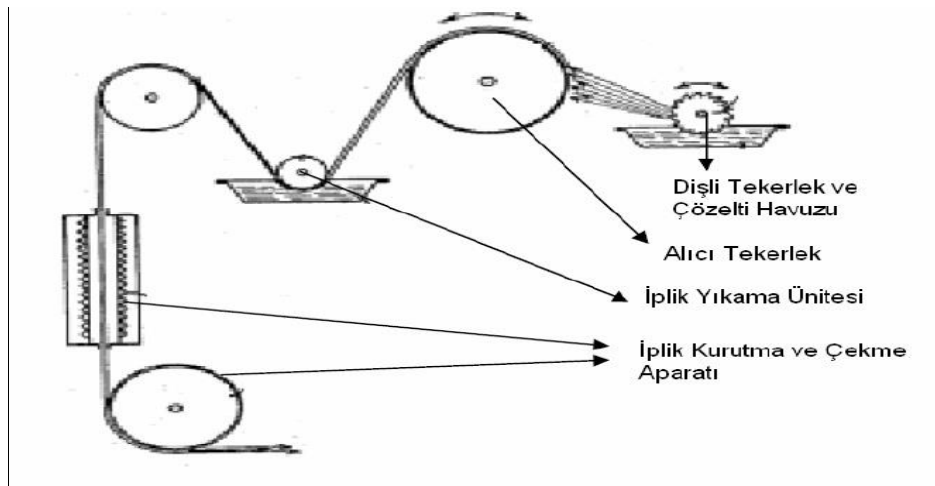
Elektroçirime, doğal hücre dışı matriksin (ECM) kendi mimarisine benzeyen nano lifleri stabil bir şekilde üretmeyi ve böylelikle hücrenin etkin bir şekilde normal işlevlerini gerçekleştirmesini mümkün kılar (Jun vd. 2018; Emma Campiglio vd. 2017).

Elektroçirilmiş membranlar, fiziksel bir bariyer olarak işlev görerak bu bölgeye mikropların girişini engeller ve oluşabilecek enfeksiyonları önler. Buna ek olarak dokunmamış elektroçirilmiş iskelelerdeki gözenekler bakteriyel penetrasyonu önleyebilecek kadar da küçüktür (Zhong vd. 2010). Sonuç olarak elektroçirilmiş yara örtü malzemeleri, daha hızlı yara iyileşmesi için etkili bir yaklaşım sunmaktadır.

2.7. Elektroçirime Tarihçesi

Elektroçirime yöntemi çok eski bir tarihe dayanır. Önemli birkaç tarihsel gelişiminden bahsedecek olursak eğer;

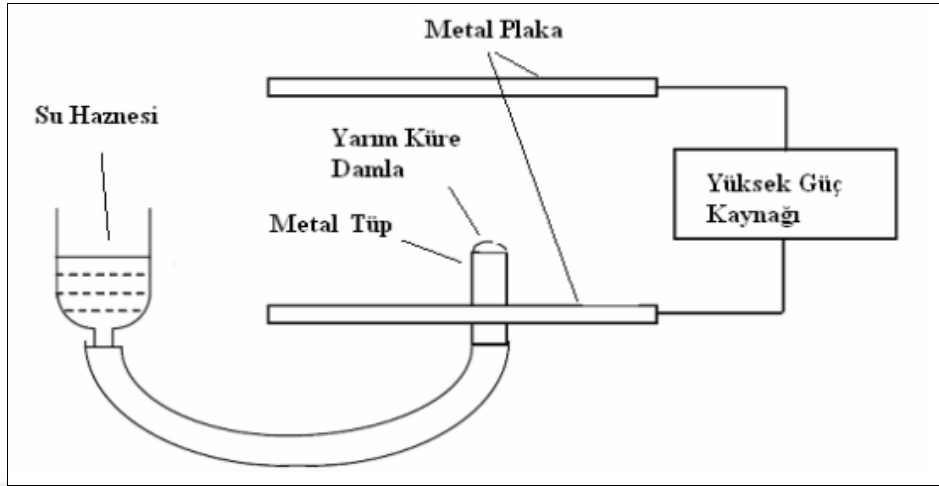
Elektroçirime yöntemi ilk olarak 1600'lü yıllarda William Gilbert tarafından sıvılar üzerinde elektromanyetizmanın etkisinin araştırılmasıyla ortaya çıkmıştır. William Gilbert gerçekleştirdiği çalışmalarda elektromanyetik bir alan içerisinde bulunan bir şırınga iğnesinin bir su damlasına yaklaştırıldığında manyetik alan etkisi ile bu su damlacığının çekilerek koni şeklini aldığını gözlemlemiştir (Ramakrishna vd. 2005).



Şekil 2.4. Formhals deney düzeneği (Mohan, 2002).

Bu tarihsel başlangıcın beraberinde elektroçirime yoluyla gerçekleştirilen nanofiber üretimine ilişkin ilk patent Anton Formhals tarafından 1934 yılında alınmıştır.

Anton Formhals elektrostatik kuvveti kullanarak polimer liflerinin üretimi için bir sistem ortaya koymuştur (Ramakrishna vd. 2005).



Şekil 2.5. Taylor deney düzeneği (Mohan, 2002).

1960 yıllarında Taylor tarafından çeşitli araştırmalar yapılmış, elektrikle yüklenmiş olan sıvıların ana prensipleri ortaya konmuştur. Taylor teorisine göre, elektriksel kuvvet ile yüklenen sıvı üzerindeki maksimum kararsızlıktan kaynaklı olarak elektrikli alan içerisindeki viskoz damladan ince liflerin meydana geldiği açıklanmıştır (Hohman vd. 2001).

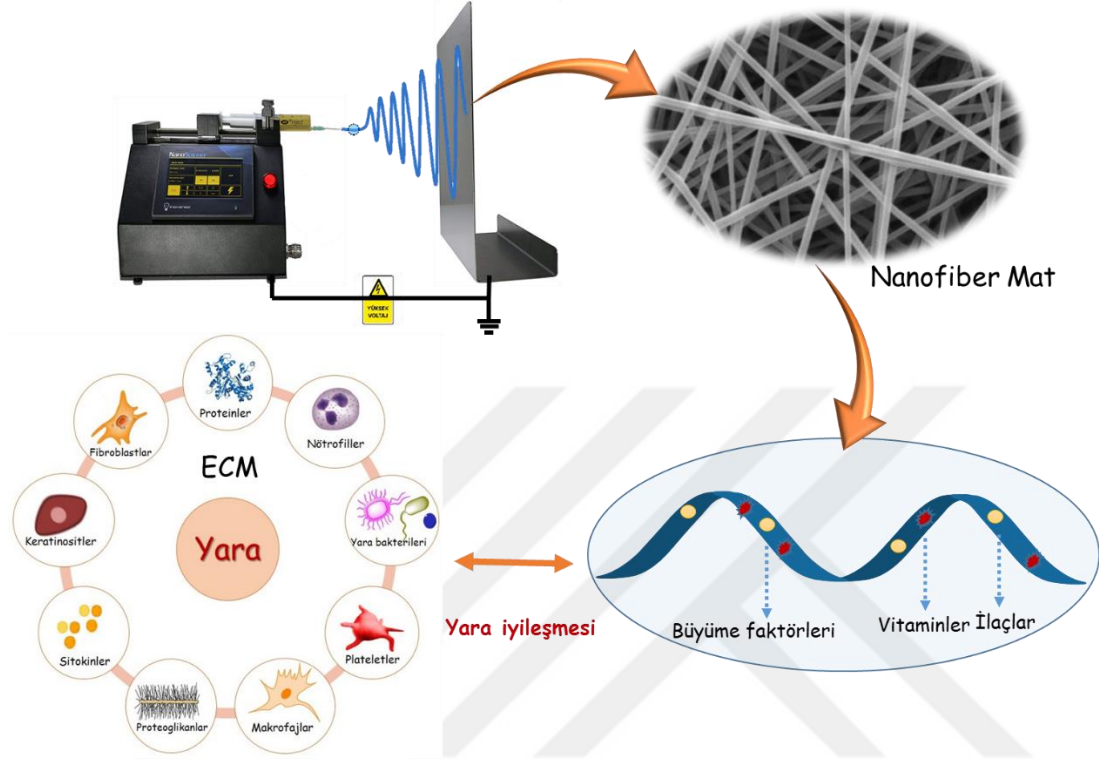
1977’de ise; Martin ve ekibi elektroğirme yöntemi ile organik polimerlerden lif ağı elde etmeyi başardılar. Böylelikle Martin ve ekibi tıbbi malzeme olarak kullanılması amacıyla iplikçiklerden oluşan ağ yapısındaki tülbenti icat etmiştir. Üretmiş oldukları bu ağın çok küçük lif yapısında ve ince ve delikli olması istenen özellikler olup uygulanacak olan yapıya birçok avantaj sağlamaktaydı (Mohan, 2002).

Bu konuda önemli elektroğirme çalışmalardan birisi de 1985 yılında How’un poliüretan malzemeden yapılan sentetik damar üretimiyle ilgili ve patent aldığı çalışmasıdır. Bu sistemi diğerlerinden ayıran özelliği ise, tasarlanan bu silindir toplayıcı düzeneği üzerine negatif bir potansiyel uygulayarak, istenen sentetik damara tek yönlü bir kuvvet taşıma özelliği katmaktır (Mohan, 2002).

1990 yıllarından sonra Reneker ve grubu elektroğirme konusunda çalışmalara başlayınca, konuyla ilgilenen pek çok araştırmacı yoğun çalışmalara başlamış olup bu tarih itibariyle yayınlanmış makale ve tezlerin sayısının giderek arttığı görülmektedir (Yarin vd. 2001; Sanders, 2005; Reneker ve Yarin, 2000). Günümüzde de elektroğirme yöntemi son

dönemlerdeki nanoteknolojiye artan ilgiyle birlikte biyopolimerik nanofiber üretimi için kullanılan oldukça yaygın bir teknik haline almıştır.

2.7.1. Elektroğirme üretim yöntemi



Şekil 2.6. Elektroğirme düzeneği.

Elektroğirme düzeneğinin kurulumunun sadeliği, basitliği, pratikliği ve mükemmelliğinin yanı sıra ucuz bir yöntem olması ile de uygulamayı yapan kişiye birçok avantajlar sağlamaktadır (Pham vd. 2006; Baker vd. 2009).

Üretilen lifler, ince gözenekli yapıda ve yüksek yüzey alanına sahip olmasıyla işlevselliğini ayarlamak, kontrollü bir şekilde istenilen yapıyı oluşturmak için büyük önem taşır. (Zahedi vd. 2009). Elektroğirme ile yüksek gözenekli yüzeye sahip nanofiber yapıları fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak işlevselleştirilerek lif yapısı, morfolojisi ve uzamsal dağılışı tasarlanabilmektedir (Huang vd. 2003). Ayrıca elektroğirme yöntemi ile sentetik ve doğal polimer kombinasyonları oluşturularak nanofiber üretimi sağlanmaktadır (Jian vd. 2011).

Elektroğirme, hücre dışı matriksin (ECM) doğal mimarisine benzeyen nano lifleri tutarlı bir şekilde üretmeyi sağlar ve böylece hücrenin normal fonksiyonlarını teşvik etmeye yardımcı olur (Jun vd. 2018; Emma Campiglio vd. 2017). ECM'ye morfolojik olarak

benzerliğine ek olarak, elektroğirme ile elde edilen nano elyaflar, değişken gözenek büyüklüğü, yüksek yüzey alanı ve onları cilt yerine kullanılan materyaller olarak uygun hale getiren oksijen geçirgenliği gibi dikkat çekici avantajlara da sahiptir (Zahedi vd. 2009; Smith ve Ma, 2004).

Elektroğirme yöntemi multidisipliner bir sistem olarak polimer kimyasından tekstil mühendisliğine, temel fizikten makine mühendisliğine uzanan birçok bilim dalının müşterek çalışmalarını kapsamaktadır (Doğan ve Başal, 2009; Mogoşanu ve Grumezescu, 2014; Hohman vd. 2001).

Basitçe bir elektroğirme deney düzeneği şu bileşenlerden oluşmaktadır;

İçerisinde istenilen özellikteki polimer bulunan bir besleme ünitesi (şırınga, kılcal iğne vb.), yüksek voltajlı bir güç kaynağı ve topraklanmış iletken toplayıcı bir levha şeklindedir (Bhardwaj ve Kundu, 2010).

Bu yöntemde istenilen özelliklerde hazırlanan polimer çözeltisi uygun bir çözücüde çözülerek, şırınganın içine yerleştirilir. Bu ilk aşamadan sonra polimer çözeltisi şırınganın karşısında bulunan levhaya doğru yüksek potansiyelde 5 ile 50 kV'a aralığında değişen gerilim uygulanarak elektriksel bir alan oluşturulur. Şırınga iğnesinin uç kısmı yüzey gerilim kuvvetinden dolayı yarı küre şeklinde görülür. Bu sırada potansiyel fark belirli bir eşik değerine ulaştıkça yüzey gerilimi ile eşitlenerek küre şeklindeki polimer damlacığı koni şeklini alarak uzar. Bu koni şekli literatürde "Taylor Cone" (Taylor konisi) adını almaktadır (Tong ve Wang, 2011; Doğan ve Başal, 2009).

Kullanılan polimer çözeltisi için, elektroğirme sistem ve ortam değişkenlerine bağlı olarak değişkenlik gösteren üç temel kararsızlık hali sayılabilir.

1. Klasik Rayleigh Kararsızlığı
2. Aksel Simetrik Elektrik Alan Akımlanması
3. Whipping kararsızlığı

Bu kararsızlık halleri Shin ve ark. tarafından matematiksel olarak açıklanmış ve şekillendirilmiştir (Shin vd. 2001).

Elektroğirme yönteminde en sık karşılaşılan kararsızlık hali whippingdir. Bu kararsızlık halinin olmasının sebebi, radyal jet yüklerinin birbirini karşılıklı bir şekilde itmesiyle ana jetten ayrılır. Yüklerin bir arada kalamamalarından kaynaklı jet bir tork

oluşturup, gereğinden fazla incelik ve viskoelastik yapısı bozulur ve whipping kararsızlığı oluşur (Shin vd. 2001).

2.7.2. Elektroğirme uygulama aşamaları

Elektroğirme yönteminin uygulanmasıyla birlikte elektriksel bir alan içerisinde nanolif ağının oluşumundan iletken toplayıcı plakada toplanmasına kadar geçen bu sürecin birkaç aşamadan geçerek gerçekleştiğinden bahsedilmiştir. Bu aşamalar;

- Damlacık oluşumu, elektroğirme işleminin ilk adımıdır. İstenilen özelliklerde hazırlanmış olan polimer çözeltisi bir damla şeklini alır (Üstün, 2011).
- Taylor konisi oluşumu, elektriksel alan kuvveti artmasıyla birlikte damlacık oluşumu takiben polimerin yarım küre şeklinden konik şekline dönüşmesi durumudur. Bu koni şekline Taylor Konisi adı verilmektedir. Taylor' un yapmış olduğu teorik çalışmalar neticesinde, belli bir mesafeden sonraki kararsızlık durumunun oluşumuyla damlacığın ilkin uzamaya başladığını ve daha sonra tepe açısı $49,3^\circ$ olan bir koni şeklini alarak hareket ettiğini göstermiştir (Üstün, 2011).
- Elektroğirme jetinin oluşumu, elektriksel kuvvet ile düzeneğin karşısında bulunan levhaya doğru fırlatılmakta olan yüklü polimer damlacığına jet adı verilir. Bu işlem sırasında çözücü buharlaşır ve eriyik katılarak lif yapısına dönüşür (Üstün, 2011).
- Kararlı bölgedeki jet uzaması, Taylor konisi oluşuktan sonra, giderek incelen polimer jeti, kararlı bir yapıya dönüşerek uzamasıdır (Üstün, 2011).
- Kararsız bölge oluşumu, elektroğirme işleminde en sık karşılaşılan whipping kararsızlığının oluşum sebebi, jet yüzeyindeki liflerin karşılıklı bir şekilde birbirlerini itmesi ve birlikte olamamaları sonucuyla, jette merkezden radyal biçimde bir tork oluşumudur. Bunun yanı sıra ana jetten ayrılarak oluşan küçük jetlerdeki kararsızlık haline ise ikinci whipping kararsızlığı denmektedir (Üstün, 2011).
- Lif formunun katılaşması, yüksek buharlaşma hızına sahip bir çözücü kullanımında whipping kararsızlığı daha kısa sürerek daha kalın nanolifler oluşumu gözlenecektir. Bu amaçla seçilen çözücünün uçuculuğu, lif çapını kontrol etmede önemli bir parametredir (Üstün, 2011).

Elektroegirme yöntemiyle elde edilen nanofiber yapılarının ince ve kesintisiz lifler olmalarının yanı sıra bazı durumlarda halka, boncuk, tüp şekillerine de rastlanabilir (Doğan ve Başal, 2009; Denkbaş, 2011).

Bu nedenle nanofiberlerin istenilen özellik ve boyutta üretilmesi için elektroegirme işlemine etki eden belli başlı birkaç değişken bulunmaktadır.

- Eriyik veya çözelti değişkenleri; polimer yapısı (dallı, lineer, ağsı), moleküler ağırlığı, çözelti özellikleri (vizkozitesi, iletkenlik, konsantrasyon, pH, çözücü buharlaşması, moleküler ağırlık, yüzey gerilimi)
- İşlem değişkenleri; iğnenin çapı ve ucu ile toplayıcı levha arasındaki mesafe, toplayıcı levha cinsi (alüminyum, metal), akış hızı, uygulanan voltaj,
- Çevresel değişkenler; sıcaklık (eriyik sıcaklığı, ortam sıcaklığı, çözelti sıcaklığı), bağıl nem, vakum, basınç ve atmosfer tipidir (Ju vd. 2010; Can ve Ersoy, 2014; Üstün, 2011).

Bütün bu değişkenler, elektroegirme sonucunda oluşan fiber yapısının fiziksel ve morfolojik özellikleri üzerine etki ederek; tasarlanan iskele mimarisi uygulanacak olan yara bölgesindeki hücrelerin yapışmasını, çoğalmasını, göçü gibi yapı ve fonksiyonlarını büyük oranda etkiler (Doğan ve Başal, 2009; Tong ve Wang, 2011). Bundan dolayı, çalışma parametrelerinin uygun bir şekilde kontrol edilmesiyle, istenen morfolojik ve biyolojik özellikleri içeren nanoliflerin üretilmesi yapılabilmektedir.

Elektroegirme yöntemi ile elde edilen nano liflerin düşük lif çapı ve gözenekli yapıları, yüksek yüzey alan özellikleri sayesinde yara örtü malzemesi, doku iskeleleri, ilaç taşınım sistemleri, sensörler, özel yapıları giysiler gibi birçok farklı kullanım alanları vardır (Shin vd. 2001; John ve Thomas, 2008; Chen vd. 2009).

Bu spinning düzeneğine uygun olarak çeşitli şekillerde kollektör (toplayıcı levha) tipleri (döner, paralel, halkasal ve desenli) kullanılarak nanoliflerin çeşitli örüntülerle hazırlanması için farklı toplayıcı plakalar kullanılarak kontrollü nanolif üretimi yapılabilir (Doğan ve Başal, 2009; Tong ve Wang, 2011).

Son yıllarda elektroegirme ile üretilen nanofiber yara örtü malzemeleri, biyomedikal uygulama alanlarında sıklıkla tercih edilen bir biyomalzeme halini almıştır. Nanoteknolojinin elektroegirme yöntemiyle birleştirilmesi, yeni nesil yara örtü malzemelerinin istenilen özellikleri içeren materyaller üretimiyle ilgili hızlı ve umut

vaadedici gelişimler olacağını göstermektedir. Elektroğirme ile elde edilmiş nanomalzemeler, biyomedikal uygulamalarda benzersiz etkileri sayesinde dikkat çekmektedir. (Khil vd. 2003; Rhoa vd. 2006; Liu vd. 2017).

2.7.3. Elektroğirme yöntemi için kullanılan düzenek çeşitleri

Elektroğirme tekniği oldukça yeni bir uygulama alanı olmasına rağmen oldukça hızlı gelişmiş ve tekniğin geliştirilmesi için modifikasyonlar ve tasarımlar yapılmıştır. Bu tasarımlar arasında farklı besleme ve toplayıcı üniteleri, işlem sırasında uygulanan voltajın doğru veya alternatif akım değişimine varana kadar birçok seçenekte elektroğirme düzenekleri geliştirilmiştir. Özellikle besleme ünitesinin geliştirilmesi alanında pek çok çalışma literatürde görülmektedir. Örneğin, He ve arkadaşları, titreşimli besleme ünitesi geliştirerek çözeltinin vizkozitesini düşürmüştür (He vd. 2004). Sun ve arkadaşları iki katmanlı polimer nanolif elde edebilmek için aynı veya farklı konsantrasyonlarda iki farklı polimerin enjeksiyonunu yapan bir enjektör ünitesi tasarımı yapmışlardır (Sun vd. 2003). Ding ve arkadaşları tarafından çoklu besleme üniteli (çoklu şırınga sistemi) elektroğirme düzenegi geliştirilmiştir (Ding vd. 2004). Bu sayede aynı anda daha fazla fiber üretilerek daha geniş alanların örülmesi sağlanmıştır. Ayrıca bu çoklu enjektör dizisini yatay eksen boyunca bir program dahilinde hareket ettirerek daha etkin ve çok katmanlı bir eğirme sağlamışlardır. Diğer bir modifikasyonda ise, Theron ve arkadaşları ise birden çok besleme ünitesini aynı hızda ve farklı şekillerde yerleştirmişlerdir (Theron vd. 2005). Bu sayede istenilen geometrik şekillerde alanın aynı anda örülmesi sağlanmıştır. Daha kısa sürede elektroğirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Enjektör tipi besleme üniteleri dışında farklı besleme üniteleride çalışılmıştır. Bunlardan bir tanesinde, Yarin ve Zussman düzensiz elektroğirme sistemini geliştirmiştir. Bir kap şeklindeki ortamda birbirinin üzerine gelecek şekilde iki farklı tabaka birbiriyle mıknatıslanma etkisine maruz bırakılarak nanolif eldesinden oluşur (Yarin ve Zussman, 2004). Çözelti şeklindeki bir tankın üzerine bir elektromıknatıs yerleştirilmiş ve çözeltinin elektromıknatısa nanofiberler şeklinde tutunması sağlanmıştır. Ancak bu sistemin uygulanabilmesi için sıvının magnetik olarak yönlendirilebilir olması gerekmektedir. Bu nedenle kullanım alanı diğer besleme ünitelerine göre biraz daha kısıtlıdır. Martinova ve ekibinin tasarladıkları düzenek yapısında çözelti banyosuna batırılmış bir silindirin dönme hareketiyle silindirin üst tarafındaki oluşmuş damlalara potansiyel bir fark uygulanarak üst bölgedeki jetlerin hareket etmesi sağlanmıştır. Böylelikle nanoliflerden bir tülbent elde edilmiştir (Martinova vd. 2005). Bu yöntemin

avantajı besleme çözümleri içinde dönen bir diskten kaynaklanmaktadır. Bu sayede sürekli bir elektroğirme işlemi sağlanabilir ve daha uzun süre kesiksiz bir örme işlemi yapılabilir.

Elektroğirme yönteminde gerçekleştirilen diğer bir modifikasyon alanı ise toplayıcı tiplerinin değiştirilmesidir. Bu alandaki en önemli gelişmelerden bir tanesi düzlemsel toplayıcıdan dönen bir disk toplayıcısına geçilmesidir. Bu sayede aynı enjektör yönü ile düzlemi hareket ettirmeden geniş bir bölgenin örülmesi sağlanabilmiştir. Daha sonra 1990'da Berry ve arkadaşları sistemli simetrik şekiller halindeki iki plaka arasında yerleştirilen toplayıcı silindir ile elektroğirme yöntemini gerçekleştirmiştir. Bu plakalar spinlenen fiberlerin daha düzgün hareket etmesini ve hedefe odaklanmasını sağlamıştır. Çok ince kalınlıktaki lifler uzunlamasına, disk üzerine toplanmasını sağlamıştır. Bu çalışmanın patenti Berry tarafından "US Patent 4965110" numarası ile alınmıştır (Huang vd. 2003). Bornat ise 1987'de "US Patent 4689186: Production of electrostatically spun products, 1987" patentini almıştır. Bu patent dahilinde yardımcı elektrot sistemi kullanılmadan lif elde ederek arasındaki farklı gözlemlenmiş ve lifleri incelediğinde elektrot sistemi kullanılmadan oluşturulan nanoliflerin, kullanılabilecek oranla daha düzensiz bir yapıda olduğunu görmüştür (Huang vd. 2003). Bu sistemde dönen diskin arkasına ızgara şeklinde bir alüminyum levha konulmuş ve spinlenmiş fiberlerin dönen disk üzerine odaklanması sağlanmıştır. Deitzel ve ekibi ise yapmış oldukları çalışmada iğne ile toplayıcı levha arasında elektriksel alan uygulayarak şırınga iğnesinden püsküren fiberlerin bir düzen içerisinde hareket etmesini ve hedefe toplanmasını sağlamışlardır (Deitzel vd. 2001). Toplayıcı sistemi üzerine gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise Bunyan tarafından gerçekleştirilmiş ve deneylerde spinlenmiş lifleri kontrol edebilmek amacıyla şırınga ucuna disk elektrodu yerleştirip lif yapılarının uygulanan farklı voltaj ile yön değiştirilmesi sağlanmıştır. Bu sayede enjektör konumu ya da toplayıcı hareketi olmadan farklı konumlara elektroğirme yapılabilmiştir (Bunyan, 2003). Bu kapsamda yapılan bir diğer çalışmada ise Shin ve ekibi de iki ayrı paralel plaka arası elektroğirme yöntemini denemişler ve daha düzenli bir lif oluşumu gözlemlenmişlerdir (Shin vd. 2001).

Sonuç olarak elektroğirme düzeneği ile nanolif elde etmek amaçlı birçok farklı modifikasyonlar kullanılabilmektedir. Bu çeşitli özelliklere sahip düzeneklerle elde edilen nanolif yapılarının özellikleri birbirlerinde farklı olacağından istenilen özelliklerde nanolif üretimi amacıyla farklı düzenek türleri kullanılmaktadır. Bu modifikasyonlara ek olarak elektroğirme işlemi çevresel faktörlerin etkilerini en aza indirmek amacıyla vakum altında da yapılabilmektedir.

2.8. Allantoin İçerikli Yara Örtü Materyali

Araujo LU ve ark., yaptıkları çalışmada allantoin varlığıyla olan yara iyileşmesinde sadece allantoinin etkilerini daha iyi gözlemleyebilmek için çoğunlukla allantoin içeren farmakolojik çalışmalarda da kullanılan %2'lik allantoin konsantrasyonunun yerine, %5'lik allantoin konsantrasyonu kullanmışlardır. Allantoini çözebilmek için rasgele hiçbir aktif madde içermeyen bir losyon kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda ise % 5'lik losyon allantoin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yara iyileşme özelliğine olumlu bir etkisinin olduğu gözlemlenmiş ve bu etkininde literatürde bahsedilen kadar çok olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (Araujo vd. 2010).

Biyomedikal, farmakolojik ve kozmetik alanlarında oldukça fazla ürün grubunda kullanılmasının yanı sıra yara iyileştirici özelliği bakımından da tercih sebebi olan allantoinle ilgili hiçbir çalışmada henüz etki mekanizması ya da histolojik yapısı hakkında tam bilgi bulunmadığı akılda tutulmalıdır (Araujo vd. 2010; Oliveira vd. 2008)

2.9. Allantoin

Allantoin $C_4H_6N_4O_3$ formüllü kimyasal bir bileşiktir. Allantoinin asıl kaynağı olan Karakafes adıyla da bilinen *Symphytum* türleri, *Boraginaceae* familyasına ait şifalı otlardır. Bu cins yaklaşık olarak 40 türden oluşmakta olup, içerisindeki 14 tür Avrupa'dan genellikle İtalya'da, (Peruzzi vd. 2001; Tutin vd. 1972) Türkiye'de ise 18 türünün olduğu bilinmektedir (Tarıkahya, 2010). Avrupa ve Asya'dan (Hacıoğlu ve Erik 2011) gelen bu tür nemli ve serin yerlerde, akarsularda oldukça iyi büyüme göstermektedir. Genellikle ılıman ve subtropikal bölgelerde yetişen bu bitki derin kök sistemi sayesinde iyi bir toleransa sahiptir (Teynor vd. 1992). Nitekim, 2000'den fazla yıldır çeşitli hastalıkların tedavisi için *S. Officinale*, kullanımı tavsiye edilmiştir (Rode, 2002; Merlani vd. 2010). Yine karakafes bitkisinin kök ve yaprakları, antik ve orta çağda kırıklar, çıkıklar, şişkin eklem tedavilerinin yanı sıra hazımsızlık ve gastrointestinal (GI) kanal ülserasyonlarını gidermek amacıyla kullanılmıştır (Kucera, 2000). Yine eski zamanlardaki çiftçiler merhem ve tentür karışımlarıyla karakafes köklerini kullanmışlardır (Schmid vd. 2012; Frost vd. 2013; Alkan vd. 2014; Staiger, 2013).

Karakafes özlerinden oluşan, merhem, macunları dışarıdan uygulanırken, ham bitki parçaları (yaprak, bitki veya kök) geleneksel tedavi amacıyla kas ve iskelet sistemi rahatsızlıkları, yaralar, hematomlar ve yüzeysel cilt hastalıklarında kullanılmaktadır (Frost vd. 2013; Staiger, 2012; Riet-Correa vd. 2007).

Allantoinin, *S. officinale* ve *S. cordatum* kök ekstraktlarında olduğu belirlenmiştir (Dresler vd. 2017). Bu molekül *S. Officinale*'nin kök (Neagu vd. 2011; Savic vd. 2015) ve (Al-Nimer ve Wahbee, 2017) tohumlarında bulunmuştur. Ayrıca allantoin, ürik asit oksidasyon ürünlerinin metabolik bir bileşimidir. Doğal olan allantoin daha güvenilir ve toksik etki göstermeyen bir bileşiktir aynı zamanda cildi yatıştırıcı, yumuşatıcı ve iyileştirici etkisiyle kozmetik hammaddeleri ile oldukça uyumludur (Becker vd. 2010).

Allantoin, hücre bölünmesini tetiklemekten sorumlu olan ve aynı zamanda cilt ve cilt altı doku, kemik ve kırıkta büyümesini de teşvik eden, karakafesin aktif bileşeni olduğu bilinmektedir (MacKay ve Miller, 2003; Neagu vd. 2010). Allantoin hücre bölünmesi ve bağ dokularını, kemikleri ve kırıkta büyümesini teşvik ederek yaraların iyileşmesine katkı sağlar.

S. officinale'nin kökü ekstresi allantoin ve fenolik asitler içermektedir (örneğin, rosmarinik, *p*-hidroksibenzoik, kafeik, klorojenik ve *p*-coumaric asitler) ve derideki fibroblastlar ile de olumlu bir etki göstererek önemli ölçüde antioksidan etkileri de göstermektedir (Sowa vd. 2018). Bu güçlü antioksidan etkiler, karakafes kökündeki üronik bir asit grubu olan polisakkaritlerle bağlantılı olduğu belirlenmiştir (Chen vd. 2018). Ayrıca karakafes bitkisinin antifungal aktivitesinin yanı sıra sığır mastit tedavisinde bakterilere karşı antibakteriyel etkiside bildirilmiştir (Avancini vd. 2008).

Karakafes şifa ve tedavi edici özellikleri sebebiyle, biyomedikal alanda etkili ve yararlı olarak kullanılmaktadır.

Yukarıda da bahsedildiği gibi karakafes kökü, dikkat çekici antioksidan etkileri olan zengin bir fenolik bileşik havuzuna sahiptir. Başka bir çalışmada ise *S. officinale*'nin yaprak ekstraktındaki antioksidan değerlendirilmesiyle, etanolik ekstraktın DPPH ve süperoksit radikal temizleme aktivitesinin sulu ekstraktan daha fazla olduğunu ve toplam fenolik içeriği ile korele olduğu belirlenmiştir (Alkan vd. 2014).

Özet olarak, karakafesin biyolojik olarak içerdiği aktif bileşiklerinden dolayı önemli antioksidan ve iyileştirici etkileri vardır ve bundan dolayı yara iyileşme sürecini etkileyen önemli bir faktör olarak düşünülebilir. Antiinflamatuvar ve yara iyileşmesi gibi farmakolojik etkileri antioksidan aktivite mekanizmalarıyla da doğrulanabilir.

Alkan vd. *S. officinale* ekstreleriyle yapmış oldukları çalışmada, MTT (3- [4,5-dimetiltiazol-2-il] -2,5-difenil tetrazolyum bromür) ve nötr kırmızı alım (NRU) deneyleriyle

3T3 İsviçre albino fare fibroblast hücreleri üzerinde proliferatif aktivite etkisini göstermişlerdir. Bu sonuç yara iyileşmesi içinde önemli bir bulgudur (Alkan vd. 2014).

2.10. Poliüretan Temelli Yara Örtü Materyalleri

Polimer teknolojisindeki son gelişmeler, üstün yapısal ve mekanik özelliklerin yanı sıra ayarlanabilir fonksiyonlara sahip polimerik malzemelerin imalatı oldukça dikkat çekmiştir. Son on yıl içerisinde biyomedikal uygulamalar için polimerik malzemelerin kullanımında büyük bir artış olmuştur (Zare ve Shabani, 2016; Tang vd. 2016). Yoğun olarak, cerrahi dikişler, implantlar ve iskeleler gibi biyomedikal alanlarda kullanım kolaylığı ve sunduğu çok yönlü fonksiyonlarından dolayı tercih sebebi olmuştur (Joseph vd. 2017). Son zamanlarda, polimerik malzemeler, cildin birçok fonksiyonunu yerine getiren, fonksiyonel cilt ikameleri olarak büyük ölçüde araştırma konusu olmaktadır (Yoon ve Fisher, 2009; Liu vd. 2012). Çoğunlukla bu malzemelerin tasarımında önem arz eden, biyobozunur ve biyoyumlu malzeme kullanımları dikkat çekicidir. Çünkü bu malzemeler, uzun süre hücreler ve/veya dokularla doğrudan temas halinde kalmaları itibarıyla ve aynı zamanda canlı yapısına zarar vermeyecek yapıda ve uyumda olabilmeleri ile ön plana çıkmaktadırlar (Joseph vd. 2019).

Modern tıp biliminin gelişmesiyle yara iyileşmesini sağlayabilecek yara örtüsü olarak çeşitli yapay ve doğal polimerler tasarlanmıştır (Pyun vd. 2015; Miguel vd. 2014; Chitrattha ve Phaechamud, 2016; Chaturvedi vd. 2016). Bu gelişmelere paralel olarak bu malzemeler henüz zayıf mekanik özellik, düşük emilim, iyi olmayan anti-enfektif özellik veya diğer birçok farklı sınırlamalara sahip olmalarından dolayı enfeksiyonlara, dehidrasyona veya yaraların maserasyonuna yol açabilmektedir (Xu vd. 2015). Bugüne kadar, hiçbir cilt ikamesi, geleneksel yara örtülerinin sınırlarını aşmak için ideal bir çözüm olarak öne çıkmamıştır. Ancak yinede akut yaralar için daha iyi bir alternatif elde edebilmek amacıyla kabul görmektedir (Augustine vd. 2014; Augustine, 2018; Sundaramurthi vd. 2014).

Bunlar içerisinde poliüretan malzemeler, düşük sitotoksikite, iyi biyoyumluluk, gaz geçirgenliği, mekanik özellik, uyumlu esneklikleri, ucuz ve çok yönlü olmaları sebebiyle yara örtüsünde yaygın olarak uygulanmaktadır (Xu vd. 2014; Xu vd. 2016; Sahraro vd. 2016). Poliüretan yara örtü materyalleri nem bariyerini korur ve bakteriyel kirlenmeyi önler.

Yine tez kapsamında kullanılan Poli (ϵ -kaprolakton) (PCL), hidrofobik yarı kristalin yapılı biyomateryal olarak yoğun şekilde araştırılmış alifatik bir poliesterdir. PCL'nin mikroorganizmalar tarafından bozunabileceğinin keşfi, PCL'nin biyolojik olarak parçalanabilen bir ambalaj malzemesi olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. PCL, -62 °C'lik düşük camsı geçiş sıcaklığına, ≥ 57 °C'lik düşük erime sıcaklığına ve yüksek termal stabiliteye sahiptir (Chiellini vd. 2001). Kolayca şekil alması sebebiyle, ilaç salınım sistemlerinde, cerrahi amaçlı üretilen ipliklerde ve birçok biyolojik farklı malzeme üretimlerinde kullanılmaktadır. Polikaprolaktonun önemli bir özelliği de birçok farklı polimerle harmanlama (blending) yapılabilmesidir (Woodruff ve Hutmacher, 2010).

Poliüretan ile polikaprolakton polimerlerinin karışımıyla elde edilen kuvvetli bağ yapılarından kaynaklanan daha güçlü etkileşimler nedeniyle daha iyi hidrofiliklik ve mekanik özellik gösteren yapılar elde edilebilmektedir. Özellikle PCL/poliüretan (PU) harmanları uyarı-cevap özelliğine sahip malzemeler olarak kardiyovasküler uygulamalarda oldukça yoğun olarak kullanılmaktadır (Karaaslan vd. 2017).

Elektroğirilmiş olan PU ve PCL karışımli örtü malzemeleri biyoaktif maddeleri (büyüme faktörleri, antienflamatuar ajanlar, antimikrobiyaller ve yara iyileşmesinde etkili ilaçlar ve doğal bileşenler gibi) nano liflere dahil edilebilme esnekliğı ilave bir avantaj sağlamaktadır. Elektroğirilmiş yara örtü malzemeleri, fiziksel bir bariyer olarak işlev görerek mikropların yaraya girişini engeller ve böylece enfeksiyonlara karşıda bir bariyer oluşturur (Zhong vd. 2010). İskelelerin fiziksel ve morfolojik özellikleri mühendislik başarısında etkili bir parametre olup hücrelerin yapışması, çoğalması ve penetrasyonu açısından oldukça önem taşımaktadır (Woo vd. 2003).

Sonuç olarak da, elektroğirilmiş poliüretan/polikaprolakton (PU/PCL) karışımli membranlar daha hızlı yara iyileşmesi için etkili bir yaklaşım sunar.

2.11. Amaç

Tez çalışmasının temel amacı, yara iyileşme sürecini kısaltacak, bu süreç dahilinde antibakteriyel ortam sağlayarak yara ortamında enfeksiyon oluşumunu engelleyecek, yara yapısının hava almasını sağlayacak, biyouyumlu ve kolay uygulanabilir yara örtü malzemelerinin geliştirilmesidir. Bu amaç kapsamında hedef yapı olarak poliüretan/polikaprolakton polimerik fiber sistemi tercih edilmiştir. Fiber yapının oluşturulması ve yara örtü malzemesinin örülmesi için elektrospinning işlemi hedeflenmiştir. Poliüretan yapısının esnekliği ve dayanıklılığının sağlanması için TMPE yapısı kullanılırken yara yüzeyinde bulunan nemden etkilenmemesi için Tween 40 yapısı öngörülmüştür.

Çalışmanın temel amaçları doğrultusunda erişilmek istenen hedefler sıralanmıştır;

1. Termal kararlı yapıya sahip, düşük Tg geçişi gösteren alifatik yapılu poliüretanların farklı mol oranlarında HMDI, PEG 200, TMPE ve Tween 40 monomerlerinden sentezlenmesi,
2. Hazırlanan polimerlerin yapısal, termal ve morfolojik özelliklerinin belirlenmesi,
3. Poliüretan yapıların PCL, allantoin ve gentamisin sülfat ile birlikte elektroçirme tekniği ile yara örtü malzemelerine dönüştürülmesi,
4. Yara örtü malzemelerinin yapısal karakterizasyonu öncelikle FTIR, SEM, AFM ve optik mikroskop teknikleri ile gerçekleştirilerek, termal kararlılıklarının ve Tg sıcaklıklarının belirlenmesi için TGA, DTA ve DSC analizlerinin gerçekleştirilmesi,
5. Yara örtü malzemelerinin L-929 fibroblast hücreleri üzerinde biyouyumluluk ve biyoetkinliğinin *in vitro* test edilmesi,
6. Üretilen yara örtü malzemelerinin ilaç salım, mekanik analiz, antibakteriyel özellikler ile biyobozunurluklarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez kapsamında kullanılan tüm malzemeler kimyasal özellikleriyle birlikte Tablo 3.1’de verilmiştir. 3 farklı molekül ağırlıklarına sahip Trimetilolpropan etoksilat (TMPE) 170, Trimetilolpropan etoksilat (TMPE) 450, Trimetilolpropan etoksilat (TMPE) 1014, Polietilen glikol (PEG) 200, Tween 40, Hegzametilen diizosiyanat (HMDI), Triethylamine (TEA), Tetrahydrofuran (THF), Dimethylformamide (DMF), Dimetil sülfoksit (DMSO), Diklormetan (DCM), Polikaprolakton (PCL), Allantoin, Gentamisin sülfat Sigma-Aldrich’ ten temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

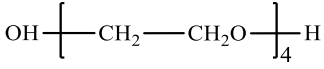
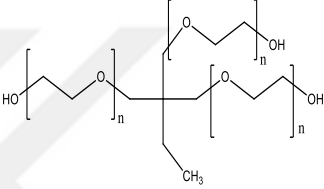

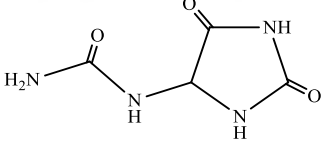
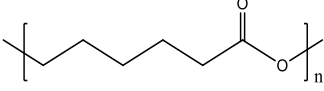
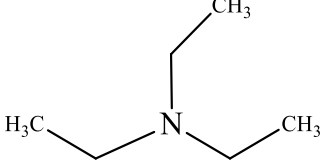
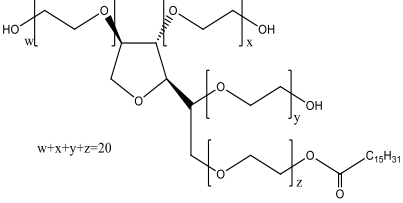
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen TMPE temelli yara örtü malteriyallerinin yapısal karakterizasyonu için Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FTIR), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM), Termogravimetrik Analizör (TGA), Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazları kullanılmıştır. Ayrıca bu materyallerin mekanik özellikleri MTS E42 model Universal test cihazı ile incelenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen poliüretan yapılarının yüzey morfolojilerinin detaylı incelenmesi sırasında yüksek büyütmelede SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde kurutulmuş yara örtü materyallerinin yüzeyleri spatter ile Au/Pd kaplanmış ve LEVO-EVO SEM analiz cihazı ile analizlenmiştir. Yine seçilen PU/PCL yapılarının detaylı yüzey analizi AFM analizi ile aydınlatılmıştır. Allantoin salım çalışmaları Shimadzu 1601 model UV Spektrofotometrik cihaz ile belirlenmiştir. Hazırlanan yara örtü materyallerine ait mekanik test çalışmaları ise MTS Systems E/CEED model E42 cihaz ile gerçekleştirilmiştir.

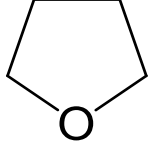
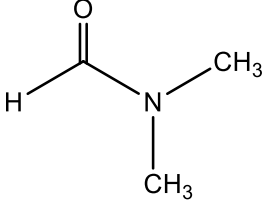
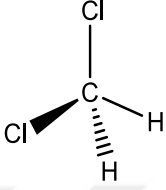
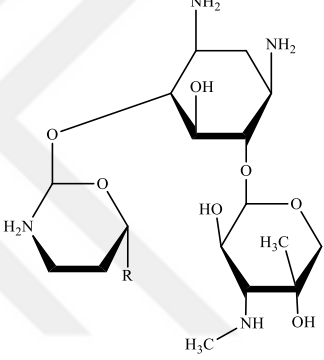
Çalışma kapsamında yapısal olarak karakterize edilen poliüretan yapılarının PCL ile birlikte elektrosipinning işlemine tabi tutulması için İnovenso NS1 marka nanospinner cihazı kullanılmıştır.

Sentezlenen yara örtü materyallerinin biyouyumluluklarının belirlenmesi sırasında kültüre edilen hücrelerin fotoğrafları Olympus CKX41 marka invert mikroskobu vasıtasıyla çekilmiştir. Ayrıca, sentezlenen hidrojellerin detaylı yapıları ve şişme sırasındaki yapı değişimleri Triocular Soif Upright Metallojikal mikroskop ile 500x büyütme kadar

incelenmiştir. Hücre kültür çalışmaları Biotek Eon marka Elisa mikropate okuyucu ile gerçekleştirilmiştir. Yine *in vitro* biyoyumluluk çalışmalarında Nüve marka CO2, inkübatörü, Chemocell marka UV biyogüvenlik kabini, Olympus CKX41 invert/floresan mikroskop ve JuLI FL invert/floresan canlı hücre analizörü kullanılmıştır.

Çizelge 3.1. Sentez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, özellikleri ve yapısal formülleri.

Kimyasal maddeler	Özelliği	Yapısal formülü
Polietilen glikol (200) (PEG200)	$M_A: 190-210$, $d: 1.124 \text{ g/cm}^3$	
Trimetilolpropan etoksilat (TMPE)	$M_A: 170 \text{ g/mol}$, $d: 1.11 \text{ g/ml}$, $M_A: 450 \text{ g/mol}$, $d: 1.114 \text{ g/ml}$, $M_A: 1014 \text{ g/mol}$, $d: 1.1 \text{ g/ml}$,	
Hekzametilen diizosiyanat (HMDI)	$M_A: 168.19 \text{ g/mol}$, $d: 1.047 \text{ g/mL}$	
Allantoin	$M_A: 158.12 \text{ g/mol}$, $d: 1.047 \text{ g/mL}$	
Polikaprolakton	$M_n \sim 10,000$, $d: 1.146 \text{ g/mL}$	
Trietilamin	$M_A: 101.19 \text{ g/mol}$, $d: 0.726 \text{ g/mL}$	
Tween 40	$M_A: 1277$, $d: 1.09 \text{ g/cm}^3$	

THF	$M_A: 72.11 \text{ g/mol}$, $d: 0.889 \text{ g/mL}$	
Dimetilformamid	$M_A: 73.09 \text{ g/mol}$, $d: 0.944 \text{ g/mL}$	
Diklorometan	$M_A: 84.93 \text{ g/mol}$, $d: 1.325 \text{ g/mL}$	
Gentamisin sülfat	$MA: 516.6 \text{ g/mol}$, $d: 1.032 \text{ g/mL}$	

3.3. Poliüretanların Sentezi

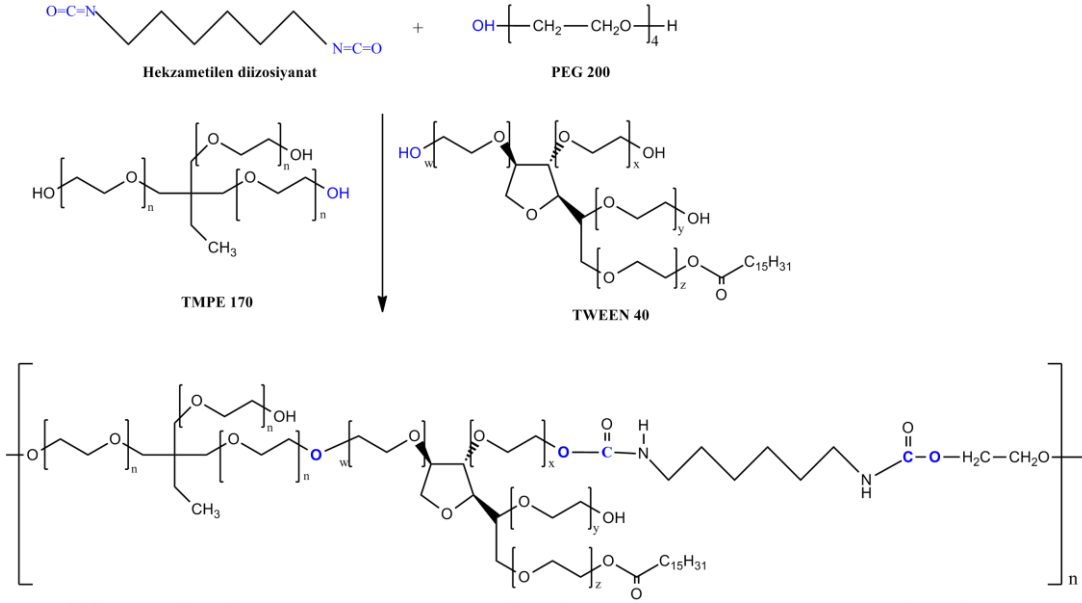
Tez kapsamında sentezlenen 9 adet poliüretan sabit monomer oranı ile Hegzametilen diizosiyanat (HMDI) kullanılarak hazırlanmıştır. Poliüretan yapıları 3 farklı molekül ağırlığına sahip (TMPE 170, TMPE 450, TMPE1014) Trimetilolpropan etoksilat (TMPE), Polietilen glikol (PEG 200) ve Tween 40 ile Hegzametilen diizosiyanat (HMDI) monomerlerini içermektedir.

Poliüretanlar, sabit monomer oranlarıyla 9:1 THF-DMF çözgeni içerisinde tüm monomerlerin eş zamanlı olarak katılmasıyla 24 saat $75 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de inert sistemde çözelti polimerizasyon tekniği ile sentezlenmiştir. Sentez başarısı FTIR ile takip edilerek serbest izosiyanat piki kalmadığı anda reaksiyon sonlandırılmıştır. Reaksiyon sonucunda sentezlenen poliüretanlar vakum altında çözgenlerinden uzaklaştırılarak elde edilmiştir. %10'luk stok şeklinde hazırlanan 6 gram polikaprolakton, 30 mL diklorometan (DCM) içerisinde çözerek hazırlanmıştır. Bu hazırlama prosedürünü içeren poliüretanlara (1:3)

oranında polikaprolakton, poliüretanlara eklenmiştir. Polikaprolaktonun poliüretan çözeltisi içerisinde homojen bir dağılımın sağlanması amacıyla, hazırlanmış olan polimer çözeltileri manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığı koşullarında 12 saat boyunca karıştırılmıştır. Sonuç olarak hazırlanan ürün poliüretan/polikaprolakton (PU/PCL) karışımı nanofiber oluşturacak yapıları oluşturmuştur. TMPE ve Tween içeren farklı oranlardaki polimer çözeltilerine ait tez kapsamında incelenen parametreler Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. TMPE ve Tween içerikli nanofiber yapılarının sentezinde kullanılan farklı %'lik oran içeren polimer çözeltilerine ait parametreler.

Polimer Formülasyon	HMDİ (%)	PEG 200 (%)	TMPE (%)	TWEEN 40 (%)	Çözücü
NPU-TMPE1-T1	100	40	55	5	THF/DMF
NPU-TMPE1-T2	100	40	50	10	THF/DMF
NPU-TMPE1-T3	100	40	45	15	THF/DMF
NPU-TMPE2-T1	100	40	55	5	THF/DMF
NPU-TMPE2-T2	100	40	50	10	THF/DMF
NPU-TMPE2-T3	100	40	45	15	THF/DMF
NPU-TMPE3-T1	100	40	55	5	THF/DMF
NPU-TMPE3-T2	100	40	50	10	THF/DMF
NPU-TMPE3-T3	100	40	45	5	THF/DMF



Şekil 3.1. TMPE temelli poliüretan sentez reaksiyonu.

3.4. Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Yapısal ve Yüzeysel Özelliklerinin Karakterizasyonu

Sentezlenmiş olan birbirinden farklı yapısal özelliklere sahip olan poliüretanlar, FTIR ile yapısal olarak tanımlanmış ve istenilen özellikteki polimerlere ait yüzey morfolojileri SEM ve AFM analiz yöntemlerinin kombinasyonu ile belirlenmiştir.

Sentezlenen poliüretan yapılarının karakterizasyonu FTIR Spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Spektrumlar, Pelkin Elmer Spektrum 283 FTIR spektrometre cihazı ile 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında kaydedilmiştir. Polimerizasyon takibi sırasında özellikle izosiyanatın karakteristik bir piki olan 2270 cm⁻¹ frekansındaki serbest izosiyanat piki kullanılmıştır. Bu pikin zamanla azaldığı gözlenmiş ve tamamen yok olduğunda reaksiyon sonlandırılmıştır.

Çalışma kapsamında elde edilen yara örtü materyallerinin morfolojik özelliklerini belirlemek için SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Poliüretanların yüzey özellikleri bakır flaman X ışınının ön-Tek EDX dedektör sisteminde görüntülenmesiyle belirlenmiştir. SEM ölçümü İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde Leo EV 40 SEM cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında elde edilen polimer yüzeylerinin detaylı analizi AFM tekniği ile incelenmiştir. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) görüntüleri, hazırlanmış olan yara örtü malzemelerinin yüzey topolojisi hakkında bilgileri elde etmek için çalışılmıştır. Atomik boyutlara kadar sivriltilmiş bir iğne ucu, yüzeyin yüksek çözünürlükte, üç boyutlu görüntülenmesini sağlar. Görüntülenme, iğne ucunun yüzey ile etkileşiminin incelenmesi sonucunda gerçekleştirilir.

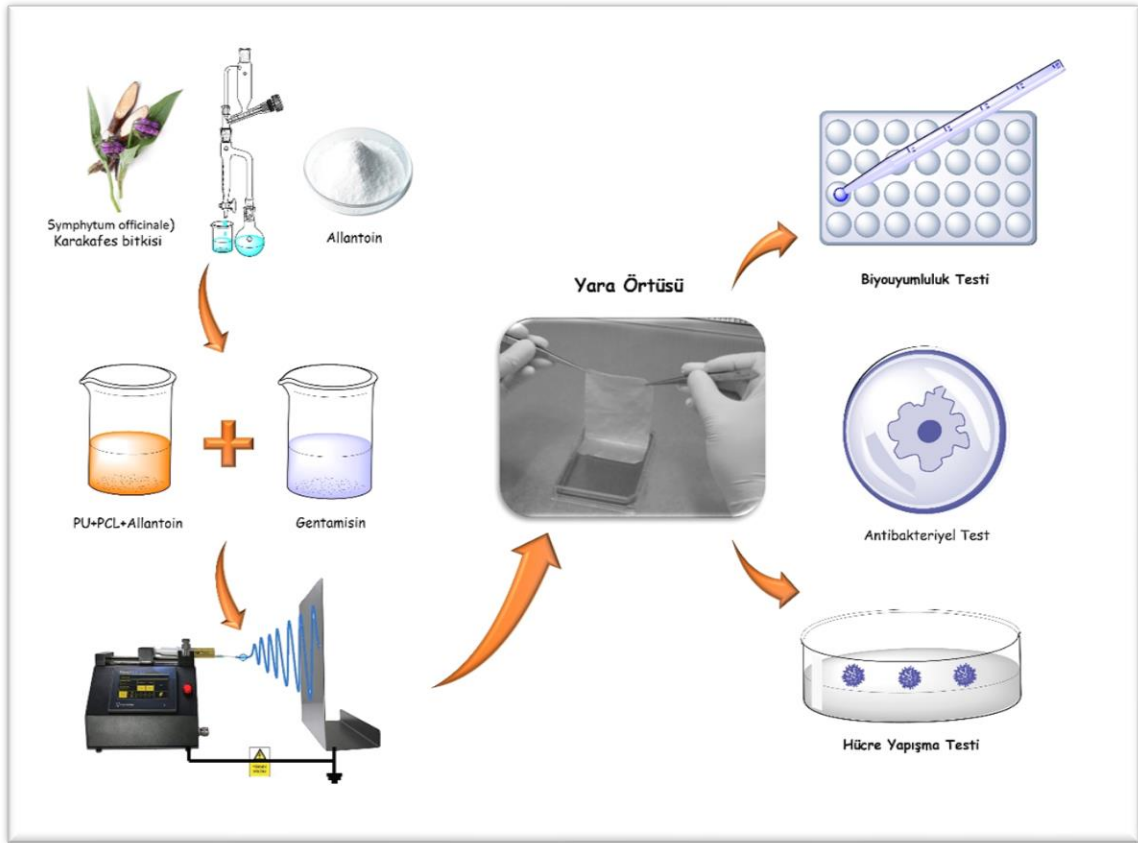
3.5. Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Termal Özelliklerinin İncelenmesi

Poliüretan polimerlerinin termal karakterizasyonu TGA, DTA ve DSC teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Birbirinden farklı kompozisyonlarda hazırlanan polimerlerin termal özelliğinin göstergesi olan sıcaklık-% kütle kaybı eğrisi Shimadzu 50 Termogravimetrik Analizör cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Polimerlerin (numune miktarı: 10 mg) %10' luk kütle kaybı değerleri ve 800 °C'de kalıntı değerleri hava atmosferinde 10 °C/dak. Isıtma hızı ile belirlenmiştir.

Polimerlerin bozulma sıcaklıkları başlangıç değerleri ve termal bozulma sıcaklık eğrisi Shimadzu 50 Diferansiyel Termal Analizör cihazı ile saptanmıştır. Analiz hava atmosferinde 10 mg numunenin, referans madde olarak α - Al₂O₃ kullanımı ile 10 °C/dak. Isıtma hızı ile gerçekleştirilmiştir.

Hazırlanan polimerlere ait camsı geçiş sıcaklığının belirlenmesinde Shimadzu 60 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre cihazı kullanılmıştır. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre cihazının kalibrasyonu indiyum ve çinko standartları ile sağlanmış olup, analiz azot atmosferinde 5 mg numunenin, referans madde olarak α -Al₂O₃ kullanımı ile 5 °C/dak. ısıtma hızı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. TMPE temelli poliüretan fiber yara örtü materyallerinin hazırlanma şeması.

3.6. Poliüretan ve Polikaprolakton İçeren Yapılara Allantoin Katkılanması

Allantoin Sigma-Aldrich 'den satın alınmıştır. Elektroeğirme yöntemi uygulanacak olan bu polimer çözeltilerine eklenecek olan allantoin miktarları (%1, %3, %5) oranlarında belirlenerek tartımı yapılmış, 250 μ L DMSO (Dimetil sülfoksit) çözgen eklenerek çözülmüştür. Daha sonra PCL/poliüretan karışımına eklenip 1 saat oda sıcaklığında homojen olarak karışması sağlanmıştır.

3.7. Poliüretanlara Gentamisin Sülfat Katkılanması

Hazırlanan polimerlere antibakteriyel özellik kazandırmak için literatürde de en çok kullanılan sistemik antibiyotik olan gentamisin sülfat katkılanmıştır. Hazırlanmış olduğumuz yara örtü malzemelerine katkılanmış olan gentamisin sülfat miktarı %1 olacak şekilde ayarlanmıştır (Pierchala, 2017). Gentamisin polimer çözeltisi içerisinde homojen olarak dağılması için oda sıcaklığında 1 saat süre ile karıştırılmıştır. Daha sonra bu polimer çözeltisi elektrospinning işlemine tabi tutularak örnekler antibakteriyel özellik kazandırılmıştır.

3.8. Poliüretan/PCL Elektroğirme ile Örülmesi

Elektroğirme işlemi yatay çalışma prensibine göre tasarlanmış olan İnovenso marka laboratuvar tipi cihaz ile kabin içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan çözeltiler 5 mL hacme sahip şırıngalar içine aktarılmıştır. Çözelti, üzerinde alüminyum folyo sarılı olan toplayıcı levhaya gönderilmiştir. Çözeltinin elektrik alana besleme miktarı 2 mL/saat olarak belirlenmiştir. Toplayıcının, besleyici üniteye olan uzaklığı 15 - 20 cm olmak üzere farklı aralıklarla ayarlanmıştır. Elektroğirme her numune için 18, 20, 25 kV olmak üzere farklı elektrik alan şiddetleri altında denenmiş ve lif yapıları kontrol edilmiştir. Deneyler 26-30 °C aralığında değişen sıcaklıklarda kabin içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu kabin istenmeyen dış etkilere karşı koruyucu olmasının yanı sıra herhangi bir elektrik boşalmasını önlemeye de yardımcı olur.

3.9. Yara Örtü Malzemelerinin Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi

Sentezlenen NPU-TMPE-T yapılı polimerik yapıların gram negatif ve gram pozitif bakteriler üzerine etkisi zon çapları ölçülerek belirlenmiştir. Bu bağlamda tez kapsamında sentezlenen NPU-TMPE1-T3-G:PCL, NPU-TMPE2-T3-G:PCL ve NPU-TMPE3-T2-G:PCL gruplarına %1 oranında katılan gentamisin sülfat ilacının antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Sentezlenen polimerlerden 0.1 g tartularak %1 gentamisin içerecek şekilde gentamisin eklenmiştir. Daha sonra poliüretan diskler oluşturmak üzere örnekler basınç yardımıyla sıkıştırılmışlardır. Oluşturulan disklerin UV ışık altında her bir yüzeyi 30 dk. süresince steril edilerek antibakteriyel etkinliği incelenmek üzere muhafaza edilmiştir. Antibakteriyel test için, Luria Bertani (LB) Broth (10 mL) ortamında 37 °C'de çalkalamalı inkübatörde 24 saat boyunca Escherichia coli (ATCC 25922) ve Bacillus subtilis (ATCC 19659) bakteri türleri üretilerek sıvı bakteri kültürleri hazırlanmıştır. İnkübasyon işleminin ardından her iki bakteri türünden biri steril nutrient (LB) agar besiyeri ortamına aseptik koşullarda ayrı ayrı ikişer tekrarlı olacak şekilde 100'er mikrolitre sıvı kültürlerden transfer edilerek L bagetle yayılmıştır. Gentamisin içeren ve içermeyen poliüretan diskler de %1, %3 ve %5'lik örneklerle birlikte bakteri ekimi gerçekleştirilen nutrient (LB) agar petrilere yerleştirilmiştir. Disk Difüzyon Metodu'na göre antibakteriyel etki gözlemlenmesi için petrilere 37 °C'de statik inkübatörde 24 saat boyunca üretime alınmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda yerleştirilen disklerin bakteriler üzerindeki etkisi incelenerek milimetrik bir cetvel aracılığıyla inhibisyon zon çapları kaydedilmiştir.

3.10. Elektroeğirilmiş Yara Örtü Malzemesi Allantoin Salım Testi

Allantoin alım çalışması Shimadzu 1601 model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında elektroeğirilmiş olan yara örtü materyallerinden 1x1 cm. 0,001 g. numune tartılarak 10 mL PBS tampon (pH:7.4) içerisinde 1.dk'dan itibaren 5, 10, 15, 30. dk, 1.sa., 2, 3, 4, 5.saat 12.sa, 24.sa, 48.sa, 72 sa, olarak ölçümleri alınmış ve salım düzeyleri takip edilmiştir.

3.11. Yara Örtü Materyallerinin Mekanik Dayanıklılık Testi

Tez kapsamında üretilen PU/PCL:A yapılı elektrosipinlenmiş fiber olarak örülmüş yara örtü malzemelerin mekanik özellikleri MTS Systems E/CEED E42 model evrensel çekme test cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler oda sıcaklığında ve %60 nem ortamında gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerde üretilen yara örtü malzemesi 20.0 mm genişlik, 50.0 mm uzunluk ve 0,5 mm kalınlık olacak şekilde kesilerek kullanılmıştır. Mekanik test cihaz parametreleri 43.000 mm çene arası mesafe, 0,847 mm/s çekme test hızı, 10,0 Hz veri toplama hızı, kopma kuvveti MPa ve kopma uzama değeri mm olacak şekilde kullanılmıştır. Test sonuçları modül kN/m², kopmadaki gerilim ise mm/mm birimleri olacak şekilde gerilim-gerinim grafiği ile verilmiştir. Mekanik testler sonucunda yara örtü malzemeleri için kopma uzaması, kopma dayanımı ve Young modülü değerleri hesaplanarak yara örtü türüne göre yorumlanmıştır.

3.12. Poliüretan Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Biyobozunurluk Testleri

Biyobozunurluk testinde 0.1 g numune tartılarak 1 cm çapında filmleri hazırlanmış ve 50 mM pH:7,4 olan PBS tamponu içerisinde 37 °C'de inkübe edilmiştir. 1, 2, 3, 4, 5. hafta inkübasyon sürelerinin sonunda % kaybolan kütle miktarı hesaplanarak polimerlerin biyobozunurluk özellikleri değerlendirilmiştir. Deneysel ölçümler ASTM (F1635-04) standartlarına uygun ve örnekler üç tekrarlı olacak şekilde çalışılmıştır. Ayrıca biyobozunurluk süreci FTIR ve SEM analiz teknikleri ile karakterize edilmiştir.

3.13. *In Vitro* Hücre Kültür Sisteminde Poliüretanların Biyouyumluluk Özelliklerinin Ölçülmesi

Sentezlenen polimerlerden hazırlanan yara örtü malzemelerinin hücre kültür sisteminde indirekt sitotoksisite testi kullanılarak *in vitro* biyouyumluluk testleri uygulanmıştır. NPU-TMPE1-T-%15-A3, NPU-TMPE2-T-%15-A3 ve NPU-TMPE3-T-%10-A3 örneklerinin *in vitro* sitotoksisite değerleri, MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid] testinden faydalanılarak spektrofotometre cihazı kullanılarak indirekt metod ile belirlendi. Deney protokolü ISO-10993-5 “Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi” standartlarına göre hazırlandı. Tez çalışmamızın bu aşamasında, fare (*Mus musculus*) fibroblast hücreleri (L-929) kullanıldı. İlk olarak, örnekler bir kez %70’lik etanolde ve üç kez de steril PBS (pH 7.4) tamponunda yıkandıktan sonra her bir yüzü yarımşar saat olmak üzere UV ışığa maruz bırakıldı. Daha sonra örnekler, 72 saat boyunca 37 °C’de %5 CO₂ içeren bir inkübatör kullanılarak DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) ortamında inkübe edildi. İnkübasyon süresinin bitimine 1 gün kala %80 konflüentliğe erişen fare fibroblast hücreleri (L-929), %0.25 tripsin-EDTA çözeltisi ile flaskların yüzeyinden kaldırıldılar. Hücreler 2000 rpm’de 5 dakika santrifüjlendikten sonra 96-kuyucuklu plakaların her bir kuyucuğuna 104 hücre olacak şekilde ekilerek 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda, örneklerin 3 gün içinde kaldığı ortam ile hücrelerin DMEM ortamı değiştirilerek örnekler için 24 saat daha inkübasyon süresi uygulandı. 1 gün sonra, hücrelerin içinde bulunduğu besiyerinin atılmasıyla 96-kuyucuklu plakaların her bir kuyucuğuna 90 µL taze DMEM ilave edildi. Hemen arkasından, steril PBS ile hazırlanmış MTT çözeltisinden (5 mg/mL) 10 µL hücrelere eklenerek 4 saat 37 °C’de %5 CO₂ içeren inkübatörde bekletildi. Ardından, MTT içeren besiyeri ortamdan uzaklaştırılarak MTT maddesinin uygulanması sonucunda meydana gelen formazan kristallerinin çözünür duruma getirilmesi için her bir kuyucuğa 100 µL DMSO (dimetilsülfoksit) eklenerek 540 nm’deki absorbans değerleri spektrofotometre cihazı kullanılarak ölçüldü. İnkübatörde 72 saat boyunca örnekler haricinde ayrıca tutulan DMEM besiyeri, örneklerle aynı koşullar altında inkübe edilen kontrol grupları hücreleri için kuyucuklara ilave edildi ve bu kuyucuklardaki hücreler %100 canlı olarak kabul edildi. Sonuç olarak, örneklerin L-929 hücreleri üzerindeki hücre canlılıkları kontrol gruplarına göre hesaplandı.

$$\% \text{ Canlılık} = (\text{incelenen grubun optik dansitesi} / \text{kontrol grubunun optik dansitesi}) \times 100.$$

3.14. İstatistiksel Hesaplamalar

Tez kapsamında gerçekleştirilen *invitro* alışmaların ölçümlerinde, allantoin salım çalışmalarında ve biyobozunurluk testlerinde istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. *Invitro* alışmalar için istatistiksel analizler Grapped Prism 8 programı kullanılarak yapılmıştır. Bu analizlerde ‘one way nova’ testi kullanılmış olup $p < 0,05$ anlamlı olarak sonuçlar kabul edilmiştir. Diğer istatistik analizlerde sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Gerçekleştirilen tez kapsamında 3 farklı TMPE yapısı kullanılarak ve bu yapılardan farklı oranlarda çalışılarak temelde 9 farklı poliüretan sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentezlerde TMPE yapısı olarak TMPE 170, TMPE 450 ve TMPE 1014 yapıları kullanılmıştır. Aynı zamanda yapısal olarak TMPE oranı %45, %50 ve %55, tween oranı %5, %10, %15 olarak değiştirilmiş ve bu şekilde hem TMPE molekül kütlelerinden hemde TMPE oranından ve tween yapısının değiştirilmesinden kaynaklanan etkiler, kimyasal, morfolojik, mekanik ve termal özellikler yönünden incelenmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen saf poliüretan yapıları ve polikaprolakton katkılı nihai ürünler yapısal olarak FTIR tekniği ile incelenmiştir. Elde edilen poliüretan yapılarının termal karakterizasyonları her 9 poliüretan yapısı için TGA, DTA, DSC teknikleriyle incelenmiştir. Yüzey özellikleri ise; SEM ve AFM analizleriyle görüntülenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bu yapılar detaylı karakterizasyon işlemlerinden sonra her gruptan birer tane olacak şekilde seçilerek polikaprolakton ile beraber elektroçirime işlemine tabi tutulmuş ve esnek, biyouyumlu, kolay işlenebilir ve şekillendirilebilir yara örtü malzemelerine dönüştürülmüştür. Hazırlanan bu malzemelerin tez kapsamında biyouyumlulukları ve biyobozunurlukları önemli birer parametre olarak çalışılmıştır.

Sonuç olarak elde edilen TMPE temelli poliüretan ve yara örtü malzemelerinin detaylı yapısal, morfolojik, mekanik, termal ve biyokimyasal özellikleri aşağıda yorumlanmıştır.

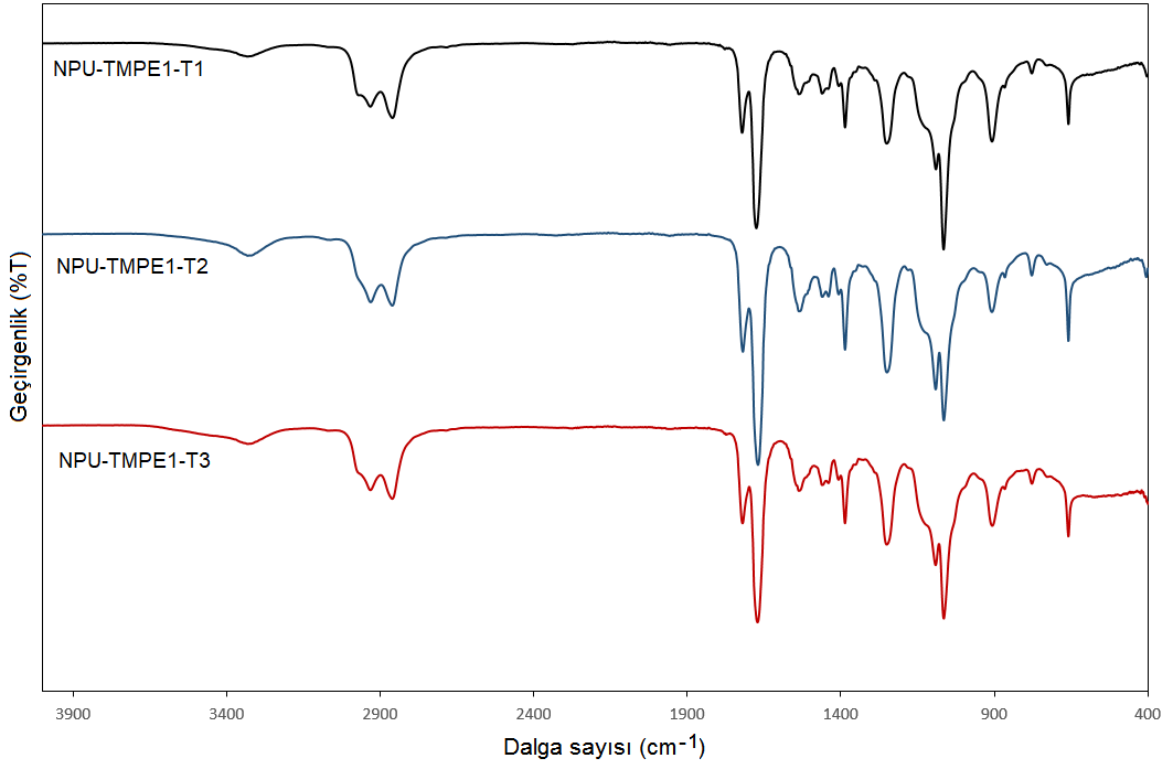
4.1. NPU-TMPE1 Yapılı Poliüretanlara Ait Yapısal Analiz Sonuçları

Çalışma kapsamında molekül kütlesi 170 yapısına sahip NPU-TMPE1 monomeri kullanılarak elde edilmiş olan poliüretan yapılarının FTIR spektrumları Şekil 4.1'da verilmiştir. İlgili şekil incelendiğinde poliüretan yapısına ait temel pikler olan 1750 cm^{-1} 'de karbonil gerilme titreşimleri belirgin ve net olarak poliüretan bağına ispatlamaktadır. Ayrıca 2260 cm^{-1} 'de olan ve özellikle Hegzametilen diizosiyanat (HMDI) yapısından kaynaklanan izosiyanat gruplarına ait pikin Şekil 4.1'deki FTIR spektrumlarında bulunması poliüretan yapının gerçekleştiğini ve ortamda serbest izosiyanatın kalmadığını bize ispatlamaktadır. %5, %10, %15 tween oranı içeren yapılarda hem HMDI hem Tween hemde PEG yapılarından kaynaklı pikler açık ve net olarak görülmektedir. Özellikle yapıdaki alifatik C-

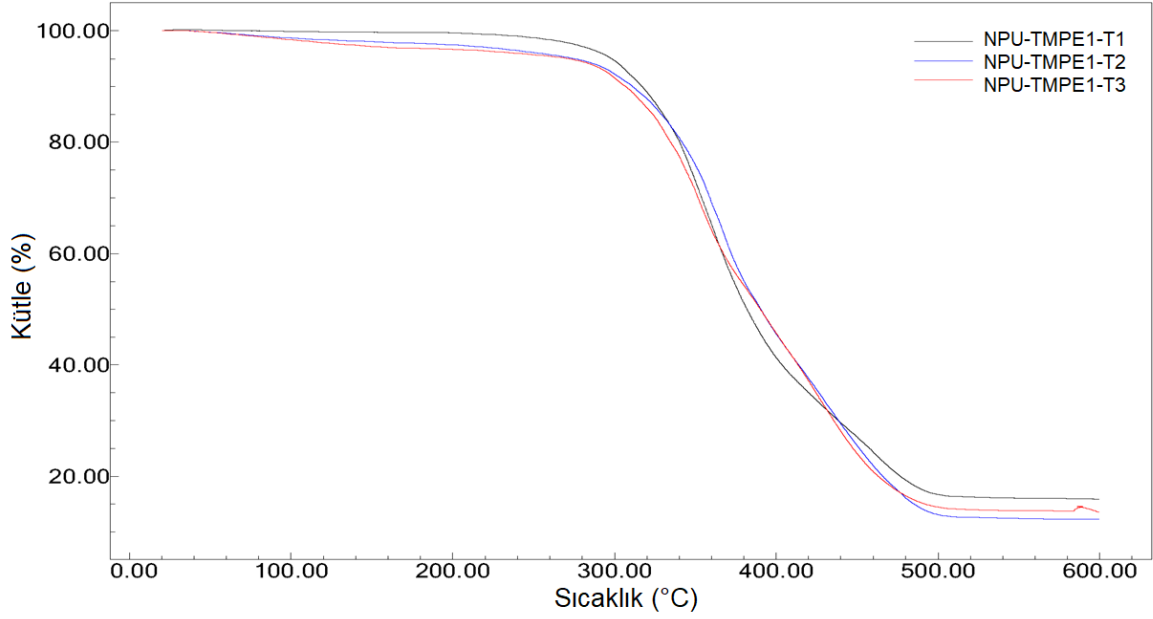
H gerilme titreşimleri 2850 cm^{-1} ve 2970 cm^{-1} 'de üçlü bir pik olarak görülmektedir. Yine C-H gerilme titreşimleri 825 cm^{-1} 'de görülmektedir. 1270 cm^{-1} 'de belirgin ve net olarak C-O-C gerilme titreşimleri yapıdaki eterik gruplardan kaynaklı olarak görülmektedir. Bu eterik grupları büyük çoğunlukla poliüretan yapısındaki PEG ünitelerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca tween yapısı arttıkça poliüretan dahilinde bulunan alifatik metil gruplarının pik karakteristiğinde değişim görülmektedir.

Özellikle tween ünitesi dahilinde bulunan furan halkasına bağlı C-O-C gerilme titreşimleri PEG ünitesine bağlı gerilme titreşimleriyle birlikte ikinci bir pik olarak görülmektedir. Ve bu pik tween oranı arttıkça genişlemektedir. Şekil 4.1' de görülen FTIR spektrumları hedeflenen poliüretan yapısının elde edildiğini bize ispatlamaktadır.

Tez kapsamında gerçekleştirilen poliüretan yapıları temel olarak alifatik karakterli CH_2 üniteleri, CH üniteleri ve tween yapısından kaynaklı CH_3 yapıları içermektedir. Ayrıca yapıda PEG ve tween ünitelerinden kaynaklı $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ üniteleri bulunmaktadır. Bu yapıya ek olarak ise; bağlantı ünitelerinde üretan bağ grupları söz konusudur.



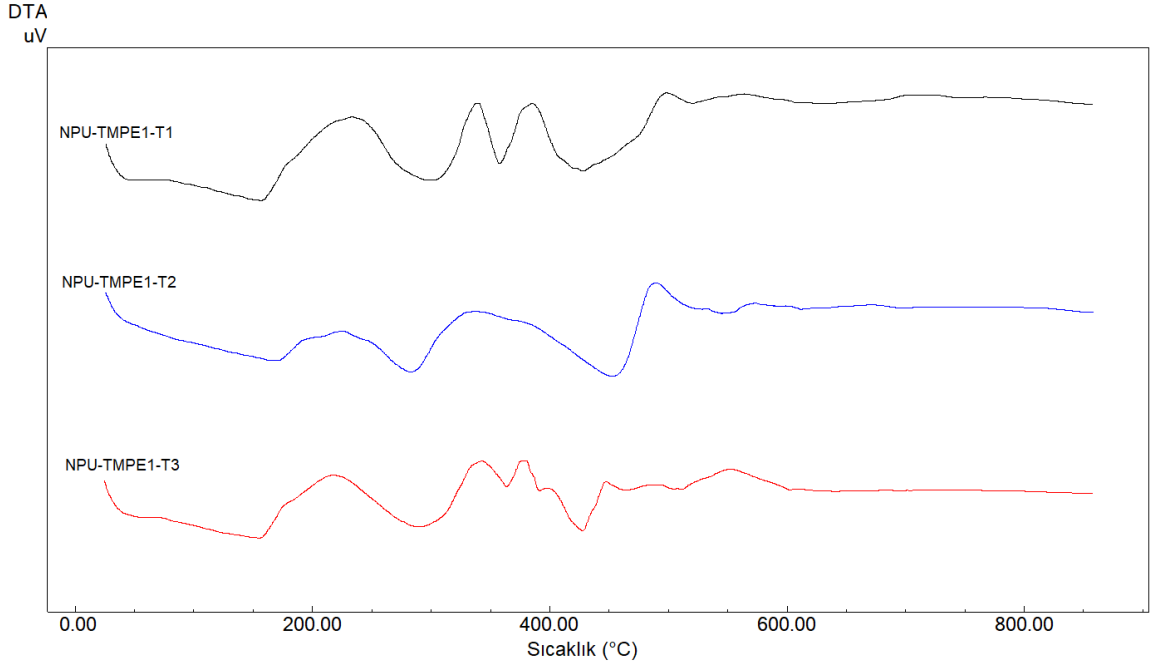
Şekil 4.1. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.2. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait TGA termogramları.

Sonuç ürünün termal kararlılığı değerlendirildiğinde Şekil 4.2’de verilen TGA termogramları elde edilmiştir. Bu termogramlarda yapısal olarak 2 farklı kütle kaybı söz konusudur. Birinci kütle kaybı 50-150 °C aralığında değişen ve polimerik yapıdaki nemden kaynaklanan kütle kaybıdır. İkinci kütle kaybı değeri ise; yaklaşık 300 °C’den başlayıp 495 °C’de sona eren belirgin ve net bir kütle kaybıdır. Bu kütle kaybı ise; poliüretan ünitesinin termal degradasyonundan kaynaklanmaktadır. Genel hatlarıyla incelendiğinde bu kütle kaybı 400 °C civarında küçük bir kırılma gösterir. Bunun nedeni 300-400 °C aralığındaki poliüretan arasındaki yumuşak segmentlerin degradasyonu da 400 ve 495 °C aralığında ise sert segmentlerin degradasyonu söz konusudur. Yapıdaki tween oranı arttıkça çapraz bağlanmalar artmakta ve böylelikle poliüretan yapısının kararlılığı yükselmektedir. Doğal olarak %5, % 10, %15 olacak şekilde 50 ve 150 °C aralığındaki pik küçülmüştür. Bu pikin küçülmesinin bir diğer nedeninde Şekil 4.1’deki FTIR yorumlandığında yapıdaki serbest OH gruplarının bağlanması ve yapısının serbest nem absorpsiyon özelliğinde azalmasıdır.

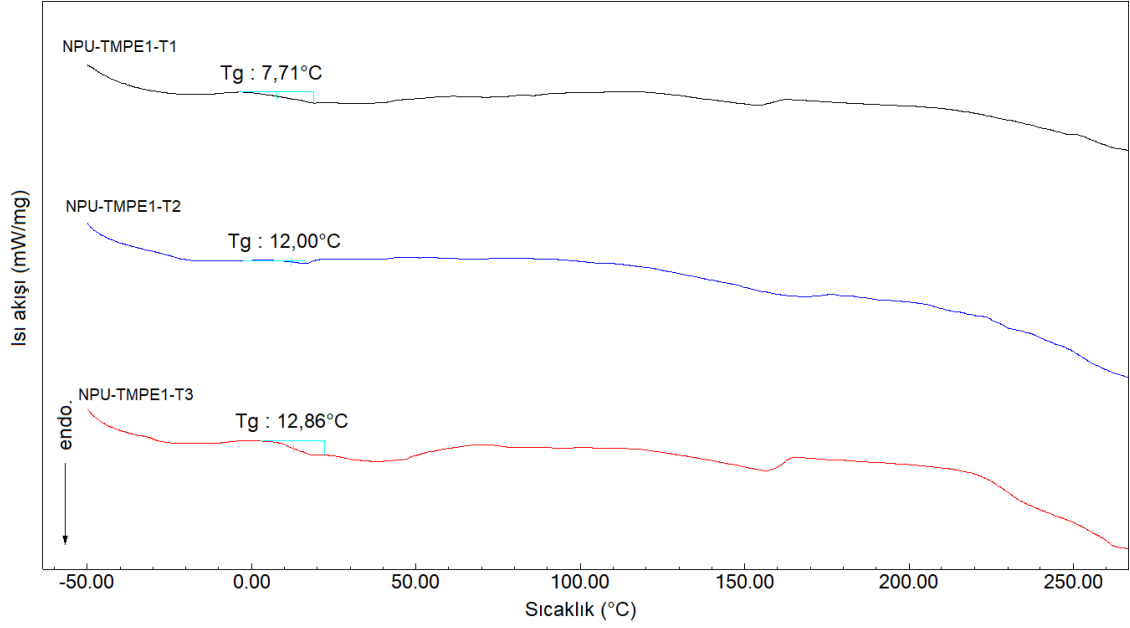
Genel olarak yara örtü malzemelerinde yapının belirgin olarak ıslanabilir ve belirgin esneklikteki karakterde olması oldukça önem arz eder (Baysal, 2013). Bu nedenle çalışma kapsamında NPU-TMPE1-T3 ileri çalışmalar için tercih edilmiştir.



Şekil 4.3. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait DTA termogramları.

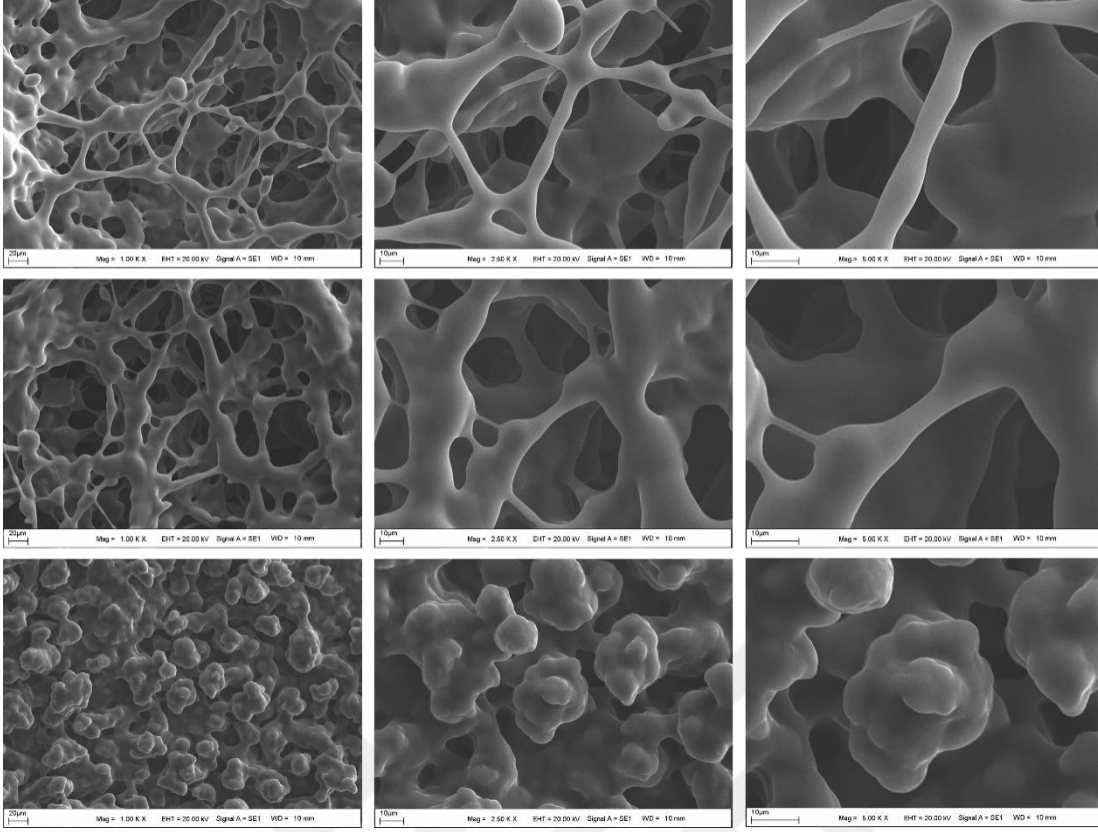
Şekil 4.3'te sentezi gerçekleştirilen poliüretan yapılarına ait DTA termogramları belirgin olarak görülmektedir. %5 yapısındaki 30-260 °C arasındaki geniş egzoterm yapıdaki serbest nemin uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. Benzer serbest hidroksil piki %15 yapısına gittikçe azalmaktadır. Bu da yapının hidroskopik özelliğinin %5 'lik numune daha fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca %15'lik numune yaklaşık 60 °C, %5'lik numuneden daha fazla termal kararlılıkta görülmektedir. Hem aşırı hidroskopik olmaması hemde termal olarak diğer polimer türlerine göre daha kararlı olması nedeniyle %15'lik numune tercih edilmiştir.

Yine bu termogramlara göre; %5 yapısına ait DTA termogramlarında 70 °C–200 °C aralığında serbest nemin uzaklaşmasından kaynaklı nem piki bulunmaktadır. 300-400 °C aralığında yumuşak segmentin degradasyonundan kaynaklı belirgin bir pik görülmektedir. Benzer olarak 400-500 °C aralığında sert segmentlerin degradasyonu söz konudur. Benzer olarak %10 ve %15 tween içeren yapılarda her üç termal değişiminide görmekteyiz. Ancak %15 tween yapısına gidildikçe polimer yapısındaki çapraz bağlanma oranı arttığı için yapının termal kararlılığında yükselmektedir.



Şekil 4.4. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC termogramları.

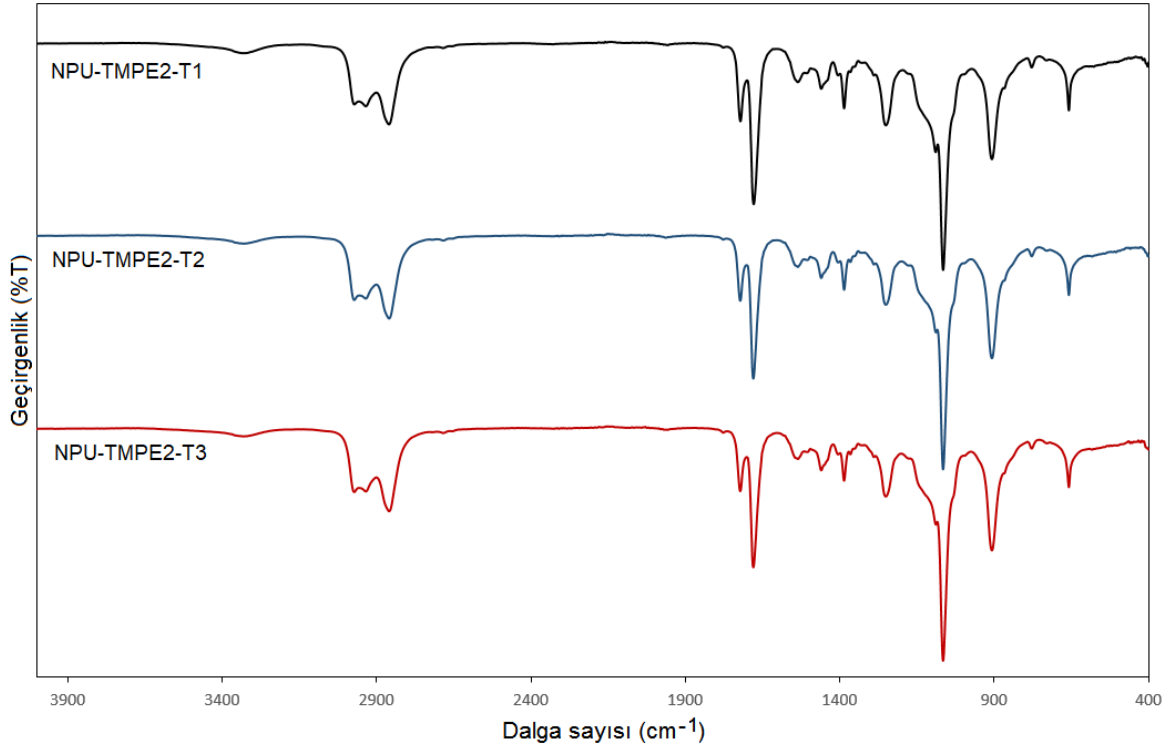
Şekil 4.4'te NPU-TMPE1 poliüretan yapılarına ait DSC termogramları görülmektedir. Bu termogramlarda %5 tween içeren poliüretan yapılarının Tg değeri sırası ile NPU-TMPE1-T1, NPU-TMPE1-T2 ve NPU-TMPE1-T3 için 7,71 °C, 12,00 °C ve 12,86 °C olarak görülmektedir. Yapıdaki tween miktarı arttıkça Tg değeri artmaktadır. Ayrıca yapının termal kararlılığında yükseltmektedir. Gerek vücut içi yapısal esneklik gerekse herhangi bir yara üzeri hareketlilik düşünüldüğünde Tg değeri en uygun olan NPU-TMPE1-T1 yapısı ileri çalışmalar için en uygun yapı olarak tercih edilmiştir. İleri çalışmalarda sıvı temas açısı, yüzey morfolojisi ve yapısal biyobozunurluk gibi temel özellikler çalışılmıştır.



Şekil 4.5. NPU-TMPE1-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri.

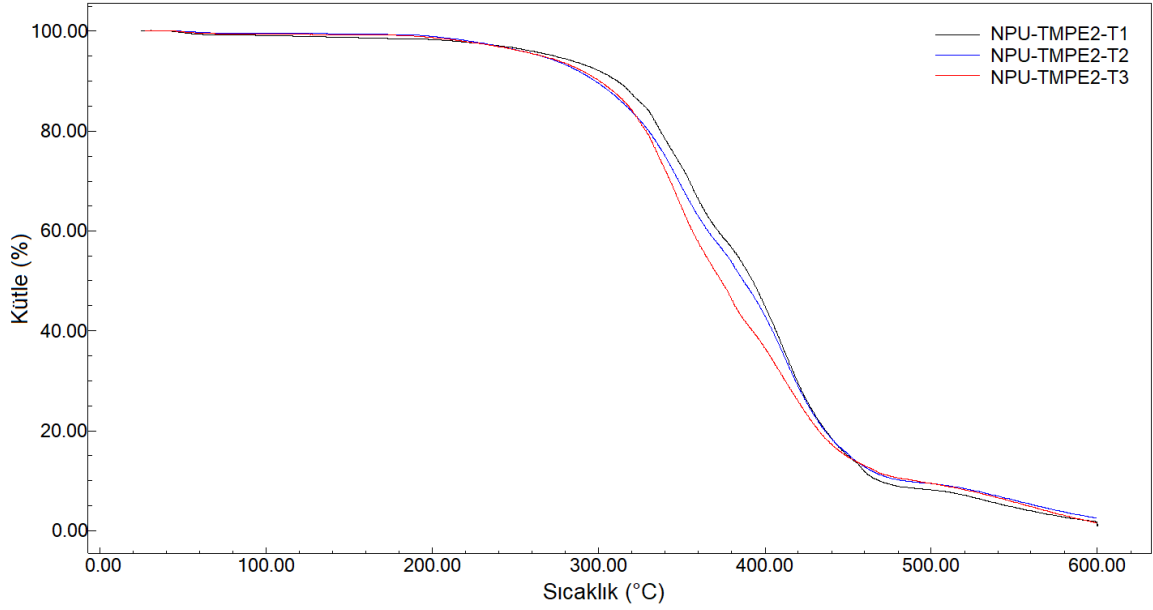
Şekil 4.5'te NPU-TMPE1 poliüretan yapılarının farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri verilmiştir. Bu görüntülerde saf ve tek düze bir poliüretan yapısı görülmektedir. Yapılar belirli bölgelerde globüler belirli bölgelerde ise gözenekli, aşırı dallanmış bir yapı sergilemektedir. Bu görüntüler poliüretan yapısının doku iskelesi morfolojisine uygun olduğunu göstermektedir.

4.2. NPU-TMPE2 Yapılı Poliüretanlara Ait Yapısal Analiz Sonuçları



Şekil 4.6. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait FTIR spektrumları.

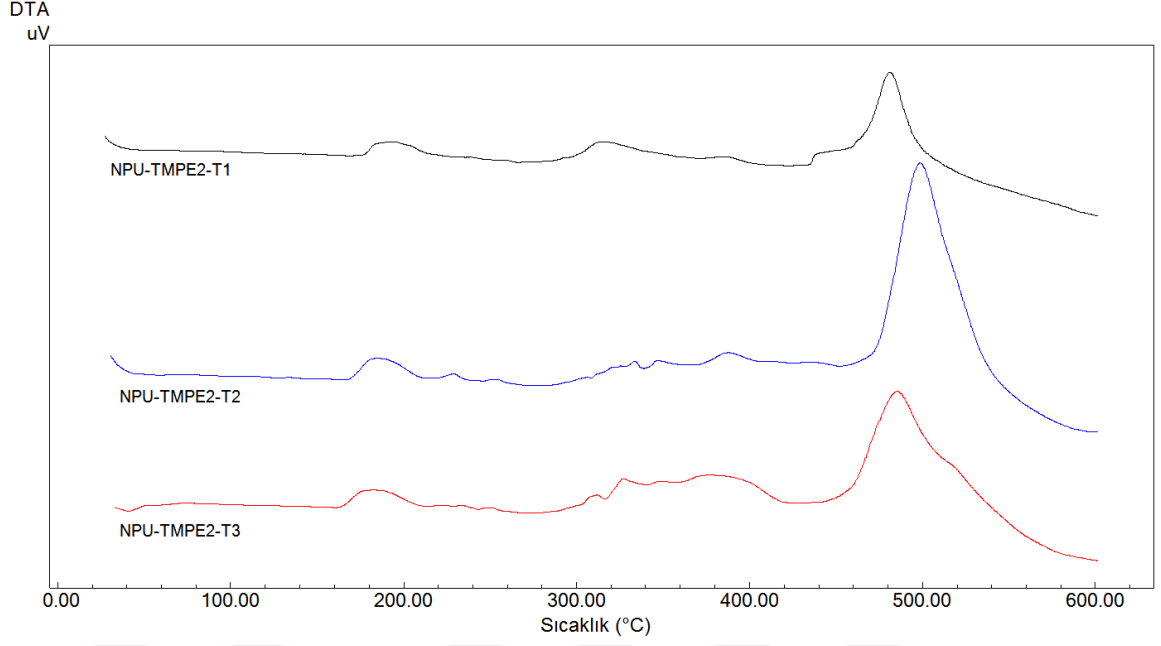
Molekül kütlesi 450 yapısına sahip NPU-TMPE2 monomeri kullanılarak elde edilmiş olan poliüretan yapılarının FTIR spektrumları Şekil 4.6'da verilmiştir. Bu spektrumlarda 3000-3400 cm⁻¹'de üretan yapısı NH gruplarına ait hidrojen bağlarından kaynaklı pik görülmektedir. 2850-2950 cm⁻¹'de alifatik CH gerilme titreşiminden kaynaklı pikler belirgin ve net olarak görülmektedir. 1780 cm⁻¹'de üretan bağı karbonil gerilme titreşimi görülmektedir. 1560 cm⁻¹'de C=O bağı NH gruplarından kaynaklı gerilme titreşimini görmekteyiz. 1440 cm⁻¹'de C-N-C gerilme titreşimini görmekteyiz. 1250 cm⁻¹'de oldukça belirgin C-O-C eterik gerilme titreşimini görmekteyiz. 725 cm⁻¹'de özellikle tween yapısından kaynaklı alifatik CH gerilme titreşimleri belirgindir. Tüm bu pik dağılımı genel olarak değerlendirildiğinde istenilen poliüretan yapısına ulaşıldığı net bir şekilde anlaşılmaktadır. Reaksiyonların tamamlandığı ve sonuç üründe serbest izosiyanatın kalmadığı ise 2260 cm⁻¹'deki serbest izosiyanat pikinin Şekil 4.6'daki spektrumlarda görülmemesinden anlaşılmaktadır. İzosiyanat spektrumları üzerinde hem PEG hem tween hemde TMPE kaynaklı piklerin herbiri net bir şekilde görülmüştür. Şekil 4.6 istenilen yapıyı doğrular niteliktedir.



Şekil 4.7. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait TGA termogramları.

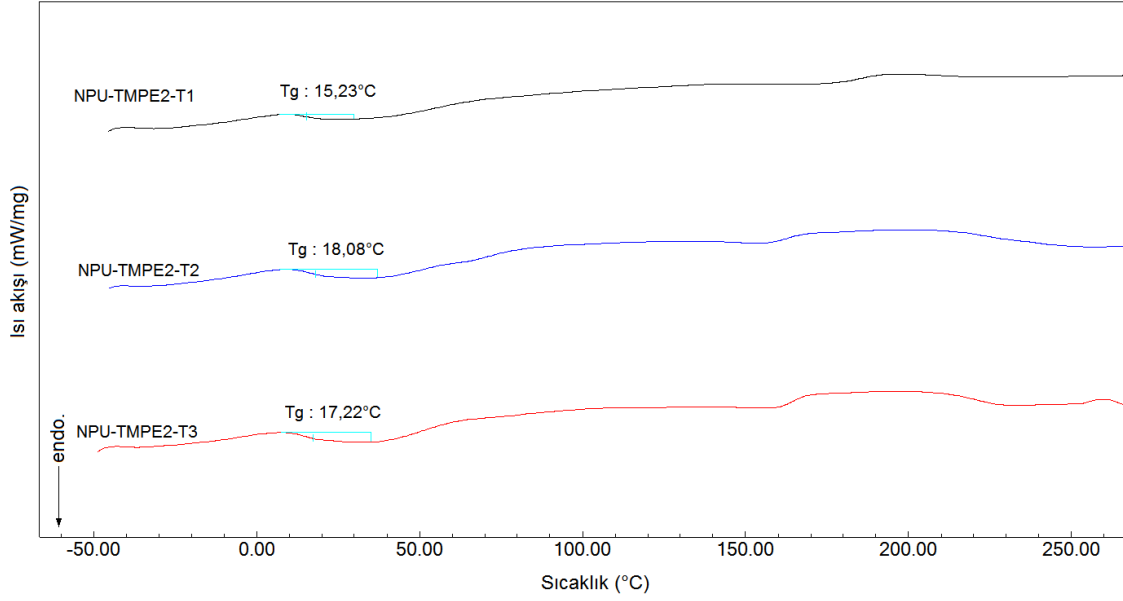
Şekil 4.7’de karakterizasyonları gerçekleştirilmiş olan NPU-TMPE2 ait poliüretanlara ait TGA termogramları görülmektedir. Bu termogramlarda TMPE yapısı üzerindeki tween miktarı arttıkça yapının kısmi olarak termal kararlılığında değişimler olduğu görülmektedir. Her üç termogramdada 3 farklı kütle kaybı görülmüştür. Birinci kütle kaybı 50-120 °C arasında gerçekleşen yaklaşık %5’lik bir kütle kaybı değeridir. İkinci kütle kaybı ise 300-350 °C arasında görülen ve polimerin büyük çoğunluğunu oluşturan yumuşak segmentlerden kaynaklanmaktadır. Üçüncü kütle kaybı ise küçük bir kırılma ile ikinci kütle kaybından ayrılmaktadır. 350-460 °C arasında net bir şekilde görülmüştür. Bu kütle kaybı poliüretan yapısındaki sert segmentlerin yapısal degradasyonundan kaynaklanmaktadır. Polimerik ünite dahilinde yumuşak segmentlerin çoğunlukta olması yapının yumuşamasına neden olmakta, yumuşak ve sert segmentlerden kaynaklı kütle kayıplarında birbirine yaklaşmasına neden olmaktadır.

Şekil 4.8’de verilen DTA termogramları bu TGA termogramlarını doğrular niteliktedir. Özellikle DTA termogramlarda 3 farklı ekzoterm pik görülmektedir. Bu piklerden birincisi yapıdaki yumuşak segmentlerin bozunmasından kaynaklanır. İkinci pik tween yapılarının degradasyonuna karşılık gelmekte ve üçüncü pik ise sert segmentlerin bozunması ve polimerik yapının termal degradasyonundan kaynaklanmaktadır.

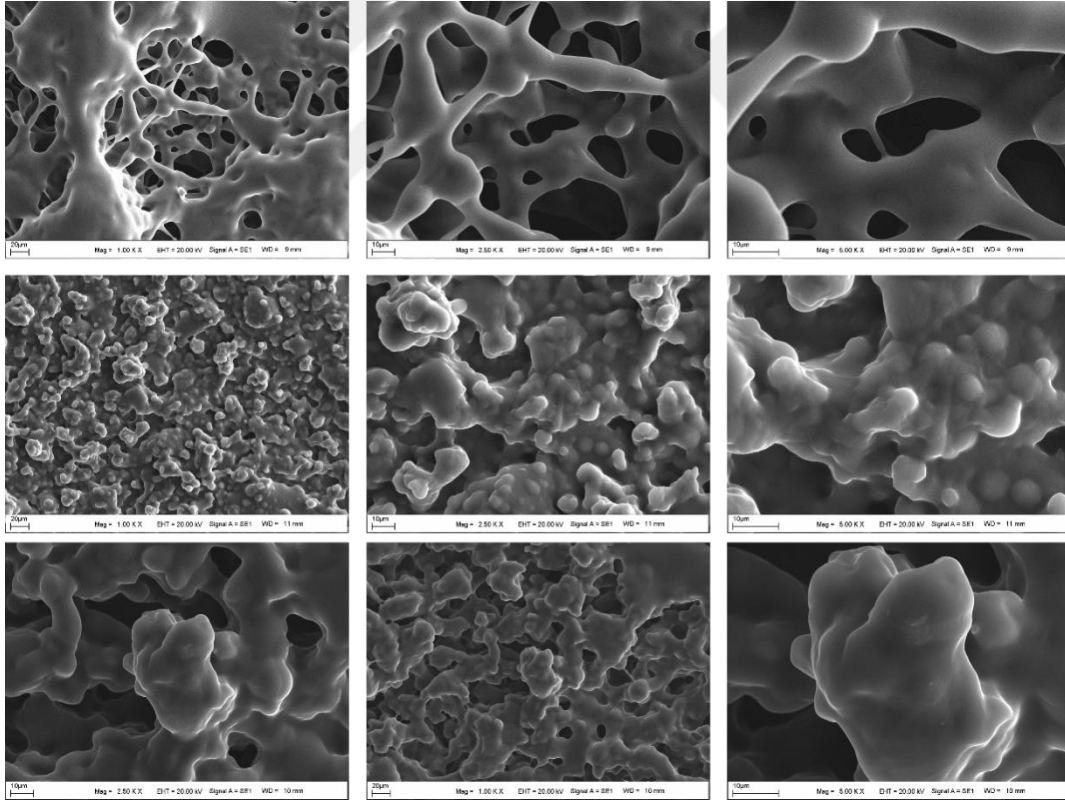


Şekil 4.8. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait DTA termogramları.

Şekil 4.9’da NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC spektrumları verilmiştir. Bu termogramlar DTA termogramlarını doğrulamaktadır. Ayrıca NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına DSC termogramları incelendiğinde elde edilen PU yapılarının monomerik yapıya kıyasla termal kararlılığının arttığını görmekteyiz (Şekil 4.9). NPU-TMPE2-T1, NPU-TMPE2-T2 ve NPU-TMPE2-T3 yapılarına ait T_g değerleri sırası ile 15,23 °C, 18,08 °C ve 17,22 °C olarak görülmüştür. DSC spektrumlarındaki bu kararlılık artışı yüksek bir ağ yapı oluşumunu bize ispatlamaktadır. Yine benzer doğrulama DTA termogramlarından da yapılabilir. Termal analizlere göre genel bir yorumlama yapılacak olursa tüm PU yapısının genel bozulma sıcaklığı yaklaşık 200 °C’de başlamaktadır. Bu nedenle yapısal termal kararlılık 200 °C civarında görünmektedir. Buna bağlı olarak elde edilecek olan biyomateryallerin buhar ile steril edilebilme olasılığı bulunmaktadır.



Şekil 4.9. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC spektrumları.



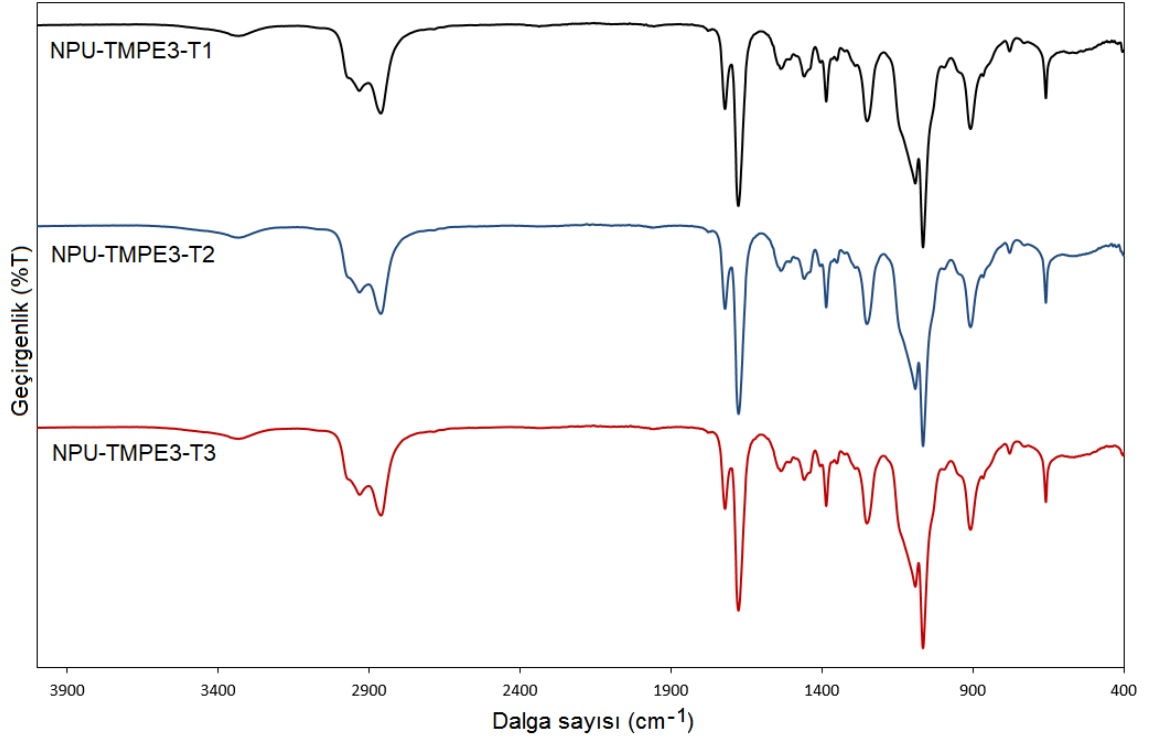
Şekil 4.10. NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri.

NPU-TMPE2-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri yüksek ve düşük büyütme olarak Şekil 4.10’da verilmiştir. Tween oranlarına göre çeşitlendirilmiş olan TMPE temelli tüm PU’da genel olarak gözenekli bir yapı hakimdir. Ayrıca yüzey homojen ve pürüzlüdür.

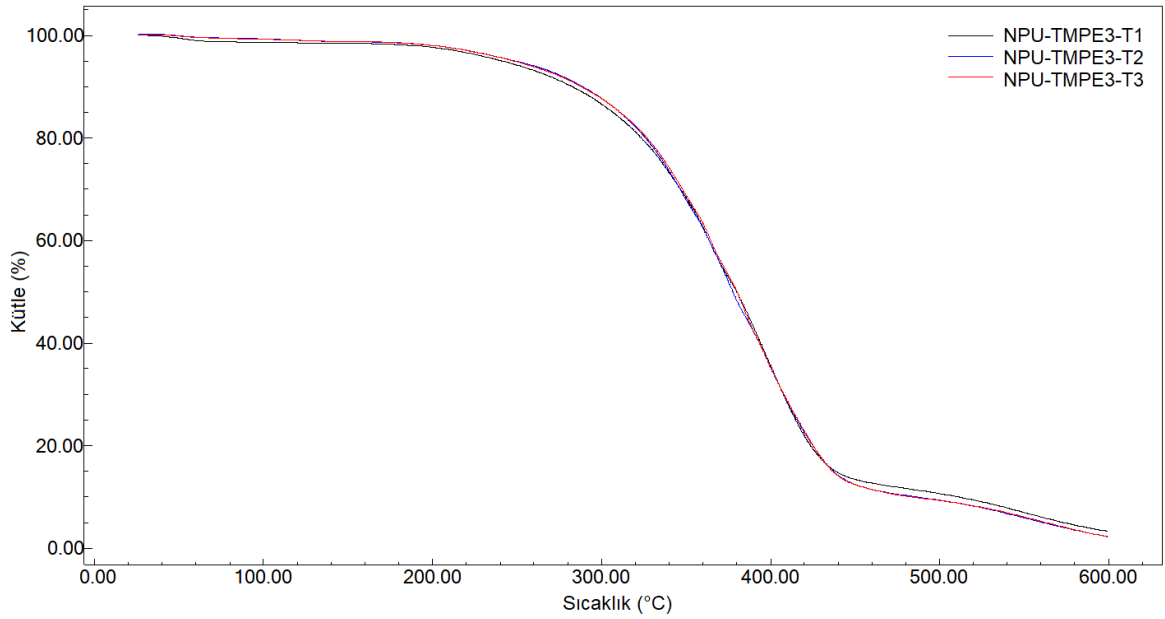
Daha detaylı büyütme yapıldığı zaman yüzey kaviteleri oldukça netleşmektedir. Yüksek büyütmelerde NPU-TMPE2-T1 yapılarının doğal hidrojel yapılarına benzediği görülmektedir. Ayrıca NPU-TMPE2-T1 yapısında periyodik olarak görünen gözeneklilik poliüretanın biyouyumluluk özelliğini olumlu yönde etkilemektedir.

4.3. NPU-TMPE3 Yapılı Poliüretanlara Ait Yapısal Analiz Sonuçları

Molekül kütlesi 1014 yapısına sahip TMPE3 monomeri kullanılarak elde edilmiş olan poliüretan yapılarının FTIR spektrumları Şekil 4.11'de verilmiştir. Bu şekil üzerinde öncelikle polimerizasyonun tamamlandığını ve serbest monomer kalıntısı bulunmadığı test edilmiştir. Bu bağlamda 2220 cm^{-1} civarında serbest izosiyanat piklerinin varlığı sorgulanmıştır. Her üç spektrum üzerinde de serbest izosiyanat piki görülmemiştir. Buradan polimerizasyonun tamamlandığını ve ortamda serbest izosiyanat kalıntısı bulunmadığı görülmektedir. Oluşan poliüretan yapısına ait üretan grubu pikleri 1775 cm^{-1} üretan bağı karbonil gerilme titreşimi 1560 cm^{-1} CO-NH gerilme titreşimi 1500 cm^{-1} C-C tekli bağ 1440 cm^{-1} C-N-C gerilme titreşimlerini net bir şekilde görmekteyiz. Poliüretan yapısındaki alifatik gruplara ait C-H gerilme titreşimleri ise $1845\text{-}1935\text{ cm}^{-1}$ üzerinde ikili bir pik olarak görülmektedir. Yine alifatik grupların CH gerilme titreşimlerini görmekteyiz. Üretan grupları üzerindeki NH yapısından kaynaklı H bağlarını ise $3000\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ aralığında net olarak görmekteyiz. TMPE3 yapısı kullanılarak elde edilen her üç poliüretan molekülünde benzer bağ ve yapılar içerdiklerinden dolayı birbirine yakın spektrumlar vermiştir. Elde edilen bu spektrum ve pik değerlerine göre istenilen yapının elde edildiği net bir şekilde görülmektedir.



Şekil 4.11. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait FTIR spektrumları.



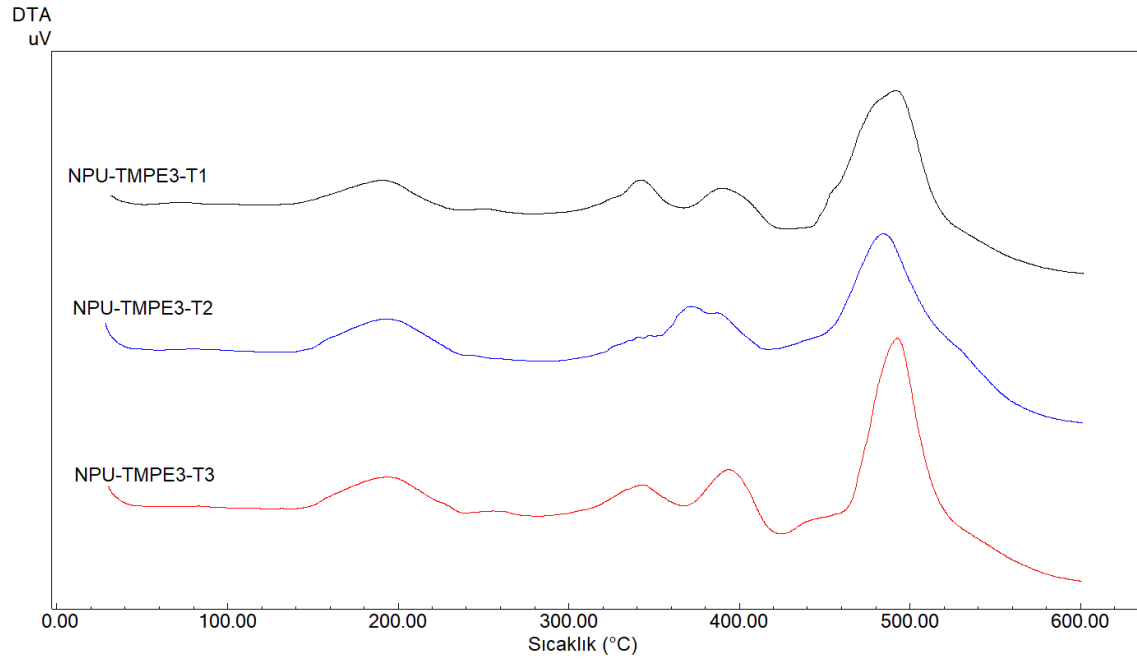
Şekil 4.12. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait TGA spektrumları.

Şekil 4.12’de NPU-TMPE3 yapıları poliüretanlara ait TGA termogramları görülmektedir. Her üç yapıda üç farklı kütle kaybı göstermektedir. Birinci kütle kaybı yaklaşık 100 °C civarında olup üretan yapısındaki nemin uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. İkinci kütle kaybı ise 200 °C civarında başlayan 430 °C’ye kadar devam

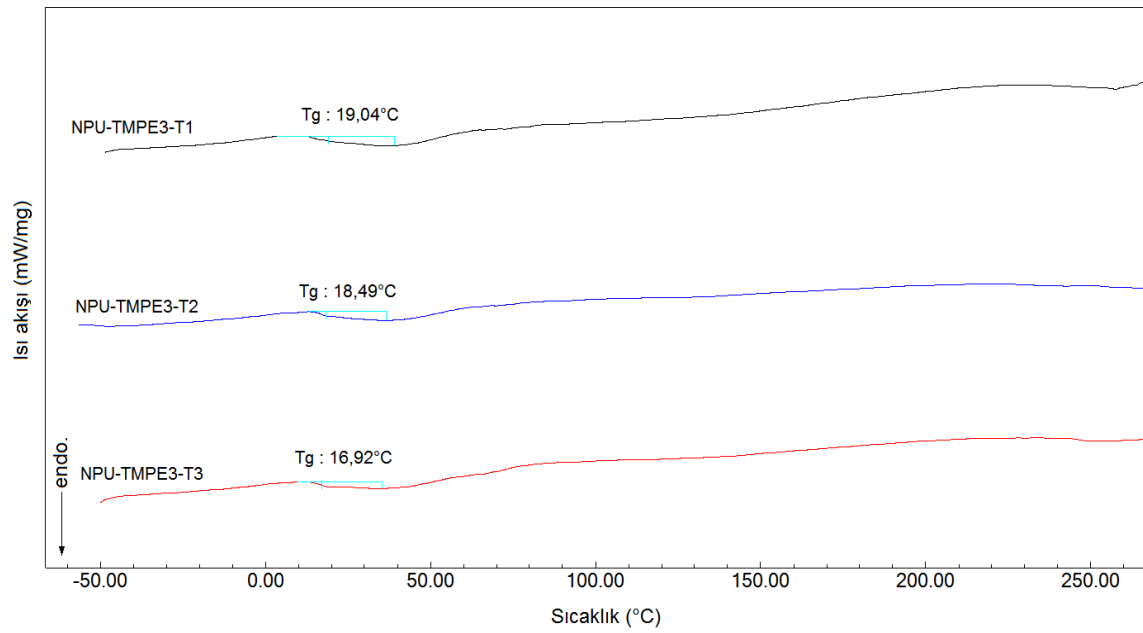
eden belirgin ve keskin bir kütle kaybı değeridir. Bu kütle kaybının büyük bir çoğunluğunu oluşturan alifatik karakterli poliüretan hidroksikarbon zincirlerinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Üçüncü kütle kaybı ise poliüretan yapısındaki sert segmentlerin degradasyonundan kaynaklanmaktadır. Genel olarak 450-600 °C aralığında görülmektedir. Her üç yapının benzer termogram vermesi yapıların birbirine özdeş şekillendiğini bize ispatlamaktadır. Ayrıca TMPE3-T2 yapısına gidildikçe yapının termal kararlılığının arttığını Şekil 4.12 yapısındaki termogramlardan anlamaktayız. Şekil 4.12’de görülen TGA datalarını doğrular nitelikte termogramlar elde edilmiştir. Bu termogramlardan özellikle 200 °C başlayan ve 450 °C sonlanan yumuşak segmentlerin degradasyonu daha sonra ise yaklaşık 450 ve 600 °C civarında genel polimerik bozulma ve sert segmentlerin degradasyonundan kaynaklı pikleri görmekteyiz. Şekil 4.14’te TMPE3 yapılı poliüretanların DSC termogramlarını görmekteyiz. Özellikle yara örtü materyallerinin uygulanabilirliklerinin kıyaslanması açısından oldukça önemli olan polimerik yumuşama sıcaklıkları bu ölçümlerle belirlenmiştir. İdeal bir yara örtü materyallerinin vücut esnekliğine yakın bir esneklikte ve dayanıklılıkta olması gerekmektedir. Bu çalışmalarla da polimerin Tg geçişlerinin oda sıcaklığının altında olduğu görülmüştür. NPU-TMPE3-T1, NPU-TMPE3-T2 ve NPU-TMPE3-T3 yapılarına ait Tg değerleri sırası ile 19,04 °C, 18,49 °C ve 16,92 °C olarak bulunmuştur. Buda polimerlerin uygun esnekliğe sahip olduklarını bize ispatlamaktadır.

Şekil 4.15’te TMPE3 yapılı poliüretanlara ait farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri verilmiştir. Bu görüntülerde yapının homojen yabancı cisim içermeyen ve uygun bir film morfolojisinde olduğu tespit edilmiştir.

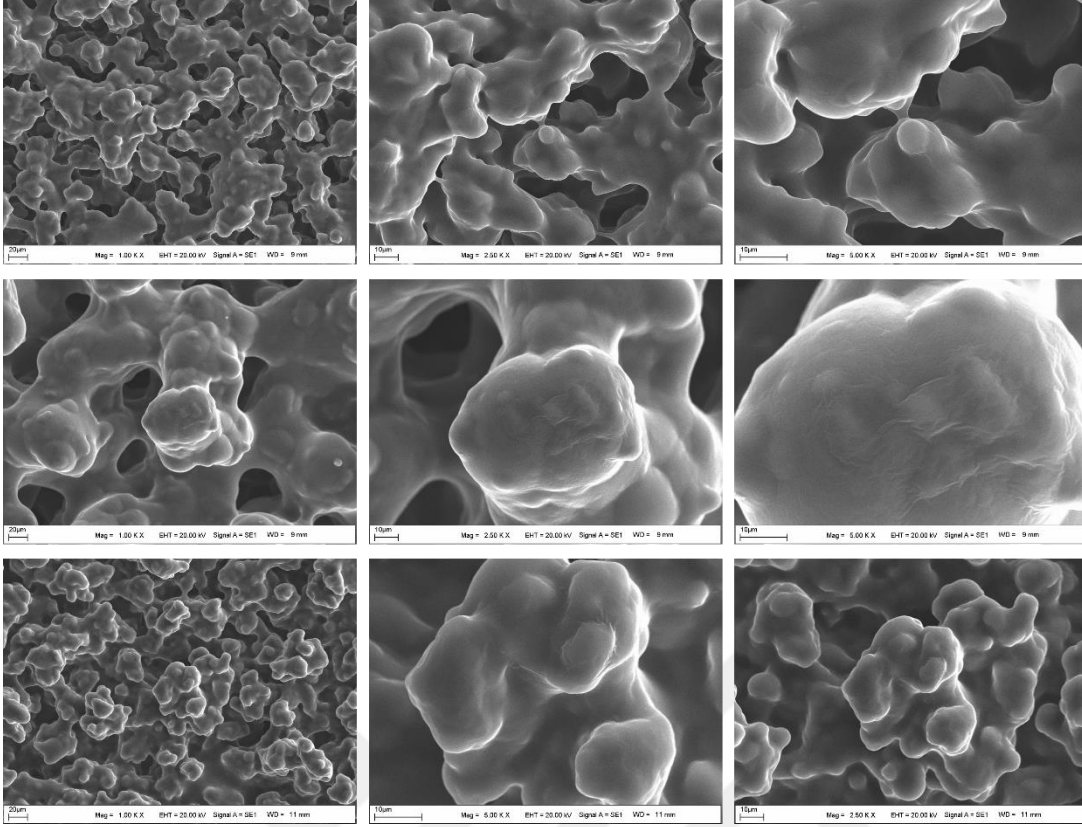
Genel olarak tüm bu bulgular değerlendirildiğinde gerek film özelliği gerek termal kararlılığı gerekse yumuşama sıcaklığı açısından NPU-TMPE3-T2 yapısı tercih edilmiştir. İlgili gruptan elektroegirme işlemi için NPU-TMPE3-T2 yapısı kullanılmıştır.



Şekil 4.13. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait DTA termogramları.



Şekil 4.14. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait DSC spektrumları.



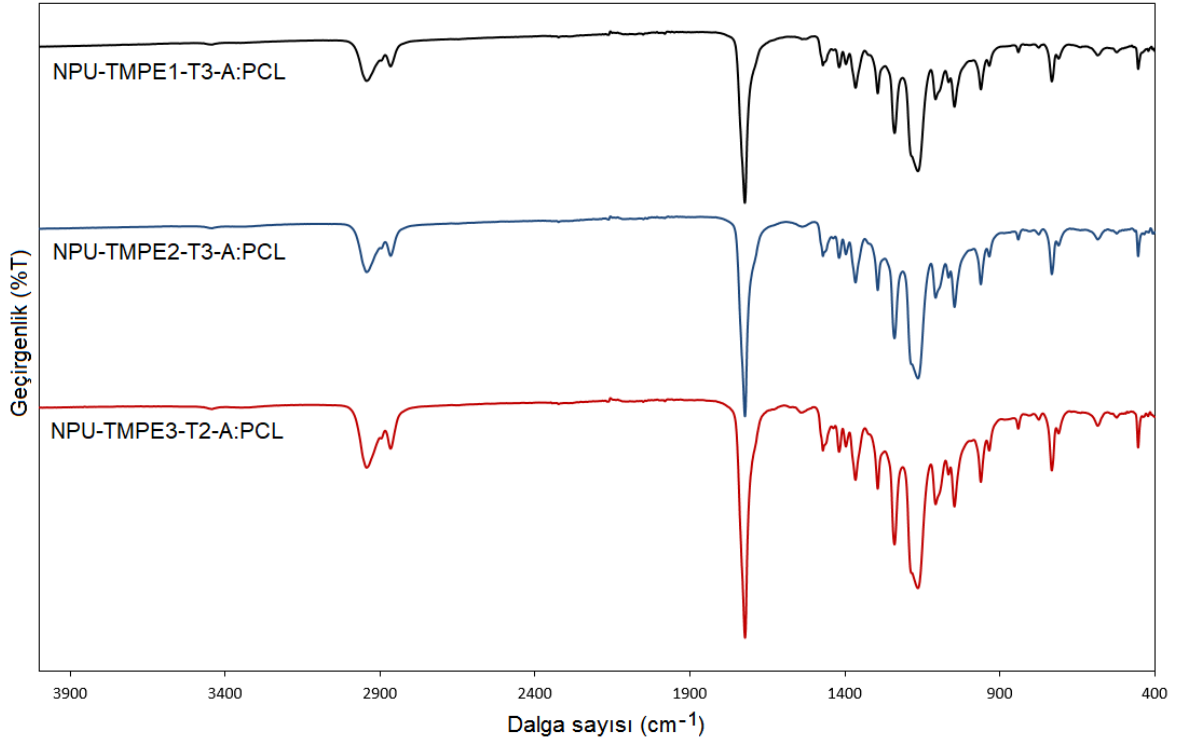
Şekil 4.15. NPU-TMPE3-T1-T2-T3 yapılarına ait SEM görüntüleri.

Çalışma kapsamında TMPE1 grubundan NPU-TMPE1-T3, TMPE2 grubundan NPU-TMPE2-T3, TMPE3 grubundan NPU-TMPE3-T2 yapısı ileriki çalışmalar ve yara örtü malzemesi olarak tercih edilmiştir. Öncelikle ilgili poliüretan yapıları, polikaprolakton yapısı ile karıştırılarak spinleme işlemine tabi tutulmuş ve hazırlanan yara örtü materyalleri yapısal olarak karakterize edilmiştir. Kimyasal karakterizasyon işlemleri için FTIR spektrumları kullanılırken, termal karakterizasyon işlemleri için TGA, DTA, DSC termogramları alınmıştır.

Yara örtü malzemelerinin yüzey ve morfolojik yapısının aydınlatılmasından ise; SEM ve AFM teknikleri kullanılmıştır. Ayrıca her üç yapının mekanik özellikleri ise evrensel mekanik test cihazıyla çekme gerilimi testi sayesinde belirlenmiştir.

Çalışma kapsamında yapısal olarak karakterize edilen yara örtü malzemelerinin ayrıca biyoyumluluk, biyobozunurluk, antibakteriyel özellikleride belirlenmiştir. Elde edilen tüm analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.4. Elektroğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Yapısal Karakterizasyonu

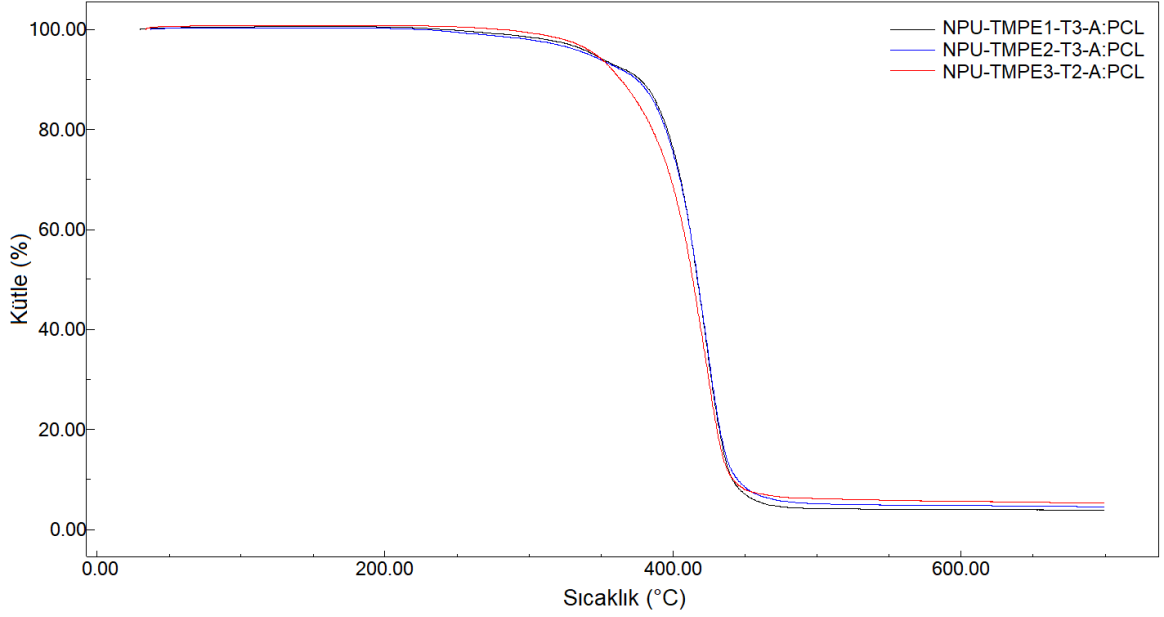


Şekil 4.16. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait FTIR spektrumları.

Şekil 4.16'da PU/PCL fiber yapılarına ait FTIR spektrumları kıyaslamalı olarak verilmiştir. Bu spektrumlarda fiber yapısında bulunana PU ve PCL gruplarına ait pikler görülmektedir. Ayrıca elde edilen fiber yapısı bir yara örtü malzemesi olarak düşünüldüğü için yapısında monomer kalıntısı ve serbest izosiyanat grubu bulunmaması gerekmektedir. Verilen FTIR spektrumu incelendiğinde, monomerik izosiyanat yapısında 2260 cm^{-1} 'de gözlenen izosiyanat piki polimer yapısında görülmemektedir. Bu nedenle her üç PU/PCL fiber yapısında da serbest monomer ve izosiyanat grubu kalmamıştır. Yapısal olarak değerlendirildiğinde polimerik fiber yapılarında lineer alkil gruplarından kaynaklı C-H piki $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenir. Üretan bağından kaynaklanan karbonil gerilme titreşimleri 1720 cm^{-1} 'de açıkça görülür ve yine üretan bağı kaynaklı C-N-O titreşimleri 1510 cm^{-1} 'de görülmektedir. Her üç yapıda bulunan C-N gerilme titreşimleri 1440 cm^{-1} 'de gözlenir. Bu üç gerilme titreşimi fiber yapısına üretan gruplarının dahil olduğunu bize ispatlamaktadır. Fiber yapılarına poliüretan gruplarının dahil olduğunun bir diğer ispatı ise, 1270 cm^{-1} 'deki C-O-C titreşimlerinin PEG yapısından kaynaklandığı görülmektedir. Polimerik yapı nedeniyle, hidroksil karakterizasyonu değişmiştir ve bu değişiklik hidrojen bağlarından

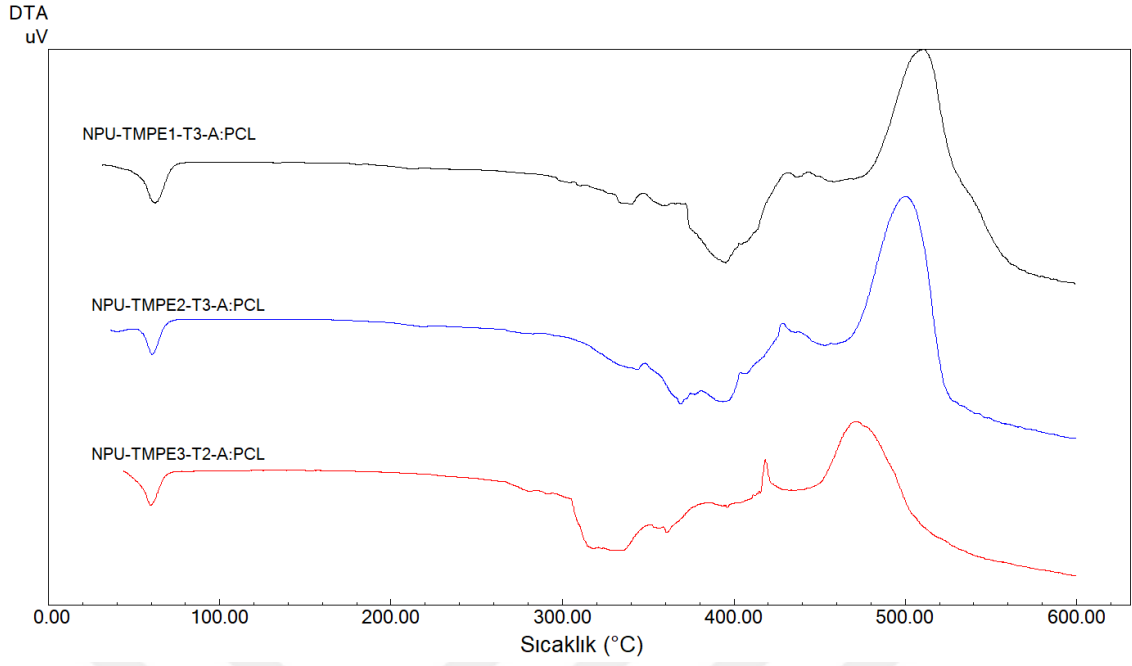
kaynaklanmaktadır. Özellikle saf poliüretan yapısında bulunan 3000-3300 cm^{-1} ve 3300-3600 cm^{-1} aralığında bulunan N-H ve -OH gruplarının hidrojen bağlarından kaynaklanan geniş bantların görünümü ve şiddeti PCL yapısı ile beraber değişmiştir. Bu değişim yapıya PCL gruplarının dahil olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Diğer bir önemli bulgu ise PCL yapısından kaynaklı C=O gerilme pikinin 1820 cm^{-1} 'de spektrum yapısına dahil olmasıdır.

Elektrospınleme yapılacak malzemelerin termal özellikleri, termal stabilite, ürün sterilizasyonu, raf ömrü ve yara örtü malzemesinin esnekliği gibi parametreler açısından önemlidir. Bu nedenle çalışma kapsamında elde edilen polimerik fiber yapıları yara örtü malzemelerinin termal özellikleri sırası ile TGA, DTA ve DSC termogramları ile belirlenmiştir. Bu analizlerin sonuçları Şekil 4.17, Şekil 4.18 ve Şekil 4.19'da verilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen PU/PCL yara örtü malzemelerinin termal kararlılığı TGA analizi ile belirlenmiştir. Şekil 4.17'de verilen TGA termogramına göre, polimerik fiber yapısında durumunda dört temel kütle kaybı gözlenir. İlk kütle kaybı 50 ila 120 °C arasındadır ve kütle kaybı fiber yapısında bulunan nemin uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. İkinci kütle kaybı, 210-270 °C arasında gözlenir ve yumuşak segmentlerin bozulmasından kaynaklı oluşan kütle kaybıdır. Üçüncü kütle kaybı, 360-400 °C arasında görülen yapıda bulunan PCL gruplarının termal bozulmasından kaynaklanan kütle kaybıdır. Son kütle kaybı ise sert segmentlerin degradasyonuna bağlı kütle kaybıdır ve yaklaşık 400-500 °C arasında görülmektedir. Saf poliüretan yapısı ile kıyaslandığında saf poliüretan yapılarının TGA termogramlarında üç temel kütle kaybı görülmektedir. Ancak PU/PCL yapılarında dört kütle kaybı görülmektedir. Termogramda görülen bir fazla kütle kaybı fiber yapısındaki PCL gruplarından kaynaklanmaktadır. Bu kütle kaybı literatürde bulunan ve saf PCL yapılarına ait termogramlar ile uyumludur bu nedenle yapıda bulunan PCL gruplarının varlığını ispatlamaktadır. Bu yorumlamadan yola çıkılarak PCL'ye ait kütle kaybı değerine bakıldığında fiber yapısına yaklaşık olarak %20 oranında PCL dahil olduğu anlaşılmaktadır. İlgili termogramlardan elde edilen önemli bir diğer bulgu ise yara örtü malzemelerinin termal kararlılıklarıdır. Bu termogramlara göre TMPE yapıları PU/PCL fiber yapıları yaklaşık olarak 202 °C'ye kadar termal kararlıdır. Bu sonuç elde edilen yara örtü malzemelerinin buhar sterilizasyonu için uygun olduğunu göstermektedir.

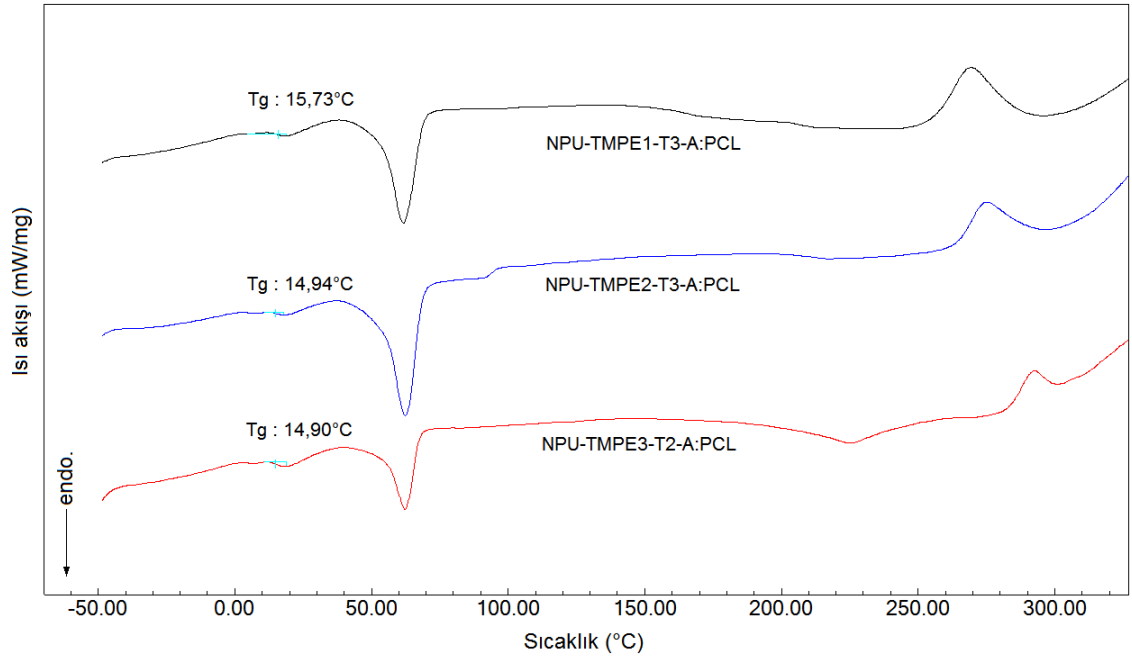


Şekil 4.17. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL, NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait TGA spektrumları.

Şekil 4.18’de TMPE yapıli poliüretan yapılarına ait DTA termogramları verilmiştir. Bu termogramlar Şekil 4.17’de verilen TGA termogramları ile uyumlu olarak görülmektedir. Bu DTA termogramları üzerinde üç farklı ekzoterm görülmektedir. Bu ekzotermere ek olarak yapıda bulunan PCL gruplarına bağılı olarak 50 °C ve 90 °C arasında gözlenen endoterm bulunmaktadır. Bu pik TGA termogramında görülmediğı için bir faz geçişi niteliğindedir ve PCL gruplarının faz geçişinden kaynaklanmaktadır. DTA termogramında görülen ekzotermelerin birincisi yaklaşık 208 °C ile 270 °C arasında gözlenen ve yumuşak segmentlerin bozunmasından kaynaklıdır. İkinci ekzoterm 370-400 °C arasında görülür ve PCL yapısının bozunmasından kaynaklanır. Son ekzoterm ise 400-500 °C arasındadır ve sert segmentlerin bozunması ve polimerik yapının termal dekompozisyonundan kaynaklanmaktadır.

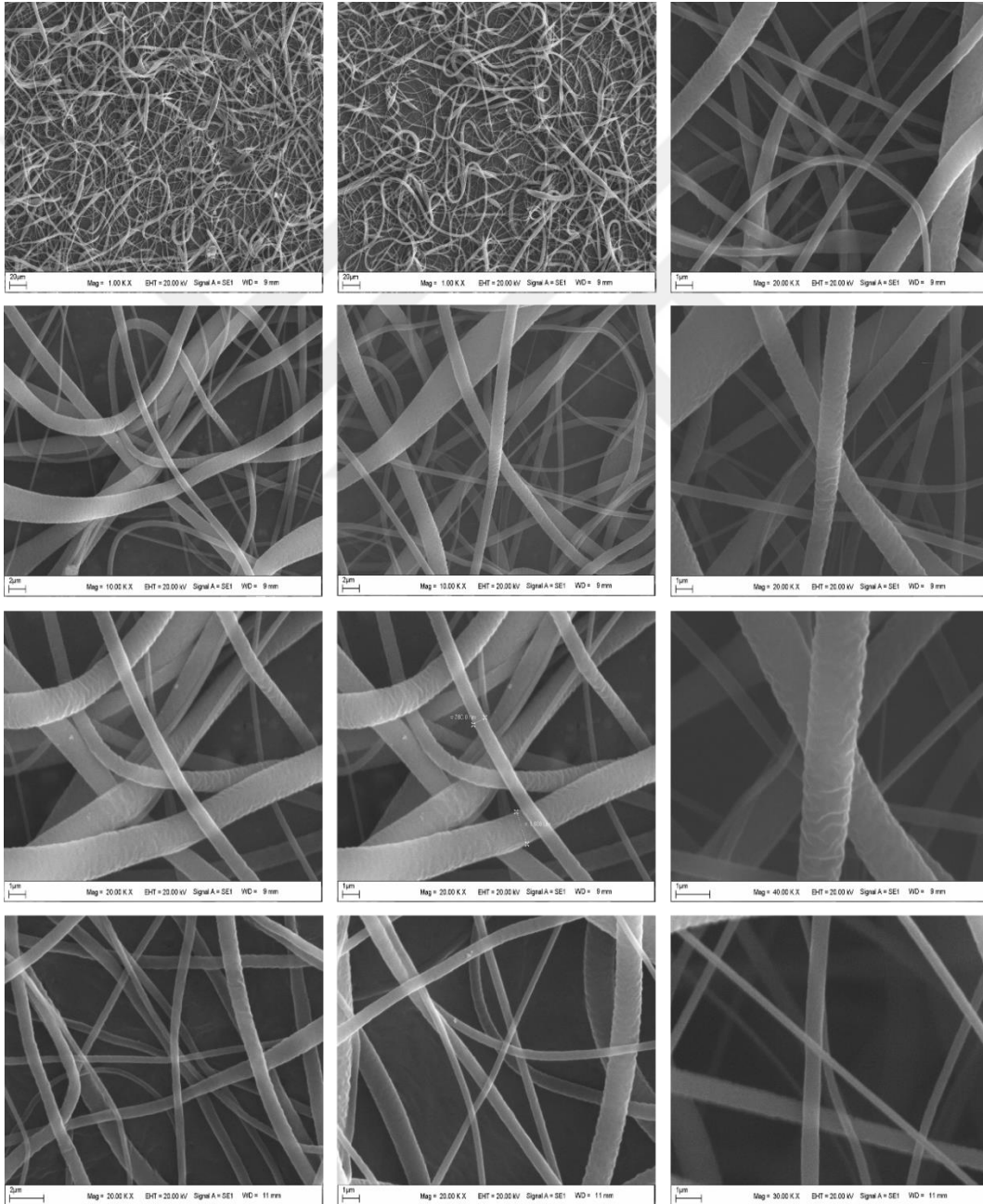


Şekil 4.18. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait DTA spektrumları.

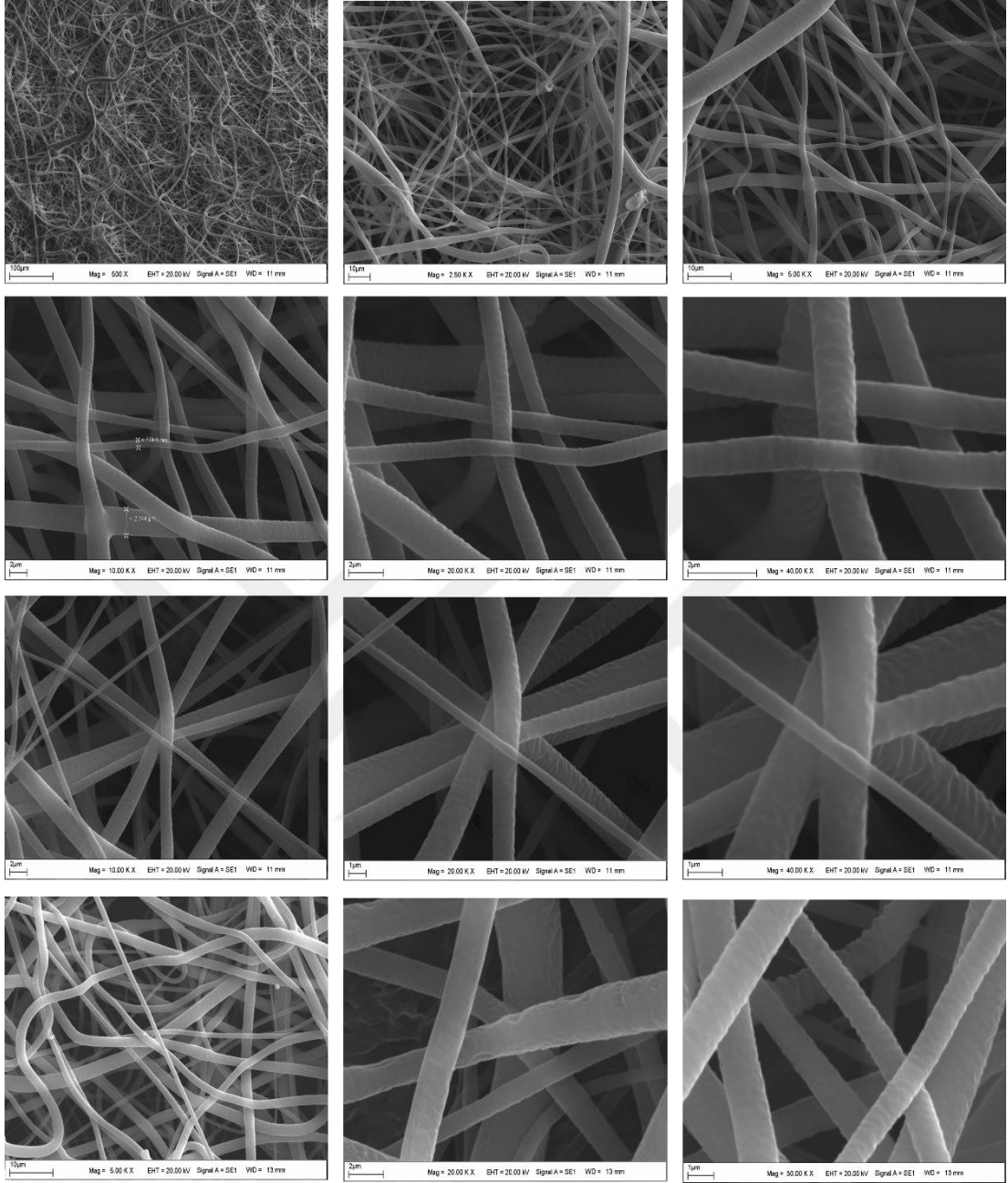


Şekil 4.19. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait DSC spektrumları.

Elektrospindleme yapılarak elde edilen fiber yapılarının yumuşama, erime sıcaklıkları ve Tg değerlerinin belirlenmesi için DSC analizleri statik hava atmosfer altında 5 °C/dak. ısıtma hızında gerçekleştirilmiştir. Bu DSC termogramları Şekil 4.19’da kıyaslamalı olarak verilmiştir. DSC termogramı incelendiğinde, saf poliüretan yapısının Tg geçiş değeri üç farklı poliüretan için sıfırın altında tespit edilmiştir. Bu nedenle yapılar esnek ve dayanıklıdır. Bununla birlikte, poliüretan/PCL elyaf yapılarının DSC termogramında yaklaşık 50-80 °C aralığında belirgin bir endoterm görülmektedir. Bu pik PCL yapısından kaynaklanmakta olup yara örtü materyalinin yapısındaki PCL varlığını ispatlamaktadır.

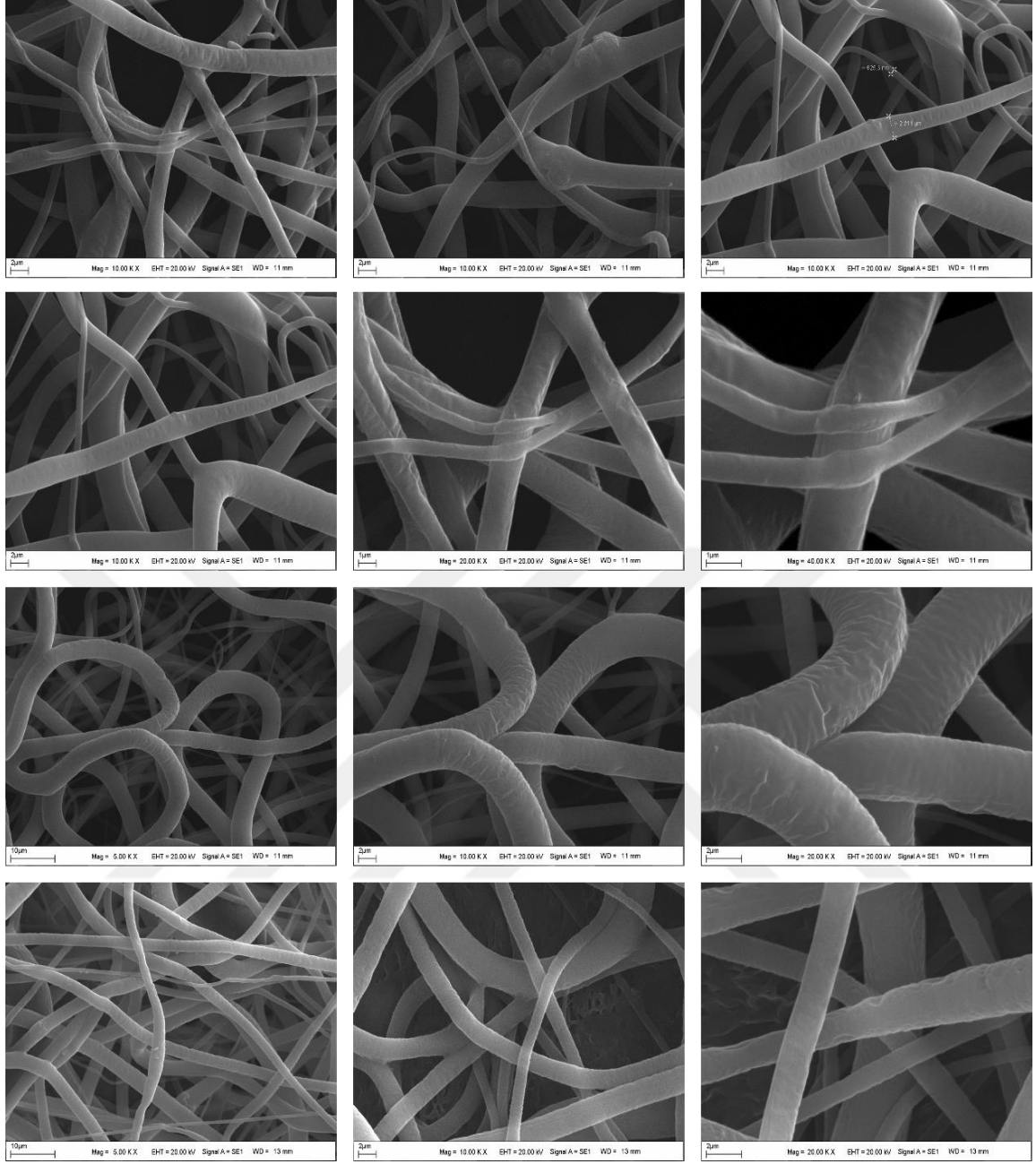


Şekil 4.20. NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapılarına ait SEM görüntüleri.



Şekil 4.21. NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapılarına ait SEM görüntüleri.

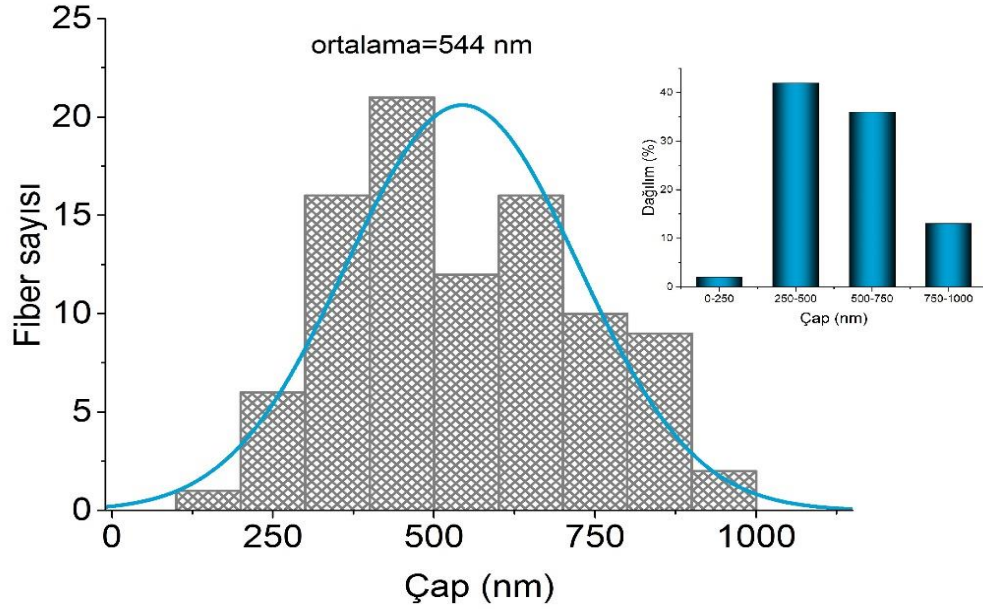
TMPE yapılı PU/PCL liflerinin yüzey özellikleri ve morfolojik yapısı SEM analizleri ile karakterize edilmiştir ve SEM görüntüleri Şekil 4.20, Şekil 4.21 ve Şekil 4.22'de gösterilmiştir. Şekil 4.20'de verilen NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapılı fiber SEM görüntüleri incelendiğinde, homojen ve yaygın lif yapısı açıkça görülebilmektedir. Elyaf boyutları yaklaşık 130 nm'dir ve geniş bir dağılım göstermektedir. Genel olarak, lif yapısı düzgün, pürüzsüz, sık ve yabancı cisim içermemektedir. Lifler keskin boyutludur.



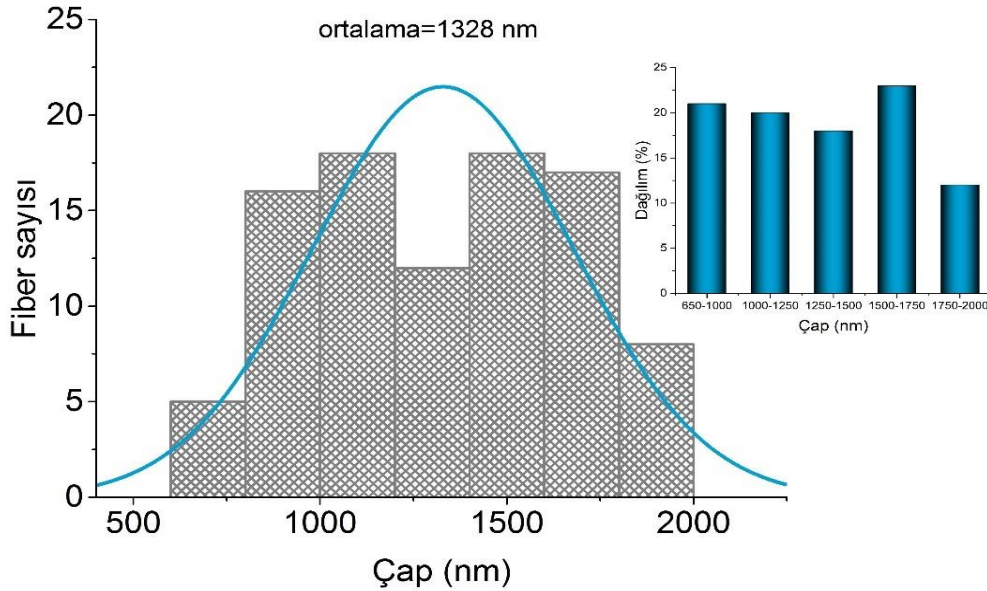
Şekil 4.22. NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait SEM görüntüleri.

NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapısına ait fiber SEM görüntüleri Şekil 4.22.'de verilmiştir. Bu şekil üzerinde fiberlerin gerek küçük gerekse de yüksek büyütmelerde homojen, yaygın ve düzgün boyutludur. Fiber yapısı, keskin ve yaklaşık 120 nm ile 250 nm arasında değişmektedir. Yer yer fiberler üzerinde küçük damlacıklar ve kesişim noktaları görülmüştür. Ancak fiber yapısı düzgün homojen ve yabancı hiçbir cisim içermemektedir. Tüm yapı fiber görünümündedir.

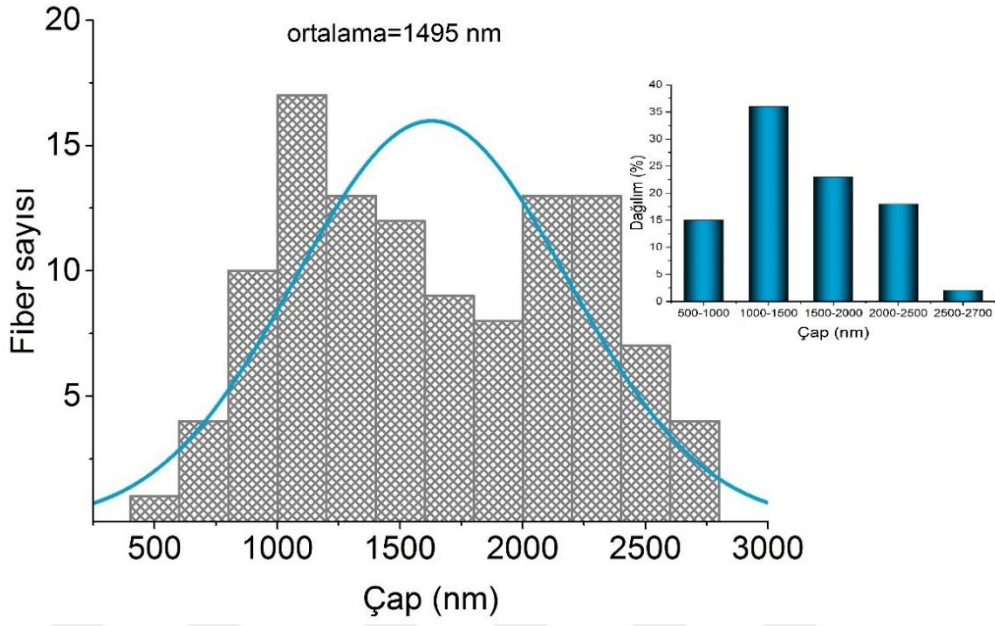
SEM görüntülerinden alınan fiber çapları ile ilgili veriler grafiğe geçirilmiş olup NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL fiberleri için sırasıyla Şekil 4.23, Şekil 4.24 ve Şekil 4.25’de verilmiştir.



Şekil 4.23. NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapılarına ait fiber çap dağılım grafiği.



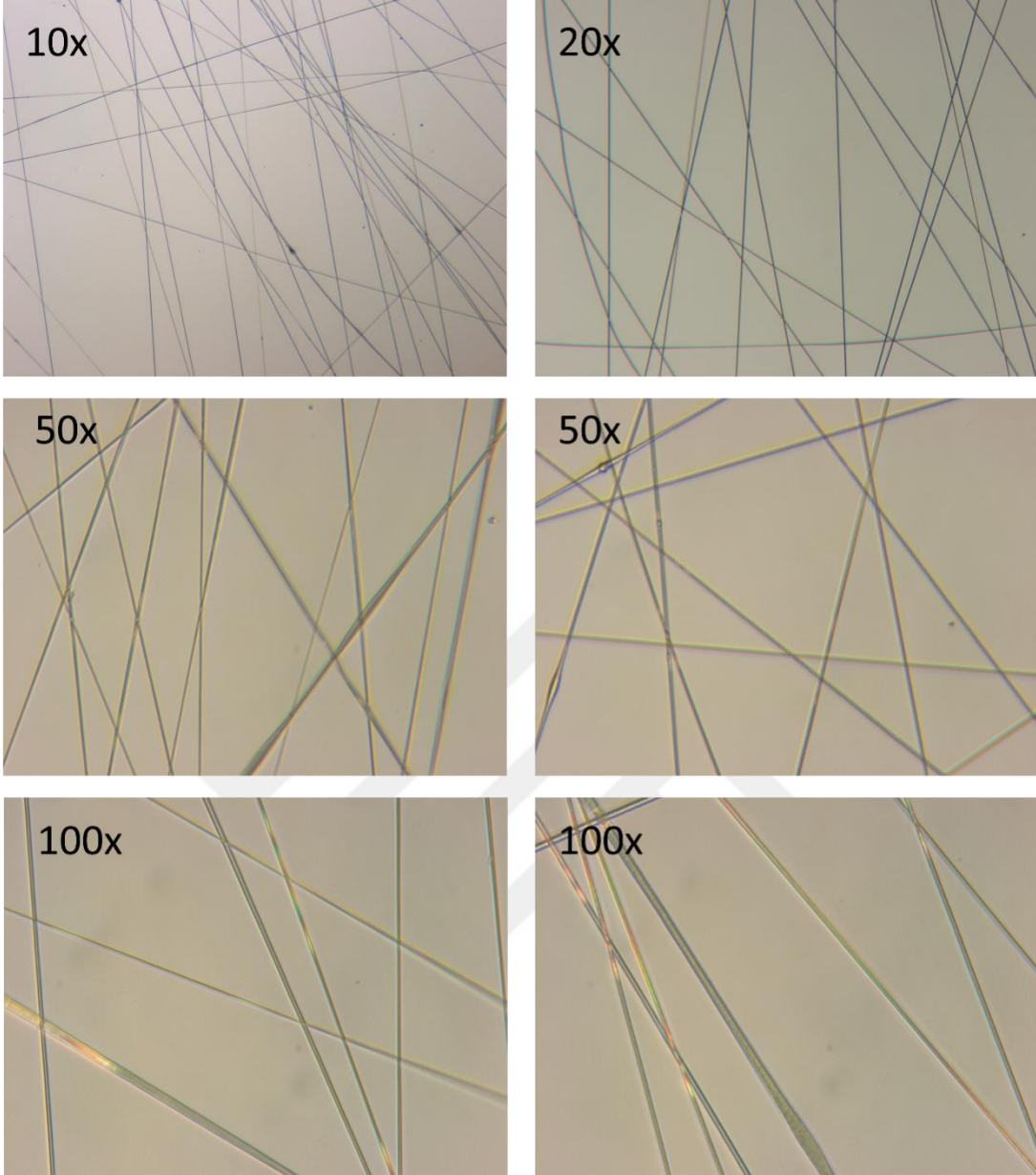
Şekil 4.24. NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapılarına ait fiber çap dağılım grafiği.



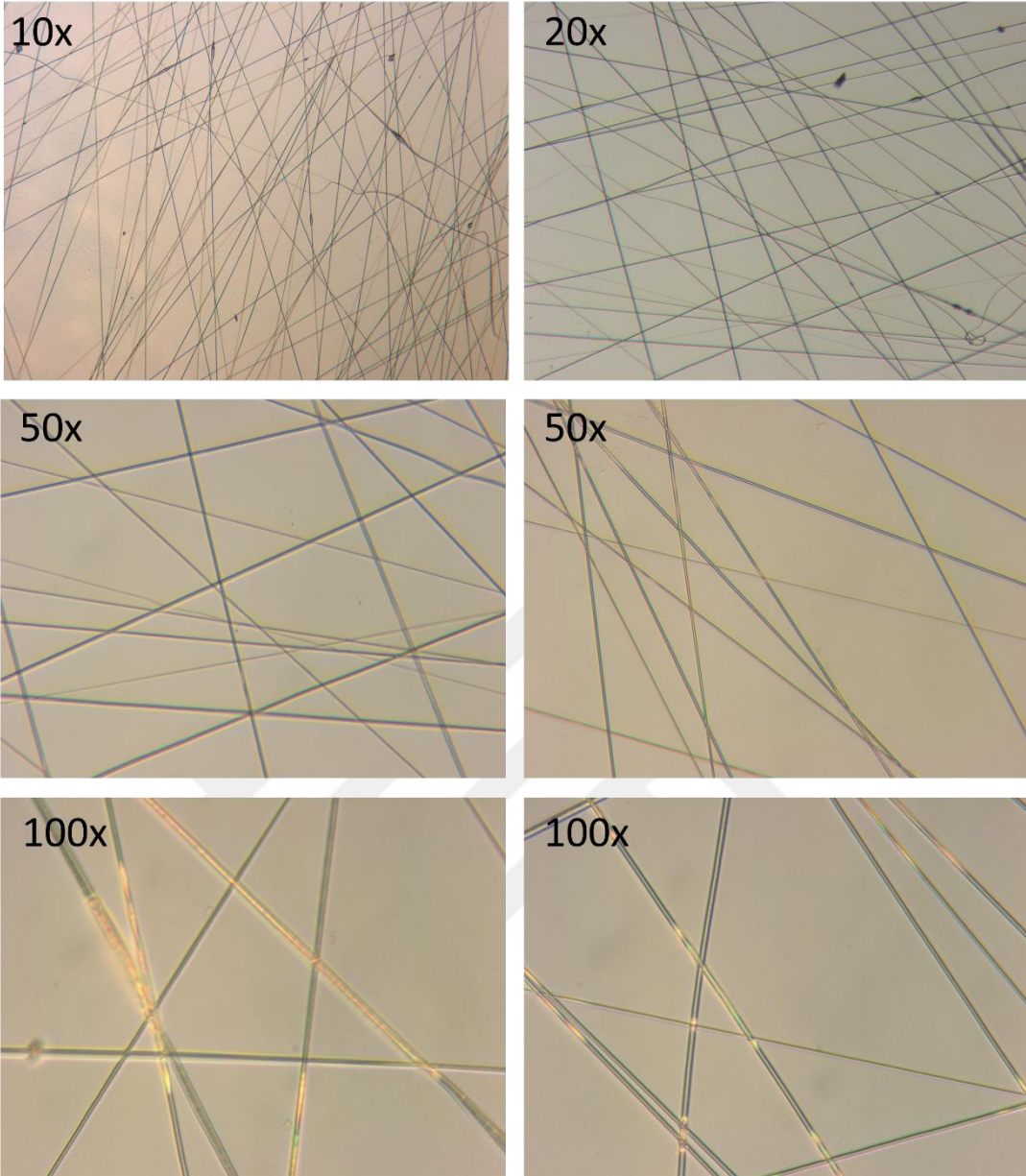
Şekil 4.25. NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarına ait fiber çap dağılım grafiği.

SEM görüntüleri sonucunda polimer nanolif çapları ortalama TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL için 544 ± 180 , 1328 ± 349 ve 1495 ± 492 nm bulunmuştur. Farklı oranlara bağlı olarak nanoliflerin morfolojisi, fiziksel ve kimyasal özelliklerin değiştiği açıkça görülmektedir. Elde edilen liflerin çaplarının yapıdaki TMPE'nin moleküler ağırlığı ile doğru orantılı olarak değiştiği tespit edilmiştir.

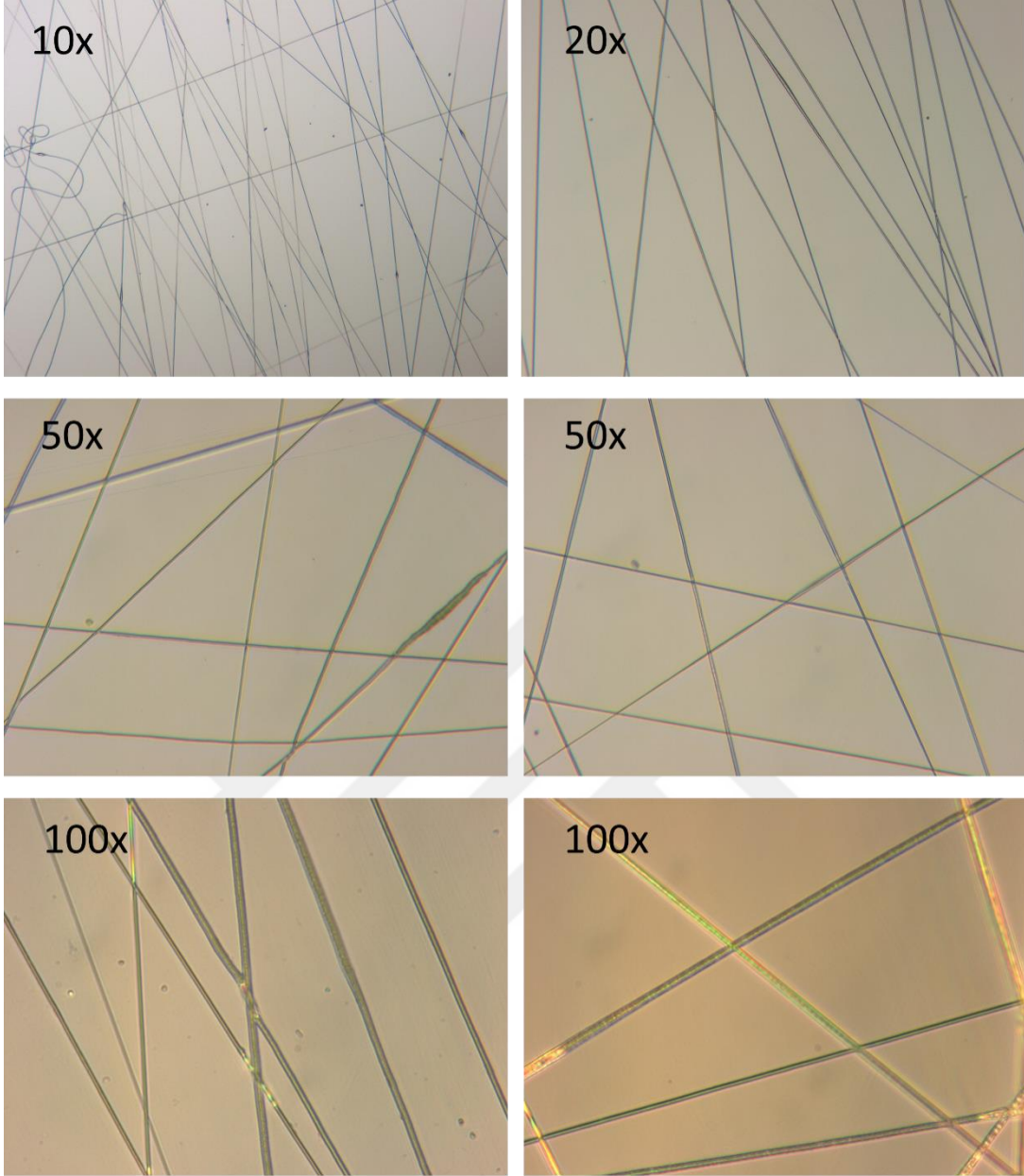
PU/PCL fiber yapılarına ait optik mikroskop görüntüleri Şekil 4.26, Şekil 4.27 ve Şekil 4.28'de verilmiştir. Bu görüntülerde büyütme oranı olarak 10x, 20x, 50x ve 100x olarak kaydedilmiştir. Özellikle fiberlerin 100x büyütmelerinde düzgün, şeffaf ve homojen yapısı net olarak görülmektedir.



Şekil 4.26. NPU-TMPE1-T3 yapılarına ait optik görüntüleri.



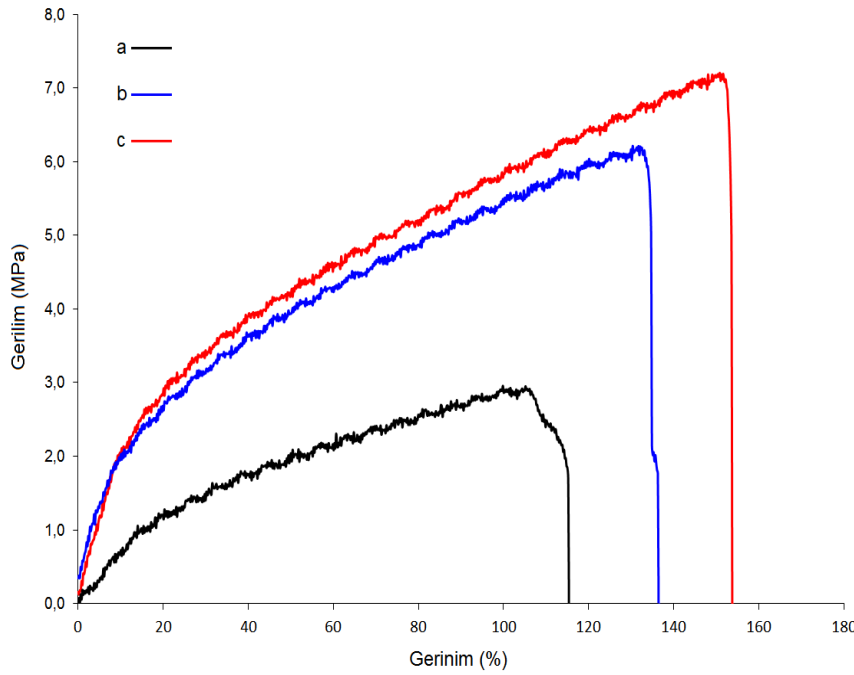
Şekil 4.27. NPU-TMPE2-T3 yapılarına ait optik görüntüleri.



Şekil 4.28. NPU-TMPE3-T2 yapılarına ait optik görüntüleri.

4.5. Elektroğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Mekanik Özellikleri

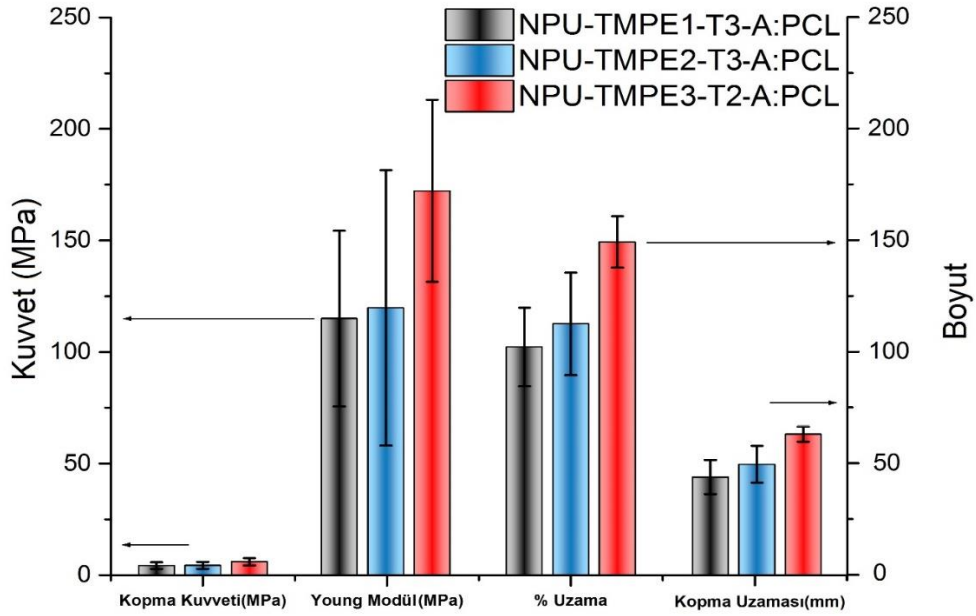
Çalışma kapsamında hazırlanan PU/PCL fiber yapıları yara örtü malzemesi olarak öngörülmüş olup bu tür bir amaç için kullanılabilmesi için yeterli esneklik ve yumuşama özelliğini göstermelidir. Bu amaç özellikle yara ve hasta konforu için gereklidir. Yara üzerine uygulanan örtü malzemesinde fiziki vücut hareketleri ile beraber esneme ve gerilme davranışlarını göstermesi gereklidir. Bu nedenle hazırlanan yara örtü malzemelerinin mekanik çekme testleri oda sıcaklığında ve statik hava atmosferinde gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 4.29’da birbirleri ile kıyaslamalı olarak verilmiştir.



Şekil 4.29. Yara örtü materyallerinin mekanik test sonuçları (a: NPU-TMPE1-T3-A:PCL, b: NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve c: NPU-TMPE3-T2-A:PCL) ve mekanik çekme görüntüsü.

Elektroğirilmiş nanofiber yapı malzemelerin özellikle kopma, gerilme mukavemeti ve Young modülünün uzaması gibi mekanik özelliklerinin belirlenmesi için sabit gerilim hızı gerilme testleri yapılmıştır. Bu sonuçları literatürdeki saf PCL yapıları fiberlere ait mekanik test sonuçları ile kıyasladığımızda TMPE yapıları PU gruplarının ilavesinin gerilme-gerilme eğrilerinden görülebileceği gibi mekanik özellikleri etkilediği bulunmuştur. Şekil 4.29’ya göre % uzama değeri NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL sırasıyla $102,26 \pm 17,6$, $112,61 \pm 22,9$ ve $149,32 \pm 11,5$ olarak görülmüştür. Young modülleri modülleri sırasıyla $115,01 \pm 39,3$ MPa, $119,76 \pm 61,7$ MPa ve $172,29 \pm 40,8$

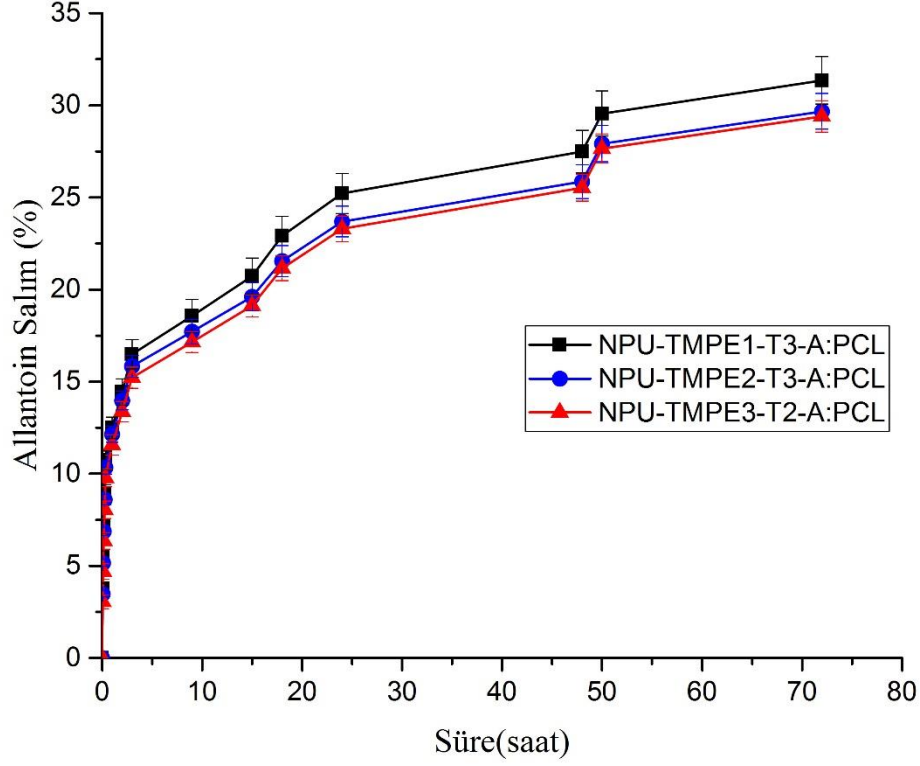
MPa olarak bulunmuştur. TMPE yapısının eklenmesi ile saf PCL yapısına ait fiberlere uzama, kopma gerilimi ve Young modülü değerleri artmıştır. Bu artışın en önemli nedenleri esnek ve mekanik mukavemeti PCL yapısına göre daha yüksek olan PU gruplarının yapıya dahil olması ve aşırı dallanma noktası oluşturan TMPE gruplarının bulunmasıdır. Grup içi değerlendirme yapıldığında ise NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapılarından NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapısının daha yüksek uzama, kopma dayanımı ve Young modülü verdiği görülmektedir (Şekil 4.30). Bunun nedeni ise polimerizasyon sırasında daha yüksek molekül kütlesi ve zincirler arası etkileşimler vermesidir. Ayrıca esnek çapraz bağlanma noktalarının artması yapının mekanik dayanımını arttırmıştır.



Şekil 4.30. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örneklerine ait kopma kuvveti, Young modülü, uzama (%) ve kopma uzaması grafiği.

4.6. Elektroğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Allantoin Salım Özellikleri

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen yaraörtü malzemeleri için allantoin salım çalışmaları gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 4.31’de verildi. Bu ölçümlerde salım süresince ilk on dakika boyunca her dakikada bir ölçüm alınırken daha sonra 10 dakikada bir ölçüm alınacak şekilde ölçümler gerçekleştirildi.

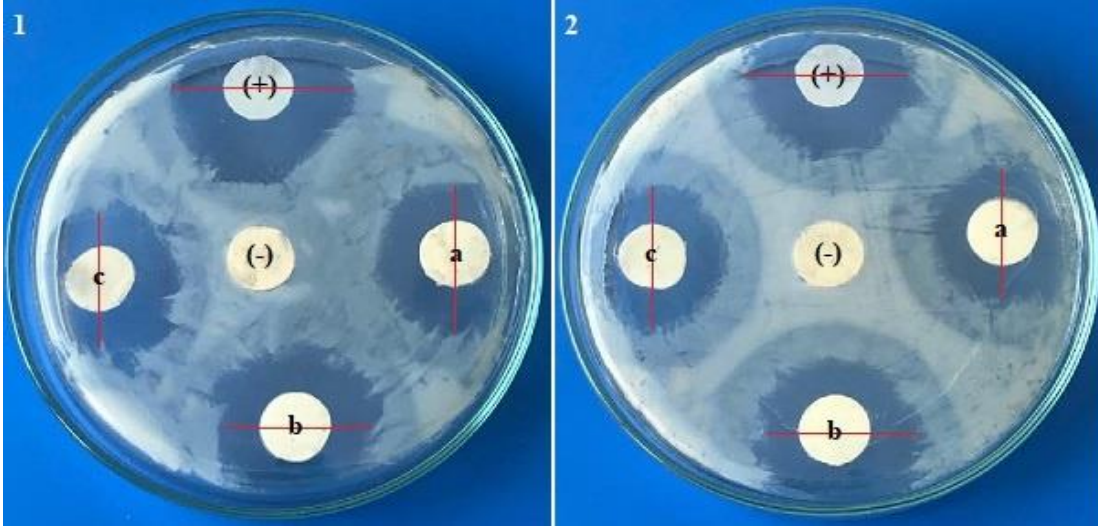


Şekil 4.31. Yara örtü materyallerinin allantoin salım sonuçları.

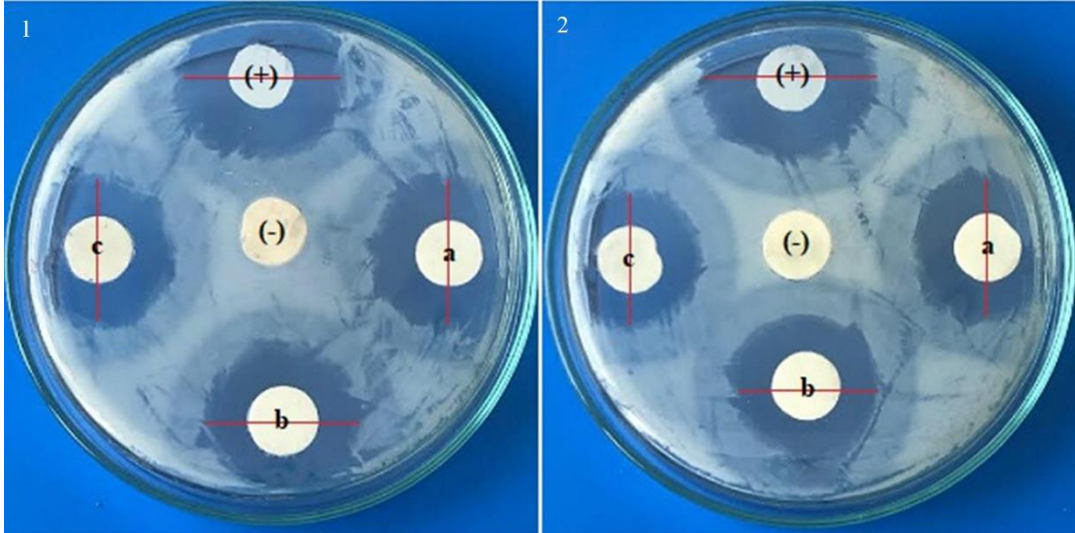
Şekil 4.31’de Yara örtü materyallerinin allantoin salım sonuçları verilmiştir. Yara örtü malzemesi yaklaşık 72 saat içinde toplam yüklenen allantoinin yaklaşık %30’unu salmaktadır. Bu oran yaklaşık %90’a kadar salım düzenli olarak devam edebilir. Ayrıca 24 saat sonra salım grafiği düzenli salım değerine ulaşmıştır. Bu sonuçlar uygulama sırasında istenen allantoin düzeyini ve devamında düzenli ilaç ihtiyacı için uygundur. Diğer bir önemli bulguda uzun süreli allantoin salımı gerektiren durumlarda elde edilen materyal kullanılabilir potansiyele sahiptir.

4.7. Elektroçirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Antibakteriyel Özellikleri

Gentamisin katkılanan farklı yüzdelerdeki NPU-TMPE-T polimerin antibakteriyel özellikleri *Escherichia coli* [(ATCC25922), Gram (-)] ve *Bacillus subtilis* [(ATCC 19659), Gram (+)] bakteri türlerinde incelenmiştir.

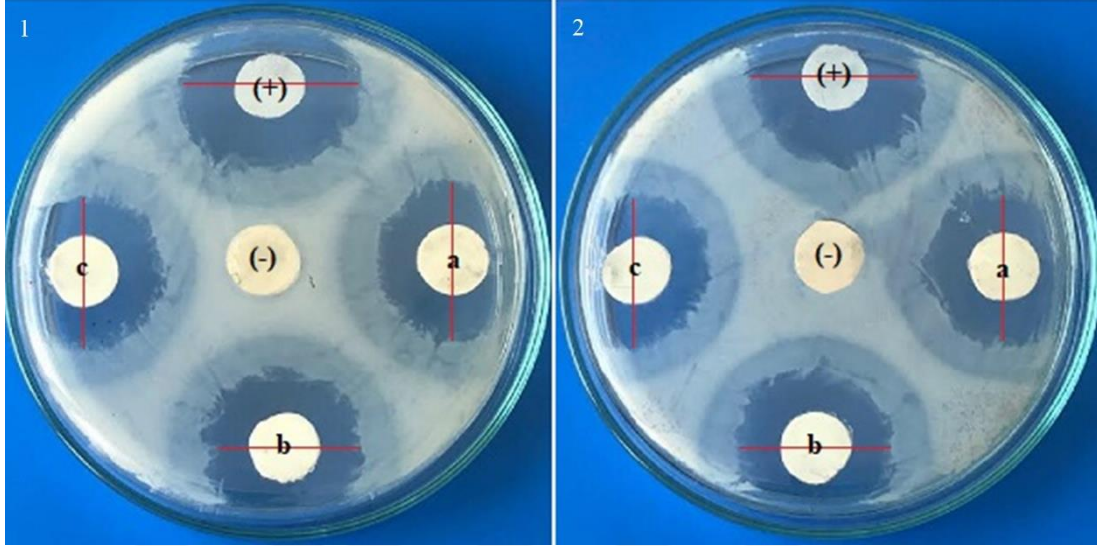


Şekil 4.32. Şekil Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılanan NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE1-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE1-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE1-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 1), Bacillus subtilis üzerinde gentamisin katkılanan NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE1-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE1-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE1-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 2).



Şekil 4.33. Şekil Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılanan, NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE2-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE2-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE2-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 1), ve Bacillus subtilis üzerinde gentamisin katkılanan NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-

TMPE2-T3-G-A:PCL, a: NPU-TMPE2-T3-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE2-T3-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE2-T3-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 2).



Şekil 4.34. Şekil Escherichia coli üzerinde gentamisin katkılanan, NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL, a: NPU-TMPE3-T2-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE3-T2-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE3-T2-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 1) ve Bacillus subtilis üzerinde gentamisin katkılanan, NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL polimer disklerine [(+) Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL, a: NPU-TMPE3-T2-G-A1:PCL, b: NPU-TMPE3-T2-G-A2:PCL, c: NPU-TMPE3-T2-G-A3:PCL, (-) Kontrol: NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL] ait zon çapları (Fotoğraf 2).

Çizelge 4.1. Gentamisin katkılanan NPU-TMPE-T polimerlerine ait zon çapları.

Polimer	<i>E. coli</i> Zon Çapları (mm) Ortalama ± Standart Sapma	<i>B. subtilis</i> Zon Çapları (mm) Ortalama ± Standart Sapma
NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL (+) Kontrol	32.67 ± 3.01	31.83 ± 2.56
NPU-TMPE1-T3-G-A1:PCL	26.5 ± 1.52	26.67 ± 1.21
NPU-TMPE1-T3-G-A2:PCL	28.67 ± 1.63	28.33 ± 1.63
NPU-TMPE1-T3-G-A3:PCL	26 ± 2.45	26.33 ± 1.63
NPU-TMPE1-T3-G-A:PCL (-) Kontrol	-	-
NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL (+) Kontrol	29.17 ± 1.33	32 ± 1.27
NPU-TMPE2-T3-G-A1:PCL	27 ± 2.45	27.67 ± 2.34
NPU-TMPE2-T3-G-A2:PCL	26 ± 1.79	26.17 ± 1.72
NPU-TMPE2-T3-G-A3:PCL	26.33 ± 1.97	25.33 ± 1.63
NPU-TMPE2-T3-G-A:PCL (-) Kontrol	-	-
NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL (+) Kontrol	31.5 ± 0.84	33.17 ± 3.13
NPU-TMPE3-T2-G-A1:PCL	26.5 ± 1.87	27 ± 1.79
NPU-TMPE3-T2-G-A2:PCL	25.33 ± 1.63	27.83 ± 2.64
NPU-TMPE3-T2-G-A3:PCL	26 ± 1.1	26.67 ± 2.16
NPU-TMPE3-T2-G-A:PCL (-) Kontrol	-	-

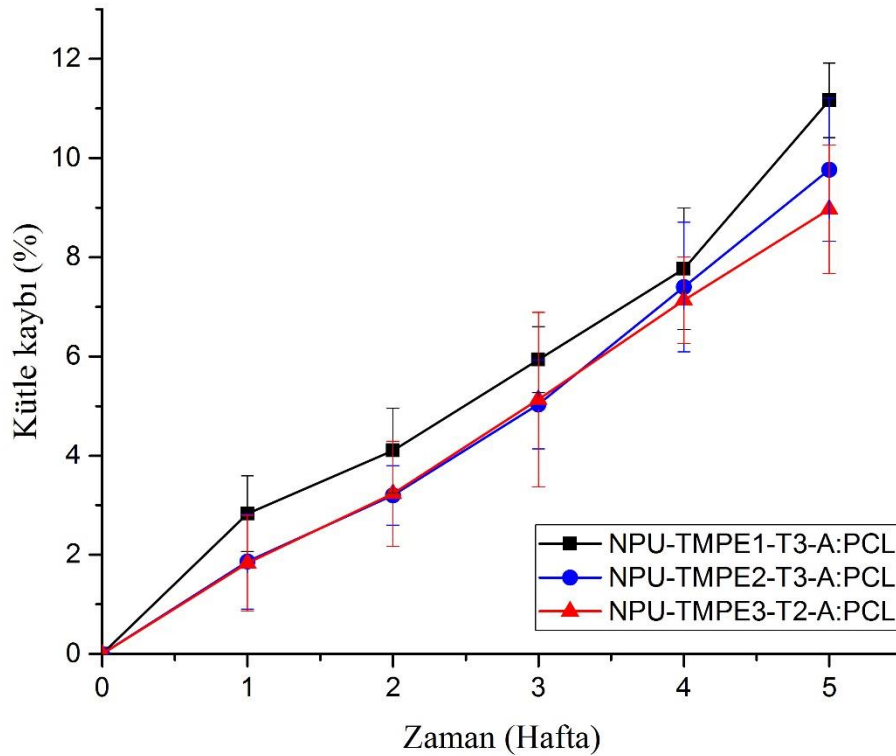
0.1 gram olacak şekilde tartılan örneklere gentamisin antibiyotiğinden %1 oranında eklenerek her bir numune 10 tonluk basınçla peletlenerek yaklaşık 1 cm çapında peletler elde edildi. Elde edilen peletler bakteri içeren katı besiyerlerine eklendi ve sonuçta petri fotoğrafları (Şekil 4.32, Şekil 4.33 ve Şekil 4.34) ve oluşan zon çapları (mm) çizelge halinde verilmiştir (Çizelge 4.1).

Her iki bakteri türü için elde edilen sonuçlar incelendiğinde, içerisine %1 oranında gentamisin katkılanan tüm polimerlerin antibakteriyel özellik gösterdiği saptanmıştır.

Ayrıca (-) kontrol grubu olarak kullanılan ve gentamisin içermeyen polimer yapıların antibakteriyel etki göstermediği görülmüştür. (+) kontrol olarak kullanılan gentamisinin kendisinin ise sentezlenen polimerlerden antibakteriyel etki açısından daha etkili olduğu saptanmıştır.

4.8. Elektroeğirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Biyobozunurluk Özellikleri

Biyobozunurluk çalışmalarında hedef olarak NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapıları seçilmiştir. Çalışmada 0,1 g 1 cm çapında yara örtü malzemeleri kullanılmıştır. Örnekler 50 mM'lık hazırlanmış olan pH:7,4 PBS tamponunda 37 °C'de etüvde bekletilerek 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler 1, 2, 3, 4 ve 5. haftalarda gerçekleştirilerek % kaybolan kütle miktarı hesaplanmıştır.



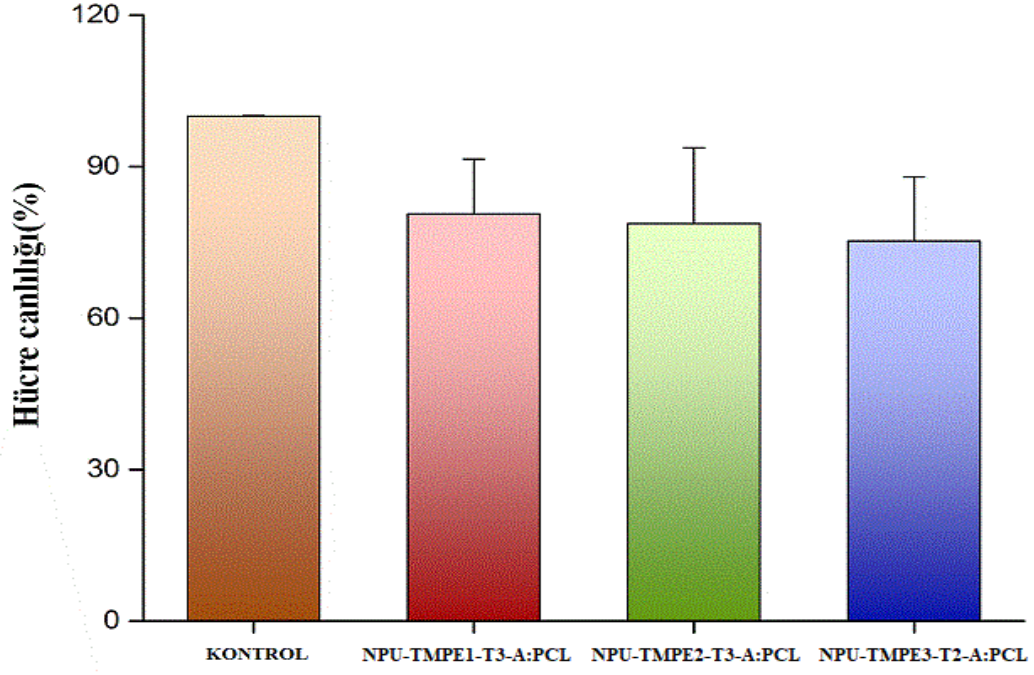
Şekil. 4.35. Biyobozunurluk deneyi sonuçları.

Şekil 4.35'de biyobozunurluk grafik sonuçlarına göre NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örnekleri 5. haftalık sürecin sonunda

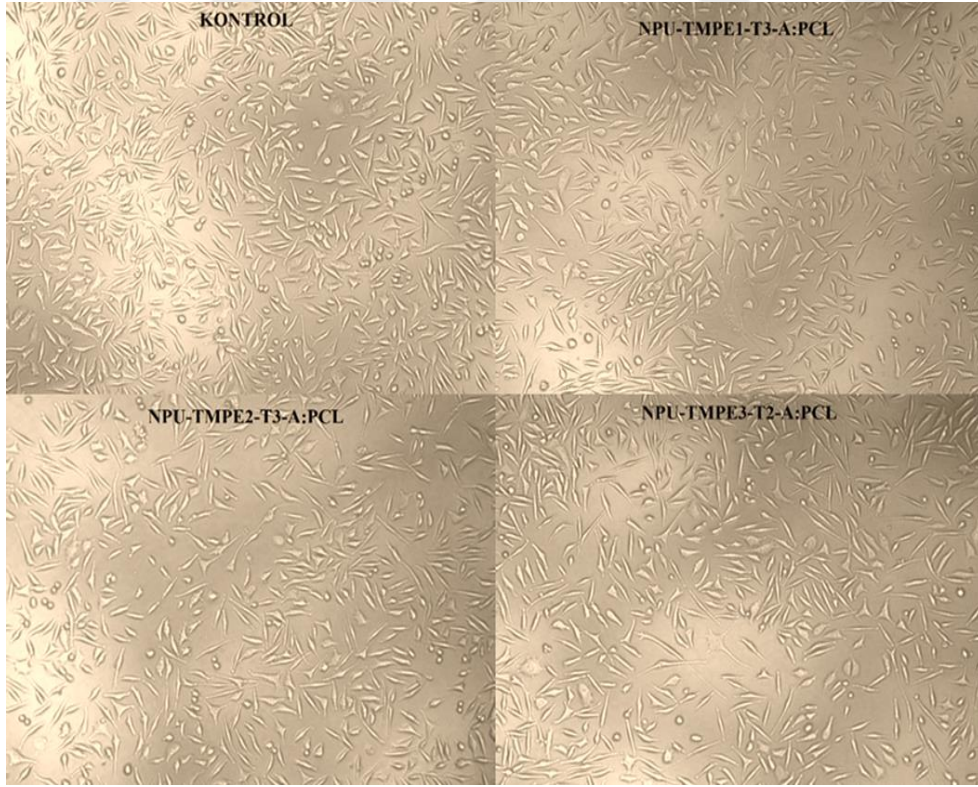
sırasıyla % 11,16±0,75 , % 9,76±1,44 , % 8,96±1,30 oranında kayıplar olmuştur. Seçilen örnekler 5 hafta süresince birbirlerine benzer biyobozunurluk sergilemiş olup bozunma haftalar bazında oldukça lineer yapılıdır. Bu nedenle poliüretan temelli PCL karışımli polimerlerin bozunurluğu çalışılan konsantrasyonlardan fazla etkilenmemiş olup orta düzeyde biyobozunurluğa sahiptir. Özellikle yara örtü malzemesi olarak kullanılacak olan bir biyomalzemenin biyoyumlu özelliklerinin yanı sıra biyobozunur bir karakterde sahip olması ve zamanla yerini dokuya bırakması istenmektedir. Bu bağlamda yara örtü malzemesi olarak kullanılan poliüretan/PCL yapısı hidroliz, oksidasyon ve kimyasal degradasyon olmak üzere üç temel bozunma sürecini takip etmektedir. Ayrıca bu biyomalzemelerin polimer yapılarının zaman içerisinde parçalanarak yok olması ve bozunan bu ürünlerin herhangi bir toksik etki göstermemesi konusu da oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızın bu aşamasında da % kütle kaybı belirlenen poliüretan/PCL yapılarının biyobozunurluğu hakkında bilgiler edinilmiştir.

4.9. Elektroçirilmiş PU/PCL Yara Örtü Malzemelerinin Biyoyumluluk Özellikleri

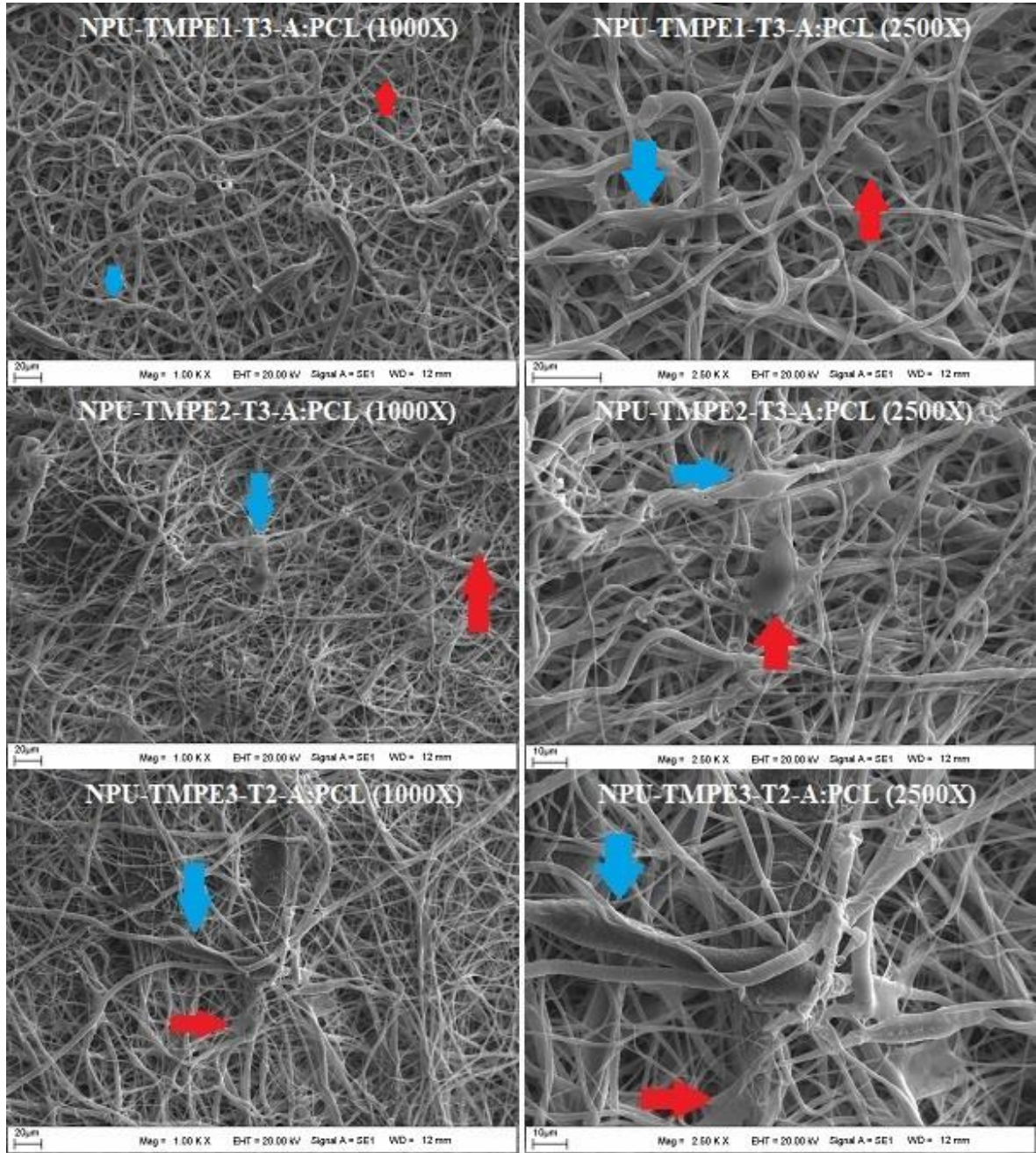
Biyoyumluluk testi sonucuna göre, NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örnekleri sırasıyla %80.65±10.83, %78.72±15.02 ve %75.27±12.7 hücre canlılık oranlarına ve standart sapma değerlerine sahiptir (Şekil 4.36). Örneklerin biyoyumluluk değerlerine göre, NPU-TMPE1-T-%15-A3 1. seviye biyoyumluluğa sahipken; NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL'nun 2. seviye biyoyumluluğa sahip oldukları saptanmıştır. Hazırlanan örneklerin biyoyumluluk testindeki hücre kültür sonuçlarının görülebileceği Şekil 4.37'den NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL'nun örneklerinin kontrole kıyasla çok fazla morfolojik değişikliğe sahip olmadıkları ve dolayısıyla da biyoyumluluklarının yüksek oldukları sonucuna varılabilir.



Şekil 4.36. Biyouyumluluk deneyi sonuçları.



Şekil 4.37. Hazırlanan örneklerin biyouyumluluk testindeki hücre kültür sonuçları.

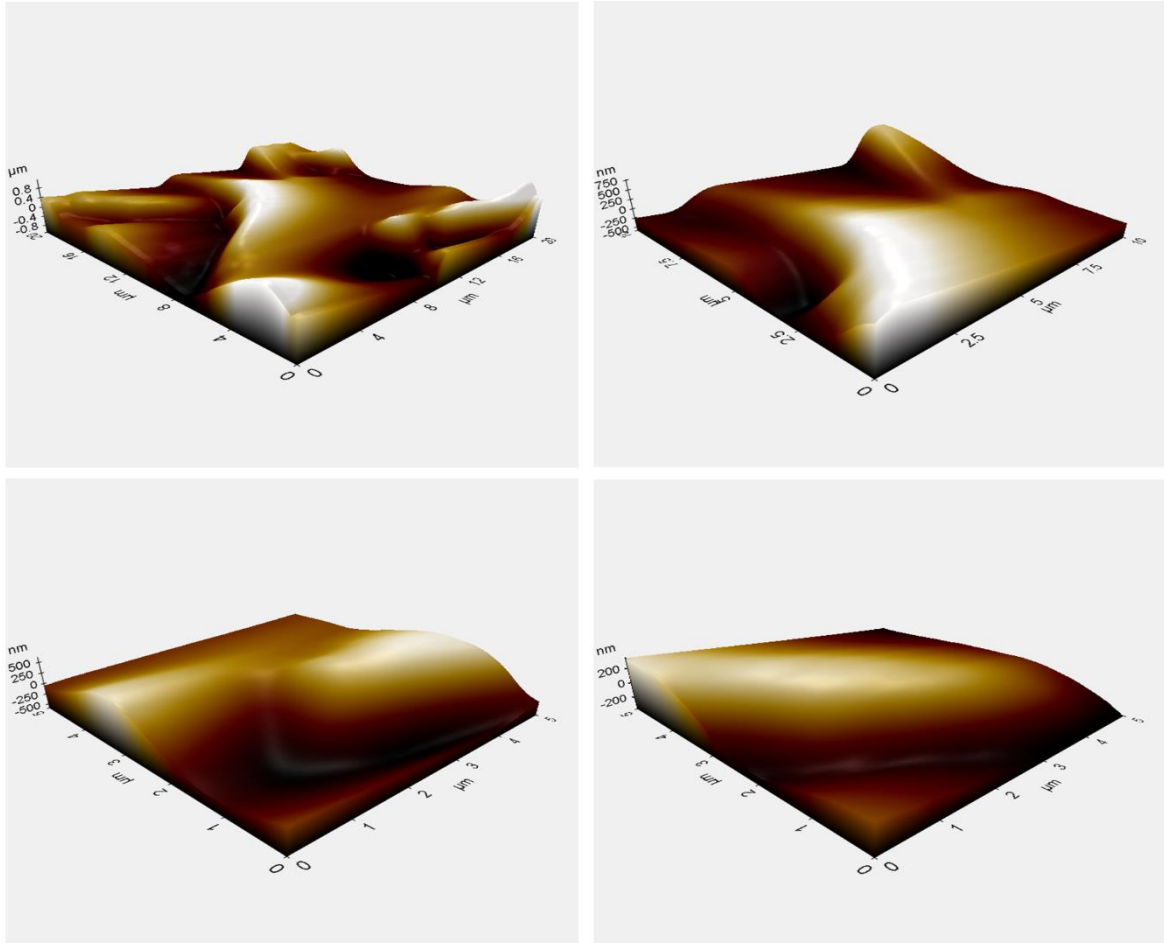


Şekil 4.38. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örnekleri üzerine yapışmış L-929 hücrelerinin farklı büyütmelerdeki (1000X ve 2500X) SEM görüntüleri (Kırmızı oklar örneklere yapışan hücreleri, mavi oklar ise sentez sırasında oluşan fiber boncukları göstermektedir.)

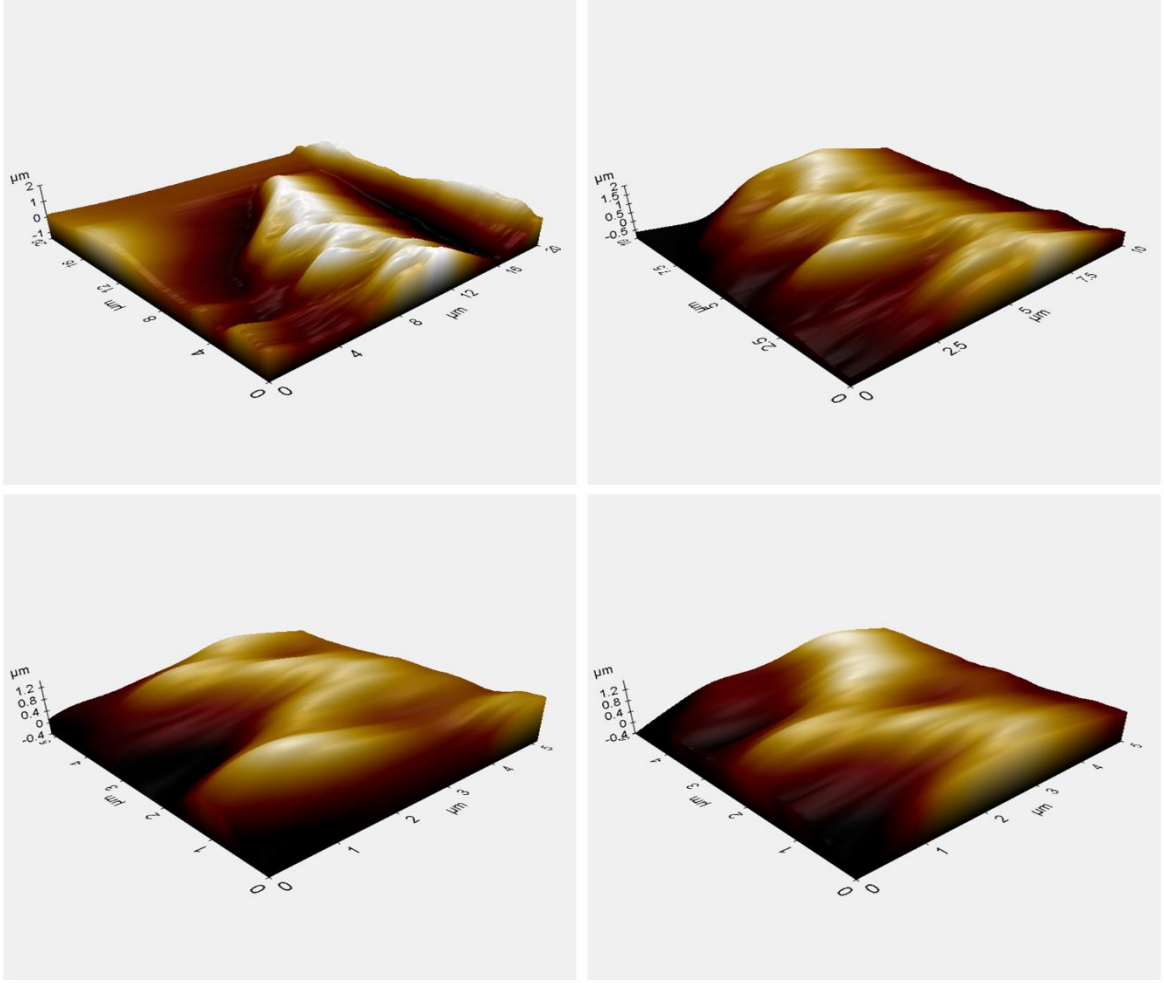
Gerçekleştirilen yapışma testinde hazırlanan NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örnekleri 1 hafta boyunca L-929 fare fibroblast hücreleriyle inkübe edildi. Öncelikle, hazırlanan örnekler %70'lik etanolle bir kez

ve üçer kez de PBS ile beşer dakika yıkandıktan sonra her bir yüzeyi UV altında 30 dakika sterilize edildi. Daha sonra, 24-kuyucuklu plakanın her bir kuyucuğuna birer örnek koyularak örneklerin üzerine 4×10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde L-929 fare fibroblast hücreleri 500 μ L DMEM besiyeriyle (%10 FBS ve %1 Penisilin/Streptomisin içermektedir) birlikte eklendi. 7 gün boyunca aynı şartlar altında örneklerle inkübe edilen hücrelerin besiyerleri, taze DMEM ile iki günde bir değiştirildi. İnkübasyon süresinin sonunda, örnekler kuyucuklardan çıkartıldıktan sonra yapışmayan hücrelerin örneklerden uzaklaştırılması için PBS ile yıkanıp örneklerin SEM analizleri gerçekleştirildi (Şekil 4.39).

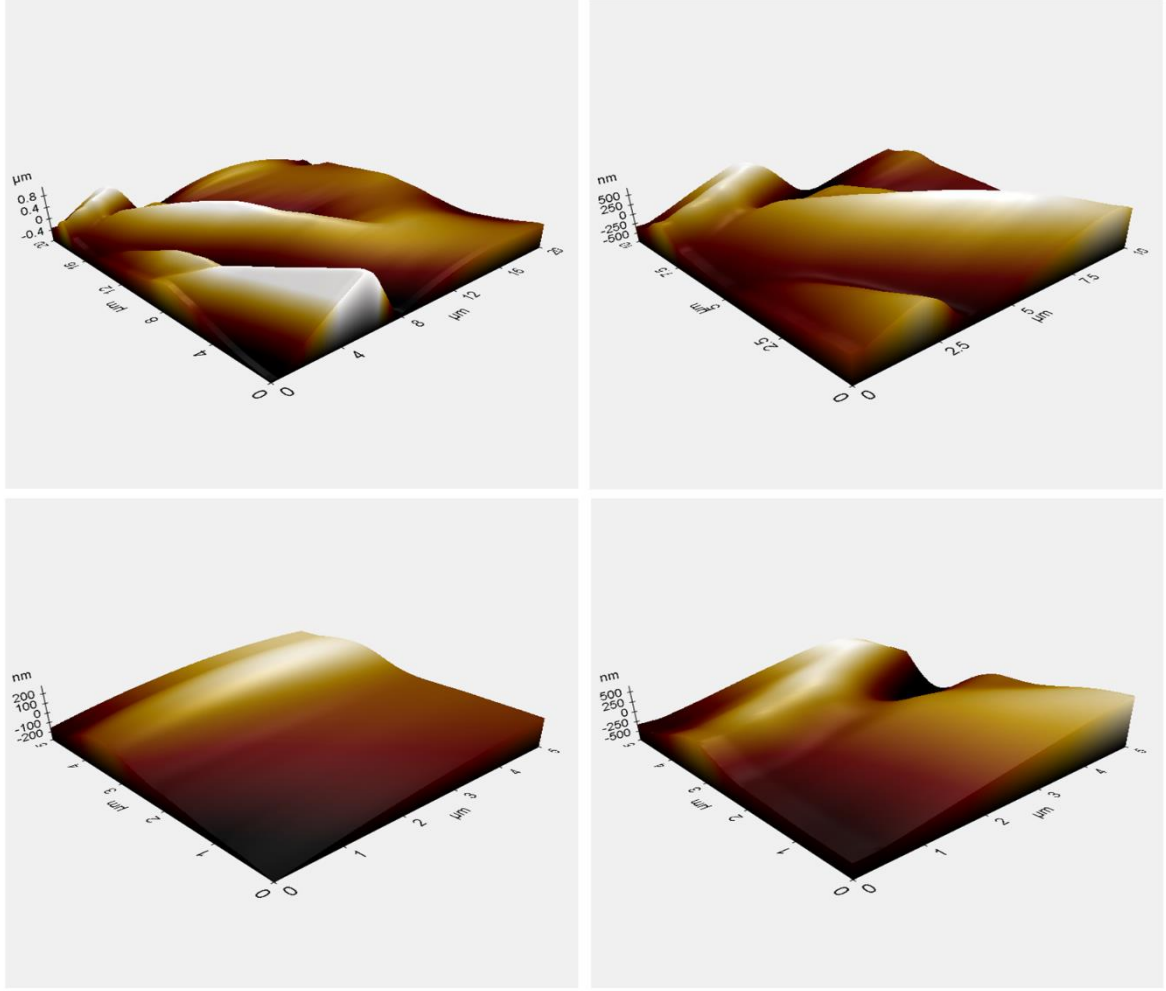
NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örneklerine ait SEM görüntüleri incelendiğinde, örneklerin üzerine yapışmış haldeki L-929 hücreleri kırmızı oklarla gösterilmiştir (Şekil 4.39). Sonuç olarak, son yıllarda özellikle yara örtü malzemelerinin geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan elektroçirme tekniğiyle sentezlenmiş örneklerin yara örtü malzemesi olarak kullanılabilecekleri hem biyouyumluluk hem de hücre yapışma testlerinin sonuçlarına göre belirlenmiştir.



Şekil 4.39. NPU-TMPE1-T3-A:PCL yapısına ait AFM görüntüleri.



Şekil 4.40. NPU-TMPE2-T3-A:PCL yapısına ait AFM görüntüleri.



Şekil 4.41. NPU-TMPE3-T2-A:PCL yapısına ait AFM görüntüleri.

PU/PCL fiber yapılarına ait AFM görüntüleri, Şekil 4.40, 4.41 ve 4.42’de verilmiştir. Bu görüntülerdeki büyütme oranı 20 x 20 μm , 10 x 10 μm , 5 x 5 μm , 5 x 5 μm olarak kaydedilmiştir. Elde edilen yara örtü malzemelerinin fiber yapılı olduğu ve bu fiberlerin dağılımının homojen sayılabileceği görülmektedir.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında, yaraların kapatılmasında kullanılabilecek biyoyumlu ve biyobozunur polimerik yapılı esnek yara örtü malzemelerinin sentezi ve uygulaması hedeflenmiştir. Hedeflenen yara örtü malzemeleri, biyobozunurluk özelliklerinin yanı sıra antibakteriyel ve yara iyileşmesini hızlandırıcı özelliklere sahip olmalıdır. Bu amaç doğrultusunda yaraların hava almasını kolaylaştırıcı nitelikte fiber olarak örülmüş PU/PCL temelli yara örtü malzemeleri sentezlenmiştir. Yara örtü malzemelerinin hazırlanması sırasında PU, PCL, allantoin ve gentamisin sülfat yapılarından bir polimer kompleksi oluşturularak elektroğirme tekniği ile örülmüştür. Allantoin yapısı yara iyileşmesini hızlandırması için, gentamisin sülfat yapısı ise antibakteriyel özellikler için tercih edilmiştir. Yara örtü malzemesinin temelini oluşturan poliüretan yapıları biyomedikal pek çok uygulamada tercih edilen bir malzeme türü olup, yapay kalp kapakçığı, doku destek materyali, doku yapıştırıcısı ya da ilaç salım sistemi uygulamalarında sahip olduğu esneklik, biyoyumluluk ve kan uyumu nedeni ile tercih edilmektedir. Tez kapsamında ise biyoyumluluk özelliğini arttırmak için alifatik yapılı monomerler kullanılmıştır. Monomer olarak poliüretan yapısının esnekliği ve dayanıklılığının sağlanması için TMPE, yara yüzeyinde bulunan nemden etkilenmemesi için Tween 40, yara örtü malzemelerinin biyoyumluluğunun ve yapısal esnekliğinin artırılması için ise PEG grupları kullanılmıştır. Çalışma kapsamında alifatik yapılı HMDI kullanılmış ve sentez sonrası yapıda serbest izosiyanat kalıp kalmadığı FTIR spektrumunda 2260 cm^{-1} 'deki pikin kaybolması ile kontrol edilmiştir. Elde edilecek gözenekli ve doğal yapı yara iyileşmesinde yaranın hava alması ve dış etkilerden korunmasında büyük önem arz eder. Günümüzde önemli bir problem olan yaraların iyileştirilmesi için akademik anlamda sürekli yeni çalışmalar ortaya konulmaktadır. Bu çalışmalar arasında kollajen gibi doğal polimerik yapılar olduğu gibi bazı poliüretan yapısında sentetik polimerlerde bulunmaktadır. Bu tür uygulamalar çoğunlukla oldukça pahalı ve zor ulaşılabilir sistemlerdir. Bu hedef doğrultusunda hazırlanacak olan poliüretan yapısındaki yara örtü malzemeleri kolay üretilebilir ve düşük maliyetlidir. Bu nedenle var olan sistemlere iyi bir alternatif sunmaktadır. Çalışma kapsamında elde edilen olan yara örtü malzemesi yapısal olarak optik mikroskop, FTIR, SEM ve AFM teknikleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca bu polimerlerin termal özellikleri DTA, DSC ve TGA analizleri ile belirlenmiştir. Yapısal karakterizasyonları gerçekleştirilen yara örtü malzemelerinin biyoyumluluğu hücre kültürü çalışmaları ile tespit edilmiştir. Biyobozunurluk özelliği hidrolitik degradasyon yöntemi ile fosfat tampon çözeltisi (PBS)

içerisinde 36.5 °C’de kütsel bozulma takip edilerek belirlenmiştir. Yara kapatma ve yara iyileşme özellikleri ise canlı hücre görüntüleme sisteminde hücre kültürü laboratuvarında test edilmiştir.

Sentezlenen poliüretan yapılarının yapısal analizinde 3000-3400 cm^{-1} ’de üretan yapısı NH gruplarına ait hidrojen bağlarından kaynaklı hidrojen bağı piki görölmektedir. 2850-2950 cm^{-1} ’de alifatik CH gerilme titreşiminden kaynaklı pikler belirgin ve net olarak görölmektedir. 1780 cm^{-1} ’de üretan bağı karbonil gerilme titreşimini görmekteyiz. 1560 cm^{-1} ’de C=O bağı NH gruplarından kaynaklı gerilme titreşimini görmekteyiz. 1440 cm^{-1} civarında C-N titreşimini görmekteyiz. 1250 cm^{-1} ’de oldukça belirgin C-O-C eterik gerilme titreşimi belirgindir. 725 cm^{-1} ’de özellikle tween yapısından kaynaklı alifatik CH gerilme titreşimleri görölmektedir. Tüm bu pik dağılımı genel olarak değerlendirildiğinde istenilen poliüretan yapısına ulaşıldığı anlaşılmaktadır. Reaksiyonların tamamlandığı ve sonuç üründe serbest izosiyanatın kalmadığı ise 2260 cm^{-1} ’deki serbest izosiyanat pikinin PU yapılarına ait FTIR spektrumlarında bulunmamasından anlaşılmaktadır. Sentezlenen poliüretan yapıların termal kararlılığı ve Tg değerleri TGA, DTA ve DSC analizleri ile belirlenmiştir. Özellikle TGA analizlerinde belirgin ve net üç kütle kaybı görünmektedir. Birinci kütle kaybı düşük sıcaklıklarda görülen ve yapısal nemin uzaklaşmasından kaynaklanan kütle kaybıdır. İkinci kütle kaybı yaklaşık olarak %18 civarında olup yapıdaki nemin uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır ve yaklaşık 120 °C’den başlayarak 220 °C’ye kadar devam etmektedir. Üçüncü kütle kaybı değeri ise 220 °C’den başlayarak 450 °C’ye kadar değişen belirgin bir kütle kaybıdır. Yaklaşık %80-85 civarında bir kütle kaybı değeri söz konusudur. Bu ise polimer yapısının termal degradasyonundan kaynaklanmaktadır. DTA termogramlarına göre poliüretan yapılarının termal kararlılıkları yaklaşık olarak 200 °C civarındadır. Yapısal olarak kararlı poliüretanlar kullanılarak elde edilen yara örtü materyallerinin termal analizlerinde yapısal kararlılık 250 °C civarındadır. TGA termogramlarında nem gruplarından kaynaklı kütle kaybı bulunmamaktadır. Gerçekleştirilen mekanik analizlerde esneme ve uzama değerleri oldukça yüksektir.

Çalışma kapsamında elde edilen polimerlerin allantoin salım özellikleri incelendiğinde 72 saat süre dahilinde düzenli salım özelliği gösterdiği ve toplam allantoin miktarının yaklaşık %30’unu saldığı görölmektedir. Bu yara örtü malzemesinin yara yüzeyinde bulunduğu süre boyunca allantoin salacağını göstermektedir. Antibakteriyel testler de ise hem gram negatif hemde gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu

görülmektedir. Üretilen yara örtü materyallerinin biyoyumlulukları grade 1 düzeyinde tespit edilmiştir. Bu düzey bir biyomateryal olarak kullanılabilmesi için oldukça idealdir. NPU-TMPE1-T3-A:PCL, NPU-TMPE2-T3-A:PCL ve NPU-TMPE3-T2-A:PCL örneklerine ait biyoyumluluk hücre yapışma testi SEM görüntüleri incelendiğinde, örneklerin üzerine yapışmış haldeki L-929 hücreleri açıkça görülmüştür. Özellikle malzemelerinin geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan elektroçirme tekniğiyle örülmüş örneklerin yara örtü malzemesi olarak kullanılacakları hem biyoyumluluk hem de hücre yapışma testlerinin sonuçlarına göre belirlenmiştir.

Literatürde polikaprolakton, poliüretan, poliakrilonitril ve polivinilalkol gibi farklı polimerlerden yara örtü malzemeleri incelenmiş ve çeşitli yara örtü malzemeleri elde edilmiştir. Bu polimerlerden elde edilen yara örtü malzemeleri, gözenek düzenini ve hücre büyümesini olumsuz yönde etkileyerek, yara iyileşme sürecinde istenen etkiyi tam anlamıyla gösterememektedir. Ayrıca bu malzemelerin su tutma kapasitesi oldukça düşüktür ve yara iyileşme sürecine gerekli katkıyı sağlamakta yetersizdir. Bu nedenle, yeni malzeme geliştirme ve üretim gerekliliği, son yıllarda elektroçirme yönteminin kullanılmasıyla büyük önem kazanmıştır. Elektroçirme yöntemi ile oluşturulan yara örtü malzemeleri düzenli gözenekler, yüksek su tutma kapasitesi ve hücre büyümesine katkı sağlayacak şekilde malzeme geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

Yao ve ark., elektrospinning yöntemi ile iki tabakadan oluşan yara iyileşmesine katkı sağlayan bir malzeme tasarlamışlardır. Dış tabakasında ticari PU ve iç tabakasında jelatin / keratin kullanarak araştırma yapmışlardır. SEM analiz sonuçlarına göre, nanofiberlerin çapı yaklaşık olarak 160 nm gözlenmiştir. Su emme kapasiteleri değerlendirildiğinde, saf jelatin/keratin %66 ve saf PU %24 su emici özellikte olduklarını belirlemiştir. Ayrıca, 1 ay sonra malzemenin biyobozunurluğunun %90 civarında olduğu ölçülmüştür. L929, fare fibroblast hücreleri ve jelatin/keratinin hücre proliferasyonu ile hücre yapışma testinde materyalden salınan sitotoksitesiyi hızlandırmış, ayrıca hücre yapışmasını arttırdığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan biyoyumluluk testinde, sıçanların arkasındaki yanıklara bu malzemeyi uygulamış ve 14 gün sonucunda malzemenin yarayı kontrol ile karşılaştırıldığında çok yüksek bir seviyede kapattığını gözlemişlerdir (Yao vd., 2017).

Tan ve ark., tarafından nanofiber üretimi için elektroçirilmiş şekil hafızalı poliüretan (SMPU) malzemeler hazırlanmış ve kitosan, jelatin gibi sentetik ve doğal polimerler kullanılan malzemelere gümüş nitrat çözeltisi ve SMPU ilave ederek yara iyileşmesinin fonksiyonunu araştırmışlardır. Gümüş ko-ajanının antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını, biyoyumluluğun daha yüksek olduğunu belirlemiştir (Tan vd. 2015).

Hao-Yang Mi ve ark., yapmış oldukları çalışmada, termoplastik poliüretan (TPU)/polikaprolakton (PCL) hibrit küçük çaplı vasküler yapı iskeletlerinin (SDVSs)'lerin döner toplayıcı kullanarak elektroğirme yoluyla imal edilmesi için kolay bir yöntem önermişlerdir. TPU ve PCL arasındaki farklı oranlar ile elektroğirme hacminin değiştirilmesi sağlanarak, dalgalı bir konfigürasyona ve farklı özelliklere sahip SDVS'ler elde etmişlerdir. Araştırmada, bazı TPU/PCL hibrid SDVS'lerin, dalgalı bir bölgenin varlığından ve kan damarlarındaki elastin ve kollajen özelliklerini taklit eden esnek TPU ile sert PCL'nin kombinasyonundan dolayı kan damarlarının mekanik davranışlarına çok benzer olduğu ortaya konulmuştur. Esnek bir TPU elastomeri ve sert kristalli bir PCL'nin kombinasyonu ile tasarlanmış olan elektroğirilmiş elyaf, kan damarlarındaki elastin ve kollajenin özelliklerine benzer şekilde ECM yapısını taklit etmektedir. Oluşturulan bu yapı iskeleleri, biyouyumlu olup hücreler ve dokulardan oluşan damar greftleri olarak kullanımları umut vaat etmektedir (Mi vd. 2018).

Sonuç olarak, hedeflenen çalışma ile Allantoin içeren antibakteriyel özellikte TMPE yapıları poliüretan/polikaprolakton temelli, yara örtü malzemelerinin sentezi sağlanmıştır. Böylece, yara iyileştirme tedavisinde uygulanacak olan bu yara örtü malzemesi ile derinin doğal matriks yapısına katkı sağlayarak, skar doku oluşumunun önüne geçilmesi düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abrigo, M., McArthur, S.L., Kingshott, P. (2014). Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects. *Macromol. Biosci.* **14**, 772-792.
- Agren, M.S. (1990). Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatologica.* **180**, 36–9.
- Alkan, F.U., Anlas, C., Ustuner, O., Bakirel, T., Sari, A.B. (2014). Antioxidant and proliferative effects of aqueous and ethanolic extracts of *Symphytum officinale* on 3T3 Swiss albino mouse fibroblast cell line. *Asian. J. Plant. Sci. Res.* **4**, 62–68.
- Al-Nimer, M.S., Wahbee, Z. (2017). Ultraviolet light assisted extraction of flavonoids and allantoin from aqueous and alcoholic extracts of *Symphytum officinale*. *J. Intercult, Ethnopharmacol.* **6**, 280–285.
- Araujo, L.U., Grabe-Guimaraes, A., Mosqueira, V.C., Carneiro, C.M., Silva-Barcellos, N.M. (2010). Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta. Cir. Bras.* **25**, 460-466.
- Arrieta, A.C., Zaleska, M., Stutman, H.R., Marks, M.I. (1992). Vitamin A levels in children with measles in Long Beach California. *J. Pediatr.* **121**, 75- 78.
- Altay, P., Başal, G. (2010). Yara örtüleri. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi.* **4**, 109-121.
- Augustine, R. (2018). Skin bioprinting: A novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks. *Prog. Biomater.* **7**, 77-92.
- Augustine, R., Kalarikkal, N., Thomas, S. (2014). Advancement of wound care from grafts to bioengineered smart skin substitutes. *Prog. Biomater.* **3**, 103-113.
- Avancini, C., Wiest, J.M., Dall’Agnol, R., Haas, J.S., Von Poser, G.L. (2008). Antimicrobial activity of plants used in the prevention and control of bovine mastitis in Southern Brazil. *Lat. Am. J. Pharm.* **27**, 894–899.
- Aygen, E. (2013 Aralık). <http://www.slideshare.net/mbolmez/yara-iyilesmesi> (on-line access on 19 Dec, 2019).

- Aytac, Z., Keskin, N.O.S., Tekinay, T., Uyar, T. (2017). Antioxidant α -tocopherol/ γ -cyclodextrin–inclusion complex encapsulated poly(lactic acid) electrospun nanofibrous web for food packaging. *J. Appl. Polym. Sci.* **134**.
- Badylak, S.F. (2007). The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials*. **28**, 3587-3593.
- Baker, B.M., Handorf, A.M., Ionescu, L.C., Mauck, R.L. (2009). New directions in nanofibrous scaffolds for soft tissue engineering and regeneration. *Expert Rev. Med. Devices*. **6**, 515-532.
- Barientos, S., Stoiadinovic, O., Golinko, M.S., Brem, H., Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. **16**, 585-601.
- Becker, L.C., Bergfeld, W.F., Belsito, D.V., Klaassen, C.D., Marks, J.G., Shank, R.C., Slaga, T.J., Snyder, P.W., Andersen, F.A. (2010). Final report of the safety assessment of allantoin and its related complexes. *Int. J. Toxicol.* **29**, 84–97.
- Berthiaume, F., Maguire, T.J., Yarmush, M.L. (2011). Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2**, 403-30.
- Bhardwaj, N., Kundu, S.C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol. Adv.* **28**, 325-347.
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N., Eccleston, G. M. (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *J. Pharm. Sci.* **97**, 2892-2923.
- Bramley, P.M., Elmadfa, I., Kafatos, A., Kelly, F.J., Manios, Y., Roxborough, H.E., Schuch, W., Sheehy, P.J.A., Wagner, KH. (2000). Vitamin E. *J. Sci. Food Agric.* **80**, 913-938.
- Bunyan, N. (2003). *Control of deposition and orientation of electrospun fibers*. MSc Thesis, University Of Massachusetts Lowell, Massachusetts.
- Can, N., Ersoy, M. (2014). Nanolif yapılı polimerik doku iskeleleri. *Tekstil ve Mühendis.* **21**, 38-50.
- Celebioglu, A., Uyar, T. (2017). Antioxidant vitamin E/cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibers: Enhanced water solubility, prolonged shelf life and photostability of vitamin E. *J. Agric. Food Chem.* **65**, 5404-5412.

- Cenan, R.S., Ergin, E., Ekici, Y., Ataç, F.B. (2018). Ekstraselüler matriksin yapısal ve fonksiyonel özellikleri. *J Lit. Pharm. Sci.* **7**, 251-260.
- Chaturvedi, A., Bajpai, A.K., Bajpai, J., Singh, S.K. (2016). Evaluation of poly (vinyl alcohol) based cryogel-zinc oxide nanocomposites for possible applications as wound dressing materials. *Mater. Sci. Eng.* **65**, 408-418.
- Chen, J.P., Chiang, Y. (2010). Bioactive electrospun silver nanoparticles-containing polyurethane nanofibers as wound dressings. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **10**, 7560-7564.
- Chen, S., Hou, H., Hu, P., Wendorff, J.H., Andreas, G., Agarwal, S. (2009). Polymeric nanosprings by bicomponent electrospinning. *Macromol. Mater. Eng.* **294**, 265-271.
- Chen, S., Shang, H., Yang, J., Li, R., Wu, H. (2018). Effects of different extraction techniques on physicochemical properties and activities of polysaccharides from comfrey (*Symphytum officinale* L.) root. *Ind. Crop. Prod.* **121**, 18–25.
- Chiellini, E., Gil, H., Braunegg, G., Buchert, J., Van der Zee, M. (2001). *Biorelated Polymers: Sustainable Polymer Science and Technology*. New York: Kluwer Academic/Plenum.
- Chitrattha, S., Phaechamud, T. (2016). Porous poly(dl-lactic acid) matrix film with antimicrobial activities for wound dressing application. *Mater. Sci. Eng.* **58**, 1122-1130.
- Cho Lee, A.R., Leem, H., Park, K.C. (2005). Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor. *Biomaterials.* **26**, 4670-4676.
- Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: An endocrine. *Arch. Med. Sci.* **9**, 191-200.
- Crapo, P.M., Gilbert, T.W., Badylak, S.F. (2011). An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials.* **32**, 3233-3243.
- Cruse, P.J.E., Foord, R. (1980). The epidemiology of wound infection. *Surg. Clin. North Am.* **60**, 27-40.
- Daşdemir, M. (2006). *Electrospinning of Thermoplastic Polyurethane (TPU) for Producing Nanofibers*. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep University, Gaziantep.
- Deitzel, J.M., Kleinmeyer, J.D., Hirvonen, J.K., Beck Tan N.C. (2001). Controlled deposition of electrospun poly(ethylene oxide) fibers. *Polymer.* **42**, 8163-8170.

- Denkbaşı, E.B. (2011). Her yönüyle nano, nanomalzemeler, karakterizasyonları ve uygulama alanları, nanofiberler. *Nanobülten, Hacettepe Üniversitesi Kaynaklı Nano Teknoloji ve Nano Tıp Dergisi*. **13**, 36.
- Dilamian, M., Montazer, M., Masoumi, J. (2013). Antimicrobial electrospun membranes of chitosan/poly(ethylene oxide) incorporating poly (hexamethylene biguanide) hydrochloride. *Carbohydr Polym*. **94**, 364-71.
- Ding, B., Kimura, E., Sato, T., Fujita, S., Shiratori, S. (2004). Fabrication of blend biodegradable nanofibrous nonwoven mats via multi-jet electrospinning. *Polymer*. **45**, 1895-1902.
- Doğan, G., Başal, G. (2009). Elektrolif çekim yöntemine göre elde edilen biyopolimer nanoliflerin ilaç salınım sistemleri, yara örtüsü ve doku iskelesi olarak kullanımları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*. **2**, 58-70.
- Doğan, Z. (2012). *Nanolif yara örtücü yüzeylerin geliştirilmesi ve karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Dresler, S., Szymczak, G., Wojcik, M. (2017). Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family. *Pharm. Biol*. **55**, 691–695.
- Duarte, T.L., Cooke, M.S., Jones, G.D. (2009). Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free Radic. Biol. Med*. **46**, 78-87.
- Ekizoğlu, O., Arıcan, N.(2009).http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/klinik_2009_22/05 (on-line access on 19 Dec, 2019).
- Emma Campiglio, C., Marcolin, C., Draghi, L. (2017). Electrospun ECM macromolecules as biomimetic scaffold for regenerative medicine: challenges for preserving conformation and bioactivity. *AIMS Mater. Sci*. **4**, 638-669.
- Ergin, D. (2009). *Farklı giriş materyallerinin gingivada oluşturduğu doku reaksiyonunun değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara.
- Fonder, M.A., Lazarus, G.S., Cowan, D.A., Aronson-Cook, B., Kohli, A.R., Mamelak, A.J. (2008). Treating the Chronic Wound: A Practical Approach to the Care of Nonhealing Wounds and Wound Care Dressings. *JAAD*. **58**, 185-206.

- Frost, R., MacPherson, H., O'Meara, S.M. (2013). A critical scoping review of external uses of comfrey (*Symphytum* spp.). *Complementary Ther. Med.* **21**, 724–745.
- Goh, Y.F., Shakir, I., Hussain, R. (2013). Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery and wound dressing. *J. Mater. Sci.* **48**, 3027-3054.
- Güneş, Ü.Y., Eşer, İ. (2006). Nemli yara iyileşmesi ve oklusif pansumanların nemli yara iyileşmesindeki önemi. *Hemşirelik Yüksekokulu Derg.* **10**, 57-65.
- Hacıoğlu, B.T., Erik, S. (2011). Phylogeny of *Symphytum* L.(Boraginaceae) with special emphasis on Turkish species. *Afr. J. Biotechnol.* **10**, 15483–15493.
- Harihara, Y., Konishi, T., Kobayashi, H., Furushima, K., Ito, K., Noie, T., Nara, S., Tanimura, K. (2006). Effects of applying povidone-Iodine just before skin closure. *Dermatology.* **1**, 53-57.
- Harma, B. (2011). *Çocuklarda ikinci derece yanık tedavisinde beş farklı yara örtüsünün etkinliklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Sakarya.
- Hawkins, T., Marks, J.M., Plummer, V.M., Greaves, M.W. (1976). Whole body monitoring and other studies of zinc-65 metabolism in patients with dermatological diseases. *Clin. Exp. Dermatol.* **1**, 243–252.
- He, J.H., Wan, Y.Q., Yu, J.Y. (2004). Application of vibration technology to polymer electrospinning. *I.J.A.N.S.* **5**, 253-262.
- Hohman, M.M., Shin, M., Rutledge, G., Brenner, M.P. (2001). Electrospinning and electrically forced jets. I. Stability theory. *Physics of Fluids.* **13**, 2201-2220.
- Huang, M.Z., Zhang, Y.Z., Kotaki, M., Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Compos. Sci. Technol.* **63**, 2223-2253.
- Huang, Z.L., Jiang, G.J. (2006). Manufacture of gelatin/chitosan wound dressing and experimental study on its biological evaluation. *Tissue Eng.* **12**, 1070-1071.
- Hürdağ, C. (2013, Ağustos). <http://hurdag.org/med2/Fall/Konu09/Index.html> (on-line access on 19 Dec, 2019).

- Jian, F., Xungai, W., Tong, L. (2011). Nanofibers. *Production, Properties and Functional Applications*. 11-14
- John, M.J., Thomas, S. (2008). Biofibres and biocomposites. *Carbohydrate Polymers*. **71**, 343-364.
- Jones, I., Currie, L., Martin, R. (2002). A guide to biological skin substitutes. *Br. J. Plast. Surg.* 185-93.
- Jones, V., Grey, J.E., Harding, K.G. (2006). Wound dressings. *Br. Med. J.* **332**, 777-780.
- Joseph, B., Augustine, R., Kalarikkal, N., Thomas, S., Seantier, B., Grohens, Y. (2019). Recent advances in electrospun polycaprolactone based scaffolds for wound healing and skin bioengineering applications. *Materialstoday Communications*. **19**, 319-335.
- Joseph, B., George, A., Gopi, S., Kalarikkal, N., Thomas, S. (2017). Polymer sutures for simultaneous wound healing and drug delivery – a review. *Int. J. Pharm.* **524**, 454-466.
- Ju, Y.M., Choi, J.S., Atala, A., Yoo, J.J., Lee, S.J. (2010). Bilayered scaffold for engineering cellularized blood vessels. *Biomaterials*. **31**, 4313-4321.
- Jun, L., Han, H.S., Edwards, J.R., Jeon, H. (2018). Electrospun fibrous scaffolds for tissue engineering: Viewpoints on architecture and fabrication. *Int. J. Mol. Sci.* **19**-745.
- Kai, D., Liow, S.S., Loh, X.J. (2014). Biodegradable polymers for electrospinning: Towards biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **45**, 659-670.
- Karaaslan M.G., Kantarcıoğlu M., Koytepe S., Ates B. (2017). Biyomedikal uygulamalarda uyarı-cevap özelliği taşıyan poliüretan malzemeler. *Putech (Poliüretan Sanayi Dergisi)*. **8**, 14-20.
- Karaçulha, A. (2010). *Yeni nesil biyomalzemeler: Yara örtüleri*. Mezuniyet Projesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Karahaliloğlu, Z. (2009). *Nanofibriler Yapıda Biyopolimerik Doku İskelelerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Khan, M.N., Davies, C.G. (2006). Advances in the management of leg ulcers – the potential role of growth factors. *Int. Wound J.* **3**, 113-120.

- Khil, M.S., Cha, C.I., Kim, H.Y., Kim, I.S., Bhattarai, N. (2003). Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **67**, 675-679.
- Kılınç, Z. (2003). *Yara iyileşmesi*. Bitirme tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Kim, S., Park, S.G., Kang, S.W., Lee, K.J. (2016). Nanofiber-based hydrocolloid from colloid electrospinning toward next generation wound dressing. *Macromol. Mater. Eng.* **301**, 818-826.
- Ko, F. (2004). Nanofiber Technology: Bridging the gap between nano and macro world. *NATO ASI on Nanoengineered Nanofibrous Materials*. 1-18.
- Kucera, M., Kálal, J., Polesna, Z. (2000). Effects of Symphytum ointment on muscular symptoms and functional locomotor disturbances. *Adv. Ther.* **17**, 204–211.
- Kurtoğlu, A.H., Karataş, A. (2009). Current approaches to wound therapy: Modern wound dressings. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.* **38**, 211-232.
- Lansdown, A.B., Mirastschijski, U., Stubbs, N., Scanlon, E., Agren, M.S. (2007). Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen.* **15**, 2-16.
- Lazarus GS, Cooper, D.M., Marglis. D.J., Pecoraro, R.E., Rodeheaver, G., Robson, M.C. (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch. Dermatol.* **130**, 489-493.
- Lee, S.J., Heo, D.N., Moon, J.H., Park, H.N., Ko, W.K., Bae, M.S., Lee, J.B., Park, S.W., Kim, E.C., Lee, C.H., Jung, B.Y., Kwon, I.K. (2014). Chitosan/polyurethane blended fiber sheets containing silver sulfadiazine for use as an antimicrobial wound dressing. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **14**, 7488-7494.
- Liakos, I., Rizzello, L., Scurr, D.J., Pompa, P.P., Bayer, I.S., Athanassiou, A. (2013). All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *Int J Pharm.* **463**, 137-145.
- Liakos, I., Rizzello, L., Bayer, I.S., Pompa, P.P., Cingolani, R., Athanassiou, A. (2013). Controlled antiseptic release by alginate polymer films and beads. *Carbohydr Polym.* **92**, 176-83.

- Lionelli, G.T., Lawrence, W.T. (2003). Wound dressings. *Surg. Clin. North Am.* **83**, 617-638.
- Lippincott, W. (2018). *Wound Care Made Incredibly Visual 3rd Edition*. Wolters Kluwer Health, United Kingdom Change, 336 p.
- Liu, M., Duan, X.P., Li, Y.M., Yang, D.P., Long, Y.Z. (2017). Electrospun nanofibers for wound healing. *Materials Sci. ve Eng. C.* **76**, 1413-1423.
- Liu, X., Holzwarth, J.M., Ma, P.X. (2012). Functionalized synthetic biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering. *Macromol. Biosci.* **12**, 911-919.
- MacKay, D., Miller, A.L. (2003). Nutritional support for wound healing. *Altern. Med. Rev.* **8**, 359–377.
- MacNeil, S. (2007). Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature.* **445**, 874-880.
- Malya, F. Ü. (2014, Ocak). <http://cerrahi.bezmialemhastanesi.com/sunumlar/Yara-Bakimi-ve-Pansuman-sunu.pdf> (on-line access on 19 Dec, 2019).
- Martin, B. (2011). Moist Wound Healing. *Ostomy Wound Manage.* **57**.
- Martinova, L., Pradny, M., Michalek, J. (2005). Electrospinning Of Polymer Blends Giving The Submicron Fibers. 5. *Uluslararası İstanbul Tekstil Konferansı*, 19-21.
- McCance, R.A., Widdowson, E.M. (1942). The absorption and excretion of zinc. *Biochem J.* **36**, 692–696.
- Merkel, J.R., Di Paolo, B.R., Hallock, G.G., Rice, D.C. (1988). Type I and type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **187**, 493-497.
- Merlani, M., Barbakadze, V., Amiranashvili, L., Gogilashvili, L., Yannakopoulou, E., Papadopoulos, K., Chankvetadze, B. (2010). Enantioselective synthesis and antioxidant activity of 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-glyceric acid--basic monomeric moiety of a biologically active polyether from *Symphytum asperum* and *S. caucasicum*. *Chirality.* **22**, 717–725.
- Mi, H.Y., Jing, X., Yu, E., Wang, X., Li, Q., Turng, L.S. (2018). Manipulating the structure and mechanical properties of thermoplastic polyurethane/polycaprolactone hybrid small diameter vascular scaffolds fabricated via electrospinning using an assembled rotating collector. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **78**, 433-441.

- Miguel, S.P., Ribeiro, M.P., Brancal, H., Coutinho, P., Correia, I.J. (2014). Thermoresponsive chitosan–agarose hydrogel for skin regeneration. *Carbohydr. Polym.* **111**, 366-373.
- Mogoşanu, G.D., Grumezescu, A.M. (2014). Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *Int. J. Pharm.* **463**, 127-136.
- Mohan, A. (2002). *Formation and Characterization of Electrospun Nonwoven Webs*. MSc Thesis, North Carolina State University, North Carolina .
- Molnar, J.A., Underdown, M.J., Clark, W.A. (2014). Nutrition and chronic wounds. *Adv. Wound Care.* **3**, 663- 681.
- Molokhia, M.M. (1969). Neutron activation analysis of trace elements in skin. 3. Zinc in normal skin. *Br. J. Dermatol.* 759– 62.
- Neagu, E., Paun, G., Radu, G. (2010). Antioxidant capacity of some *Symphytum officinalis* extracts processed by ultrafiltration. *Rom. Biotechnol. Lett.* **15**, 5505–5511.
- Neagu, E., Paun, G., Radu, L.G. (2011). Phytochemical study of some *Symphytum officinalis* extracts concentrated by membranous procedures. *Sci. Bull. -Univ. Politeh.* **73**, 3-7.
- Oliveira, S.M.D., Silva, J.B.P.d, Hernandez, M.Z., Lima, M.dC.A.d, Galdino, S.L., Pitta, I.dR. (2008). Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. *Química Nova.* **31**, 1678-7064.
- Ovington, L.G. (2007). Advances in wound dressings. *Clin. Dermatol.* **25**, 33-8.
- Parhizkar, E., Rashedinia, M., Karimi, M., Alipour, S. (2018). Design and development of vitamin C-encapsulated proliposome with improved in-vitro and ex-vivo antioxidant efficacy. *J. Microencapsul.* **35**, 301-311.
- Park, S.N., Kim, J.K., Suh, H. (2004). Evaluation of antibiotic-loaded collagen-hyaluronic acid matrix as a skin substitute. *Biomaterials.* **25**, 3689-3698.
- Patel, G.K. (2005). The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *Int. J. Low Extrem. Wounds.* **4**, 12-22.
- Peruzzi, L., Garbari, F., Bottega, S. (2001). S. *Symphytum tanaicense* (Boraginaceae) new for the Italian flora. *Willdenowia.* **33**, 33–41.

- Pham, Q.P., Sharma, U., Mikos, A.G. (2006). Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: a review. *Tissue Eng.* **12**, 1197-211.
- Pierchala, M.K., Makaremi, M., Tan, H.L., Pushpamalar, J., Muniyandy, S., Solouk, A., Lee, S.M., Pasbakhsh, P. (2018). Nanotubes in nanofibers: Antibacterial multilayered polylactic acid/halloysite/gentamicin membranes for bone regeneration application. *App. Clay Sci.* **160**, 95-105.
- Prasad, A.S., Miale, A.Jr., Farid, Z., Sandstead, H.H., Schulert, A.R. (1963). Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J. Lab. Clin. Med.* **61**, 537–549.
- Pyun, D.G., Choi, H.J., Yoon, H.S., Thambi, T., Lee, D.S. (2015). Polyurethane foam containing rhEGF as a dressing material for healing diabetic wounds: synthesis, characterization, in vitro and in vivo studies. *Colloids Surf.* **135**, 699-706.
- Raffoul, W., Far, M.S., Cayeux, M.C., Berger, M.M. (2006). Nutritional status and food intake in nine patients with chronic low-limb ulcers and pressure ulcers: importance of oral supplements. *Nutrition.* **22**, 82–88.
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.E., Ma, Z. (2005). An introduction to electrospinning and nanofibers. *World Scientific Publishing.* 1-42.
- Reinke, J.M., Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* **49**, 35-43.
- Reneker, D.H., Yarin, A.L. (2000). Bending instability of electrical charged liquid jets of polymer solutions in electrospinning. *J. Appl. Phys.* **87**, 4531-4547.
- Rhoa, K.S., Leong, L., Lee, G., Seo, B.-M., Park, Y.J., Hong, S.-D., Roh, S., Cho, J.J., Park, W.H., Min, B.M. (2006). Electrospinning of collagen nanofibers: Effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing. *Biomaterials.* **27**, 1452-1461.
- Riet-Correa, F., Medeiros, R., Tokarnia, C., Dobereiner, J. (2007). Toxic plants for livestock in Brazil: Economic impact, toxic species, control measures and public health implications. *In Poisonous Plants: Global Research and Solutions*, 2–14.
- Rode, D. (2002). Comfrey toxicity revisited. *Trends Pharmacol. Sci.* **23**, 497–499.
- Rojas, A.I., Phillips, T.J. (1999). Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatol Surg.* **25**, 601–604.

Roman Zinder, M.D., Rachel Cooley, P.A.C., Lucian, G. V.M.D., Joseph, A. M.M.D., PhD, FACS. (2019). Vitamin A and Wound Healing. *N.C.P.* **34**.

Sahraro, M., Yeganeh, H., Sorayya, M. (2016). Guanidine hydrochloride embedded polyurethanes as antimicrobial and absorptive wound dressing membranes with promising cytocompatibility. *Mater. Sci. Eng.* **59**, 1025-1037.

Sanders, E.H. (2005). *Electrostatic processing of polymers and polymer composites*. PhD Thesis, Virginia Commonwealth University, Virginia.

Sarabahi, S., Tiwari, V. K. (2011). *Principles and practice of wound care*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India, 241.

Savic, V.L., Nikolic, V.D., Arsic, I.A., Stanojevic, L.P., Najman, S.J., Stojanovic, S., Mladenovic-Ranisavljevic, I. (2015). Comparative study of the biological activity of allantoin and aqueous extract of the comfrey root. *Phytother. Res.* **29**, 1117–1122.

Schmid, K., Ivemeyer, S., Vogl, C., Klarer, F., Meier, B., Hamburger, M., Walkenhorst, M. (2012). Traditional use of herbal remedies in livestock by farmers in 3 Swiss cantons (Aargau, Zurich, Schaffhausen). *Forschende Komplementarmed.* **19**, 125–36.

Scrimshaw, N.S., Young, V.R. (1976). The requirements of human nutrition. *Sci. Am.* **235**, 50–64.

Shalumon, K.T., Anulekha, K.H., Nair, S.V., Chennazhi, K.P., Jayakumar, R. (2011). Sodium alginate/poly(vinyl alcohol)/nano ZnO composite nanofibers for antibacterial wound dressings. *Int. J. Biol. Macromol.* **49**, 247-54.

Sheng, X., Fan, L., He, C., Zhang, K., Mo, X., Wang, H. (2013). Vitamin E-loaded silk fibroin nanofibrous mats fabricated by green process for skin care application. *Int. J. Biol. Macromol.* **56**, 49-56.

Shin, Y.M., Hohman, M.M., Brenner, M.P., Rutledge, G.C. (2001). Electrospinning: A whipping fluid jet generates submicron polymer fibers. *Appl. Phys. Lett.* **78**, 1149.

Shin, Y.M., Hohman, M.M., Brenner, M.P., Rutledge, G.C. (2001). Experimental characterization of electrospinning: The electrically forced jet and instabilities. *Polymer.* **42**, 9955-9967.

- Singer, A.J., Clark, R.A.F. (1999). Cutaneous wound healing. *N. Engl. J. Med.* **341**, 738-746.
- Singh, B., Sharma, S., Dhiman, A. (2013). Design of antibiotic containing hydrogel wound dressings: Biomedical properties and histological study of wound healing. *Int J. Pharm.* **457**, 82-91.
- Skorkowska-Telichowska, K., Czemplik, M., Kulma, A., Szopa, J. (2011). The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *J. Am. Acad. Dermatol.* **68**, 117-126.
- Smith, L.A., Ma, P.X. (2004). Nano-fibrous scaffolds for tissue engineering. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* **39**, 125-131.
- Sowa, I., Paduch, R., Strzemski, M., Zielin'ska, S., Rydzik-Strzemska, E., Sawicki, J., Kocjan, R., Polkowski, J., Matkowski, A., Latalski, M., Wójciak-Kosior, M. (2018). Proliferative and antioxidant activity of *Symphytum officinale* root extract. *Nat. Prod. Res.* **32**, 605–609.
- Staiger, C. (2013). Comfrey root: from tradition to modern clinical trials. *Wien. Med. Wochenschr.* **163**, 58–64.
- Stamford, N.P. (2012). Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J. Cosmet. Dermatol.* **11**, 310-317.
- Stechmiller, J.K. (2010). Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr. Clin. Pract.* **25**, 61-68.
- Sun, Z., Zussman, E., Yarin, A.L., Wendorff, J.H., Greiner, A. (2003). Compound core-shell polymer nanofibers by co-electrospinning. *Advanced Materials.* **15**, 1929-1933.
- Sundaramurthi, D., Krishnan, U.M., Sethuraman, S. (2014). Electrospun nanofibers as scaffolds for skin tissue engineering. *Polym. Rev.* **54**, 348-376.
- Sunil, K., Singh, S., Verma, R. (2017). Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **57**, 2623-2635.
- Suter, P.M., Russell, R.M. (2018). *Vitamin and trace mineral deficiency and excess*. 20th ed. New York,: Harrison's Principles of Internal Medicine.

- Şenol, M. (2013). <http://www.drmustafasenol.com/derininyapisi.html> (on-line access on 19 Dec, 2019).
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U., Supaphol, P. (2007). Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 387-97.
- Tan, L., Hu, J., Huang, H., Han, J., Hu, H. (2015). Study of Multi-functional Electrospun Composite Nanofibrous Mats for Smart Wound Healing. *Int. J. Biol. Macromol.* **79**, 469-476.
- Tang, Z., He, C., Tian, H., Ding, J., Hsiao, B.S., Chu, B., Chen, X. (2016). Polymeric nanostructured materials for biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.* **60**, 86-128.
- Tarıkahya, B. (2010). The Revision of Turkish Symphytum L. (Boraginaceae) Genus. PhD tez, Hacettepe University, Ankara, Turkey.
- Teynor, T.M., Putnam, D.H., Doll, J.D., Kelling, K.A., Oelke, E.A., Undersander, D.J., Oplinger, E.S. (1992). Comfrey - Alternative Field Crops Manual. Minnesota Extension Service. 692.
- Theron, S.A., Yarin, A.L., Zussman, E., Kroll, E. (2005). Multiple jets in electrospinning: Experiment and modeling. *Polymer.* **46**, 2889-2899.
- Tong, H.W., Wang, M. (2011). Electrospinning of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) fibrous tissue engineering scaffolds in two different electric fields. *Polym. Eng. Sci.* **51**, 1325-1338.
- Tutin, T. G., Heywood, V. H., Burges, N. A., Moore, D. M., Valentine, D. H., Walters, S. M., Webb, D. A. (1972). *Flora Europaea. Article.* **3**, 237--237.
- Unnithan, A.R., Barakat, N.A., Pichiah, P.B, Gnanasekaran, G., Nirmala, R., Cha, Y.S., Jung, C.H., El-Newehy, M., Kim, H.Y. (2012). Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl. *Carbohydr Polym.* **90**, 1786-1793.
- Üstün, A. (2011). *Hava filtrasyonu için nanolif üretimi*. Yüksek Lisans Tezi, T.C. Pamukkale Üniversitesi, Pamukkale.

- Wang, T., Zhu, X.K., Xue, X.T., Wu, D.Y. (2012). Hydrogel sheets of chitosan, honey and gelatin as burn wound dressings. *Carbohydr. Polym.* **88**, 75-83.
- Watson, N.F.S., Hodgkin, W. (2005). Wound dressings. *Surgery.* **23**, 52-55.
- Weller, C., Sussman, G. (2006). Wound dressings update. *J. Pharm. Pract.* **36**, 318-324.
- Woo, K.M., Chen, V.J., Ma, P.X. (2003). Nano-fibrous scaffolding architecture selectively enhances protein adsorption contributing to cell attachment. *J. Biomed. Mater. Res.* **67**, 531-537.
- Woodruff, M.A., Hutmacher, D.W. (2010). The return of a forgotten polymerpolycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science.* **35**, 1217-1256.
- Xu, R., Luo, G., Xia, H., He, W., Zhao, J., Liu, B., Tan, J., Zhou, J., Liu, D., Wang, Y., Yao, Z., Zhan, R., Yang, S., Wu, J. (2015). Novel bilayer wound dressing composed of silicone rubber with particular micropores enhanced wound re-epithelialization and contraction. *Biomaterials.* **40**, 1-11.
- Xu, R., Xia, H., He, W., Li, Z., Zhao, B., Liu, B., Wang, Y., Lei, Q., Kong, Y., Bai, Y., Yao, Z., Yan, R., Li, H., Zhan, R., Yang, S., Luo, G., Wu, J. (2016). Controlled water vapor transmission rate promotes wound-healing via wound re-epithelialization and contraction enhancement. *Sci. Rep.* **6**, 24596.
- Xu, W.T., Ma, C.F., Ma, J.L., Gan, T.S., Zhang, G.Z. (2014). Marine biofouling resistance of polyurethane with biodegradation and hydrolyzation. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **6**, 4017-4024.
- Yang, G., Li, X., He, Y., Ma, J., Ni, G., Zhou, S. (2018). From nano to micro to macro: electrospun hierarchically structured polymeric fibers for biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.* **81**, 80-113.
- Yao, C.H., Lee, C.Y., Huang, C.H., Chen, Y.S. Chen, K.Y. (2017). Novel bilayer wound dressing based on electrospun gelatin/keratin nanofibrous mats for skin wound repair. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **79**, 533-540.
- Yarin, A.L., Koombhongse, S., Reneker, D.H. (2001). Taylor cone and jetting from liquid droplets in electrospinning of nanofibers. *J. Appl. Phys.* **90**, 4837-4846.

- Yarin, A.L., Zussman, E. (2004). Upward needleless electrospinning of multiple nanofibers. *Polymer*. **45**, 2977-2980.
- Yoon, D.M., Fisher, J.P. (2009). Natural and synthetic polymeric scaffolds. *Biomed. Mater.* 415-442.
- Yudanova, T., Reshetov, I. (2006). Modern wound dressings: Manufacturing and properties. *Pharm. Chem. J.* **40**, 85-92.
- Zahedi, P., Rezaeian, I., Ranaei-Siadat, S.-O., Jafari, S.H., Supaphol, P. (2009). A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polym. Adv. Technol.* **21**, 77-95.
- Zare, Y., Shabani, I. (2016). Polymer/metal nanocomposites for biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C.* **60**, 195-203.
- Zhong, S.P., Zhang, Y.Z., Lim, C.T. (2010). Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed Nanobiotechnol.* **2**, 510-525.
- Ziming, S.J., Parr, J.W. (2006). Using nonaqueous emulsions to avoid discoloration reactions. *Cosmetics and toiletries.* **121**, 61-66.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Ayşe Başak ÇAKMEN

Doğum Yeri ve Tarihi: Diyarbakır/1989

Adres: İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü 444280, Malatya/Battalgazi

E-Posta: basak_cakmen@hotmail.com

Önlisans: Siirt Üniversitesi, Siirt MYO, Gıda İşleme Bölümü, Gıda Teknolojisi

Lisans: Dicle Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya A.B.D

1. TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

- 1.1. **Çakmen, A.B.**, Noma, S.A.A., Köytepe, S., Ateş, B., and Yılmaz, İ., 2018: Preparation of Polyurethane in Aliphatic Structure Using Trimethylolpropane Ethoxylate as Crosslinker and Electrospinning Application. 1.Ebat Eurasia Biochemical Approaches ve Technologies Congress, 27-30 October 2018, Antalya, Turkey.
- 1.2. **Çakmen, A.B.**, Noma, S.A.A., Gürses, C., Köytepe, S., Ateş, B., and Yılmaz, İ., 2019: The Preparation of Antibacterial Wound Dressing Materials Containing Allantoin via Electrospinning Method. 2. Ebat Eurasia Biochemical Approaches ve Techonologies Congress, 26-29 October 2019, Antalya, Turkey.
- 1.3. **Çakmen, A.B.**, Noma, S.A.A., Gürses, C., Köytepe, S., Ateş, B., and Yılmaz, İ., 2019: Preparation of Allantoin-Based Wound Dressing Materials to Enhance Wound Healing. Natural 2019, 5. İnternational Eurasian Congress, Natural Nutrition, Healthy Life veSport, 02-06 October 2019, Ankara, Turkey.
- 1.4. Erel, E., **Çakmen, A.B.**, Köytepe, S., Ateş, B., and Yılmaz, İ., 2019: Preparation of the Electrospun Polyurethane/Polycaprolactone Fiber Modified Screen – Printed Carbon Electrodes for Electrochemical Determination of Serotonin. 2. Ebat Eurasia Biochemical Approaches ve Techonologies Congress, 26-29 October 2019, Antalya, Turkey.

2. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

- 2.1. **Çakmen, A.B.**, Köytepe, S., Ateş, B., Gürses, C., and Yılmaz, İ., 2018: Kontrollü Siprofloksasin Salımı Yapan PEG 200 - Tween 40 Temelli Poliüretan Kaplama Materyallerinin Geliştirilmesi. Biomed 2018- TR, 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 15-16 Aralık 2018, İstanbul, Turkey.
- 2.2. **Çakmen, A.B.**, Erel, E., Özcan, İ., Köytepe, S., Ateş, B., and Yılmaz, İ., 2018: Poliimid Modifiye Mwcnt/Screen-Printed Elektrotlar ile Serotoninin Tayini İçin Elektrokimyasal Sensör Geliştirilmesi. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 22-25 Mart 2018, Antalya, Turkey.
- 2.3. Mehteroğlu, E., **Çakmen, A.B.**, Aksoy, B., Balcıoğlu, S., Köytepe, S., Ateş, B., and Yılmaz, İ., 2019: Synthesis of Biocompatible Polyurethane Fibers as Wound Dressing Materials from Steviol Glycosides and Lactose with Electrospinning Method. DRD'2019, İnönü University Congress ve Culture Center, 1-3 July 2019, Malatya, Turkey.
- 2.4. Özcan, İ., **Çakmen, A.B.**, Kuyumcu Savan, E., Ateş, B., Köytepe, S., and Yılmaz, İ., 2018: Glukoz - PEG 200 – Tween Yapılı Poliüretan-Silika Kompozit Membranların Sentezi ve İbuprofen Sensörü Olarak Kullanılması. Biomed 2018- TR, 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 15-16 Aralık 2018, İstanbul, Turkey.

3. TEZLER VE SEMİNERLER

- 3.1. **Yüksek Lisans Seminer Konusu:**“Yara İyileşmesinin Moleküler Mekanizması ve Yara Örtü Materyalleri”, İnönü Üniversitesi, 2018.

4. KATILDIĞI SEMİNERLER, EĞİTİMLER VE ÇALIŞTAYLAR

- 4.1. “Uygulamalı Biyokimya Güncel Konular-3” Eğitim Sertifikası, Biyokimya Lisansüstü Yaz Okulu, 12-14 Temmuz 2017, Aksaray.
- 4.2. “DNA Hasarı, Onarımı ve Tandem Kütle Spektrometrik Değerlendirilmesi” Eğitim Sertifikası, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 5-8 Haziran 2018, İzmir.
- 4.3. “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu, 17-26 Kasım 2017, Malatya.
- 4.4. **Öğretmenlik Sertifikası**, Pedagojik Formasyon Eğitimi, Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi, 02 Şubat 2015, Diyarbakır.
- 4.5. **ISO 9001:2008** Quality Management System Training Certificate, Siirt Üniversitesi, 02 Mayıs 2010, Siirt.
- 4.6. **ISO 22000:2005** Food Safety Management System Training Certificate, Siirt Üniversitesi, 01 Mayıs 2010, Siirt.

5. PROJELER

“Allantoin İçeren Antibakteriyel Özellikte Poliüretan/Polikaprolakton Temelli Yara Örtü Malzemelerinin Elektrospinning Yöntemi ile Hazırlanması ve Uygulanması”, Araştırmacı, **Proje No: IUBAP-FYL-2018-1073**

“Elektrospinning ile Siklodekstrin Temelli Konak-Konuk (Host-Guest) Etkileşimi İçeren Poliüretan Yara Örtü Malzemelerinin Hazırlanması ve Uygulanması”, Araştırmacı, **Proje No: IUBAP-FCD-2017-956**